

Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс
"Інститут монокристалів"
Національна академія наук України
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВОДОЛАЖЕНКО МАРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 547.812+547.814+547.831+547.781+547.83

ДИСЕРТАЦІЯ

**«Однореакторна послідовна взаємодія
1,3-дикарбонільних СН-кислот з N,N-диметилформаміду диметилацеталем
та метиленактивними нітрилами»**

Спеціальність 02.00.03 – «Органічна хімія»

(Хімічні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ М.О. Водолаженко

Науковий керівник:

Горобець Микола Юрійович,

кандидат хімічних наук, старший дослідник

Харків – 2018

АНОТАЦІЯ

Водолаженко М.О. Однореакторна послідовна взаємодія 1,3-дикарбонільних СН-кислот з N,N-диметилформаміду диметилацеталем та метиленактивними нітрилами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – «органічна хімія» (хімічні науки). – Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України»; Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2018.

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 багатокомпонентних реакцій або однореакторних послідовних взаємодій, особливо з використанням поліфункціональних сполук. При одночасному введенні кількох реагентів до реакційної суміші досягти високого ступеню контролю над перебігом процесу та запобігти зниженню його селективності можливо лише при належній оптимізації умов синтезу. Для цього використовуються як класичні методи активації хімічних процесів, так і некласичні, такі як мікрохвильова та ультразвукова активація. Ці методи дозволяють збільшити матрицю варіабельності умов хімічних реакцій, отже, відкривають шляхи для реалізації синтетичного потенціалу реагентів у всіх можливих напрямках. У даній дисертаційній роботі досліджується однореакторна послідовна взаємодія циклічних або ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот, N,N-диметилформаміду диметилацеталу (ДМФДМА) та метиленактивних нітрilів різноманітної будови. Продукти таких взаємодій представляють інтерес, оскільки містять структурні фрагменти, притаманні різноманітним біологічно активним сполукам природного та синтетичного походження. Тому розширення синтетичного потенціалу зазначеної однореакторної послідовної

взаємодії, вивчення ключових стадій досліджуваних перетворень та встановлення будови отриманих сполук є актуальними завданнями.

Мета та завдання дослідження. Дисертаційна робота присвячена встановленню 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 розробці на їх основі нових препаративних методів синтезу різноманітних похідних наступних гетероциклічних систем: 2-піронів, 2-піридонів і бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинів. Розробка ефективних синтетичних підходів для збільшення молекулярного різноманіття гетероциклічних сполук проводилася із використанням однореакторних послідовних взаємодій, поліфункціональних сполук, неklasичних методів активації хімічних процесів та із урахуванням принципів зеленої хімії, а вивчення хімічних перетворень – із використанням кінетичних та квантово-хімічних досліджень.

Взаємодія карбонільних СН-кислот із ДМФДМА та метиленактивними нітрилами відкриває шлях до похідних 2-пірону, 2-піридону і бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридину, незаміщених у четвертому положенні. Використання ДМФДМА дозволяє проводити ці послідовні перетворення в однореакторному форматі. Проміжними сполуками є водорозчинні поліфункціональні 4-ціанобута-1,3-діеноляти. Існуючі дослідження не вичерпують в повному обсязі їх реакційний потенціал, тому деякі напрямки потребують додаткових досліджень. Наявні у літературі приклади синтезу похідних 2-піридону дозволяють отримувати лише вузький набір представників, а прикладів синтезу похідних 2-пірону за цією стратегією у літературі не описано. Також немає єдиного погляду на механізми цих перетворень та підтвердження структури інтермедіатів, утворення яких припускається при синтезі 2-піронів та 2-піридонів. У випадку використання 2-ціанометилбензімідазолу як метиленактивного нітрилу наразі залишається відкритим питання щодо напрямку взаємодії через наявність суперечливих літературних даних, та у частині випадків недостатності доказів структури можливих регіоізомерів.

Гідроліз у кислотному середовищі проміжних 4-ціанобута-1,3-дієнолятів призводить до селективного утворення похідних 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксаміду, для яких було розроблено новий одонореакторний тристадійний метод синтезу. У водному середовищі відбувається активація амідної групи 4-ціанобута-1,3-дієнолятів, внаслідок чого гетероциклізація спрямовується у бік утворення 2-піридон-3-карбонітрилів, а не 2-піридон-3-карбоксамідів, як це відбувається у середовищі ізопропанолу. Це дозволяє селективного отримувати 2-піридон-3-карбонітрили із урахуванням принципів зеленої хімії. Базуючись на проведених кінетичних дослідженнях, було запропоновано можливий механізм цього перетворення та показано, що молекула піперидину бере участь в утворенні перехідного стану.

При застосуванні 2-ціанометилбензімідазолу в якості метиленактивного нітрилу та циклічних СН-кислот селективно утворюються 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціаніди. Вода є оптимальним середовищем для більшості прикладів. Застосування ациклічних β-кетоестерів призводить до зниження регіоселективності. В цьому перетворенні спочатку енамін (продукт взаємодії вихідних β-кетоестерів з ДМФДМА) атакує метиленактивну групу 2-ціанометилбензімідазолу. Далі, при каталізі піперидином, відбувається атака NH-групою бензімідазолу кетогрупи β-кетоестерного фрагменту, з утворенням 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилатів. У присутності більш сильної основи, MeONa, в циклізації беруть участь естерна група та NH-група бензімідазолу, що призводить до утворення 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олатів, які після обробки кислотою дають 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрили.

Згідно запропонованому механізму циклізації 4-ціанобута-1,3-дієнолятів у цільові похідні 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксаміду та можливих побічних 2-піридон-3-карбоксамідів постулюється проміжне утворення 2-іміно-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідів, які є структурними аналогами добре досліджених 2-імінокумарин-3-карбоксамідів. У розчинах у ДМСО 2-імінокумаринам притаманна таутомерія із розкриттям іміно-

піранового циклу та утворенням ациклічного таутомеру. До цього часу залишалися відкритими питання щодо причин, які зумовлюють їх таутомерну поведінку у розчинах та стабільність таутомерних форм. За допомогою квантово-хімічних розрахунків було показано, що тенденції у відносній стабільності 2-імінокумарин-3-карбоксамідів та 2-іміно-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідів однакові, що свідчить про схожу поведінку цих сполук у хімічних перетвореннях. Циклічні іміноформи є значно стабільнішими за відповідні ациклічні у вакуумі, полярних розчинниках без специфічних взаємодій (змодельованих в рамках моделі РСМ) та у розчинниках із слабкими специфічними взаємодіями. Теоретичне моделювання 1:1 комплексів досліджуваних структур із молекулами розчинника показав, що в аліфатичній серії специфічні взаємодії розчинена речовина–розчинник сильніші (особливо класичні водневі зв'язки), а нівелювання ациклічної та іміноформ за енергією більш різке при переході від одного середовища до іншого. Найбільш значний ефект спостерігається для відповідних 1:1 комплексів при урахуванні середовища розчинника (в рамках моделі РСМ). Головним фактором, який є причиною цього та впливає на кількості-ланцюгову таутомерію, є енергія специфічних взаємодій між молекулами розчинника та протонодонорними групами ациклічної та циклічної форм. Найсильніші міжмолекулярні водневі зв'язки утворюються між молекулами ДМСО та гідроксильними групами ациклічних таутомерів та стабілізують ці ізомери в середовищі ДМСО. На противагу, енергія сольватації в середовищі ацетону недостатня для стабілізації відкрито-ланцюгової форми. Тому в цьому середовищі таутомерія не спостерігається.

На основі експериментальних, літературних та розрахункових даних запропоновано механізми досліджуваних перетворень. За відсутності чинників, які б активували амідну групу (середовище води, або присутність основи), проміжні дієноляти циклізуються у похідні 2-імінопіран-3-карбоксаміду, які у воді при кислотному каталізі легко гідролізуються у відповідні 2-пірон-3-карбоксаміди, а за наявності вторинних амінів зазнають атаки основою та піддаються перегрупуванню за типом Дімптоа з утворенням відповідних

2-піридон-3-карбоксамідів. У водному середовищі відбувається активація амідної групи за рахунок збільшення її кислотності, що призводить до утворення N-заміщених 2-піридон-3-карбонітрилів.

Наукова новизна: (1) Систематично вивчено однореакторні послідовні взаємодії циклічних та ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та метиленактивними нітрилами у водному середовищі та показано, що: (а) 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; (б) 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; (в) 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 дають 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрили. (2) 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 таутомерні 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 (3) 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: (а) 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. Розроблені методи дозволяють отримувати 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». (б) Серед синтезованих сполук були знайдені інгібітори SIRT1¹ та протеїн кінази СК2².

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

¹ білок, локалізований у цитоплазмі, ядрі або мітохондрії, який бере участь у таких біологічних процесах, як вуглеводний/ліпідний метаболізм, біогенез мітохондрій, запалення, аутофагія, стрес-резистентність, апоптоз, забезпечення циркадних ритмів і «мовчання» генів. Знижена активність SIRT1 сприяє розвитку інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу, прискореного атеросклерозу.

² Протеїнкіназа СК2 (казеїнкіназа 2) є найпоширенішою плейотропною конститутивно активною протеїнкіназою серину/треоніну. Асоціюється з багатьма порушеннями, такими як серцево-судинні патології, нейродегенерація, запалення, аутоімунні розлади, м'язові захворювання, муковісцидоз, вірусні та паразитарні інфекції, різними видами пухлин та раку.

ABSTRACT

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

– Qualification scientific paper, manuscript.

Thesis for the Candidate Degree in Chemistry: Specialty 02.00.03. – «Organic chemistry» (Chemistry). – State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” National Academy of Science of Ukraine; V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2018.

Relevance and importance. The development of effective synthetic methods (high-technological, universal, simple and eco-friendly), synthesis of new compounds and increasing molecular diversity are the priorities of modern organic chemistry. Powerful tools for these tasks are usage of classical multicomponent reactions or one-pot sequential interactions, especially with application of polyfunctional compounds. When several reagents are added simultaneously into the reaction mixture, only the proper optimization of the reaction conditions can allow a high level of control over the reaction process without decreasing its selectivity. For this purpose, both classical and non classical methods for the activation of chemical processes are used, such as microwave and ultrasonic activation. These methods expand the matrix of the variability for the reaction conditions, opening the way for realization of the reagents' synthetic potential in all possible directions. In this thesis the one-pot sequential interaction of both cyclic and acyclic 1,3-dicarbonyl CH-acids, N,N-dimethylformamide dimethylacetal (DMFDMA) and active methylene nitriles of various structures is investigated. The products of such reactions are of interest because they contain structural fragments inherent to biologically active compounds of natural and synthetic origin. Therefore, the study of the synthetic potential of the mentioned one-pot sequential reaction and the key steps of the investigated transformations, as well as the establishment of the product structures, are topical tasks.

The purpose and tasks of the study. The thesis is devoted to the study of one-pot sequential reactions of cyclic and acyclic 1,3-dicarbonyl CH-acids with DMFDMA and active methylene nitriles (cyanoacetamide, its N-substituted deriva-

tives and 2-cyanomethylbenzimidazole), as well as to the development of new preparative methods for the synthesis of various derivatives i.e. heterocyclic systems such as: 2-pyrone, 2-pyridone and benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridines. The development of effective synthetic approaches for increasing the molecular diversity of heterocycles was carried out using one-pot sequential reactions, polyfunctional compounds, non-classical methods for activation of chemical processes, and taking into account the principles of green chemistry. The study of chemical transformations was made, where appropriate, using kinetic and quantum-chemical studies.

The reaction of carbonyl CH-acids with DMFDMA and active methylene nitriles paves a way to an easy access to 2-pyrone, 2-pyridone and benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives unsubstituted in the fourth position. The usage of DMFDMA allows a one-pot approach for these sequential transformations. Water-soluble polyfunctional 4-cyanobuta-1,3-dienolates are intermediates in the studied transformations. Since existing studies do not exhaust all the aspects of their reactive potential, these areas require additional research. Available in the literature examples of 2-pyridone synthesis allow only the synthesis of a narrow set of representatives, and there are no examples for the synthesis of 2-pyrone derivatives applying this strategy. Also, there is no consensus on the mechanisms of these transformations and the suggested intermediate structures in the synthesis of 2-pyrones and 2-pyridones require confirmations. In the case of 2-cyanomethylbenzimidazole as active methylene nitrile, the question of the direction of this transformation is not solved still owing to the presence of contradictory literature data. There are also not enough evidences for the structure of possible regioisomers in some cases.

An acidic hydrolysis of intermediate 4-cyanobuta-1,3-dienolates leads to the selective formation of 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-chromene-3-carboxamide derivatives, for which a new one-pot three-step synthetic method was developed. The activation of the 4-cyanobuta-1,3-dienolate amide group occurs in the aqueous medium leading to the formation of 2-pyridone-3-carbonitriles, but not of 2-pyridone-3-carboxamides, as it occurs in isopropanol. This allows obtaining 2-pyridone-3-carbonitriles selectively taking into account green chemistry principles. A possible

mechanism for this transformation was proposed based on the performed kinetic studies, and it was shown that piperidine molecule is involved in the transition state.

Application of 2-cyanomethylbenzimidazole as active methylene nitrile and cyclic CH-acids leads to selective formation of 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinoline-6-yl cyanides. Water is an optimal environment for most cases. Application of the acyclic β -ketoesters leads to a decrease of the regioselectivity. Initially, the enamine (the product of β -ketoester and DMFDMA interaction) attacks the methylene group of 2-cyanomethylbenzimidazole. Further, under piperidine catalysis, the NH-group of benzimidazole attacks the keto group of the β -ketoester fragment resulting in 4-cyanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylates. In the presence of a stronger base, i.e. MeONa, the ester group and the NH-group of benzimidazole take part in cyclization leading to the formation of 4-cyanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-1-olates, which after acidic treatment gives 1-hydroxybenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-4-carbonitriles.

Formation of 2-imino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-chromene-3-carboxamides, which are structural analogues of well-known 2-iminocoumarin-3-carboxamides, as intermediates, is postulated according to the proposed mechanism of 4-cyanobuta-1,3-dienolates cyclization into the target 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-chromene-3-carboxamide derivatives and possible by-products 2-pyridone-3-carboxamides. Tautomerism with the opening of the iminopyran cycle and the formation of an acyclic tautomer is characteristic for 2-iminocoumarins in DMSO solutions. Questions about the reasons that determine this behavior in solution and stability of the tautomeric forms remained open till now. With the help of quantum-chemical calculations it was shown that the trends in the relative stability of 2-iminocoumarin-3-carboxamides and 2-imino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-chromene-3-carboxamides are the same. It is proven from the similar behavior of these compounds in chemical transformations. The cyclic iminoforms are much more stable than the corresponding acyclic ones in vacuum, in the polar solvents without specific interactions (modeled by PCM model) and in solvents with weak specific interactions. Calculations of 1:1 complexes of model structures with solvent molecules showed that the solute-solvent

specific interactions (especially classical hydrogen bonds) in the aliphatic series are stronger, while the leveling of acyclic and iminforms by energy is more significant when moving from one medium to another. The most significant effect is observed in the calculation of these 1:1 complexes taking into account the solvent medium (within the PCM model). The energy of specific interactions between solvent molecules and proton-donor groups of acyclic and cyclic forms is the main factor causing and affecting the ring-chain tautomerism. The strongest intermolecular hydrogen bonds are formed between DMSO molecules and the hydroxyl groups of acyclic tautomers that stabilize these isomers in the DMSO medium. By contrast, solvation energy in acetone medium is not sufficient to stabilize the open-chain form. Therefore, the tautomerism is not observed in this medium.

Based on the experimental, literature and calculation data, the mechanisms of the investigated transformations were proposed. In the absence of factors that activate the amide group (e.g., aqueous medium or the presence of base), the initial enolates are cyclized into 2-iminopyran-3-carboxamide derivatives, which in water under acidic catalysis are easily hydrolyzed into the corresponding 2-pyron-3-carboxamides, and, in the presence of secondary amines, are attacked by base and undergo a Dimroth type rearrangement with the formation of the corresponding 2-pyridone-3-carboxamides. In the aqueous medium, the activation of the amide group occurs due to the increase of its acidity, which results in the formation of N-substituted 2-pyridone-3-carbonitriles.

Scientific novelty: (1) A one-pot sequential reaction of cyclic and acyclic 1,3-dicarbonyl CH-acids with DMFDMA and active methylene nitriles in an aqueous medium was systematically studied, and it was shown that: (a) using cyclic 1,3-dicarbonyl CH-acids and cyanacetamide or its N-substituted derivatives in water under acidic catalysis 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-chromene-3-carboxamides are formed selectively, in the absence of acid in aqueous medium the products are N1-substituted 2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carbonitriles; (b) water is the optimal solvent for the most of the cases using cyclic 1,3-dicarbonyl CH-acids and 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)acetonitrile for the selective formation of 4-oxo-1,2,3,4-

tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolin-6-yl cyanides; (c) in the reaction of acyclic β -ketoesters and 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)acetonitrile under piperidine catalysis and microwave heating 4-cyanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridines are formed, and with sodium methoxide at room temperature sodium 4-cyanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-1-olates are formed, which after the treatment with acid gives 1-hydroxybenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-4-carbonitriles. (2) Quantum-chemical modeling of the tautomeric characteristics of 4-cyanobut-1,3-dienolates/2-iminopyranes and the influence of specific interactions with solvent molecules on the relative stability of the tautomers was carried out for vacuum, DMSO, and acetone medium, using 1:1 complexes with a solvent molecule. It is shown that the tautomeric equilibrium of 5,6,7,8-tetrahydro-2-iminopyranes is similar to the one established for 2-iminocoumarines, which allowed us to propose the formation of such iminopyranes as intermediates in heterocyclizations of 4-cyanobuta-1,3-dienolates. (3) General mechanisms of reactions between cyclic and acyclic 1,3-dicarbonyl CH-acids, DMFDMA and active methylene nitriles (cyanacetamide or its N-substituted derivatives and 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)acetonitrile), explaining variety of reactions under different conditions, were proposed.

The practical importance of the obtained results: (a) Based on the study of the one-pot sequential reactions of 1,3-dicarbonyl CH-acids with DMFDMA and cyanoacetamides, preparative methods for the synthesis of 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-chromen-3-carboxamides and 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-chromene-3-carbonitrile derivatives were developed. New methods for the synthesis of 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolin-6-yl cyanides, 4-cyanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylates and 1-hydroxybenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-4-carbonitriles were developed using 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)acetonitrile as active methylene nitrile. The worked out methods allow to obtain the majority of synthesized substances with a purity above 95% without additional purification. In total, 80 compounds not described previously in the literature have been synthesized. The possibility of synthesizing heterocyclic systems of in the 2-pyridone and benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine series using a

"green chemistry" methodology has been considerably expanded. (b) Among the synthesized compounds SIRT1³ and the protein kinase CK2⁴ inhibitors were found.

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 calculations, tautomeric equilibria.

³ It is a protein localized in the cytoplasm, nucleus or mitochondria, it participates in such biological processes as carbohydrate/lipid metabolism, mitochondrial biogenesis, autophagy, stress-resistance, apoptosis, circadian rhythm and "silence" of genes. Reduced activity of SIRT1 promotes the development of insulin resistance, diabetes of type 2 and accelerated atherosclerosis.

⁴ Protein kinase CK2 (casein kinase 2) is the most common pleiotropic constitutively active protein kinase of serine/threonine. It is associated with many disorders, such as cardiovascular pathologies, neurodegeneration, inflammation, autoimmune disorders, muscle diseases, mucoviscidosis, viral and parasitic infections, various types of tumors and cancer.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. Vodolazhenko, M. A.; Mykhailenko, A. E.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. Two-Stage One-Pot Interaction of Acyclic β -Ketoesters, DMFDMA and 2-Cyanomethylbenzimidazole. *Вісник Харківського національного університету. Серія "Хімія"* **2017**, 29 (52), 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.

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

2. Vodolazhenko, M. A.; Mykhailenko, A. E.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. One-Pot Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives in Aqueous Conditions. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, 54, 753-757. Здобувачем розроблено методикку 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.; Gorobets, N. Y. Synthesis of Highly Substituted 2-Pyridones (Microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52 (11), 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. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Zhikol, O. A.; Desenko, S. M.; Shishkin, O. V. A Quantum Chemical Approach Towards Understanding Stability and Tautomerism of 2-Imino-2*H*-pyran Derivatives. *RSC Advances.* **2016**, 6 (57), 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. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Yermolayev, S. A.; Musatov, V. V.; Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. Application of Stable Fused Dienolates for Diversity Oriented Synthesis of 2,5-Dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2H-chromene-3-carboxamides. *RSC Advances*. **2012**, 2 (3), 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)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. Selectivity of One-Pot Interaction of α -Carbonyl CH-acids, DMFDMA and Active Methylene Nitriles, *XVIIIth Interdisciplinary meeting of young researchers and students in the field of chemistry, biochemistry, molecular biology, and biomaterials*, Milovy, Czech Republic, May 14-17, 2018; Řápková, R.; Fusek, M.; Drašar, P., Eds. Czech Chem. Soc. Symp. Ser.: Milovy, Czech Republic, 2018; p 41. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, підготовлено тези та зроблено усну доповідь.*
7. Водолаженко, М. О.; Горобець, М. Ю.; Десенко, С. М. Синтез нових гетероциклічних сполук із бензімідазольним фрагментом, *II Міжнар. наук.-практ. конф. "Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів"*, Харків, Україна, Березень 28-29, 2018; НФаУ: Харків, Україна, 2018; с. 73. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, підготовлено тези.*
8. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Stavniichuk, R. V.; Griniukova, A. V.; Desenko, S. M.; Lipson, V. V. New Heterocycles as Potential Inhibitors of SIRT1, *IX International Conference in Chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9) dedicated to the 100th anniversary of Fedir Babichev*, Kyiv, Ukraine, June 4-9, 2017; Dep. Chem.,

- Taras Shevchenko KNU: Kyiv, Ukraine, 2017; p 181. *Здобувачем розроблено методу синтезу цільових сполук та отримано бібліотеку продуктів, підготовлено тези та стенд.*
9. Водолаженко, М. О.; Горобець, М. Ю. Активація амідної групи водою в однореакторній багатокомпонентній взаємодії 1,3-циклогександіонів, ДМФДМА та ціаноацетамідів, *Всеукраїнська науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих науковців «Актуальні проблеми сучасної хімії»*, Миколаїв, Україна, Квітень 20-22, 2017; НУК: Миколаїв, Україна, 2017; с. 19. *Здобувачем розроблено методу синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, підготовлено тези.*
10. Водолаженко, М. О.; Ставнийчук, Р. В.; Гринюкова, А. В. Нові нітрогеновмісні гетероцикли як потенційні інгібітори SIRT1, *IV Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини»*, ВІМСО 2017, Чернівці, Україна, Квітень 5-7, 2017; «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених: Чернівці, Україна, 2017; с. 53. *Здобувачем розроблено методу синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів та підготовлено тези.*
11. Водолаженко, М. О.; Горобець, М. Ю.; Жикол, О. А.; Михайленко, А. Є.; Десенко, С. М. Шляхи перетворень в однореакторній взаємодії 1,3-дикарбонільних СН-кислот, ДМФДМА та метиленактивних нітрilів, *XXIV Українська конференція з органічної хімії*, Полтава, Україна, Вересень 19-23, 2016; Полтавський національний педагогічний університет ім. В. Г. Короленка: Полтава, Україна, 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.; Водолаженко, М. А.; Горобець, Н. Ю. Селективність и направленности реакции 1,3-дикарбонильных СН-кислот, ДМФДМА и 2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)аценитрила, *Всеукраїнська наукова конференція*

- студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2014» (ХКЧ'14), Харків, Україна, Квітень 22-24, 2014; ХНУ ім. В. Н. Каразіна: Харків, Україна, 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.; Водолаженко, М. А., Трехкомпонентное последовательное однореакторное взаимодействие СН-кислот, ДМФДМА и 2-(1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ил)ацетонитрила. *XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, Харків, Україна, 2014; С. 14. *Здобувачем зроблено внесок у розробку методики синтезу цільових сполук та отримання бібліотеки продуктів, взято участь у підготовці усної доповіді.*
14. Vodolazhenko, M. A.; Laga, A. E.; Gorobets, N. Y.; Zhikol, O. A.; Desenko, S. M. Reactions of 4-Cyanobuta-1,3-dienolates and Products of Their Transformations, *16th JCF-Frühjahrssymposium*, Jena, Germany, Mar 26-29, 2014; JungChemikerForum: 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. Горобець, М. Ю.; Водолаженко, М. О.; Єрмолаєв, С. А.; Джавахішвілі, С. Г.; Десенко, С. М. Трьохкомпонентна однореакторна взаємодія карбонільних СН-кислот, диметилацеталю диметилформаміду та метиленактивних нітрилів, *XXIII Українська конференція з органічної хімії*, Чернівці, Україна, Вересень 16-20, 2013; Чернівецький нац. ун-т: Чернівці, Україна, 2013; Д-29. *Здобувачем розроблено частину методик синтезу цільових сполук та отримано бібліотеки продуктів за розробленими методиками.*
16. Водолаженко, М. О.; Лага, А. Є.; Горобець, М. Ю.; Десенко, С. М. Трьохкомпонентний однореакторний синтез нових гетероциклів з бензімідазольним фрагментом, *XXIII Українська конференція з органічної хімії*, Чернівці, Україна, Вересень 16-20, 2013; Чернівецький нац. ун-т: Чернівці, Україна, 2013; с. 35. *Здобувачем зроблено більшу частину експери-*

- ментальної роботи по розробці методики синтезу цільових сполук та отриманню бібліотеки продуктів, підготовлено та зроблено стендову доповідь.*
17. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Zhikol, O. A.; Desenko, S. M. Transformations of 2-(2-Cyano-2-carbamoyl-1-ethynyl)-3-oxo-1-cyclohexen-1-olates in Water, *15th JCF-Frühjahrssymposium*, Berlin, Germany, Mar 6-9, 2013; JungChemikerForum: 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. Vodolazhenko, M. A.; Laga, A. Y.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. Microwave Assisted Synthesis of Novel Heterocycles with Benzimidazolyl Fragment, *VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2012)*, Kharkov, Ukraine, Nov 12-16, 2012; Ekskluziv Publ.: Kharkov, Ukraine, 2012; P-130. *Здобувачем зроблено внесок у розробку методики синтезу цільових сполук та отримання бібліотеки продуктів, підготовлено та зроблено стендову доповідь.*
19. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Жикол, О. А.; Десенко, С. М. Стабільність таутомерів производних 2-имино-2H-пиран-3-карбоксамидов, *X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, Харків, Україна, Квітень 17-19, 2012; НТК "Інститут монокристалів" НАНУ: Харків, Україна, 2012; с. 9. *Здобувачем виконано більшість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
20. Водолаженко, М. А.; Горобець, М. Ю.; Десенко, С. М. Шляхи перетворень похідних 2-(2-ціановініл)-3-оксоциклогекс-1-енолатів у воді, *XXII Українська конференція з органічної хімії*, Ужгород, Україна, Вересень 20-25, 2010; "Патент": Ужгород, Україна, 2010; с. 84. *Здобувачем розроблено методики синтезу цільових сполук, отримано бібліотеки продуктів, підготовлено та зроблено усну доповідь.*

21. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Жикол, О. А.; Десенко, С. М. Стабільність аннелірованих 2-іміно-2*H*-піран-3-карбоксамідів, *VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, присвячена 55-річчю НТК «Інститут монокристалів» НАН України*, Харків, Україна, Травень 11-14, 2010; НТК "Інститут монокристалів" НАНУ: Харків, Україна, 2010; с. 48. *Здобувачем виконано більшість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
22. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Десенко, С. М. Получение N1-замещенных 2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов в воде, *II Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2010» (ХКЧ'10)*, Харків, Україна, Квітень 19-22, 2010; "Оперативна поліграфія": Харків, Україна, 2010; с. 114. *Здобувачем розроблено методіку синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
23. Vodolazhenko, M. A.; Yermolaev, S. A.; Gorobets, N. Y.; Zhikol, O. A.; Desenko, S. M. Transformations of 2-Cyano-3-(2-hydroxy-6-oxocyclohex-1-enyl)acrylamide Derived Enoles in Presence of Water, *V International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles*, CNCH-2009, Kharkiv, Ukraine, Oct 5-9, 2009; Kharkiv, Ukraine, 2009; P-151. *Здобувачем розроблено методіку синтезу цільових сполук, отримано бібліотеки продуктів, підготовлено та зроблено стендову доповідь.*
24. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Ермолаев, С. А.; Жикол, О. А.; Десенко, С. М. Селективність синтеза 2,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хроменов гідролізом резонансно-стабілізованих енолятов, *VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, Дніпропетровськ, Україна, Червень 1-4, 2009; ДНУ імені Олеся Гончара: Дніпропетровськ, Україна, 2009; с. 9. *Здобувачем розроблено методіку синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, зроблено пе-*

реважну кількість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.

25. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Ермолаев, С. А.; Десенко, С. М. Однореакторний трехстадийний синтез новых производных 2,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2H-хроменов, *Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2009» (ХКЧ'09)*, Харків, Україна, Квітень 21-22, 2009; ХНУ ім. В. Н. Каразіна: Харків, Україна, 2009; с. 104. *Здобувачем розроблено методіку синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, прийнято участь в обговоренні механізмів, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
26. Водолаженко, М. А.; Ермолаев, С. А.; Горобец, Н. Ю.; Десенко, С. М. Синтез новых производных 2-пирона, *I Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Сучасні технології хімічних та харчових виробництв»*, Дніпропетровськ, Україна, Травень 26-29, 2008; ДНУ імені Олеся Гончара: Дніпропетровськ, Україна, 2008; с. 107. *Здобувачем розроблено методіку синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, зроблено переважну кількість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1. ВЗАЄМОДІЯ α -КАРБОНІЛЬНИХ СН-КИСЛОТ ІЗ ПОХІДНИМИ ОРТОМУРАШИНОГО ЕСТЕРУ/АЦЕТАЛЯМИ ФОРМАМІДУ ТА МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ НІТРИЛАМИ (огляд літературних даних)	33
1.1. Методи синтезу 4-ціанобута-1,3-дієнолятів.....	35
1.2. Перетворення 4-ціанобута-1,3-дієнолятів	41
1.3. Синтез похідних 2-пірону	43
1.4. Похідні 2-піридону на основі циклічних та ациклічних α -карбонільних СН-кислот.....	51
1.5. Взаємодія циклічних та ациклічних α -карбонільних СН-кислот із 2-ціанометилбензімідазолом.	66
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	74
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 2,5-ДІОКСО-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2Н-ХРОМЕНУ	76
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	87
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 2,5-ДІОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНІТРИЛУ	88
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	103
РОЗДІЛ 4. ВЗАЄМОДІЯ ЦИКЛІЧНИХ ТА АЦИКЛІЧНИХ α -КАРБОНІЛЬНИХ СН-КИСЛОТ З ДМФДМА ТА 2-ЦІАНОМЕТИЛБЕНЗІМІДАЗОЛОМ	104
4.1. Взаємодія циклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот із ДМФДМА та 2-ціанометилбензімідазолом	105
4.2. Взаємодія ациклічних β -кетоестерів із ДМФДМА та 2-ціанометилбензімідазолом	109
4.3. Дослідження біологічної активності синтезованих сполук	124
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4	126

РОЗДІЛ 5. КВАНТОВО-ХІМІЧНІ РОЗРАХУНКИ ТА МЕХАНІЗМИ РЕАКЦІЙ.....	128
5.1. Реакційна здатність 2-імінокумаринів та їх порівняння із неароматичними похідними 2-іміно-2 <i>H</i> -пірану	129
5.2. Питання стабільності 2-імінокумаринів та їх таутомеризм	133
5.3. Розрахункові деталі	136
5.4. Квантово-хімічні розрахунки	137
5.4.1 Верифікація моделі та вплив молекул розчинника ДМСО на модельні структури	137
5.4.2. Порівняння з іншим розчинником: ацетон	145
5.4.3. Аналіз специфічних взаємодій	146
5.4.4. Механізми досліджуваних перетворень	150
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5	151
РОЗДІЛ 6. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	153
6.1 Умови визначення фізико-хімічних характеристик синтезованих сполук та проведення спектрометричних вимірювань	153
6.2 Умови проведення мікрохвильових експериментів	154
6.3 Проведення кінетичних досліджень	154
6.4 Розрахункові методи та програми	156
6.5 Синтез вихідних сполук	156
6.6 Синтез похідних 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2 <i>H</i> -хромену	157
6.7 Синтез N1-заміщених 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилів	169
6.8 Синтез 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2- <i>a</i>]хінолін-6-ілціанідів	174
6.9 Синтез 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2- <i>a</i>]піридин-2-карбоксилатів... ..	177
6.10 Синтез похідних 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2- <i>a</i>]піридин-1-олатів та 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2- <i>a</i>]піридин-4-карбонітрилів	180
ВИСНОВКИ.....	185
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	187

ДОДАТОК 1. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	221
ДОДАТОК 2. ТАБЛИЦІ З РЕЗУЛЬТАТАМИ КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ РОЗРАХУНКІВ	228

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ЯМР	ядерний магнітний резонанс
ЯМР ^1H	ядерний магнітний резонанс на ядрах ^1H
ЯМР ^{13}C	ядерний магнітний резонанс на ядрах ^{13}C
ІЧ-спектроскопія	інфрачервона спектроскопія
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
РХ-МС	рідинна хроматографія з мас-спектрометричним детектором
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ЯЕО	ядерний ефект Овергаузера
НМВС	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (гетероядерна кореляція з протонами через 2-3 зв'язки)
НМҚС	Heteronuclear Single Quantum Correlation (гетероядерна одноквантова кореляція)
АРТ	Attached Proton Test (тест на приєднані протони)
МW	мікрохвильове опромінення
US	ультразвукове опромінення
ДМФDMA	N,N-диметилформаміду диметилацеталь
ДМСO	диметилсульфоксид
СК2	казеїнкіназа 2
SIRT1	Sirtuin 1 (NAD-залежна деацетилаза сіртуїн-1, білок, який у тілі людини кодується геном SIRT1)
EWG	електроноакцепторний замісник
ЯМР (1D та 2D)	ядерний магнітний резонанс (одно- та двовимірний)
ДМСO- d_6	дейтерований диметилсульфоксид
м.ч.	мільйонні частки
EI	Electron Impact Ionization (електронна іонізація, або іонізація улектронним ударом, найбільш поширений у мас-спектрометрії метод іонізації сполук у газовій фазі)
к.т.	кімнатна температура

ДМФА	диметилформа́мід
EtOH	етанол
<i>i</i> -PrOH	ізопропанол
DEEMM	діетилетоксиметиленмалонат
ν	частота коливань, cm^{-1}
c	синглет
d	дублет
t	триплет
m	мультиплет
шс	уширений синглет

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Розробка ефективних синтетичних методів (високотехнологічних, якомога більш універсальних, простих та екологічно безпечних), одержання нових сполук та збільшення молекулярного різноманіття – пріоритетні задачі сучасної органічної хімії. Потужними інструментами для їх розв’язання є застосування класичних багатокомпонентних 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 неklasичні 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 однореакторні послідовні взаємодії циклічних або ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот, N,N-диметилформаміду диметилацеталю (ДМФДМА) та метиленактивних нітрילів 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 НТК "Інститут монокристалів" НАНУ і виконувалась у межах наступних НДР: «Дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокомпонентних 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 некласичних 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 нітрilів) та умов проведення різних стадій процесу на селективність і направленість взаємодій;
- визначити чинники, за допомогою яких можна скерувати реакцію у напрямку утворення похідних 2-пірону, 2-піридону 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 нітрילів (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 (¹H, ¹³C, ЯЕО, двовимірна ЯМР спектроскопія), мас-спектрометрія, РХ-МС, ВЕРХ, елементний аналіз; квантово-хімічні розрахунки.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше:

- систематично вивчено одnoreакторні 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 таутомерні рівноваги 5,6,7,8-тетрагідро-2-імінопіранів аналогічні відомим для 2-імінокумаринів, що дозволило обґрунтовано припустити проміжне утворення таких імінопіранів у якості 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-піридонового 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 за консультації при систематизації отриманих результатів квантово-хімічних розрахунків, к.б.н. В. І. Мусатову за вимірювання ЯМР спектрів, к.х.н. Д. С. Софронову за реєстрацію ІЧ спектрів (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»), к.х.н. О. В. Ващенко за реєстрацію мас-спектрів та к.х.н. В. В. Ващенку за допомогу при роботі з приладами ВЕРХ (Університет науки і технологій, м. Гон-

конг, Спеціальний адміністративний округ, Китай), співробітникам компанії «Укроргсинтез» М. А. Нечаєву та к.х.н. О. В. Борисову за вимірювання РХ-МС, ЯМР ^{13}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.), «15th JCF-Frühjahrssymposium» (м. Берлін, Німеччина, 2013 р.), XXIII Українській конференції з органічної хімії (м. Чернівці, 2013 р.), «16th 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», BIMCO 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 кон-

ференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2018 р.), XVIIIth Interdisciplinary meeting of young researchers and students in the field of chemistry, biochemistry, molecular biology, and biomaterials (м. Мілови, Чеська Республіка, 2018 р.).

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.

РОЗДІЛ 1. ВЗАЄМОДІЯ α -КАРБОНІЛЬНИХ СН-КИСЛОТ ІЗ ПОХІДНИМИ ОРТОМУРАШИНОГО ЕСТЕРУ/АЦЕТАЛЯМИ ФОРМАМІДУ ТА МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ НІТРИЛАМИ

(огляд літературних даних)

В сучасній органічній хімії широко використовуються багатокомпонентні реакції (у класичному або однореакторному послідовному форматі) для розробки методів синтезу нових низькомолекулярних «подібних до ліків» молекул.¹⁻⁴ Дуже ефективним є використання в таких перетвореннях поліфункціональних сполук, завдяки наявності у їх будові кількох функціональних груп. При ретельному підборі та контролі умов синтезу такий підхід дозволяє селективно отримувати декілька хемотипів індивідуальних речовин з обмеженого набору доступних вихідних реагентів.⁵⁻¹⁵ Завдяки поліфункціональності вихідних сполук продукти реакцій також можуть містити функціональні групи, які здатні до подальших перетворень. Окрім традиційних підходів застосування неklasичних методів активації хімічних процесів дозволяє більш ретельно керувати селективністю досліджуваних перетворень, знаходити нові напрямки взаємодії, і таким чином в більшому обсязі реалізовувати хімічний потенціал реагентів.

Одним з прикладів таких багатокомпонентних реакцій є реакція Ганча, яка вперше була описана у 1881 році.¹⁶ За класичної схеми, при циклоконденсації естерів β -кетокислот з альдегідами та амоніаком або β -амінокротоновим естером в спиртах з подальшим окисненням проміжного дигідропіридину утворюються піридини.¹⁷ Також відомо про проведення такого перетворення в однореакторному форматі з використанням води як розчинника та ароматизацією проміжних 1,4-дигідропіридинів у піридини під дією FeCl_3 , MnO_2 або KMnO_4 (Схема 1.1).¹⁸

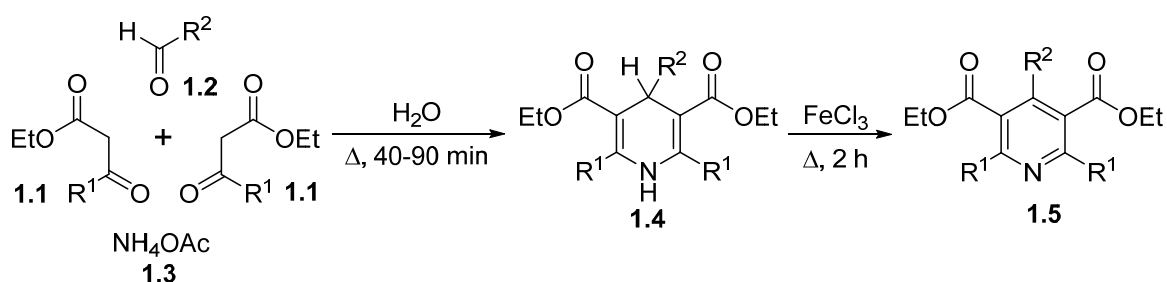


Схема 1.1

На часі є розробки модифікацій реакції Ганча, що представлені, наприклад, однореакторною¹⁹⁻²⁴ або послідовною²⁵ взаємодією альдегідів із метил або етил ціаноацетатом та α -карбонільними СН-кислотами у присутності ацетату амонію, як джерела Нітрогену. В протилежність класичній реакції Ганча, проміжні 3,4-дигідропіридин-2(1*H*)-они зазвичай не виділяються. Вважається, що вони окиснюються киснем повітря. Тим не менш, в роботі Faiddallah та ін.²⁶ повідомляється про виділення таких інтермедіатів. Використання мікрохвильової активації дозволяє вводити до реакції аліфатичні аміни або ацетат амонію, що суттєво підвищує різноманітність продуктів конденсації (Схема 1.2).^{17, 27}

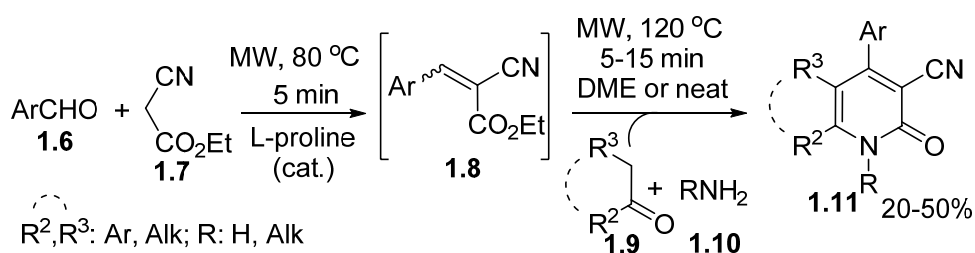


Схема 1.2

Альтернативним варіантом цього методу є застосування малондинітрилу²⁸ або метиленактивних амідів,²⁹ при цьому немає необхідності використовувати аліфатичні аміни або ацетат амонію.

Наступною модифікацією такого підходу, яка дозволяє запобігти проміжній стадії окиснення та одразу виділяти гетероароматичні сполуки, є однореакторна послідовна взаємодія циклічних або ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот **1.12**, ДМФДМА **1.14** та метиленактивних нітрilів **1.13** (Схема 1.3). На відміну від попередніх перетворень, така взаємодія дає можливість отримувати 2-піридини, незаміщені у 4-му положенні. Інтермедіатами цього процесу є поліфункціональні 4-ціанобута-1,3-дієноляти, методика отримання яких описана у роботі Єрмолаєва С.А. та співавторів.³⁰ Дослідження їх реакційної здатності показало, що вони є проміжними сполуками в багатьох реакціях гетероциклізації з утворенням різноманітних похідних 2-піридону **1.16** та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридину **1.18**.³⁰⁻³⁴ В залежності від умов реакції можливо селективно отримувати продукти тієї чи іншої спрямованості.

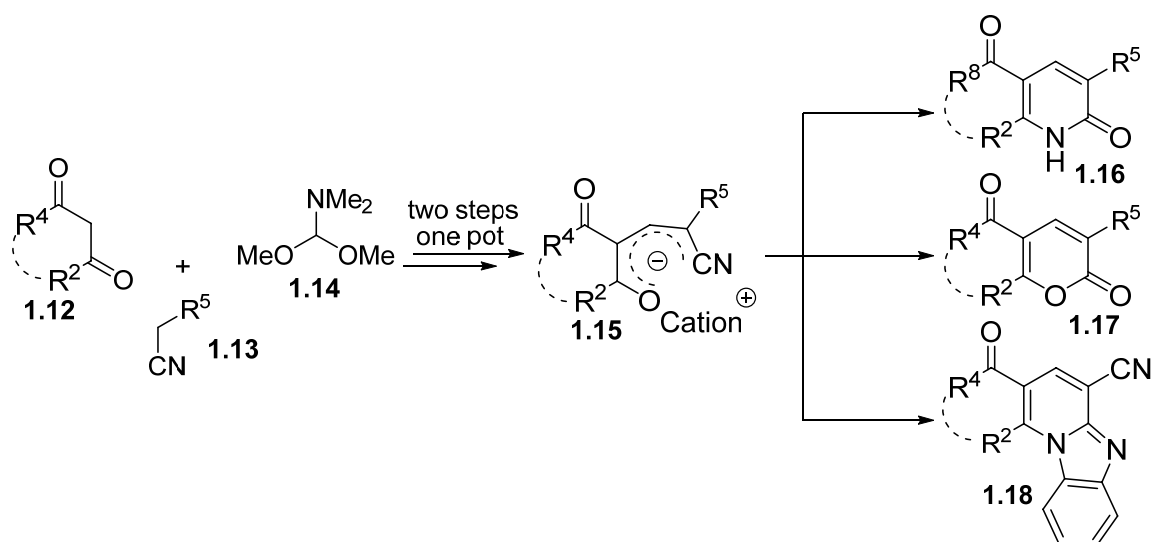


Схема 1.3

Не зважаючи на кількість існуючих досліджень, вони не вичерпують в повному обсязі весь реакційний потенціал 4-ціанобута-1,3-діенолятів. Також відомо, що такі єноляти можуть бути гідролізовані у похідні 2-пірону **1.17**, але цей напрямок досліджений недостатньо. Цікавим фактом є й те, що ці інтермедіати є водорозчинними. Крім того, в існуючих роботах як метиленактивні нітрили використовувалися переважно N-заміщені ціаноацетаміди.

У зв'язку з метою дисертаційної роботи у літературному огляді описано методи синтезу 4-ціанобута-1,3-діенолятів та відомі у літературі напрямки їх циклізації, а також розглянуто питання їх стабільності. Систематизовано наявні дані стосовно формування 2-піронових, 2-піридонових та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинових систем з утворенням єнолятів в якості інтермедіатів та схожі методи, обговорено описані у літературі концепції та припущення відносно механізмів утворення таких гетероциклів, а також наведено приклади відомих біологічноактивних сполук, які містять 2-піронові, 2-піридонові та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинові структурні фрагменти.

1.1. Методи синтезу 4-ціанобута-1,3-діенолятів

Вихідними сполуками для синтезу 4-ціанобута-1,3-діенолятів є єнаміни **1.1.1** та метиленактивні нітрили **1.13**. У свою чергу єнаміни **1.1.1** є продуктами взаємодії СН-кислот **1.9** із одновуглецевими синтонами (C1-електрофілами), в

якості яких можуть виступати ортоформіати або їх азотисті похідні. У реакції α -карбонільних СН-кислот **1.9** та етилформіату у комбінації з діетиламіном у дві стадії утворюються кетоснаміни **1.1.2** ($R = Et$). Коротшим шляхом до кетоснамінів **1.1.2** ($R = Me$) є використання реагенту Бредереку $((Me_2N)_2CHOt-Bu)$, аналогу ДМФДМА **1.14** (Схема 1.4). Також можливо використовувати ортоформіати у комбінації з амінами.³⁵ ДМФДМА **1.14** може швидко вступати в реакцію з циклічними 1,3-дикетонами вже при кімнатній температурі (в той час як для ациклічних потрібні більш високі температури) з утворенням ключових кетоснамінів **1.1.1** (Схема 1.4).^{32, 36}

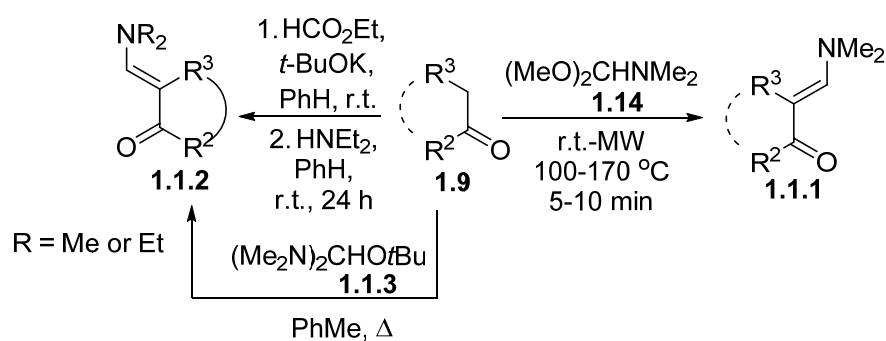


Схема 1.4

Слід зазначити, що метиленактивні нітрили також можуть реагувати з ДМФДМА³² або ортоформіатами³⁷⁻⁴⁰ (Схема 1.5). При цьому, якщо R^5 є електроноакцепторним замісником, енаміни **1.1.4** мають дуже низьку реакційну здатність. Вірогідно, через спряження сильної електроно-донорної аміногрупи та двох електроноакцепторних замісників зв'язок $C=C$ енамінів **1.1.4** має порівняно менший подвійний характер, ніж ізольований зв'язок $C=C$, що і є стабілізуючим фактором.⁴¹⁻⁴² Це обмеження знімається, якщо замісник R^5 це нейтральний феніл Ph,⁴⁰ або у випадку етоксиметиленових нітрילів **1.1.7** (завдяки присутності менш електронодонорної EtO-групи замість NMe_2 ⁴²), які утворюються з етилортоформіату та N-заміщених ціаноацетамідів в оцтовому ангідриді при кип'ятінні.³⁸⁻³⁹ Крім того, на відміну від енамінів **1.1.1**, етоксиметиленові похідні **1.1.8** необхідно виділяти та очищати перед введенням у наступну стадію взаємодії, тому при їх використанні неможливо проводити реакцію в одnoreакторному форматі.

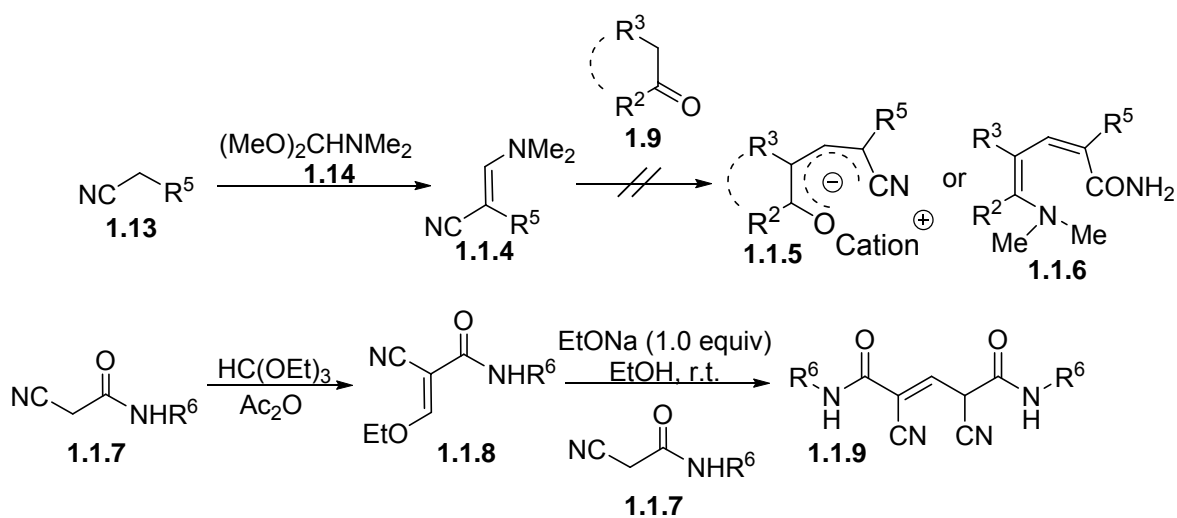


Схема 1.5

Таким чином, перевагами ДМФДМА є більша реакційна здатність за ортоформіати, можливість отримувати енаміни **1.1.1** (Схема 1.4), які є поліфункціональними сполуками, одностадійно у реакції із СН-кислотами **1.9** та вводити їх у наступні перетворення без виділення, тобто реалізовувати одnoreакторні послідовні взаємодії. До недоліків ДМФДМА відноситься низька реакційна здатність енамінів **1.1.4** отриманих за участі нітрilів **1.1.3**.

При взаємодії енамінів **1.1.1** з метиленактивними нітрилами **1.1.3** в присутності основи в м'яких умовах можуть бути виділені продукти кінетичного контролю – 4-ціанобута-1,3-дієноляти **1.1.10** (Схема 1.6). Вони також є поліфункціональними сполуками та можуть легко вступати у подальші гетероциклізації. Як реакційні центри в цих молекулах можуть виступати енольний фрагмент, подвійний зв'язок, ціаногрупа та катіон, якщо це катіон вторинного амонію, а також додатковий реакційний центр може знаходитися у заміснику R^5 , в залежності від його будови.^{30-34, 43-45}

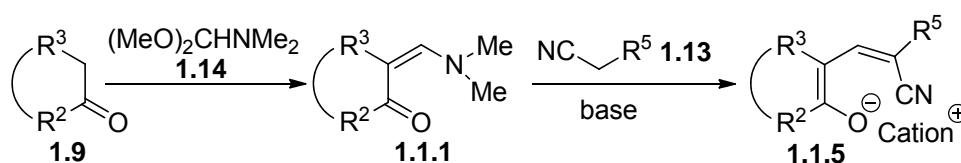


Схема 1.6

Суттєвий вплив на стабільність сполук **1.1.5** має природа замісників у положеннях 1 та 2. Циклічний фрагмент $\text{R}^2\cdots\text{R}^3$ стабілізує такі еноляти, що дозволяє виділити їх з реакційної суміші.

Так, у роботі Горобця Н.Ю. та ін.³² описано синтез солей **1.1.13**, **1.1.16** та **1.1.19** (Схема 1.7) із циклічними фрагментами $R^2 \cdots R^3$. У якості вихідних кетонів було використано карбо- або гетероциклічні циклічні 1,3-дикетони.⁴⁶⁻⁴⁷ З літературних даних відомо, що СН-кислотність циклічних кетонів вище, ніж ациклічних. Так, наприклад, для ацетилацетону $pK_a(\text{ДМСО}) = 13.3$,⁴⁸ для дімедону $pK_a(\text{ДМСО}) = 11.2$,⁴⁸ а для незаміщеного 1,3-циклогександіону $pK_a(\text{ДМСО}) = 10.3$.⁴⁶ А значить можна припустити, що кислотність циклічних 4-ціанобута-1,3-дієнолів буде вища за кислотність відповідних ациклічних похідних, що й може бути стабілізуючим чинником.

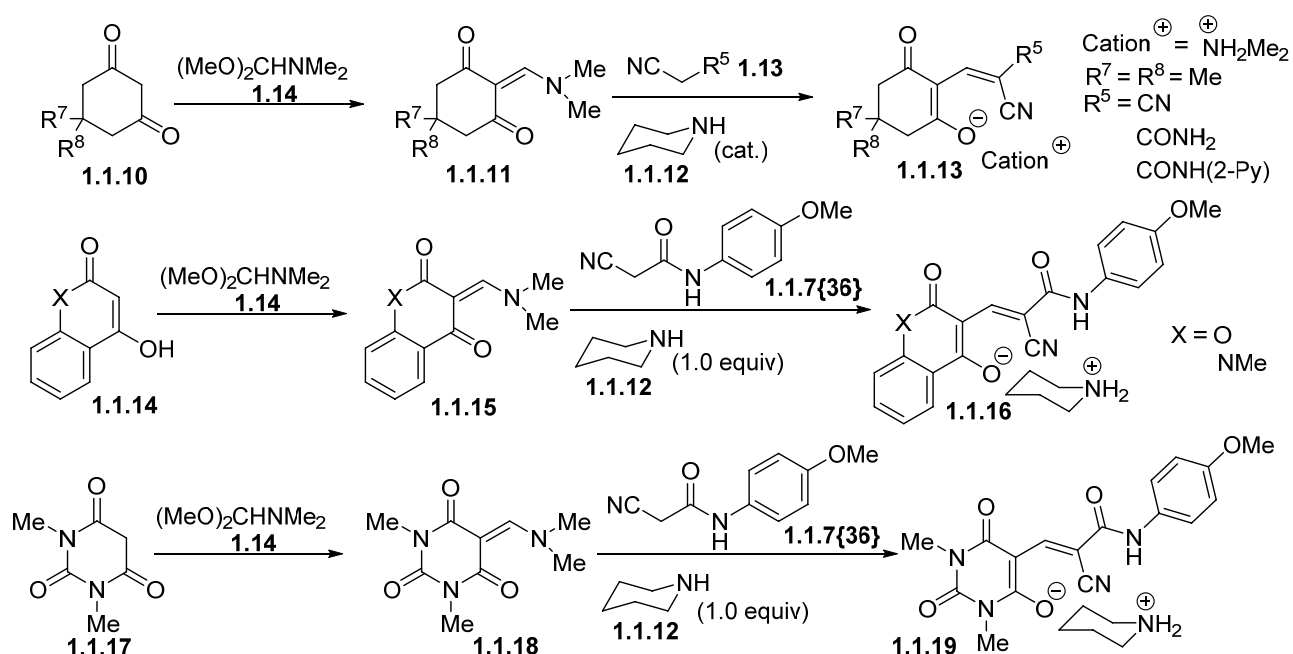


Схема 1.7

Відсутність циклічного фрагменту $R^1 \cdots R^2$ призводить до утворення амідів, а не енолятів, як проміжних сполук в синтезі гетероциклічних продуктів. У роботах L. Mosti та ін.⁴³⁻⁴⁵ було описано проміжне утворення енолятів **1.1.5** ($\text{Cation}^{\oplus} = \text{Me}_2\text{H}_2\text{N}^{\oplus}$, Схема 1.8) у синтезі 2-піридонів **1.1.22** тільки у разі використання циклічних кетонів. У той час як ациклічні кетони перетворюються на 2-піридини через утворення амідів **1.1.6** (Схема 1.8).

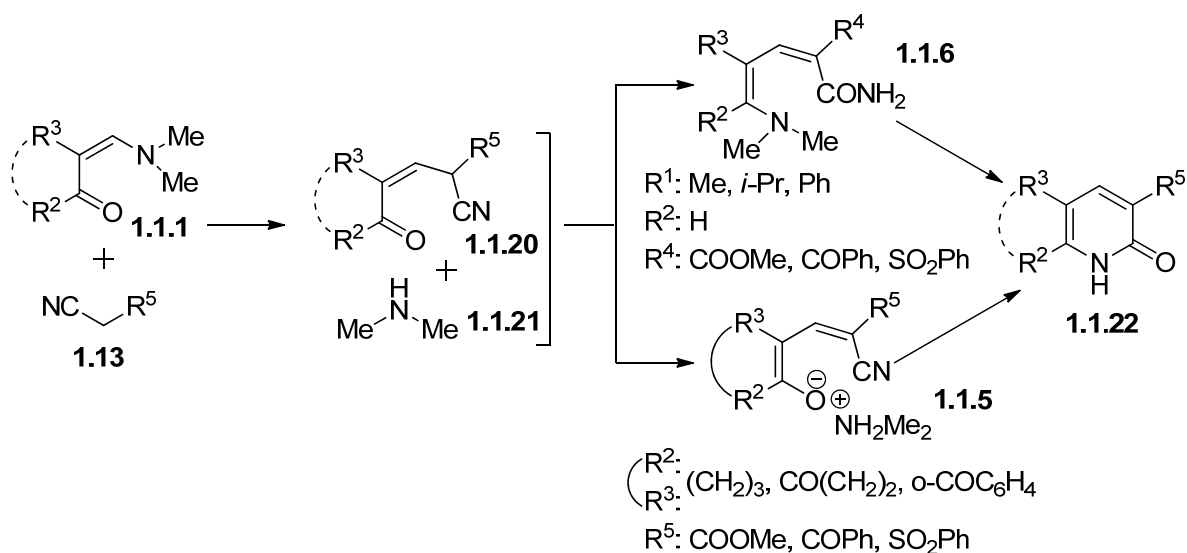


Схема 1.8

На продовження цих робіт у нашій науковій групі була розроблена методика синтезу 2-(2-ціано-2-карбамоїл-1-етеніл)-5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексен-1-олатів **1.1.23**, заміщених в амідній групі (Схема 1.9),³⁰ та досліджена взаємодія енаміну **1.1.27**, отриманого з ацетону та ДМФДМА, з малондинітрилом **1.1.28** (Схема 1.11).⁴⁹ Єрмолаєв С.А. та Горобець Н.Ю. із співавторами³⁰ показали, що еноляти **1.1.23** можна отримувати однореакторно при кімнатній температурі (Схема 1.9). На першій стадії відбувається взаємодія циклічних 1,3-циклогександіонів **1.1.10** та ДМФДМА **1.14** без розчинника з утворенням поліфункціональних енамінів **1.1.11**. На другій стадії в реакцію вводяться N-заміщені ціаноацетаміди **1.1.7**, які з енамінами **1.1.11** в присутності основи утворюють солі **1.1.23**. В якості катіону може виступати катіон лужного металу або вторинного амонію в залежності від використаної основи на стадії синтезу сполук **1.1.23**. Варіабельні замісники R^7 та R^8 вводяться до енолятів **1.1.23** з 1,3-циклогександіонів **1.1.10**, заміщених у п'ятому положенні, а варіабельний замісник R^6 – з ціаноацетамідів **1.1.7** (він може бути аліфатичним, ароматичним, гетероциклічним або Гідрогеном).

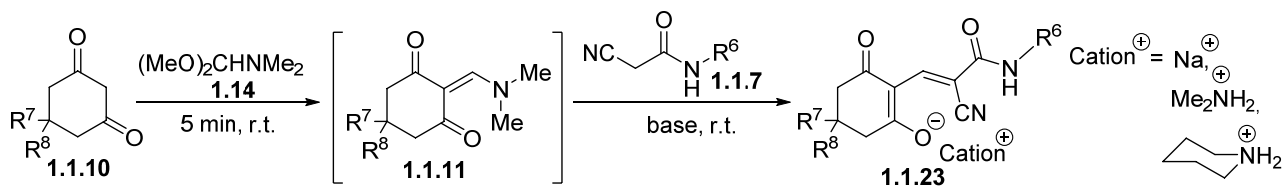


Схема 1.9

За своєю будовою солі **1.1.23** є резонансно-стабілізованими єнолятами. За допомогою методу рентгеноструктурного аналізу було показано (Рис. 1.1), що їм властива резонансна стабілізація за рахунок участі в спряженні не тільки єнольного фрагменту та кетогрупи, а й 2-ціано-2-карбамоїл-1-етенільного фрагменту.³⁰

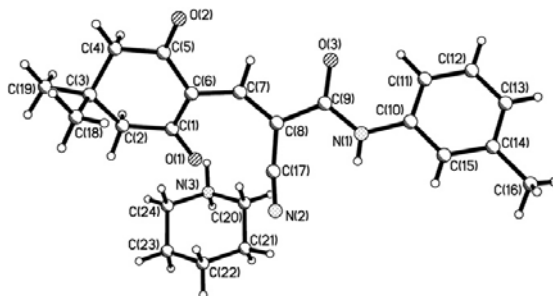


Рис. 1.1 Структура солі **1.1.23{3}** ($R^7=R^8=Me$, $R^6=3-Me-C_6H_4$) за даними рентгеноструктурного аналізу³⁰

На Схемі 1.10 зображено резонансні структури, які дають найбільший вклад, згідно з даними рентгеноструктурного аналізу.³⁰

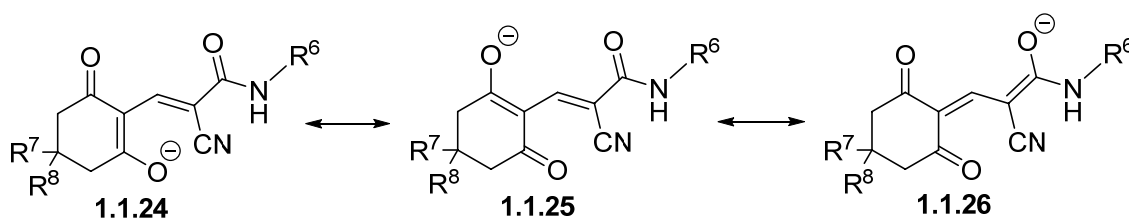


Схема 1.10

А взаємодія єнаміну **1.1.27**, отриманого з ацетону та ДМФДМА, з малондинітрилом **1.1.28** призводить до утворення сполуки **1.1.29**, яка в кислотному середовищі перетворюється на 2-піридон **1.1.30** (Схема 1.11).

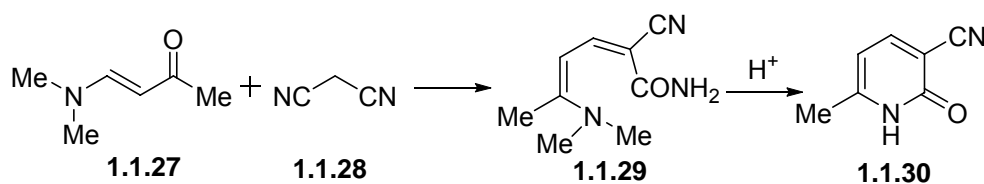


Схема 1.11

Структура сполуки **1.1.29** була доведена методом рентгеноструктурного аналізу.⁴⁹

Поліфункціональні інтермедіати **1.1.23** є проміжними сполуками в багатьох реакціях синтезу гетероциклічних сполук з єнамінів **1.1.11** та мають високу реакційну здатність. У подальші перетворення їх можна вводити однореак-

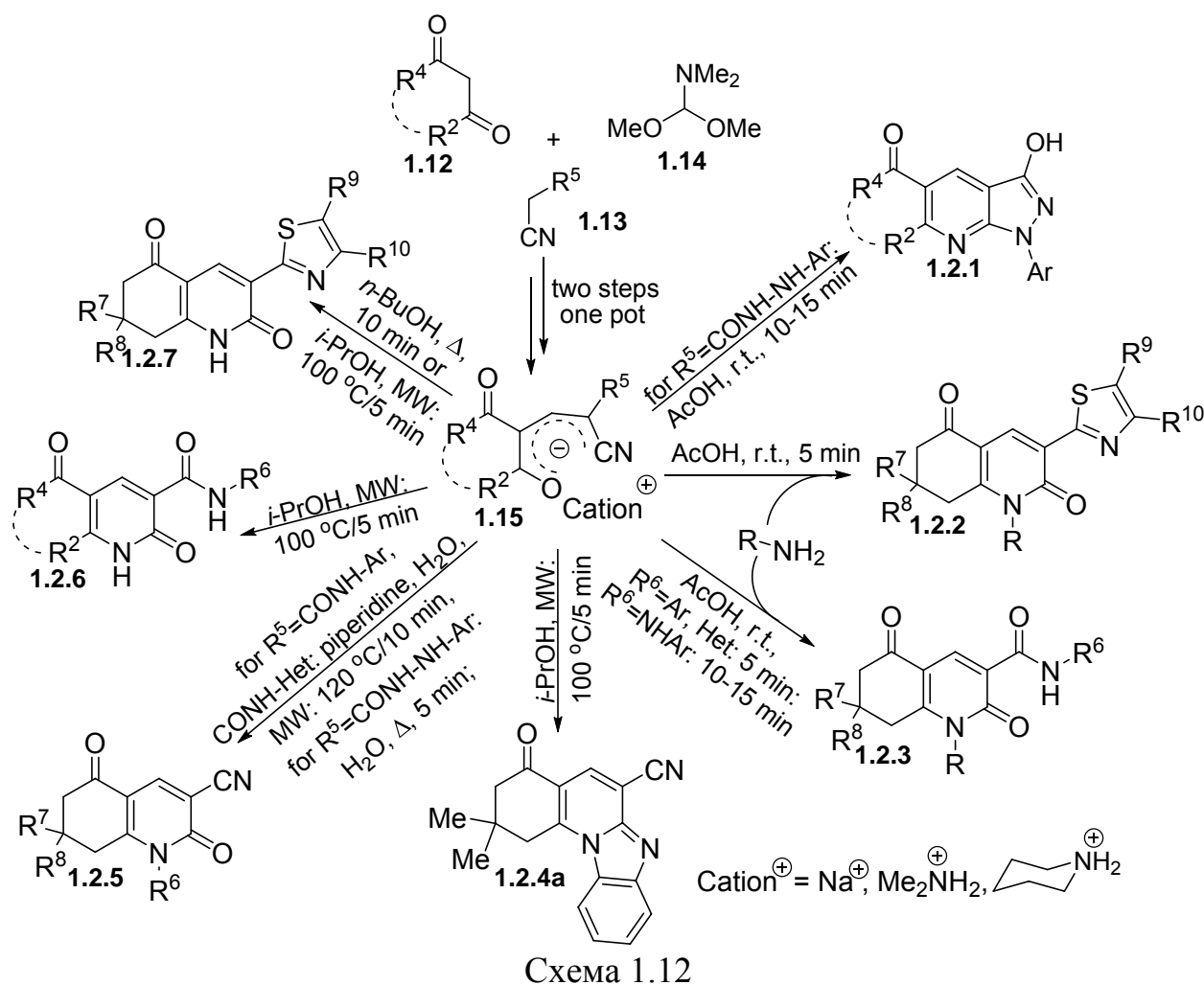
торно, але часто для більш точної розробки препаративних умов синтезу або їх застосування у реакціях з іншими реагентами, необхідно виділяти сполуки **1.1.23**. Перетворення цих солей, описані в літературі, буде розглянуто в наступному підрозділі.

1.2. Перетворення 4-ціанобута-1,3-дієнолятів

Результат реакції між кетоснамінами і ціаноацетамидами значною мірою залежить від структурних аспектів вихідних сполук та умов синтезу. Як вже зазначалося, у більш м'яких умовах можливо виділення³⁰ проміжних дієнолятів **1.15** (Схема 1.12), а в більш жорстких – однореакторне отримання продуктів їх циклізацій. Саме на цій стадії найбільш суттєво виявляється варіабельність напрямків гетероциклізацій у залежності від природи замісників R^2 , R^4 , R^5 та умов реакції. Так, якщо $R^5 = \text{CONHR}^6$ (єноляти **1.1.23**, Схема 1.9), то при проведенні циклізації в умовах мікрохвильового опромінення в присутності надлишку основи та невеликої кількості води утворюються N-заміщені 3-ціано-2-піридини **1.2.5**³³ (Схема 1.12, $R^6 = \text{Ar}$). Автори стверджують, що в таких умовах відбувається активація амідної групи, яка реагує з єнольним фрагментом.³³ В умовах мікрохвильового опромінення, але без надлишку основи, ціаногрупа взаємодіє з єнольним фрагментом з утворенням похідних 2-піридону із амідною групою в третьому положенні **1.2.6**.³² При цьому утворення 2-піридонів відбувається селективно тільки якщо катіоном є катіон диметиламмонію або піперидинію.⁵⁰ При взаємодії єнолятів **1.1.23** із первинними амінами в оцтовій кислоті при кімнатній температурі утворюються похідні N-заміщеного 2-піридону із амідною групою в третьому положенні **1.2.3**.³⁰ Реакційними центрами при такому перетворенні виступають ціаногрупа та єнольний фрагмент солі **1.1.23** та аміногрупа первинного аміну.

У випадку, коли замісник R^5 це заміщений тiazольний фрагмент, відома циклізація єнолятів **1.15** у похідні 2-піридону із 3-тіазолільним фрагментом у третьому положенні **1.2.7** (структурно схожі на піридини **1.2.6**).³¹ Можливо проведення реакції утворення піридонів **1.2.7** однореакторно в спиртовому се-

редовищі як при термічному, так і при мікрохвильовому нагріванні. Якщо виділити еноляти **1.15** з 3-тіазольним замісником, то їх циклізація в продукти **1.2.7** відбувається в кислотному середовищі при кип'ятінні в оцтовій кислоті.³¹ А при взаємодії цих енолятів із первинними амінами в оцтовій кислоті при кімнатній температурі утворюються похідні N-заміщеного 2-піридону із 3-тіазолільним фрагментом у третьому положенні **1.2.2**.³¹ Реакційними центрами, як і у випадку утворення похідних **1.2.3**, є ціаногрупа та енольний фрагмент солі **1.15** та аміногрупа первинного аміну.



Також досліджено перетворення енолятів **1.15** із заміщеним гідразиним фрагментом ($R^5 = \text{NHNHR}$).³⁴ При кип'ятінні в оцтовій кислоті на масляній бані відбувалося утворення продуктів **1.2.1** з невеликими виходами. У водному середовищі при кип'ятінні на масляній бані утворюються N-заміщені 3-ціанопіридини **1.2.5** ($R^6 = \text{NH-Ar}$). А в оцтовій кислоті при кімнатній темпера-

турі взаємодія ізольованих єнолятів із первинними ароматичними амінами призводить до утворення сполук типу **1.2.3** із $R^6 = \text{NHAr}$.

Крім того, опубліковано одиничний приклад застосування 2-ціанометилбензімідазолу як метиленактивного нітрилу в форматі одnoreакторного послідовного синтезу. В цьому випадку під дією мікрохвильового опромінення утворюється похідне бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридину **1.2.4a**.³²

Із описаних вище перетворень єнолятів **1.15** можна побачити, що ці поліфункціональні інтермедіати мають багато шляхів реалізації свого синтетичного потенціалу. При належному контролі реакційних умов можна керувати напрямком циклізації та селективно отримувати той чи інший продукт. Крім того, описані трансформації не відображають увесь реакційний потенціал єнолятів **1.15**. Як зазначено вище (Схема 1.3), у кислотному середовищі такі солі можуть гідролізуватися у похідні 2-пірону. В наступному підрозділі будуть розглянуті описані в літературі підходи до формування 2-піронових систем.

1.3. Синтез похідних 2-пірону

Існує багато природних⁵¹⁻⁵⁸ та синтетичних^{56, 59-60} гетероциклічних сполук із широким спектром біологічної активності, які містять 2-піроновий фрагмент. Серед них відомі як токсини та пестициди,⁵⁹ тератогени та канцерогени,⁵² так і сполуки, яким властива аналгетична, м'яка седативна, спазмолітична, міорелаксанта,⁵⁹ антибактеріальна^{51, 56, 59} та антиоксидантна⁵⁶ дія. Деякі з них можуть застосовуватися проти раку⁵¹⁻⁵² та хвороби Альцгеймера,⁵¹ бути інгібіторами ВІЛ⁵¹ та викликати апоптоз через активацію каспаз.^{53-55, 57-58, 60}

У плодах інжиру та деяких овочах зустрічається природний фурукумарин (8-метоксипсорален **1.3.1**), який можна використовувати для лікування одного з різновидів раку крові (Т-кліткової лімфоми).⁶¹ Такий метод має назву фотофотолізу та базується на специфічній сорбційній взаємодії кумарину з ДНК Т-лімфоцитів та фотоопроміненні комплексу, який при цьому утворюється. У роботі С.Р. Ridley⁶² описано сполуки **1.3.2**, **1.3.3**, яким притаманна протиракова активність, тому можуть використовуватися при лікуванні лейкемії. Похідним

2-пірону **1.3.4a** та **1.3.4b** властива заспокійлива та болезаспокійлива дія (Рис 1.2).⁶³

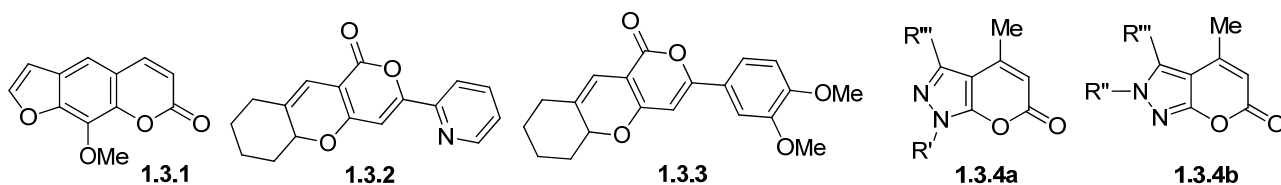


Рис. 1.2 Будова похідних 2-пірону із протираковою, заспокійливою та болезаспокійливою активністю

Деяким сполукам з групи 4-гідроксикумаринів притаманна виражена антикоагулянтна дія. На їх основі створено лікарські препарати, які застосовуються при лікуванні тромбозів: неодикумарин **1.3.5**, фепромарон **1.3.6**, синкумар.⁶⁴ Варфарин **1.3.7**, відомий антикоагулянт крові, є ефективнішим за аспірин при лікуванні атрії, розріджуючи кров та суттєво знижуючи ризик інфаркту (Рис 1.3).⁶¹

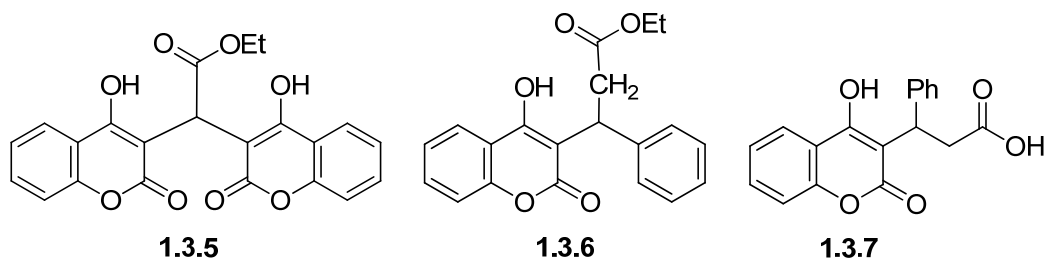


Рис. 1.3 Будова похідних 2-пірону із антикоагулянтною дією

Міксопіронін В **1.1.6** – продукт метаболізму бактерії *Mucosoccus fulvus* Mx 150 – є ефективним антибіотиком (Рис 1.4),⁶⁵ інгібітором бактеріальної ДНК-залежної РНК-полімерази. Він є перспективним лікарським препаратом для лікування туберкульозу, який може вирішити проблему перехресної резистентності *Mycobacterium tuberculosis*.

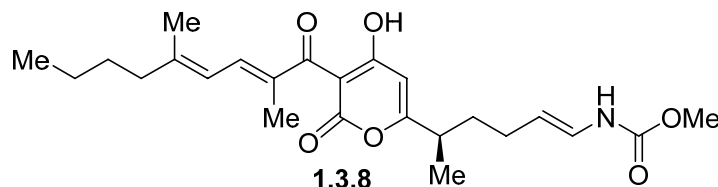


Рис. 1.4 Будова Міксопіроніну В **1.1.6**

Також відомо кілька синтетичних (сполука **1.3.9**)⁶⁶ та природних (сполуки **1.3.10**, **1.3.11**)⁶⁷ похідних, яким притаманна протидіабетична активність (Рис 1.5).

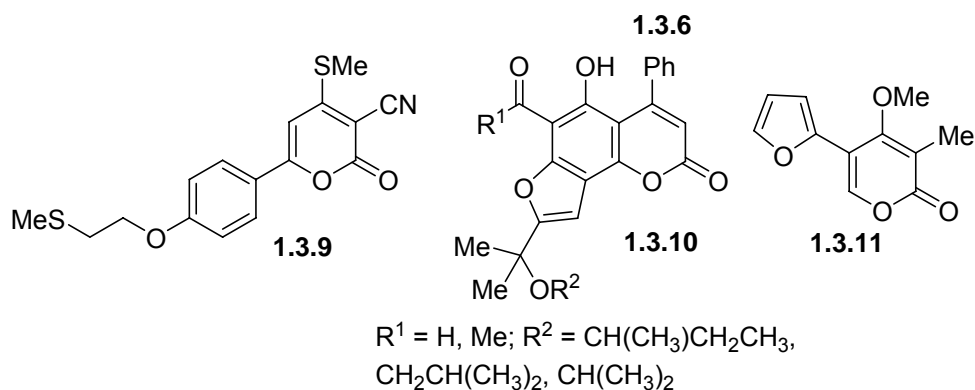
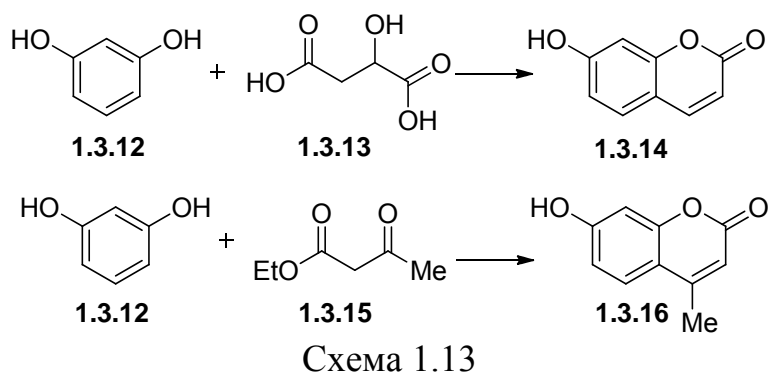
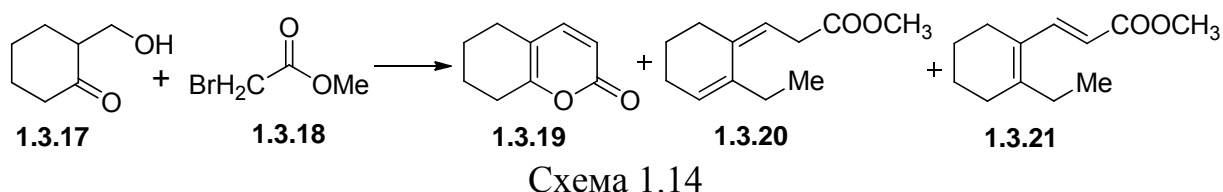


Рис. 1.5 Будова похідних 2-пірону із протидіабетичною активністю

Завдяки такій різноманітності біологічної активності 2-піронових систем питання їх синтезу завжди викликали інтерес дослідників. Існує велика кількість як давно відомих (наприклад, реакція Пехмана), так і сучасних методів синтезу похідних 2-пірону. При конденсації фенолів **1.3.12** з яблучною кислотою **1.3.13** або з естерами β -кетоникислот **1.3.15** в присутності концентрованої сірчаної кислоти (реакція Пехмана, Схема 1.13) утворюються похідні кумарину **1.3.14** та **1.3.16**.⁶⁸



У реакції між 2-(гідроксиметил)циклогексаноном **1.3.17** і метиловим естером бромцтової кислоти **1.3.18** у сухому ефірі в присутності гранульованого цинку утворюється дві основні фракції, які можна розділити перегонкою.⁶⁹ Більш низькокипляча фракція являє собою 5,6,7,8-тетрагідрокумарин **1.3.19**, а більш висококипляча – суміш двох ненасичених естерів **1.3.20** та **1.3.21** (Схема 1.14).



Із нових методів отримання похідних 2-пірону розглянемо найбільш близькі до досліджуваної у даній дисертаційній роботі однореакторної послідовної взаємодії 1,3-дикарбонільних СН-кислот, ДМФДМА та метиленактивних нітрilів, особливо ті, які відбуваються із проміжним утворенням енолятів.

Wolfbeis із співавторами⁷⁰ описав постадійний синтез 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідрокумаринів **1.3.23**. При конденсації 1,3-циклогександіонів **1.1.10** з триетоксіметаном і похідними сечовини утворюються 2-уреїдометиленциклогексан-1,3-діони **1.3.22** (Схема 1.15). Отримані продукти вводяться у реакцію з активними ацетонітрилами **1.13** в присутності сильної основи (бензилтриметиламонію гідроксиду, Triton В, або *трет*-бутилату калію). Продуктами є еноляти **1.1.13**, які після виділення гідролізуються під дією водного розчину соляної кислоти з утворенням 5-оксо-5,6,7,8-тетрагідрокумаринів **1.3.23**.

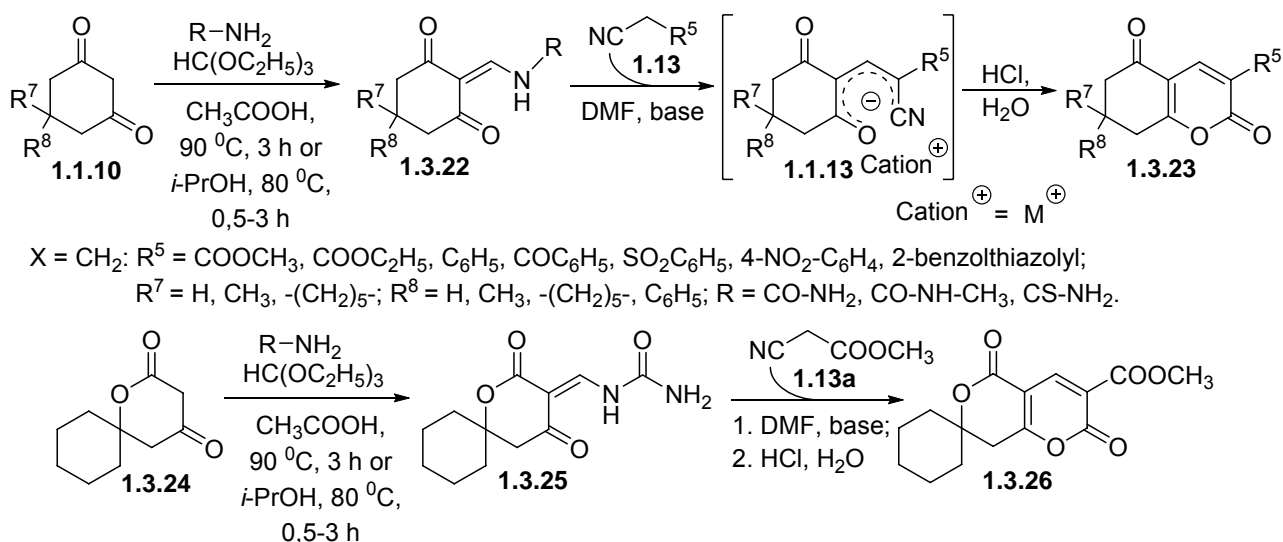


Схема 1.15

До цієї реакції авторам статті не вдалося ввести інші ортоєфіри, окрім триалкоксиметанів. Але вводилися різні можливі 1,3-циклогександіони та нітрilні компоненти, окрім малонодинітрила. На першій стадії енаміни **1.3.22** про-дукуються з використанням комбінації триетоксіметану та похідних сечовини (Схема 1.15). Описаний підхід не може бути застосований для ефективного збільшення різноманіття оксо-5,6,7,8-тетрагідрокумаринів **1.3.23** через його низьку атомну ефективність та необхідність виділення проміжних енамінів **1.3.22**. А при використанні незаміщеного 1,3-циклогексанліону **1.1.10b** для досягнення

задовільного виходу пірону **1.3.23** було необхідно виділяти відповідний єнолят **1.1.13** ($R^7 = R^8 = H$, $R^5 = COOCH_3$, $M^+ = K^+$).

У групі Mosti були отримані деякі з таких похідних 2-пірону в якості домішок (див. Розділ 1.4, Схема 1.26).⁴³

У роботі Bellassoued-Fargeau та співавторів⁷¹ досліджено взаємодію метиленактивних нітрилів із конденсованими монокетосенамінами. Єнамінони **1.3.29** утворюються при дії вторинних амінів (в цьому випадку пірролідіна) на β -формілкетони **1.3.28**, які є продуктом формілювання кетонів **1.3.27** (Схема 1.16). Встановлено, що з єнамінами **1.3.29** не реагують діетилмалонат та етиловий естер ацетооцтової кислоти. Обов'язковою умовою є наявність нітрильної групи, яка активує реагенти **1.13**. Продуктами реакції є трициклічні похідні 2-пірону **1.3.31**. Реакція відбувається в умовах основного каталізу етилатом натрію в толуолі (метод А) або тритоном В (гідроксид бензилтриметиламмонію) в суміші диметилформаמידу та метанолу (метод В). При каталізі етилатом натрію в толуолі були виділені в кристалічному стані інтермедіати **1.3.30**, які у кислотному середовищі гідролізуються до α -піронів **1.3.31** (Схема 1.16). Автори зазначають, що основа, яка використовується, повинна бути досить сильною, щоб сформувати аніон метиленактивного нітрилу **1.13**, але її надлишок інгібує реакцію з єнаміном **1.3.29**. Коли сполука **1.13** являє собою естер ціанооцтової кислоти, продуктами циклізації інтермедіатів аналогічних **1.3.30** є похідні 2-пірону з естерною групою у третьому положенні. Це говорить про те, що у циклізації бере участь нітрильна група. Але автори не дійшли остаточного висновку, відбувається гідроліз ціаногрупи на першій стадії взаємодії чи циклізація у пірон відбувається через проміжне утворення циклічного іміноестеру (структура цього естеру не наводиться). Утворення піридину або циклізація за участю естерної групи не спостерігалася у жодному з випадків. Якщо сполука **1.13** є малонодинітрилом ($R^5 = CN$), ціаногрупа, яка не приймає участь у циклізації, зберігається лише частково, переважно гідролізуючись до амідної ($R^5 = CN$ гідролізується до $R^{13} = CONH_2$).

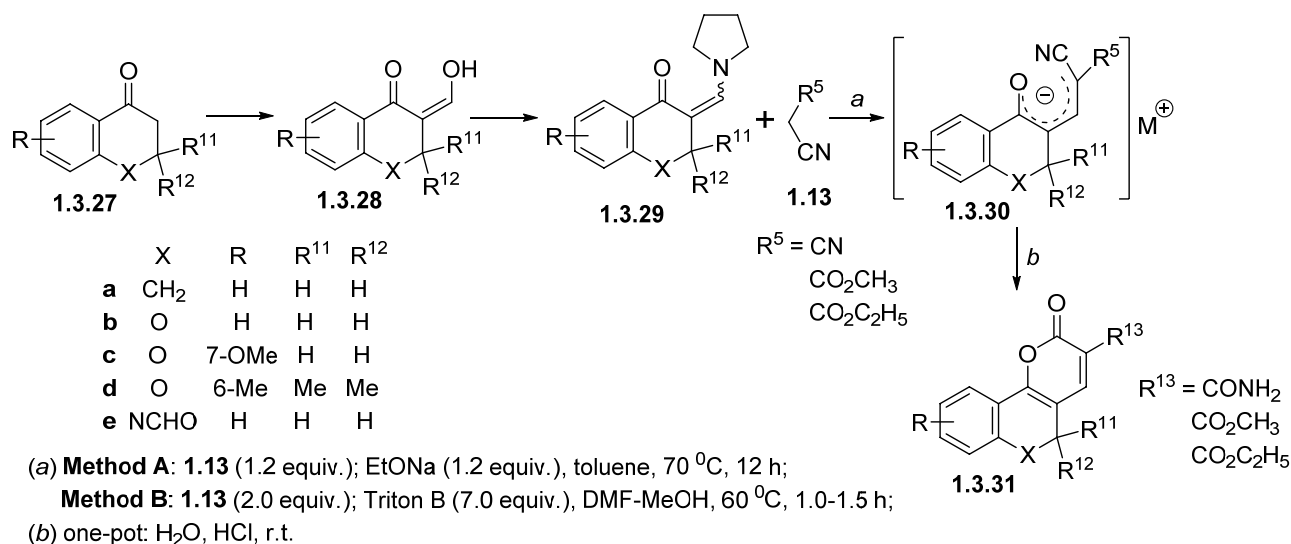


Схема 1.16

У роботі Abdel-Megid M.⁷² отримано неанельовані похідні 2-пірону **1.3.35**, які містять піридазиновий фрагмент. Кип'ятінням кетону **1.3.32** із ДМФДМА **1.14** в ксилолі протягом 6 годин було отримано єнамінон **1.3.33**, який виділявся перед проведенням другої стадії. Його реакція із гіппуровою кислотою **1.3.34** протікає в оцтовій кислоті при кімнатній температурі протягом 48 годин з утворенням 2-піронів **1.3.35** (Схема 1.17).

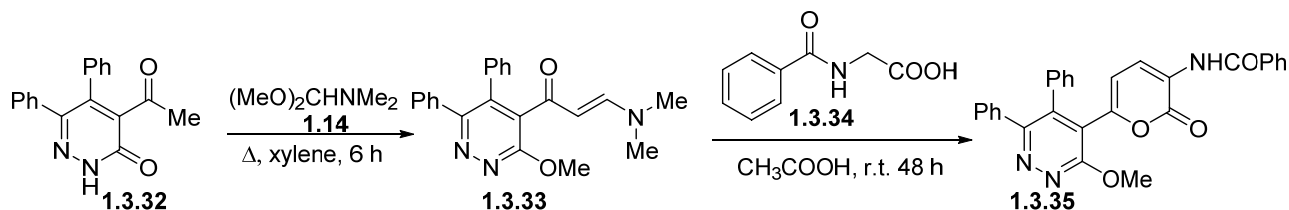


Схема 1.17

При перемішуванні 1,3-циклогександіонів **1.1.10** з ациклічними β-кетоестерами **1.3.36**⁷³ у кислотному середовищі при кімнатній температурі утворюються похідні 5,6,7,8-тетрагідро-5-оксокумарина **1.3.37** (Схема 1.18).

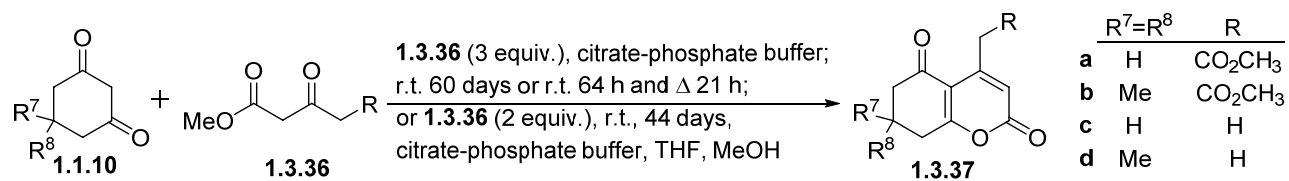


Схема 1.18

Цікаво, що перемішування незаміщеного 1,3-циклогександіону **1.1.10b** з ацетооцтовим естером **1.3.38a** при кімнатній температурі в кислотному середовищі дає лише незначну кількість похідного 5,6,7,8-тетрагідро-5-оксокумарину

1.3.37c, а основним продуктом реакції є похідне 1,2,3,4,5,6,7,8-октагідро-9-метил-1,8-діоксоксантену **1.3.39** (Схема 1.19).⁷³

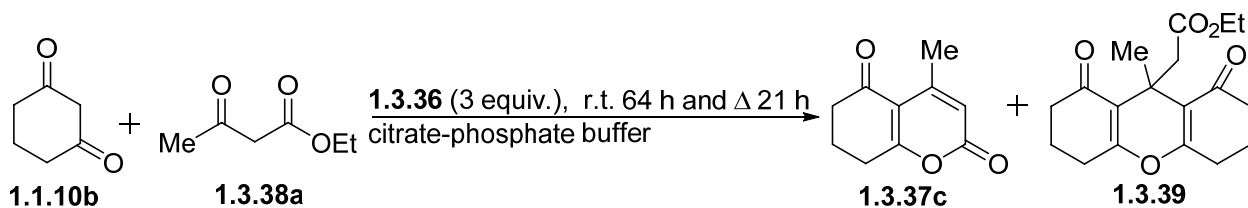


Схема 1.19

При нагріванні в оцтовій кислоті 1,3-циклогександіонів **1.1.10** із заміщеними 3-(N,N-диметиламіно)-2-гідроксіпропеноатами **1.3.40** (Схема 1.20) утворюються похідні 5,6,7,8-тетрагідро-5-оксокумарину **1.3.41**.⁷⁴⁻⁷⁵

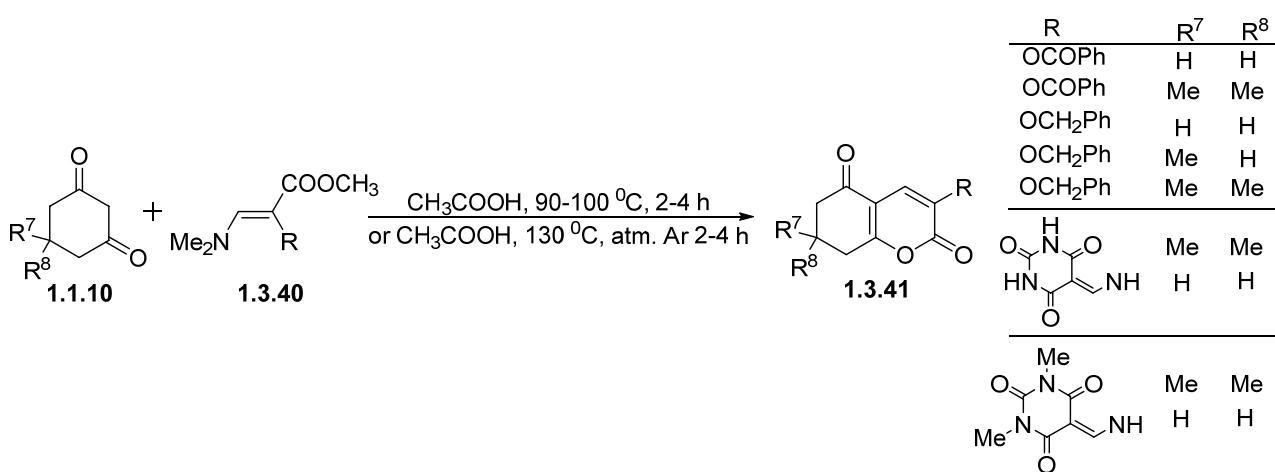


Схема 1.20

У роботі V. Кере із співавторами⁷⁶ описано спосіб отримання похідних 2-пірону (Схема 1.16) виходячи з 1,3-дикарбонільних сполук **1.12** (ациклічних 1,3-дикетонів і β -кетоестерів, циклічних 1,3-дикетонів і гетероциклічних 1,3-діоксосполук), N-ацилгліцинів **1.3.42** і одновуглецевих синтонів (триетилортоформіату, діетоксиметилацетату, ДМФДМА, триметилортоформіату) в оцтовому ангідриді або в окремих випадках у суміші оцтового ангідриду та оцтової кислоти. В залежності від обраних вихідних реагентів та умов реакції можливо отримувати продукти різної природи (Схема 1.21). При використанні незаміщеного 1,3-циклогександіону, дімедону, 5-метил-1,3-циклогександіону, барбітурової кислоти, 1,3-диметилбарбітурової кислоти та 1,3-індандіону реакція проводилася у класичному багатоконпонентному форматі (реакційна суміш нагрівалася при температурах від 75 до 100 °C в залежності від природи N-

ацилгліцину). У випадку 1,3-циклопентандіону й метилового та етилового ацетоцтових естерів в залежності від природи N-ацилгліцинів і одновуглецевих синтонів реакція проводилася або також у класичному багатокомпонентному форматі, або однореакторно послідовно у дві стадії. Спочатку реагували одновуглецевий синтон та дикарбонільна сполука (при температурах 75-80 °С), а потім до реакційної суміші вводилися N-ацилгліцини (реакційна суміш нагрівалася при температурах від 75 до 100 °С в залежності від природи N-ацилгліцину). Тож умови проведення реакції суттєво залежать від активності вихідних 1,3-дикетонів по відношенню до C1-синтонів. Крім того, температура проведення реакції також залежить від природи N-ацилгліцину та повинна бути достатньо високою для утворення *in situ* відповідного похідного оксозолону. Більшість продуктів реакції були отримані із виходами від 7 до 42%, тільки шість представників – із виходами 55-68%.

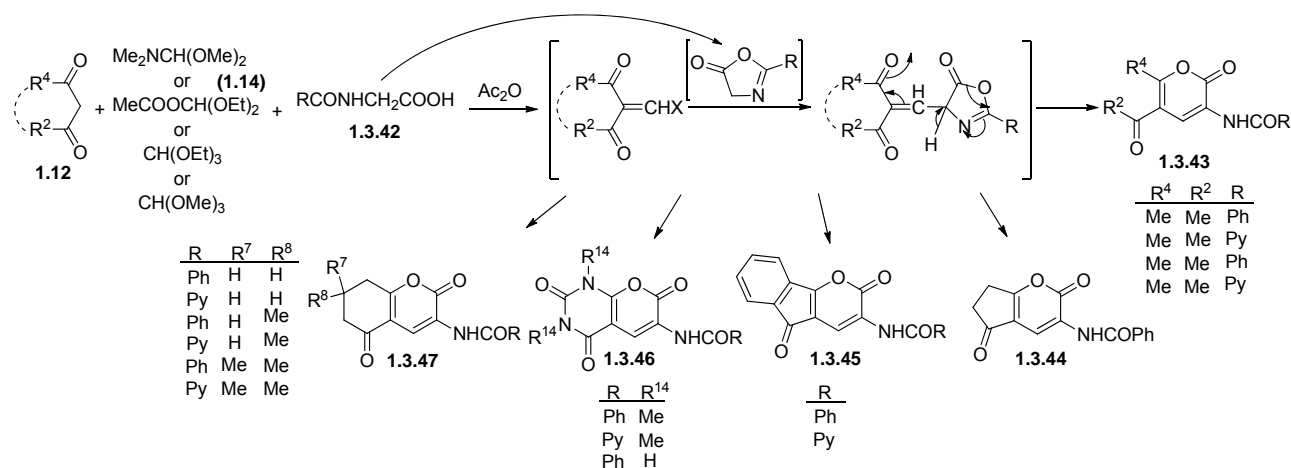


Схема 1.21

В результаті взаємодії сполуки **1.3.48** з фенілацетонітрилом **1.3.49** у присутності гідроксиду натрію в диметилсульфоксиді при кімнатній температурі після нейтралізації соляною кислотою була виділена проміжна сполука **1.3.50**, яка після кип'ятіння у концентрованій соляній кислоті та нейтралізації NaHCO_3 перетворювалася на похідне 3-феніл-2-пірону **1.3.52** (Схема 1.22).⁷⁷ У випадку, коли $\text{R}^{15}=\text{R}^{16}=\text{OMe}$, утворюється суміш сполук **1.3.52** і **1.3.53**. Автори припускають проміжне утворення похідного 2-імінопірану **1.3.51**, але не наводять жодного обговорення або підтвердження цього припущення.

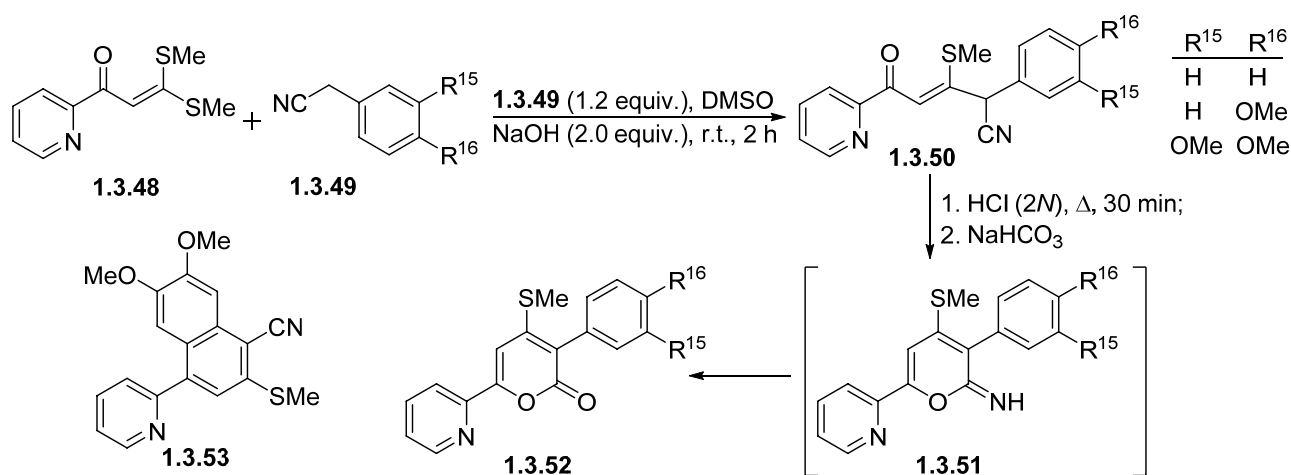


Схема 1.22

Наведені вище приклади синтезу похідних 2-пірону або дозволяють отримувати лише вузький набір представників таких сполук, або містять певні обмеження щодо варіації структури вихідних сполук. Умови проведення реакцій часто сильно залежать від природи реагентів, у частині випадків спостерігаються дуже низькі виходи продуктів реакцій. Крім того, досить низька різноманітність замісників у третьому положенні 2-піронового циклу. У роботах, в яких припускається проміжне утворення солей енолятів або 2-імінопіранів, на жаль, не має достатнього підтвердження або обговорення структури цих інтермедіатів.

У наступному підрозділі будуть розглянуті методи синтезу 2-піридонів та приклади їх похідних із відомою біологічною активністю.

1.4. Похідні 2-піридону на основі циклічних та ациклічних α -карбонільних СН-кислот

Високий попит на структурну різноманітність під час пошуку нових ліків викликає великий інтерес до хімії 2-піридонів.⁷⁸⁻⁸¹ Серед них є багато природних та синтетичних біологічноактивних сполук.⁸² Так, наприклад, такі синтетичні похідні 2-піридону, як мілрінон та амрінон (рис. 1.6), є кардіотонічними засобами нестероїдної та неглікозидної природи.⁴⁴⁻⁴⁵

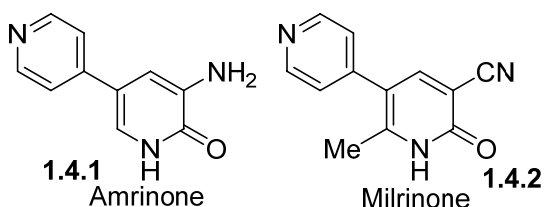


Рис. 1.6 Будова амрінону **1.4.1** та мілрінону **1.4.2**

Було знайдено, що синтетичний піридон **1.4.3** (рис. 1.7) є специфічним нуклеозидним інгібітором зворотньої транскриптази вірусу імунодефіциту людини ВІЛ-1.⁸³ Також відома серія феніламіноімідазо[4,4-*h*]ізохінолін-9-онів **1.4.4** (рис. 1.7), які є потужними інгібіторами тирозинкінази p56lck.⁸⁴ Ці сполуки потенційно можуть бути використані для лікування аутоімунних захворювань.

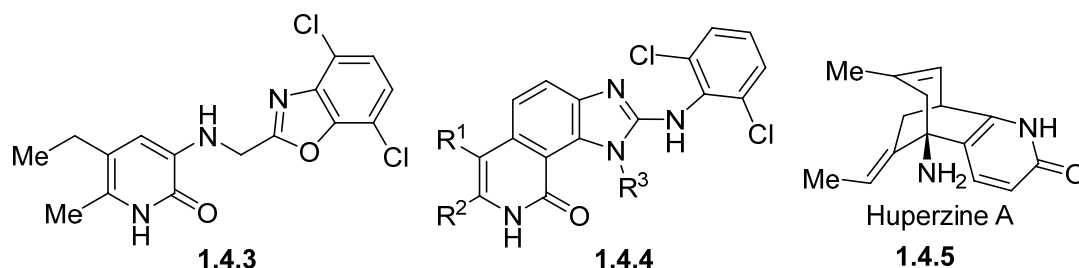


Рис. 1.7 Будова похідних 2-піридоноу **1.4.3**, **1.4.4** та Huperzine A **1.4.5**.

Інший препарат, Huperzine A **1.4.5** (рис. 1.7), є потужним зворотнім інгібітором ацетилхолінестерази. Завдяки чому він є важливим психотерапевтичним агентом для покращення пізнавальної функції у пацієнтів, які страждають хворобою Альцгеймера. Ця сполука може бути виділена із трав сімейства Баранцевих. Через його високу ефективність у роботі Kozikowski A.P. та співавторів⁸⁵ було синтезовано ряд аналогів Huperzine A та досліджено зв'язок між структурою та активністю таких сполук.

Природному пентациклічному алкалоїду Камптотецину **1.4.6** (Camptothecin, СТР, рис. 1.8), який був виділений з екстрактів китайського дерева *Camptotheca acuminata* групою Wall M.E. у 1966 році, притаманна вражаюча активність проти лейкемії та різноманітних солідних пухлин.⁸⁶⁻⁸⁷ Він також показав потужну антиретровірусну активність у дозах, які добре переносяться клітиною. Це могло стати початком нового напрямку у хіміотерапії СНІДу, але ця сполука викликала важкі токсичні реакції, тому клінічні випробування були

припинені, натомість було розпочато роботи з синтезу аналогів та дослідження взаємозв'язка між їхньою структурою та активністю.⁸⁸⁻⁹⁵ У 1981 році вченими з Центру дослідження раку Фредеріха був виділений Фредерікаміцин А **1.4.7** (рис. 1.8), який є новою сполукою-лідером для хіміотерапії ракових захворювань людини.⁹⁶⁻⁹⁷

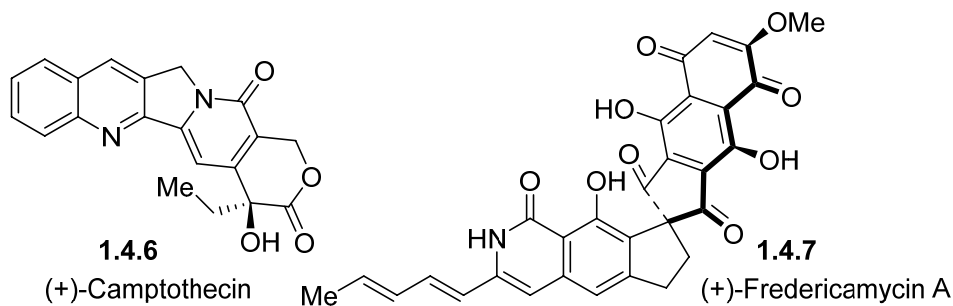


Рис. 1.8 Будова Камптотечину **1.4.6** та Фредерікаміцину А **1.4.7**

З міцелію незавершеного (анаморфного, мітоспорного) гриба *Cylindrocium ilicicola* був виділений Ілісіколін Н **1.4.8**, який володіє противогрибковою та антибактеріальною активністю.⁹⁸⁻⁹⁹ Протигрибкову дію також проявляє циклопірокс **1.4.9** (рис. 1.9).¹⁰⁰

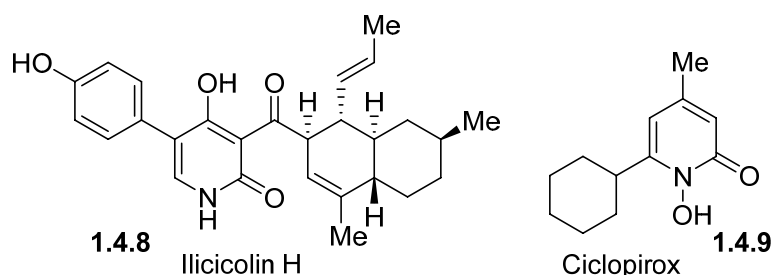


Рис. 1.9 Будова похідних 2-піридону із протигрибковою активністю

Деякі 2-піридони володіють протизапальними¹⁰¹ (Pirfenidone **1.4.10**) та противиразковими¹⁰² (Rebamipide, OPC-12759, **1.4.11**) властивостями (рис. 1.10).

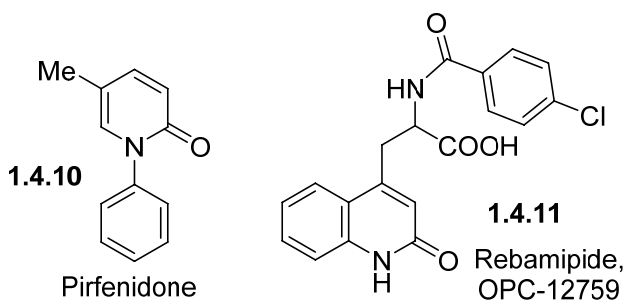


Рис. 1.10 Будова похідних 2-піридону із протизапальною та противиразковою активністю

Вільні радикали можуть приймати участь у різноманітних захворюваннях, включаючи серцево-судинні, ушкодження сполучної тканини, запальні захворювання, травми центральної нервової системи. Піридоксантин, 1-гідрокси-2-піридон **1.4.12** (рис. 1.11), ізольований з *Acremonium sp.* ВХ 86, є поглиначем вільних радикалів, приблизно у 20 разів активнішим за вітамін Е.¹⁰³

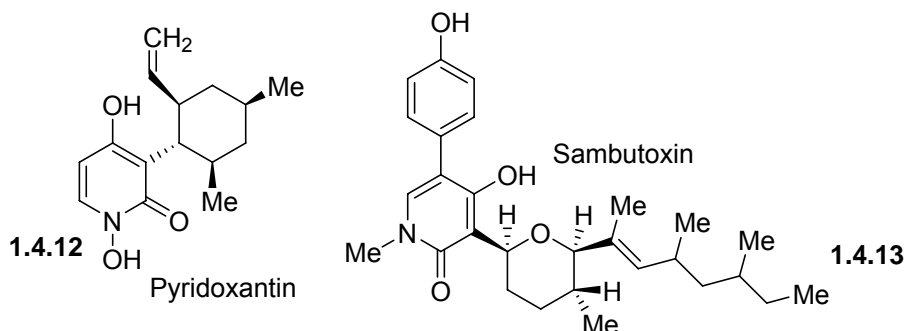


Рис. 1.11 Будова похідних 2-піридону із антиоксидантною активністю та токсичними властивостями

Разом з тим деякі похідні 2-піридону проявляють токсичні властивості. Наприклад, Самбутоксин **1.4.13** (рис. 1.11), який був виділений з *Fusarium sambucinum*, є геморагічним мікотоксином.¹⁰⁴

У літературі описано численні вискоєфективні методи синтезу 2-піридонового ядра з використанням метиленактивних нітрilів та/або карбонільних сполук як найбільш поширених «будівельних блоків». Наприклад, реакція Кренке,¹⁰⁵⁻¹⁰⁶ багатоконпонентні реакції похідних пропіолової кислоти з амінами та кетонами¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ або кетоестерами¹¹⁰, нуклеофільне заміщення в похідних *o*-галогенбензойної кислоти або *o*-галогенфенолах,¹¹¹⁻¹¹⁴ й орто-СН активація при каталізі металами у м'яких умовах.¹¹⁵⁻¹¹⁶ 1,3-Дикарбонільні сполуки також можуть бути застосовані як СЗ-синтони,¹¹⁷⁻¹¹⁸ включаючи приклад елегантного синтезу N-заміщених 2-піридонів взаємодією 3-формілхромону, кислоти Мельдрума й аміну.¹¹⁹

У контексті різноманітної біологічної активності приділяється велика увага розробці нових методів синтезу похідних 2-піридону. В цьому розділі більш детально буде розглянута взаємодія між С1-електрофілами, α -карбонільними СН-кислотами та метиленактивними нітрилами в якості одного з найбільш розвинених підходів до синтезу полізаміщених 2-піридонів, оскільки

ки ці методи є найближчими до тих, що розроблялися в даній дисертаційній роботі.

Використання (орто)форміатів та їх нітрогеновмісних похідних в якості C1-електрофілів відкриває шлях до 2-піридонів, незаміщених четвертому положенні (Схема 1.23).³⁵⁻³⁶

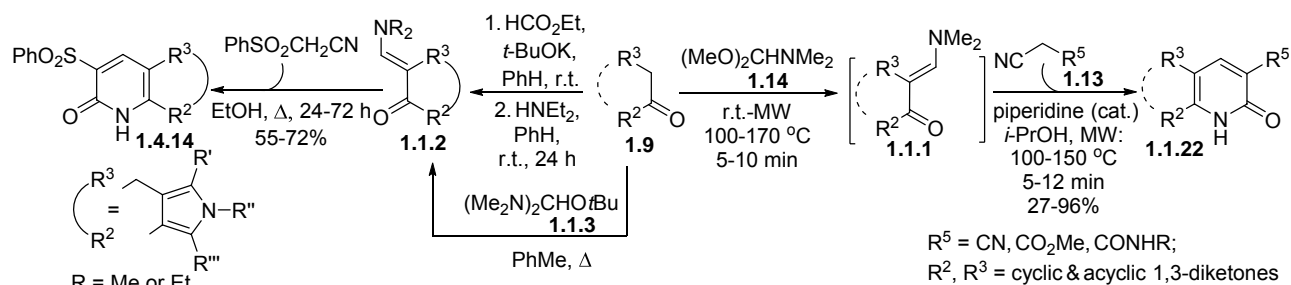


Схема 1.23

При реакції СН-кислот із C1-електрофілами різної природи утворюються кетонаміни (Схема 1.23, див. також Розділ 1.1, Схема 1.2). У розділі 1.1 (Схеми 1.4, 1.5) досить детально порівняно реакційну здатність ДМФДМА та ортоформіатів, а також особливості проведення реакцій при використанні кожного з реагентів.

При подальшій взаємодії із метиленактивними нітрилами в м'яких умовах можливо виділення описаних вище (Розділ 1.1) інтермедіатів: при використанні циклічних α -карбонільних СН-кислот – 4-ціанобута-1,3-дієнолятів (Розділ 1.1, Схеми 1.6, 1.8), ациклічних α -карбонільних СН-кислот – амідодієнамінів (Розділ 1.1, Схеми 1.8, 1.11). Як еноляти (Розділ 1.2, Схема 1.12), так й аміди (Розділ 1.1, Схеми 1.8, 1.11)^{44, 49} у більш жорстких умовах утворюють похідні 2-піридону.

Однією з перших робіт, в якій опубліковано циклізацію аліфатичного дієнамінкетоестеру **1.4.15**, структурно схожого на аміди **1.1.6**, у похідні 2-піридону, є робота Краснава Z.A. та співавторів,¹²⁰ опублікована у 1973 році. В результаті реакції утворюється суміш продуктів **1.4.16** та **1.4.17**, співвідношення між якими залежить від складу водно спиртової суміші, де протікає циклізація (Схема 1.24). Збільшення вмісту води призводить до утворення більшої кількості продукту **1.4.16** по відношенню до **1.4.17**.

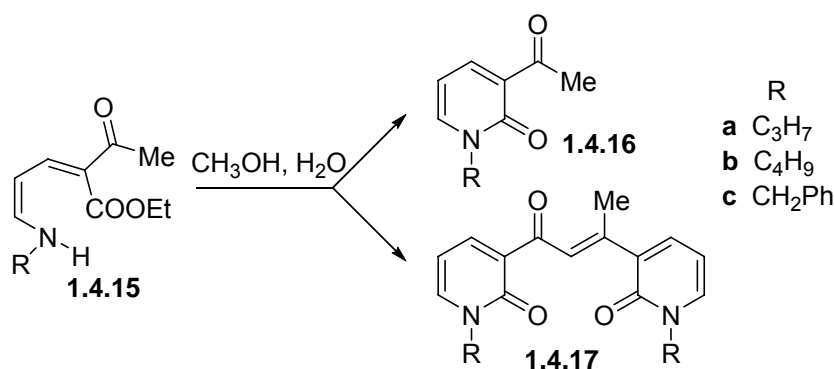


Схема 1.24

Пізніше групою L. Mosti^{43-45, 121} описано застосування циклічних та ациклических енамів **1.1.2** у реакціях із метиленактивними нітрилами (Схема 1.11). Використовуючи енаміни, утворені із ациклических естерів β-кетокислот, автори отримали похідні 3-ціано-2-піридону **1.4.19** (Схема 1.25).¹²¹ Але у цій роботі не обговорюються можливі інтермедіати такого перетворення.

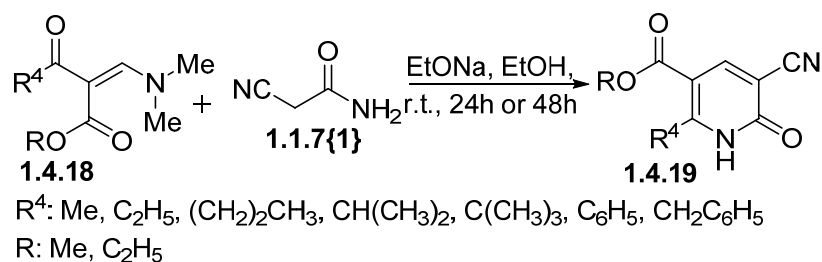


Схема 1.25

А при використанні різноманітних *syn*-2-диметиламінометилен-1,3-діонів **1.4.20** автори отримали продукти різних спрямованостей: 2-піридон-3-карбонітрили **1.4.22** або 2-піридон-3-карбоксаміди **1.4.24** (Схема 1.26).⁴³ Продукти **1.4.22a-e** утворювалися чистими, а продукти **1.4.22f-g** – із домішкою відповідного 2-пірон-3-карбоксаміду **1.4.23**. В публікації припускається проміжне утворення аніону **1.4.21**, але жодного підтвердження або детального обговорення не наводиться.

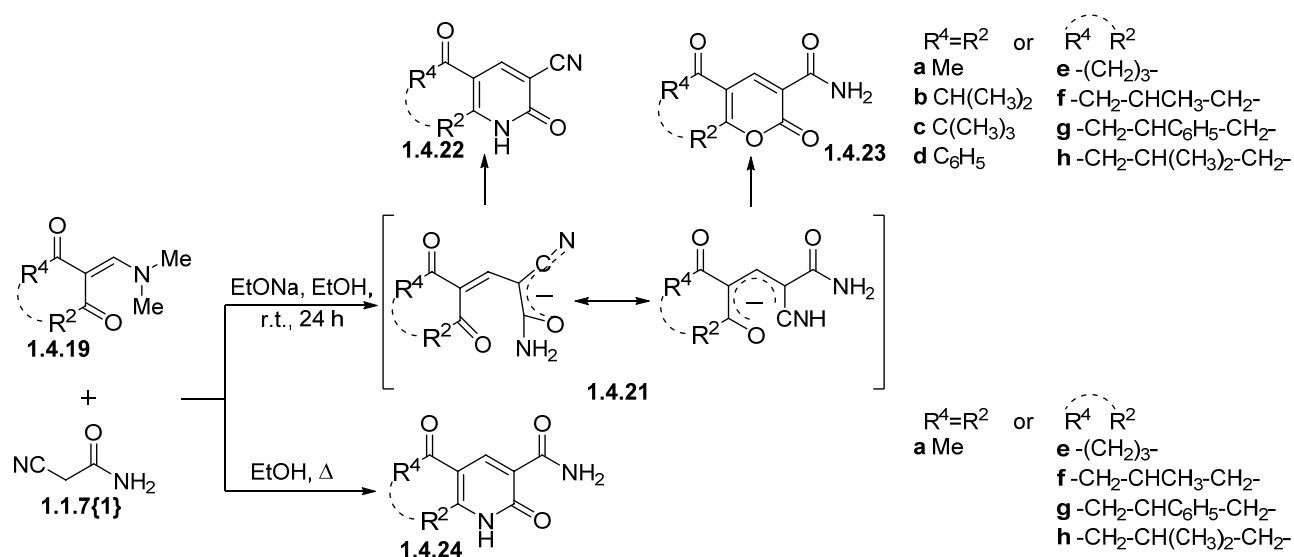


Схема 1.26

В наступних статтях⁴⁴⁻⁴⁵ автори збільшили варіативність замісників у вихідних єнолятах та метиленактивних сполуках. В окремих випадках ними були виділені ациклічні аміді **1.1.6**⁴⁴ та циклічні єноляти **1.1.5**.⁴⁴⁻⁴⁵ Але ці результати не носили систематичного характеру.

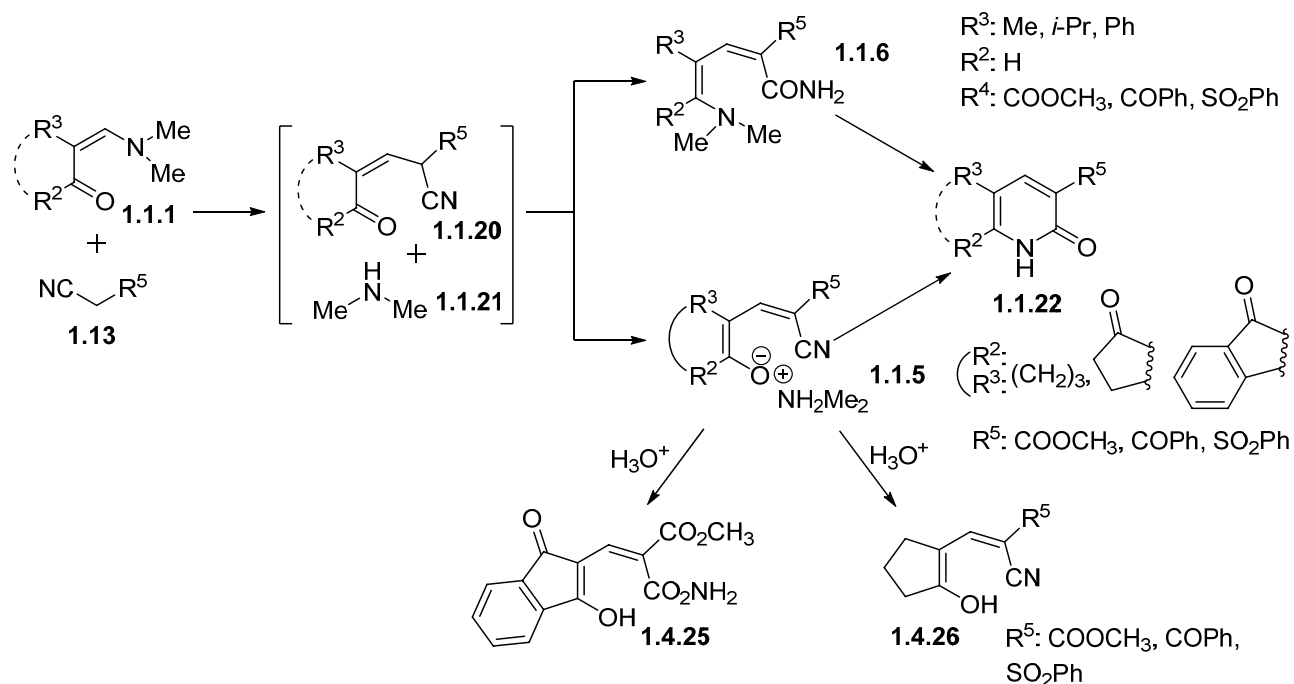


Схема 1.27

В розділах 1.1 та 1.2 вже обговорювалася робота Горобця Н.Ю.,³² в якій описано однореакторну тристадійну методику синтезу 2-піридон-3-карбоксамідів **1.2.6** (Розділ 1.2, Схема 1.12) через проміжне утворення єнолятів **1.15**. Деякі представники таких солей були виділені та охарактеризовані (Роз-

діл 1.1, Схема 1.7). За описаною методикою можна отримувати не тільки продукти **1.2.6**, а також 2-піридини **1.16** із ціаногрупою та складноестерними замісниками у третьому положенні (Схема 1.28).

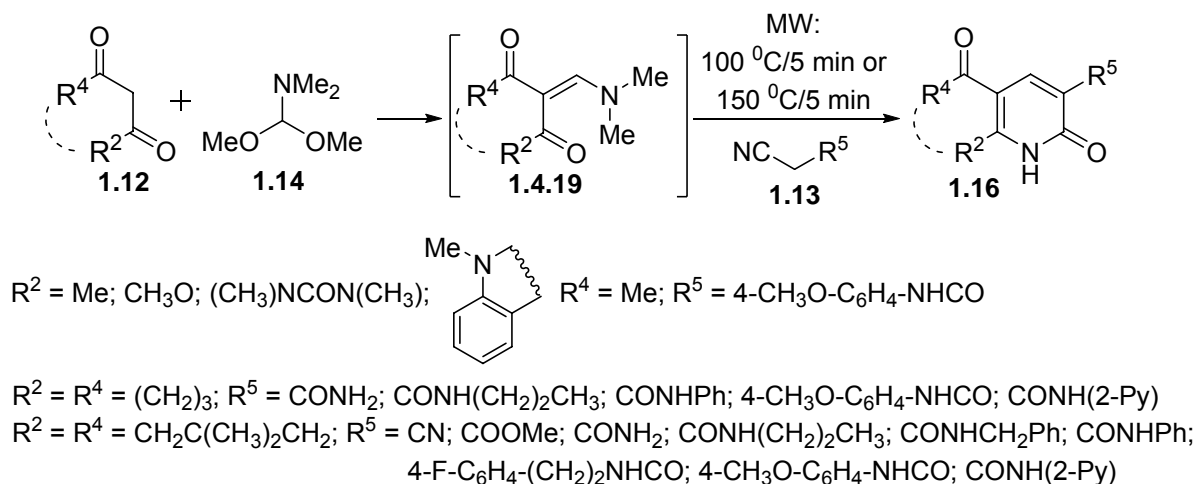


Схема 1.28

Реакція перебігає в середовищі ізопропанолу при каталізі каталітичними кількостями піперидину. Автори припускають, що перетворення відбувається за механізмом, аналогічним перегрупуванню Дімота (Схема 1.29).

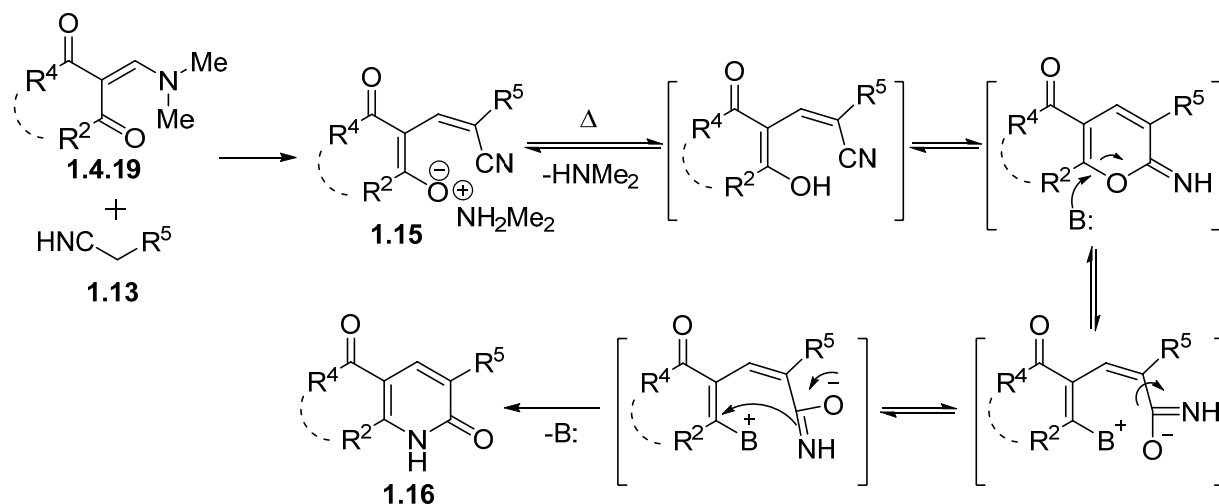
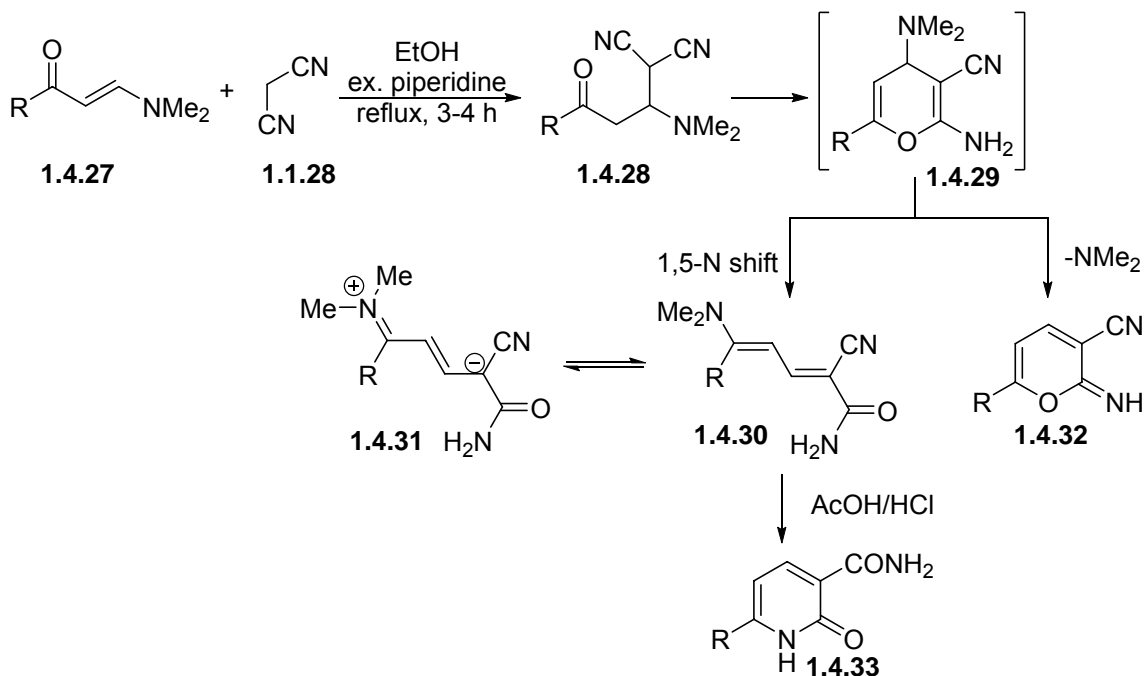


Схема 1.29

Elnagdi із співавторами¹²² дослідили взаємодію енамінів **1.4.27** із малонодинітрилом **1.1.28** під дією надлишку піперидину (Схема 1.30). Реакція була промоніторена за допомогою ЯМР ^{15}N та встановлено, що спочатку утворюються інтермедіат **1.4.28**, який циклізується в похідне 2-амінопірану **1.4.29** з наступним перегрупуванням у амід **1.4.30**.¹²³ Структура аміду **1.4.30** була підтверджена за допомогою рентгеноструктурних досліджень.¹²³⁻¹²⁴ Відоме проведення

таких перетворень під дією екологічно прийняттого каталізатору хітозану з приблизно такими ж виходами продуктів.¹²⁴ Продукти **1.4.30** швидко циклізуються у 2-піридини **1.4.33**.¹²³ Автори вважають, що стабільна розвинена π -спряжена система у дієнамідах **1.4.30** є рушійною силою перетворення 2-аміно-4-диметиламіно-4*H*-піранкарбонітрилів **1.4.29** на ці інтермедіати. Рентгеноструктурні дослідження показали, що зв'язки 2,3, 3,4 та 4,5 в інтермедіатах **1.4.30** мають приблизно однакову довжину.¹²³ Такі амідні на прикладі реакції з ацетом були досліджені Горобцем Н.Ю. та співавторами⁴⁹ (Розділ 1.1, Схема 1.11). Але вони припускали утворення іміну **1.4.32** із наступною атакою молекулою диметиламіну, а не інтермедіатів **1.4.29** та реалізації 1,5-N зсуву.



Також опубліковано ряд робіт по синтезу похідних 2-піридону із використанням ортоформатів як C1-електрофілів на першій стадії синтезу.

Горобцем Н.Ю. із співавторами опубліковано цикл робіт на цю тематику.^{38-39, 125} Взаємодія діетилетоксиметиленамалонату (DEEMM) **1.4.33** з *N*-арил заміщеними ціаноацетамидами **1.4.35** при каталізі етилатом натрію веде до утворення сполук **1.4.36** в якості основного продукту замість **1.4.37**, утворення якого очікували автори (Схема 1.31).³⁸

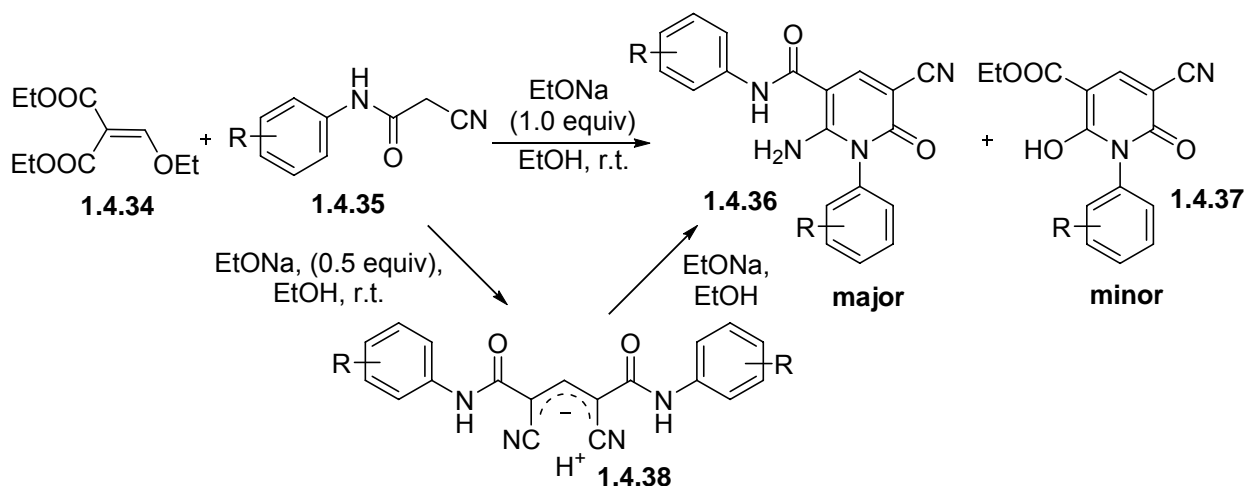


Схема 1.31

Мінорний продукт **1.4.37** був знайдений в якості домішки в сполуках **1.4.36** за допомогою РХ-МС. При суттєвому надлишку каталізатору тільки окремі представники піридонів **1.4.36** були виділені із низькими виходами, а при використанні 0.5 еквівалентів каталізатору був виділений інтермедіат **1.4.38**.

Порівнюючи поведінку різноманітних похідних етоксіметиленацетової кислоти в таких перетвореннях, автори вводили у реакцію із метиленактивними нітрилами **1.4.35** етоксіметиленацетонітрил **1.4.39** та етил етоксіметиленацетаноат **1.4.41** (Схеми 1.32 та 1.33).³⁹ Продуктом взаємодії етоксіметиленацетонітрилу **1.4.39** із нітрилами **1.4.35** є 2-піридини **1.4.40**, отримані з добрими виходами після перекристалізації (Схема 1.32).

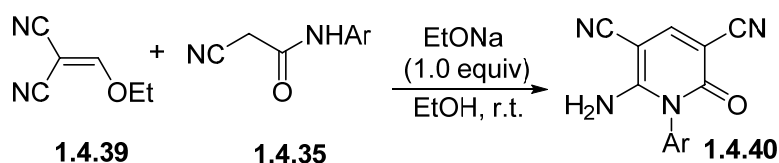


Схема 1.32

А використання етил етоксіметиленацетаноату **1.4.41** в цьому перетворенні призвело до утворення 2-амінопіридин-3-карбоксилатів **1.4.42** в якості основного продукту із середніми виходами після перекристалізації (Схема 1.33).³⁹ Утворення попередньо описаних піридонів **1.4.36** було детектовано в якості домішки в основному продукті за допомогою РХ-МС та ЯМР ¹H. Утворення можливого продукту **1.4.43** не було зафіксовано.

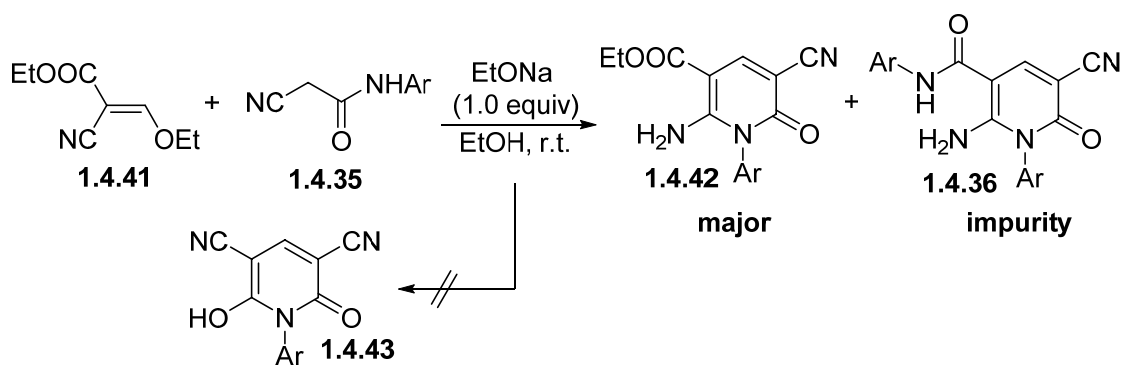


Схема 1.33

Використання в таких перетвореннях метиленактивних нітрилів **1.4.35** із різними арильними замісниками призвело до утворення суміші регіоізомерів **1.4.46** та **1.4.47** (Схема 1.34).¹²⁵

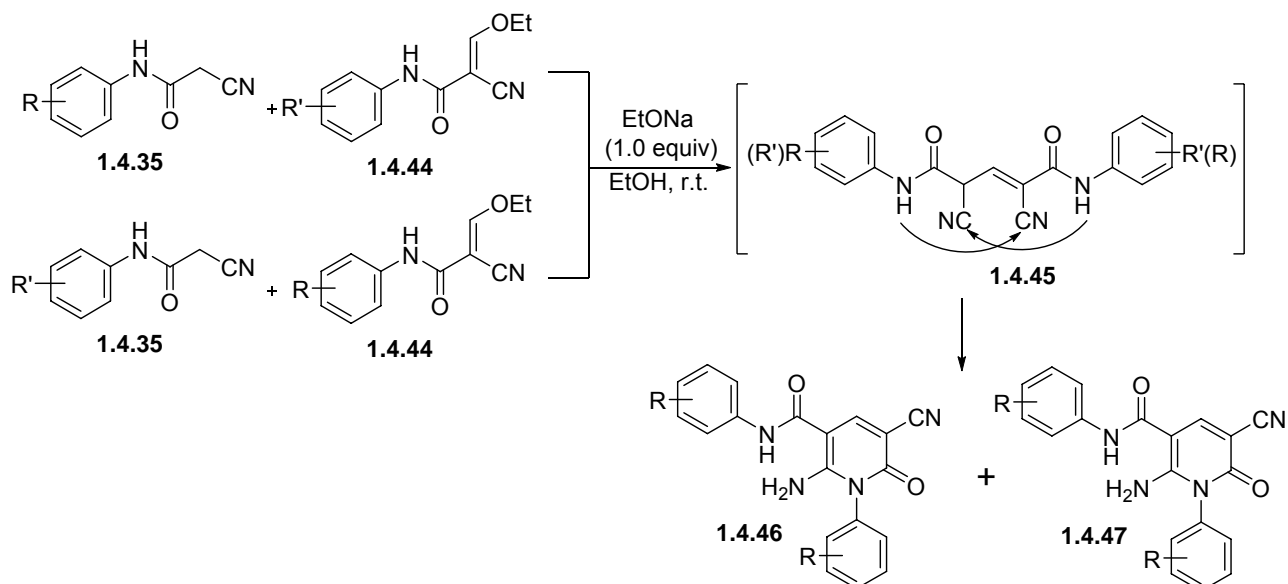


Схема 1.34

У комбінації із амінами (орто)форміати можуть бути використані для генерації енамінів. Так, у літературі описано взаємодію ціаноцтової кислоти **1.4.48** з триетилортоформіатом та амінами **1.4.49** з утворенням енамінів **1.4.50** при кип'ятінні. Продуктами їх взаємодії із 1,3-циклогександіонами **1.1.10** є відповідні 2-піперидиніл- або морфолінілхінолінони **1.4.56** (Схема 1.35).⁴⁰ Продукти були охарактеризовані спектральними даними та методом рентгеноструктурного аналізу.

Автори пропонують можливий механізм утворення продуктів **1.4.56**. Спочатку припускається приєднання Міхаеля діона до енаміну з утворенням аддукту **1.4.51**. Подальше перетворення може відбуватися через проміжне

утворення незаміщеного у 4-му положенні 2-імінопіранового похідного **1.4.55**, яке атакується вторинним аміном, або через 4-заміщений 2-амінопіран **1.4.52** який піддається 1,3-N зсуву (Схема 1.35).

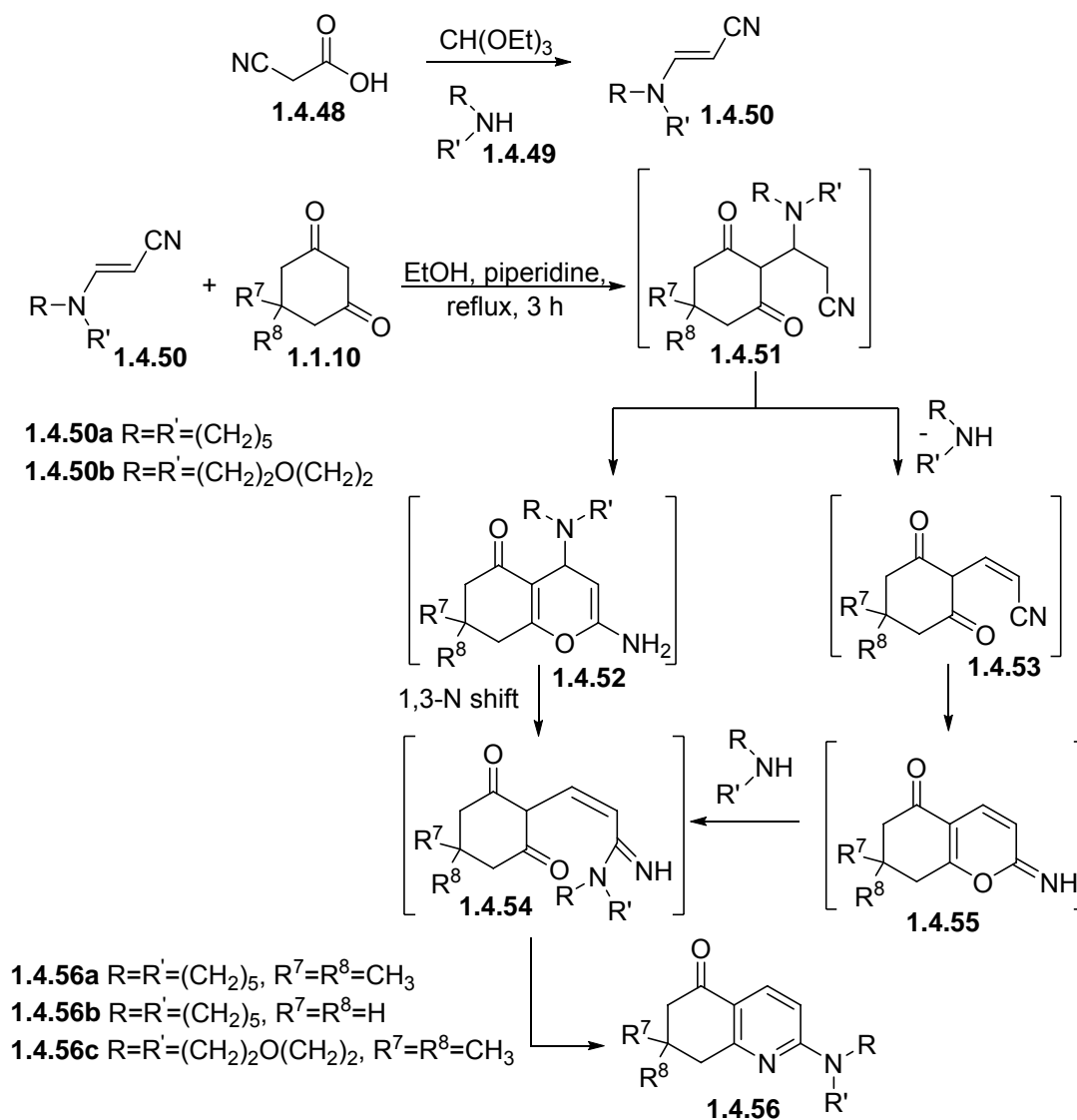


Схема 1.35

Цікаво, що введення енаміну **1.4.50c** у реакцію з дімедоном не дало очікуваного продукту **1.4.56**, а призвело до утворення похідного 2-піридону **1.4.57** (Схема 1.36). Його структура також була підтверджена методом рентгеноструктурного аналізу.

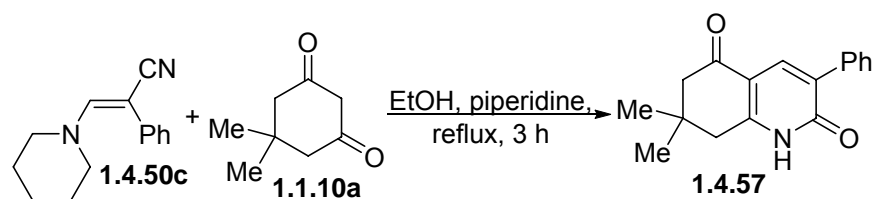


Схема 1.36

У роботі Ваггаја із співавторами енамінокетони **1.4.60** були отримані дією діетиламіну на продукти формілювання кетонів **1.4.58** (Схема 1.37).³⁶ При кімнатній температурі можливо виділення проміжної сполуки **1.4.61**. А при кип'ятінні протягом 24-72 годин утворюються похідні 2-піридону **1.4.63**. Через необхідність нагрівання реакційної суміші протягом довгого часу автори вважають, що відбувається прямий гідроліз ціаногрупи з утворенням інтермедіатів **1.4.62**, які циклізуються у 2-піридони **1.4.63**.

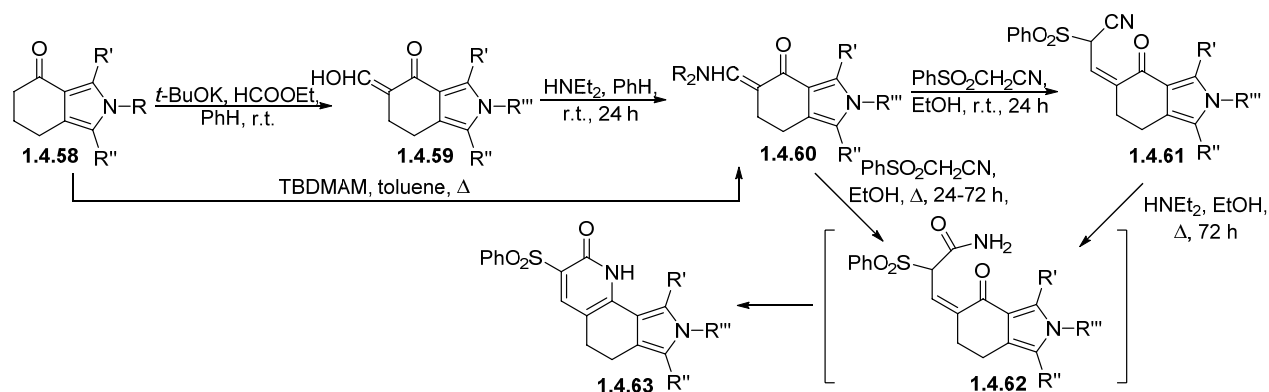
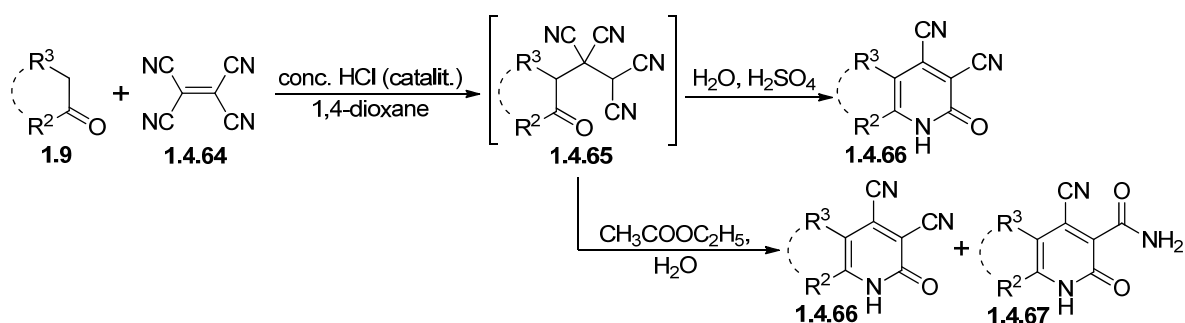


Схема 1.37

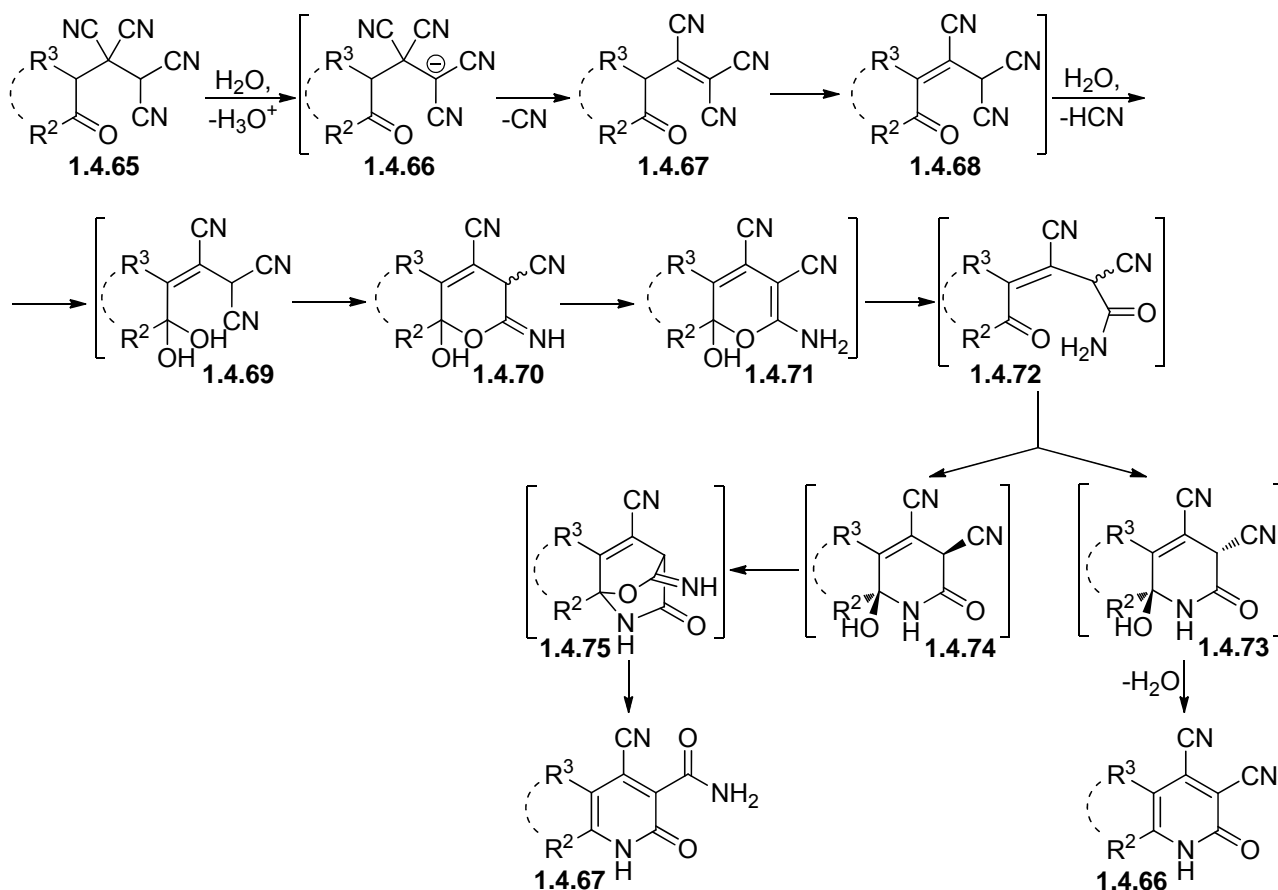
У роботах Федосеева та Єршова із співавторами¹²⁶⁻¹²⁷ описано отримання полізаміщених похідних 2-піридону **1.4.66** та **1.4.67** (Схема 1.38). Взаємодія тетраціаноетилену **1.4.64** з кетонами **1.9** під дією каталітичних кількостей соляної кислоти призводить до утворення 4-оксоалкан-1,1,2,2,-тетракарбонітрилів **1.4.65**, які без виділення оборобляються 80% водним розчином сірчаної кислоти та перетворюються на похідні 2-оксо-1,2-дигідропіридин-3,4-дикарбонітрилів **1.4.66**.¹²⁷ А обробка попередньо ізольованого інтермедіату **1.4.65** сумішшю води та органічного розчинника призводить до утворення суміші продуктів **1.4.66** та **1.4.67** у практично рівних пропорціях.¹²⁶



$R^3 = R^2 = CH_3, (CH_2)_3, (CH_2)_4, (CH_2)_5, (CH_2)_6, (CH_2)_2CH(CH_3)CH_2, (CH_2)_2CH(t-Bu)CH_2;$
 $R^2 = CH_3, R^3 = C_2H_5; R^2 = CH_3, R^3 = C_3H_7$

Схема 1.38

Спираючись на те, що експериментально здійснити гідроліз сполук **1.4.66** у аміди **1.4.67** не вдалося, автори стверджують, що значний вплив на внутрішньомолекулярний процес утворення 2-піридонів **1.4.66** та **1.4.67** мають стереохімічні фактори та пропонують механізм перетворення, який представлено на схемі 1.39.¹²⁶



Для підтвердження трансформації тетракарбонітрилів **1.4.65** в інтермедіати **1.4.70** (або **1.4.71**) авторами було замінено воду метанолом, щоб показати позицію групи, яка приєднується. Автори також стверджують, що процес дециклізації в цьому випадку не має відбуватися через більш сильний зв'язок між атомами Карбону та Оксигену. Було знайдено, що у випадку взаємодії 1-(2-оксоциклогексил)етан-1,1,2,2-тетракарбонітрилу **1.4.65a** із метанолом утворюється 2-аміно-8а-метоксі-6,7,8,8а-тетрагідро-5H-хромен-3,4-дикарбонітрил **1.4.76** (Схема 1.40), аналог інтермедіату **1.4.71**. Структура **1.4.76** була доведена за допомогою рентгеноструктурного аналізу.¹²⁶ Автори стверджують, що утворення хромену **1.4.76** опосередковано показує, що процес відщеплення HCN

передусь формуванню карбоксаміду **1.4.72**. А α -позиція метоксигрупи у пірановому фрагменті підтверджує, що метанол атакує карбонільну групу, а не нітрильну.

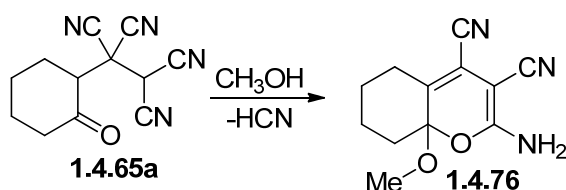


Схема 1.40

На нашу думку дециклізація продукту **1.4.76** неможлива через відсутність атому Гідрогену гідроксильної групи біля вузлового атому Карбону (замість неї MeO-група), цей Гідроген може мігрувати на гетероциклічний атом Оксигену. Крім того, автори не припускають утворення як інтермедіатів похідних 2-імінопіранів, що дозволило б запропонувати більш простий механізм утворення проміжних структур **1.4.71** (аналогів **1.4.76**) та їх перетворення на кінцеві продукти **1.4.66** та **1.4.67**.

Також, на нашу думку, сумніви викликає утворення інтермедіатів **1.4.73**, **1.4.74** та **1.4.75** (Схема 1.39). У той же час можливо запропонувати простіший шлях, і утворення продукту **1.4.76** радше показує можливість атаки нуклеофілу на вузловий атом Карбону 2-імінопіранового похідного у перегруппуванні Діморота (Схема 1.29).

Тож, як можна побачити із описаних вище даних, у літературі існує багато методів синтезу похідних 2-піридону та запропоновано кілька можливих механізмів утворення. Та не всі запропоновані механізми мають підтвердження або обґрунтування. Доведено лише структуру деяких ключових інтермедіатів, але дискусія щодо механізму залишається відкритою.

У наступному розділі буде розглянуто використання 2-ціанометилбензімідазолу як метиленактивного нітрилу у реакціях з енамінами.

1.5. Взаємодія циклічних та ациклічних α -карбонільних СН-кислот із 2-ціанометилбензімідазолом.

Інтерес до конденсованих гетероциклічних систем, які містять бензімідазольний фрагмент, зумовлений, перш за все, біологічною активністю таких сполук, багато прикладів якої наведено в огляді Bansal та Silakari.¹²⁸ Похідним бензімідазолу, анельованим різними гетероциклами, часто притаманні проти-пухлинні та цитотоксичні властивості.¹²⁹⁻¹³⁴ Один з можливих механізмів біологічної дії таких сполук, які містять додаткове гетероароматичне кільце, завдяки планарній будові здатні зв'язуватися з ДНК за рахунок стекінг-взаємодії, вбудовуватися між комплементарними парами основ нуклеотидів подвійної спіралі (ДНК-інтеркалятори). Це призводить до зміни форми ДНК, ускладненню процесів реплікації і, в кінцевому підсумку, до смерті клітини.¹³⁵⁻¹³⁸ Похідні бензімідазолу, які містять анельований піридиновий цикл (похідні піридо[1,2-*a*]бензімідазолу), проявляють широкий спектр біологічної активності, в тому числі анаксіолітичну¹³⁹⁻¹⁴⁰ (наприклад, сполука **1.5.1**, Рис. 1), протигрибкову¹⁴¹ (сполуки **1.5.2** та **1.5.3**), антинеопластичну¹⁴²⁻¹⁴⁹ (сполука **1.5.4**), антималярійну¹⁵⁰ (сполука **1.5.5**), протиракову^{143, 151} (сполуки **1.5.6** та **1.5.7**)

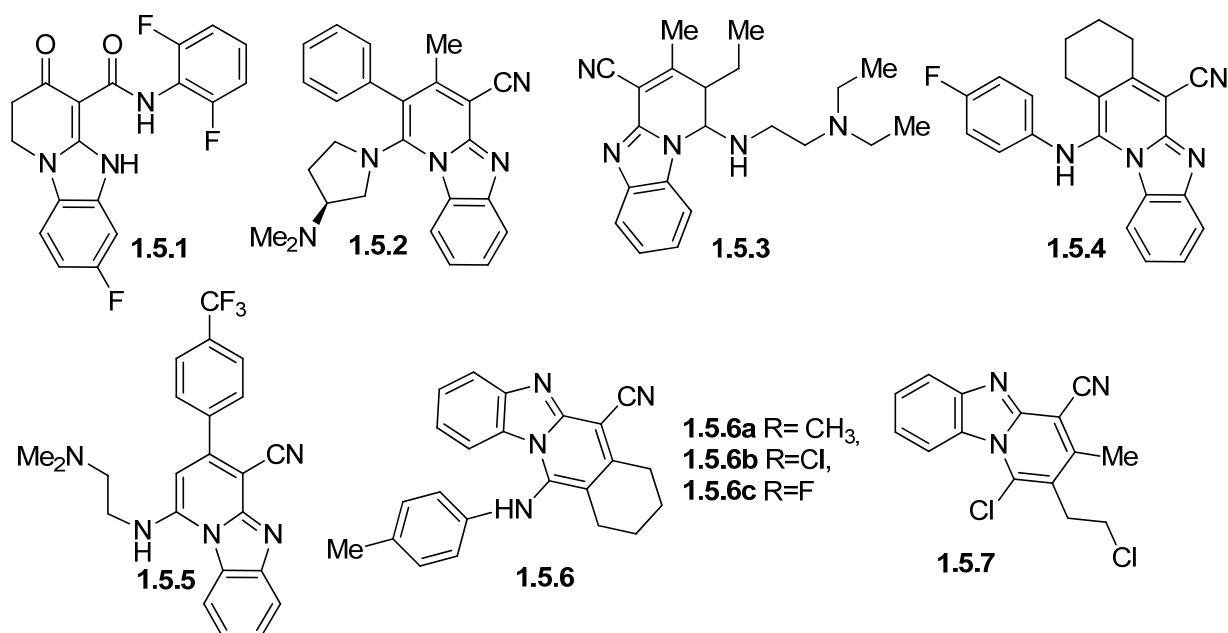


Рис. 1.12 Приклади сполук із бензімідазольним фрагментом, що володіють біологічною активністю

Завдяки такому широкому спектру біологічної активності гетероциклічних сполук із бензімідазольним фрагментом спостерігається великий інтерес до методів їх синтезу. Існують підходи, які включають формування імідазольного циклу в ході реакції¹⁵²⁻¹⁵³ та використовують бензімідазольні похідні як вихідні сполуки.¹⁵²⁻¹⁵⁴

В цьому підрозділі буде розглянуто підходи із застосуванням 2-ціанометилбензімідазолу, оскільки він був використаний при розробці синтетичних методик, описаних у даній дисертаційній роботі.

Можна припустити кілька шляхів для протікання взаємодії енамінів **1.1.1** із 2-ціанометилбензімідазолом **1.5.8** (Схема 1.41). Метиновий атом Карбону енаміну може атакувати метиленактивну групу 2-ціанометилбензімідазолу (шлях А). На наступному етапі можливі два напрямки реакції: взаємодія енольного фрагменту із ціаногрупою із утворенням продуктів **1.5.9** або взаємодія енольного фрагменту із гетероциклічним фрагментом із формуванням сполуки **1.5.10**. А може на першому етапі відбуватися взаємодія між енаміним фрагментом та NH-групою бензімідазолу із подальшою циклізацією кетогрупи із метиленактивною групою (напрямок В). При цьому продуктами є сполуки **1.5.11** (Схема 1.41).

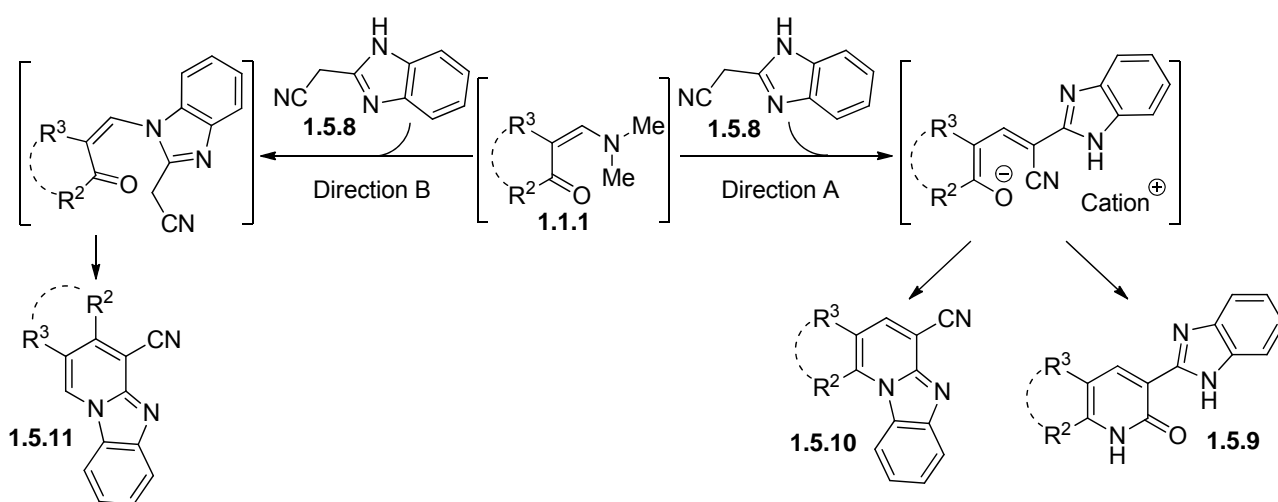


Схема 1.41

У літературі не описано методів отримання сполук **1.5.9**, але є приклади публікацій, де описано формування обох регіоізомерів **1.5.10** та **1.5.11** (Схема 1.41). Тим не менш, автори не завжди наводять однозначне підтвердження того

чи іншого напрямку перетворення. Тому далі буде наведено приклади робіт із описанням обох напрямків взаємодії із утворенням продуктів типів **1.5.10** та **1.5.11**. Спочатку розглянемо приклади реакцій, які протікають згідно напрямку А на схемі 1.41.

Розповсюджене використання у таких перетвореннях єнамів **1.1.1** із гетероциклічним замісником R^2 . Так, у роботі Hashmi та співавторів¹⁵⁵ описано взаємодію єнамів **1.5.12** із 2-ціанометилбензімідазолом **1.5.8** під дією метилату натрію в метанолі при кип'ятінні. При цьому утворюється суміш продуктів **1.5.13** та **1.5.14** (Схема 1.42). Структура сполук була підтверджена спектрами ІЧ, ЯМР та мас-спектрометрією.

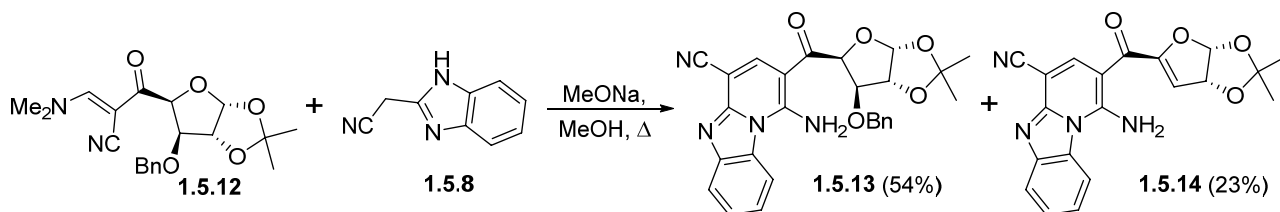


Схема 1.42

Ациклічні єнаміни, у яких R^2 це заміщені 1,2-дигідро-3*H*-піразольний¹⁵⁶ або тіодіазолільний¹⁵⁷ замісники, було отримано при взаємодії відповідних кетонів із ДМФДМА при кип'ятінні в сухому ксилолі (Схема 1.43). Після виділення вони вводилися до реакції із нітрилом **1.5.8**, утворюючи сполуки **1.5.15** із хорошими виходами. Продукти були охарактеризовані спектрами ЯМР, ІЧ, мас та елементним аналізом.

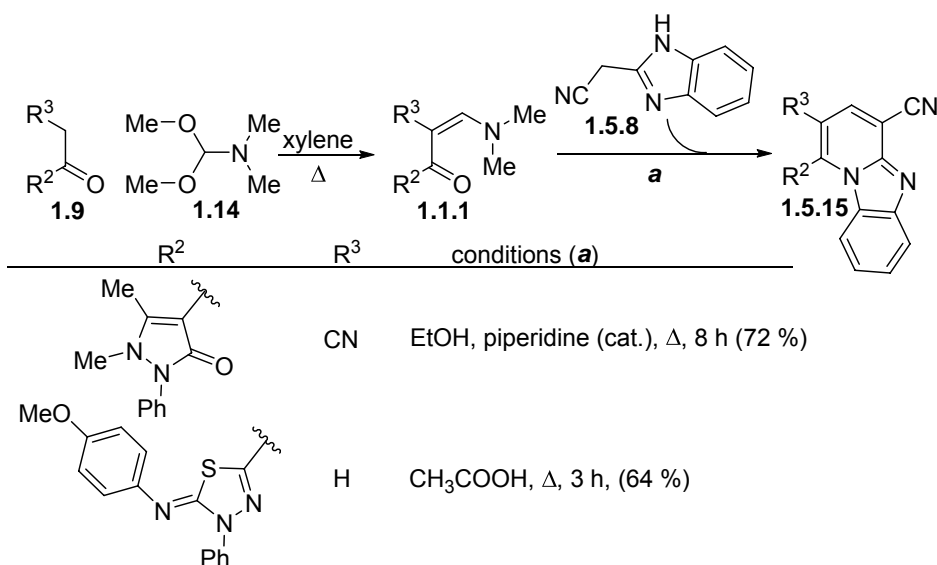


Схема 1.43

Ароїлацетонітрили **1.5.16** також реагують із ДМФДМА **1.14** у сухому ксилолі з утворенням енамінів **1.5.17** практично із кількісними виходами. Сполуки **1.5.17** взаємодіють із 1*H*-бензімідазол-2-ацетонітрилом **1.5.8** в етанолі при каталізі каталітичними кількостями піперидину.¹⁵⁸ У цій роботі стверджується, що продуктом реакції є сполуки **1.5.18**, а не **1.5.19** (Схема 1.44). Автори відносять наявні у спектрах ЯМР ¹H дублет при $\delta = 6.13$ м.ч. ($J = 11$ Гц) до сильно екранованого протону C⁸H продукту **1.5.18** (замісник при C-1 Ar = Ph, перпендикулярний до площини кільця гетероциклічної системи) та синглет при $\delta = 7.91$ м.ч. до протону C³H у бензоімідазопіридиновій системі, що є типовим значенням для хімічного зсуву протону такого типу. Як слушно стверджують автори, якби продуктом реакції була сполука **1.5.19**, то сигнал протону C³H мав би проявитися у більш слабких полях.

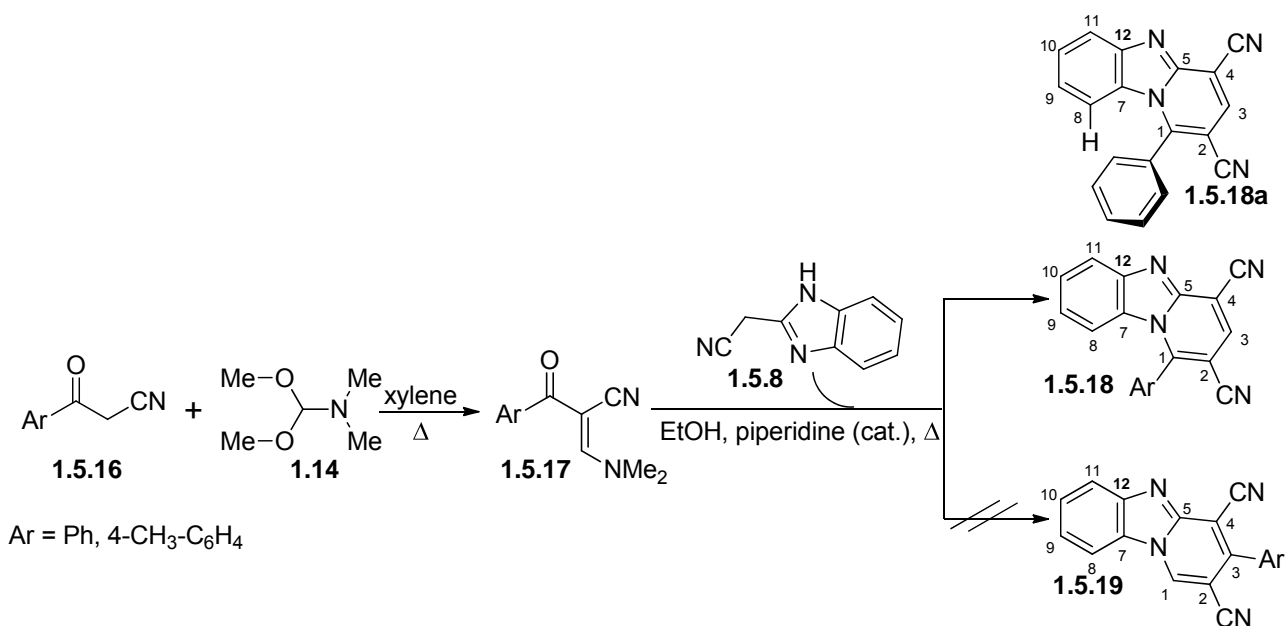


Схема 1.44

У схожих умовах протікає синтез енаміну **1.5.21** та його взаємодія із нітрилом **1.5.8** (Схема 1.45).¹⁵⁹

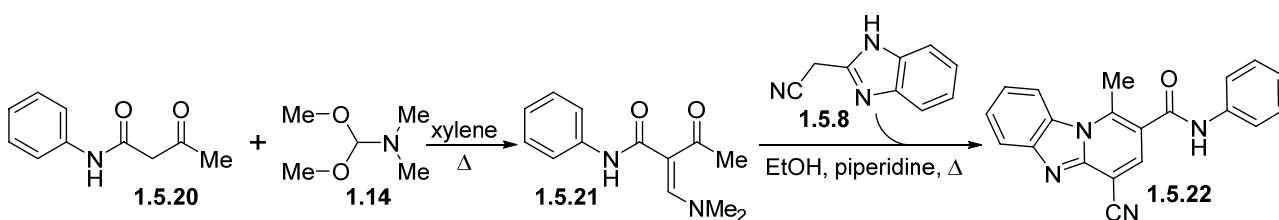


Схема 1.45

У роботі Elmaati¹⁶⁰ описано взаємодію циклічного енаміну **1.5.24**, продукту реакції кетону **1.5.23** із ДМФДМА **1.14**, із метиленактивним нітрилом **1.5.8**, яка також каталізується піперидином при кип'ятінні в етанолі (Схема 1.46). Продукт також охарактеризовано спектрами ЯМР ¹H, ІЧ, масс та елементним аналізом.

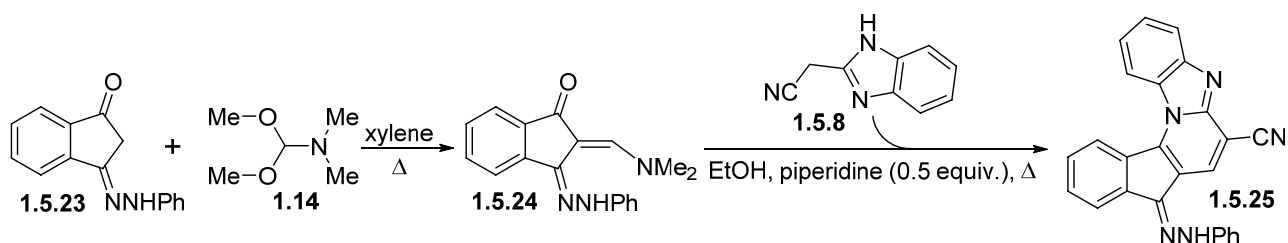


Схема 1.46

Енаміон **1.5.26** теж реагує за схожою схемою із 2-ціанометилбензімідазолом **1.5.8** з утворенням сполуки **1.5.28**. Автори припускають проміжне утворення інтермедіату **1.5.27** (Схема 1.47).¹⁶¹

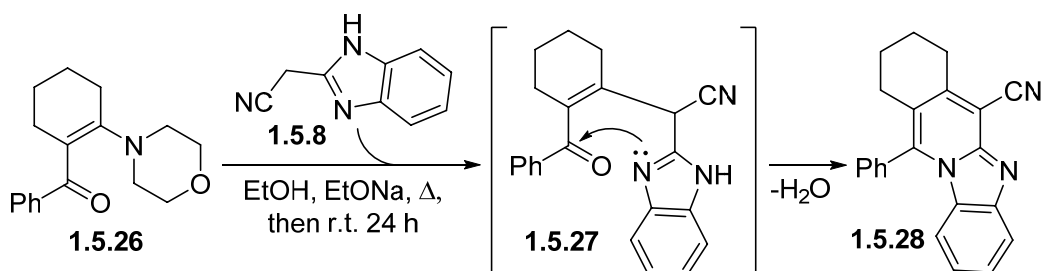


Схема 1.47

У роботі Salem із співавторами¹⁶² показано, що енамін **1.5.30** та продукт гетероциклізації **1.5.32** при мікрохвильовому нагріванні утворюються із вищими виходами, ніж при термічному (Схема 1.48). У спектрі ЯМР ¹H наявні ароматичний мультиплет при $\delta = 5.89-8.07$ м.ч. та синглет при $\delta = 8.93$ м.ч. (¹³C піридинового кільця). На думку авторів це свідчить, що продукту реакції відповідає структура **1.5.32**, а не **1.5.31**. Якби продуктом реакції була сполука **1.5.31**, то синглет ¹³C піридинового кільця мав би знаходитися у більш слабких полях ($\delta > 10$ м.ч.). Також автори вважають, що підтвердженням формування продукту **1.5.32** є проведена паралельно спрямована одnoreакторна трикомпонентна взаємодія вихідного кетону **1.5.29** із етилортоформіатом та нітрилом **1.5.8** (Схема 1.48), оскільки отриманий продукт має тіж самі характеристики ($T_{пл.}$, змішана $T_{пл.}$ та ІЧ спектр).

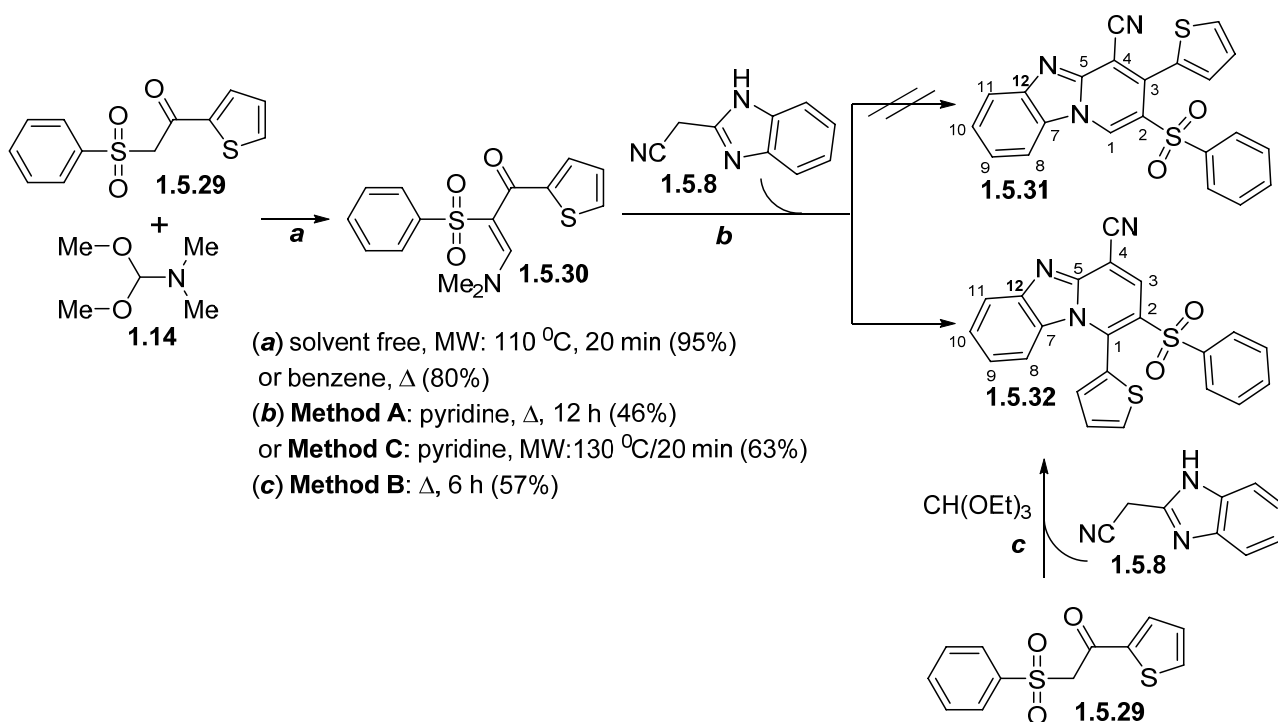


Схема 1.48

У розділі 1.2 (Схема 1.12) описано одиничний проклад одnoreакторного синтезу похідного бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридину, **1.2.4a**, із циклічних дикетоснамів.

Ще один приклад такої спрямованості (напрямок А, Схема 1.41), описано з використанням триетилортоформіату замість ДМФДМА (Схема 1.49).¹⁶³ Але в цьому випадку реакція проводилася у класичному одnoreакторному форматі нагріванням еквімолярних кількостей усіх реагентів в оцтовому ангідриді протягом 10 хвилин. Структура сполук **1.5.35** була досліджена за допомогою елементного аналізу та спектральних даних (мас, ІЧ, ЯМР ¹H). Автори припускають, що ортоформіат спочатку реагує із 2-ціанометилбензімідазолом **1.5.8** із утворенням інтермедіату **1.5.33**, а вже на наступному етапі із гіппуровою кислотою та її похідними інтермедіат **1.5.34**. Продукти реакції **1.5.35** були досліджені за допомогою тих самих методів аналізу, що й у попередніх роботах.

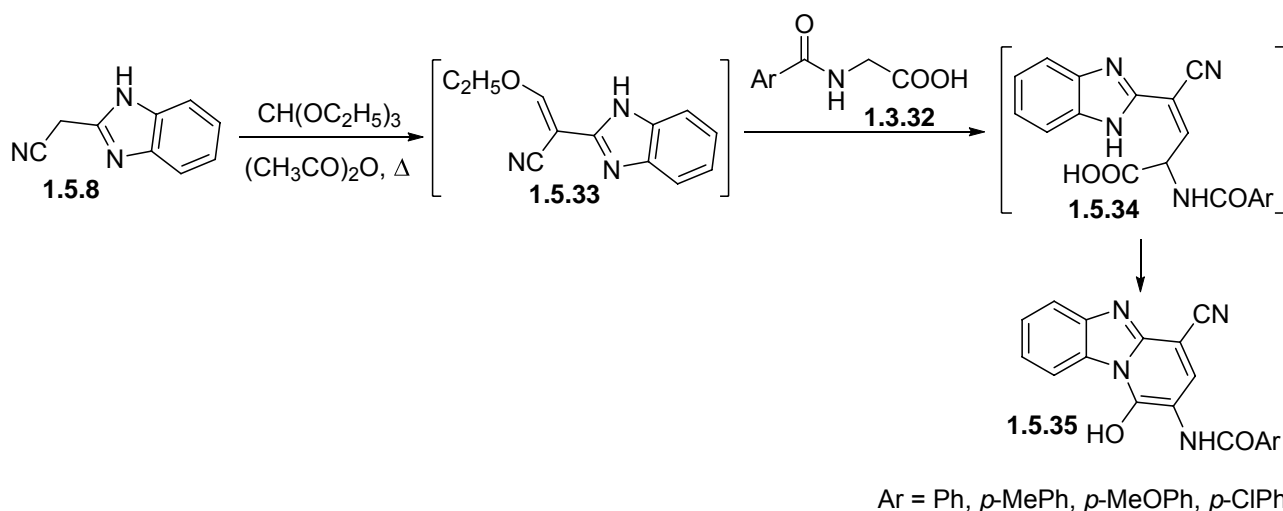


Схема 1.49

Реалізація такої спрямованості (напрямок А, Схема 1.41) також описана у роботі El-Taweel із співавторами.¹⁶⁴ Описується взаємодія енаміонітрилу **1.5.36** із ціаноацетамідом **1.1.7{37}** (Схема 1.50). Утворений продукт реакції **1.5.38** був досліджений за допомогою ІЧ та ЯМР ¹Н спектрів, а також елементного аналізу.

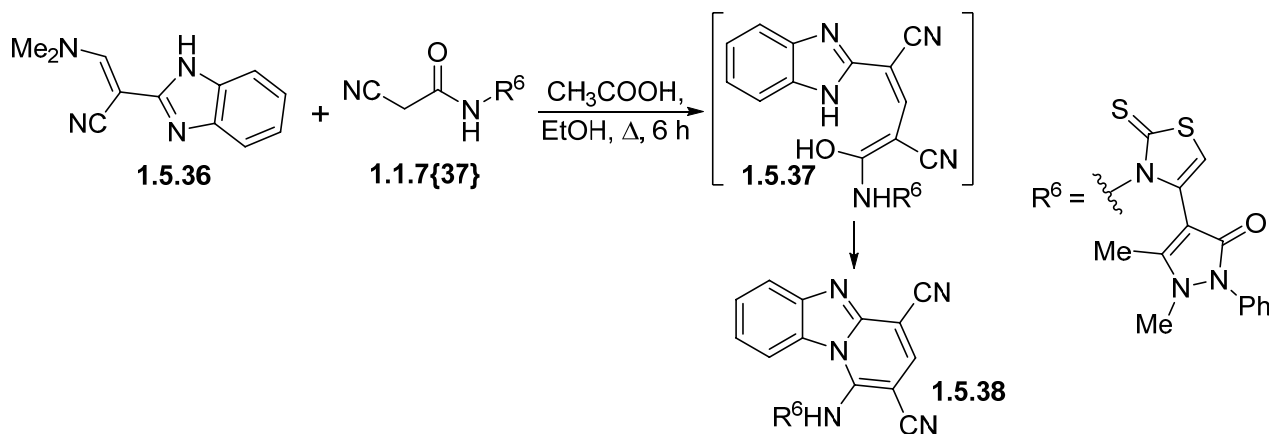


Схема 1.50

В ряді інших праць автори стверджують, що взаємодія між енамінами **1.1.1** та 2-ціанометилбензімідазолом **1.5.8** протікає згідно напрямку В, зображеному на схемі 1.41.^{151, 165-169}

Ряд робіт також присвячено взаємодії енамінів **1.1.1** із гетероциклічними замісниками,^{165, 167-169} в яких використовуються схожі вихідні реагенти та реакція проводиться в схожих умовах (термічне нагрівання у присутності основного каталізатору). Взаємодія вихідних кетонів **1.9** із ДМФДМА **1.14** протікає при кип'ятінні у сухому ксилолі з утворенням енамінів **1.1.1**. А взаємодія на наступ-

пній стадії із нірилом **1.5.8** при каталізі ацетатом амонію в оцтовій кислоті або каталітичними кількостями піперидину в абсолютному етанолі (Схема 1.51).

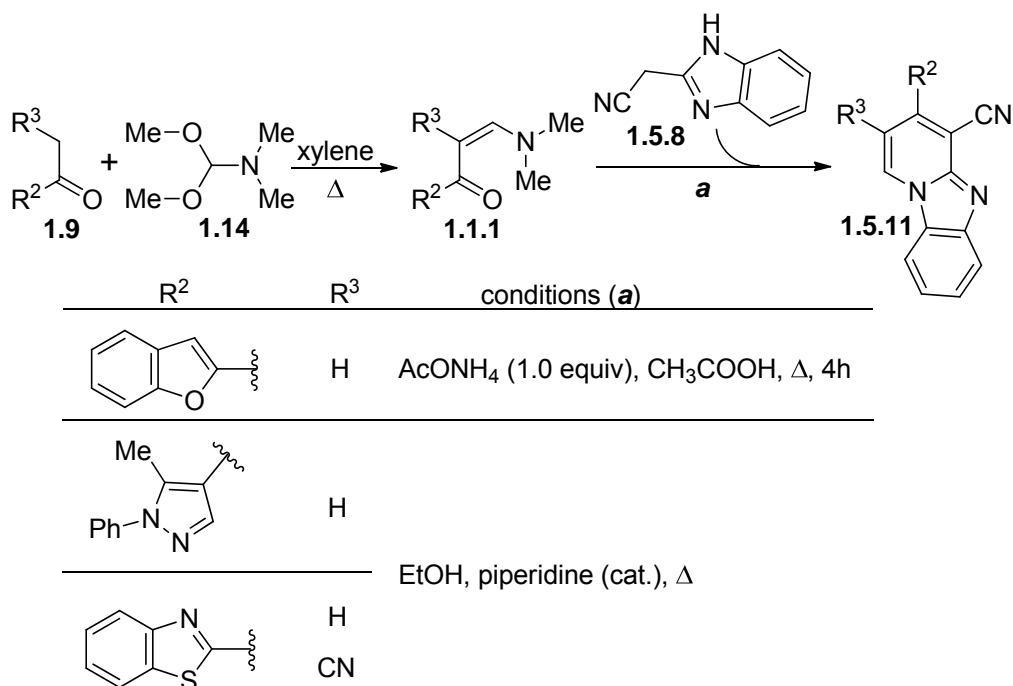


Схема 1.51

Для характеристики структури продуктів **1.5.11** використовували тіж самі методи (спектри ЯМР, ІЧ, масс, елементний аналіз), пояснення напрямку циклізації не наводилося.

У роботі Al-Afaleq¹⁶⁶ також стверджується, що взаємодія енаміну **1.5.40** та нітрилу **1.5.8** (Схема 1.52) йде у відповідності із напрямком В (Схема 1.41).

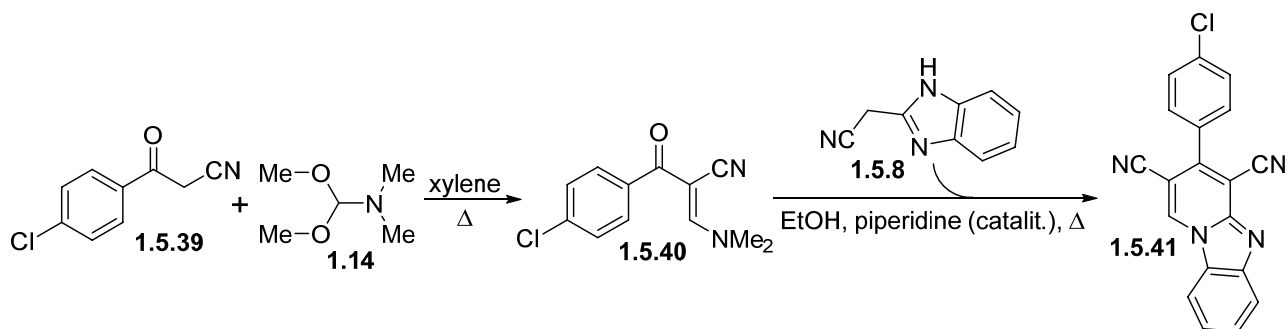


Схема 1.52

На відміну від попередніх описаних у цьому розділі робіт, Hassanien із співавторами¹⁵¹ використовували в якості СН-кислоти β-кетоестри **1.3.38k** (Схема 1.53). Взаємодію енамінів **1.5.42k** із нітрилом **1.5.8** проводили без каталізатору в оцтовій кислоті. Автори стверджують, що наявність у спектрі ЯМР ¹H сигналу протону піридинового кільця при δ = 8.47 м.ч. свідчить на ко-

ристь структури продукту **1.5.43**, а не **1.5.44**. Але такий висновок суперечить висновкам авторів попередньо розглянутих робіт (Схеми 1.44 та 1.48).

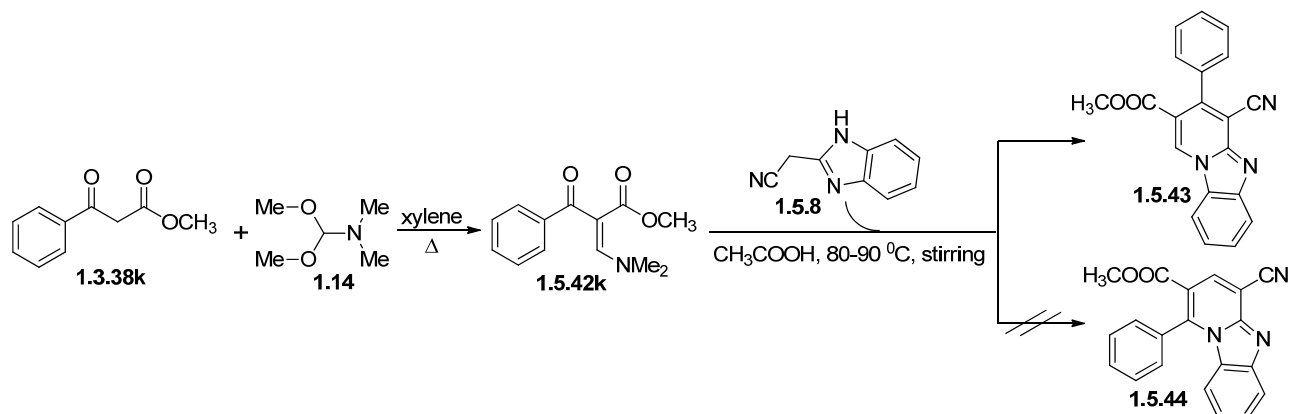


Схема 1.53

Тож, з описаних в цьому розділі результатів можна побачити, що у більшості опублікованих робіт не міститься достатнього підтвердження запропонованої авторами структури продуктів, тому питання щодо спрямованості взаємодії енамінів із 2-ціанометилбензімідазолом залишається дискусійним.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

Аналіз літератури показав, що взаємодія моно- або дикарбонільних СН-кислот, С1-синтонів та метиленактивних нітрилів є важливим та перспективним методом отримання гетероциклічних сполук. Вихідні речовини та інтермедіати перетворень є поліфункціональними сполуками, що дозволяє отримувати широкий спектр хемотипів продуктів із обмеженого набору реагентів. Крім того, реакційний потенціал та можливі варіації вихідних сполук цієї взаємодії не вичерпано повністю. Також є досить суперечливими та невирішеними питання щодо механізмів перетворень. У випадку використання 2-ціанометилбензімідазолу як метиленактивного нітрилу залишається відкритим питання щодо напрямку взаємодії через наявність у літературі робіт із результатами, які суперечать один одному, та у частині випадків недостатності доказів структури можливих регіоізомерів. Тому представляє інтерес продовження досліджень в цьому напрямку та пошук методів для роз'яснення ключових моментів взаємодій. Крім того, у розглянутих роботах рідко вико-

ристовується однореакторний підхід до синтезу цільових сполук, тоді як у даній дисертаційній роботі зроблено акцент на розробку саме однореакторних методів синтезу.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 2,5-ДИОКСО-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2H-ХРОМЕНУ

В даній дисертаційній роботі при розробці нових методів синтезу гетероциклічних сполук зроблено акцент на розробці однореактонних послідовних взаємодій та використання поліфункціональних сполук. Реакційноздатні поліфункціональні еноляти **1.1.23** (Розділ 1.1, Схема 1.9) мають кілька потенційних реакційних центрів. Це дозволяє їм вступати у гетероциклізації у досить різних напрямках, але в той же час це ускладнює можливість селективного отримання різних типів продуктів. Розробка методики отримання солей **1.1.23**, яка описана у розділі 1.1 літературного огляду, дозволяє виконувати більш ретельний пошук умов реакції для синтезу продуктів різних напрямків через гетероциклізації інтермедіатів **1.1.23** та збільшити спектр хемотипів продуктів.

При дослідженні реакційної здатності енолятів **1.1.23** нами було виявлено, що продуктом їх гідролізу в кислотному середовищі є похідні 2-пірону **2.1**. Виходячи з цих даних, а також з аспектів реакційної здатності солей **1.1.23**, викладених у розділі 1.2 літературного огляду, та враховуючи метод синтезу схожих похідних, розроблений Wolfbeis із співавторами⁷⁰ (Розділ 1.3, Схема 1.15), було поставлено задачу розробити методику однореакторного тристадійного синтезу похідних 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромену **2.1**, яка б дозволила виключити стадії виділення енаміну **1.1.11** і солі **1.1.23** (Схема 2.1).

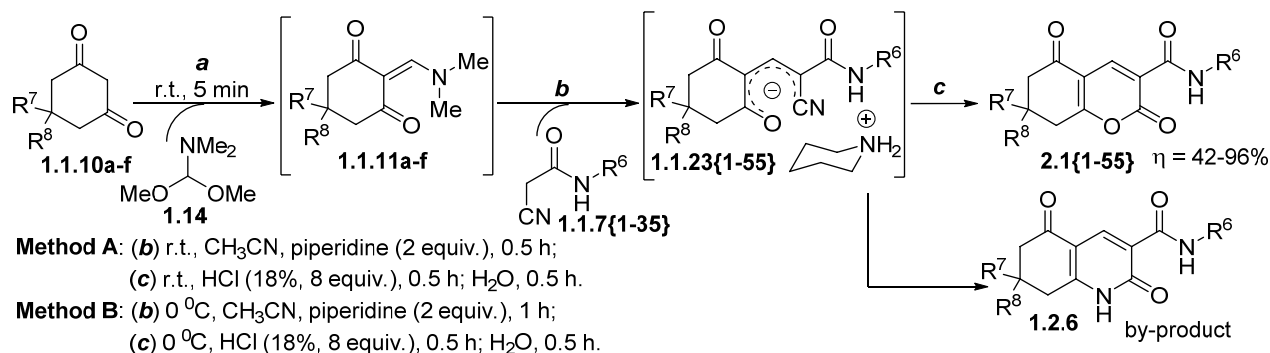


Схема 2.1

Першою стадією синтезу є взаємодія СН-кислот **1.1.10** з ДМФДМА **1.14** при кімнатній температурі протягом 5 хвилин з утворенням енамінів **1.1.11**, які в свою чергу також є поліфункціональними сполуками (містять дві карбонільні групи та атом Карбону метинової групи). У подальші перетворення вони мо-

жуть бути введені без виділення. Для синтезу вихідних 1,3-циклогександіонів¹⁷⁰⁻¹⁷¹ **1.1.10a-f** (Таблиця 2.1) та метиленактивних нітрилів^{29,172} **1.1.7{1-35}**, отриманих із різних бензил- або (гетеро)ароматичних амінів (Таблиця 2.2), було використано відомі методики. Реакційна здатність вихідних сполук **1.1.10** і **1.1.11** мало залежить від природи замісника. Це надає можливість варіації в широких межах замісників R⁷ і R⁸ у 1,3-циклогександіонах **1.1.10** та R⁷ у N-заміщених ціаноацетамідах **1.1.7** та дозволяє отримувати широкий спектр продуктів реакції при проведенні синтезу в одних і тих же умовах. Ці чинники зумовили вибір вихідних сполук для синтезу.

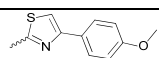
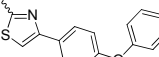
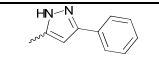
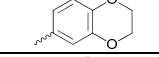
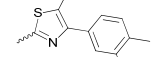
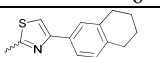
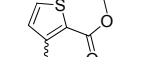
Таблиця 2.1

Вихідні 1,3-циклогександіони **1.1.10a-f** та проміжні єнаміни **1.1.11a-f**.

	a	b	c	d	e	f
R ¹	Me	H	2-furyl	3,4-di-OMe-C ₆ H ₃	4-OMe-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅
R ²	Me	H	H	H	H	H

Таблиця 2.2

Вихідні N-заміщені ціаноацетаміди **1.1.7{1-35}**.

№	R	№	R	№	R
{1}	H	{13}		{25}	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂
{2}	2,5-di-Me-C ₆ H ₃	{14}		{26}	4-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂
{3}	3-Me-C ₆ H ₄	{15}		{27}	4-NH ₂ -C(O)-C ₆ H ₄
{4}	4-HO-C ₆ H ₄	{16}		{28}	4-HOOC-CH ₂ -C ₆ H ₄
{5}	2-Et-C ₆ H ₄	{17}		{29}	2,4-di-Me-C ₆ H ₃
{6}	4-CF ₃ O-C ₆ H ₄	{18}	3-HOOC-C ₆ H ₄	{30}	2,4-di-MeO-C ₆ H ₃
{7}	2-EtO-C ₆ H ₄	{19}	3-Me-4-F-C ₆ H ₃	{31}	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
{8}	3,5-di-Me-C ₆ H ₃	{20}	4-EtOOC-C ₆ H ₄	{32}	2,5-di-MeO-4-Cl-C ₆ H ₂
{9}	4-MeCO-C ₆ H ₄	{21}	3-Br-2-F-C ₆ H ₃	{33}	2,5-di-Me-4-Cl-C ₆ H ₂
{10}	2,5-di-Cl-C ₆ H ₃	{22}	4-EtO-C ₆ H ₄	{34}	3,4-di-MeO-C ₆ H ₃
{11}		{23}	4-Me-3-F-C ₆ H ₃	{35}	4-MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂
{12}		{24}	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂		

Ключові інтермедіати **1.1.23** бути легко отримані за раніше описаною методикою³⁰ однореакторною послідовною взаємодією СН-кислот **1.1.10**, ДМФДМА **1.14** та різноманітних N-заміщених ціаноацетамідів **1.1.7** в *i*-PrOH в

присутності надлишку основи при кімнатній температурі. У той же час, наступний гідроліз передбачає застосування водного розчину HCl. Таким чином, в ході оптимізації необхідно було визначити оптимальну концентрацію водного розчину HCl та підібрати оптимальний розчинник, оскільки солі **1.1.23** утворюються в неводному середовищі, а фінальна стадія гідролізу вимагає наявності води. Додатковим критерієм вибору розчинника була необхідність того, щоб у ньому добре розчинялися вихідні ціаноацетаміди **1.1.7**. Крім розчинника при оптимізації умов проведення багатокомпонентного синтезу на наступних етапах варіювалися кількість піперидину, який є каталізатором на стадії утворення солі й джерелом її катіону, та час синтезу.

У модельних експериментах використовувався дімедон **1.1.10a** і незаміщений ціаноацетамід **1.1.7{1}**, як представники СН-кислот та метиленактивних нітрилів відповідно. Такий вибір обумовлений тим, що метильні групи дімедону є гарними маркерами в спектрах ЯМР ^1H . Сіль **1.1.23{1}** була отримана шляхом перемішування еквімолярних кількостей дімедону **1.1.10a** та ДМФДМА **1.14** протягом 5 хв при кімнатній температурі з подальшою взаємодією з 1.0 еквівалентом нітрилу **1.1.7{1}** в різних органічних розчинниках (*i*-PrOH, EtOH, MeCN, DMF) при кімнатній температурі протягом 30 хв. Сіль **1.1.23{1}**, що утворювалась, без виділення була оброблена водним розчином HCl різної концентрації. Реакцію моніторили за допомогою ЯМР ^1H продуктів, виділених після водної обробки. Найкращий результат було отримано при проведенні усіх стадій синтезу при кімнатній температурі, із застосуванням середовища MeCN для синтезу солі **1.1.23{1}** та 18% розчину HCl для її гідролізу. Вихід для отриманого продукту **2.1{1}** становив 60% (метод А).¹⁷³

Для генерації бібліотеки продуктів **2.1** зазначена тристадійна взаємодія проводилася однореакторно в паралельному форматі. Однак застосування методу А для створення бібліотеки не дало задовільних результатів. Більше 50% отриманих продуктів містили більш ніж 10% домішок відповідно до даних ЯМР ^1H , тобто вони не задовольняли вимогам чистоти та потребували додаткової очистки. Було встановлено, що основною домішкою є відповідні похідні 2-

піридону типу **1.2.6** (Схема 2.1). Цільові сполуки **2.1{16,23,26,38,39}** утворювалися із дуже низькими виходами або не утворювалися зовсім, а продукти **2.1{47-49}** містили від 20 до 50% домішки 2-піридону **1.2.6**.

Із літературних даних відомо,³² що єноляти **1.1.23**, отримані з незаміщеного 1,3-циклогександіону **1.1.10b** більш схильні до внутрішньомолекулярної циклізації в 2-піридоні **1.2.6**, ніж відповідні похідні дімедону **1.1.10a**. Аналогічне утворення піридону в кислому середовищі – нагрівання в оцтової кислоті – описано раніше для 3-тіазолілпохідних (див. розділ 1.2 літературного огляду).

Таблиця 2.3

Обрані приклади результатів синтезу 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хроменів **2.1{1-35}** за методами А та В.

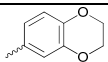
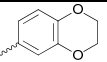
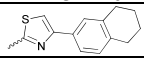
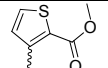
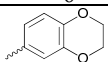
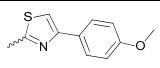
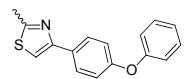
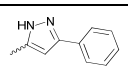
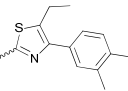
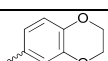

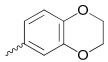
№	Вихід, %		№	Вихід, %		№	Вихід, %	
	Метод А	Метод В		Метод А	Метод В		Метод А	Метод В
2.1{1}	60	70	2.1{16}	5	55	2.1{38}	0	76
2.1{2}	63	68	2.1{19}	96	90	2.1{39}	11	56
2.1{3}	46	55	2.1{22}	40	70	2.1{40}	–	42
2.1{4}	46	65	2.1{23}	10	53	2.1{42}	–	65
2.1{5}	64	70	2.1{24}	–	62	2.1{43}	–	53
2.1{6}	51	58	2.1{26}	17	46	2.1{46}	61	65
2.1{7}	59	65	2.1{28}	–	45	2.1{47}	46	45
2.1{8}	55	60	2.1{30}	48	55	2.1{49}	–	50
2.1{10}	67	73	2.1{33}	64	71	2.1{51}	–	58
2.1{11}	50	56	2.1{34}	87	90	2.1{52}	–	50
2.1{14}	76	80	2.1{36}	86	86	2.1{53}	–	66
2.1{15}	58	65	2.1{37}	82	80			

Для отримання більш чистих продуктів була проведена додаткова оптимізація. Спонтанному утворенню 2-піридонів **1.2.6** сприяє більш висока температура.³² Тож, щоб уникнути їх утворення, стадії синтезу солей **1.1.23** та їх гідроліз у 2-пірони **2.1** було проведено при температурах, близьких до 0 °С (Схема 2.1, стадії *b* і *c*).¹⁷⁴⁻¹⁷⁵ Це дозволило виділити модельний продукт **2.1{1}** із виходом 70% без додаткової очистки та будь-яких домішок, в тому числі 2-піридонів **1.2.6**, відповідно до даних ЯМР ¹H (Схема 2.1, таблиця 2.3, метод В). Застосовуючи метод В, продукти **2.1** були отримані з більш високими виходами

та задовільною чистотою, особливо у випадках, коли їх виходи були дуже низькі за методом А (таблиця 2.3).¹⁷⁶⁻¹⁸¹

Таблиця 2.4

Єноляти **1.1.23{1-55}** та 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромени **2.1{1-55}**.

№	R ¹	R ²	R ³	№	R ¹	R ²	R ³
{1}	Me	Me	H	{30}	4-OMe-C ₆ H ₄	H	2,5-di-Me-C ₆ H ₃
{2}	Me	Me	2,5-di-Me-C ₆ H ₃	{31}	C ₆ H ₅	H	
{3}	Me	Me	3-Me-C ₆ H ₄	{32}	C ₆ H ₅	H	2-Et-C ₆ H ₄
{4}	Me	Me		{33}	C ₆ H ₅	H	2,4-di-MeO-C ₆ H ₃
{5}	Me	Me	2-Et-C ₆ H ₄	{34}	C ₆ H ₅	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
{6}	Me	Me	4-CF ₃ O-C ₆ H ₄	{35}	2-furyl	H	
{7}	Me	Me	2-EtO-C ₆ H ₄	{36}	2-furyl	H	
{8}	Me	Me	3,5-di-Me-C ₆ H ₃	{37}	2-furyl	H	4-NH ₂ -C(O)-C ₆ H ₄
{9}	Me	Me	4-MeCO-C ₆ H ₄	{38}	2-furyl	H	H
{10}	Me	Me	2,5-di-MeO-4-Cl-C ₆ H ₂	{39}	2-furyl	H	4-HOOC-CH ₂ -C ₆ H ₄
{11}	Me	Me	2,5-di-Cl-C ₆ H ₃	{40}	2-furyl	H	4-MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂
{12}	Me	Me	3-Me-4-F-C ₆ H ₃	{41}	2-furyl	H	
{13}	Me	Me		{42}	2-furyl	H	4-HO-C ₆ H ₄
{14}	Me	Me		{43}	2-furyl	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄
{15}	Me	Me		{44}	2-furyl	H	2,5-di-Me-4-Cl-C ₆ H ₂
{16}	Me	Me	4-HO-C ₆ H ₄	{45}	2-furyl	H	3,4-di-MeO-C ₆ H ₃
{17}	Me	Me		{46}	H	H	4-NH ₂ -C(O)-C ₆ H ₄
{18}	Me	Me	3-HOOC-C ₆ H ₄	{47}	H	H	
{19}	Me	Me		{48}	H	H	2-Et-C ₆ H ₄
{20}	Me	Me	4-EtOOC-C ₆ H ₄	{49}	H	H	3,5-di-Me-C ₆ H ₃
{21}	Me	Me	4-NH ₂ -C(O)-C ₆ H ₄	{50}	3,4-di-OMe-C ₆ H ₃	H	
{22}	Me	Me	4-EtO-C ₆ H ₄	{51}	3,4-di-OMe-C ₆ H ₃	H	4-EtO-C ₆ H ₄
{23}	Me	Me	4-MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂	{52}	3,4-di-OMe-C ₆ H ₃	H	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂
{24}	Me	Me	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	{53}	3,4-di-OMe-C ₆ H ₃	H	H
{25}	Me	Me	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	{54}	3,4-di-OMe-C ₆ H ₃	H	2,4-di-Me-C ₆ H ₃

Продовження таблиці 2.4

{26}	Me	Me	4-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂	{55}	3,4-di-OMe-C ₆ H ₃	H	4-Me-3-F-C ₆ H ₃
{27}	Me	Me	3-Br-2-F-C ₆ H ₃				
{28}	Me	Me	4-HOOC-CH ₂ -C ₆ H ₄				
{29}	Me	Me	2,4-di-Me-C ₆ H ₃				

Застосування методу В дозволило швидко згенерувати бібліотеку з 55 представників хроменів **2.1**{1-55} в паралельному форматі з виходами 42-96% (Таблиця 2.4).¹⁷⁰ У тих випадках, коли рівень домішки перевищував 10%, сполуки перекристалізувалися з відповідного розчинника (EtOH або *n*-BuOH).

Чистота близько 70% продуктів, виділених у вигляді осадів безпосередньо з реакційних сумішей, була вище 90%, включаючи зазначені вище складні випадки. Інші продукти мали чистоту вище 80%. У деяких випадках були виявлені відповідні похідні 2-піридону **1.2.6** (Схема 2.1) як домішки у продуктах **2.1**, але їх кількість була незначною.

Структуру і чистоту всіх представників бібліотеки контролювали за допомогою ЯМР ¹H спектроскопії. Для контролю наявності домішки сполук **1.2.6** у продуктах **2.1** робилося порівняння їх спектрів ЯМР ¹H. Спрямований синтез обраних представників відповідних 2-піридон-3-карбоксамідів **1.2.6** (Схема 2.2, Таблиця 2.5) робився однореакторно, друга стадія проводилася при кип'ятінні у ДМФА протягом 3 годин. У випадку незначної кількості осаду продукту або його відсутності, продукт висаджували метанолом. Виходи склали від 24 до 46%.

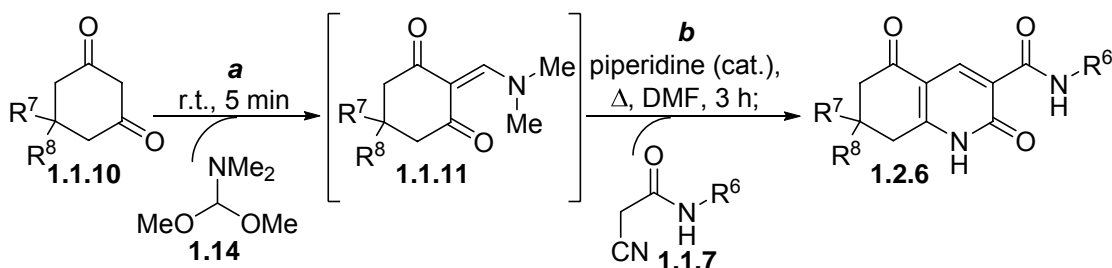


Схема 2.2

Таблиця 2.5.

2-Піридон-3-карбоксаміди **1.2.6**.

№	R ¹	R ²	R ³	№	R ¹	R ²	R ³
{3}	Me	Me	3-Me-C ₆ H ₄	{7}	Me	Me	2-EtO-C ₆ H ₄
{4}	Me	Me		{8}	Me	Me	3,5-di-Me-C ₆ H ₃
{5}	Me	Me	2-Et-C ₆ H ₄	{10}	Me	Me	2,5-di-MeO-4-Cl-C ₆ H ₂
{6}	Me	Me	4-CF ₃ O-C ₆ H ₄	{22}	Me	Me	4-EtO-C ₆ H ₄

На рисунках 2.1 та 2.2 зображено ЯМР ^1H спектри цільового продукту **2.1{22}** та відповідного побічного 2-піридон-3-карбоксаміду **1.2.6{22}**. У спектрах суттєво відрізняються хімічні зсуви синглетів протонів СН-групи 2-піронового (8.46 м.ч.) та 2-піридонового (8.68 м.ч.) циклів та NH-протону амідної групи (10.20 м.ч. для **2.1{22}** та 11.46 м.ч. для **1.2.6{22}** відповідно). У спектрі 2-пірону **2.1{22}** при 8.68 та 11.46 м.д. можна побачити сигнали слабкої інтенсивності, які відповідають СН-протону 2-піридонового циклу та NH-протону амідної групи 2-піридон-3-карбоксаміду **1.2.6{22}**. Також у спектрах сполук **1.2.6** може проявлятися сигнал обмінного протону NH-групи 2-піридонового циклу. У спектрі сполуки **1.2.6{22}** він погано проявляється сильно уширеним синглетом при 11.6-13.47 м.ч. через наявність великої кількості води у розчиннику ДМСО- d_6 . У спектрі сполуки **2.1{22}** цей сигнал відсутній.

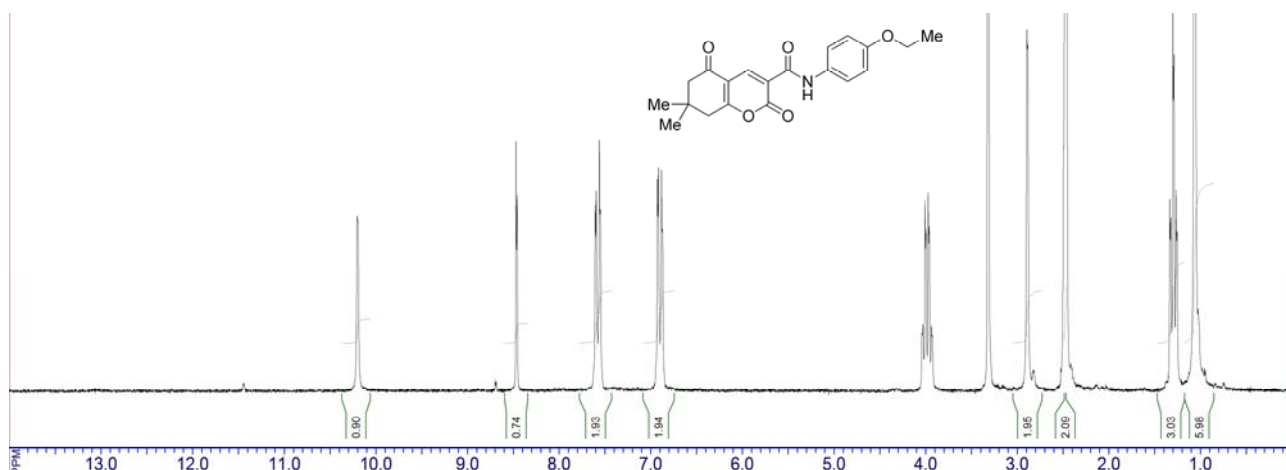


Рис. 2.1 ЯМР ^1H спектр продукту **2.1{22}**

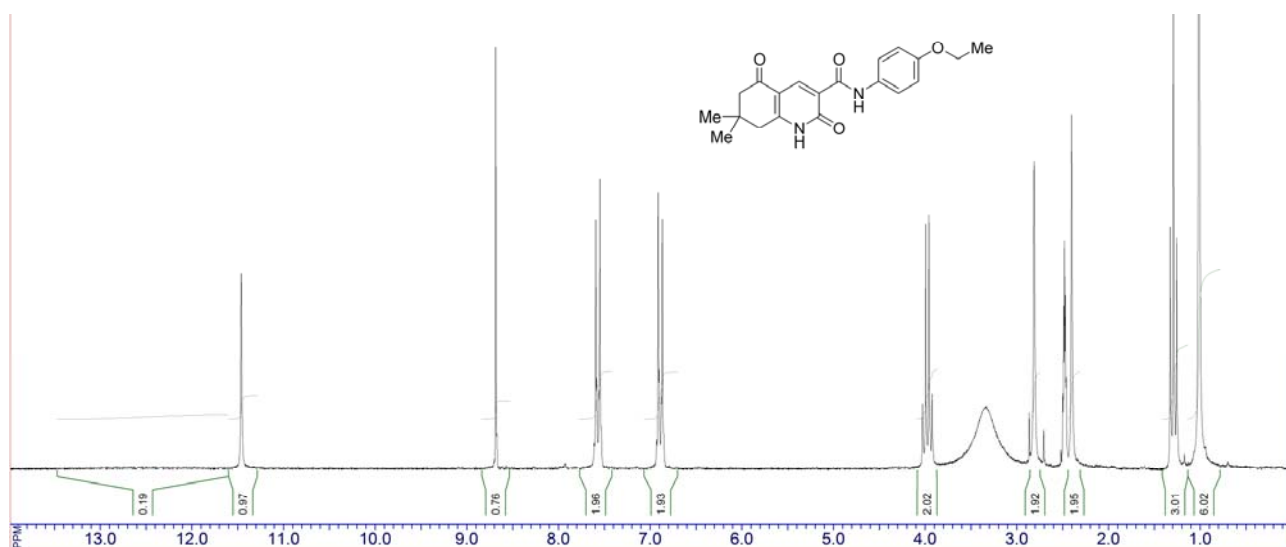


Рис. 2.2 ЯМР ^1H спектр продукту **1.2.6{22}**

На рисунках 2.3 та 2.4 зображено ^1H та ^{13}C ЯМР спектри модельного продукту **2.1{1}**. На ЯМР ^1H спектрі ми бачимо (із сильних полей у слабкі) синглет двох метильних груп, два синглети CH_2 -груп циклогексанонового кільця, два уширені синглети NH_2 -протонів амідної групи та синглет метинового протону у четвертому положенні 2-піронового циклу. Ускладненість обертання навколо зв'язку $\text{C}(\text{O})\text{--N}$ (через частковий подвійний характер цього зв'язку внаслідок спряження між π -електронами карбонільної групи та неподіленою парою атому Нітрогену) робить два протони амідної групи нееквівалентними через діамагнітну анізотропію карбонільної групи. Більш екранованим буде протон, який знаходиться ближче до карбонільної групи.¹⁸²

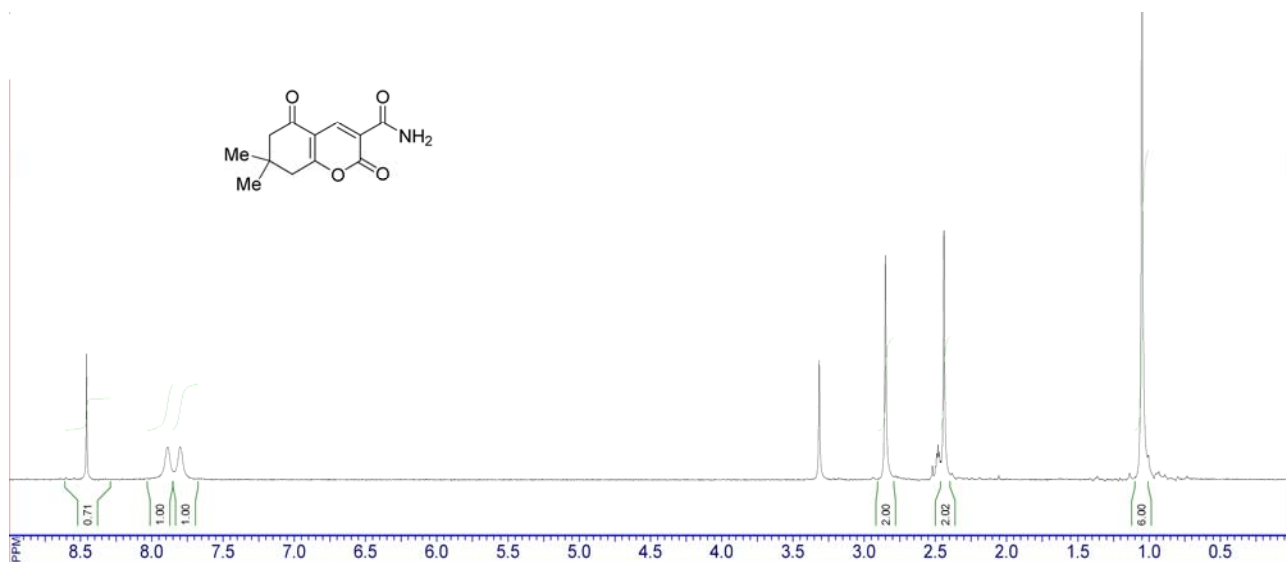


Рис. 2.3 ЯМР ^1H спектр модельно продукту **2.1{1}**

Спектр ЯМР ^{13}C містить 11 сигналів. У сильному полі знаходиться сигнал атомів Карбону двох еквівалентних метильних груп, два сигнали метиленових груп та сигнал четвертинного атому Карбону, потім ідуть сигнали 2-піронового кільця, і найбільш слабких полях – сигнали атомів Карбону амідної та карбонільної груп (Рис. 2.4).

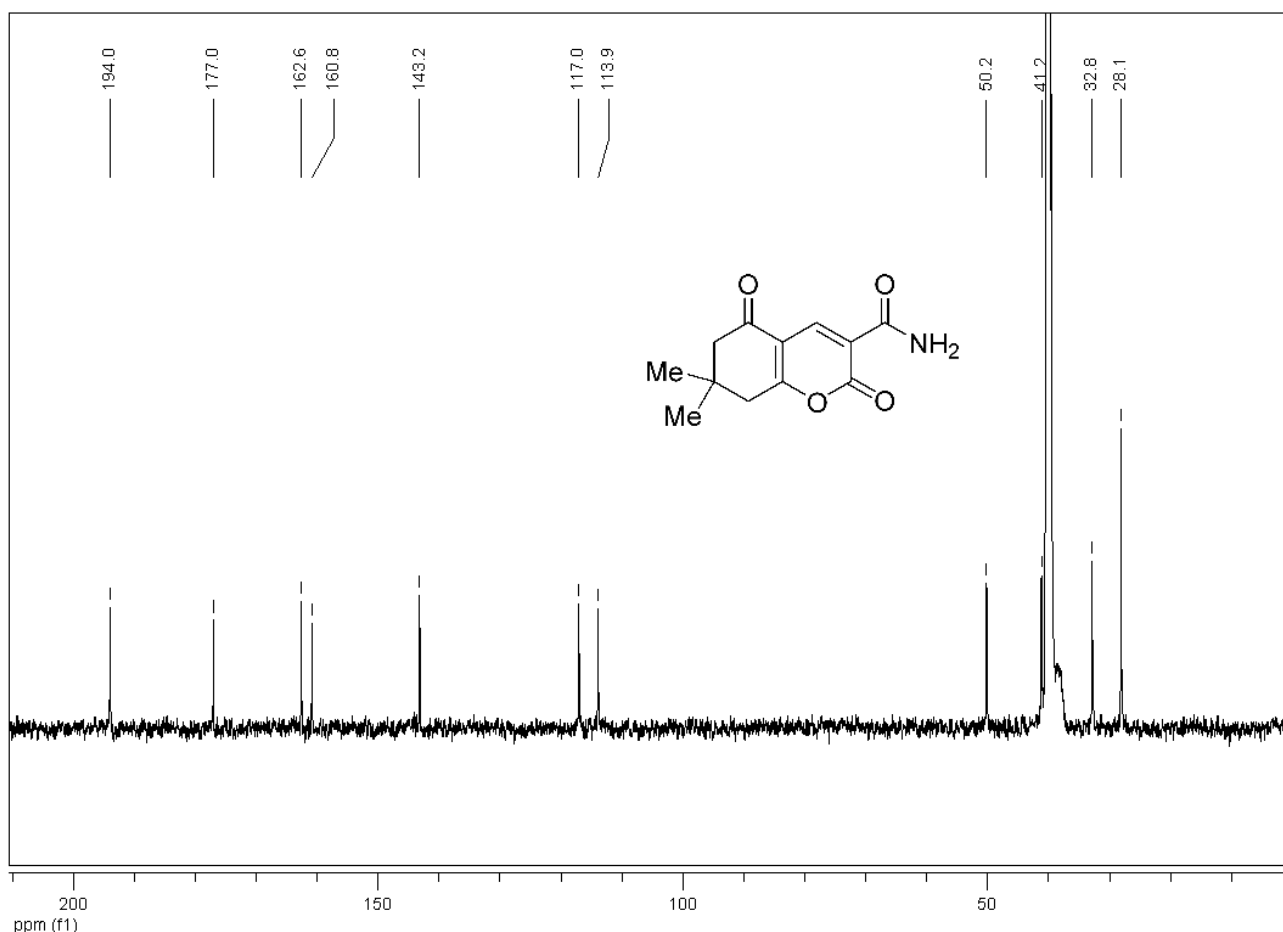


Рис. 2.4 ЯМР ^{13}C спектр модельно продукту **2.1{1}**

У випадках, коли замісники R^7 і R^8 різні, поява хірального центру в молекулах продуктів призводить до прояву сигналів протонів CH_2 -груп гексанонного кільця у вигляді складних мультиплетів. Протони CH_2 -груп стають нееквівалентними за рахунок різного оточення цих протонів. На рисунку 2.5 зображено ЯМР ^1H спектр продукту **2.1{40}**, на якому добре видно мультиплети двох CH_2 -груп в сильному полі.

Спектри ЯМР ^1H були виміряні для всіх представників синтезованої бібліотеки **2.1{1-55}**. ЯМР ^{13}C , мас-спектри та елементний аналіз, виміряні для довільно обраних представників цієї бібліотеки, не суперечать запропонованій структурі.

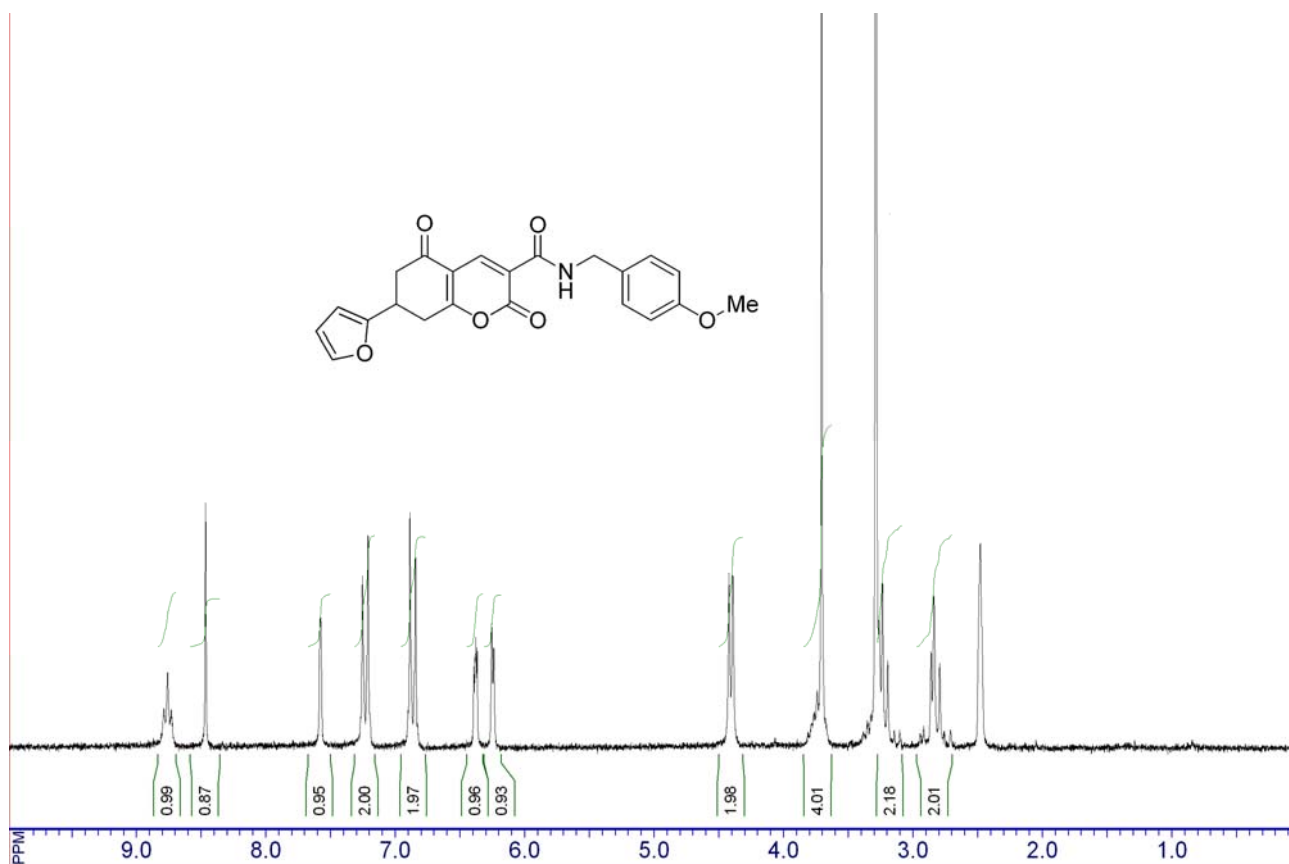


Рис. 2.5 ЯМР ¹H спектр продукту **2.1**{40}

В ході утворення продуктів **2.1** відбувається взаємодія між енольним фрагментом та ціаногрупою проміжних енолятів із утворенням 2-піронового кільця. Тобто теоретично можна припустити, що відбувається гідроліз ціаногрупи. Але її прямий гідроліз вимагає значно більш жорстких умов реакції, ніж ті, що знайдені нами для гідролізу солей **1.1.23**, для цього процесу можна розглянути два механізми реакції, які можуть бути реалізовані в м'яких умовах.

Обидва шляхи передбачають послідовну нейтралізацію еноляту **1.1.23** та утворення проміжного інтермедіату – імінопірану **2.2**, з наступним його протонуванням із формуванням 2-амінопірилієвого катіону **2.3**, який може бути атакований молекулою води за атомом Карбону іміногрупи та перетворенням його в sp^3 -гібридизований стан (інтермедіат **2.4**) або за вузловим атомом Карбону з утворенням відкритого ациклічного аміду **2.5**. Обидва інтермедіати **2.4** та **2.5** в кислому середовищі можуть утворювати кінцевий продукт **2.1** (Схема 2.3).¹⁷⁰

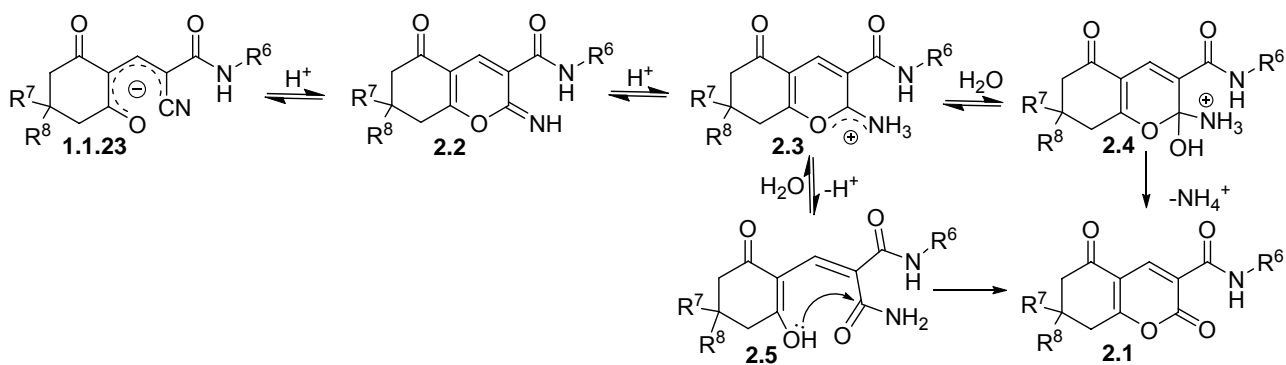


Схема 2.3

Запропоновані інтермедіати **2.2** є прямими структурними аналогами 2-імінокумаринів **2.6**, які, як відомо, швидко гідролізуються до відповідних кумаринів в присутності кислот.¹⁸³ Для 2-імінокумаринів був раніше запропонований механізм гідролізу, аналогічний до шляху через інтермедіат **2.4**.¹⁸⁴ Спочатку відбувається протонування іміногрупи й утворення солей амінопірилія, які в подальшому атакуються молекулою води (Схема 2.4).

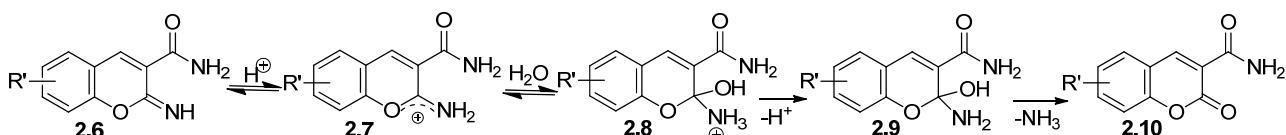


Схема 2.4

У розділі 1.4 дисертаційної роботи наводився механізм утворення 2-піридонів типу **1.2.6**, запропонований Горобцем Н.Ю. із співавторами, у спиртовому середовищі в присутності каталітичних кількостей піперидину (Схема 1.24). Відомо, що утворення таких піридонів відбувається селективно, коли катіоном солі **1.1.23** є катіон диметиламмонію або піперидинію.⁵⁰ А також відома можливість утворення аналогічних 2-піридонів **1.2.7** із тiazольним замісником у третьому положенні у кислотному середовищі при кип'ятінні в оцтовій кислоті³¹ (Розділ 1.2 літературного огляду). Тому для реакції утворення 2-піридонів **1.2.6**, можливих побічних продуктів в реакції синтезу 2-піронів **2.1**, у присутності надлишку кислоти може бути запропонований механізм, представлений на схемі 2.5.

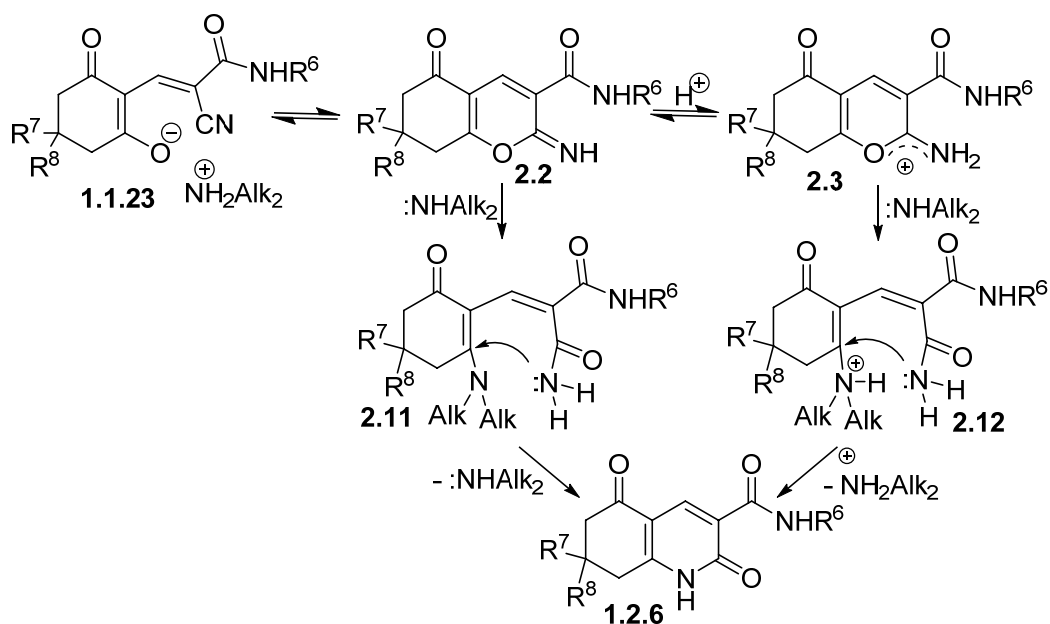


Схема 2.5

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Розроблено новий одонореакторний тристадійний метод синтезу бібліотеки 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідів **2.1**, виходячи з 1,3-циклогександіонів **1.1.10**, ДМФДМА **1.14** та *N*-заміщених ціаноацетамідів **1.1.7**, шляхом гідролізу проміжних енолятів. Це дозволяє збільшити різноманітність синтетично доступних потенційно біологічно-активних похідних 2-пірону, охоплюючи нові частини простору молекулярного різноманіття.
2. Згідно запропонованому механізму формування цільових 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідів **2.1** та побічних 2-піридонів **1.2.6** відбувається через проміжне утворення 2-імінопіранових похідних **2.2**. При протонуванні та подальшій атаці молекулою води утворюються похідні 2-пірону **2.1**, а утворення 2-піридонів **1.2.6** відбувається за перегрупуванням, аналогічним перегрупуванню Дімота.

Результати розділу 2 опубліковано у роботах автора [170, 173-181].

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 2,5-ДИОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНІТРИЛУ

Протягом останніх десятиліть забруднення навколишнього середовища стало глобальною проблемою, що дало поштовх для інтенсивного розвитку «зеленої хімії». Внаслідок цього вода почала більш широко використовуватися як альтернативний розчинник для органічних реакцій, поступово стаючи більш звичним середовищем для таких процесів.¹⁸⁵⁻¹⁸⁸ Вона виступає найбільш природним, «зеленим» та майже ідеальним розчинником, оскільки є нетоксичною, негорючою, без запаху та дешевою. Крім того, органічні реакції у водних середовищах часто демонструють унікальні напрямки та селективність, що призводить до більш високих конверсій або утворення несподіваних альтернативних продуктів.¹⁸⁹ У разі обмеженої розчинності в воді, що є невід'ємною властивістю більшості органічних сполук, реакція може протікати «на воді» при енергійному перемішуванні. Додаткові взаємодії молекул води з гідрофобною поверхнею можуть істотно впливати на кінетику реакції, зокрема викликаючи підвищення виходу та скорочення часу синтезу. У той же час для реакцій, які протікають «у воді», аналогічно взаємодії в класичному органічному розчиннику, необхідна достатня розчинність вихідних органічних сполук. Також є бажаною обмежена розчинність продукту реакції для легшого його виділення з реакційної суміші. Оскільки зростає стурбованість суспільства негативним впливом хімічної промисловості на навколишнє середовище, реакції «у воді» або «на воді» викликають все більший інтерес при розробці сучасних органічних методів синтезу.¹⁹⁰⁻¹⁹¹

З іншого боку, багатокомпонентні та послідовні однореакторні багатостадійні взаємодії є найбільш прийнятними в рамках концепції «ідеального синтезу».¹⁹² Вони дозволяють швидко та легко отримувати широкий спектр складних органічних молекул, досягаючи високої атомної ефективності та ефективності формування зв'язку. Тому унікальні властивості водного середовища можуть бути застосовані як інструмент для досягнення селективності перетворень.

Дієноляти **1.1.23** (Розділ 1.1, Схема 1.9) були виділені в твердому стані та є водорозчинними сполуками, тому можуть приймати участь у реакціях «у воді». Раніше була описана циклізація солей **1.1.23** у похідні N1-заміщеного 3-ціано-2-піридону **1.2.5**³³ у присутності надлишку піперидину в умовах мікрохвильового нагрівання (Розділ 1.2, Схема 1.12). Автори стверджують, що саме надлишок піперидину відіграє вирішальну роль у визначенні напрямку реакції, активуючи амідну групу, яка реагує з єнольним фрагментом. А вода додавалася в невеликій кількості на останній стадії синтезу лише для підвищення розчинності проміжних інтермедіатів **1.1.23**. Використання води як середовища та реагента описано у другому розділі дисертаційної роботи для реакції гідролізу дієнолятів **1.1.23** у похідні 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксаміду **2.1** (Схема 2.1). Крім того, циклізація гідразинових похідних інтермедіатів **1.1.23** ($R^6 = \text{NHAr}$) у похідні N1-заміщеного 3-ціано-2-піридону **1.2.5** ($R^6 = \text{NHAr}$, Розділ 1.2, Схема 1.12) також відбувається у водному середовищі.³⁴ Тому великий інтерес представляє більш детальне дослідження перетворень цих інтермедіатів саме у водному середовищі.

Для гідролізу солей **1.1.23** у похідні 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксаміду **2.1** (Схема 2.1) згідно з розробленою нами методикою використовувався 18% розчин HCl. Під час оптимізації умов реакції для цього перетворення були використанні замість кислоти Бренстеда водостійкі кислоти Льюїса, трифлати Іттербію та Скандію, у водному розчині. У дуже м'яких умовах з високими виходами утворювалися 3-ціано-2-піридоли **1.2.5** замість очікуваних похідних 2-пірону **2.1** (Таблиця 1, записи 1 і 2).¹⁹³ Це було першим прикладом такої циклізації у 2-піридонове кільце в присутності кислоти та ще й при низькій температурі. В усіх попередніх роботах для таких перетворень використовувався надлишок піперидину³³ при 120 °C під дією мікрохвильового опромінення або КОН при кип'ятінні з оборотним холодильником в етанолі,¹⁹⁴ або для синтезу мілрінону **1.4.2** (Розділ 1.4, рис. 1.6) та його аналогів за аналогічною схемою – сильні основні каталізатори (NaOMe, NaOEt, NaN, LiEt₂N, Li(*i*-Pr)₂N¹⁹⁵ або NaOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, Me₃N, Et₃N¹⁹⁶). Оскільки трифлати є каталі-

заторами придатними до регенерації, їх можна було б застосувати замість наведених вище основних агентів для синтезу продуктів **1.2.5**. Тому наступним завданням дисертаційної роботи було дослідження цього перетворення у воді та розробка більш екологічного методу синтезу похідних N1-заміщеного 3-ціано-2-піридону **1.2.5**. А саме, застосувати воду, як менш токсичний розчинник, зберегти формат однореакторної послідовної взаємодії, та проводити перетворення в м'яких умовах (уникаючи мікрохвильового нагрівання) і, бажано, із більшими виходами.

Для цього були досліджені друга і третя стадії цієї однореакторної взаємодії (Схема 3.1). Реакцію моніторили за допомогою ЯМР ^1H спектрів ізольованих сирих продуктів. Як модельні сполуки було використано дімедон **1.1.10a**, ДМФДМА **1.14** та 2-ціано-N-(4-етоксифеніл)ацетамід **1.1.7{22}** для синтезу продукту **1.2.5a** (Схема 3.1).

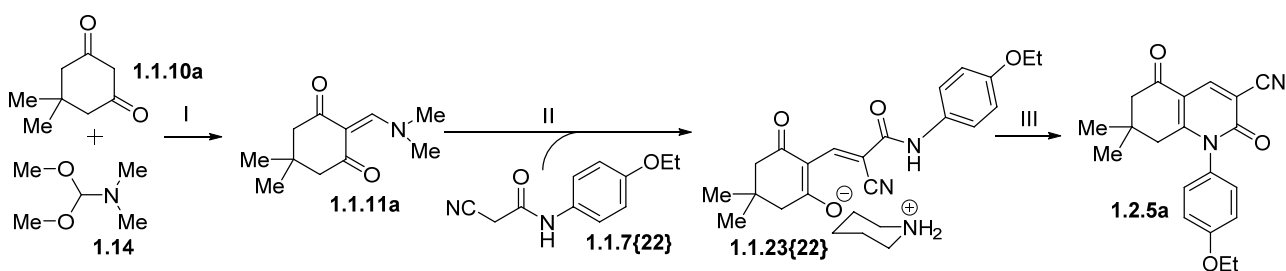


Схема 3.1

Енамін **1.1.11a** був отриманий, використовуючи відомий метод,³² шляхом перемішування еквімолярних кількостей чистого дімедону **1.1.10a** та ДМФДМА **1.14** протягом 5 хв при кімнатній температурі (стадія I, Схема. 3.1). Ключовий інтермедіат сіль **1.1.23{22}** була виділена, за описаною раніше методикою,³⁰ але з використанням EtOH замість *i*-PrOH (табл. 3.1, запис 3). Спроби застосувати різні інші розчинники та каталізатори для отримання солі **1.1.23{22}** не мали успіху (таблиця 1, записи 4-7).

Стадія III синтезу була додатково вивчена, починаючи з ізольованої солі **1.1.23{22}**. Для цього були апробовані "зелені" розчинники (вода, EtOH та CH_3COOH) та водостійкі кислоти Льюїса $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ та $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (табл. 3.1, записи 8-12). Найкращий результат був досягнутий при використовуючи 1% $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ у воді. На наступному етапі ці умови були застосовані в однореактор-

ному форматі реакції. Як видно з записів 13-14 таблиці 3.1, було доведено, що трифлати не є необхідними для перебігу процесу, і застосування води без катализатору дозволяє отримати більш високі виходи продукту **1.2.5a**, ніж у присутності трифлатів.

Оскільки піперидин є токсичним, його використання небажано, особливо у великих кількостях. Тому ми намагалися замінити його сильною основою, гідроксидом натрію. Як видно із записів № 15-22 таблиці 3.1, не зважаючи на деякі позитивні спроби, отримані в при каталізі NaOH, подальша зміна умов реакції не давала задовільних результатів. Цільовий 3-ціано-2-піридон **1.2.5a** утворювався в сумішах з вихідним нітрилом **1.1.7{22}** та невеликою кількістю неідентифікованих домішок та потребував додаткової стадії очистки. Можна припустити, що можлива причина неповноти конверсії полягає в гідролізі проміжного енаміну **1.1.11a** під дією гідроксиду натрію.

На фінальних етапах оптимізації (табл. 3.1, записи 23-27) вдалося досягти зниження кількості піперидину. Таким чином, було розроблено однореакторний послідовний метод синтезу 3-ціано-2-піридонів **1.2.5**. Усі стадії проводилися при кімнатній температурі. На першій стадії відбувалася взаємодія між дімедоном **1.1.10a** та ДМФДМА **1.14** (1.43 ммоль кожного з реагентів, перемішування протягом 5 хв) з утворенням енаміну **1.1.11a**. На другій стадії додавали 1.0 еквівалент нітрилу **1.1.7{22}**, 0.5 мл EtOH та 0.3 еквіваленти піперидину (перемішували протягом 1 години). На заключній, третій стадії, циклізація відбувалася при додаванні до реакційної суміші води (4.0 мл порціями) та перемішуванні ще протягом 1 години. Продукт відфільтровували, промивали водою (табл. 3.1, запис 24, табл. 3.4, метод А).^{177-178, 181, 197}

Таблиця 3.1

Оптимізація умов реакції для взаємодії між дімедоном **1.1.10a**, ДМФДМА **1.14** та 2-ціано-N-(4-етоксифеніл)ацетамідом **1.1.7{22}**.

№	Умови стадії II	Умови стадії III	Вихід ^a , %	Домішка ^b , %
1 ^c	піперидин (2.0 еквів.), CH ₃ CN, 0.5 год, к.т.	H ₂ O, 1% Sc(OTf) ₃ , 1 год, к.т.	1.2.5a , 71%	–
2 ^c	піперидин (2.0 еквів.), CH ₃ CN, 0.5 год, к.т.	H ₂ O, 1% Yb(OTf) ₃ , 1 год, к.т.	1.2.5a , 23%	–

Продовження таблиці 3.1

3 ^d	піперидин (2.0 еквів.), EtOH, 1 год, к.т.	–	1.1.23{22} , 50%	–
4 ^d	H ₂ O, 1% Sc(OTf) ₃ , 1 год, к.т.	–	–	вихідний 1.1.7{22}
5 ^d	CH ₃ COOH, 5% Sc(OTf) ₃ , 1 год, к.т.	–	–	вихідний 1.1.7{22}
6 ^d	DMAP (1.0 еквів.), EtOH, 165 хв, к.т.	–	1.2.6{22} , 10%	–
7 ^d	1) Et ₃ N (1.0 еквів.), EtOH, 1.5 год, к.т. 2) висадж. Et ₂ O, стояв ніч	–	1.2.6{22} , 34%	50% вихід- ного 1.1.7{22}
8 ^e	–	H₂O, 1% Sc(OTf)₃, 1 год, к.т.	1.2.5a , 93%	8-9% 1.2.6{22}
9 ^e	–	H ₂ O, 1% Yb(OTf) ₃ , 1 год, кім.т.	1.2.5a , 91%	8-9% 1.2.6{22}
10 ^e	–	H ₂ O, 5% Sc(OTf) ₃ , 1 год, к.т.	неідентиф. суміш	–
11 ^e	–	EtOH, 1% Sc(OTf) ₃ , 1 год, к.т.	0%	–
12 ^e	–	CH ₃ COOH, 1% Sc(OTf) ₃ , 1 год, к.т.	неідентиф. суміш	–
13 ^c	піперидин (2.0 еквів.), EtOH, 0.5 год, к.т.	H ₂ O, 1% Sc(OTf) ₃ , 1 год, к.т.	1.2.5a , 82%	–
14 ^c	піперидин (2.0 еквів.), EtOH, 0.5 год, к.т.	H ₂ O, 1 год, к.т.	1.2.5a , 83%	–
15 ^c	NaOH (0.09 еквів.), EtOH, 1 год, к.т.	H ₂ O, 1.5 год, к.т.	1.2.5a , 67%	35% вихід- ного 1.1.7{22}
16 ^c	NaOH (0.09 еквів.), H ₂ O, 0.5 год, к.т.	H ₂ O, 1.5 год, к.т.	–	вихідний 1.1.7{22}
17 ^c	NaOH (2.0 еквів.), EtOH, 30 хв, к.т.	H ₂ O, 1 год, к.т.	1.2.5a , 88%	30% вихід- ного 1.1.7{22}
18 ^c	NaOH (4.0 еквів.), EtOH, 1 год, к.т.	H ₂ O, 1 год, к.т.	1.2.5a , 44%	5% вихідно- го 1.1.7{22}
19 ^c	NaOH (2.0 еквів.), EtOH, 1 год, к.т.	H ₂ O, 1 год, к.т.	1.2.5a , 65,4%	32% вихід- ного 1.1.7{22} , інші доміш- ки
20 ^c	NaOH (2.0 еквів.), EtOH, 1 год, к.т.	H ₂ O, 1 год, к.т.	1.2.5a , 82%	40% вихід- ного 1.1.7{22} , інші доміш- ки

Продовження таблиці 3.1

21 ^c	NaOH (1.0 еквів.), EtOH, 40 хв, к.т.	H ₂ O, 1 год, к.т.	1.2.5a , 85%	20% вихідно- го 1.1.7{22}
22 ^c	NaOH (1.0 еквів.), EtOH, 2 год, к.т.	H ₂ O, 1 год, к.т.	1.2.5a , 86%	15% неіден- тиф. домішки
23 ^c	піперидин (0.3 еквів.), EtOH, 0.5 год, к.т.	H ₂ O, 1 год, к.т.	1.2.5a , 81%	7% вихідного 1.1.7{22}
24 ^c	піперидин (0.3 еквів.), EtOH, 1 год, к.т.	H ₂ O, 1 год, к.т.	1.2.5a , 81%	–
25 ^c	піперидин (0.12 еквів.), EtOH, 1 год, к.т.	H ₂ O, 1 год, к.т.	1.2.5a , 66%	50% вихідно- го 1.1.7{22}
26 ^c	піперидин (0.06 еквів.), EtOH, 1 год, к.т.	H ₂ O, 1 год, к.т.	1.2.5a , 54%	75% вихідно- го 1.1.7{22}
27 ^c	піперидин (0.06 еквів.), H ₂ O, 1 год, к.т.	H ₂ O, 1 год, к.т.	1.2.5a , 54%	90% вихідно- го 1.1.7{22}

^aВихід сирого продукту, розрахований для очікуемого продукту.

^bВміст домішок, визначений за даними ЯМР ¹H сирого продукту.

^cТристадійна однореакторна взаємодія.

^dОптимізація умов реакції для отримання солі **1.1.23{22}**.

^eРеакцію починали з ізольованої солі **1.1.23{22}**.

Для синтезу цільових сполук **1.2.5a-l** використовувалися 1,3-циклогександріони **1.1.10a-c** та N-заміщені ціаноацетаміди **1.1.7{2-4,16,22,24,29,30,34,36-38}** (табл. 3.2-3.4). У кожному випадку всі три стадії синтезу проводилися однореакторно в паралельному форматі.

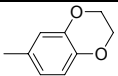
Таблиця 3.2

Вихідні 1,3-циклогександіони **1.1.10a-c** та енаміни **1.1.11a-c**.

	1.1.13a, 1.1.14a	1.1.13b, 1.1.14b	1.1.13c, 1.1.14c
R ¹	Me	H	2-Furyl
R ²	Me	H	H

Таблиця 3.3

Вихідні N-заміщені ціаноацетаміди **1.1.7**.

№	R ³	№	R ³	№	R ³
{2}	2,5-di-Me-C ₆ H ₃	{22}	4-EtO-C ₆ H ₄	{34}	3,4-di-MeO-C ₆ H ₃
{3}	3-Me-C ₆ H ₄	{24}	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	{36}	2,3-di-Me-C ₆ H ₃
{4}	4-HO-C ₆ H ₄	{29}	2,4-di-Me-C ₆ H ₃	{37}	2-Me-3-Cl-C ₆ H ₃
{16}		{30}	2,4-di-MeO-C ₆ H ₃	{38}	2MeO-C ₆ H ₃

Використання методу А для 1,3-циклогександіонів **1.1.10a,c** дало хороші результати (табл. 3.4).^{179, 198} А ось у випадку реакцій з незаміщеним 1,3-циклогександіоном **1.1.10b** продукти були отримані з незадовільною чистотою

та з неідентифікованими маслянистими домішками. Можливою причиною цього може бути нижча розчинність побічних продуктів та проміжних сполук у реакційному середовищі. Також спостерігалось утворення побічних продуктів – похідних N1-незаміщеного 2-піридон-3-карбоксаміду **1.2.6** (Схема 3.2). Отже, реакція потребувала додаткової оптимізації. Заміна етанолу на ізопропанол дозволила уникнути утворення маслянистих домішок і підвищити чистоту продуктів. Але в ізопропанолі конверсія стадії II (утворення солей **1.1.23**) була неповною, і залишалася деяка кількість вихідних нітрилів **1.1.7** (Схема 3.2). Для досягнення повноти протікання реакції на цьому етапі необхідно використовувати 15% надлишок енаміну **1.1.11** та збільшити час реакції. Через це пропорційно було збільшено кількість ізопропанолу на стадії II (утворення солі) та води на стадії III (циклізація солі) синтезу (зберігши співвідношення 1:8 як у методі А). А щоб уникнути утворення похідних 2-піридону **1.2.6**, як побічного продукту, необхідно проводити реакцію при температурах близьких до 0 °С. Такий саме підхід був використаний для одержання 2-піронових похідних **2.1** чистих від домішки 2-піридонів **1.2.6** (Розділ 2 дисертаційної роботи). Таким чином, обидві стадії синтезу, утворення солей **1.1.23** та їх циклізація в N1-заміщені 3-ціано-2-піридони **1.2.5**, необхідно проводити при температурах близьких до 0 °С (таблиця 3.4, метод В).¹⁸⁰⁻¹⁸¹

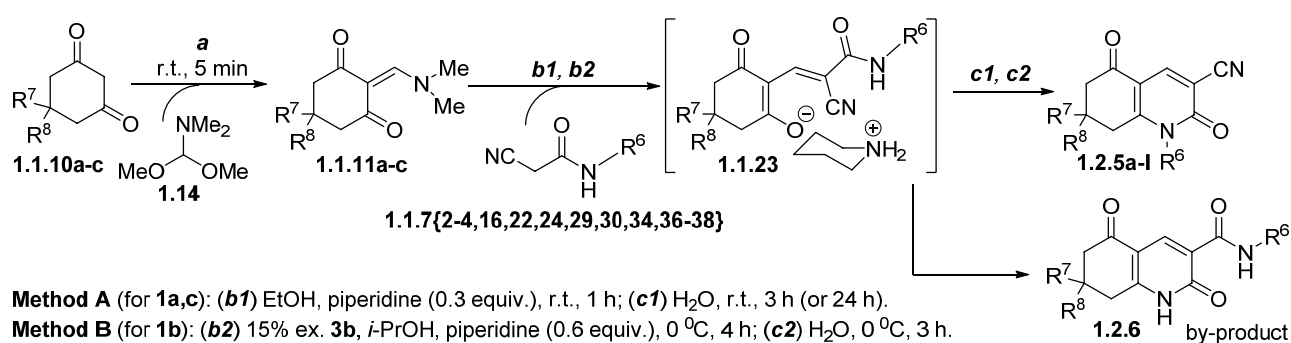


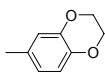
Схема 3.2

Використання оптимізованих екологічно прийнятних реакційних умов (Метод А та Метод В) дозволило отримати 12 представників нітрилів **1.2.5** з виходами 55-85% (вищі за раніше опубліковані, таблиця 3.4). Структура усіх отриманих сполук була підтверджена за допомогою ¹H та ¹³C ЯМР спектроскопії, рідинної хроматографії-масс спектрометрії (РХ-МС) та елементного аналі-

зу. За даними РХ-МС усі продукти містили більше 95% основної речовини. Спектральні дані сполук, які були синтезовані як за розробленою нами методикою, так і опубліковані раніше,³³ збігаються.

Таблиця 3.4

Структура та виходи N1-заміщених 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилів **1.2.5** за оптимізованими екологічно прийнятними реакційними умовами і за умовами, опублікованою у роботі Єрмолаєва та співавторів³³

№	R ⁵	R ⁶	R ⁷	η, %	η ³³ , %	№	R ⁵	R ⁶	R ⁷	η, %	η ³³ , %
a ^a	Me	Me	p-EtO-C ₆ H ₄	81	–	g ^a	Me	Me	p-HO-C ₆ H ₄	55	–
b ^a	Me	Me		82	72	h ^a	2-furyl	H	2-MeO-C ₆ H ₄	79	60
c ^a	Me	Me	2,3-di-Me-C ₆ H ₃	78	72	i ^b	H	H	3,4-di-MeO-C ₆ H ₃	83	–
d ^a	Me	Me	3-Me-C ₆ H ₄	73	64	j ^b	H	H	2,5-di-Me-C ₆ H ₃	75	–
e ^a	Me	Me	2-Me-3-Cl-C ₆ H ₃	82	63	k ^b	H	H	2,4-di-Me-C ₆ H ₃	85	–
f ^a	Me	Me	3,4-di-MeO-C ₆ H ₃	76	–	l ^b	H	H	2,4-di-MeO-C ₆ H ₃	85	–

^aМетод А.

^bМетод В.

На рисунку 3.1 зображено ЯМР ¹H спектр модельного 1-(4-етоксифеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилу **1.2.5a**. У спектрі наявні (із сильного поля у слабке) синглет двох метильних груп у 5-му положенні циклогесанонового кільця, триплет метильної групи (EtO-фрагмент), два синглети СН₂-груп заміщеного циклогексанонового кільця, квартет метильної групи (EtO-фрагмент), два мультиплети ароматичних протонів *p*-заміщеного бензольного кільця, синглет метинового протону у четвертому положенні 2-піридонового кільця.

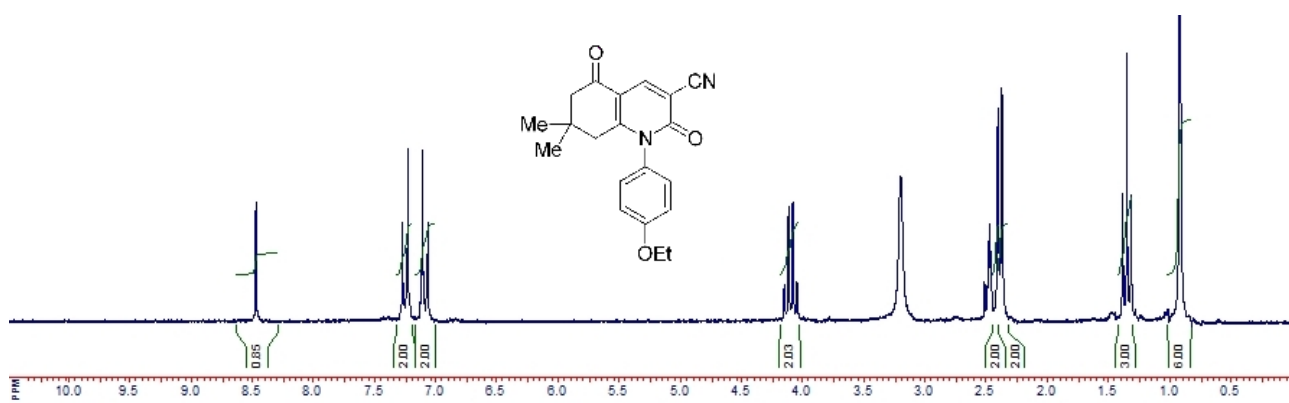


Рис. 3.1 Спектр ЯМР ^1H продукту **1.2.5a**

На рисунку 3.2 зображено ЯМР ^1H спектр 1-(2,4-диметилфеніл)-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилу **1.2.5k**. У спектрі присутні сигнали слабкої інтенсивності протонів СН-групи 2-піридонового кільця при 8.72 м.ч. та NH-протону амідної при 11.4 м.д. групи побічного 2-піридон-3-карбоксаміду **1.2.6** (Розділ 2, Схема2.2, Таблиця 2.5, Рис. 2.2).

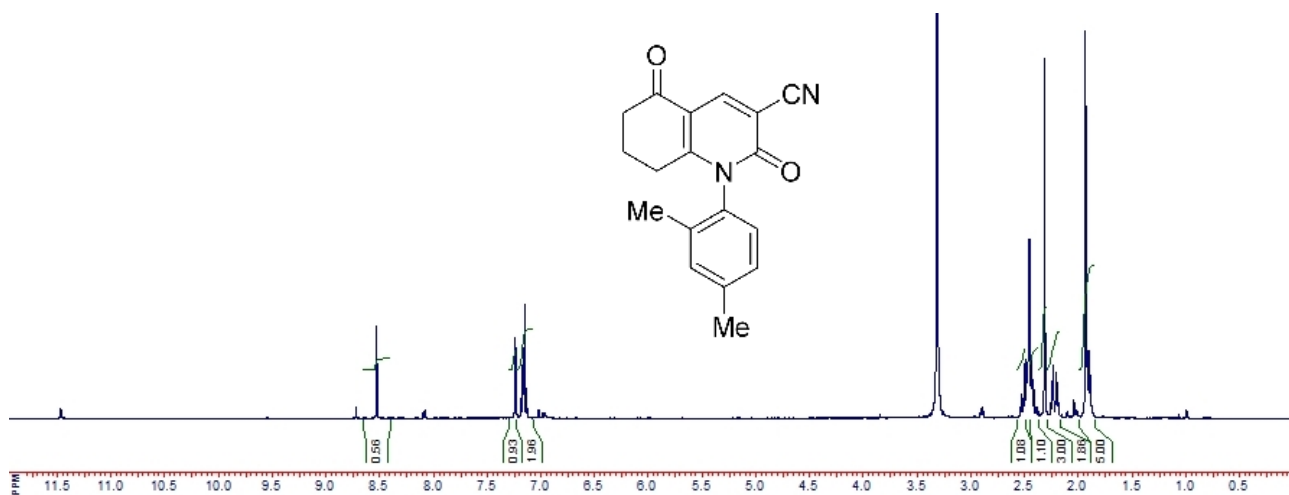


Рис. 3.2 Спектр ЯМР ^1H продукту **1.2.5k**

Продукт **1.2.5h** одержано у вигляді суміші двох ізомерів, які дають два набори сигналів у спектрах ЯМР ^1H та ЯМР ^{13}C (рис. 3.3-3.4).

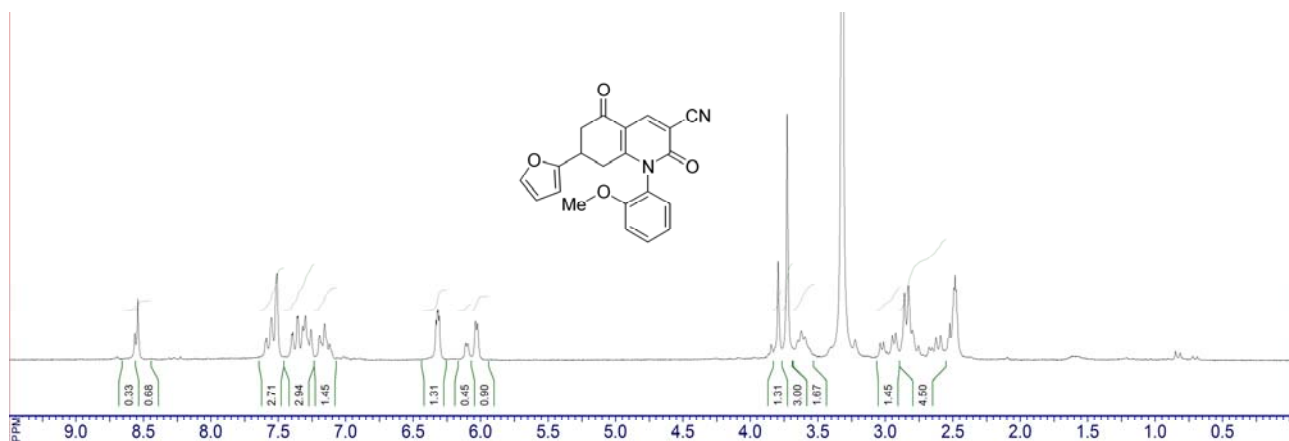


Рис. 3.3 Спектр ЯМР ^1H продукту **1.2.5h**

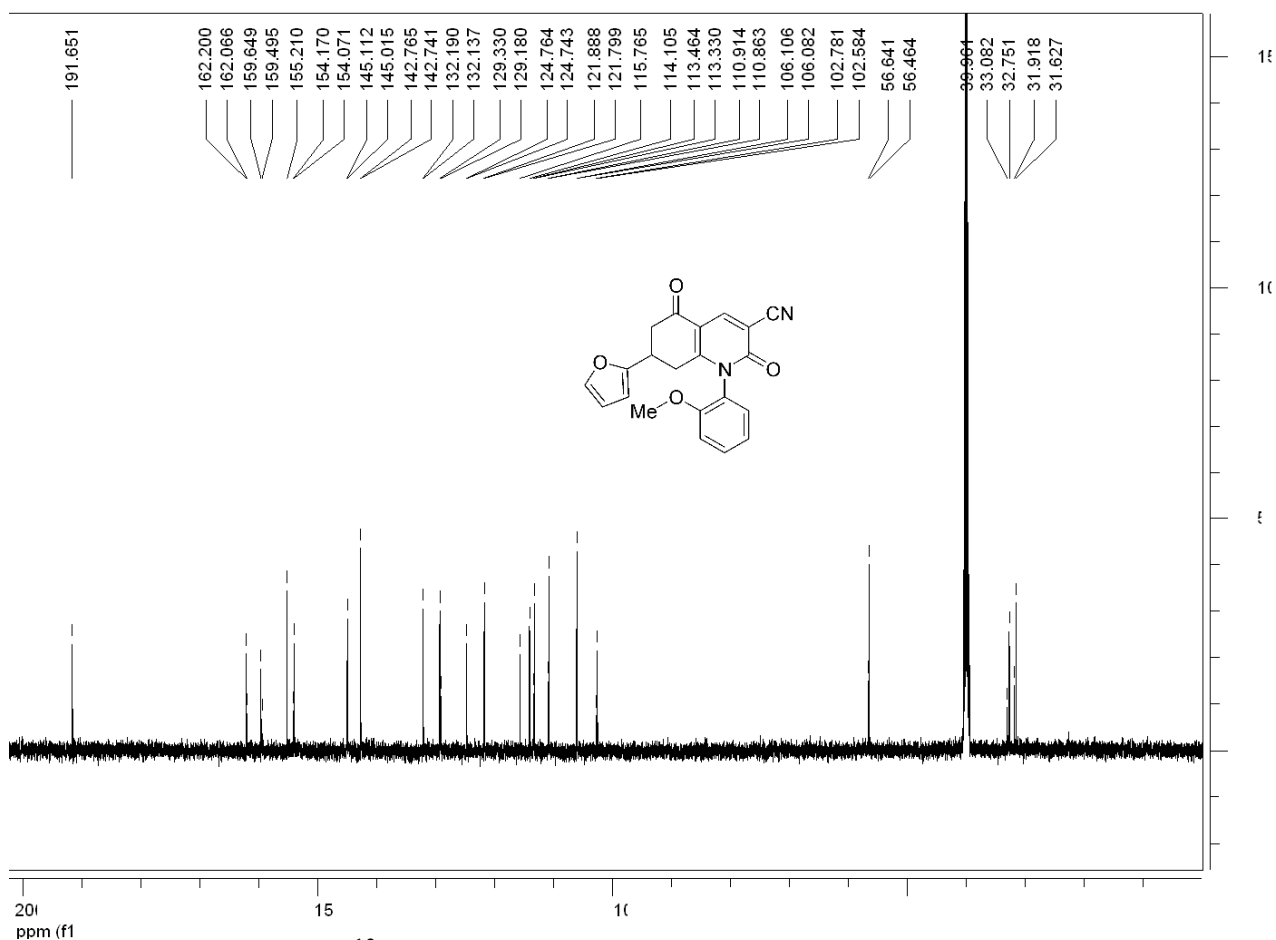


Рис. 3.4 Спектр ЯМР ^{13}C продукту **1.2.5h**

Розрізнити ці ізомери вдалося за допомогою ядерного ефекту Овергаузера (ЯЕО). Опромінення при 3.73 м.ч. (OCH_3) дає відклики при 6.03 (C^3H , 2-фурил), 6.32 (C^4H , 2-фурил), 7.51 (C^5H , 2-фурил), 7.28 м.ч. (C^3H , *o*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) для (7*R,R*)/(7*S,S*)-ізомеру (рис. 3.5), тоді як опромінення при 3.80 м.ч. дає відклик тільки при 7.28 м.ч. (C^3H , *o*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), і жодних відгуків протонів фурильного фрагменту для (7*R,S*)/(7*S,R*)-ізомеру (рис. 3.6). За даними ЯМР ^1H та РХ-МС співвідношення (7*R,R*)/(7*S,S*)-ізомер:(7*R,S*)/(7*S,R*)-ізомер складає 2:1 (рис. 3.5-3.7).

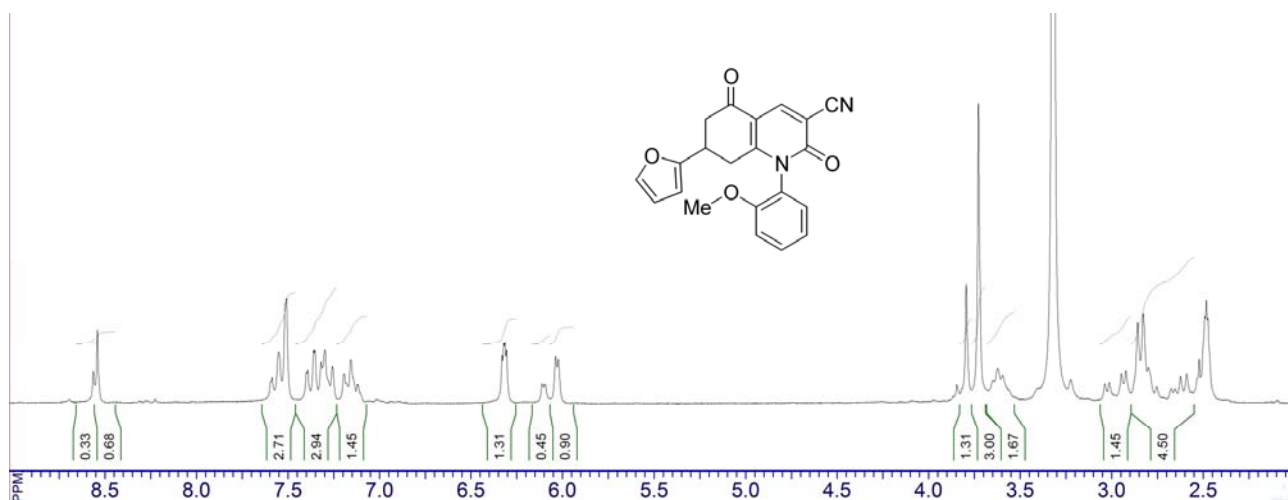


Рис. 3.5 Фрагмент спектру ЯМР ^1H продукту **1.2.5h**

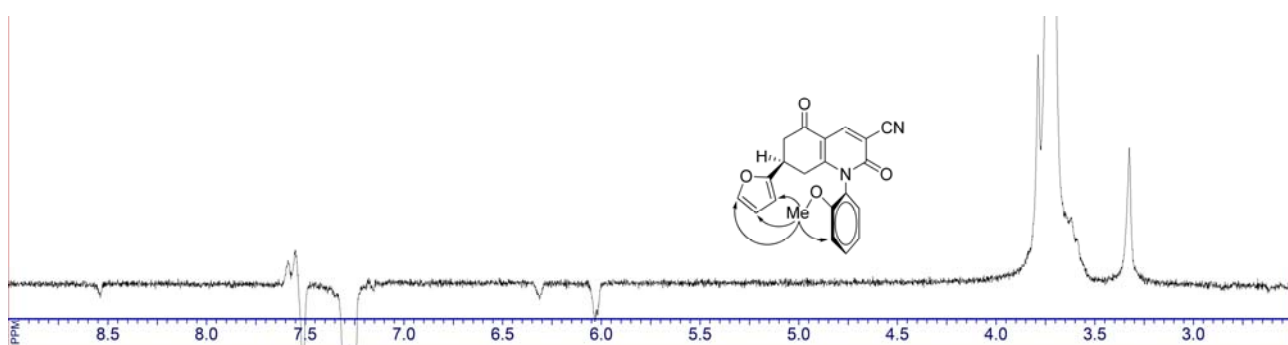


Рис. 3.6 Спектр ЯЕО при опроміненні зразка на частоті, що відповідає резонансу протону, який дає сигнал при 3.73 м.ч (OCH_3), та структура (7R,R)/(7S,S)-ізомеру продукту **1.2.5h**

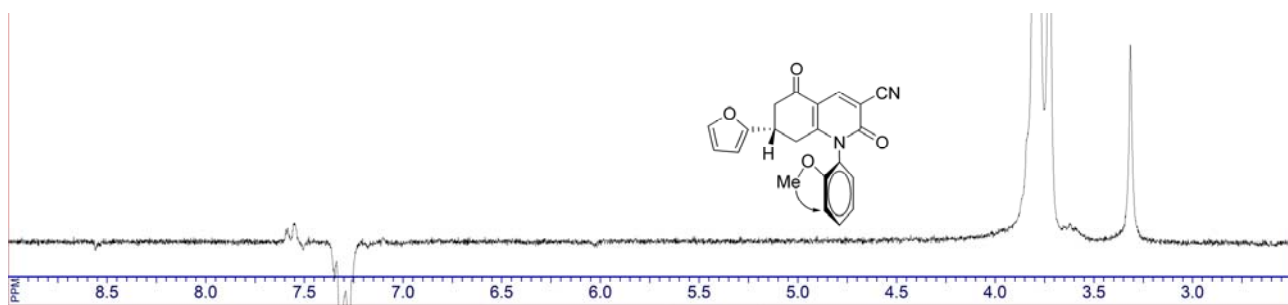


Рис. 3.7 Спектр ЯЕО при опроміненні зразка на частоті, що відповідає резонансу протону, який дає сигнал при 3.80 м.ч (OCH_3), та структура (7R,S)/(7S,R)-ізомеру продукту **1.2.5h**

Як вже зазначалося, у попередній роботі нашої групи було описано синтез похідних 3-ціанопіридону **1.2.5** у присутності 2.0 еквівалентів піперидину при мікрохвильовому нагріванні при 120 °С у водно-ізопропанольному середовищі (співвідношення *i*-PrOH:H₂O складає 1:2).³³ В роботі заявлялося, що роль води зводиться до підвищення розчинності проміжних інтермедіатів **1.1.23**, а напрямок реакції визначає надлишок піперидину. В ході досліджень нам вдало-

ся зменшити кількість піперидину до 0.3 або 0.6 еквівалентів (тобто кількість піперидину була знижена у 6.7 та 3.3 рази в залежності від природи вихідного 1,3-дикетону **1.1.10**), відмовитися від мікрохвильового (або термічного) нагрівання та проводити реакцію при кімнатній температурі або при 0 °С. Крім того, співвідношення EtOH:H₂O (метод А) або *i*-PrOH:H₂O (метод В) було підвищено до 1:8. Тобто збільшення кількості води дозволяє значно знизити кількість основи та температуру реакції.

Нагадаємо, що у неводних умовах під дією мікрохвильового нагрівання при 100 °С у присутності каталітичних кількостей піперидину утворюються похідні 2-піридону **1.2.6**,³² продуктів циклізації за нітрильною групою (Розділ 1.2, Схема 1.12). А в умовах мікрохвильового опромінення при 120 °С в присутності надлишку піперидину та невеликої кількості води відбувається підвищення активності амідної групи, яка атакує єнольний фрагмент солей **1.1.23**, та утворення 3-ціано-2-піридонів **1.2.5**.³³ У знайдених нами оптимізованих умовах, при значному збільшенні кількості води можна повністю відмовитися від нагрівання та використовувати каталітичні кількості піперидину для формування продуктів **1.2.5**. Додавання води підвищує активність амідної групи у гетероциклізації за рахунок підвищення її кислотності. Адже відомі літературні дані про вищу кислотність амідної групи у воді в порівнянні із неводними розчинниками (таблиця 3.5, рядки № 1, 4, 6-9).¹⁹⁹ Тобто вода грає роль основного розчинника. Тому можна зробити висновок, що така активація амідної групи у реакції гетероциклізації відбувається завдяки підвищенню її кислотності у водному середовищі в порівнянні з водно-спиртовим. Таким чином ми бачимо, що вода є не тільки найбільш прийнятним розчинником для інтермедіатів реакції, а й керуючим чинником завдяки підвищенню кислотності амідної групи, що спрямовує реакцію у бік утворення нітрilів **1.2.5**.

Таблиця 3.5

Приклади порівняння кислотності амідної групи у ДМСО та воді.¹⁹⁹

№	Сполука	ДМСО	H ₂ O
1	CH ₃ CONH ₂	25.5	15.1
2	CH ₃ CONHC ₆ H ₅	21.7	—

Продовження таблиці 3.5

3	CH ₃ CONHC ₆ F ₅	15.5	–
4	CF ₃ CONH ₂	17.2	12.5
5	CF ₃ CONHC ₆ H ₅	12.8	–
6	C ₆ H ₅ CONH ₂	23.4	14.5
7	NCNH ₂	16.9	10.3
8	CH ₃ SO ₂ NH ₂	17.5	10.8
9	CF ₃ SO ₂ NH ₂	9.7	6.3
10	CF ₃ SO ₂ NHC ₆ H ₅	7.3	–
11	CF ₃ SO ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₅	9.0	–

Для дослідження впливу активності амідної групи у реакцію був введений ціаноацетамід з бензильним замісником (Схема 3.3) замість арильного (метод А). З реакційної суміші був виділений проміжний єнолят. При заміні арильного замісника на бензильний в амідній групі суттєво зменшується її кислотність (таблиця 3.5, рядки № 1 та 2, 4 та 5, 10 та 11), що й пояснює низьку реакційну здатність єноляту **1.1.23{24}** в умовах реакції.

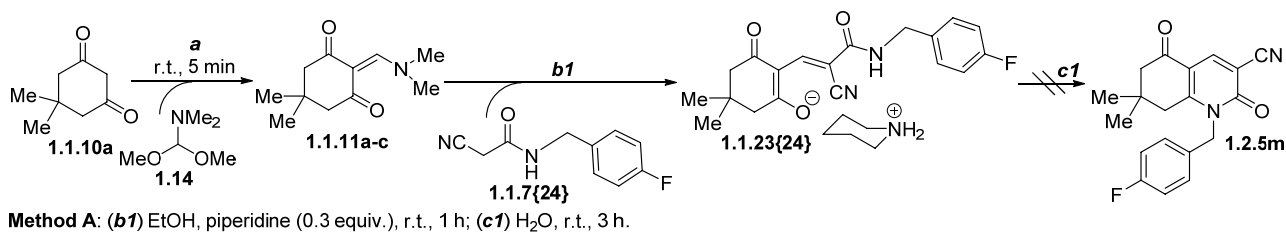


Схема 3.3

Таким чином, кислотність амідної групи відіграє ключову роль у досліджуваному перетворенні. А значить, скоріше за все, для проходження реакції та формування продуктів **1.2.5** повинна відбуватися депротонізація амідної групи.

Для кращого розуміння циклізації єнолятів **1.1.23** у 2-піридоні **1.2.5** було досліджено кінетику цього перетворення на прикладі циклізації солі **1.1.23{3}** у 7,7-диметил-2,5-діоксо-1-(*m*-толіл)-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил **1.2.5d** (Схема 3.4).

Для визначення загального порядку реакції циклізацію проводили у розведеному розчині єноляту **1.1.23{3}** у воді з 5% етанолу для підвищення розчинності солі (до 5.0 мг солі додавали 0.05 мл (40.0 мг) EtOH та 1.0 мл во-

ди). Реакцію зупиняли сильним розведенням азеотропом ацетонітрил–вода (84% – 16%), конверсію визначали за допомогою методу ВЕРХ. Як зовнішній стандарт використовували ізольований енолят **1.1.23{3}** та піридини **1.2.5d** та **1.2.6{3}**, як цільовий та можливий побічний продукти. Сіль **1.1.23{3}** була отримана за методикою, описаною у роботі Єрмолаєва С.А. із співавторами,³⁰ синтез сполуки **1.2.6{3}** описано у розділі 2 (Схема 2.2, Таблиця 2.5).

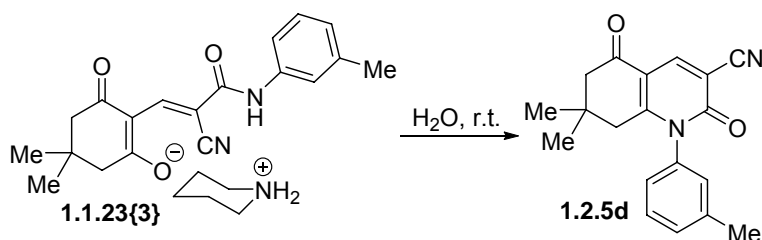


Схема 3.4

За допомогою методу лінеаризації була отримана лінійна залежність в координатах натуральний логарифм концентрації (C) – час реакції (t) $\ln C - t$ (рис. 3.8). Це свідчить про те, що загальний порядок реакції є першим.

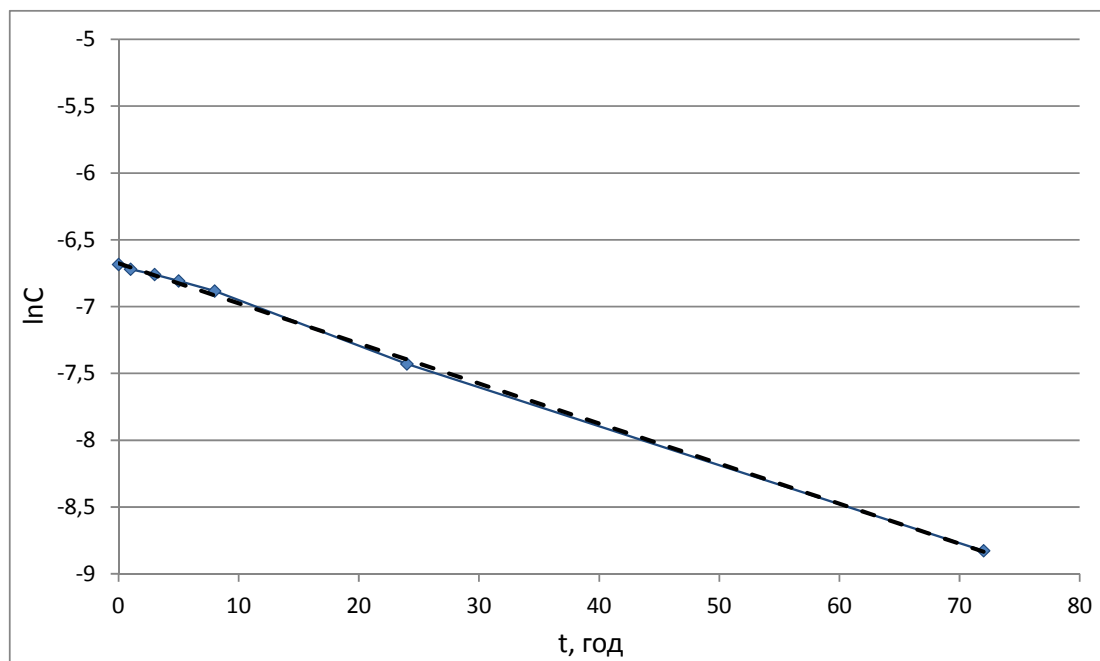


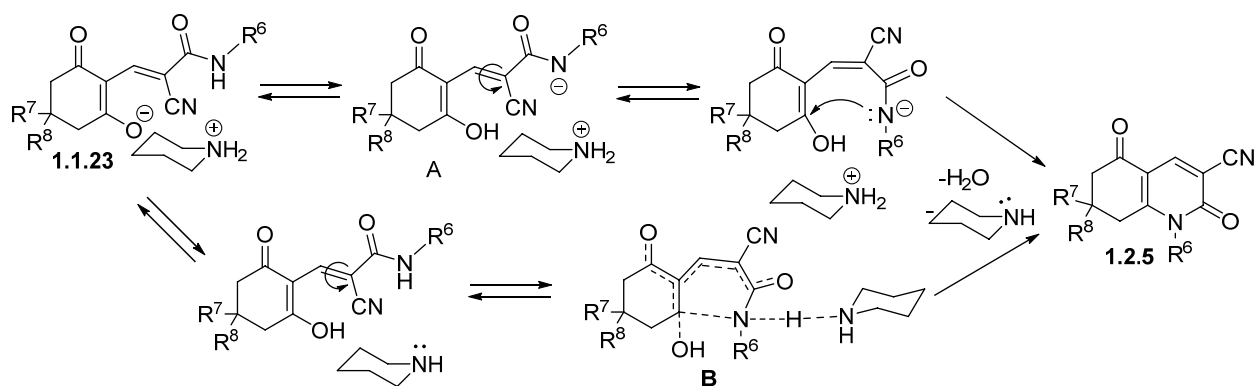
Рис. 3.8 Залежність натурального логарифму концентрації ($\ln C$) від часу реакції (t) для процесу утворення продукту **1.2.5d** (пунктирна лінія – лінія тренду)

Для подальшого вивчення реакції ми порівняли склад реакційної суміші через 1 годину реакції для розчину чистої солі та розчину із додаванням 3.0 еквівалентів піперидину до такої ж кількості солі **1.1.23{3}**. Отримані результати свідчать про псевдоперший порядок за піперидином (оскільки це ка-

талізатор, а не реагуюча речовина). Таким чином, можна зробити висновок, що концентрація піперидину входить у константу швидкості досліджуваного перетворення, та молекула піперидину бере участь у перехідному стані.

Отже, ми бачимо, що реакцію прискорюють чинники, які сприяють депротонуванню амідної групи. Перш за все це основність середовища. Це можуть бути сильні основні каталізатори (KOH ,¹⁹⁴ NaOMe , NaOEt , NaN , LiEt_2N , $\text{Li}(i\text{-Pr})_2\text{N}$ ¹⁹⁵ або NaOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Me_3N , Et_3N ¹⁹⁶) або надлишок піперидину, але у всіх випадках потрібні підвищені температури. А водне середовище підвищує кислотність амідної групи, завдяки чому прискорює реакцію, але не вимагає підвищення температури (реакцію необхідно проводити при кімнатній температурі або при охолодженні). Бензильний замісник, навпаки, не сприяє досліджуваному перетворенню, зменшуючи кислотність амідної групи (Схема 3.3).

Виходячи з наведених вище даних, можна запропонувати два варіанти механізму гетероциклізації за амідною групою. Для обох механізмів полегшується відрив OH -групи завдяки її ефективній сольватації у водному середовищі. На наш погляд, більш імовірним, є варіант механізму, який реалізується через перехідний стан **B**, при якому відбувається одночасний відрив протона та розрив C-N зв'язку (Схема 3.5).



ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Розроблено більш екологічно чистий метод синтезу 3-ціано-2-піридонів **1.2.5**, який дозволив значно знизити кількість піперидину та відмовитися від нагрівання.
2. Водне середовище активує амідну групу, внаслідок чого гетероциклізація 1,3-дикарбонільних СН-кислот **1.1.10** з ДМФДМА **1.14** та з ціаноацетамідом або його N-заміщеними похідними **1.1.7** спрямовується у бік утворення 2-піридон-3-карбонітрилів **1.2.5**, а не 2-піридон-3-карбоксамідів **1.2.6**, як це відбувається в ізопропанолі.

Результати розділу 3 опубліковано у роботах автора [177-181, 193, 197-198].

**РОЗДІЛ 4. ВЗАЄМОДІЯ ЦИКЛІЧНИХ ТА АЦИКЛІЧНИХ
α-КАРБОНІЛЬНИХ СН-КИСЛОТ З ДМФДМА ТА
2-ЦІАНОМЕТИЛБЕНЗИМІДАЗОЛОМ**

У більшості розглянутих у літературному огляді прикладів однореакторної послідовної взаємодії α-карбонільних СН-кислот з ДМФДМА та метиленактивними нітрилами як нітрильної компоненти використовувалися різноманітні ціаноацетаміди **1.1.7**. Застосування 2-ціанометилбензімідазолу **1.5.8** у таких перетвореннях є менш розповсюдженим, та реакції частіше проводяться поетапно. Лише у роботі Горобця Н. Ю. із співавторами³² опубліковано один приклад застосування 2-ціанометилбензімідазолу **1.5.8** в однореакторній послідовній взаємодії. При цьому дуже цікавим фактом є те, що проведення однореакторної взаємодії із ціаноацетамідами **1.1.7** та 2-ціанометилбензімідазолом **1.5.8** в однакових умовах призводить до продуктів різної спрямованості (Схема 4.1). Так, у першому випадку реагує нітрильна група ціаноацетамідів **1.1.7**, в той час, як амідна не приймає участь у реакції. Продуктами є 2-піридон-3-карбоксаміди **1.2.6**. А у другому випадку реагує гетероциклічний фрагмент 2-ціанометилбензімідазолу **1.5.8**, а нітрильна група залишається незмінною та утворюється продукт **1.2.4a**. Тобто напрямок циклізації схожий на той, що спостерігається при утворенні 3-ціано-2-піридонів **1.2.6** (Розділ 1.2, Схема 2.1).

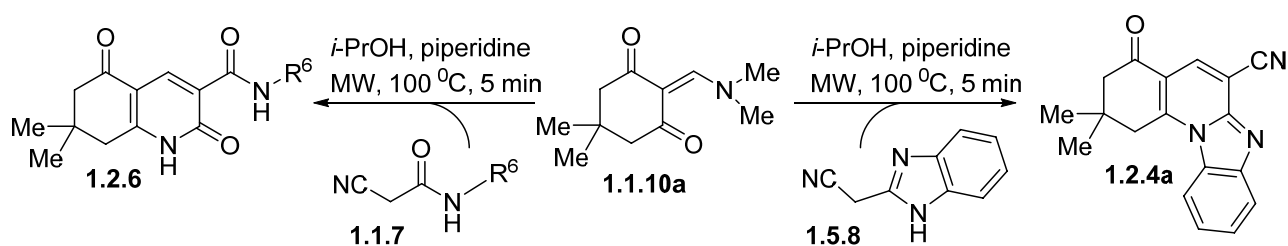


Схема 4.1

У Розділі 2 дисертаційної роботи описано розробку екологічно сприйнят-ного методу отримання 3-ціано-2-піридонів **1.2.6**. Але в цьому випадку ми були обмежені лише використанням циклічних вихідних СН-кислот через нестабіль-ність проміжних енолятів **1.1.23**, утворених з ациклічних СН-кислот (Розділ 1.1). Також, за аналогією із реакціями енолятів **1.1.23** (солі **1.15** із $R^5 = CONHR^6$, Розділ 1.2, Схема 1.12) можна очікувати аналогічного різноманіття спрямовано-

стей при використанні 2-ціанометилбензімідазолу **1.5.8** як нітрильної компоненти.

Таким чином, представляє інтерес дослідити циклізацію α -карбонільних СН-кислот з ДМФДМА та 2-ціанометилбензімідазолом та вплив природи вихідних СН-кислот, а також розробити більш екологічно прийнятні умови для отримання продуктів взаємодії.

4.1. Взаємодія циклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот із ДМФДМА та 2-ціанометилбензімідазолом

В цьому підрозділі розглянемо використання циклічних α -карбонільних СН-кислот у реакції з ДМФДМА та 2-ціанометилбензімідазолом.

Синтез модельного енаміну **1.1.11a** проводився, як описано у розділах 2 та 3 дисертаційної роботи, перемішуванням еквімолярної суміші дімедону **1.1.10a** і ДМФДМА **1.14** протягом 5 хв при кімнатній температурі. Отриманий продукт використовували у подальших перетвореннях без виділення.

У підрозділі 1.2 (Схема 1.12) літературного огляду показано напрямки взаємодії, які спостерігаються при реакції енамінів типу **1.1.11** із N-заміщеними ціаноацетамидами або (1,3-тіазол-2-іл)ацетонітрилами. Проміжними сполуками в таких реакціях є еноляти **1.15**, які утворюються при температурі від 0 °С до кімнатної. Спираючись на ці дані, а також на результати гідролізу енолятів **1.1.23** (**1.15** із $R^5 = CONHR^6$), описані у другому розділі дисертаційної роботи, при використанні 2-ціанометилбензімідазолу **1.5.8** можна було б очікувати реалізацію напрямків, наведених на схемі 4.2, які включають проміжне утворення солей **4.1**. Було зроблено кілька спроб виділити проміжну сіль **4.1a** в умовах, описаних для похідних 4-ціанобутадієнолятів у більш раній роботі нашої наукової групи,³⁰ але виділити її не вдалося ні з катіоном піперидинію, ні з катіоном диметиламонію при температурах від 0 °С до кімнатної. В усіх випадках утворювався ціанід **1.2.4a** з невисокими виходами.

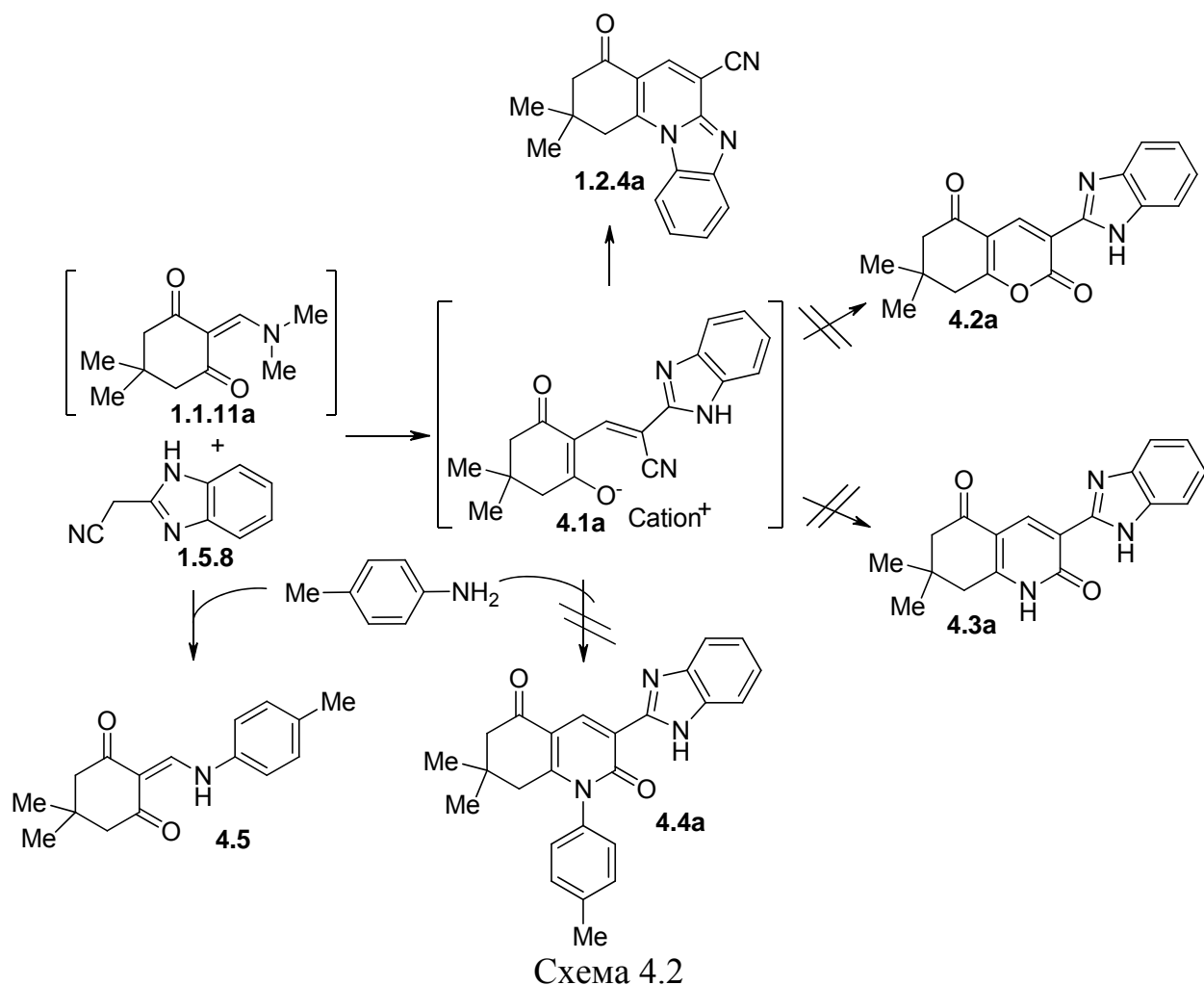
Надалі були проведені спроби підбору умов для одnoreакторного отримання продуктів альтернативних напрямків: 3-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-7,8-

дигідро-2*H*-хромен-2,5(6*H*)-діону **4.2a**, незаміщеного і N-заміщеного 3-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-7,8-дигідрохінолін-2,5(1*H*,6*H*)-діонів **4.3a** та **4.5a**, без спроб виділення проміжної солі **4.1a**.

Варіювання умов другої стадії однореакторної взаємодії в широкому діапазоні, в тому числі проведення реакції при конвекційному нагріванні або мікрохвильовому до 120 °C (включаючи умови, опубліковані для єнолятів **1.15**³²), у присутності або відсутності піперидину та в різних розчинниках завжди призводило до утворення сполуки **1.2.4a**, як основного продукту реакції.

З метою зробити пастку для проміжного єноляту, ми використали *p*-толуїдин в реакціях з **1.1.11a** і **1.5.8** (Схема 4.2). Як продукт реакції вдалося виділити тільки єнамін **4.5** в оцтовій кислоті або його суміш з **1.2.4a** в етанолі (30-35% за даними спектра ЯМР ¹H неочищеного продукту). Застосування сильних кислот (за аналогією із гідролізом солей **1.1.23** у другому розділі дисертаційної роботи) призводило до утворення неідентифікованих продуктів реакції. Будь-які продукти інших напрямків реакції не вдалося ізолювати або хоча б детектувати.

Ці дані свідчать про високу селективність досліджуваної трансформації і вищу реакційну здатність NH-нуклеофільного центру в бензімідазольному фрагменті в реакції циклізації в порівнянні з амідним фрагментом в єноляті **1.1.23**. Це призводить до утворення тільки одного продукту **1.2.4a** в різних реакційних умовах.²⁰⁰⁻²⁰¹



У подальшому скринінгу реакційних умов для розробки послідовної однореакторної взаємодії дімедону **1.1.10a**, ДМФДМА **1.14** і 2-ціанометилбензімідазолу **1.5.8**, використовувалася вода як розчинник без катализатора при кімнатній температурі. Чистий продукт **1.2.4a** із найвищим виходом (86%) було отримано при перемішуванні протягом 1 години при кімнатній температурі.²⁰⁰ Він був легко відокремлений фільтрацією, та за даними ЯМР ¹H не потребував додаткової очистки. Застосування мікрохвильового нагрівання при температурі 120 °C протягом 5 хв для цього процесу дало порівнянно близький вихід продукту – 83%. Слід зазначити, що цей продукт був отриманий раніше в ізопропанолі в присутності надлишку піперидину в умовах мікрохвильового опромінення при 100 °C протягом 5 хв з виходом 78%.³² Таким чином, в подальшому, ми поставили задачу застосувати знайдені водні умови для синтезу різних похідних бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридину **1.2.4** з доступних 1,3-циклогександіонів **1.1.10b-e** (Схема 4.3).

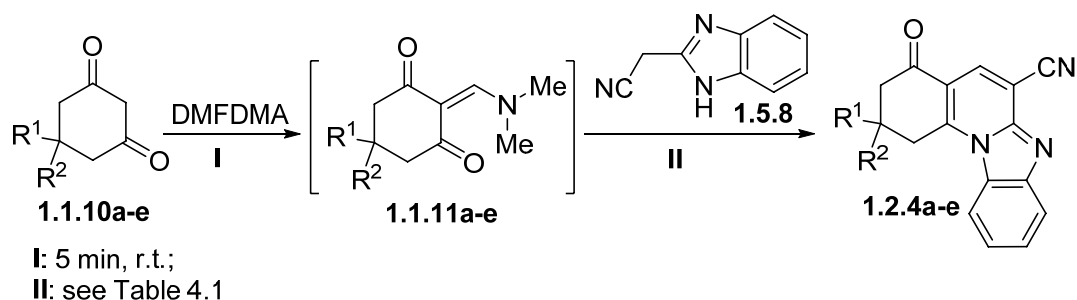


Схема 4.3

Реакція з 1,3-циклогександіоном **1.1.10b** при кімнатній температурі або термічному нагріванні у воді або в ізопропанолі без каталізатору призвела до утворення суміші ціаніду **1.2.4b** та вихідного 2-ціанометилбензімідазолу **1.5.8**. Чистий продукт **1.2.4b** з хорошим виходом було отримано в умовах мікрохвильового нагрівання при 120 °С протягом 5 хв у воді без каталізатора. Ці умови також були успішно використані для отримання похідних **1.2.4c** та **1.2.4d** (таблиця 4.1). У випадку вихідного дикетону **1.1.10e**, знадобилася додаткова стадія оптимізації реакційних умов. На першому етапі, реакція **1.1.10e** із ДМФДМА **1.14** до повної конверсії проводилася протягом 1 години при кімнатній температурі, а на другій стадії в якості розчинника довелося використовувати ізопропіловий спирт через низьку розчинність проміжного енаміну в воді.^{179-181, 202-205}

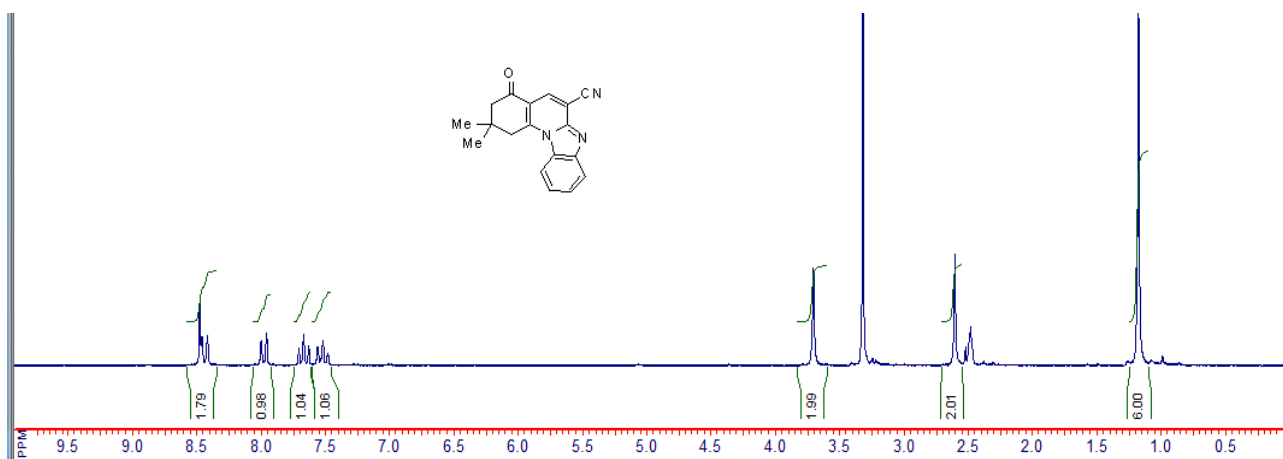
Таблиця 4.1

Синтез сполук **1.2.4a-e**.

№	R ¹	R ²	Стадія I	Стадія II	η, %
1.2.4a	CH ₃	CH ₃	к.т., 5 хв	H ₂ O, к.т., 1 год	86 ^a
1.2.4b	H	H		H ₂ O, MW: 120 °C/5 хв	67
1.2.4c	H	2-Furyl			74
1.2.4d	H	3,4-di-OCH ₃ -C ₆ H ₃			64
1.2.4e	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	к.т., 1 год	<i>i</i> -PrOH, MW: 120 °C/5 хв	50

^aІз використанням на другій стадії умов H₂O, MW: 120 °C/5 хв було отримано вихід 83%.

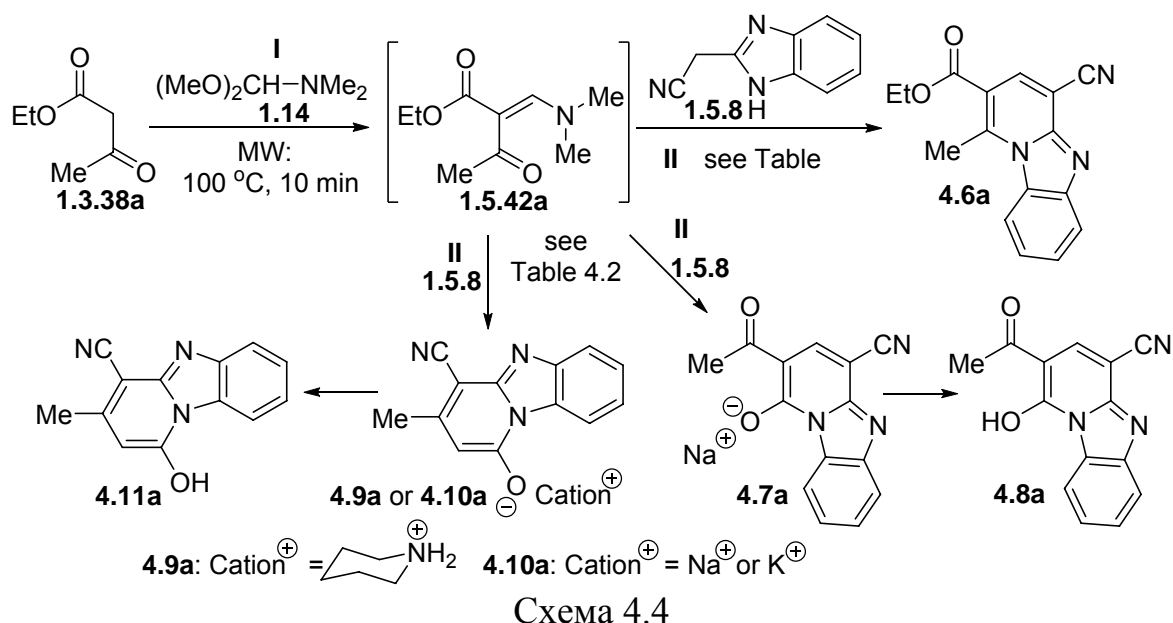
За даними ЯМР ¹H спектрів виділених продуктів, усі отримані сполуки не вимагали стадії очистки (Рис. 4.1 для сполуки **1.2.4a**). Продукти були охарактеризовані за допомогою методів ¹H та ¹³C ЯМР, ІЧ спектроскопії, мас-спектрометрії та елементного аналізу. Чистота сполук **1.2.4b** і **1.2.4c** понад 99% додатково визначалася методом РХ-МС.²⁰²

Рис. 4.1 ЯМР ^1H спектр продукту **1.2.4a**

4.2. Взаємодія ациклічних β -кетоестерів із ДМФДМА та 2-ціанометилбензімідазолом

Оскільки реакція циклічних енамів із 2-ціанометилбензімідазолом **1.5.8** є високоселективною, цікаво дослідити застосування ациклічних β -кетоестерів в однореакторній взаємодії із ДМФДМА **1.14** та нітрилом **1.5.8**. Також можна очікувати, що продуктами такої взаємодії будуть відповідні похідні бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрилу **4.6**.

Для модельних експериментів ми використовували етилацетоацетат **1.3.38a**, як представник ациклічних β -кетоестерів, який на першій стадії реагував з ДМФДМА **1.14** (2.5 ммоль кожного реагенту) з утворенням енаміну **1.5.42a** (Схема 4.4).



Використовуючи умови, опубліковані у роботі Горобця Н. Ю. із співавторами,³² не вдалося досягти повної конверсії, тому для її збільшення час реакції був подовжений до 10 хв (контроль проводився за допомогою РХ-МС). На другій стадії до реакційної суміші додавали еквівалентну кількість 2-ціанометилбензімідазолу **1.5.8** та моніторили умови реакції. Продукт реакції виділявся у вигляді осаду та аналізувався за допомогою ЯМР ¹Н спектроскопії, для того, щоб можна було швидко зробити висновок про результат. Для окремих випадків також робився аналіз фільтратів, який буде обговорено нижче.

Проведення другої стадії, за аналогією з синтезом циклічних похідних (Схема 4.3, таблиця 4.1), у водному середовищі при кімнатній температурі або мікрохвильовому нагріванні дало негативні результати: були виділені вихідний нітрил **1.5.8** або його суміш з побічним продуктом **4.11** (Схема 4.4; табл. 4.2, записи 1-3). Застосування *i*-PrOH замість води дозволило отримати очікуваний продукт **4.6a** у суміші з вихідним нітрилом **1.5.8** та з низьким виходом (табл. 4.2, записи 4-8). Використання піперидину як каталізатора в *i*-PrOH під час мікрохвильового опромінення при 100 °С протягом 5 хв призвело до утворення чистого очікуваного продукту **4.6a**, але також з дуже низьким виходом (12%, табл. 4.2, запис 9, умови взяті із роботи Горобця Н. Ю. із співавторами³²). Подальші експерименти із застосуванням каталітичних, стехіометричних кількостей або надлишку піперидину при підвищених температурах (табл. 4.2, записи 10-14) показали, що в таких умовах збільшується кількість небажаного побічного продукту **4.9a**. При проведенні реакції при 160 °С протягом 20 хв під дією мікрохвильового опромінення вдалося отримати чистий побічний продукт (**4.9a**, табл. 4.2, запис 15).²⁰⁰ Встановлення його структури буде розглянуто нижче, а його утворення можна пояснити розкладанням проміжного енаміну **1.5.42a** в реакційній суміші при більш високих температурах з утворенням вихідного естеру **1.3.38a** та наступною реакцією із нітрилом **1.5.8**. Тож уникаючи підвищення температури, подальша оптимізація проводилася при кімнатній температурі протягом 48 годин або під дією мікрохвильового опромінення при більш низьких температурах протягом довшого часу (табл. 4.2, записи 16-26). Було знай-

дено оптимальні умови при кімнатній температурі та при мікрохвильовому нагріванні для отримання продукту **4.6a**, при цьому він утворюється з помірним виходом (37%) та не потребує стадії очистки (табл. 4.2, записи 18 і 24).²⁰¹ У той же час спроби провести реакцію в умовах термічного нагрівання або під дією ультразвуку не дали кращих результатів (табл. 4.2, записи 27 та 28).²⁰³⁻²⁰⁴

Для знаходження більш ефективних реакційних умов були апробовані різні основні катализатори. Застосування триетиламіну та K_2CO_3 призводило до утворення **4.6a** (Таблиця 4.2, записи 29-31), або з меншим виходом, ніж при використанні піперидину, або з великою кількістю домішок. Цікаво, що при використанні сильних основ (NaOH, *t*-BuOK, MeONa) спостерігалось утворення продукту нового альтернативного напрямку реакції **4.7a** (Таблиця 4.2, записи 32-35), а застосування MeONa при кімнатній температурі дозволило виділити чисту сполучку **4.7a** із виходом 44% (Таблиця 4.2, запис 34).^{201, 206} Після виділення вона була переведена у продукт **4.8a** під дією оцтової кислоти в *i*-PrOH.

Таблиця 4.2

Оптимізація умов реакції отримання продуктів **4.6a** та **4.7a**.

№	Умови II стадії	η , % ^a	Домішки в сирому продукті ^b
1	H ₂ O (7.0 мл), к.т., 24 год	–	1.5.8
2	H ₂ O (4.0 мл), MW: 80-100 °C/60 хв	–	1.5.8+4.11a (10-20%)
3	H ₂ O (4.0 мл), MW: 120-140 °C/60 хв	–	1.5.8
4	<i>i</i> -PrOH (5.0 мл), к.т., 24 год	сліди 4.6a	1.5.8
5	<i>i</i> -PrOH (5.0 мл), MW: 120 °C/10 хв	4.6a , 12%	15% 1.5.8
6	<i>i</i> -PrOH (5.0 мл), MW: 130 °C/60 хв	4.6a , 14%	10% 1.5.8
7	<i>i</i> -PrOH (5.0 мл), MW: 140 °C/60 хв	4.6a , 11%	15% 1.5.8
8	<i>i</i> -PrOH (1.5 мл), MW: 140 °C/25 хв	4.6a , 28%	35% 1.5.8
9	піперидин (кат.), <i>i</i> -PrOH (2.0 мл), MW: 100 °C/5 хв	4.6a , 12%	–
10	піперидин (кат.), <i>i</i> -PrOH (1.5 мл), MW: 120 °C/10 хв	4.6a , 27%	50% 1.5.8
11	піперидин (кат.), <i>i</i> -PrOH (1.5 мл), MW: 140 °C/15-25 хв	4.6a , 20-25%	35-45% 1.5.8 та неідентиф. домішки
12	піперидин (кат.), <i>i</i> -PrOH (1.5 мл), MW: 160 °C/10 хв	4.6a , 26%	25% of 1.5.8 та неідентиф. домішки
13	піперидин (1.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (1.5 мл), MW: 140 °C/10 хв	4.6a , 12%	10% of 4.9a та неідентиф. домішки

Продовження таблиці 4.2

14	піперидин (2.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (1.5 мл), MW: 140 °C/10 хв	4.6a , 10%	10% of 4.9a та неі- дентиф. домішки
15	піперидин (2.0 еквів.), <i>i</i>-PrOH (0.8 мл), MW: 160 °C/20 хв	4.9a , 20%	–
16	піперидин (5.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (3.0 мл), к.т., 48 год	4.6a , 37%	10% 1.5.8
17	піперидин (6.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (3.0 мл), к.т., 48 год	4.6a , 37%	10% 1.5.8
18	піперидин (7.0 еквів.), <i>i</i>-PrOH (3.0 мл), к.т., 48 год	4.6a , 37%	–
19	піперидин (10.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (3.0 мл), к.т., 48 год	4.6a , 30%	–
20	піперидин (15.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (3.0 мл), к.т., 48 год	4.6a , 26%	–
21	піперидин (3.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (2.0 мл), MW: 100°C/20 хв	4.6a , 19%	–
22	піперидин (1.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (2.0 мл), MW: 100 °C/40 хв	4.6a , 28%	–
23	піперидин (1.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (2.0 мл), MW: 90 °C/60 хв	4.6a , 31%	–
24	піперидин (1.0 еквів.), <i>i</i>-PrOH (2 мл), MW: 80 °C/70 хв	4.6a , 37%	–
25	піперидин (1.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (2.0 мл), MW: 70 °C/85 хв	4.6a , 36%	10% 1.5.8
26	піперидин (1.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (2.0 мл), MW: 60 °C/110 хв	4.6a , 34%	–
27	піперидин (0.5 еквів.), <i>i</i> -PrOH (7.5 мл), Δ, 9 год	4.6a , 27%	5% 1.5.8 та 5% 4.9a
28	піперидин (7.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (4.0 мл), US, 30 °C, 60 хв	4.6a , 26%	20% та неідентиф. домішки
29	NEt ₃ (1.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (2.0 мл), MW: 80 °C/70 хв	4.6a , 20%	–
30	NEt ₃ (7.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (2.0 мл), к.т., 48 год	4.6a , 24%	–
31	K ₂ CO ₃ (2.0 еквів.), DMF (3.5 мл), к.т., 6 днів	4.6a , 74%	50% та неідентиф. домішки
32	NaOH (2.0 еквів.), H ₂ O (3.0 мл), к.т., 48 год	4.7a , 17%	50% 4.10a
33	<i>t</i> -ButOK (2.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (4.0 мл), к.т., 4.5 год	4.7a , 42%	25% 4.6a , 5% 4.10a та неідент. домішки
34	MeONa (2.0 еквів.), MeOH (3.0 мл), к.т., 3.5 год	4.7a , 44%	–

Продовження таблиці 4.2

35	MeONa (2.0 еквів.), MeOH (3.0 мл), MW: 100 °C/25 хв	4.7a, 34%	–
----	--	-----------	---

^aВихід сирого продукту, розрахований для очікуваного продукту, указанного в таблиці.

^bВміст домішки розрахований з ЯМР ¹H спектру сирого продукту.

Спираючись на результати, які були отримані для етилацетоацетату **1.3.38a**, у подальшому до аналогічних однореакторних перетворень були введені інші β-кетоестери **1.3.38b-j**. Дослідження показали, що результат реакції сильно залежить від природи вихідного β-кетоестеру. Це потребувало додаткової оптимізації для отримання індивідуальних продуктів із задовільним виходом. Для кожного представника вихідних естерів був досліджений вплив температури та часу реакції під дією мікрохвильового нагрівання, закінчення реакції визначався за зникненням вихідного нітрилу **1.5.8** у реакційній суміші за допомогою методу ТСХ (Схема 4.5, табл. 4.3).^{179, 205}

Більшість виходів ізольованих продуктів двостадійної взаємодії були помірними, лише у випадку етил 3-(3-хлорфеніл)-3-оксопропаноату **1.3.38i** був досягнутий хороший вихід (51%, табл. 4.3, запис 8). Слід зауважити, що виходи при використанні інших ароматичних β-кетоестерів були нижчими, особливо у випадку наявності електронодонорного замісника в ароматичному кільці (**1.3.38g**, **1.3.38h** та **1.3.38j**, табл. 4.3, записи 6, 7 і 9). Такий вплив електронодонорних замісників можна пояснити збільшенням електронної густини на атомі Карбону карбонільної групи, що зменшує її електрофільні властивості.^{180-181, 206}

Також була проведена взаємодія (Схема 4.5) між енаміном **1.5.42f** ($R^1 = Et$, $R^2 = Ph$) та нітрилом **1.5.8** у льодяній оцтовій кислоті при термічному нагріванні (із використанням умов зазначених у роботі Nassanien із співавторами¹⁵¹). Реакція проводилася протягом 1.5 год (контроль за ТСХ), в результаті було отримано продукт **4.6f**, але з меншим виходом (21%), порівняно з результатом у таблиці 4.3 (запис 5). В роботі Nassanien¹⁵¹ (Розділ 1.5, Схема 1.53) використовувався метил 3-оксо-3-фенилпропаноат **1.3.38k** ($R^1 = Me$, $R^2 = Ph$). Автори вважають, що уворюється продукт іншої спрямованості **1.5.43** із фенольним за-

місником у четвертому положенні з виходом 80%, підтверджуючи це лише наявністю у спектрі ЯМР ^1H сигналу протону піридинового кільця при $\delta = 8.47$ м.ч. Але на нашу думку в цьому діапазоні повинен знаходитися сигнал C^3H бензоїмідазопіридинової системи. У спектрі ЯМР ^1H продукту **4.6f**, сигнал протону C^3H знаходиться при $\delta = 8.53$ м.ч. Більш детальне обґрунтування структури продуктів буде наведено нижче в цьому розділі.

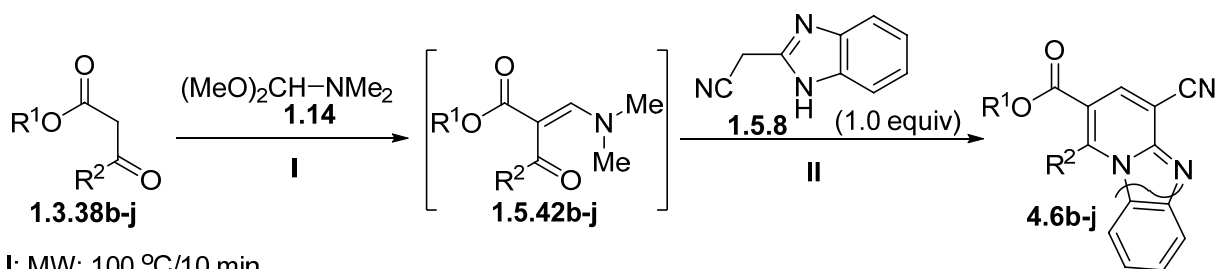


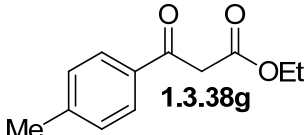
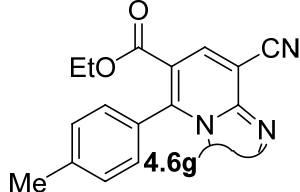
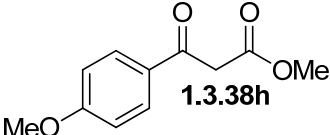
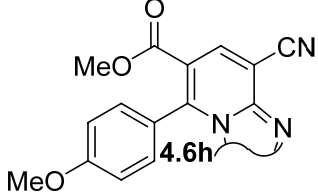
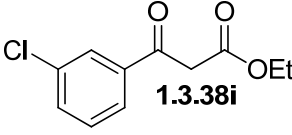
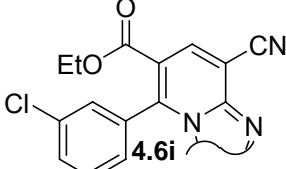
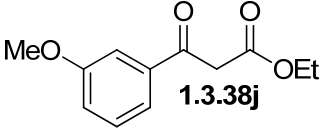
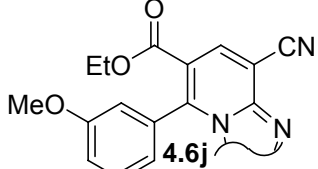
Схема 4.5

Таблиця 4.3

Синтез продуктів **4.6b-j**.

№	Вихідні β -кетоестри	Стадія II, умови MW	Продукт	η , %
1	 1.3.38b	100 °C/45 хв	 4.6b	21
2	 1.3.38c	100 °C/45 хв	 4.6c	32
3	 1.3.38d	100 °C/45 хв	 4.6d	22
4	 1.3.38e	80 °C/115 хв	 4.6e	26
5	 1.3.38f	100 °C/50 хв	 4.6f	30

Продовження таблиці 4.3

6	 1.3.38g	100 °C/60 хв	 4.6g	20
7	 1.3.38h	80 °C/120 хв ^a	 4.6h	10
8	 1.3.38i	100 °C/40 хв	 4.6i	51
9	 1.3.38j	100 °C/70 хв	 4.6j	19

^aУмови для стадії I: MW: 100 °C/20 хв

Цікаво, що проведення взаємодії із β -кетоестром **1.3.38g** при кімнатній температурі та каталізі надлишком піперидину призвело до утворення продукту альтернативної спрямованості – піперидинієвої солі **4.12g** (Схема 4.6), у протилежність до реакції з етилацетоацетатом (табл. 4.2, запис 18). Така гетероциклізація включає естерну групу, а у випадку етил ацетоацетату вона відбувалася в присутності MeONa, який є набагато сильнішою основою, ніж піперидин (**1.5.42a** \rightarrow **4.7a**, табл. 4.2, запис 34). Можна припустити, що зниження реакційної здатності карбонільної групи в енаміні **1.5.42g** пов'язано з електронодонорним впливом метильного замісника на ароматичне кільце, що може призводити до реалізації конкуруючого напрямку циклізації за участю естерної групи. Тим не менш, виділити або детектувати утворення таких солей або будь-якого іншого продукту в аналогічній взаємодії за участю β -кетоестеру **1.3.38h** (з електронодонорним замісником OMe) не вдалося, навіть при проведенні реакції протягом 15 днів при кімнатній температурі. Таким чином, причини такої поведінки енаміну **1.5.42g** та підвищеної стабільності солі **4.12g** наразі не очевидні.

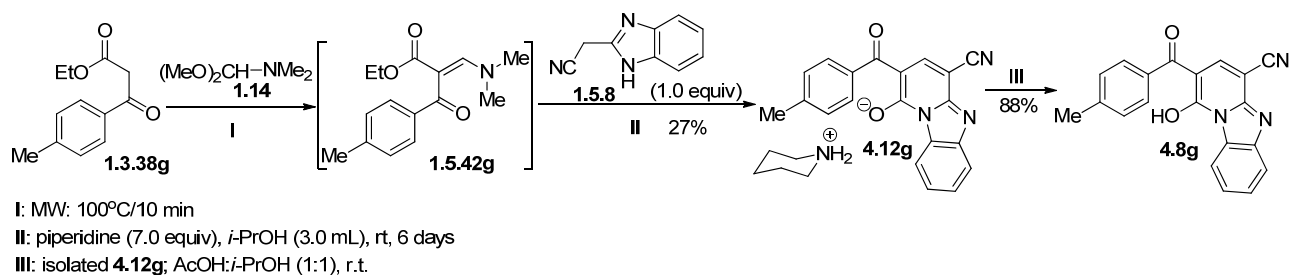


Схема 4.6

Для обраних представників β -кетоестерів **1.3.38a,g,h** при кімнатній температурі в присутності метилату натрію були отримані продукти альтернативної спрямованості (таблиця 4.4). З реакційних сумішей у вигляді осадів були виділені відповідні натрієві солі **4.7a,g,h**. Ізольовані сполуки **4.7a,g,h** були переведені в кислотну форму за допомогою AcOH в *i*-PrOH з утворенням нових сполук **4.8a,g,h** (Схема 4.7).²⁰⁶

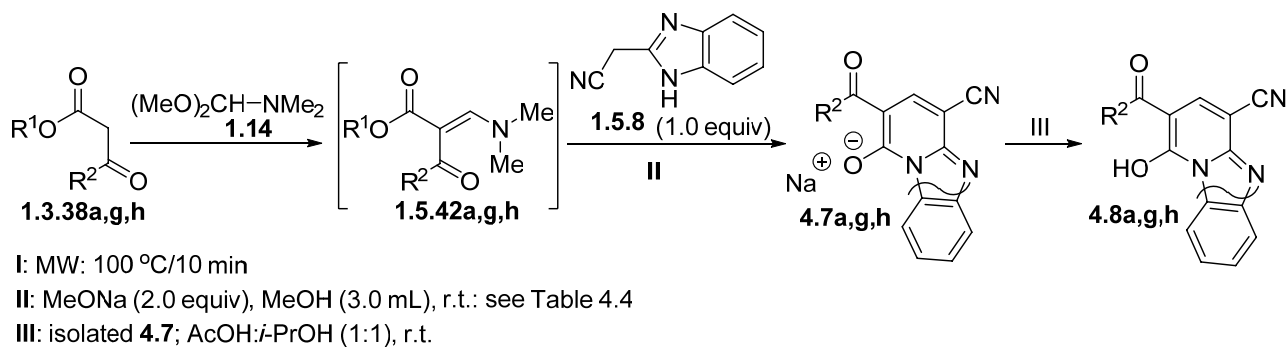


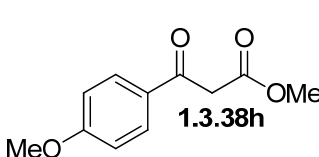
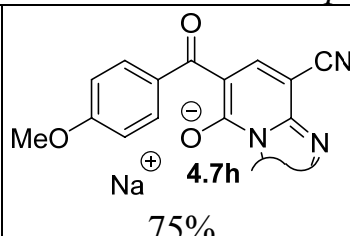
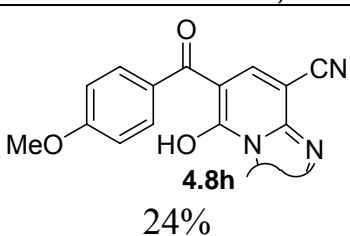
Схема 4.7

Таблиця 4.4

Синтез сполук **4.7a,g,h** та **4.8a,g,h**

№	Вихідні β -кетоестери	Стадія II	Стадія II: продукт та вихід η	Стадія III: продукт та вихід η
1	 1.3.38a	3.5 год	 4.7a 44%	 4.8a 75%
2	 1.3.38g	6 днів	 4.7g 37%	 4.8g 60%

Продовження таблиці 4.4

3		8 днів		
			75%	24%

У випадку використання диметилмалонату **4.13** друга стадія проводилася при кімнатній температурі в присутності піперидину або MeONa як каталізаторів (Схема 4.8). В обох випадках були отримані відповідні солі **4.15** та **4.16** з помірним виходом (табл. 4.5). Ізольовані продукти **4.15** та **4.16** були переведені в кислотну форму за допомогою AcOH в *i*-PrOH з утворенням продукту **4.17**.

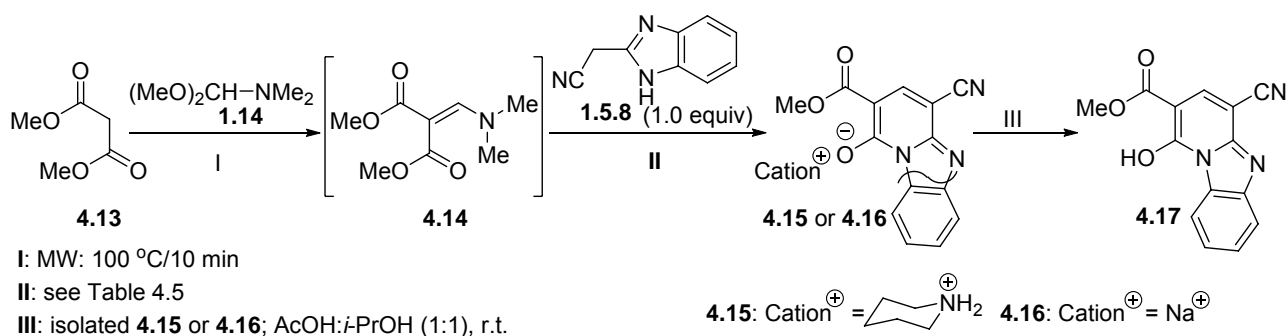
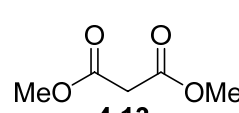
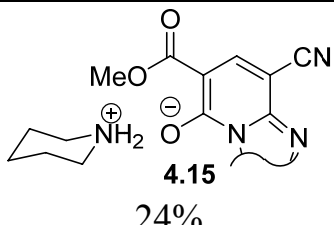
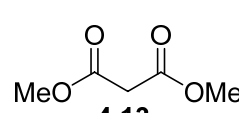
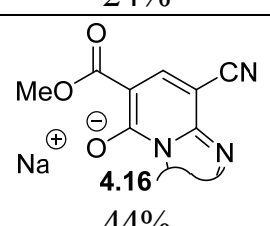


Схема 4.8

Таблиця 4.5

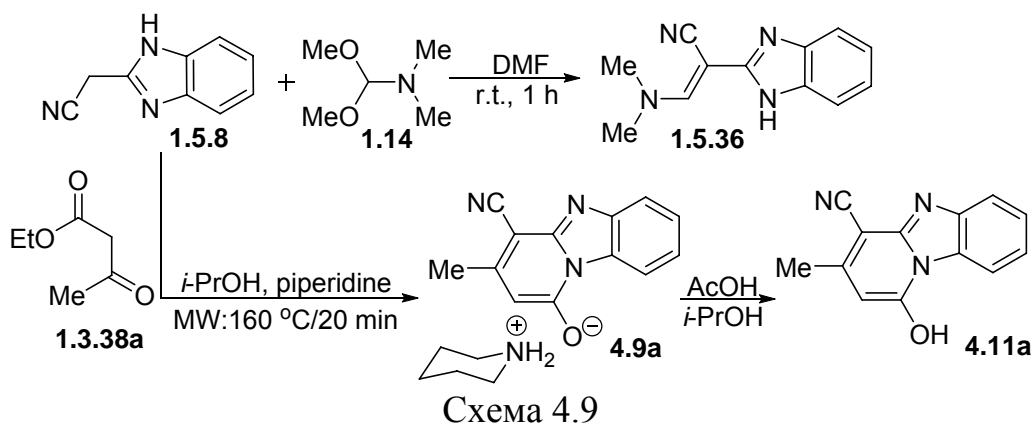
Синтез сполук **4.15**, **4.16** та **4.17**.

№	Вихідний β-кетоестер	Стадія 2	Стадія 2: продукт та вихід	Стадія 3: вихід η, %
1.		піперидин (7.0 еквів.), <i>i</i> -PrOH (3.0 мл), к.т., 6 днів	 4.15 24%	27
2.		MeONa (2.0 еквів.), MeOH (3.0 мл), к.т., 13 днів	 4.16 44%	15

Таким чином, досліджена двостадійна трикомпонентна одnoreакторна взаємодія дозволяє синтезувати індивідуальні продукти різних хемотипів. У

знайдених оптимізованих умовах усі продукти у вигляді осадів швидко та легко були виділені із реакційної суміші із помірними виходами, усі вони не потребували стадії очистки. Аналіз фільтратів у випадку використання етил ацетоацетату **1.3.38a** за допомогою методу ЯМР ^1H для обраних реакційних сумішей показав, що основним конкуруючим процесом є утворення побічного продукту **4.11a** внаслідок розкладання енаміну **1.5.42a**. Це перетворення переважає при підвищених температурах (табл. 4.2, записи 23, 24), тоді як при низьких температурах також спостерігалось утворення не ідентифікованих домішок (табл. 4.2, записи 25, 26). Аналіз фільтратів реакційних сумішей при використанні інших β -кетоестерів показав аналогічну ситуацію. У випадку реакції з β -кетоестерами **1.3.38c** та **1.3.38b** була виявлена сіль **4.9a**, тоді як у випадку β -кетоестеру **1.3.38e** спостерігалось утворення відповідного чистого побічного продукту **4.11e** (табл. 4.3, записи 1, 2, 4).

Для визначення природи основної домішки були синтезовані два можливих побічних продукти **1.5.36** та **4.11a** за допомогою двокомпонентних реакцій вихідних нітрилу **1.5.8** та естеру **1.3.38a** (Схема 4.9). ЯМР ^1H спектри отриманих зразків були порівняні зі спектрами досліджуваного продукту реакції, отриманого при $160\text{ }^\circ\text{C}$ (таблиця 4.2, запис 15). З цього був зроблений висновок, що сполука **4.9a** часто супроводжує утворення основного продукту **4.6a**, але можливий побічний продукт **1.5.36** ніколи не спостерігався в досліджених реакційних сумішах.



Тим не менш, для продуктів обох альтернативних напрямків циклізації можливо запропонувати дві альтернативні структури, оскільки для описаних

вище реакцій можливо припустити два варіанти механізму реакції (Напрямки А і В, Схема 4.10). Також два регіоізмери можна запропонувати для побічного продукту **4.11a** (Рис. 4.2).

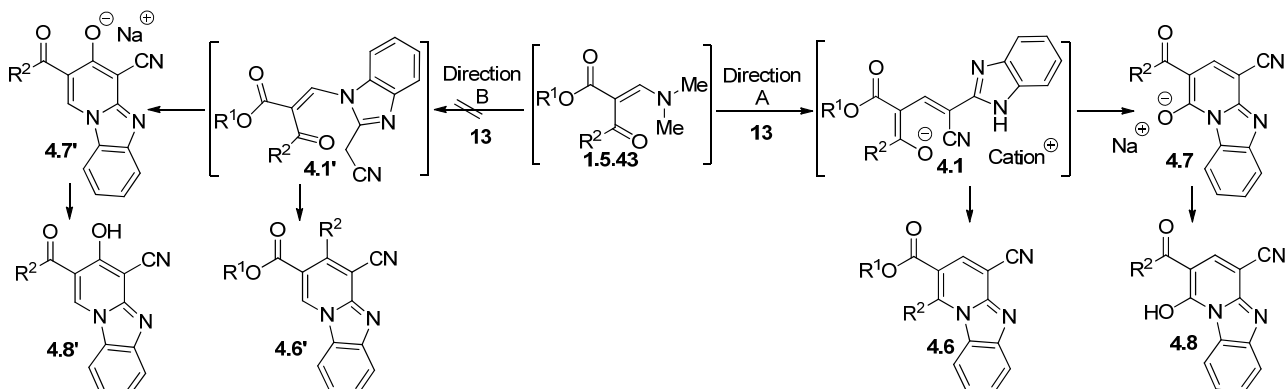


Схема 4.10

У розділі 1 дисертаційної роботи обговорювалося, що енаміни **1.1.11** реагують з N-заміщеними ціаноацетамидами **1.1.7** через проміжне утворення резонансно-стабілізованих енолятів **1.1.23**³²⁻³³ (Схема 1.12, солі **1.15** із R⁴ = CONHR⁶). Тобто на першій стадії аналогічно до Напрямку В відбувається атака енаміну на метиленову групу (Схема 4.10). Нагадаємо, що проміжні сполуки **1.1.23** були виділені у вигляді осадів, а їх структура була достеменно доведена спектральними методами та за допомогою рентгеноструктурного аналізу.³⁰

Крім того, конденсація циклічних 1,3-дикарбонільних сполук типу **1.1.10** з ДМФДМА **1.14** та 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилом **1.5.8** (Розділ 4.1, Схема 4.3) призвела до селективного формування ціанідів **1.2.4**, а наші спроби виділити інші типи продуктів реакції, варіюючи умови її проведення, не мали успіху (Розділ 4.1). Виходячи з цих міркувань, ми припускаємо, що основний продукт, отриманий у присутності піперидину (таблиці 4.2, 4.3), формується за Напрямом А (Схема 4.10) та має структуру **4.6**.

Одномірні спектри ЯМР не можуть дозволити однозначного визначити структуру побічного продукту та продукту альтернативного напрямку, тому для розрізнення регіоізомерів у структурних парах **4.6** і **4.6'**, **4.7** і **4.7'** та **4.8** і **4.8'** необхідно використовувати додаткові спектральні дослідження.

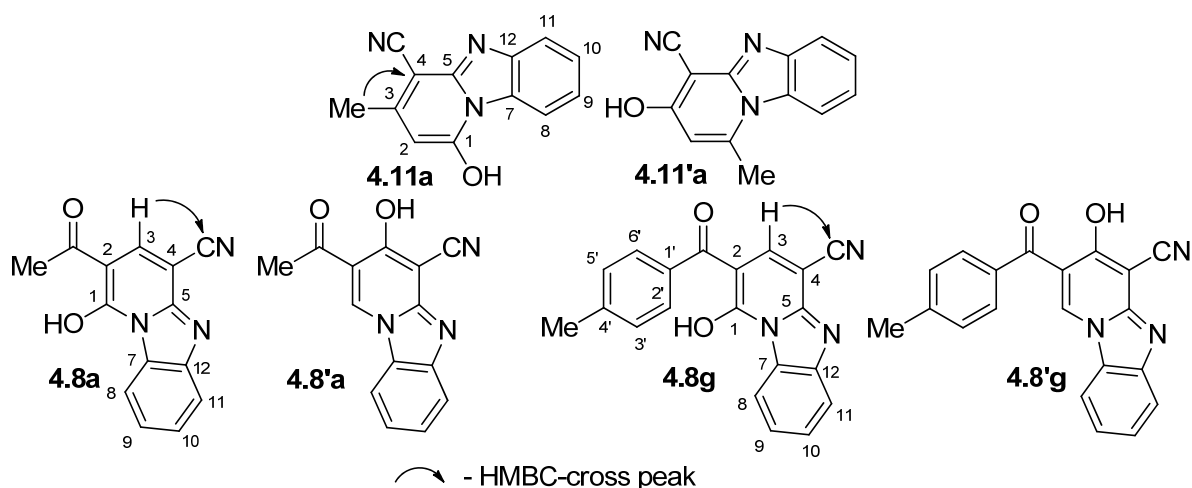


Рис 4.2 Розрізнення регіоізомерів отриманих продуктів

Для вирішення цього структурного питання для побічного продукту (**4.11** або **4.11'**) та продукту альтернативного напрямку (**4.8** або **4.8'**) були використані методи АРТ, HSQC та HMBC для представників **4.11a**, **4.8a** та **4.8g**. У спектрах HMBC побічного продукту **4.11a** (рис. 4.3) було виявлено очікувану кореляцію між сигналами протонів метильної групи та четвертинного атому Карбону C^4 , це доводить близьке розташування метильної групи та піридинового атому Карбону у положенні 4, що є неможливим для структури **4.11'a**.

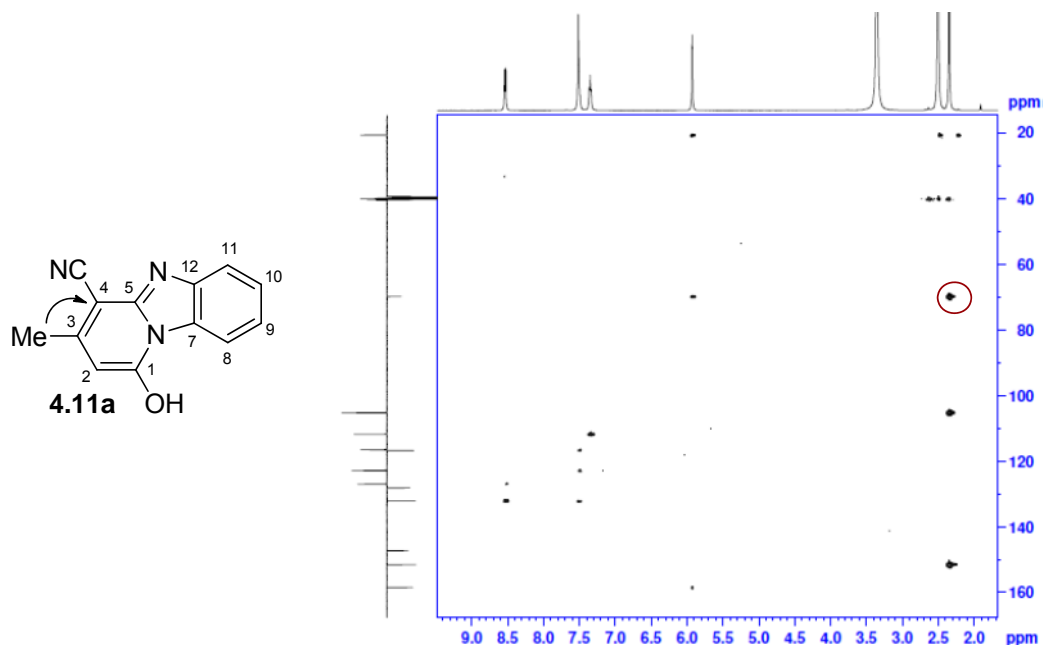


Рис. 4.3 Фрагмент HMBC спектру сполуки **4.11a** (на горизонтальній та вертикальній осях спектри АРТ та ЯМР ^1H відповідно)

Для сполук **4.8a** та **4.8g** (рис. 4.4 та 4.5) HMBC-кореляція між сигналом протону $C^3\text{H}$ та сигналом атому Карбону групи CN чітко показує близьке роз-

ташування нітрильної групи із зазначеним протоном, підтверджуючи запропоновані структури **4.8a** та **4.8g**.

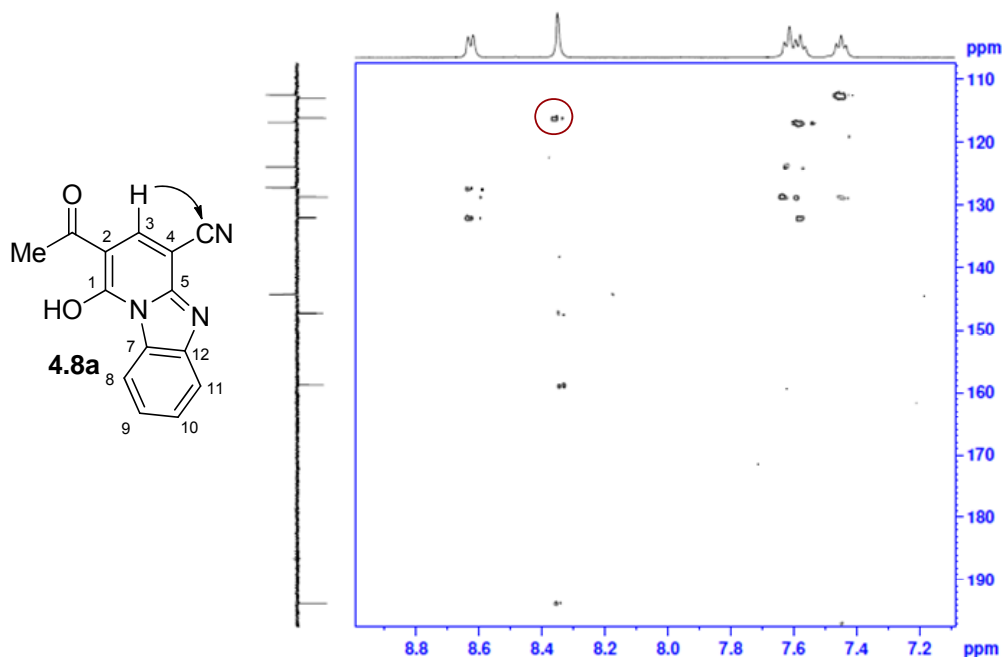


Рис. 4.4 Фрагмент НМВС спектру сполуки **4.8a** (на горизонтальній та вертикальній осях спектри АРТ та ЯМР ^1H відповідно)

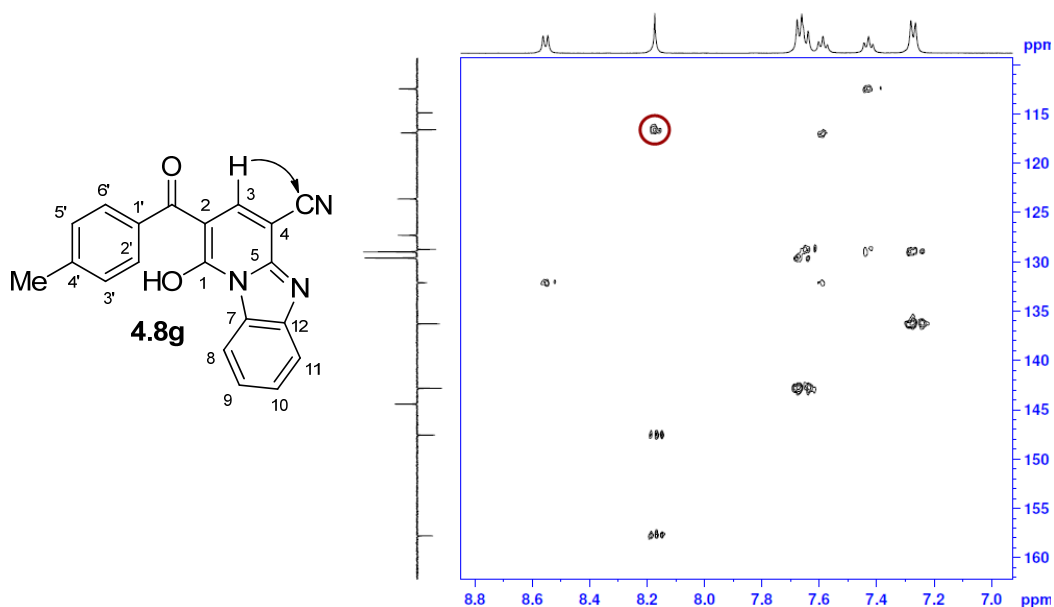


Рис. 4.5 Фрагмент НМВС спектру сполуки **4.8g** (на горизонтальній та вертикальній осях спектри АРТ та ЯМР ^1H відповідно)

Отже, за допомогою HSQC та НМВС спектрів нами було точно встановлено структуру сполук **4.8a** та **4.8g** (Рис. 4.4, 4.5). Сигнали атомів Карбону C^3 у спектрах ЯМР ^{13}C нітрilів **4.8a** та **4.8g** знаходяться при 144.4 та 144.5 м.ч. відповідно (сигнали протонів C^3H мають хімічні зсуви 8.37 м.ч. для **4.8a** та 8.16 м.ч. для **4.8g** у спектрах ЯМР ^1H). Моделювання хімічних зсувів за допомо-

гою програми ChemDraw²⁰⁷ для структури **4.8a** дає значення 138.6 м.ч. для атому C^3 та 8.43 м.ч. для C^3H , а для структури **4.8g** – 140.4 м.ч. для атому C^3 та 8.29 м.ч. для C^3H , що є близькими значеннями до отриманих експериментально. А значить моделювання дає результати, які добре співвідносяться з експериментом, тому можна з його допомогою порівняти хімічні зсуви сигналів у спектрах синтезованих сполук із відповідними значеннями для можливих альтернативних структур. Так, для структури **4.8'a** моделювання хімічних зсувів дає значення 153.9 та 9.22 м.ч. для C^1 та C^1H відповідно, а для структури **4.8'g** – 156.5 та 9.22 м.ч. для C^1 та C^1H . Тобто сигнали цих структур мали б знаходитися у значно слабших полях.

На рисунках 4.6 та 4.7 наведено можливі альтернативні структури та HSQC спектр модельного продукту **4.6a** (його HMBC спектр зняти не вдалося через низьку розчинність сполуки). З цього спектру можна побачити, що сигнал атому Карбону СН-групи (атом C^3) у спектрі ЯМР ^{13}C знаходиться при $\delta = 138.9$ м.ч. (сигнал протону C^3H у спектрі ЯМР 1H знаходиться при 8.51 м.ч., повне віднесення сигналів наведено у Розділі 6.9).

Моделювання хімічних зсувів сполуки **4.6a** дає значення 139.9 м.ч. для атому Карбону C^3 та 8.34 м.ч. для C^3H , що також є близьким до експериментальних значень. Тоді як моделювання хімічного зсуву атому Карбону C^1 та протону C^1H для сполуки **4.6'a** – 153.9 та 9.22 м.ч. відповідно. Таким чином, якби продукту **4.6a** відповідала структура **4.6'a**, то через близьке розташування атому Нітрогену сигнал атому Карбону C^1 знаходився б у більш слабких полях. Це підтверджує запропоновану структуру **4.6a**.

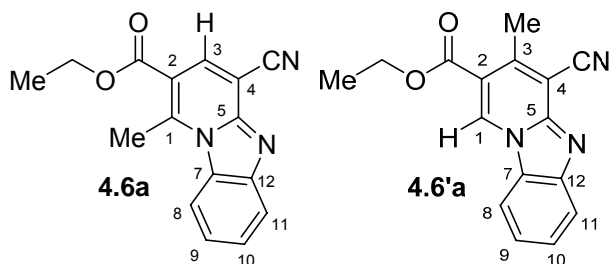


Рис. 4.6 Можливі регіоізомери модельного продукту **4.6a**

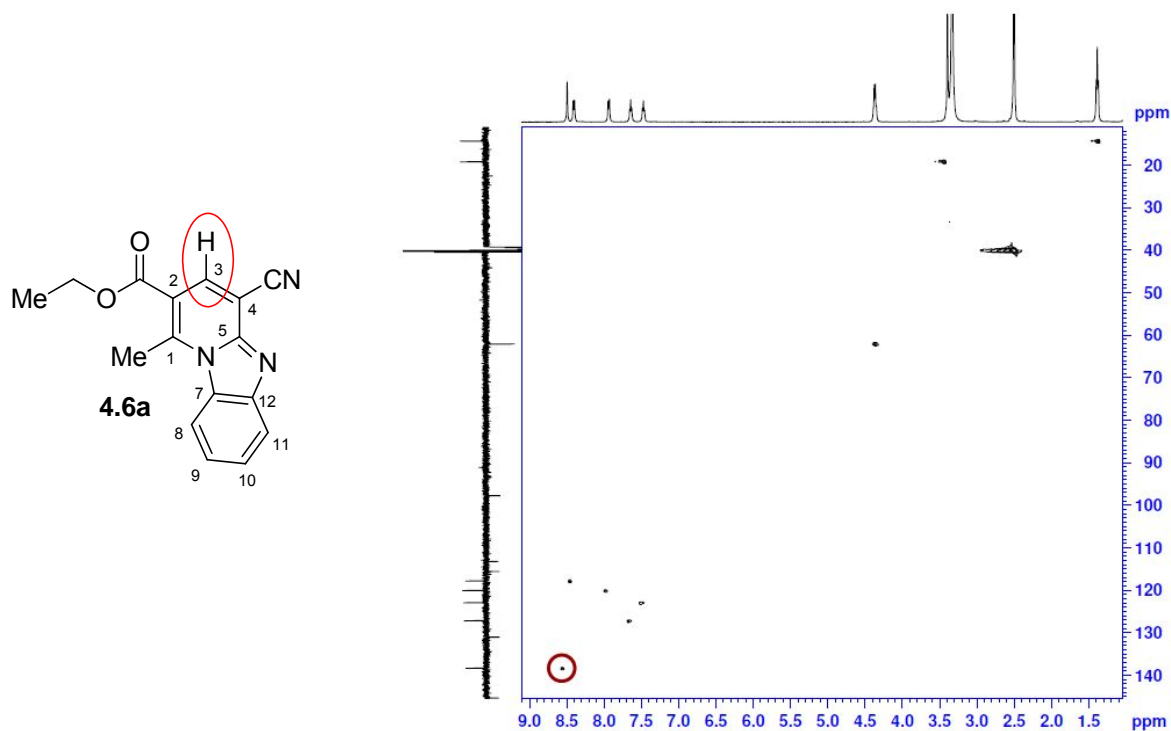


Рис. 4.7 HSQC спектр сполуки **4.6a** (на горизонтальній та вертикальній осях спектри АРТ та ЯМР ^{13}C відповідно)

У літературі описано синтез аналогічних гетероциклічних систем **1.5.18** (Рис. 4.8, див. також Розділ 1.5, схема 1.44). Продукт **1.5.18a** у спектрах ЯМР ^{13}C має синглет при $\delta = 7.91$ м.ч., який автори відносять до протону C^3H , та дублет сильно екранованого протону C^8H при $\delta = 6.13$ м.ч. ($J = 11$ Гц). Моделювання хімічних зсувів для цих протонів дає значення 8.19 та 8.56 м.ч. відповідно (програма не враховує екранування протону C^8H через близькість фенільного замісника). Для можливого альтернативного продукту **1.5.19a** модельне значення хімічних зсувів становить 9.28 для C^3H та 8.56 м.ч. для C^8H .

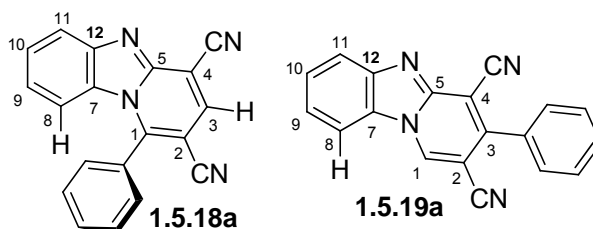


Рис 4.8 Структура сполук **1.5.18a** та **1.5.19a**.

У ЯМР ^{13}C спектрі продукту **4.6f** синглет протону C^3H знаходиться при 8.53 м.ч. та у спектрі HSQC (Рис. 4.9) дає відгук із C^3 при 138.2 м.ч. А от сигнал протону C^8H через екранування фенільним замісником змістився у більш сильні поля (мультиплет при 5.89-6.07 м.ч., що є близьким до значення хімічного зсуву

протону $C^{\delta}H$ у сполуці **1.5.18a**, де спостерігається аналогічне екранування) та дає відклик із C^{δ} при 115.4 м.ч. Ці факти говорять на користь запропонованої нами спрямованості перетворення.

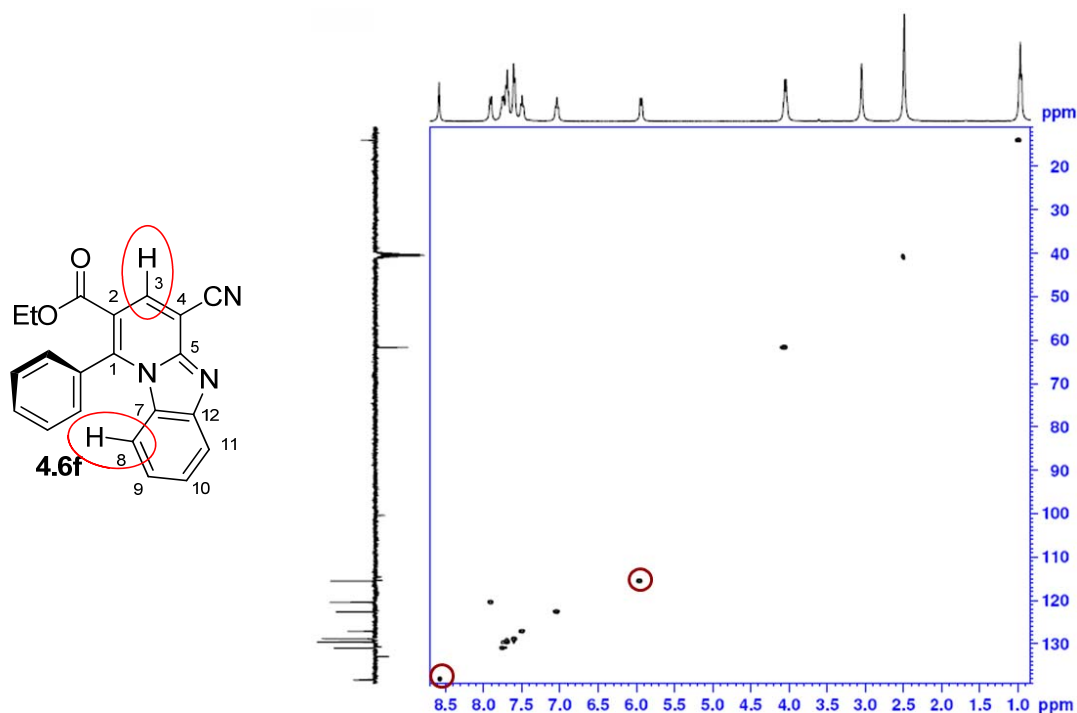


Рис 4.9 HSQC спектр сполуки **4.6f** (на горизонтальній та вертикальній осях спектри АРТ та ЯМР 1H відповідно)

4.3. Дослідження біологічної активності синтезованих сполук

Гістонова деацетилаза 1 (SIRT1) є найбільш вивченим сіртуїном для людини з семи виявлених у ссавців (SIRT1–7).²⁰⁸ Субстратами для сіртуїнів можуть бути гістонові білки та негістонові субстрати. Наразі виявлено щонайменше 34 різних білка-мішені для SIRT1, що беруть участь в таких клітинних процесах, як вуглеводний/ліпідний метаболізм, біогенез мітохондрій, запалення, аутофагія, стрес-резистентність, апоптоз, забезпечення циркадних ритмів і «мовчання» генів.²⁰⁹ Знижена активність SIRT1 не дозволяє успішно регулювати енергетичний баланс та сприяє розвитку ожиріння і пов'язаних з ним станів і захворювань (інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, прискорений атеросклероз).²¹⁰⁻²¹³

У рамках пошуку інгібіторів та активаторів SIRT1 серед похідних 2-піронів, 2-піридон-3-карбоксамідів, 2-піридон-3-карбонітрилів та бен-

зо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинів було відібрано 50 представників та перевірено методом *high-throughput* скринінга із залученням *SIRT-Glo™ Assay and Screening System*. Встановлено, що один представник з 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.²¹⁴⁻²¹⁵

Таким чином, в рядах 2-піридон-3-карбоксамідів та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинів можна проводити подальший пошук сполук-інгібіторів SIRT1, що може відіграти роль у боротьбі з онкологічними хворобами, нейродегенеративними та метаболітичними розладами, старечими деменціями.

Протеїнкіназа СК2 (казеїнкіназа 2) є найпоширенішою плейотропною конститутивною активною протеїнкіназою серину/треоніну, виявленою більше 60 років тому.²¹⁶ Структура, функція та величезна кількість субстратів цього ферменту добре описані протягом останніх десятиліть, проте деякі аспекти все ще залишаються неясними. СК2 являє собою гетеротетрамерну кіназу, що складається з двох каталітичних (α або α') та двох регуляторних (β) субодиниць. Вона бере участь у широкому спектрі клітинних процесів, таких як транскрипція, трансляція, прогресування клітинного циклу, виживання клітин, циркадні ритми, транспорт іонів та апоптоз.²¹⁷ СК2 асоціюється з багатьма порушеннями, такими як серцево-судинні патології, нейродегенерація, запалення, аутоімунні розлади, м'язові захворювання, муковісцидоз, вірусні та паразитарні інфекції.²¹⁸ Аномально підвищений рівень СК2 спостерігається при прогресуванні пухлин, що є одним з ключових аспектів виникнення раку.²¹⁹ На сьогоднішній день доведено, що протеїнкіназа СК2 бере участь у патогенезі раку легенів та бронхів, уротеліального раку, раку шлунка, кишківника та стравоходу, злоякісної мезотеліоми, холангіокарциноми, солідних пухлин та гематологічних злоякісних новоутворень.²²⁰

Похідні бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинів були включені до бібліотеки з 1111 сполук, яка складалася з різних класів гетероциклів, та перевірені за допомогою скринінга *in silico* методом молекулярного докінгу по відношенню до

каталітичної субодиноці α протеїнази СК2. Із загального масиву обрано 12 сполук, які були протестовані з використанням *in vitro* зразка кінази СК2. Два представники групи бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинів **1.2.4d** та **4.6j** продемонстрували слабкий гальмуючий вплив на СК2 у дозі 10 мкМ. Залишкова активність цього ферменту під дією зазначених сполук складала 62 та 71% відповідно.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

1. При застосування 2-ціанометилбензімідазолу **1.5.8** в однореакторній послідовній взаємодії з циклічними 1,3-дикетонами **1.1.10** та ДМФДМА **1.14** в різних умовах селективно утворюються 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціаніди **1.2.4**. Вода є оптимальним середовищем для більшості випадків, що дозволяє легко синтезувати та виділяти чисті продукти.
2. Досліджена однореакторна двостадійна взаємодія ациклічних β -кетоестерів **1.3.38**, ДМФДМА **1.14** та 2-ціанометилбензімідазолу **1.5.8** має низьку регіоселективність. При каталізі піперидином гетероциклізація відбувається за участю кетогрупи β -кетоестеру та NH-групи бензімідазолу з утворенням естерів **4.6**. У присутності більш сильної основи, MeONa, в циклізації приймають участь естерна група вихідних СН-кислот та NH-група бензімідазолу. Обидві реакції йдуть за Напрямком А (Схема 4.11). Найбільш вірогідно, що після утворення проміжної сполуки **4.1** у присутності піперидину (в більшості випадків) атом Нітрогену бензімідазолу атакує кетогрупу β -кетоестерного фрагменту, як відносно м'якший електрофільний центр у порівнянні з конкуруючою естерною групою, атака якої призводить до утворення сполук **4.6**. Зміна напрямку реакції в присутності надлишку міцної основи (MeONa) може бути пояснена впливом двох чинників. У цьому середовищі, ймовірно, можливе депротонування або навіть подвійне депротонування проміжної сполуки **4.1**, і утворення еноляту суттєво ускладнюється властивостями гідроксильної групи як

групи, що йде. Більш того, відповідно до теорії ЖМКО, набагато жорсткіший нуклеофіл (N^- бензімідазолу у порівнні з NH бензімідазолу) буде атакувати більш жорсткий електрофільний центр, естерну групу, з утворенням сполук **4.8**.

3. Побічні продукти **4.11** вочевидь утворюються внаслідок розкладання проміжного єнаміну **1.5.42** в жорстких умовах реакції, з утворенням вихідного естеру **1.3.38** з наступною його реакцією з бензімідазолом **1.5.8**.

Результати розділу 4 опубліковано у роботах автора [179-181, 200-206, 214-215].

РОЗДІЛ 5. КВАНТОВО-ХІМІЧНІ РОЗРАХУНКИ ТА МЕХАНІЗМИ РЕАКЦІЙ

Молекулярна структура гетероциклічних сполук повністю визначає їх властивості та застосування, завдяки чому є одним із фундаментальних об'єктів дослідження органічної хімії. Тому з'ясування аспектів, які визначають стабільність сполук та закономірності їх існування у вигляді різних ізомерів чи таутомерів, є дуже важливим завданням. У другому розділі дисертаційної роботи описано гідроліз дієнолятів **1.1.23** з утворенням відповідних похідних 2-пірону **2.1** (Схема 2.1) у м'яких умовах в кислотному середовищі. В цьому перетворенні постулюється утворення похідних 2-іміно-2*H*-пірану **2.2** (Розділ 2, Схема 2.2) як інтермедіатів. Виділення і характеристика таких похідних без анельованого ароматичного або гетероароматичного кільця є скоріше винятком.²²¹ Тим не менш, їх утворення як інтермедіатів було постульовано для пояснення реакцій гетероциклізації^{32, 44, 49} солей дієнолятів **1.15**.^{30-31, 34, 44} Як вже зазначалося у розділі 2 дисертаційної роботи, похідні 2-іміно-2*H*-пірану **2.2** є прямими структурними аналогами 2-імінокумаринів **2.6**. Сполуки **2.6** є ретельно дослідженим класом гетероциклів із широким спектром практичного застосування. Їх гідроліз також каталізується кислотою та протікає в схожих м'яких умовах з утворенням відповідних похідних кумарину (Розділ 2, Схема 2.3).^{183, 222-228} Але, не зважаючи на все це, чинники, які визначають стабільність 2-імінокумаринів **2.6** досі вивчені недостатньо.

Цей розділ дисертаційної роботи присвячено дослідженню причин, які визначають стабільність похідних 2-іміно-2*H*-пірану, вплив природи анельованого кільця та середовища на їх поведінку за допомогою квантово-хімічних розрахунків.

Для кращого пояснення наукової проблеми дослідження, спочатку необхідно розглянути деякі теоретичні аспекти, а саме більш повно продемонструвати аналогію між ароматичними та неароматичними похідними 2-іміно-2*H*-пірану і розглянути деякі відомі аспекти реакційної здатності та стабільності 2-імінокумаринів.

5.1. Реакційна здатність 2-імінокумаринів та їх порівняння із неароматичними похідними 2-іміно-2*H*-пірану

2-Імінокумарини, також відомі як 2-іміно-2*H*-1-бензопірани, 2-іміно-2*H*-хромени та 2*H*-хромен-2-іміни, є унікальними гетероциклами. Вони можуть бути легко синтезовані в різних структурних варіаціях і мають екзоциклічну іміногрупу, здатну до подальших перетворень. Велике різноманіття реакцій 2-імінокумаринів з нуклеофільними^{183, 222-234} й електрофільними^{226-228, 235-236} реагентами та перегрупування 2-імінопіранового кільця^{224-225, 231-234} широко використовуються в синтезі гетероциклічних систем, що містять кумариновий фрагмент,^{183, 222-228, 231} а також інших гетероциклів.^{227, 237-249} Важливо відзначити, що похідним 2-імінокумарину притаманна біологічна активність широкого спектру,²⁵⁰⁻²⁵⁷ вони використовуються в якості лігандів для комплексів металів,²⁵⁷⁻²⁶⁰ як люмінесцентні сполуки^{244, 260-270} та як моделі для вивчення водневих зв'язків.²⁷¹

2-Імінокумарини **5.3** зазвичай синтезують за реакцією Кньюенагеля, виходячи з саліцилових альдегідів **5.1** і метиленактивних сполук **1.13** з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією гідроксильної та ціаногруп (Схема 5.1).

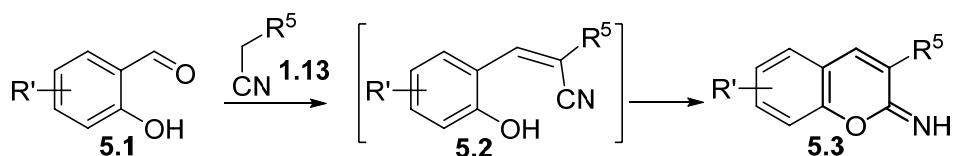


Схема 5.1

Для даної дисертаційної роботи нас цікавлять їх реакції з кислотами Бренстеда. У реакціях 2-імінокумаринів **5.3** з HCl або HClO₄ в діетиловому ефірі,²⁷² нітрометані, оцтовій кислоті,²⁷³ ацетонітрилі, ізопропанолі або водному етанолі²²³⁻²²⁴ відбувається протонування аміногрупи з утворенням солей **5.4** (Схема 5.2).

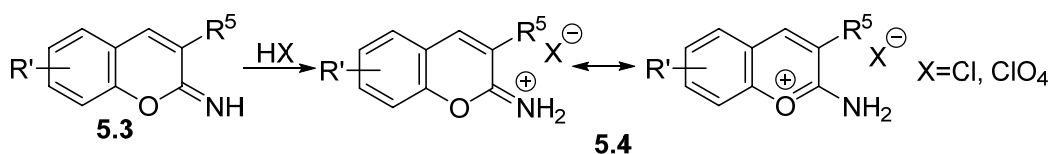


Схема 5.2

Обробка 2-імінокумарин-3-карбоксамідів **2.6** комплексом Вільсмайера призводить до дегідратації амідної групи та електрофільної атаки за іміногрупою, що в присутності HClO_4 веде до утворення солей **5.5**, які гідролізуються до 3-ціанкумаринів **5.6** (Схема 5.3).²⁷⁴

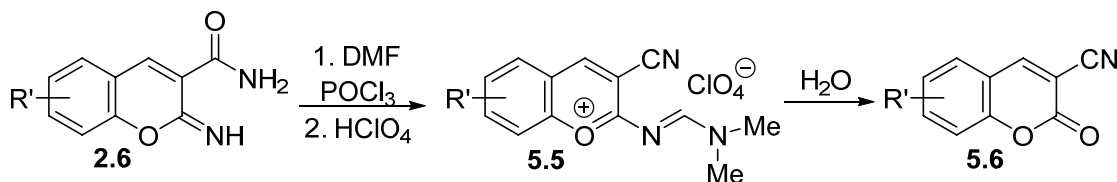


Схема 5.3

Найбільш розповсюдженим нуклеофільним реагентом, який використовується в реакціях із похідними 2-імінокумарину, є вода. Іміногрупа сполук **5.3** досить легко гідролізується із утворенням відповідних похідних кумарина **5.7** (Схема 5.4).^{232, 250, 252}

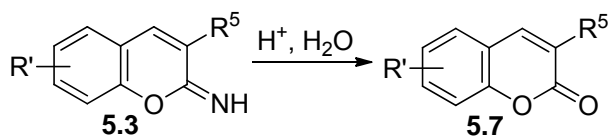


Схема 5.4

Kuhn із співавторами¹⁸⁴ вивчали механізм цього процесу експериментальними методами на прикладі реакції гідролізу 3-феніл-2-імінокумарина **5.8** у водно-органічних середовищах. Вони запропонували механізм цього процесу, наведений на схемі 5.5.

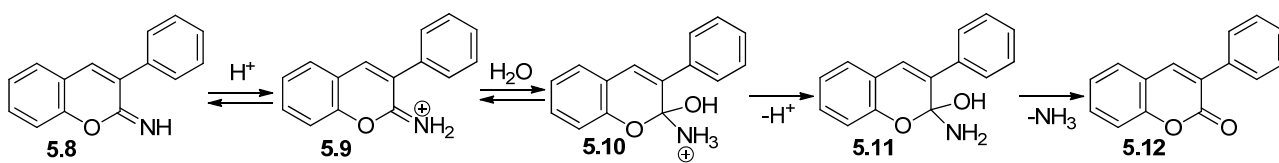
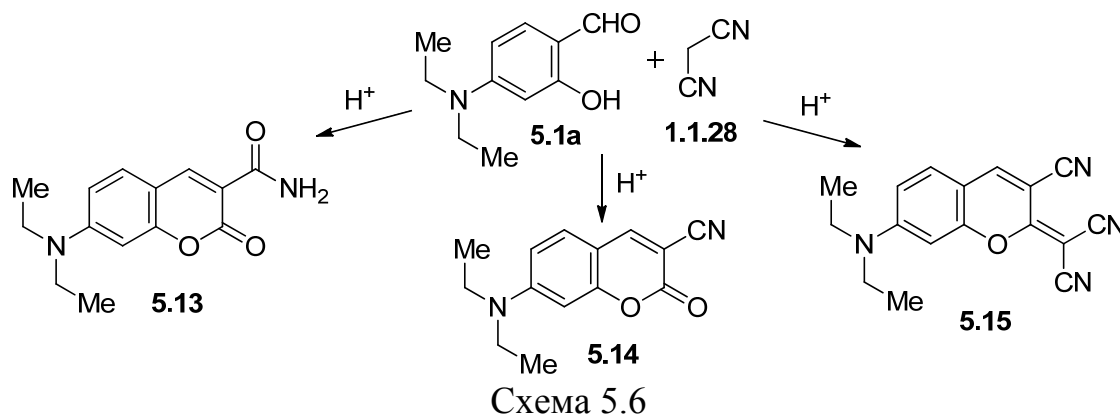


Схема 5.5

Таким чином реакція протонування передуює реакції гідроліза. Протонування 2-імінокумаринів полегшується завдяки утворенню ароматичного катіону 2-амінопірилію.

Ця реакція часто супроводжує синтез 2-імінокумаринів, тому іноді в кислотному середовищі продуктами реакції Кньюенагеля (Схема 5.1) є лише кумарини. Наприклад, реакція 4-діетиламіносаліцилового альдегіду **5.1a** із малондинітрилом **1.1.28** у поліфосфорній кислоті веде до утворення кумарин-3-

карбоксаміду **5.13**, а в оцтовій та масляній кислотах – до сполук **5.14** та **5.15** (Схема 5.6).²⁷⁵



При гідролізі суміші сполук **5.16** та **5.17**, отриманій в роботі Аветисяна із співавторами,²⁷⁶ розведеною соляною кислотою протягом 24 годин при кімнатній температурі утворився єдиний реакційний продукт **5.16**. А при кип'ятінні 2-імінокумарину **5.17** у присутності кислоти або основи утворюється кумарин-3-карбонова кислота **5.18** (Схема 5.7).

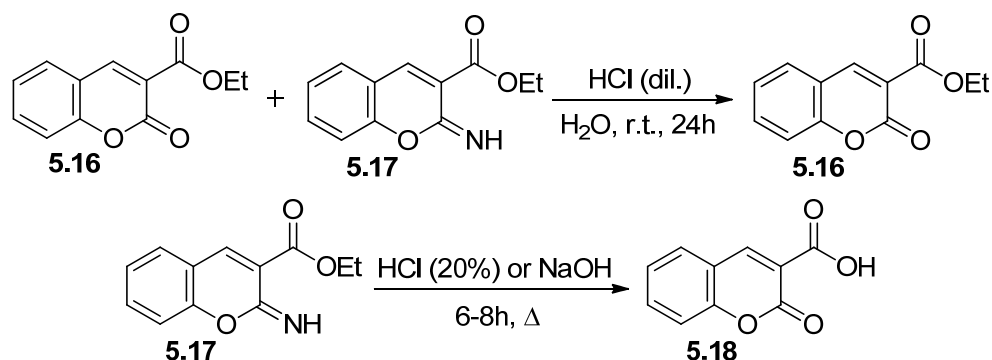
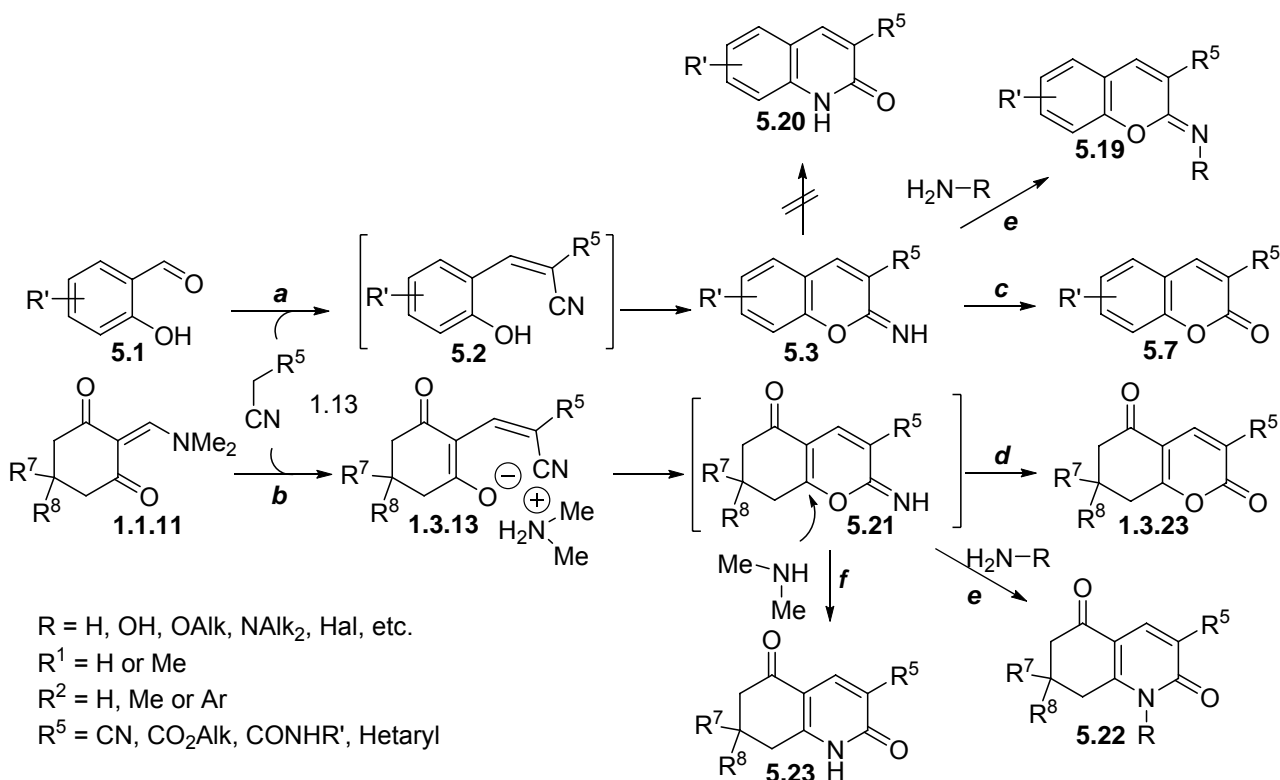


Схема 5.7

Снаміни **1.1.11** можна розглядати як синтетичні еквіваленти саліцилових альдегідів **5.1**, з яких за реакцією Кньюенагеля отримують 2-імінокумарини **5.3** (Схеми 5.1, 5.8). Але реакція сполук **1.1.11** з метиленактивними нітрилами **1.13** спочатку призводить до утворення солей діенолятів **1.1.13**.^{30, 32, 44-45} Як було описано вище, похідні 2-імінокумарину **5.3** часто використовують як вихідний матеріал для синтезу відповідних кумаринів **5.7** (Схема 5.8). Такий гідроліз іміногрупи каталізується кислотою та перебігає в дуже м'яких реакційних умовах^{183, 222-228} (Розділ 2, Схема 2.3). Як було зазначено у розділі 2, спочатку відбувається протонування іміногрупи й утворення солей амінопірилія, які в

подальшому атакуються молекулою води (Схема 2.3). Також у другому розділі дисертаційної роботи (Схема 2.1) описано подібну реакцію гідролізу солей **1.1.23** (солі **1.1.13** із $R^5 = \text{CONHR}^6$), продуктами якої є 2-піронові похідні **2.1** (сполуки **1.3.23** із $R^5 = \text{CONHR}^6$). Це перетворення відбувається у дуже м'яких реакційних умовах, в яких прямий гідроліз ціаногрупи неможливий, оскільки вимагає більш жорстких умов. Тому нами було зроблене припущення про проміжне утворення іміноформи **2.2** (Схема 2.2, сполуки **5.21** із $R^5 = \text{CONHR}^6$ на схемі 5.8).



- a:** EtOH or *i*-PrOH, piperidine (cat.), r.t. or Δ ;
b: *i*-PrOH, piperidine (cat.), r.t.;
c: EtOH, H₂O, HCl, Δ ;
d: $t = 0^\circ\text{C}$, 8.0 equiv. HCl (18%), 0.5 h; H₂O, 0.5 h;
e: AcOH, r.t., 5 min;
f: *i*-PrOH. MW $100^\circ\text{C}/5 \text{ min}$.

Схема 5.8

Цікаво, що як 2-імінокумарини **5.3**, так і солі діенолятів **1.3.13**, легко реагують з N-нуклеофілами в оцтової кислоті, але з утворенням різних типів продуктів. У випадку 2-імінокумаринів утворюються похідні N-заміщених 2-імінокумаринів **5.19**,^{223-228, 230, 232-234, 242} а у випадку солей **1.3.13** – N1-заміщені 2-піридоні **5.22** (Схема 5.8).³⁰⁻³¹ Крім того, значна різниця між реакційною здат-

ністю 2-імінокумаринів **5.3** та дієнолятів **1.3.13** проявляється можливістю утворення похідних 2-піридону **5.23** із сполук **1.3.13**, імовірно, через атаку диметиламіном вузлового атому Карбону проміжного імінопірану **5.21** з наступним розкриттям піранового кільця і замиканням циклу (аналогічно перегрупуванню Дімрота, Розділ 2, Схема 2.4).^{32, 34, 49} На противагу цьому, схожа трансформація похідних 2-імінокумаринів **5.3**, очевидно, обмежена через необхідність нуклеофільного заміщення фенольної ОН-групи. Такі реакції не були описані в літературі, за винятком одного артефакту, опублікованого без істотних доказів та обговорення.²²⁷

5.2. Питання стабільності 2-імінокумаринів та їх таутомеризм

Попри важливість похідних 2-іміно-2*H*-пірану питання їх стабільності та кільчасто-ланцюгового таутомеризму не були вивчені достатньо добре. Особливо це стосується 2-іміно-2*H*-піранів **5.21**, утворення яких в якості проміжних інтермедіатів було тільки постульовано, але не доведено експериментально. Про структуру й стабільність 2-імінокумаринів доступно більше даних. Сто років тому, Перкін і Робінсон вперше запропонували структуру 2-імінокумаринів **5.24** (рис. 5.1) для продукту деметилювання етилового естеру 2-ціано-3-(2,3-диметоксифеніл)акрилату.²⁷⁷ Структура була надана на основі хімічних властивостей сполуки: легкого гідролізу його іміногрупи з отриманням відповідного етил кумарин-3-карбоксилату.

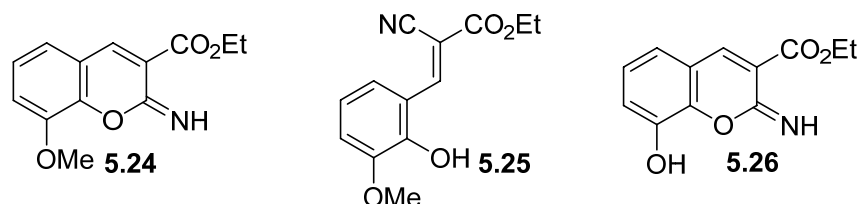


Рис. 5.1 Запропонована структура для 2-імінокумарину **5.24** та доведені методом рентгеноструктурного аналізу **5.25** та **5.26**

У набагато пізніших роботах O'Callaghan із співавторами синтезував цю саме сполуку за реакцією Кньовенагеля і довів його відкрито-ланцюгову структуру **5.25** в кристалічній фазі за допомогою методу рентгеноструктурного аналізу.²⁷⁸ Цікаво, що інший представник таких сполук, 2-імінокумарин **5.26**,

може існувати в циклічній формі в кристалічній фазі, що також було доведено рентгеноструктурними дослідженнями.²³⁵ Група O'Callaghan детально дослідила ізомеризацію 2-імінокумарин-3-карбоксамідів **2.6** за допомогою ^1H та ^{13}C ЯМР та ІЧ-спектроскопії (Схема 5.9).²⁷⁹ Ці сполуки існують в циклічній формі **2.6** в твердому стані, а також у розчинах в дейтерохлороформі (CDCl_3) й дейтерованому ацетоні (ацетон- d_6). Проте, в розчинах у дейтерованому диметилсульфоксиді (ДМСО- d_6), спостерігається рівновага між циклічним таутомером **2.6** і ациклическими ротамерами *s-транс*- **5.27** та *s-цис*- **5.28**, хоча останній присутній в досить низькій кількості (близько 5%). Ступінь ізомеризації (ID на схемі 5.9) між циклічним та ациклическим таутомерами на пряму залежить від положення і природи замісника R' в ароматичному кільці (на схемі 5.8 ID, % наведений для розчинів сполук **2.6** у ДМСО- d_6 при 293 K). Також із літературних даних відомо, що ізомеризації сполук **5.29**²⁷⁹ і **5.30**²⁸⁰ у розчинах в ДМСО- d_6 , не виявлено (Схема 5.9).

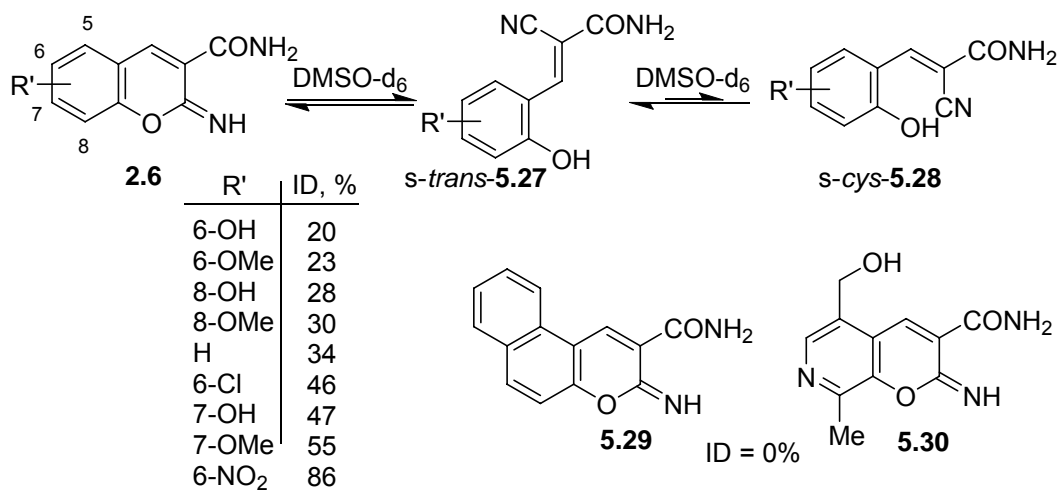


Схема 5.9

У тій же роботі O'Callaghan²⁷⁹ досліджено таутомерію 2-імінокумарин-3-карбоксамідів **5.31**. Для них спостерігається така сама ізомеризація у розчинах в ДМСО- d_6 , як і для 2-імінокумарин-3-карбоксамідів **2.6**, із близьким ступенем ізомеризації для похідних із однаковим замісником в ароматичному кільці (Схема 5.10).

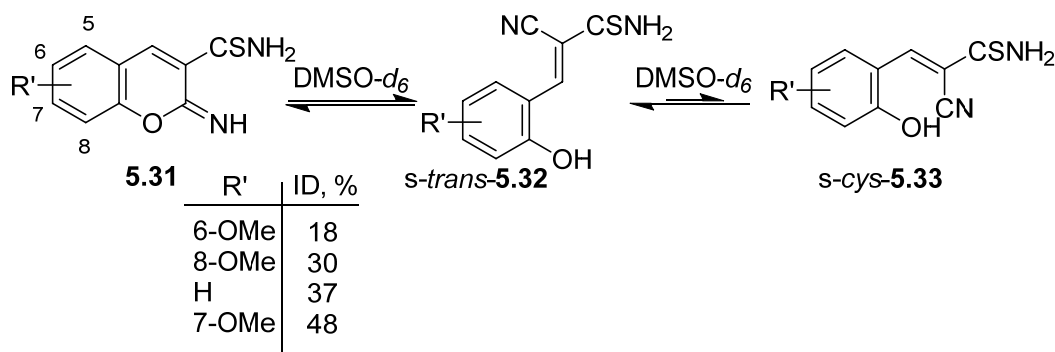


Схема 5.10

Подібна дециклізація на прикладі 1,3,5-тріазинового прохідного **5.31** проходить необоротно при кип'ятінні вихідного 2-імінокумарину в ДМФА протягом однієї хвилини (Схема 5.11).²⁸¹

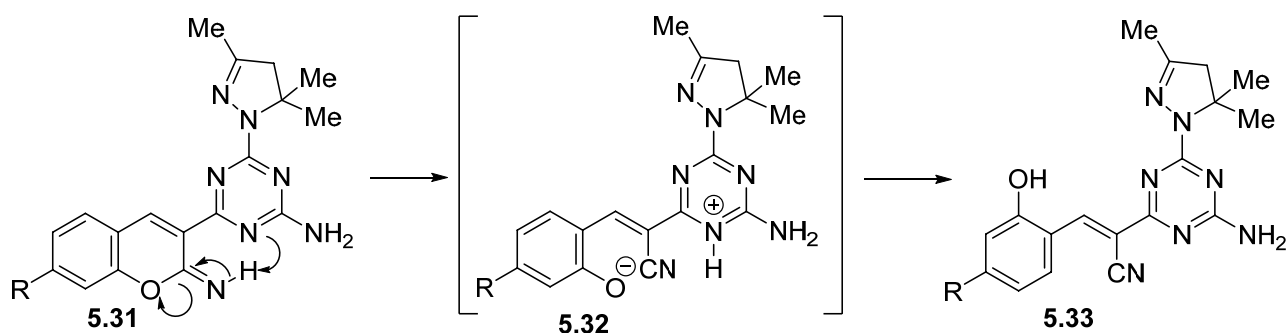


Схема 5.11

2-Імінокумарин **5.31** був отриманий за реакцією Кньювенагеля (в EtOH при каталізі піперидином), що передбачає проміжне утворення нітрилу **5.33** і говорить про те, що циклічний продукт **5.31** більш стабільний в таких умовах. Однак в ДМФА при підвищеній температурі більш стабільним виявився дециклізований нітрil **5.33**. Ці факти вказують на ключову роль середовища в стабілізації одного з ізомерів. Тим не менш, в теоретичному моделюванні механізму реакції не було враховано цей фактор. Автори показали, що перехідний стан, який включає міграцію протону іміногрупи на тріазиновий цикл (Схема 5.11), є більш енергетично вигідним, ніж прямий перенос протону з іміногрупи на пірановий атом Кисню через тричленний перехідний стан. Розрахунки, які враховують молекулу ДМФА, як основу, здатну переносити протон, авторами не проводилися.

Виходячи з викладеного в цьому розділі, можна припустити, що стабільність 2-імінопіранового кільця залежить як від молекулярної структури, так і від природи середовища. Існує достатня кількість експериментальних доказів того, що ці сполуки можуть існувати в циклічній і ациклічній формах. Для їх аліфатичних аналогів, навпаки, ациклічна форма була виділена й охарактеризована тільки у вигляді її солі **1.3.13**, а утворення циклічної імінної форми **5.21** було лише постульовано для пояснення механізму перетворення солей **1.3.13**.

5.3. Розрахункові деталі

Для квантово-хімічних розрахунків нами було обрано дві серії ізомерів **Ar1-3** і **Alk1-3** (Схема 5.12) як модельних структур (більш детально описано у Розділі 5.4.1). Для кожної структури проводився вичерпний конформаційний пошук та знаходився глобальний мінімум на поверхні потенційної енергії (ППЕ). Геометричні параметри молекул **Ar1-3** і **Alk1-3** разом з усіма можливими заторможеними ротамерами були попередньо оптимізовані напівемпіричним методом AM1. Усі отримані конформери далі було реоптимізовано методом DFT B3LYP/aug-cc-pVDZ (таблиці Д1-Д3 у додатку для більш докладної інформації). Наступним кроком були обрані кілька найбільш стабільних конформерів. Як правило, для подальших розрахунків обиралися 4-5 конформерів, різниці енергій яких від глобального мінімуму потрапляли в діапазон 2-3 ккал·моль⁻¹.

На наступному етапі був вивчений вплив середовища розчинника на молекулярну структуру та властивості сполук. Спочатку дослідження було проведено в рамках метода РСМ²⁸² (Polarizable Continuum Model – неперервної моделі розчинника) з використанням ДМСО або ацетону, як розчинників, для яких відомі експериментальні дані (див. Розділ 5.4, Схема 5.12 та 5.13). Ця модель позначена нижче як «РСМ/ДМСО» або «РСМ/ацетон» відповідно. Далі частково були враховані специфічні взаємодії. При побудові вихідної структури для оптимізації геометричних параметрів методом DFT B3LYP/aug-cc-pVDZ молекула розчинника (ДМСО або ацетон) додавалася до молекули розчиненої речо-

вини таким чином, щоб вона могла утворювати з нею водневі зв'язки. Модель 1:1 комплексу розчинена речовина–розчинник позначається нижче як «+ДМСО» або «+ацетон».

Заключне, і найточніше, врахування ефекту розчинника в дисертаційній роботі було зроблено завдяки застосуванню змішаної фізико-хімічної моделі, в якій 1:1 комплекс розчинена речовина–розчинник був поміщений у середовище розчинника у РСМ. Ця модель позначена нижче як «+ДМСО, РСМ/ДМСО» або «+ацетон, РСМ/ацетон».

Всі структури, які обговорюються нижче, є мінімумами на поверхні потенційної енергії, що було підтверджено розрахунком частот. Термодинамічні властивості оцінювали при 298 К, без будь-якого масштабування частот. Відносна енергія та енергія процесу, що обговорюються нижче, є різницями вільної енергії Гіббса двох структур.

5.4. Квантово-хімічні розрахунки

5.4.1 Верифікація моделі та вплив молекул розчинника ДМСО на модельні структури

Як модельні структури було обрано дві серії ізомерів **Ar1-3** і **Alk1-3** (Схема 5.11), як найпростіші представники молекул **5.2**, **5.3**, **5.20** та **1.3.13** (у формі її спряженої кислоти), **5.21**, **5.23** (Схема 5.8). Оскільки ізомеризація 2-імінокумарин-3-карбоксамідів **2.6** є найкраще вивченою²⁷⁹ (Схема 5.9), ми обрали похідні з амідною групою ($R^5 = \text{CONH}_2$), щоб мати можливість верифікувати результати розрахунків за наявними експериментальними даними. Через відсутність ароматичного фрагмента, енолят **1.3.13** може бути перетворений в похідні 2-піридону **5.23** через проміжне утворення **5.21** у відносно жорстких умовах реакції (Схема 5.8). Це вказує на більш високу стабільність **5.23** в порівнянні з **1.3.13** (у формі її спряженої кислоти) і **5.21**, очевидно, це повинно відображатися в результатах розрахунку. Найвища стабільність похідних 2-піридону, **Ar3**, в ароматичному ряді також очікується через структурну аналогію. Для модельних структур обох серій ізомерів **Ar1-3** і **Alk1-3** порівнювали

відносну стабільність. Оскільки для структур **Ar3** та **Alk3** можна очікувати найвищу стабільність (і найнижчу енергію), *1H*-хінолін-2-он **Ar3** та його аліфатичний аналог **Alk3** були використані як референсні точки для верифікації результатів наших розрахунків (Схема 5.12).

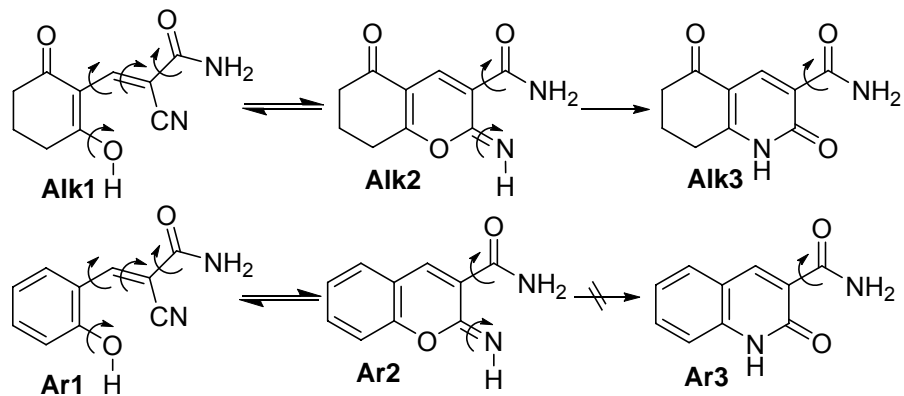


Схема 5.12

Для молекули **Alk1** можна очікувати додатковий тип таутомерії (Схема 5.13), а СН-таутомери (**Alk1a** і **Alk1b**) можуть приймати різні конформації.

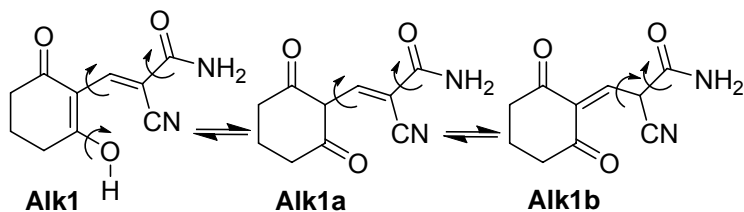


Схема 5.13

Можливі ротамери, які бралися до уваги, показані на Схемах 5.11 та 5.12 круглими стрілочками. Для циклогексанонового фрагменту структур **Alk1-3** та **Alk1a** і **Alk1b** враховувалася лише конформація крісла.

Перший етап розрахунків показав, що у вакуумі внутрішньомолекулярний водневий зв'язок між амідним протоном та іміногрупою (як показано на Рис. 5.2, **Alk2_1**) є більш ефективним, ніж будь-яка інша внутрішньомолекулярна взаємодія (**Alk2_4** і **Alk2_2**). На рис. 5.2 зображено будову та відносні стабільності (у вакуумі) найбільш стабільних ротамерів структури **Alk2** із різними внутрішньомолекулярними водневими зв'язками та найбільш стабільні ротамери різних таутомерів структури **Alk1**.

Це можна частково пояснити кращою планарністю молекули, що сприяє кон'югації. Така тенденція спостерігалася в усіх подальших розрахунках і для

аліфатичних (**Alk2**), і для ароматичних (**Ar2**) імінів (див. додаток, таблиця Д22). Для аліфатичного ряду (рис. 5.2), було виявлено, що ОН-таутомери (**Alk1_1** і **Alk1_9**) є значно стабільнішими, за СН-таутомери (**Alk1a_3** і **Alkb_1**). Ця тенденція є також загальною для всіх розрахованих структур (див. додаток, таблиці Д17, Д18, Д25-Д27).

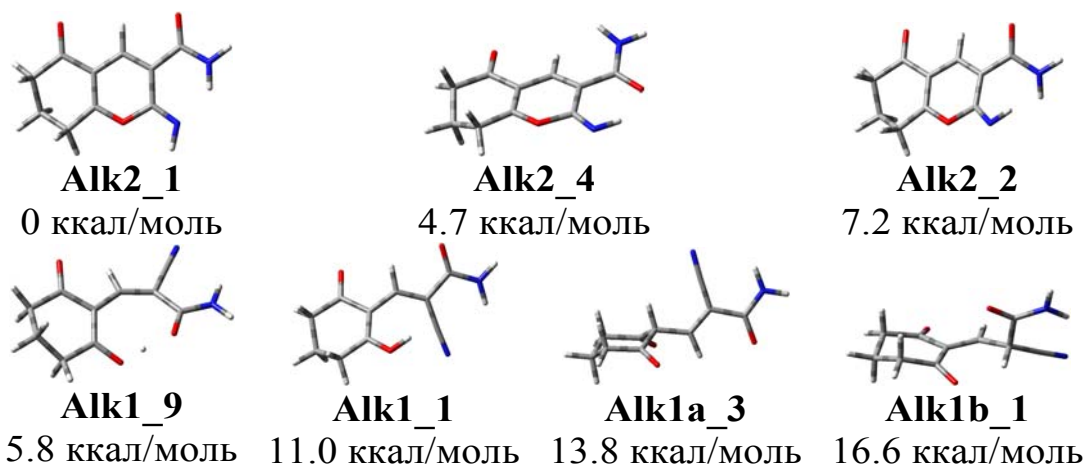


Рис. 5.2 Структури та відносна стабільність (у вакуумі) найстабільніших ротамерів **Alk2** з різним типом внутрішньомолекулярного водневого зв'язку та найбільш стабільні ротамери **Alk1** різних типів.

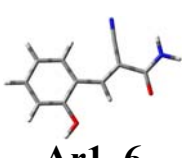
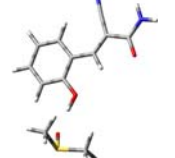
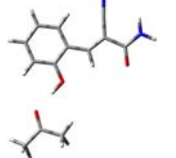
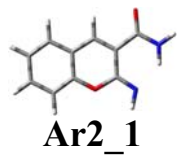
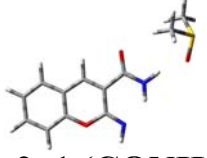
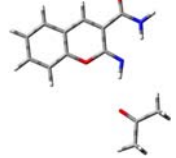
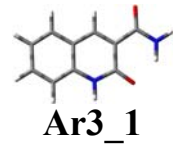
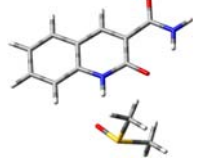
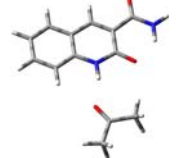
Розрахована відносна стабільність **Ar1-3** і **Alk1-3** чітко показує, що у вакуумі^{173, 175} (таблиця 5.1, вакуум) енергія ізомерів знижується симбатно в обох рядах при переході від відкрито-ланцюгових структур (**Ar1**, **Alk1**) через іміноформи (**Ar2**, **Alk2**) до найбільш стабільних похідних 2-піридону (**Ar3**, **Alk3**). Вільна енергія Гіббса ізомеризації імінної форми в ациклічну для ароматичного ряду (таблиця 5.2, вакуум) відповідає константі рівноваги порядку 10^{-9} , в той час як для аліфатичного ряду – 10^{-5} . Тому рівновага повністю зміщена до більш стабільної іміноформи.

Важливо відзначити, що структури найбільш стабільних відкрито-ланцюгових ізомерів не схожі для ароматичної й аліфатичної послідовностей. На відміну від ізомерів **Ar1**, де глобальному мінімуму енергії відповідає структура **Ar1_6**, найбільш стійким у вакуумі відкрито-ланцюговим ізомером аліфатичного ряду (**Alk1**) є структура **Alk1_9**, яка містить резонансно-стабілізований²⁸³ внутрішньомолекулярний водневий зв'язок (ОН...О) між його гідроксильною і амідною групами (таблиця 5.1). Завдяки цьому зв'язку енергія

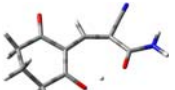
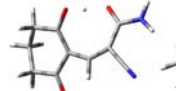
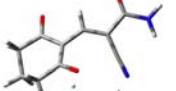
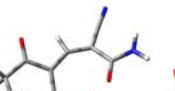
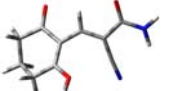
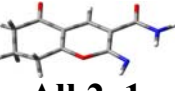
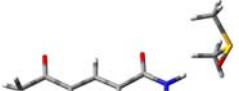
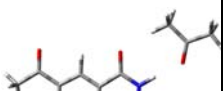
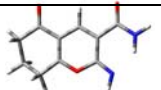
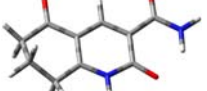
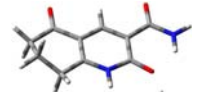
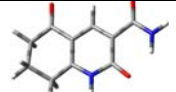
ізомеризації між імінною та відкритою формами для аліфатичного ряду нижче на $5.5 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ ніж для ароматичного ряду (таблиця 5.2, вакуум). Варто відзначити, що при нехтуванні найбільш стабільною структурою **Alk1_9** для обох рядів буде отримана практично однакова енергія ізомеризації, $11.3 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ для **Ar1_6/Ar2_1** і $11.0 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ для **Alk1_1/Alk2_1** відповідно (додаток, таблиця Д25). Ароматичний аналог **Alk1_9**, ізомер **Ar1_9**, лежить на $1.2 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ вище глобального мінімуму **Ar1_6** для ациклічної форми (додаток, таблиця Д22). В цьому випадку резонансна стабілізація водневого зв'язку порушує ароматичне кільце.²⁸⁴

Таблиця 5.1

Структура та відносні стабільності найбільш стабільних ізомерів серій **Ar1-3** та **Alk1-3** (ΔG_{298} , ккал/моль). Вплив середовища враховано в рамках метода РСМ та/або утворенням комплексів з молекулою розчинника завдяки внутрішньомолекулярному водневому зв'язку із рухомим протоном, який вказано в дужках. Геометрія молекули показана за результатами розрахунку в РСМ. У випадках, коли у вакуумі та РСМ найбільш стабільний конформер відрізнявся, показані обидві структури.

Код	Оптимізована структура ^a					
	Вакуум	РСМ/ДМСО	+ДМСО	+ДМСО, РСМ/ДМСО	+ацетон	+ацетон, РСМ/ацетон
Ar1	 Ar1_6		 Ar1_6 (OH)		 Ar1_6 (OH)	
	36.1	34.8	34.4	31.6	34.7	33.2
Ar2	 Ar2_1		 Ar2_1 (CONH₂)		 Ar2_1 (NH)	
	24.9	28.1	28.2	28.6	27.0	28.3
Ar3	 Ar3_1		 Ar3_1 (NH)		 Ar3_1 (NH)	
				0		

Продовження таблиці 5.1

Alk1	 Alk1_9	 Alk1_9 (CONH ₂ - CN)	 Alk1_2 (OH)	 Alk1_9 (CONH ₂)	 Alk1_2 (OH)
	32.5	37.5	35.4	33.7	33.6
Alk2	 Alk2_1	 Alk2_1 (CONH ₂)	 Alk2_1 (CONH ₂)	 Alk2_1 (NH)	
	26.7	30.8	31.4	32.4	29.9
Alk3	 Alk3_1	 Alk3_1 (NH)	 Alk3_1 (NH)		
	0				

^aОптимізована структура була обрана серед усіх можливих конформерів/таутомерів як глобальний мінімум (повний перелік структур на- дано у Додатку 2).

Таблиця 5.2

Енергії перетворення (ΔG_{298} , ккал/моль) іміно (**Ar2**, **Alk2**) у відкрито-ланцюгову (**Ar1**, **Alk1**) форму в ароматичному та аліфатичному рядах (див. схему 5.11).

Процес	Вакуум	PCM/ДМСО	+ДМСО	+ДМСО, PCM/ДМСО	+ацетон	+ацетон, PCM/ацетон
Ar2 → Ar1	11.3	6.7	6.2	3.0	7.7	4.9
Alk2 → Alk1	5.8	6.7	4.0	1.3	3.7	3.6

Однак, як показано на схемі 5.8, для 2-імінокумарин-3-карбоксамідів, розчинених в ДМСО-*d*₆, спостерігається рівновага між імінною та ациклічною формами. Цей експериментальний факт не може бути раціонально пояснений з результатів розрахунків, описаних вище. Очевидна причина цього – це нехтування нами роллю розчинника. Найпростіше наближення для врахування його впливу надає неперервна модель розчинника, в рамках методу PCM. Застосування ДМСО як розчинника в межах PCM суттєво вплинуло на результати роз-

рахунку (таблиця 5.1; РСМ/ДМСО).^{176-177, 285} В ароматичному ряді енергія ізомеризації значно знижується, але в аліфатичному вона дещо зростає, і для обох рядів дорівнює тій самій величині $6.7 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ (таблиця 5.2). Різний вплив РСМ, очевидно, пов'язаний з різними типами найбільш стабільних відкрито-ланцюгових конформерів структур ароматичної й аліфатичної серій (**Ar1_6** і **Alk1_9**). Розраховане значення енергії ізомеризації відповідає рівноважній константі ізомеризації порядку 10^{-5} , що також не узгоджується зі спостережуваною рівновагою між ізомерами **2.6** і **5.27**, **5.28** (Схема 5.9).²⁸⁴

Загалом, відносна стабільність **Ar1/Ar2** і **Alk1/Alk2** розрахована у вакуумі і РСМ/ДМСО показує, що іміноформа є більш стабільною. Це узгоджується з експериментальними даними про те, що амід **2.6** існує в іміноформі в розчинах у CDCl_3 , а також прогнозує, що іміноформа **Alk2** буде існувати в середовищах схожої природи. Як і слід було очікувати (Схема 5.8), результати розрахунків узгоджуються з термодинамічною можливістю для реакцій **Alk1/Alk2/Alk3** і **Ar1/Ar2/Ar3** відбуватися необоротно у розчинниках з низькою сольватуючою здатністю в умовах, що дозволять молекулам подолати бар'єр активації.²⁸⁴

Виходячи з наших результатів ми припустили, що за вирівнювання термодинамічних потенціалів цих двох ізомерів відповідальні специфічні ефекти сольватації. Отже, слід врахувати структуру молекул розчинника, перейшовши від фізичної до хімічної моделі. На наступному етапі були побудовані структури 1:1 комплексів модельних сполук з молекулою ДМСО.²⁸⁵ Оскільки ДМСО є основним апротонним розчинником, її молекули мають тенденцію утворювати міжмолекулярні водневі зв'язки з протонами NH- та OH-груп модельних структур за допомогою атому кисню S=O-групи. Відомо, що атоми водню метильних груп утворюють тільки слабкі водневі зв'язки.²⁸⁶⁻²⁸⁷ Таким чином, найбільш сильною взаємодією розчинена речовина–ДМСО повинен бути водневий зв'язок протонів OH- або NH-групи з атомом кисню ДМСО. Зв'язки з молекулою ДМСО сильніші з OH-групою,²⁸⁸ як із найбільш сильним кислотним центром серед усіх інших функціональних груп, що містять рухливі протони в **Ar1/Ar2** і

Alk1/Alk2. Утворення таких зв'язків в ДМСО може забезпечити стабілізацію відкрито-ланцюгових форм **Ar1** і **Alk1**, яка спостерігається в цьому розчиннику. Тому було розглянуто два типи 1:1 комплексів, які містять наступні протодонорні групи, що зв'язані водневим зв'язком з молекулою ДМСО.^{178-181, 289} Перший, це з активними в циклізації ОН-групами для ациклических форм (**Ar1**, **Alk1**) і NH-групами для імінопохідних (**Ar1**, **Alk2**). Другий – з амідною групою (рис. 5.3). Слід зазначити, що в ротамерах **Ar1_9** і **Alk1_9** ОН-група бере участь у внутрішньомолекулярному водневому зв'язку. Тому тут молекула розчинника може зв'язуватися лише з амідною групою. На рис. 5.3 показана відносна стабільність репрезентативних 1:1 комплексів, утворених додаванням однієї молекули ДМСО до гідрокси-, іміно- або амідної груп ациклическої (**Ar1**, **Alk1**) та циклічної (**Ar2**, **Alk2**) форм (модель +ДМСО, РСМ/ДМСО). У всіх випадках був обраний найбільш стабільний конформер кожного типу, базуючись на результатах розрахунків за моделлю +ДМСО, РСМ/ДМСО.

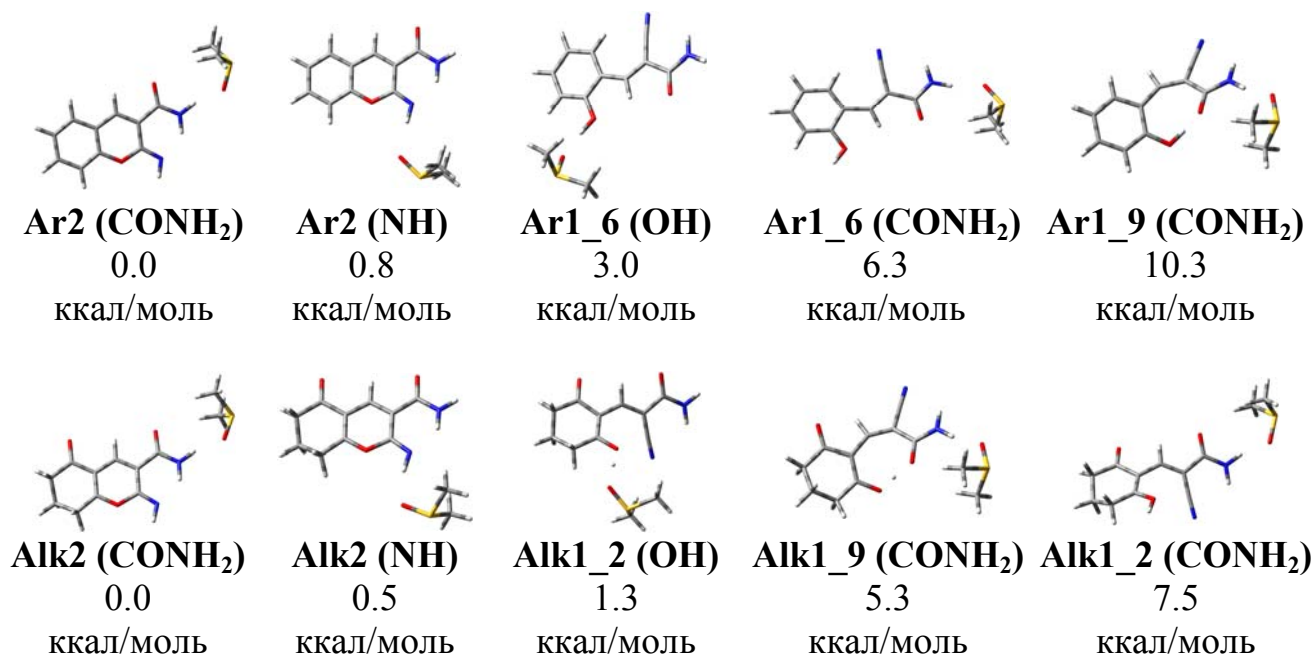


Рис. 5.3 Обрані структури та відносна стабільність 1:1 комплексів, утворених додаванням 1 молекули ДМСО до гідрокси-, іміно- та амідної груп ациклических (**Ar1**, **Alk1**) та циклічних (**Ar2**, **Alk2**) форм (модель +ДМСО, РСМ/ДМСО). У всіх випадках найбільш стабільні конформери були обрані, спираючись на результати розрахунку в моделі РСМ/ДМСО

Результати, отримані для 1:1 комплексів модельних молекул з ДМСО у вакуумі представлені в таблиці 5.1 (+ДМСО). Структури **Ar3** і **Alk3** є найбільш

стабільними. Крім того, для обох серій відкрито-ланцюгові структури виявилися найменш стабільним. Проте, ці розрахунки показують значне зменшення різниці між термодинамічними потенціалами пар циклічного й ациклічного таутомерів аліфатичного ряду, оцінюючи енергію ізомеризації $\text{Alk1}_9(\text{CONH}_2\text{-CN})/\text{Alk2}_1(\text{CONH}_2)$, у $4.0 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$. У той же час, для ароматичного ряду, точніша модель сольватації не має такого значного ефекту ($\text{Ar1}_6(\text{OH})/\text{Ar2}_1(\text{CONH}_2)$) (таблиця 5.2).²⁸⁴

На фінальному етапі відносна стабільність була вивчена за допомогою моделі +ДМСО, РСМ/ДМСО.^{178-181, 289} Комплекси похідних 2-піридону Ar3 і Alk3 з ДМСО були, як і очікувалося, найбільш стабільними ізомерами (таблиця 5.1, +ДМСО, РСМ/ДМСО). Порівняння розрахованої стійкості різних комплексів, що беруть участь у кільчасто-ланцюговій таутомерії, показано на рис. 5.3. Для циклічних форм (Ar2 і Alk2) 1:1 комплекси, що утворені імінною й амідною групами, майже ізоенергетичні (рис. 5.3). Найбільш стабільними сольватами відкрито-ланцюгових ізомерів є ті, що утворюються ОН-групою, $\text{Ar1}_6(\text{OH})$ і $\text{Alk1}_2(\text{OH})$. Для іміноформ обох серій найбільш стабільними є 1:1 комплекси, утворені амідними групами, $\text{Ar2}_1(\text{CONH}_2)$ і $\text{Alk2}_1(\text{CONH}_2)$. Однак стабільність комплексів, утворених іміногрупами, $\text{Ar2}_1(\text{NH})$ і $\text{Alk2}_1(\text{NH})$, відрізняється в дуже незначній мірі, менше, ніж на $1 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ для обох серій (рис. 5.3). На противагу, відкрита форма дає найбільш стабільні 1:1 комплекси з ОН-групою, в той час як комплекси з амідною групою є менш стабільними на $3.3 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$ для ароматичних сполук і навіть ще менше для аліфатичних сполук ($6.2 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$). Слід зазначити, що спостерігається значний трансфер протону в структурі $\text{Alk1}_2(\text{OH})$, що показує утворення сильних міжмолекулярних водневих зв'язків (рис. 5.3).²⁸⁴

Розрахунки 1:1 комплексів у РСМ/ДМСО показують значне зближення ациклічної та циклічної іміноформ за енергією (таблиця 5.1, +ДМСО, РСМ/ДМСО). Значення $1.3 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$, що відповідає рівноважній константі порядку 0.1, близьке до відтворення експериментальних даних щодо таутомерної рівноваги, відображеної на схемі 5.8. Цікаво, що на відміну від

результатів моделі +ДМСО, сольват ротамеру, **Alk1_9(CONH₂)**, з внутрішньомолекулярним водневим зв'язком виявився менш стабільним, ніж ациклічний сольват, утворений гідроксильною групою, **Alk1_2(OH)**. Це пов'язано, ймовірно, з дестабілізацією внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в середовищі ДМСО.²⁷¹ Цей факт підкреслює недоліки моделі +ДМСО і необхідність урахування середовища РСМ для 1:1 комплексів досліджуваних структур (для деталей див. додаток, таблиці Д23 і Д24).²⁸⁴

Таким чином, можна зробити висновок про те, що основним фактором, який стабілізує відкриту форму (**Ar1**, **Alk1**) в середовищі ДМСО є сильний водневий зв'язок між ОН-групою і атомом Оксигену в ДМСО. Застосована в нашій структурній моделі фізико-хімічна модель сольватації, яка включає у специфічну сольватацію лише єдину молекулу розчинника, демонструє значне нівелювання таутомерів за енергією і напівкількісне узгодження розрахункових результатів з експериментальними даними. Оцінене значення константи рівноваги наближається до експериментально визначеної для 2-імінокумаринів.

5.4.2. Порівняння з іншим розчинником: ацетон

Утворення міжмолекулярних специфічних взаємодій можна також очікувати в середовищі ацетону. Але, як було сказано вище (Розділ 5.2), згідно з експериментальними даними в розчинах в ацетоні 2-імінокумарин-3-карбоксаміди існують у циклічній формі. На відміну від ДМСО, результати розрахунку для ацетону (+ацетон, РСМ/ацетон) показують, що рівновага між відкрито-ланцюговою і циклічною іміноформою повністю зміщена до більш стабільної іміноформи. Вільна енергія Гіббса таутомеризації іміно/відкритої форм для ароматичної послідовності (4.9 ккал·моль⁻¹) відповідає константі рівноваги порядку 10⁻⁴, в той час як для аліфатичної послідовності (3.6 ккал·моль⁻¹) порядок константи складає 10⁻³ (таблиця 5.2, +ацетон, РСМ/ацетон).²⁸⁴

В наших розрахунках було підтверджено, що молекули ацетону (в порівнянні з ДМСО) утворюють слабші міжмолекулярні водневі зв'язки із суб-

стратом. Формування міжмолекулярних водневих зв'язків з ацетоном стабілізує також відкрито-ланцюгові структури **Ar1** і **Alk1**, хоча і менш ефективно (таблиця 5.1, +ацетон, РСМ/ацетон; інші дані для моделей +ацетон і +ацетон, РСМ/ацетон наведені у Додатку 2).²⁸⁴

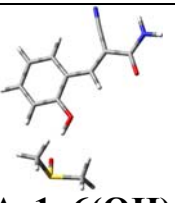
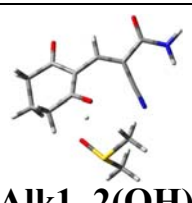
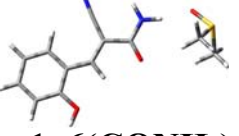
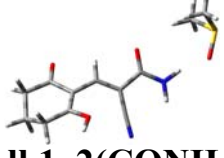

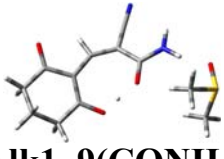

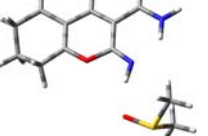
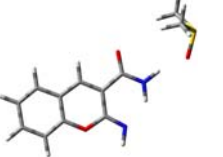
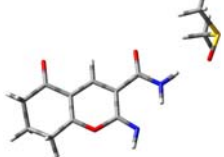
5.4.3. Аналіз специфічних взаємодій

Через вирішальну роль специфічних міжмолекулярних взаємодій в ДМСО, нами був проведений більш глибокий аналіз цього аспекту. Є кілька емпіричних співвідношень, встановлених між властивостями електронної густини й енергією атом-атомних взаємодій.²⁹⁰⁻²⁹³ Найбільш відповідною тут буде добре відома формула Espinosa та ін.,²⁹⁰ що надає емпіричне співвідношення між густиною потенційної енергії в критичній точці на лінії водневого зв'язку та енергією цього водневого зв'язку. Формула добре описує водневі зв'язки середньої міцності, але також іноді застосовувалася до зв'язків (або, скоріше, ліній взаємодії) між іншими атомами, даючи незадовільні результати головним чином в складних випадках, таких як металорганічні зв'язки.

Як видно з таблиці 5.3 (повні дані наведені у додатку в таблицях Д32 та Д33), молекула ДМСО утворює найсильніший міжмолекулярний водневий зв'язок з єнольною ОН-групою структури **Alk1_2(OH)**, -24.4 ккал·моль⁻¹. Аналогічний водневий зв'язок в ароматичному похідному **Ar1_6(OH)** слабший, -16.1 ккал·моль⁻¹, але також дуже сильний порівняно з усіма іншими міжмолекулярними специфічними взаємодіями.²⁸⁴ В сполуках **Alk2_1(NH)** та **Ar2_1(NH)** енергія водневого зв'язку між атомами Гідрогену іміногрупи та молекулами ДМСО відповідає -5.0 та -4.6 ккал·моль⁻¹, а енергія водневих зв'язків, утворених атомами Гідрогену амідних груп та атомами Оксигену ДМСО коливаються від -5.9 до -7.9 ккал·моль⁻¹ в залежності від структури.

Таблиця 5.3

Довжини водневих зв'язків та енергії найбільш стабільних специфічних взаємодій у 1:1 комплексах структур **Ar1-2** та **Alk1-2** (модель +ДМСО, РСМ/ДМСО)

Структура	взаємодія	l, Å	E, ккал/моль	Структура	взаємодія	l, Å	E, ккал/моль
 Ar1_6(OH)	Усі між-мол.		-17.5	 Alk1_2(OH)	Усі між-мол.		-25.3
	O-H...O=S	1.606	-16.1		O-H...O=S	1.505	-4.4
	Усі внутр.		-6.4		Усі внутр.		-2.7
 Ar1_6(CONH₂)	Усі між-мол.		-7.5	 Alk1_2(CONH₂) 7.5 ккал/моль	Усі між-мол.		-7.5
	N-H...O=S	1.859	-6.8		N-H...O=S	1.864	-6.7
	Усі внутр.		-6.3		Усі внутр.		-2.4
 Ar1_9(CONH₂) 10.3 ккал/моль	Усі між-мол.		-9.0	 Alk1_9(CONH₂)	Усі між-мол.		-9.1
	N-H...O=S	1,814	-7.8		N-H...O=S	1.808	-7.9
	Усі внутр.		-25.4		Усі внутр.		-47.1
	C=O...HO	1,505	-25.4		C=O...HO	1.386	-41.5
 Ar2_1(NH)	Усі між-мол.		-4.6	 Alk2_1(NH)	Усі між-мол.		-5.0
	N-H...O=S	2.040	-4.6		N-H...O=S	1.994	-5.0
	Усі внутр.		-7.4		Усі внутр.		-6.9
	N-H...N=C	1.903	-7.4		N-H...N=C	1.929	-6.9
 Ar2_1(CONH₂)	Усі між-мол.		-6.5	 Alk2_1(CONH₂)	Усі між-мол.		-6.6
	N-H...O=S	1.911	-5.9		N-H...O=S	1.910	-5.9
	Усі внутр.		-7.0		Усі внутр.		-6.5
	N-H...N=C	1.923	-7.0		N-H...N=C	1.950	-6.5

Найбільш сильна внутрішньомолекулярна взаємодія була знайдена в **Alk1_9(CONH₂)**. Це резонансно підсилені водневі зв'язки, утворені енольним атомом Гідрогену та атомом Оксигену амідної групи (-41.5 ккал·моль⁻¹, таке високе значення радше підкреслює відому непридатність формули Espinosa для оцінки дуже сильних водневих зв'язків). Але енергія Гіббса цього ізомеру, розрахована в РСМ/ДМСО, на 4.0 ккал·моль⁻¹ вище енергії найбільш стійкого ациклического сольвату **Alk1_2(OH)** (рис. 5.3). Подібний водневий зв'язок в

Ar1_9(CONH₂) набагато слабший (-25.4 ккал·моль⁻¹), оскільки його резонансна стабілізація супроводжується руйнуванням ароматичного кільця. Це робить ароматичний аналог **Ar1_9(CONH₂)** менш стабільним порівняно з **Ar1_6(OH)** на 7.3 ккал·моль⁻¹ (рис. 5.3), а утворення структур типу **Ar1_9** навряд можна очікувати в будь-якому середовищі. Резонансно-стабілізовані водневі зв'язки є дуже сильними, але все ж недостатньо для того, щоб компенсувати сумарний вплив двох чинників: несприятливу геометрію семичленних псевдоциклів і деяке зниження ентропії через утворення додаткового циклу. З іншого боку, розрив внутрішньомолекулярного водневого зв'язку N-H···N=C іміноформи (енергія зв'язку коливається від -6.9 до -7.4 ккал·моль⁻¹ для обох серій) у ДМСО та розкриття циклу компенсується утворенням сильного міжмолекулярного водневого зв'язку OH-групи молекулою середовища ДМСО: -24,4 ккал·моль⁻¹ для **Alk1_2(OH)** і -16.1 ккал·моль⁻¹ для **Ar1_6(OH)**. Ациклічні молекули додатково стабілізуються неklasичними внутрішньомолекулярними водневими зв'язками C-H···OH (-1.4 ккал·моль⁻¹ для **Ar1_6(OH)** і -4.0 ккал·моль⁻¹ для **Ar1_6(CONH₂)**), для деталей див. Додаток 2, таблиці Д32 і Д33) та взаємодіями між ароматичними C-H та CN-групами, -3.3 ккал·моль⁻¹ для обох зазначених вище 1:1 комплексів. Такі взаємодії відсутні в аліфатичних аналогах **Alk1_2(OH)** та **Alk1_2(CONH₂)**. Натомість має місце взаємодія між частково негативно зарядженим атомом Оксигену гідроксилу та частково позитивно зарядженим атомом Карбону ціаногрупи (HO···CN, енергія зв'язку складає -2.7 та -2.4 ккал·моль⁻¹, відповідно). Ці взаємодії, ймовірно, визначають структуру найбільш стабільних ротамерів.

Таким чином, як підтверджено розрахунком енергій специфічних взаємодій, висока міцність міжмолекулярних водневих зв'язків між гідроксильними групами та молекулами ДМСО є основним стабілізуючим фактором утворення ациклічних ізомерів 2-імінопіранів. У реальних розчинах сольватація відбувається одночасно за всіма сольватаційними центрами. Сольватація амідної групи однією молекулою ДМСО вносить у стабілізацію всіх CONH₂-сольватів дуже близькі значення енергії міжмолекулярних взаємодій (енергія коливається від

-6.5 до -7.5 ккал·моль⁻¹ для обох серій). Таким чином, 1:1 комплексами, утвореними амідною групою, можна знехтувати при порівнянні відносної стабільності. Врахування цього факту дозволяє ще більше зменшити різницю між термодинамічними потенціалами ациклічної та циклічної іміноформ, розраховуючи енергію ізомеризації для **Ar1_6(OH)** та **Ar2_(NH)** 2.2 ккал·моль⁻¹, а для **Alk1_2(OH)** та **Alk2_1(NH)** 0.8 ккал·моль⁻¹.²⁸⁴

Таким чином, обидва підходи до трактування результатів розрахунків, з урахуванням сольватації амідних груп або з виключенням цих сольватів, забезпечують значне нівелювання енергій Гіббса циклічного та ациклічного таутомерів обох серій. Це показує, що квантово-хімічні розрахунки 1:1 комплексів молекули розчиненої речовини з ДМСО в РСМ/ДМСО є досить адекватною моделлю для вивчення зазначеного вище таутомеризму (Схеми 5.9, 5.12), та не має необхідності проводити розрахунки комплексів модельних структур із двома або трьома молекулами розчинника.

Оцінка енергій подібних специфічних взаємодій з ацетоном показала, що в цілому вони мають нижчі значення, особливо для найбільш сильних міжмолекулярних водневих зв'язків, утворених фенольною та енольною групами з енергією взаємодії -11.0 та -14.5 ккал·моль⁻¹ для **Ar1_6(OH)** та **Alk1_2(OH)** відповідно. Сила міжмолекулярних водневих зв'язків, утворених іміногрупами та ацетоном, N-H...O=C, також знизилася порівняно з аналогічними взаємодіями в ДМСО, -3.7 та -4.0 ккал·моль⁻¹ для **Ar2_1(NH)** та **Alk2_1(NH)**, відповідно (повні данні викладені у додатку, таблиці Д32 та Д33). Енергія взаємодії з амідними групами коливається від -3.8 до -5.1 ккал·моль⁻¹, залежно від структури розчиненої речовини. Ці результати відповідають останнім дослідженням з використанням ЯМР, яскраво демонструючи, що фенольна ОН-група утворює міцніші водневі зв'язки з ДМСО-*d*₆, ніж з ацетоном-*d*₆.²⁹⁴

Таким чином, енергія утворення міжмолекулярних водневих зв'язків між ОН-групами та ацетоном недостатня для стабілізації відкритих форм **Ar1** та **Alk1** у цьому середовищі.²⁸⁴ Це говорить про те, що рівновага буде повністю

зміщена в бік іміноформи, як це спостерігається для 2-імінокумаринів в експерименті.²⁷⁹

5.4.4. Механізми досліджуваних перетворень

Отже, виходячи з літературних даних, власних експериментальних та розрахункових результатів, для досліджуваних перетворень можна запропонувати наступні механізми, представлені на Схемі 5.14.

За відсутності чинників, які б активували амідну групу, початкові єноляти циклізуються у похідні 2-імінопіран-3-карбоксаміду **2.2**,^{170, 284} які у кислотному середовищі у присутності води легко гідролізуються у відповідні 2-пірон-3-карбоксаміди **2.1**,¹⁷⁰ а за наявності вторинних амінів зазнають атаки основою та піддаються перегрупуванню за типом Дімрота з утворенням відповідних 2-піридон-3-карбоксамідів **1.2.6**.²⁹⁵ У водному середовищі відбувається активація амідної групи за рахунок збільшення її кислотності, що призводить до утворення N-заміщених 2-піридон-3-карбонітрилів **1.2.5**.¹⁸⁰

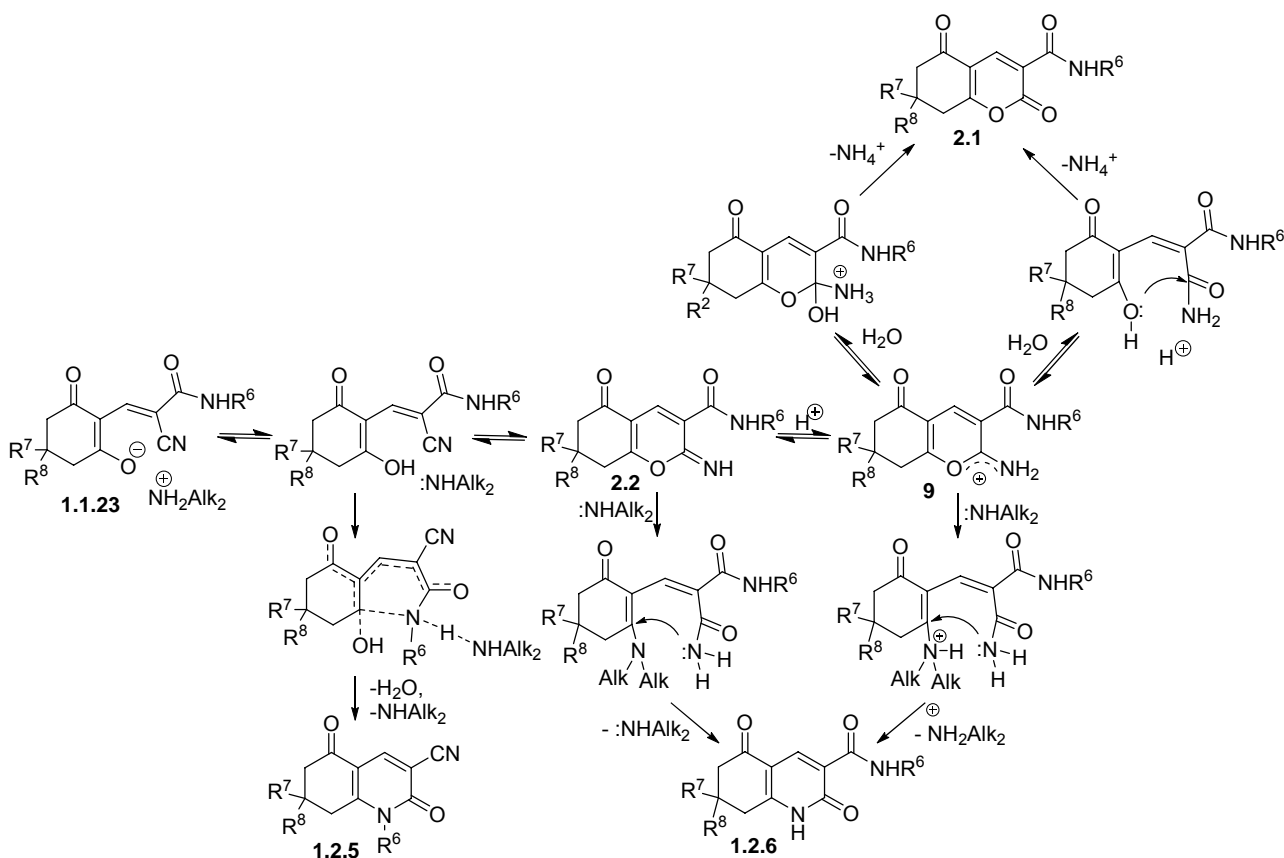


Схема 5.14

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5

1. Для ароматичних та аліфатичних серій таутомерів 2-іміно-2*H*-піранів спостерігаються однакові тенденції у відносній стабільності. В обох серіях ізомерів **Ar1-3** та **Alk1-3** найбільш стійкими структурами є похідні 2-піридону, **Ar3** та **Alk3**, незалежно від природи середовища. Циклічні іміноформи **Ar2** та **Alk2** виявилися значно стабільнішими за ациклічні форми **Ar1** та **Alk1** у вакуумі, полярних розчинниках без специфічних взаємодій (змодельованих РСМ/ДМСО) та у розчинниках із слабкими специфічними взаємодіями (таких як ацетон). Специфічні взаємодії розчинена речовина–розчинник (особливо класичні водневі зв'язки) в аліфатичній серії сильніші, а нівелювання ациклічної та іміноформ за енергією більш різке при переході від одного середовища до іншого. Крім того, на відміну від ароматичної серії, конформер, який містить резонансно підсилений внутрішньомолекулярний водневий зв'язок, **Alk1_9**, має високу відносну стабільність. Було знайдено, що він є найбільш стабільним ациклічним таутомером при розрахунках без урахування РСМ.
2. У середовищі ДМСО спостерігається значне нівелювання за енергією відповідних 1:1 комплексів іміно- та ациклічних форм з однією молекулою ДМСО в РСМ. Головним фактором, який є причиною цього та який впливає на кільчасто-ланцюгову таутомерію, є енергія специфічних взаємодій між молекулами розчинника та протонодонорними групами ациклічної та циклічної форм. Найбільш сильні міжмолекулярні водневі зв'язки утворюються між молекулами ДМСО та гідроксильними групами ациклічних таутомерів. Вони й стабілізують ці ізомери в середовищі ДМСО. На противагу, енергія сольватації в середовищі ацетону недостатня для стабілізації відкрито-ланцюгової форми. Тому в цьому середовищі таутомерія не спостерігається. Отже, врахування лише однієї молекули розчинника (наші моделі +ДМСО, РСМ/ДМСО та +ацетон, РСМ/ацетон), дає можливість відтворити найбільш значну частину енергії взаємодії розчинена ре-

човина–розчинник та підходить для напівкількісного опису констант тау-томерної рівноваги.

Результати розділу 5 опубліковано у роботах автора [170, 173, 175-180, 284-285, 289].

РОЗДІЛ 6. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

В даному розділі наведені умови визначення фізико-хімічних характеристик, спектроскопічних вимірювань, умов проведення мікрохвильових експериментів, описано технічні деталі проведення квантово-хімічних розрахунків. Наведено методики синтезу вихідних сполук, які не є комерційно доступними, та методики синтезу цільових сполук, розроблені в ході дисертаційної роботи.

6.1 Умови визначення фізико-хімічних характеристик синтезованих сполук та проведення спектрометричних вимірювань

Температури плавлення були виміряні у відкритому капілярі і не корегувалися. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C знімали на приладах Bruker Avance drx 500 MHz (126 МГц MHz для ЯМР ^{13}C ; Bruker Spectrospin Ltd., Coventry, United Kingdom), Varian MR 400 MHz spectrometer (100 МГц MHz для ЯМР ^{13}C) та Varian Mercury VX 200 (Varian Inc., Palo Alto, CA), використовуючи ДМСО- d_6 як розчинник і залишковий сигнал розчинника як стандарт (шкала TMS). АРТ NMR, HMQC і HMBC були отримані з використанням 500 МГц спектрометра. ІЧ-спектри реєстрували на Perkin Elmer Spectrum One FTIR Spectrometer (PerkinElmer, Inc., Shelton, CT) (пресування у таблетки з бромідом калію KBr). Мас-спектри були зареєстровані на приладі Varian 1200 L GC-MS instrument з використанням методу прямого введення проби (DEP) з іонізацією методом електронного удару EI при 70 eV. РХ-МС аналізи були проведені з використанням хроматографічної/мас-спектрометричної системи, яка складається з хроматографа ВЕРХ, забезпеченого діодною матрицею та мас-селективним детектором, в режимі хімічної іонізації (негативний або позитивний APCI) при атмосферному тиску, одночасне сканування позитивних іонів в діапазоні мас 80-1,000m/z. Елементний аналіз проводили на EuroVector EA-3000 instrument та vario MACRO cube CHNS elemental analyzer. Аналізи ВЕРХ були виконані на системі Bischoff HPLC, обладнаній 4.0×250 мм колонці Prontosil 120-5-C18H з оборотною фазою із використанням суміші 70% ацетонітрил – 30% вода в якості елюенту. Тонко-

шарова хроматографія робилася на алюмінієвих пластинах, покритих силікагелем TCL Silica gel 60 F₂₅₄.

6.2 Умови проведення мікрохвильових експериментів

Мікрохвильові експерименти проводилися з використанням Emrys™ Creator EXP від Biotage (Uppsala, Швеція), у герметичних віалах для мікрохвильових процесів (для максимального об'єму реакційної суміші 2.5 мл) з використанням рівня абсорбції мікрохвильового випромінення «High» (150 Вт стартової максимальної потужності). А також у мономодовому мікрохвильовому реакторі Anton Paar Monowave 300 (2.45 ГГц) у віалах для мікрохвильових процесів G4 (для максимального об'єму реакційної 2.5 мл). Час реакції при мікрохвильових умовах відображає час, при якому реакційна суміш була витримана при зазначеній температурі. Після завершення реакції реакційна суміш була охолоджена за допомогою системи подачі стиснутого повітря до 50 °С. Температуру реакції моні торили за допомогою ІЧ сенсору.

6.3 Проведення кінетичних досліджень

Контроль конверсії проводився за допомогою методу ВЕРХ, як елюент використовувалася суміш ацетонітрил–вода (70% – 30%). Як зовнішні стандарти використовувалися сіль **1.1.23{3}**, 3-ціано-2-піридон **1.2.5d** та 2-піридон-3-карбоксамід **1.2.6{3}** (Рис. 6.1).

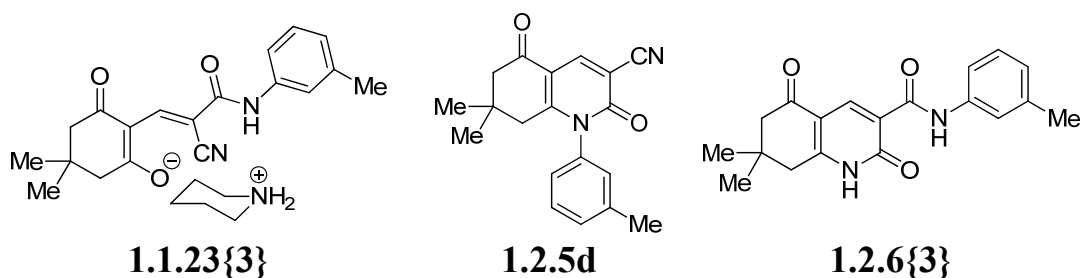


Рис. 6.1 Структури зовнішніх стандартів

Визначення загального порядку реакції. Шість експериментів виконувалися у паралельному форматі. Для кожного експерименту брали наважку солі 5.0 мг, розчиняли у 0.05 мл EtOH (40.0 мг) та 1.0 мл H₂O. Суміш перемішувалася при кімнатній температурі протягом 1, 3, 5, 8, 24 та 72 години. Для зупинки

реакції реакційна суміш розводилася азеотропом ацетонітрил–вода (84% – 16%), розчин переносився до мірної колби на 10.0 мл, доводився до мітки азеотропом ацетонітрил-вода та ретельно перемішувався. Приготовлений у мірній колбі розчин аналізувався за допомогою ВЕРХ, порівнювались площі піків продукту та вихідної солі. Для ідентифікації піків використовувались зовнішні стандарти.

За отриманими даними будувалися графіки в координатах: $\ln C - t$ (для першого порядку реакції), $(1/C) - t$ (для другого порядку реакції), $(1/C^2) - t$ (для третього порядку реакції).

Визначення порядку реакції за піперидином. Робилися паралельні виміри конверсії у розчині чистої солі, приготовленого як у попередньому досліді, та розчину із додаванням надлишку піперидину (у 8.05 разів). Виміри робилися так само, як у попередньому досліді. Розрахунки робилися за наступним алгоритмом:

швидкість прямої реакції

$$V_o = k[An_o^-]^x [Kat_o^+]^y, \quad (6.1)$$

де x – порядок за аніоном, y – порядок за катіоном (за піперидином)

швидкість зворотної реакції:

$$V_o = -k[Pr_o]^z \quad (6.2)$$

У стані рівноваги:

$$-[Pr_o]^z = [An_o^-]^x [Kat_o^+]^y \quad (6.3)$$

$$-[Pr_1]^z = [An_1^-]^x (8,05 \cdot [Kat_1^+])^y \quad (6.4)$$

$$\frac{-[Pr_1]^z}{-[Pr_o]^z} = \frac{8,05^y \cdot [Kat_1^+]^y}{[Kat_o^+]^y} = 8,05^y \quad (6.5)$$

$$\frac{S_{Pr_1}}{S_{Pr_o}} = 8,05^y, \quad (6.6)$$

де S_{Pr_1} та S_{Pr_o} – площі піків продукту **1.2.5d** при надлишку піперидину та без нього відповідно

$$y = \frac{\ln \frac{S_{Pr_1}}{S_{Pr_0}}}{\ln 8.05} = 1.14 \approx 1 \quad (6.7)$$

6.4 Розрахункові методи та програми

Квантово-хімічні розрахунки проводилися методом DFT B3LYP/aug-cc-pVDZ у програмі Gaussian'03.²⁹⁶ Такий функціонал густини типу GGA досить добре відтворює геометричні параметри, і не вимагає перерахунку частот²⁹⁷ в термодинамічних розрахунках. Базисний набір, який використовується, по-перше, повинен містити дифузні функції, оскільки потрібно описувати міжмолекулярні взаємодії, по-друге, він також компенсує добре відому переоцінку міцності водневих зв'язків «магічним» методом B3LYP/6-31G**.²⁸⁴

Помилкою суперпозиції базисного набору (BSSE), присутній у комплексах 1:1, було знехтувано через наступні причини. По-перше, присутність дифузних атомних орбіталей суттєво зменшує значення помилки навіть попри те, що застосований базисний набір є лише двічі валентно розщепленим. По-друге, вона буде з великою імовірністю скомпенсована при порівнянні різних 1:1 комплексів, зокрема, при ранжируванні комплексів за стабільністю.

Візуалізація обчислених структур була зроблена з використанням програми GaussView.²⁹⁸

6.5 Синтез вихідних сполук

Комерційно доступні розчинники були використані без додаткового очищення.

Вихідні дімедон **1.1.10a**, 1,3-циклогександіон **1.1.10b**, β-кетоестери **1.5.42**, диметилмалонат **4.13** та 2-ціанометилбензімідазол **1.5.8** є комерційно доступними реагентами. N1-заміщені 2-ціаноацетаміди **1.1.7{1-35}** були отримані трансцелюванням відповідних амінів 1-ціаноацетил-3,5-диметилпіразолом при кип'ятінні в толуолі, використовуючи відому методологію.^{32, 172} Заміщені 1,3-циклогександіони **1.1.10c-f** були отримані за загальною методикою, описаною у роботі Khachatryan та співавторів.¹⁷¹

Методика отримання 5-заміщених 1,3-циклогександіонів 1.1.10с-f.

Відповідний 4-арилбут-3-ен-2-он (0.02 моль) змішують з діетилмалонатом 3.20 г (0.02 моль), карбонатом калію 1.8 г (0.013 моль) у 10.0 мл етанолу. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 15 годин, охолоджують, осад відфільтровують та промивають водою. Одержаний неочищений етил 2,4-діоксо-6-арилциклогексанкарбоксилат змішують із 20.0 мл води та карбонатом калію 3.0 г (0.022 моль). Суміш нагрівають при 90 °С протягом 5 годин. Отриманий розчин охолоджують, і додають до нього соляну кислоту до рН = 4-5, осаджуючи 2,4-діоксо-6-арилциклогексанкарбонову кислоту. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години, охолоджують. Осад 2,4-діоксо-6-арилциклогексану відфільтровують, промивають водою та сушать. Загальний вихід, розрахований на 4-арилбут-3-ен-2-он, складає 25-30%.

Похідні 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилів **1.2.5b-e,h**³³ та 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанід **4.6a**³² описано раніше.

6.6 Синтез похідних 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромену

Загальна методика отримання 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідів 2.1 {1-55}.¹⁷⁰

Метод А. Метод являє собою варіацію методу В (описаний нижче), де всі стадії реакції проводили при кімнатній температурі, а друга стадія, реакція між енамінами **1.1.11** та N-заміщеними ціаноацетамидами **1.1.7**, проводиться протягом 30 хв.

Метод Б. Єнаміни **1.1.11a-f** були отримані перемішуванням 1,3-циклогександіонів **1.1.10a-f** (1.43 ммоль) з ДМФДМА **1.14** (1.43 ммоль) при кімнатній температурі протягом 5 хв. Потім реакційний посуд поміщали на льодяну баню і до отриманих енамінів **1.1.11** додавали відповідний N-заміщений ціаноацетамід **1.1.7** (1.0 еквів.), піперидин (2.0 еквів.) та ацетонітрил (1.0 мл) при перемішуванні. Після перемішування реакційної суміші протягом 1 год (на льодяній бані) додавали 2.0 мл соляної кислоти (18%). Потім реакційну суміш

перемішували протягом 30 хв, додавали 2.0 мл води та перемішували ще протягом 30 хв. Отримані осадки відфільтровували і промивали водою, потім невеликою кількістю ізопропанолу та висушували на повітрі.

Всі сполуки були отримані у вигляді білих або світло-жовтих порошків.

7,7-Диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{1}. Вихід 70%. $T_{пл}$. 205 °C (у літературі наведені $T_{пл}$. 207-209 °C (розкл.)²⁹⁹ та $T_{пл}$. 215 °C (з етилацетату)⁴³). Розраховано ($C_{12}H_{13}O_4N$): C, 61.3; H, 5.6; N, 6.0. Знайдено: C, 61.3; H, 6.5; N, 5.8; ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.05 (с, 6H), 2.44 (с, 2H), 2.85 (с, 2H), 7.80 (шс, 1H), 7.89 (шс, 1H), 8.46 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 28.1, 32.8, 41.2, 50.2, 113.9, 117.0, 143.2, 160.8, 162.6, 177.0, 194.0; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 235 (M+); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3412, 3197, 2967, 1743, 1688, 1610, 1557.

N-(2,5-Диметилфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{2}. Вихід 68%. $T_{пл}$. 210 °C. ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.08 (с, 6H), 2.24 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 2.48 (с, 2H), 2.91 (с, 2H), 6.77-6.99 (м, 1H), 7.14 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.94 (с, 1H), 8.58 (с, 1H), 10.23 (с, 1H); Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 339 (M+); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3395, 2959, 1729, 1690, 1610, 1552.

7,7-Диметил-2,5-діоксо-N-м-толіл-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{3}. Вихід 55%. $T_{пл}$. 195 °C. ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.30 (с, 3H), 2.47 (с, 2H), 2.90 (с, 2H), 6.95 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.15-7.32 (м, 1H), 7.43-7.57 (м, 2H), 8.48 (с, 1H), 10.29 (с, 1H); Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 325 (M+); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3291, 2927, 1736, 1686, 1614, 1567.

N-(2,3-Дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-іл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{4}. Вихід 65%. $T_{пл}$. 219 °C. ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.47 (с, 2H), 2.89 (с, 2H), 4.22 (с, 4H), 6.82 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.03 (дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.34 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.45 (с, 1H), 10.17 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 28.1, 32.8, 41.3, 50.2, 64.7, 109.7, 113.8, 114.1, 117.5, 117.8, 131.9, 140.8, 142.6, 143.6, 159.6,

160.9, 176.8, 193.8; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 369 (M⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3443, 2959, 1729, 1690, 1610, 1552.

N-(2-Етилфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{5}. Вихід 70%. $T_{\text{пл}}$ 240 °C. Розраховано ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$): C, 70.8; H, 6.2; N, 4.1. Знайдено: C, 70.5; H, 6.9; N, 4.5; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.08 (с, 6H), 1.18 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H), 2.48 (с, 2H), 2.65 (кв, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.90 (с, 2H), 7.00-7.37 (м, 3H), 8.06 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 8.59 (с, 1H), 10.30 (шс, 1H); Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 339 (M⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3286, 2960, 1732, 1687, 1619, 1588, 1553.

7,7-Диметил-2,5-діоксо-N-(4-(трифторметоксі)феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{6}. Вихід 58%. $T_{\text{пл}}$ 200 °C. Розраховано ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{NF}_3$): C, 57.7; H, 4.1; N, 3.5. Знайдено: C, 58.0; H, 4.4; N, 3.8; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.48 (с, 2H), 2.90 (с, 2H), 7.36 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.80 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 8.46 (с, 1H), 10.46 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 28.1, 32.9, 41.3, 50.2, 114.0, 117.8, 121.6, 122.1, 122.2, 137.5, 142.8, 144.8, 160.4, 160.6, 177.1, 193.9; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 395 (M⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3287, 2972, 1728, 1688, 1603, 1566, 1541.

N-(2-Етоксифеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{7}. Вихід 65%. $T_{\text{пл}}$ 232 °C. Розраховано ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$): C, 67,6; H, 6,0; N, 3,9. Знайдено: C, 67,3; H, 6,4; N, 4,1; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 1.40 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H), 2.47 (с, 2H), 2.89 (с, 2H), 4.12 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H), 6.90-7.03 (м, 1H), 7.03-7.08 (м, 2H), 8.40 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 8.60 (с, 1H), 10.96 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 15.1, 28.1, 32.9, 41.3, 50.2, 64.9, 112.7, 114.3, 116.8, 120.0, 121.2, 124.9, 128.1, 143.6, 143.6, 148.2, 159.1, 161.7, 177.2; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 395 (M⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3245, 2932, 1739, 1687, 1603, 1542.

N-(3,5-Диметилфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{8}. Вихід 60%. $T_{\text{пл}}$ 230 °C. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.25 (с, 6H), 2.47 (с, 2H), 2.90 (с, 2H), 6.77 (с, 1H),

7.31 (с, 2H), 8.48 (с, 1H), 10.25 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 21.5, 28.1, 32.8, 41.3, 50.2, 114.1, 117.7, 118.1, 126.4, 138.1, 138.6, 142.8, 159.7, 161.1, 176.9, 193.8; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 339 (M+); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3258, 2962, 1729, 1686, 1610, 1559.

***N*-(4-Ацетілфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{9}**. Вихід 70%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.48 (с, 2H), 2.53 (с, 3H), 2.91 (с, 2H), 7.82 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.97 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.47 (с, 1H), 10.58 (с, 1H).

***N*-(4-Хлор-2,5-диметоксіфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{10}**. Вихід 73%. $T_{\text{пл}}$ 241 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.47 (с, 2H), 2.90 (с, 2H), 3.78 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 7.17 (с, 1H), 8.30 (с, 1H), 8.58 (с, 1H), 10.81 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 28.1, 32.9, 41.3, 50.2, 57.0, 57.5, 105.6, 113.7, 114.4, 115.9, 116.5, 127.3, 143.2, 143.7, 148.9, 159.4, 161.6, 177.4, 193.8; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 405 (M+); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3247, 2954, 1739, 1687, 1615, 1596, 1538.

***N*-(2,5-Дихлорофеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{11}**. Вихід 56%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.08 (с, 6H), 2.48 (с, 2H), 2.93 (с, 2H), 7.26 (дд, $J = 8.6$ Гц, $J = 2.6$ Гц, 1H), 7.60 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.54 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 8.62 (с, 1H), 10.95 (с, 1H).

***N*-(4-Фторо-3-метилфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{12}**. Вихід 74%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.19 (с, 3H), 2.47 (с, 2H), 2.90 (с, 2H), 7.17-7.31 (м, 2H), 7.56-7.76 (м, 1H), 8.45 (с, 1H), 10.37 (с, 1H).

***N*-(4-(4-Метоксіфеніл)тіазол-2-іл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{13}**. Вихід 70%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.47 (с, 2H), 2.91 (с, 2H), 3.77 (с, 3H), 6.97 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.58 (с, 1H), 7.84 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.52 (с, 1H), 11.75 (с, 1H).

7,7-Диметил-2,5-діоксо-*N*-(4-(4-феноксіфеніл)тіазол-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{14}. Вихід 80%. ЯМР ^1H (200 МГц,

ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.48 (с, 2H), 2.92 (с, 2H), 6.95-7.25 (м, 5H), 7.34-7.51 (м, 2H), 7.68 (с, 1H), 7.93 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 8.53 (с, 1H), 11.81 (с, 1H).

7,7-Диметил-2,5-діоксо-*N*-(3-феніл-1*H*-піразол-5-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{15}. Вихід 65%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.47 (с, 2H), 2.90 (с, 2H), 7.01 (с, 1H), 7.32-7.54 (м, 3H), 7.64-7.86 (м, 2H), 8.56 (с, 1H), 10.62 (с, 1H).

***N*-(4-Гідроксіфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{16}**. Вихід 55%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.47 (с, 2H), 2.89 (с, 2H), 6.74 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.47 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 8.47 (с, 1H), 9.36 (с, 1H), 10.12 (с, 1H).

***N*-(4-(3,4-Диметилфеніл)-5-етилтіазол-2-іл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{17}**. Вихід 75%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 1.25 (т, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.23 (с, 3H), 2.52 (с, 3H), 2.48 (с, 2H), 2.80-2.99 (м, 4H), 7.11-7.45 (м, 3H), 8.52 (с, 1H), 11.63 (с, 1H).

3-(7,7-Диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідо)бензойна кислота 2.1{18}. Вихід 72%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.47 (с, 2H), 2.90 (с, 2H), 7.38-7.56 (м, 1H), 7.61-7.77 (м, 1H), 7.78-7.96 (м, 1H), 8.31 (с, 1H), 8.46 (с, 1H), 10.46 (с, 1H), 13.05 (шс, 1H).

Метил 3-(7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідо)тіофен-2-карбоксилат 2.1{19}. Вихід 90%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.08 (с, 6H), 2.48 (с, 2H), 2.92 (с, 2H), 3.87 (с, 3H), 7.82-8.06 (м, 1H), 8.09-8.29 (м, 1H), 8.64 (с, 1H), 11.99 (с, 1H).

Етил 4-(7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідо)бензоат 2.1{20}. Вихід 60%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.08 (с, 6H), 1.31 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 2.48 (с, 2H), 2.92 (с, 2H), 4.30 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.83 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.97 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.46 (с, 1H), 10.59 (с, 1H).

***N*-(4-Карбамоїлфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{21}**. Вихід 80%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.48 (с, 2H), 2.91 (с, 2H), 7.29 (шс, 1H), 7.74 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.83-7.97 (м, 3H), 8.47 (с, 1H), 10.49 (с, 1H).

***N*-(4-Етоксіфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{22}**. Вихід 70%. $T_{\text{пл}}$ 182 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 1.30 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H), 2.47 (с, 2H), 2.89 (с, 2H), 3.98 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H), 6.89 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.57 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 8.47 (с, 1H), 10.20 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (50 МГц, ДМСО- d_6) δ 15.3, 28.3, 32.9, 41.4, 50.5, 64.1, 115.6, 122.4, 142.9, 153.3, 156.2, 159.6, 159.7, 176.8, 189.2, 189.6, 193.8; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 355 (M+); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3445, 2950, 1727, 1689, 1603, 1542.

***N*-(4-Метоксібензіл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{23}**. Вихід 53%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.05 (с, 6H), 2.44 (с, 2H), 2.85 (с, 2H), 3.70 (с, 3H), 4.41 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H), 6.74-7.00 (м, 2H), 7.10-7.37 (м, 2H), 8.47 (с, 1H), 8.78 (т, $J = 6.0$ Гц, 1H).

***N*-(4-Фторобензіл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{24}**. Вихід 62%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.05 (с, 6H), 2.44 (с, 2H), 2.86 (с, 2H), 4.47 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 7.03-7.23 (м, 2H), 7.24-7.45 (м, 2H), 8.46 (с, 1H), 8.89 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H).

***N*-(4-Хлорбензіл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{25}**. Вихід 50%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.05 (с, 6H), 2.45 (с, 2H), 2.86 (с, 2H), 4.47 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H), 7.20-7.52 (м, 4H), 8.46 (с, 1H), 8.92 (т, $J = 6.0$ Гц, 1H).

***N*-(4-Метилбензіл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{26}**. Вихід 46%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.06 (с, 6H), 2.26 (с, 3H), 2.45 (с, 2H), 2.86 (с, 2H), 4.44 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H), 6.93-7.39 (м, 4H), 8.47 (с, 1H), 8.81 (т, $J = 6.0$ Гц, 1H).

***N*-(3-Бром-2-фторфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{27}**. Вихід 67%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ ,

м.ч.: 1.08 (с, 6H), 2.48 (с, 2H), 2.92 (с, 2H), 7.23 (дд, $J = 8.5$ Гц, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.57 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 8.52 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.59 (с, 1H), 10.91 (с, 1H).

2-(4-(7,7-Диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамідо)феніл)оцтова кислота 2.1{28}. Вихід 44%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.06 (с, 6H), 2.47 (с, 2H), 2.89 (с, 2H), 3.53 (с, 2H), 7.24 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.61 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 8.47 (с, 1H), 10.32 (с, 1H), 12.30 (шс, 1H).

N-(2,4-Диметилфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{29}. Вихід 63%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.07 (с, 6H), 2.25 (с, 6H), 2.47 (с, 2H), 2.91 (с, 2H), 6.87-7.21 (м, 2H), 7.81-8.04 (м, 1H), 8.58 (с, 1H), 10.19 (с, 1H).

N-(2,5-Диметилфеніл)-7-(4-метоксіфеніл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{30}. Вихід 55%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.23 (с, 3H), 2.59 (с, 3H), 2.67 (дд, $J = 16.3$ Гц, $J = 2.7$ Гц, 1H), 2.76-3.25 (м, 3H), 3.44-3.66 (м, 1H), 3.71 (с, 3H), 6.76-7.00 (м, 3H), 7.13 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.28 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.93 (с, 1H), 8.61 (с, 1H), 10.21 (с, 1H).

N-(2,3-Дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-2,5-діоксо-7-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{31}. Вихід 90%. $T_{\text{пл}}$ 243 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.72 (дд, $J = 15.9$ Гц, $J = 3.8$ Гц, 1H), 2.83-3.38 (м, 3H), 3.51-3.71 (м, 1H), 4.20 (с, 4H), 6.81 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.03 (дд, $J = 8.8$ Гц, $J = 2.3$ Гц, 1H), 7.18-7.47 (м, 6H), 8.49 (с, 1H), 10.16 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 35.2, 37.7, 43.7, 64.5, 64.7, 109.7, 113.8, 114.7, 117.5, 118.0, 127.4, 127.5, 129.2, 131.9, 140.8, 142.5, 142.7, 143.6, 159.5, 160.5, 177.4, 193.2; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 417 (M⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3436, 2965, 1727, 1686, 1610, 1557, 1506.

N-(2-Етилфеніл)-2,5-діоксо-7-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{32}. Вихід 89%. $T_{\text{пл}}$ 153 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.16 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 2.54-2.79 (м, 3H), 2.79-3.29 (м, 3H), 3.50-3.70 (м, 1H), 7.01-7.45 (м, 8H), 8.08 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.62 (с, 1H), 10.32 (с, 1H); ЯМР ^{13}C , DEPT (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 14.5 (CH₃), 24.5 (CH₂), 35.2 (CH₂), 37.7(CH), 43.6 (CH₂), 114.9, 117.1, 122.6 (CH), 125.6 (CH), 126.9 (CH), 127.4

(CH), 127.6 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 134.8, 135.6, 142.4, 143.6 (CH), 159.6, 161.7, 177.7, 193.3; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 387 (M⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3436, 2967, 1734, 1693, 1610, 1542.

***N*-(2,4-Диметоксіфеніл)-2,5-діоксо-7-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{33}**. Вихід 71%. $T_{\text{пл}}$ 220 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.70 (дд, $J = 15.6$ Гц, $J = 3.8$ Гц, 1H), 2.84-3.28 (м, 3H), 3.51-3.67 (м, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 6.53 (дд, $J = 9.0$ Гц, $J = 2.6$ Гц, 1H), 6.66 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 7.17-7.43 (м, 5H), 8.27 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 8.63 (с, 1H), 10.61 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 35.3, 43.7, 55.9, 56.7, 99.5, 105.0, 114.9, 117.0, 121.1, 127.4, 127.5, 129.2, 142.5, 143.3, 150.3, 157.1, 158.5, 161.3, 177.5, 193.1; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 419 (M⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3447, 2970, 1745, 1685, 1620, 1545.

2,5-Діоксо-7-феніл-*N*-(4-(трифторметил)феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{34}. Вихід 90%. $T_{\text{пл}}$ 254 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.71 (дд, $J = 16.2$ Гц, $J = 4.0$ Гц, 1H), 2.83-3.29 (м, 3H), 3.51-3.73 (м, 1H), 7.17-7.47 (м, 5H), 7.71 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.90 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 8.50 (с, 1H), 10.59 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 35.3, 37.7, 43.6, 114.5, 118.0, 120.6, 123.7, 124.9, 126.7, 127.5, 127.6, 129.2, 141.9, 142.5, 143.0, 160.2, 160.7, 177.9, 193.2; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 427 (M⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3436, 2972, 1735, 1688, 1629, 1543.

7-(Фуран-2-іл)-2,5-діоксо-*N*-(4-(5,6,7,8-тетрагідронафтален-2-іл)тіазол-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{35}. Вихід 85%. $T_{\text{пл}}$ 261 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.63-1.79 (м, 4H), 2.59-2.91 (м, 6H), 3.11-3.23 (м, 2H), 3.65-3.83 (м, 1H), 6.25 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 6.38 (дд, $J = 3.2$ Гц, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.06 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.49-7.67 (м, 4H), 8.49 (с, 1H), 11.77 (с, 1H). 1H вірогідно перекрився із сигналами протонів води при 3.31 м.ч.

Метил 3-(7-(фуран-2-іл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідо)тіофен-2-карбоксилат 2.1{36}. Вихід 86%. $T_{\text{пл}}$ 246 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.72-2.99 (м, 2H), 3.10-3.27 (м, 2H), 3.67-3.80 (м, 1H), 3.86 (с, 3H), 6.28 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H), 6.40 (дд, $J = 3.5$ Гц, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.60

(s, 1H), 7.93 (д, $J = 5.5$ Гц, 1H), 8.16 (д, $J = 5.5$ Гц, 1H), 8.64 (с, 1H), 11.97 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 31.4, 32.9, 37.0, 52.6, 106.1, 111.0, 113.2, 115.0, 116.3, 123.5, 133.4, 142.8, 142.8, 144.6, 155.3, 159.1, 160.4, 163.0, 177.4, 192.3; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 413 (M+); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3436, 2985, 1752, 1690, 1662, 1557.

N-(4-Карбамоїлфеніл)-7-(фуран-2-іл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{37}. Вихід 80%. $T_{\text{пл}}$ 300 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.72-2.98 (м, 2H), 3.14-3.29 (м, 2H), 3.70-3.91 (м, 1H), 6.26 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H), 6.39 (дд, $J = 3.5$ Гц, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.27 (с, 1H), 7.60 (с, 1H), 7.74 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.81-8.02 (м, 3H), 8.46 (с, 1H), 10.49 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 31.4, 32.8, 38.2, 106.1, 111.0, 114.7, 118.2, 119.7, 129.0, 130.5, 140.8, 142.7, 155.3, 160.2, 167.7, 176.6, 192.4; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 392 (M+); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3451, 2978, 1723, 1687, 1658, 1610, 1566, 1532.

7-(Фуран-2-іл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{38}. Вихід 75%. $T_{\text{пл}}$ 230 °С. Розраховано ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_5$): С, 61.5; Н, 4.1; N, 5.1. Знайдено: С, 61.1; Н, 4.4; N, 5.4; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.68-2.98 (м, 2H), 3.08-3.29 (м, 2H), 3.61-3.82 (м, 1H), 6.25 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H), 6.38 (дд, $J = 3.4$ Гц, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.79 (шс, 1H), 7.90 (шс, 1H) 8.46 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 31.4, 32.7, 40.9, 106.1, 111.0, 114.5, 117.3, 142.8, 143.1, 155.3, 160.4, 162.5, 176.7, 192.6; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 273 (M+); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3409, 2967, 1737, 1694, 1668, 1563.

2-(4-(7-(Фуран-2-іл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамідо)феніл)оцтова кислота 2.1{39}. Вихід 55%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.78-2.92 (м, 2H), 3.13-3.26 (м, 2H), 3.53 (с, 2H), 3.65-3.90 (м, 1H), 6.27 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 6.39 (дд, $J = 3.3$ Гц, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.24 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.51-7.45 (м, 3H), 8.47 (с, 1H), 10.29 (с, 1H), 12.26 (шс, 1H).

N-(4-Метоксібензил)-7-(фуран-2-іл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{40}. Вихід 42%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.70-2.97 (м, 2H), 3.09-3.29 (м, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.65-3.85 (м, 1H), 4.41 (д,

$J = 5.9$ Гц, 2H), 6.25 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H), 6.39 (дд, $J = 3.4$ Гц, $J = 1.8$ Гц, 1H), 6.87 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.24 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.76 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H).

***N*-(2,3-Дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-7-(фуран-2-іл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{41}**. Вихід 49%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.72-2.93 (м, 2H), 3.65-3.88 (м, 1H), 4.21 (с, 4H), 6.19-6.30 (м, 1H), 6.35-6.45 (м, 1H), 6.81 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.03 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.33 (с, 1H), 7.58 (с, 1H), 8.44 (с, 1H), 10.14 (с, 1H). 2H вірогідно перекрилися із сигналами протонів води при 3.33 м.ч.

7-(Фуран-2-іл)-*N*-(4-гідроксіфеніл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{42}. Вихід 65%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.72-2.93 (м, 2H), 3.66-3.86 (м, 1H), 6.26 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H), 6.39 (дд, $J = 3.5$ Гц, $J = 2.0$ Гц, 1H), 6.74 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.46 (д, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.10 (s, 1H). 2H вірогідно перекрилися із сигналами протонів води при 3.33 м.ч.

7-(Фуран-2-іл)-2,5-діоксо-*N*-(4-(трифторометил)феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{43}. Вихід 53%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.68-3.01 (м, 2H), 3.67-3.89 (м, 1H), 6.06-6.33 (м, 1H), 6.33-6.60 (м, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.71 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.91 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 8.47 (с, 1H), 10.57 (с, 1H). 2H (CH_2) вірогідно перекрилися із сигналами протонів води при 3.29 м.ч.

***N*-(4-Хлор-2,5-диметилфеніл)-7-(фуран-2-іл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{44}**. Вихід 78%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.24 (с, 3H), 2.70-2.98 (м, 2H), 3.13-3.28 (м, 2H), 3.70-3.81 (м, 1H), 3.87 (с, 3H), 6.27 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 6.39 (дд, $J = 3.3$ Гц, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.12 (с, 1H), 7.59 (с, 1H), 8.34 (с, 1H), 8.58 (с, 1H), 10.69 (с, 1H).

***N*-(3,4-Диметоксіфеніл)-7-(фуран-2-іл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{45}**. Вихід 65%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.63-2.99 (м, 2H), 3.12-3.29 (м, 2H), 3.61-3.87 (м, 1H), 3.72 (с, 3H), 3.74 (с, 3H), 6.27 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 6.40 (дд, $J = 3.2$ Гц, $J = 1.8$ Гц, 1H), 6.92 (д, $J =$

8.8 Гц, 1H), 7.23 (дд, $J = 8.8$ Гц, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.34 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.60 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H), 8.47 (с, 1H), 10.18 (с, 1H).

***N*-(4-Карбамоїлфеніл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{46}**. Вихід 65%. $T_{пл}$ 263 °С. ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.09 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.55 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 2.97 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H), 7.26 (шс, 1H), 7.74 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.87 (м, 3H), 8.50 (с, 1H), 10.49 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ 20.0, 28.3, 36.5, 115.0, 117.6, 119.7, 129.0, 130.5, 140.8, 143.3, 160.2, 160.3, 160.5, 167.7, 178.7, 193.9; Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 326 (M⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3430, 2963, 1746, 1661, 1584, 1559.

***N*-(2,3-Дигідробензо[*b*][1,4]діоксін-6-іл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{47}**. Вихід 46%. ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.95-2.16 (м, 2H), 2.49-2.60 (м, 2H), 2.93 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H), 4.19 (с, 4H), 6.82 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.03 (дд, $J = 8.8$ Гц, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.32 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.45 (с, 1H), 10.15 (с, 1H).

***N*-(2-Етилфеніл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{48}**. Вихід 50%. ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.17 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H), 1.93-2.20 (м, 2H), 2.51-2.72 (м, 4H), 2.97 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 6.95-7.38 (м, 3H), 8.07 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 8.60 (с, 1H), 10.33 (с, 1H).

***N*-(3,5-Диметилфеніл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{49}**. Вихід 50%. ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.02-2.16 (м, 2H), 2.24 (с, 6H), 2.51-2.60 (м, 2H), 2.89-3.03 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 6.77 (с, 1H), 7.30 (с, 2H), 8.50 (с, 1H), 10.25 (с, 1H).

***N*-(2,3-Дигідробензо[*b*][1,4]діоксін-6-іл)-7-(3,4-диметоксіфеніл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{50}**. Вихід 61%. ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.69 (дд, $J = 16.7$ Гц, $J = 2.9$ Гц, 1H), 2.82-3.21 (м, 2H), 3.44-3.62 (м, 1H), 3.72 (с, 3H), 3.76 (с, 3H), 4.22 (с, 4H), 6.7-6.97 (м, 3H), 6.97-7.15 (м, 2H), 7.35 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.51 (с, 1H), 10.17 (с, 1H), 1H вірогідно перекрився із сигналами протонів води при 3.30 м.ч.

7-(3,4-Диметоксіфеніл)-*N*-(4-етоксіфеніл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамід 2.1{51}. Вихід 58%. ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ ,

м.ч.: 1.30 (т, $J = 7.0$ Гц, 3Н), 2.69 (дд, $J = 16.5$ Гц, $J = 3.3$ Гц, 1Н), 2.81-3.20 (м, 2Н), 3.44-3.64 (м, 1Н), 3.72 (с, 3Н), 3.76 (с, 3Н), 4.00 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2Н), 6.77-7.09 (м, 5Н), 7.6 (д, $J = 8.8$ Гц, 2Н), 8.52 (с, 1Н), 10.21 (с, 1Н), 1Н вірогідно перекрився із сигналами протонів води при 3.31 м.ч.

***N*-(4-Фторбензіл)-7-(3,4-диметоксіфеніл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{52}**. Вихід 50%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.68 (дд, $J = 16.6$ Гц, $J = 3.4$ Гц, 1Н), 2.83-3.14 (м, 2Н), 3.43-3.6 (м, 1Н), 3.72 (с, 3Н), 3.75 (с, 3Н), 4.48 (д, $J = 5.8$ Гц, 2Н), 6.73-6.95 (м, 2Н), 6.95-7.05 (м, 1Н), 7.13 (т, $J = 8.9$ Гц, 2Н), 7.27-7.45 (м, 2Н), 8.51 (с, 1Н), 8.90 (т, $J = 5.8$ Гц, 1Н), 1Н вірогідно перекрився із сигналами протонів води при 3.30 м.ч.

7-(3,4-Диметоксіфеніл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{53}. Вихід 66%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.67 (дд, $J = 16.5$ Гц, $J = 3.7$ Гц, 1Н), 2.81-3.13 (м, 2Н), 3.19-3.29 (м, 1Н), 3.42-3.61 (м, 1Н), 3.72 (с, 3Н), 3.75 (с, 3Н), 6.71-6.95 (м, 2Н), 6.99 (с, 1Н), 7.82 (шс, 1Н), 7.92 (шс, 1Н), 8.51 (с, 1Н).

7-(3,4-диметоксіфеніл)-N-(2,4-диметилфеніл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{54}. Вихід 56%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.25 (с, 6Н), 2.70 (дд, $J = 16.3$ Гц, $J = 3.7$ Гц, 1Н), 2.86-3.18 (м, 2Н), 3.47-3.61 (м, 1Н), 3.73 (с, 3Н), 3.76 (с, 3Н), 6.78-7.14 (м, 5Н), 7.95 (д, $J = 8.2$ Гц, 2Н), 8.63 (с, 1Н), 10.20 (с, 1Н), 1Н вірогідно перекрився із сигналами протонів води при 3.30 м.ч.

7-(3,4-диметоксіфеніл)-N-(3-фтор-4-метилфеніл)-2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2H-хромен-3-карбоксамід 2.1{55}. Вихід 55%. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.19 (с, 3Н), 2.69 (дд, $J = 16.5$ Гц, $J = 3.7$ Гц, 1Н), 2.85-3.17 (м, 2Н), 3.45-3.60 (м, 1Н), 3.72 (с, 3Н), 3.76 (с, 3Н), 6.77-6.96 (м, 2Н), 7.00 (д, $J = 1.5$ Гц, 1Н), 7.15-7.40 (м, 2Н), 7.65 (дд, $J = 11.9$ Гц, $J = 1.5$ Гц, 1Н), 8.51 (с, 1Н), 10.38 (с, 1Н), 1Н вірогідно перекрився із сигналами протонів води при 3.32 м.ч.

6.7 Синтез N1-заміщених 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилів

Загальна методика отримання N1-заміщених 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилів **1.2.5a-h (Метод А)**. Єнаміни **1.1.11a,c** були отримані перемішуванням 1,3-циклогексادیонів **1.1.10a,c** (1.43 ммоль) з ДМФДМА **1.14** (1.43 ммоль) при кімнатній температурі протягом 5 хв. Потім до отриманих єнамінів **1.1.11a,c** додавали відповідні N-заміщені ціаноацетаміди **1.1.7{3,4,16,22,34,36-38}** (1.0 еквів.), піперидин (0.43 ммоль, 0.3 еквів.) та етанол (0.5 мл) при перемішуванні. Після перемішування реакційної суміші протягом 1 год обережно по краплях додавали 4.0 мл води та продовжували перемішування протягом 3 год. У випадку малої кількості осаду продукту додавалося ще 4.0 мл води та реакційна суміш перемішувалася протягом ночі. Отримані осадки відфільтровували, промивали водою та висушували на повітрі.

Загальна методика отримання N1-заміщених 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилів **1.2.5i-l (Метод Б)**.

Єнамін **1.1.11b** був отриманий перемішуванням 1,3-циклогексادیону **1.1.10b** (1.64 ммоль, 1.15 еквів.) з ДМФДМА **1.14** (1.64 ммоль, 1.15 еквів.) при кімнатній температурі протягом 5 хв. Потім реакційна суміш була поміщена на льодяну баню і до отриманого єнаміну **1.1.11b** додавали відповідні N-заміщені ціаноацетаміди **1.1.7{2,29,30,34}** (1.43 ммоль, 1.0 еквів.), піперидин (0.86 ммоль, 0.6 еквів.) й ізопропанол (1.2 мл) при перемішуванні. Після перемішування реакційної суміші протягом 4 год (на льодяній бані) обережно по краплях додавали 9.6 мл води. Потім реакційну суміш перемішували протягом 3 год на льодяній бані. Отримані осадки відфільтровували, промивали водою та висушували на повітрі.

1-(4-Етоксіфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил 1.2.5a. Світло-бежевий порошок. Вихід 81%. $T_{пл}$ 177-178 °C (розклад.). Розраховано ($C_{20}H_{20}N_2O_3$): C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33. Знайдено: C, 72.04; H, 6.06; N, 8.60; ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 0.91 (с, 6H), 1.35 (т, $J = 6.90$ Гц, 3H), 2.37 (с, 2H), 2.39 (с, 2H), 4.08 (кв, $J = 6.90$ Гц, 2H), 7.02-7.17 (м, 2H), 7.19-7.36 (м, 2H), 8.50 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 15.1, 28.1,

32.8, 42.6, 49.6, 63.9, 102.4, 113.4, 115.9, 116.1, 129.25, 129.31, 144.5, 159.5, 160.8, 162.7, 193.1; ЖХ/МС (APCI), чистота 100%, m/z (APCI, pos.) 337 ($M+H^+$); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3459, 3058, 3042, 2984, 2961, 2935, 2896, 2224, 1926, 1907, 1680, 1656, 1607, 1591, 1541, 1511, 1247, 1043.

1-(2,3-Дигідробензо[*b*][1,4]діоксин-6-іл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил 1.2.5b. Білий порошок. Вихід 82%. $T_{\text{пл}}$ 250 °C (розклад.). Розраховано ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$): C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00. Знайдено: C, 68.40; H, 8.12; N, 5.08; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 0.92 (с, 6H), 2.37 (с, 2H), 2.44 (с, 2H), 4.30 (с, 1H), 6.7-6.88 (м, 1H), 6.89-7.18 (м, 2H), 8.49 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 28.1, 32.9, 42.4, 49.6, 64.57, 64.61, 102.4, 113.4, 116.1, 117.1, 118.5, 120.9, 129.7, 144.4, 144.5, 144.7, 160.6, 162.6, 193.1; ЖХ/МС (APCI), чистота 98.25%, m/z (APCI, pos.) 351 ($M+H^+$); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3436, 3107, 3082, 2958, 2939, 2887, 2229, 1687, 1664, 1596, 1543, 1512, 1405, 1315, 1252, 1057.

1-(2,3-Диметилфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил 1.2.5c. Білий порошок. Вихід 78%. $T_{\text{пл}}$ 214 °C. Розраховано ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$): C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74. Знайдено: C, 75.23; H, 6.12; N, 8.92; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 0.90 (с, 3H), 0.93 (с, 3H), 1.87 (с, 3H), 2.04-2.18 (м, 2H), 2.33 (с, 3H), 2.41 (с, 2H), 2.51-2.62 (м, 2H), 7.20-6.95 (м, 1H), 7.50-7.20 (м, 2H), 8.57 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.8, 20.4, 27.2, 28.7, 32.9, 42.0, 49.5, 102.5, 113.7, 116.0, 125.5, 127.5, 131.6, 133.6, 135.9, 139.2, 144.9, 160.0, 162.0, 193.0; ЖХ/МС (APCI), чистота 100%, m/z (APCI, pos.) 321 ($M+H^+$); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3337, 3061, 2955, 2869, 2228, 1919, 1678, 1596, 1537, 1471, 1411, 1389, 1374, 1332, 1311, 1292.

7,7-Диметил-2,5-діоксо-1-(*m*-толіл)-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил 1.2.5d. Білий порошок. Вихід 73%. $T_{\text{пл}}$ 212 °C. Розраховано ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$): C, 74.49; H, 5.92; N, 9.14. Знайдено: C, 74.31; H, 5.89; N, 9.10; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 0.91 (с, 6H), 2.46-2.14 (м, 7H), 7.05-7.27 (м, 2H), 7.28-7.42 (м, 1H), 7.42-7.57 (м, 1H), 8.52 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 21.4, 28.0, 28.2, 32.9, 42.5, 49.6, 102.5, 113.4, 116.1, 125.1, 128.4,

130.2, 130.8, 136.9, 140.2, 144.6, 160.5, 162.1, 193.1; ЖХ/МС (APCI), чистота 100%, m/z (APCI, pos.) 307 ($M+H^+$); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3332, 3058, 2958, 2868, 2228, 1664, 1595, 1537, 1408, 1311, 1293.

1-(3-Хлоро-2-метилфеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил 1.2.5e. Світло-рожевий порошок. Вихід 82%. $T_{\text{пл.}}$ 203-205 °C (розклад.). ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 0.93 (с, 3H), 0.96 (с, 3H), 2.04 (с, 3H), 2.15-2.27 (м, 1H), 2.35-2.46 (м, 2H), 2.53-2.60 (м, 1H), 7.28-7.40 (м, 1H), 7.41-7.54 (м, 1H), 7.59-7.76 (м, 1H), 8.59 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO- d_6) δ 14.9, 27.2, 28.6, 33.0, 41.9, 49.6, 102.7, 113.9, 115.9, 127.4, 129.1, 131.2, 133.8, 135.3, 137.2, 145.2, 159.8, 161.7, 193.0; ЖХ/МС (APCI), чистота 97.91 %, m/z (APCI, pos.) 341 ($M+H^+$); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3430, 3038, 2945, 2927, 2888, 2229, 1679, 1541, 1406, 1396, 1329, 1303, 726.

1-(3,4-Диметоксифеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил 1.2.5f. Світло-жовтий порошок. Вихід 76%. $T_{\text{пл.}}$ 165 °C (174 °C розклад.). Розраховано ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$): С, 68.17; Н, 5.72; N, 7.95. Знайдено: С, 68.05; Н, 5.82; N, 7.75; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 0.90 (с, 6H), 2.36 (с, 2H), 2.43 (с, 2H), 2.71 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 6.83-6.90 (м, 1H), 6.95-7.01 (м, 1H), 7.05-7.14 (м, 1H), 8.48 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 28.1, 32.9, 42.3, 49.6, 56.2, 56.3, 102.4, 111.7, 112.5, 113.4, 116.1, 120.2, 129.4, 144.5, 149.8, 150.0, 160.7, 162.8, 193.1; ЖХ/МС (APCI), чистота 97.56 %, m/z (APCI, pos.) 353.2 ($M+H^+$); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3420, 3060, 2962, 2839, 2230, 1665, 1597, 1548, 1516, 1402, 1261, 1241, 1026.

1-(4-Гідроксифеніл)-7,7-диметил-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил 1.2.5g. Світло-бежеві кристали. Вихід 55%. $T_{\text{пл.}}$ 227 °C (розклад.). Розраховано ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$): С, 70.12; Н, 5.23; N, 9.09. Знайдено: С, 70.25; Н, 5.134; N, 9.28; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 0.89 (с, 6H), 2.35 (с, 2H), 2.38 (с, 2H), 6.89 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.10 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.47 (с, 1H), 9.96 (шс, 1H); ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 28.1, 32.8, 42.6, 49.6, 102.4, 113.4, 116.2, 116.8, 127.9, 129.2, 144.5, 158.6, 160.8, 162.8, 193.1; ЖХ/МС (APCI), чистота 97.33 %, m/z (APCI, pos.) 309 ($M+H^+$); ІЧ спектр (таблетки з

KBr), ν , cm^{-1} : 3260, 3063, 2954, 2939, 2887, 2225, 1896, 1681, 1664, 1613, 1597, 1539, 1513, 1406, 1394, 1307, 1282, 1220, 1202.

7-(Фуран-2-іл)-1-(2-метоксіфеніл)-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил 1.2.5h. Жовтий порошок. Вихід 79%. $T_{\text{пл}}$ 170-178 °C (розклад.). Розраховано ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$): C, 69.99; H, 4.48; N, 7.77. Знайдено: C, 70.61; H, 4.51; N, 7.89; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: Мажорний: 2.56-2.90 (м, 3H), 2.90-3,07(м, 1H), 3.54-3.68 (м, 1H), 3.73 (с, 3H), 6.03 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H), 6.32 (дд, $J = 3.5$ Гц, $J = 1.8$ Гц), 7.07-7.23 (м, 1H), 7.23-7.44 (м, 2H), 7.45-7.65 (м, 2H), 8.54 (с, 1H); Мінорний: 2.56-2.90 (м, 3H), 2.90-3,07(м, 1H), 3.54-3.68 (м, 1H), 3.80 (с, 3H), 6.10 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H), 6.32 (дд, $J = 3.5$ Гц, $J = 1.8$ Гц), 7.07-7.23 (м, 1H), 7.23-7.44 (м, 2H), 7.45-7.65 (м, 2H), 8.56 (с, 1H). Опромінення при 3.73 м.ч (ОСН₃) дає відклики згідно ЯЕО при 6.03 м.ч. (3-СН, фурил), 6.32 м.ч. (4-СН, фурил), 7.51 м.ч. (5-СН, фурил), 7.28 м.ч. (3-СН, 2-СН₃ОС₆Н₄) для (7*R,R*)/(7*S,S*)-ізомеру, тоді як опромінення при 3.80 м.ч дає відклик тільки при 7.28 м.ч. (3-СН, 2-СН₃ОС₆Н₄), і ніяких відкликів протонів фурильного фрагмента для (7*R,S*)/(7*S,R*)-ізомеру. ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ Мажорний: 31.6, 32.8, 40.0, 56.5, 102.6, 106.08, 110.86, 113.3, 114.1, 115.8, 121.8, 124.7, 129.2, 132.1, 142.7, 145.0, 154.1, 155.2, 159.5, 162.1, 191.7; Мінорний: 31.9, 33.1, 40.0, 56.6, 102.8, 106.11, 110.91, 113.5, 114.1, 115.8, 121.9, 124.8, 129.3, 132.2, 142.8, 145.1, 154.2, 155.2, 159.6, 162.2, 191.7. ЖХ/МС (APCI), Мажорний 64.94 %, мінорний 33.78 %, чистота (сумарний вміст обох ізомерів) 98.72 %, m/z (APCI, pos.) 361.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3446, 3148, 3056, 2950, 2849, 2231, 1774, 1691, 1670, 1599, 1540, 1501, 1407, 1307, 1284, 1255, 1044, 1019, 756.

1-(3,4-Диметоксіфеніл)-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил 1.2.5i. Світло-бежевий порошок. Вихід 83%. $T_{\text{пл}}$ 225-227 °C (розклад.). Розраховано ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$): C, 66.66; H, 4.97; N, 8.64. Знайдено: C, 66.16; H, 4.90; N, 8.57; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.79-2.00 (м, 2H), 2.37-2.45 (м, 2H), 2.49-2.55 (м, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 6.78-6.95 (м, 1H), 6.95-7.04 (м, 1H), 7.04-7.16 (м, 1H), 8.48 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 20.8,

29.5, 36.3, 56.20, 56.25, 102.3, 111.7, 112.4, 114.3, 116.1, 120.2, 129.5, 144.8, 149.8, 149.9, 160.3, 164.8, 193.2; ЖХ/МС (APCI), чистота 96.65%, m/z (APCI, pos.) 325 (M+H⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , см⁻¹: 3334, 3051, 3012, 2933, 2848, 2227, 1872, 1674, 1594, 1541, 1513, 1414, 1403, 1261, 1139, 1033, 1015, 776.

1-(2,5-Диметилфеніл)-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил 1.2.5j. Білий порошок. Вихід 75%. T_{пл.} 164-166 °С. Розраховано (C₁₈H₁₆N₂O₂): С, 73.95; Н, 5.52; N, 9.58. Знайдено: С, 73.25; Н, 5.36; N, 9.55; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 1.87-1.98 (м, 5H), 2.18-2.27 (м, 1H), 2.29 (с, 3H), 2.38-2.45 (м, 2H), 2.51-2.60 (м, 1H), 7.10 (с, 1H), 7.19-7.29 (м, 1H), 7.29-7.39 (м, 1H), 8.54 (с, 1H); ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 16.8, 20.9, 28.9, 36.2, 102.5, 114.6, 116.0, 128.2, 131.0, 131.6, 131.8, 135.9, 137.6, 145.2, 159.5, 163.7, 193.2; ЖХ/МС (APCI), чистота 100%, m/z (APCI, pos.) 293 (M+H⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , см⁻¹: 3263, 3055, 2953, 2924, 2227, 1667, 1597, 1542, 1403, 1174, 1050, 781, 553.

1-(2,4-Диметилфеніл)-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил 1.2.5k. Світло-жовтий порошок. Вихід 85%. T_{пл.} 150-153 °С (розклад.). Розраховано (C₁₈H₁₆N₂O₂): С, 73.95; Н, 5.52; N, 9.58. Знайдено: С, 74.13; Н, 5.65; N, 9.67; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 1.84-1.99 (м, 5H), 2.17-2.28 (м, 2H), 2.32 (с, 3H), 2.37-2.45 (м, 1H), 2.50-2.56 (м, 1H), 7.07-7.22 (м, 2H), 7.24 (с, 1H), 8.53 (с, 1H). ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 17.1, 20.8, 21.2, 29.0, 36.2, 102.5, 114.7, 116.0, 127.8, 128.6, 132.3, 133.6, 134.7, 139.9, 145.2, 159.6, 163.9, 193.2; ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , см⁻¹: 3436, 3123, 2952, 2225, 1674, 1624, 1592, 1534, 1415, 1302, 1236, 1173, 538.

1-(2,4-Диметоксіфеніл)-2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил 1.2.5l. Світло-сірий порошок. Вихід 85%. T_{пл.} 158-159 °С. Розраховано (C₁₈H₁₆N₂O₄): С, 66.66; Н, 4.97; N, 8.64. Знайдено: С, 66.71; Н, 4.87; N, 8.81; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 1.73-2.05 (м, 2H), 2.44-2.26 (м, 3H), 2.49-2.62 (м, 1H), 3.73 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 6.59-6.72 (м, 1H), 6.72-6.87 (м, 2H), 7.1-7.34 (м, 1), 8.49 (с, 1H). ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 20.8, 28.6, 36.2, 56.1, 56.6, 100.1, 102.2, 106.3, 114.3, 116.0, 117.8, 129.8, 145.2, 155.1, 159.8, 162.0,

164.9, 193.1; ЖХ/МС (APCI), чистота 97.53%, m/z (APCI, pos.) 325 ($M+H^+$); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3437, 3054, 2959, 2839, 2226, 1883, 1680, 1615, 1590, 1537, 1510, 1407, 1214, 1178, 1166, 1036, 1027, 839, 810, 790, 779, 545.

Піперидин-1-іум (*E*)-2-(2-ціано-3-((4-флуоробензіл)аміно)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)-5,5-диметил-3-оксоциклогекс-1-енолат 1.1.23{24}. Світло-жовтий порошок. Вихід 22%. $T_{\text{пл}}$ 58 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 0.91 (с, 6H), 1.34-1.79 (м, 6H), 2.08 (с, 4H), 2.86-3.13 (м, 4H), 4.33-4.22 (м, 2H), 6.93-7.42 (м, 5H), 7.58 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H), 8.06 (с, 1H), 8.21 (шс, 1H); ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 22.1, 22.7, 25.8, 28.9, 30.9, 42.6, 44.3, 52.2, 87.7, 110.2, 115.1, 115.3, 120.5, 129.6, 137.1, 145.6, 166.5, 192.6; ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3411, 3297, 3070, 2951, 2924, 2862, 2746, 2535, 2450, 2198, 1902, 1642, 1531, 1510, 1406, 1256, 1222.

6.8 Синтез 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанідів

Загальна методика синтезу 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанідів (1.2.4a-d).²⁰² Єнаміни **1.1.11a-d** були отримані при перемішуванні 1,3-циклогексадіонів **1.1.10a-d** (1.43 ммоль) з ДМФДМА **1.14** (1.43 ммоль) при кімнатній температурі протягом 5 хв у віалі для мікрохвильових процесів. До отриманої суміші додали 2-ціанометилбензімідазол **1.5.8** (1.43 ммоль) і 1.0 мл води. Віал був герметизований, реакційну суміш нагрівали при мікрохвильовому опроміненні при 120 °С протягом 5 хв в режимі «High» (максимальна стартова потужність становить 150 Вт). Після охолодження отриманий осад відфільтрували та промили водою і невеликою кількістю ізопропанолу, висушили на повітрі.

Процедура синтезу 2,2-диметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціаніду (1.2.4a) при кімнатній температурі.²⁰² Єнамін **1.1.11a** було отримано при перемішуванні дімедону **1.1.10a** (1.43 ммоль) з ДМФДМА **1.14** (1.43 ммоль) при кімнатній температурі протягом 5 хв. До отриманої суміші додали 2-ціанометилбензімідазол **1.5.8**

(1.43 ммоль) і 1.0 мл води. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Отриманий осад відфільтрували, промили водою і невеликою кількістю ізопропанолу, висушили на повітрі. Вихід: 355 мг (86%).

2,2-Диметил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанід 1.2.4а. Світло-жовтий порошок. Вихід 86%. $T_{\text{пл.}}$ 310-315 °С (330-333 °С³²); ЯМР ¹Н (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 1.18 (с, 6Н), 2.61 (с, 2Н), 3.71 (с, 2Н), 7.52 (т, $J = 7.7$ Гц, 1Н), 7.67 (т, $J = 7.5$ Гц, 1Н), 7.98 (д, $J = 8.3$ Hz, 1Н), 8.44 (д, $J = 8.5$ Hz, 1Н), 8.48 (с, 1Н).

4-Оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанід 1.2.4б. Світло-жовтий порошок. Вихід 67%. $T_{\text{пл.}}$ 241-242 °С (розклад.). Розраховано (C₁₆H₁₁N₃O): С, 73.55; Н, 4.24; N, 16.08. Знайдено: С, 73.1; Н, 4.2; N, 15.7. ЯМР ¹Н (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 2.19-2.37 (м, 1Н), 2.61-2.74 (м, 2Н), 3.69-3.83 (м, 1Н), 7.42-7.55 (м, 1Н), 7.58-7.70 (м, 1Н), 7.90-8.01 (м, 1Н), 8.31-8.42 (м, 1Н), 8.46 (с, 1Н). ЯМР ¹³С (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 20.2, 27.8, 35.8, 98.3, 115.2, 116.7, 116.8, 119.9, 123.0, 126.9, 130.1, 134.3, 145.0, 146.0, 155.8, 193.6. ЖХ/МС (APCI), чистота >99%, m/z (APCI, pos.): 262.2 (M+H)⁺. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , см⁻¹: 756, 1513, 1561, 1591, 1622, 1684, 2235, 3059.

2-Фурил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанід 1.2.4с. Світло-жовтий порошок. Вихід 74%. $T_{\text{пл.}}$ 286–288 °С. Розраховано (C₂₀H₁₃N₃O₂): С, 73.38; Н, 4.00; N, 12.84. Знайдено: С, 72.6; Н, 4.1; N, 12.6. ЯМР ¹Н (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 2.94–3.08 (м, 2Н), 3.88-4.02 (м, 2Н), 4.16-4.26 (м, 1Н), 6.37-6.46 (м, 2Н), 7.49-7.57 (м, 1Н), 7.61-7.70 (м, 2Н), 7.94-8.01 (м, 1Н), 8.34-8.40 (м, 1Н), 8.42-8.56 (м, 1Н), 8.53 (с, 1Н). ЯМР ¹³С (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 31.6, 32.1, 98.8, 105.9, 110.6, 115.1, 116.5, 116.8, 120.1, 123.3, 127.1, 130.1, 134.1, 142.4, 145.0, 146.1, 153.9, 155.1, 186.3, 192.2. ЖХ/МС (APCI), чистота >99%, m/z (APCI, pos.): 328.2 (M+H)⁺. ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , см⁻¹: 1512, 1563, 1592, 1624, 1682, 2236, 3068.

2-(3',4'-Диметоксіфеніл)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанід 1.2.4д. Жовтий порошок. Вихід 64%. $T_{\text{пл.}}$ 274-275 °С. Розраховано (C₂₄H₁₉N₃O₃): С, 72.53; Н, 4.82; N, 10.57. Знайдено: С, 73.4; Н, 5.0; N,

10.7. ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.72-2.88 (м, 1H), 3.15 (с, 1H), 3.58-3.71 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 3.89-3.99 (м, 1H), 4.00-4.12 (м, 1H), 6.89-7.05 (м, 2H), 7.14 (шс, 1H), 7.43-7.55 (м, 1H), 7.60-7.72 (м, 1H), 7.90-8.06 (м, 1H), 8.17-8.33 (м, 1H), 8.52 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 35.3, 37.8, 43.0, 55.68, 55.65, 98.7, 111.4, 112.1, 115.2, 116.5, 116.9, 119.0, 120.1, 123.3, 127.1, 130.1, 134.2, 135.0, 145.0, 146.2, 148.1, 149.0, 154.9, 193.2. Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 397 (M+). ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 1513, 1563, 1591, 1625, 1678, 2230, 3070.

Процедура синтезу 2-(4'-метоксіфеніл)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціаніду 1.2.4e.²⁰² Єнамін 1.1.11e було отримано при перемішуванні 5-(4'-метоксіфеніл)-1,3-циклогександіону **1.1.10e** (1.43 ммоль) з ДМФДМА **1.14** (1.43 ммоль) при кімнатній температурі протягом 1 год у віалі для мікрохвильових процесів. До отриманого розчину додали 2-ціанометилбензімідазол **1.5.8** (1.43 ммоль) і 1.0 мл ізопропанолу. Віал був герметизований, отриману реакційну суміш нагрівали при мікрохвильовому опроміненні при 120 °С протягом 5 хв в режимі «High» (максимальна стартова потужність становить 150 Вт). Після охолодження отриманий осад відфільтрували, промили водою і невеликою кількістю ізопропанолу, висушили на повітрі. Вихід: 169 мг (50%).

2-(4'-Метоксіфеніл)-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанід 1.2.4e. Світло-жовтий порошок. $T_{\text{пл}}$ 244 °С. Розраховано ($\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$): С, 75.19; Н, 4.66; N, 11.44. Знайдено: С, 75.2; Н, 4.8; N, 11.4. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.64-2.86 (м, 1H), 2.97-3.19 (м, 1H), 3.51-3.71 (м, 1H), 3.75 (с, 3H), 3.80-4.16 (м, 2H), 6.84-7.09 (м, 2H), 7.33-7.54 (м, 3H), 7.56-7.71 (м, 1H), 7.83-8.10 (м, 1H), 8.12-8.35 (м, 1H), 8.41-8.63 (м, 1H). ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 35.6, 37.6, 43.4, 55.5, 99.0, 114.5, 115.5, 116.9, 117.2, 120.4, 123.6, 127.4, 128.6, 130.5, 134.6, 134.8, 145.3, 146.5, 155.3, 158.8, 193.5. Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 367 (M+); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 1511, 1559, 1588, 1621, 1684, 2235, 3056.

6.9 Синтез 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилатів

Загальна процедура синтезу 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилатів 4.6a-j.²⁰⁶ Єнаміни **1.5.43a-j** було отримано при взаємодії β-кетоестерів **1.5.42a-j** (2.5 ммоль) з ДМФДМА **1.14** (2.5 ммоль) під дією мікрохвильового опромінення при 100°C протягом 10 хв (20 хв для єнаміну **1.5.43h**) у герметизованому віалі. Потім віал разгерметизували, до отриманої суміші додали 2-ціанометилбензімідазол **1.5.8** (2.5 ммоль), піперидин (1.0 еквів., 2.5 ммоль), 2.0 мл ізопропанолу. Віал знов був герметизований, та нагрівався під дією мікрохвильового опромінення (деталі див. у тексті, Таблиця 4.3). Після охолодження отриманий осад відфільтрували, промили діетиловим ефіром або *t*-BuOMe, висушили на повітрі. Продукт **4.6h** був ізольований з фільтрату, який був упарений під вакуумом, потім розведений 10.0 мл холодного *i*-PrOH. Отриманий осад відфільтрували, промити *i*-PrOH, висушили на повітрі.

Етил 4-ціано-1-метилбензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилат 4.6a. Світло-жовтий порошок. Вихід 37%. $T_{пл.}$ 221 °C. Розраховано ($C_{16}H_{13}N_3O_2$): C, 68.81; H, 4.69; N, 15.05. Знайдено: C, 68.91; H, 4.72; N, 15.08; ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.36 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 3.39 (с, 3H), 4.35 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.40-7.54 (м, 1H), 7.57-7.72 (м, 1H), 7.88-7.02 (м, 1H), 8.33-8.47 (м, 1H), 8.51 (с, 1H). ЯМР ^{13}C , АРТ, HSQC (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 14.5 ($\underline{CH_3CH_2O}$), 19.3 (CH_3), 62.2 ($CH_3\underline{CH_2O}$), 98.8 (C-4), 113.1 (CN), 113.4 (C-7), 117.8 (C-2), 119.3 (CH, C-8), 120.2 (CH, C-11), 121.3 (CH, C-9), 127.2 (CH, C-10), 131.0 (C-5), 138.3 (C-3), 141.2 (C-12), 164.9 (C-1), 191.0 (C=O). Мас-спектр (EI, 70 eV) m/z 279 (M^+); РХ/МС: чистота 100%, m/z (APCI, pos.) 280 ($M+H^+$). ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3420, 2981, 2230, 1716, 1625, 1592, 1366, 1235, 1067, 1031, 754.

Метил 4-ціано-1-метилбензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилат 4.6b. Світло-бежевий порошок. Вихід 21%. $T_{пл.}$ 200-205 °C (розклад.). Розраховано ($C_{18}H_{17}N_3O_2$): C, 67.92; H, 4.18; N, 15.84. Знайдено: C, 68.06; H, 4.15; N, 15.89. ЯМР 1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 3.39 (с, 1H), 3.89 (с, 1H), 7.41-7.54 (м, 1H), 7.59-7.7 (м, 1H), 7.9-7.99 (м, 1H), 8.8-8.47 (м, 1H), 8.5 (с, 1H). ЯМР ^{13}C

(126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 19.3, 53.3, 97.88, 97.90, 113.1, 115.6, 117.8, 120.18, 120.22, 120.23, 123.1, 127.3, 131.0, 138.3, 165.3. РХ/МС: чистота 96.7%, *m/z* (APCI, pos.) 266 (M+H⁺). ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , см⁻¹: 3432, 3086, 2925, 2227, 1723, 1435, 1363, 1241, 1203, 1066, 752, 735.

Трет-бутил 4-ціано-1-метилбензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилат 4.6с. Світло-жовтий порошок. Вихід 36%. $T_{\text{пл}}$ 287 °С. Розраховано (C₁₈H₁₇N₃O₂): С, 70.34; Н, 5.58; N, 13.67. Знайдено: С, 70.42; Н, 5.55; N, 13.69; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 1.59 (с, 9H), 3,36 (с, 3H), 7.38-7.53 (м, 1H), 7.55-7.72 (м 1H), 8.30-8.44 (м, 1H), 8.45 (с, 1H); ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 19.2 (CH₃), 28.23 (CH₃C(CH₃)₂), 28.25 (CH₃C(CH₃)₂), 28.27 (CH₃C(CH₃)₂), 92.4 ((CH₃)₃C), 107.2 (C-4), 119.8 (CH, C-8), 120.2 (CH, C-11), 123.0 (CH, C-9), 123.3 (CN), 125.3 (C-7), 127.2 (CH, C-10), 132.5 (C-2), 138.4 (CH, C-3), 143.5 (C-5), 151.6 (C-12), 164.3 (C-1), 187.2 (C=O). Мас-спектр (EI, 70 eV) *m/z* 307 (M⁺); РХ/МС: чистота 97.17%, *m/z* (APCI, pos.) 308 (M+H⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , см⁻¹: 3421, 2976, 2932, 2231, 1954, 1819, 1717, 1627, 1593, 1369, 1247, 1168, 1154.

2-Метоксіетил 4-ціано-1-метилбензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилат 4.6d. Жовтий порошок. Вихід 21%. $T_{\text{пл}}$ 152-153 °С. Розраховано (C₁₈H₁₇N₃O₂): С, 66.01; Н, 4.89; N, 13.58. Знайдено: С, 66.14; Н, 4.81; N, 13.59; ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 3.32 (с, 3H), 3.39 (с, 3H), 3.63-3.73 (м, 2H), 4.36-4.51 (м, 2H), 7.39-7.52 (м, 1H), 7.57-7.69 (м, 1H), 7.88-7.97 (м, 1H), 8.34-8.50 (м, 2H); ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 19.3, 58.6, 65.0, 70.1, 97.9, 113.1, 115.6, 117.8, 120.2, 123.1, 127.2, 130.9, 138.2, 145.3, 146.0, 152.1, 164.9; РХ/МС: чистота 97.42%, *m/z* (APCI, pos.) 310 (M+H⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , см⁻¹: 3436, 2926, 2230, 1717, 1624, 1591, 1363, 1235, 1066, 1035, 754.

Метил 4-ціано-1-етилбензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилат 4.6е. Бежево-жовтий порошок. Вихід 26%. $T_{\text{пл}}$ 224-225 °С (розклад.). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.ч.: 1.44 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H), 3.79 (кв, *J* = 7.6 Гц, 2H), 3.9 (с, 3H), 7.47-7.58 (м, 1H), 7.61-7.72 (м, 1H), 7.93-8.04 (м, 1H), 8.23-8.36 (м, 1H), 8.52 (с, 1H); РХ/МС: чистота 96.21%, *m/z* (APCI, pos.) 280 (M+H⁺); ІЧ спектр

(таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3442, 3071, 2986, 2956, 2231, 1826, 1731, 1625, 1512, 1430, 1374, 1261, 1232, 1198, 1077, 1048, 784, 759, 744.

Етил 4-ціано-1-фенілбензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилат 4.6f. Жовтий порошок. Вихід 30%. $T_{\text{пл.}}$ 273 °C (розклад.). ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 0.98 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H), 4.05 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 5.89-6.07 (м, 1H), 6.92-7.14 (м, 1H), 7.41-7.54 (м, 1H), 7.54-7.82 (м, 5H), 7.83-7.95 (м, 1H), 8.53 (с, 1H); РХ/МС: чистота 100%, m/z (APCI, pos.) 342 ($\text{M}+\text{H}^+$); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3404, 3113, 3063, 2982, 2231, 1919, 1708, 1445, 1373, 1317, 1253, 1228, 1133, 1096, 756, 733, 706.

Етил 4-ціано-1-(*p*-толіл)бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилат 4.6g. Світло-жовтий порошок. Вихід 20%. $T_{\text{пл.}}$ 248 °C. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 0.96 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H), 4.02 (кв, $J = 6.9$ Гц, 2H), 5.91-6.06 (м, 1H), 6.97-7.14 (м, 1H), 7.38-7.59 (м, 5H), 7.83-7.98 (м, 1H), 8.61 (с, 1H).

Метил 4-ціано-1-(4-метоксіфеніл)бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилат 4.6h. Світлий зелено-жовтий порошок. Вихід 10%. $T_{\text{пл.}}$ 269 °C. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 3.61 (с, 1H), 3.91 (с, 1H), 5.91-6.11 (м, 1H), 7.01-7.16 (м, 1H), 7.16-7.96 (м, 2H), 7.44-7.55 (м, 3H), 7.88-7.96 (м, 1H) 8.64 (с, 1H); РХ/МС: чистота 100%, m/z (APCI, pos.) 358 ($\text{M}+\text{H}^+$); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3459, 3108, 3082, 3003, 2946, 2841, 2230, 1936, 1907, 1808, 1775, 1739, 1610, 1499, 1446, 1362, 1252, 1231, 1198, 1186, 839, 784, 756, 732.

Етил 1-(3-хлорфеніл)-4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилат 4.6i. Жовтий порошок. Вихід 51%. $T_{\text{пл.}}$ 272 °C. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 0.97 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H), 4.04 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H), 5.81-6.04 (м, 1H), 7.05-7.23 (м, 1H), 7.46-7.65 (м, 2H), 7.66-7.88 (м, 3H), 7.90-8.00 (м, 1H), 8.69 (с, 1H); ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.9, 61.8, 115.3, 120.6, 123.0, 127.3, 127.7, 128.9, 130.5, 131.0, 131.7, 134.9, 138.5, 145.4, 145.5, 145.6, 145.7, 146.4, 146.6, 163.7, 163.8; РХ/МС: чистота 100%, m/z (APCI, pos.) 376 ($\text{M}+\text{H}^+$); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3415, 3063, 2980, 2235, 1712, 1445, 1373, 1318, 1253, 1229, 1017, 759, 735.

Етил 4-ціано-1-(3-метоксіфеніл)бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилат 4.6j. Жовтий порошок. Вихід 21%. Тпл. 218 °С (розклад.). ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 0.95 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H), 3.77 (с, 3H), 4.03 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H), 5.87-6.05 (м, 1H), 7.02-7.34 (м, 4H), 7.44-7.65 (м, 2H), 7.85-7.96 (м, 1H), 8.63 (с, 1H); РХ/МС: чистота 95%, *m/z* (ES-API, pos.) 372 (M+H⁺).

6.10 Синтез похідних 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олатів та 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрилів

Загальна процедура синтезу піперидин-1-іум 4-ціано-2-(4-метилбензоіл)бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олату 4.12g та піперидин-1-іум 4-ціано-2-(метоксікарбоніл)бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олату 4.15.²⁰⁶ Єнаміни **1.5.43g** та **4.14** були отримані взаємодією β-кетоестерів **1.5.42g** або диметилмалонату **4.13** (2.5 ммоль) із ДМФДМА **1.14** (2.5 ммоль) під дією мікрохвильового нагрівання при 100 °С протягом 10 хв. Потім до отриманої реакційної суміші додавали 2-ціанометилбензімідазол **1.5.8** (2.5 ммоль), піперидин (7.0 еквів., 17.5 ммоль) та 3.0 мл *i*-PrOH та перемішували при кімнатній температурі протягом 6 днів. Отримані осаді відфільтровували, промивали Et₂O або *t*-BuOMe, сушили на повітрі.

Загальна процедура синтезу натрію 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олатів 4.7a,g,h та натрію 4-ціано-2-(метоксікарбоніл)бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олату 4.16.²⁰⁶ Єнаміни **1.5.43a,g,h** та **4.14** були отримані взаємодією β-кетоестерів **1.5.42a,g,h** або диметилмалонату **4.13** (2.5 ммоль) із ДМФДМА **1.14** (2.5 ммоль) під дією мікрохвильового нагрівання при 100 °С протягом 10 хв. Потім до отриманих єнамінів додавали 2-ціанометилбензімідазол **1.5.8** (2.5 ммоль) та свіжо приготований розчин MeONa (2.0 еквів.) у 3.0 мл MeOH (розчин 0.115 г металевого натрію у 3.0 мл MeOH). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі (час для кожного випадку наведено в основному тексті у таблицях 4.4 та 4.5). Отримані осаді відфільтрували, промили відповідним розчинником (для **4.7a** це MeOH, **4.7h** – *t*-BuOMe, **4.7g** та **4.16** – CH₃CN), висушили на повітрі.

Загальна процедура синтезу 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрилів 4.8a,g,h та метил 4-ціано-1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилату 4.17.²⁰⁶ До ізольованих продуктів **4.7a,g,h, 4.12g, 4.16** (100.0 мг) додали 1.0 мл *i*-PrOH та 1.0 мл льодяної оцтової кислоти та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Отриманий осад відфільтрували, промили водою та висушили на повітрі.

Процедура синтезу піперидин-1-іум 4-ціано-3-метилбензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олату 4.9a.²⁰⁶ У віалі для мікрохвильових процесів змішали етилацетоацетат **1.5.42a** (2.5 ммоль), 2-ціанометилбензімідазол **1.5.8** (2.5 ммоль) та 0.8 мл of *i*-PrOH, потім віал герметизували та реакційну суміш нагрівали під дією мікрохвильового опромінення при 160 °C протягом 20 хв. Після охолодження при перемішуванні продукт було висажено водою, отриманий осад відфільтрували, промили водою та висушили на повітрі. Вихід складає 42% (323 мг).

Процедура синтезу 1-гідрокси-3-метилбензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрилу 4.11a.²⁰⁶ До ізольованого продукту **4.9a** (100.0 мг) додали 1.0 мл *i*-PrOH та 1.0 мл льодяної оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Осад відфільтрували, промили водою, висушили на повітрі. Вихід 81% (58 мг).

Процедура синтезу 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазо-2-іл)-3-(диметиламіно)актилонітрил 1.5.36.²⁰⁶ 2-Ціанометилбензімідазол **1.5.8** (2.5 ммоль), ДМФДМА **1.14** (2.5 mmol) та 1.0 мл ДМФА перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год, осад відфільтрували, промили *i*-PrOH, висушили на повітрі. Вихід 71% (375 мг).

Піперидин-1-іум 4-ціано-3-метилбензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олат 4.9a. Темно-бежевий порошок. Вихід 42%. $T_{пл}$ 240-245 °C (розклад.). ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.ч.: 1.44-1.7 (м, 6H), 2.25 (с, 3H), 2.91-3.06 (м, 4H), 5.33 (с, 1H), 6.90-7.05 (м, 1H), 7.14-7.29 (м, 1H), 7.36-7.47 (м, 1H), 8.35-8.51 (м, 1H); ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 20.6, 21.7, 22.4, 43.9, 71.7, 97.6, 115.1, 115.6, 117.8, 120.4, 123.6, 130.4, 144.3, 149.7, 152.6, 160.5; ІЧ спектр (таблетки з

KBr), ν , cm^{-1} : 3049, 2945, 2841, 2504, 2190, 1635, 1597, 1515, 1451, 1253, 788, 763, 737.

1-Гідрокси-3-метилбензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрил

4.11a. Світло-бежевий порошок. Вихід 34%. $T_{\text{пл.}} > 270$ °C (розклад.). ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.32 (с, 3H), 5.91 (с, 1H), 7.25-7.40 (м, 1H), 7.42-7.57 (м, 2H), 8.41-8.61 (м, 1H), 13.55 (шс, 1H). ЯМР ^{13}C , АРТ, HSQC, HMBC (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 20.8 (CH₃), 69.9 (C-4), 105.4 (CH, C-2), 111.9 (CH, C-11), 116.7 (CH, C-8), 118.0 (CN), 123.1 (CH, C-9), 126.8 (CH, C-10), 128.2 (C-7), 132.0 (C-12), 146.9 (C-5), 151.4 (C-3), 158.7 (C-1); РХ/МС: чистота 100%, m/z (ES-API, pos.) 224 (M+H⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3422, 3059, 2920, 2852, 2755, 2712, 2666, 2210, 1668, 1569, 1527, 1487, 1467, 1456, 1398, 1080, 757, 745, 695.

Натрію 2-ацетил-4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олат 4.7a.

Світло-рожевий порошок. Вихід 44%. $T_{\text{пл.}} > 300$ °C. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.53 (с, 3H), 7.08-7.25 (м, 1H), 7.26-7.42 (м, 1H), 7.53-7.49 (м, 1H), 8.20 (с, 1H), 8.47-8.64 (м, 1H); ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 30.6, 77.6, 107.0, 115.7, 117.4, 119.1, 120.3, 124.1, 131.4, 141.8, 144.3, 150.6, 161.2, 193.0; ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3553, 3446, 3054, 2215, 1812, 1678, 1612, 1590, 1548, 1368, 1293, 1236, 774, 762, 738.

Натрію 4-ціано-2-(4-метилбензоіл)бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-

олат 4.7g. Бежево-жовтий порошок. Вихід 37%. $T_{\text{пл.}} > 305$ °C. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.35 (с, 3H), 7.02-7.24 (м, 2H), 7.24-7.41 (м, 1H), 7.43-7.54 (м, 2H), 7.54-7.66 (м, 1H), 7.98 (с, 1H), 8.30-8.55 (м, 1H); ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 21.5, 77.1, 107.1, 116.0, 117.7, 119.5, 120.5, 124.6, 128.6, 129.2, 129.2, 131.6, 138.9, 140.7, 144.0, 144.7, 150.9, 160.5, 192.6; ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3414, 2215, 1666, 1610, 1539, 1356, 1322, 1239, 784, 763, 737.

2-Ацетил-1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрил

4.8a. Світло-бежевий порошок. Вихід 33%. $T_{\text{пл.}} 221$ °C. Розраховано (C₁₈H₁₇N₃O₂): C, 66.93; H, 3.61; N, 16.73. Знайдено: C, 67.06; H, 3.59; N, 16.76; ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.57 (с, 3H), 7.39-7.50 (м, 1H), 7.52-7.67 (м,

2H), 8.37 (с, 1H), 8.55-8.74 (м, 1H). ЯМР ^{13}C , АРТ, HSQC, HMBC (126 МГц, ДМСО- d_6) δ 31.1 (CH₃), 72.3 (C-4), 112.8 (CH, C-11), 113.2 (C-2), 116.4 (CH, C-8), 117.1 (CN), 124.0 (CH, C-9), 127.4 (CH, C-10), 128.9 (C-7), 132.2 (C-5), 144.4 (CH, C-3), 147.4 (C-12), 158.9 (C-1), 193.8 (C=O); Масс-спектр (EI, 70eV) m/z 251 (M⁺); РХ/МС: чистота 100%, m/z (APCI, pos.) 252 (M+H⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , см⁻¹: 3383, 3124, 3059, 2999, 2878, 2218, 1927, 1894, 1695, 1637, 1545, 1487, 1300 1251, 1237, 971, 775, 761.

1-Гідрокси-2-(4-метилбензоіл)бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрил 4.8g. Білий порошок. Вихід 22%. $T_{\text{пл}}$ 310-312 °С (розклад.). ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 2.36 (с, 3H), 7.18-7.34 (м, 2H), 7.35-7.47 (м, 1H), 7.51-7.71 (м, 4H), 8.16 (с, 1H), 8.47-8.61 (м, 1H); ^{13}C NMR, АРТ, HSQC, HMBC (126 MHz, DMSO- d_6) δ 21.7 (CH₃), 71.0 (C-4), 112.6 (CH, C-11), 115.0 (C-2), 116.8 (CN), 117.0 (CH, C-8), 123.7 (CH, C-9), 127.4 (CH, C-10), 128.9 (C-1'), 129.1 (2CH, C-3', C-5'), 129.7 (2CH, C-2', C-6'), 132.3 (C-7), 136.4 (C-5), 142.9 (C-4'), 144.5 (CH, C-3), 147.7 (C-12), 157.9 (C-1), 192.5 (C=O); РХ/МС: чистота 100%, m/z 328 (APCI, pos.) (M+H⁺); ІЧ спектр (таблетки з KBr), ν , см⁻¹: 3430, 3131, 3069, 2997, 2951, 2871, 2810, 2743, 2345, 2226, 1923, 1869, 1803, 1687, 1634, 1548, 1487, 1256, 1236, 785, 761.

1-Гідрокси-2-(4-метилбензоіл)бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрил 4.8h. Білий порошок. Вихід 18%. $T_{\text{пл}}$ 289 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 3.83 (с, 3H), 6.92-7.06 (м, 2H), 7.34-7.48 (м, 1H), 7.51-7.68 (м, 2H), 7.70-7.83 (м, 2H), 8.14 (с, 1H), 8.49-8.62 (м, 1H); РХ/МС: чистота 100%, m/z (APCI, pos.) 344 (M+H⁺).

Піперидин-1-іум 4-ціано-2-(4-метилбензоіл)бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олат 4.12g. Світло-жовтий порошок. Вихід 34%. $T_{\text{пл}}$ 114-115 °С. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 1.41-1.75 (м, 6H), 2.35 (с, 3H), 2.91-3.06 (м, 4H), 7.04-7.14 (м, 1H), 7.14-7.24 (м, 2H), 7.25-7.37 (м, 1H), 7.44-7.54 (м, 1H), 7.54-7.64 (м, 1H), 7.99 (с, 1H), 8.2 (шс, 2H), 8.34-8.44 (м, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 21.2, 21.7, 22.3, 43.9, 76.7, 107.0, 115.6, 117.3, 119.2, 120.1, 124.1, 128.2, 128.8, 131.3, 138.6, 140.3, 143.4, 144.3, 150.7, 160.0, 192.1; ІЧ

спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 3599, 3055, 2940, 2859, 2611, 2553, 2446, 2213, 1926, 1839, 1646, 1608, 1540, 1355, 1242, 754, 737.

Метил 4-ціано-1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилат 4.17. Фіолетовий порошок. Вихід 7%. $T_{\text{пл.}}$ 280-282 °C (розклад.). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 3.74 (с, 3H), 7.39-7.48 (м, 1H), 7.52-7.66 (м, 2H), 8.41 (с, 1H), 8.58-8.65 (м, 1H).

2-(1*H*-Бензо[*d*]імідазол-2-іл)-3-(диметиламіно)акрилонітрил 1.5.36. Жовтий порошок. Вихід 71%. $T_{\text{пл.}}$ 224-226 °C. ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.ч.: 3.34 (с, 3H), 6.94-7.09 (м, 2H), 7.27-7.41 (м, 2H), 7.94 (с, 1H), 11.91 (с, 1H).

Результати розділу 6 опубліковано у роботах автора [170, 202, 206, 284].

ВИСНОВКИ

За результатами дослідження нових однореакторних послідовних взаємодій циклічних та ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та ціаноацетамидами 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 гі-

дролізуються за іміногрупою, а в присутності вторинних амінів у більш жорстких умовах відбувається перегрупування типу Дірота.

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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Colombo, M.; Peretto, I. Chemistry Strategies in Early Drug Discovery: an Overview of Recent Trends. *Drug Discov. Today* **2008**, *13* (15-16), 677-684.
2. Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Weber, L.; Kolb, J.; Burdack, C.; Ross, G. On the Industrial Applications of MCRs: Molecular Diversity in Drug Discovery and Generic Drug Synthesis. *Mol. Divers.* **2010**, *14* (3), 513-522.
3. Biggs-Houck, J. E.; Younai, A.; Shaw, J. T. Recent Advances in Multicomponent Reactions for Diversity-Oriented Synthesis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14* (3), 371-382.
4. Hulme, C.; Gore, V. Multi-Component Reactions: Emerging Chemistry in Drug Discovery. From Xylocain to Crixivan. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10* (1), 51-80.
5. Tu, S.; Jiang, B.; Zhang, Y.; Jia, R.; Zhang, J.; Yao, C.; Shi, F. An Efficient and Chemoselective Synthesis of N-Substituted 2-Aminopyridines *via* a Microwave-Assisted Multicomponent Reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (2), 355-359.
6. Cheng, H.-G.; Chen, C.-B.; Tan, F.; Chang, N.-J.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. Convenient Synthesis of Tetrahydro- γ -carboline and Tetrahydroquinolines Through a Chemo- and Regioselectivity Switch by a Brønsted Acid Catalyzed, One-Pot, Multicomponent Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, (26), 4976-4980.
7. Wang, G. W.; Gao, J. Selective Formation of Spiro Dihydrofurans and Cyclopropanes Through Unexpected Reaction of Aldehydes with 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2009**, *11* (11), 2385-2388.
8. Suzuki, Y.; Ohta, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. Efficient Synthesis of Aminomethylated Pyrroloindoles and Dipyrrolopyridines *via* Controlled Copper-Catalyzed Domino Multicomponent Coupling and Bis-cyclization. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (11), 4246-4251.
9. Sakhno, Y. I.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Musatov, V. I.; Vashchenko, E. V.; Desenko, S. M.; Chebanov, V. A. Diversity Oriented Heterocyclizations of Pyruvic Acids, Aldehydes and 5-Amino-N-aryl-1*H*-pyrazole-4-carboxamides: Catalytic and Temperature Control of Chemoselectivity. *Mol. Divers.* **2010**, *14* (3), 523-531.

10. Chebanov, V. A.; Gura, K. A.; Desenko, S. M. Aminoazoles as Key Reagents in Multicomponent Heterocyclizations. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *23*, 41-84.
11. Elders, N.; Ruijter, E.; de Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. Selective Formation of 2-Imidazolines and 2-Substituted Oxazoles by Using a Three-Component Reaction. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14* (16), 4961-4973.
12. Chebanov, V. A.; Saraev, V. E.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Knyazeva, I. V.; Groth, U.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. Tuning of Chemo- and Regioselectivities in Multicomponent Condensations of 5-Aminopyrazoles, Dimedone, and Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (13), 5110-5118.
13. Sakhno, Y.; Desenko, S.; Shishkina, S.; Shishkin, O.; Sysoyev, D.; Groth, U.; Kappe, C.; Chebanov, V. Multicomponent Cyclocondensation Reactions of Aminoazoles, Arylpyruvic Acids and Aldehydes with Controlled Chemoselectivity. *Tetrahedron* **2008**, *64* (49), 11041-11049.
14. Muravyova, E.; Shishkina, S.; Musatov, V.; Knyazeva, I.; Shishkin, O.; Desenko, S.; Chebanov, V. Chemoselectivity of Multicomponent Condensations of Barbituric Acids, 5-Aminopyrazoles, and Aldehydes. *Synthesis* **2009**, (08), 1375-1385.
15. Světlík, J.; Kettmann, V. The Chameleon-Like Behaviour of 3-Amino-1,2,4-triazole in the Biginelli Reaction: Unexpected Formation of a Novel Spiroheterocyclic System. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (10), 1062-1066.
16. Hantzsch, A. Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und Ketonartigen Verbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14* (2), 1637-1638.
17. Vanden Eynde, J. J.; Mayence, A. Synthesis and Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Under Microwave Irradiation. An Overview. *Molecules* **2003**, *8* (4), 381-391.
18. Xia, J.-J.; Wang, G.-W. One-Pot Synthesis and Aromatization of 1,4-Dihydropyridines in Refluxing Water. *Synthesis* **2005**, (14), 2379-2383.
19. Nalage, V. S.; Nikum, P. A.; Kalyankar, B. M.; Patil, S. V.; Patil, D. U.; Desale, R. K.; Patil, L. S.; Bhosale, V. S. One-Pot Four Component Synthesis of 4,6-

- Disubstituted-3-cyano-2-pyridones in Polyethylene Glycol. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7* (5), 406-410.
20. Balalaie, S.; Hashemi, M. M.; Khezri, S. H.; Rominger, F.; Ghabraie, E.; Oeser, T. Efficient One-Pot Four-Component Synthesis and X-ray Crystallographic Structure of 2-Pyridone Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **2013**, *50* (6), 1272-1280.
21. Faidallah, H. M.; Rostom, S. A. F.; Asiri, A. M.; Khan, K. A.; Radwan, M. F.; Asfour, H. Z. 3-Cyano-8-methyl-2-oxo-1,4-disubstituted-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolines: Synthesis and Biological Evaluation as Antimicrobial and Cytotoxic Agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28* (1), 123-130.
22. Elansary, A. K.; Moneer, A. A.; Kadry, H. H.; Gedawy, E. M. Synthesis and Antitumour Activity of Certain Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine and 1,8-Naphthyridine Derivatives. *J. Chem. Res.* **2014**, *38* (3), 147-153.
23. Gedawy, E. M.; Kassab, A. E.; El-Malah, A. A. Synthesis and Anticancer Activity of Novel Tetrahydroquinoline and Tetrahydropyrimidoquinoline Derivatives. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24* (9), 3387-3397.
24. Wang, Y.; Liu, G.; Reyes, J. C. P.; Duverna, R. One-Pot Synthesis of 3-Cyano-2-pyridones. *J. Heterocyclic Chem.* **2015**, *52* (4), 1185-1191.
25. Elkholy, Y. An Efficient Synthesis of Pyrazolo[3,4-*b*]quinolin-3-amine and Benzo[*b*][1,8]naphthyridine Derivatives. *Molecules* **2007**, *12* (3), 361-372.
26. Faidallah, M. H.; Saqer, A. A.; Alamry, A. K.; Khan, A. K.; Zayed, A. M. M.; Khan, A. S. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Hexahydroquinoline-3-carbonitriles as Anticancer and Antimicrobial Agents. *Asian J. Chem.* **2014**, *26* (23), 8139-8144.
27. Radi, M.; Vallerini, G. P.; Petrelli, A.; Vincetti, P.; Costantino, G. A One-Pot Two-Step Microwave-Assisted Synthesis of N1-Substituted 5,6-Ring-fused 2-Pyridones. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (50), 6905-6908.
28. Rong, L.; Han, H.; Jiang, H.; Tu, S. An Efficient Synthesis of Indeno[1,2-*b*]pyridine and Benzo[*h*]quinoline Derivatives Under Solvent-Free Conditions. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, *46* (3), 465-468.

29. Fujii, M.; Nishimura, T.; Koshiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. 2-Pyridone Synthesis Using 2-(Phenylsulfinyl)acetamide. *Org. Lett.* **2013**, *15* (1), 232-234.
30. Yermolayev, S.; Gorobets, N.; Lukinova, E.; Shishkin, O.; Shishkina, S.; Desenko, S. An Efficient Synthesis of N1-Substituted 2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarboxamide via Enolate Salts. *Tetrahedron* **2008**, *64* (20), 4649-4655.
31. Dzhavakhishvili, S. G.; Gorobets, N. Y.; Chernenko, V. N.; Musatov, V. I.; Desenko, S. M. Synthesis of Novel 3-(1,3-Thiazol-2-yl)-7,8-dihydroquinoline-2,5(1*H*,6*H*)-diones. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57* (2), 422-427.
32. Gorobets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F.; Kappe, C. O. Rapid Microwave-Assisted Solution Phase Synthesis of Substituted 2-Pyridone Libraries. *Tetrahedron* **2004**, *60* (39), 8633-8644.
33. Yermolayev, S. A.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. Rapid Three-Step One-Pot Microwave-Assisted Synthesis of 2,5-Dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarbonitrile Library. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11* (1), 44-46.
34. Yermolayev, S. A.; Gorobets, N. Y.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V.; Leadbeater, N. E. Pathways for Cyclizations of Hydrazine-derived 2-(2-Cyanovinyl)-3-oxo-cyclohex-1-ene Enolates. *Tetrahedron* **2011**, *67* (16), 2934-2941.
35. Kusakabe, K.; Iso, Y.; Tada, Y.; Sakagami, M.; Morioka, Y.; Chomei, N.; Shinonome, S.; Kawamoto, K.; Takenaka, H.; Yasui, K.; Hamana, H.; Hanasaki, K. Selective CB2 Agonists with Anti-Pruritic Activity: Discovery of Potent and Orally Available Bicyclic 2-Pyridones. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (11), 3154-3163.
36. Barraja, P.; Diana, P.; Montalbano, A.; Carbone, A.; Viola, G.; Basso, G.; Salvador, A.; Vedaldi, D.; Dall'Acqua, F.; Cirrincione, G. Pyrrolo[3,4-*h*]quinolinones a New Class of Chotochemotherapeutic Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (7), 2326-2341.
37. Sung, K.; Lin, M.-C.; Huang, P.-M.; Zhuang, B.-R.; Sung, R.; Wu, R.-R. Ethyl(2-cyano-3-ethoxyacryloyl)carbamate: Irreversible Thermal Isomerization of a Push-Pull Olefin. *ARKIVOC* **2005**, (xiii), 131-140.

38. Tkachova, V. P.; Gorobets, N. Y.; Tkachov, R. P.; Dyachenko, O. D.; Rusanov, E. B.; Dyachenko, V. D. Reactions of Diethyl 2-(Ethoxymethylene)malonate with 2-Cyanoacetanilides: Unexpected Transfer of the Ethoxymethylene Moiety. *ARKIVOC* **2010**, (xi), 254-264.
39. Tkachova, V. P.; Gorobets, N. Y.; Tkachov, R. P.; Musatov, V. I.; Dyachenko, V. D. Competing Transformations of 2-Cyanoacetanilides in Reactions with Derivatives of Ethoxymethylenemalonic Acid. *ARKIVOC* **2012**, (vi), 398-411.
40. Moustafa, M. S.; Al-Mousawi, S. M.; Elnagdi, M. H. Studies of Functionally Substituted Enamines: a New, One-Step Method for the Formation of Tetrahydroquinolinone and Nicotinonitrile Derivatives. *Synlett* **2011**, (15), 2237-2241.
41. Kleinpeter, E.; Schulenburg, A. Quantification of the Push-Pull Effect in Substituted Alkenes. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (36), 5995-5997.
42. Bureš, F. Fundamental Aspects of Property Tuning in Push-Pull Molecules. *RSC Adv.* **2014**, 4 (102), 58826-58851.
43. Mosti, L.; Schenone, P.; Menozzi, C. Reaction of 2-Dimethylaminomethylene-1,3-diones with Dinucleophiles. V. Synthesis of 5-Acyl-1,2-dihydro-2-oxo-3-pyridinecarboxonitriles and 1,2,5,6,7,8-Hexahydro-2,5-dioxo-3-quinolinecarboxamides. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, 22 (6), 1503-1509.
44. Bondavalli, F.; Bruno, O.; Presti, E.; Menozzi, G.; Mosti, L. An Efficient Synthesis of Functionalized 2-Pyridones by Direct Route or via Amide/Enolate Ammonium Salt Intermediates. *Synthesis* **1999**, (7), 1169-1174.
45. Fossa, P.; Menozzi, G.; Dorigo, P.; Floreani, M.; Mosti, L. Synthesis and Pharmacological Characterization of Functionalized 2-Pyridones Structurally Related to the Cardiotonic Agent Milrinone. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11 (22), 4749-4759.
46. Arnett, E. M.; Harrelson, J. A. A Spectacular Example of the Importance of Rotational Barriers: the Ionization of Meldrum's Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (3), 809-812.

47. Byun, K.; Mo, Y.; Gao, J. New Insight on the Origin of the Unusual Acidity of Meldrum's Acid from Ab Initio and Combined QM/MM Simulation Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (17), 3974-3979.
48. Bordwell, F. G. Equilibrium Acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21* (12), 456-463.
49. Gorobets, N. Y.; Sedash, Y. V.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Yermolayev, S. A.; Desenko, S. M. Structure of the Intermediate in the Synthesis of 6-Methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile. *ARKIVOC* **2009**, (xiii), 23-30.
50. Ермолаев, С. А. Синтез циклических 4-цианобута-1,3-диенолятов и их гетероциклизации. Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, Государственное научное учреждение "Научно-технологический комплекс "Институт монокристаллов" Национальной академии наук Украины, Харьков, 2014.
51. McGlacken, G. P.; Fairlamb, I. J. S. 2-Pyrone Natural Products and Mimetics: Isolation, Characterisation and Biological Activity. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22* (3), 369.
52. Donner, C. D.; Gill, M.; Tewierik, L. M. Synthesis of Pyran and Pyranone Natural Products. *Molecules* **2004**, *9* (6), 498-512.
53. Grkovic, T.; Bleses, J. S.; Colburn, N. H.; Schmid, T.; Thomas, C. L.; Henrich, C. J.; McMahan, J. B.; Gustafson, K. R. Cryptocaryols A–H, α -Pyrone-containing 1,3-Polyols from *Cryptocaryasp.* Implicated in Stabilizing the Tumor Suppressor Pdcd4. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74* (5), 1015-1020.
54. Gupta, S.; Poeppelman, L.; Hinman, C. L.; Bretz, J.; Hudson, R. A.; Tillekeratne, L. M. V. Apoptotic Activities in Closely Related Styryllactone Stereoisomers Toward Human Tumor Cell Lines: Investigation of Synergism of Styryllactone-Induced Apoptosis with TRAIL. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (2), 849-854.
55. Chan, K. M.; Rajab, N. F.; Siegel, D.; Din, L. B.; Ross, D.; Inayat-Hussain, S. H. Goniotalamin Induces Coronary Artery Smooth Muscle Cells Apoptosis: the p53-Dependent Caspase-2 Activation Pathway. *Toxicol. Sci.* **2010**, *116* (2), 533-548.

56. Goel, A.; Ram, V. J. Natural and Synthetic 2*H*-Pyran-2-ones and Their Versatility in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **2009**, *65* (38), 7865-7913.
57. Shiono, Y.; Yokoi, M.; Koseki, T.; Murayama, T.; Aburai, N.; Kimura, K. Allantopyrone A, a Tera α -Pyrone Metabolite with Potent Cytotoxicity From an Endophytic Fungus, *Allantophomopsis lycopodina* KS-97. *J. Antibiot.* **2010**, *63* (5), 251-253.
58. Wang, J.; Zhao, B.; Zhang, W.; Wu, X.; Wang, R.; Huang, Y.; Chen, D.; Park, K.; Weimer, B. C.; Shen, Y. Mycoepoxydiene, a Fungal Polyketide, Induces Cell Cycle Arrest at the G2/M Phase and Apoptosis in HeLa Cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (23), 7054-7058.
59. Novikov, D.; Yakovlev, I.; Zakhs, V.; Prep'yalov, A. Synthesis, Properties, and Biological Activity of 4-Hydroxy-2*H*-pyran-2-ones and Their Derivatives. *Russ. J. Gen. Chem.* **2002**, *72* (10), 1601-1615.
60. Sashidhara, K. V.; Rosaiah, J. N.; Kumar, M.; Gara, R. K.; Nayak, L. V.; Srivastava, K.; Bid, H. K.; Konwar, R. Neo-tanshinlactone Inspired Synthesis, *In Vitro* Evaluation of Novel Substituted Benzocoumarin Derivatives as Potent Anti-breast Cancer Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (23), 7127-7131.
61. Солдатенков, А. Т.; Колядина, Н. М.; Шендрик, И. В., *Основы органической химии лекарственных веществ "Химия"*: Москва, 2001; с. 192.
62. Ridley, C. P.; Khosla, C. Synthesis and Biological Activity of Novel Pyranopyrones Derived from Engineered Aromatic Polyketides. *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2* (2), 104-108.
63. Kuo, S. C.; Huang, L. J.; Nakamura, H. Studies on Heterocyclic Compounds. 6. Synthesis and Analgesic and Antiinflammatory Activities of 3,4-Dimethylpyrano[2,3-*c*]pyrazol-6-one Derivatives. *J. Med. Chem.* **1984**, *27* (4), 539-544.
64. Черных, В. П.; Зименковский, Б. С.; Гриценко, И. С., *Гетероциклические и природные соединения* Черных, В.П. ред.; "Основа": Харьков, 1997; Т. 3, с. 248.

65. Lira, R.; Xiang, A. X.; Doundoulakis, T.; Biller, W. T.; Agrios, K. A.; Simonsen, K. B.; Webber, S. E.; Sisson, W.; Aust, R. M.; Shah, A. M.; Showalter, R. E.; Banh, V. N.; Steffy, K. R.; Appleman, J. R. Syntheses of Novel Myxopyronin B Analogs as Potential Inhibitors of Bacterial RNA Polymerase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (24), 6797-6800.
66. Sharon, A.; Pratap, R.; Vatsyayan, R.; Maulik, P. R.; Roy, U.; Goel, A.; Ram, V. J. 6-Aryl-4-methylsulfanyl-2H-pyran-2-one-3-carbonitriles as PPAR- γ Activators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (14), 3356-3360.
67. Singh, F. V.; Chaurasia, S.; Joshi, M. D.; Srivastava, A. K.; Goel, A. Synthesis and *In Vivo* Antihyperglycemic Activity of Nature-mimicking Furanyl-2-pyranones in STZ-S Model. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (9), 2425-2429.
68. *Органические реакции*; Издательство иностранной литературы: Москва, 1956; Сборник 7, .с. 253.
69. Dreiding, A. S.; Tomasewski, A. J. The Reformatsky Reaction with 2-Hydroxymethylenecyclohexanone. 5,6,7,8-Tetrahydrocoumarin. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76* (24), 6388-6391.
70. Trummer, I.; Ziegler, E.; Wolfbeis, O. S. β,β -Diacylenamines and -enols. 8. Synthesis of 5-Oxo-5,6,7,8-tetrahydrocoumarins. *Synthesis* **1981**, 225-227.
71. Bellassoued-Fargeau, M.-C.; Graffe, B.; Sacquet, M.-C.; Maitte, P. Addition de Derives Maloniques sur des β -Enaminones Cycleques. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22* (3), 713-718.
72. Abdel-Megid, M. A New Route for the Synthesis of Substituted Pyridazines. *Synth. Commun.* **2007**, *37* (18), 3211-3218.
73. Oehldrich, J.; Cook, J. M. Reactions of Dicarboxyl Compounds with Dimethyl β -Ketoglutarate. 6. Revision of the Structure of the Reaction Product of Cyclohexane-1,3-dione and Dimethyl β -Ketoglutarate and Conversion to 4-Substituted-5,6,7,8-tetrahydro-5-oxo-2-quinolones. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (5), 889-894.
74. Selič, L.; Stanovnik, B. Dimethylamine Substitution in N,N-Dimethyl Enamines. Synthesis of Aplysinopsin Analogues and 3-Aminotetrahydrocoumarin Derivatives. *Tetrahedron* **2001**, *57* (15), 3159-3164.

75. Smodiš, J.; Stanovnik, B. The Synthesis and Transformations of Substituted 2-Hydroxy-3-dimethylaminopropenoates. The Preparation of Condensed 3-Hydroxypyran-2-ones. *Tetrahedron* **1998**, *54* (33), 9799-9810.
76. Kepe, V.; Kocevar, M.; Polanc, S.; Verček, B.; Tišler, M. A Simple and General One-Pot Synthesis of Some 2*H*-Pyran-2-ones and Fused Pyran-2-ones. *Tetrahedron* **1990**, *46* (6), 2081-2088.
77. Mizuyama, N.; Kohra, S.; Ueda, K.; Hiraoka, K.; Takahashi, K.; Tominaga, Y. Synthesis and Fluorescence of 4-Methylsulfanyl-6-pyridyl-2*H*-pyran-2-ones in Solid State. *Heterocycles* **2007**, *71* (2), 399-409.
78. Ciufolini, M. A.; Chan, B. K. Methodology for the Synthesis of Pyridines and Pyridones: Development and Applications. *Heterocycles* **2007**, *74*, 101-124.
79. Medina-Franco, J. L.; Martinez-Mayorga, K.; Juarez-Gordiano, C.; Castillo, R. Pyridin-2(1*H*)-ones: a Promising Class of HIV-1 Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *ChemMedChem* **2007**, *2* (8), 1141-1147.
80. Wei, L.; Malhotra, S. V. Recent Development of Cyclic Amide (Pyridone/Lactam) Moiety Containing Heterocycles as Protein Kinase Inhibitors. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17* (3), 234-253.
81. Mijin, D. Ž.; Marković, J. M.; Brković, D. V.; Marinković, A. D. Microwave-Assisted Synthesis of 2-Pyridone and 2-Pyridone-based Compounds. *Hem. Ind.* **2014**, *68* (1), 1-14.
82. Torres, M.; Gil, S.; Parra, M. New Synthetic Methods to 2-Pyridone Rings. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9* (17), 1757-1779.
83. Parreira, R. L. T.; Abrahão, O.; Galembeck, S. E. Conformational Preferences of Non-nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Tetrahedron* **2001**, *57* (16), 3243-3253.
84. Snow, R. J.; Butz, T.; Hammach, A.; Kapadia, S.; Morwick, T. M.; Prokopowicz, A. S.; Takahashi, H.; Tan, J. D.; Tschantz, M. A.; Wang, X.-J. Isoquinolinone Synthesis by S_NAr Reaction: a Versatile Route to Imidazo[4,5-*h*]isoquinolin-9-ones. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (42), 7553-7556.

85. Kozikowski, A. P.; Campiani, G.; Sun, L.-Q.; Wang, S.; Saxena, A.; Doctor, B. P. Identification of a More Potent Analogue of the Naturally Occurring Alkaloid Huperzine A. Predictive Molecular Modeling of its Interaction with AChE. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (46), 11357-11362.
86. Wall, M. E. Camptothecin and Taxol: Discovery to Clinic. *Med. Res. Rev.* **1998**, *18* (5), 299-314.
87. Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from *Camptotheca acuminata*. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (16), 3888-3890.
88. Brown, R. T.; Jianli, L.; Santos, C. A. M. Biogenetically Patterned Synthesis of Camptothecin and 20-Deoxycamptothecin. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (6), 859-862.
89. Comins, D. L.; Baevsky, M. F.; Hong, H. A 10-Step, Asymmetric Synthesis of (S)-Camptothecin. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (27), 10971-10972.
90. Curran, D. P.; Liu, H. New 4+1 Radical Annulations. A Formal Total Synthesis of (±)-Camptothecin. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (14), 5863-5864.
91. Fang, F. G.; Xie, S.; Lowery, M. W. Catalytic Enantioselective Synthesis of 20(S)-Camptothecin: a Practical Application of the Sharpless Asymmetric Dihydroxylation Reaction. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (21), 6142-6143.
92. Jew, S.; Ok, K.; Kim, H.; Kim, M. G.; Kim, J. M.; Hah, J. M.; Cho, Y. Enantioselective Synthesis of 20(S)-Camptothecin Using Sharpless Catalytic Asymmetric Dihydroxylation. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6* (6), 1245-1248.
93. Lee, L. F.; Normansell, J. E. Synthesis of 2,4-Dialkoxy-6-(trifluoromethyl)-3,5-pyridinedicarboxylates via a Novel Cyclocondensation of Dialkyl 3-Oxopentanedioates with Trifluoroacetonitrile. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (9), 2964-2967.
94. Shen, W.; Coburn, C. A.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J. Concise Total Syntheses of *dl*-Camptothecin and Related Anticancer Drugs. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (3), 611-617.

95. Shibata, N.; Ishimaru, T.; Nakamura, M.; Toru, T. 20-Deoxy-20-fluorocamptothecin: Design and Synthesis of Camptothecin Isostere. *Synlett* **2004**, (14), 2509-2512.
96. Kelly, T. R.; Bell, S. H.; Ohashi, N.; Armstrong-Chong, R. J. Synthesis of (±)-Fredericamycin A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (19), 6471-6480.
97. Pandey, R. C.; Toussaint, M. W.; Stroshane, R. M.; Kalita, C. C.; Aszalas, A. A.; Gawetson, A. L.; Wei, T. T.; Byrne, K. M.; Geoghegan Jr., R. F.; White, R. J. Fredericamycin A, a New Antitumor Antibiotic. *J. Antibiot.* **1981**, *34* (11), 1389-1401.
98. Matsumoto, M.; Minato, H. Structure of Ilicocolin H, an Antifungal Antibiotic. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17* (42), 3827-3830.
99. Singh, S. B.; Liu, W.; Li, X.; Chen, T.; Shafiee, A.; Card, D.; Abruzzo, G.; Flattery, A.; Gill, C.; Thompson, J. R.; Rosenbach, M.; Dreikorn, S.; Hornak, V.; Meinz, M.; Kurtz, M.; Kelly, R.; Onishi, J. C. Antifungal Spectrum, *In Vivo* Efficacy, and Structure-Activity Relationship of Ilicicolin H. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3* (10), 814-817.
100. Gupta, A. K.; Kohli, Y. *In Vitro* Susceptibility Testing of Ciclopirox, Terbinafine, Ketoconazole and Itraconazole Against Dermatophytes and Nondermatophytes, and *In Vitro* Evaluation of Combination Antifungal Activity. *Br. J. Dermatol.* **2003**, *149* (2), 296-305.
101. Gadekar, S. M. 5-Methyl-1-phenyl-2-(1*H*)-pyridone Compositions and Methods of Use. US3974281A, 1976.
102. Otsubo, K.; Morita, S.; Uchida, M.; Yamasaki, K.; Kanbe, T.; Shimizu, T. Synthesis and Antiulcer Activity of Optical Isomers of 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-[2(1*H*)-quinolinon-4-yl]propionic Acid (Rebamipide). *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39* (11), 2906-2909.
103. Snider, B. B.; Lu, Q. Total Synthesis of (±)-Pyridoxatin. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (26), 8065-8070.

104. Kim, J.-C.; Lee, Y.-W.; Tamura, H.; Yoshizawa, T. Sambutoxin: A New Mycotoxin Isolated from *Fusarium sambucinum*. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (7), 1047-1050.
105. Sala, X.; Rodríguez, A. M.; Rodríguez, M.; Romero, I.; Parella, T.; von Zelewsky, A.; Llobet, A.; Benet-Buchholz, J. New Synthetic Routes Toward Enantiopure Nitrogen Donor Ligands. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (25), 9283-9290.
106. Schmitz, C.; Leitner, W.; Franciò, G. Pinene-derived Monodentate Phosphoramidites for Asymmetric Hydrogenation. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, (13), 2889-2901.
107. Imase, H.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. Convergent and Rapid Assembly of Substituted 2-Pyridones Through Formation of N-Alkenyl Alkynylamides Followed by Gold-Catalyzed Cycloisomerization. *Org. Lett.* **2008**, *10* (16), 3563-3566.
108. Imase, H.; Suda, T.; Shibata, Y.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. Highly Enantioselective Construction of Axial Chirality by Palladium-Catalyzed Cycloisomerization of N-Alkenyl Arylethynylamides. *Org. Lett.* **2009**, *11* (8), 1805-1808.
109. Sarkar, R.; Mukhopadhyay, C. L-Proline Catalyzed Expeditious Multicomponent Protocol for the Synthesis of Fused N-Substituted-2-pyridone Derivatives in Aqueous Medium. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (16), 2618-2624.
110. Smith, A. B.; Atasoylu, O.; Beshore, D. C. Construction of 5,6-Ring Fused 2-Pyridones: an Effective Annulation Tactic Achieved in Water. *Synlett* **2009**, (16), 2643-2646.
111. Guastavino, J. F.; Barolo, S. M.; Rossi, R. A. One-pot Synthesis of 3-Substituted Isoquinolin-1-(2*H*)-ones and Fused Isoquinolin-1-(2*H*)-ones by S_{RN}1 Reactions in DMSO. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (17), 3898-3902.
112. Guo, C.; Huang, K.; Wang, B.; Xie, L.; Xu, X. Palladium-Catalyzed Annulation Reactions of Methyl o-Halobenzoates with Azabicyclic Alkenes: a General Protocol for the Construction of Benzo[*c*]phenanthridine Derivatives. *RSC Adv.* **2013**, *3* (38), 17271-17280.

113. Martínez, C.; Aurrecochea, J. M.; Madich, Y.; Denis, J. G.; de Lera, A. R.; Álvarez, R. Synthesis of Tetrahydrodibenzofuran and Tetrahydrophenanthridinone Skeletons by Intramolecular Nucleopalladation/Oxidative Heck Cascades. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, (1), 99-106.
114. Mayo, M. S.; Yu, X.; Feng, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M. Isoquinolone Synthesis Through S_NAr Reaction of 2-Halobenzonitriles with Ketones Followed by Cyclization. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (8), 3998-4002.
115. Shi, L.; Yu, K.; Wang, B. Regioselective Synthesis of Multisubstituted Isoquinolones and Pyridones *via* Rh(III)-Catalyzed Annulation Reactions. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (97), 17277-17280.
116. Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed Cross-Coupling of $C(sp^2)$ -H Bonds and Alkyl-, Aryl- and Vinyl-Boron Reagents *via* Pd(II)/Pd(0) Catalysis. *Chem. Lett.* **2011**, *40* (9), 1004-1006.
117. Fisyuk, A. S.; Kulakov, I. V.; Goncharov, D. S.; Nikitina, O. S.; Bogza, Y. P.; Shatsauskas, A. L. Synthesis of 3-Aminopyridin-2(1*H*)-ones and 1*H*-Pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50* (2), 217-224.
118. Ukrainets, I. V.; Bereznyakova, N. L.; Gorokhova, O. V.; Turov, A. V.; Shishkina, S. V. 4-Hydroxy-2-quinolones. 124. Synthesis and Structure of Ethyl 2-Bromomethyl-5-oxo-1,2,6,7,8,9-hexahydro-5*H*-oxazolo-[3,2-*a*]quinoline-4-carboxylate. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43* (8), 1001-1007.
119. Seixas, R. S. G. R.; Ribeiro, G. C.; Guieu, S.; Silva, A. M. S. Sequential Multicomponent Synthesis of Highly Functionalized Pyridin-2(1*H*)-one Derivatives. *Chemistry Select* **2016**, *1* (2), 318-322.
120. Krasnaya, Z. A.; Stytsenko, T. S.; Prokof'ev, E. P.; Kucherov, V. F. Synthesis of Derivatives of N-Substituted Pyridones from Dienic Monoalkylaminoketo Esters. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1973**, *9* (5), 615-620.
121. Mosti, L.; Menozzi, G.; Schenone, P.; Dorigo, P.; Gaion, R. M.; Benetollo, F.; Bombieri, G. Synthesis and Cardiotonic Activity of Esters of 2-Substituted 5-Cyano-1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridinecarboxylic Acids. Crystal Structure of 2-Methyl, 2-*t*-Butyl and 2-Phenyl Esters. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24* (5), 517-529.

122. Elnagdi, M. H.; Sadek, K. U.; Moustafa, M. S., Recent Advances in the Synthesis of Polysubstituted Heterocycles. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Alan, R. K., Ed. Academic Press: 2013; Vol. 109, pp 241-312.
123. Al-Mousawi, S. M.; Moustafa, M. S.; Abdelkhalik, M. M.; Elnagdi, M. H. Enaminones as Building Blocks in Organic Syntheses: on the Reaction of 3-Dimethylamino-2-propenones with Malononitrile. *ARKIVOC* **2009**, (xi), 1-10.
124. Khalil, K.; Al-Matar, H.; Elnagdi, M. Chitosan as an Eco-Friendly Heterogeneous Catalyst for Michael Type Addition Reactions. A Simple and Efficient Route to Pyridones and Phthalazines. *Eur. J. Chem.* **2010**, *1* (4), 252-258.
125. Dyachenko, V. D.; Tkacheva, V. P.; Gorobets, N. Y. Formation of Oxopyridine Ring From Two Cyanoacetanilide Molecules via Preliminary Transformation of One of Them into Ethoxymethylidene Derivative. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47* (10), 1540-1543.
126. Ershov, O. V.; Fedoseev, S. V.; Belikov, M. Y.; Ievlev, M. Y. Domino-Synthesis and Fluorescence Properties of 4-Cyano-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamides and 2-Oxo-1,2-dihydropyridine-3,4-dicarbonitriles. *RSC Adv.* **2015**, *5* (43), 34191-34198.
127. Fedoseev, S. V.; Lipin, K. V.; Ershov, O. V.; Belikov, M. Y.; Yatsko, A. S.; Nasakin, O. E. One-Pot Synthesis of 2-Oxo-1,2-dihydropyridine-3,4-dicarbonitriles. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51* (8), 1191-1193.
128. Bansal, Y.; Silakari, O. The Therapeutic Journey of Benzimidazoles: A Review. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (21), 6208-6236.
129. Chiba, T.; Shigeta, S.; Yoshio, N. Inhibitory Effect of Pyridobenzazoles on Virus Replication *In Vitro*. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, *18* (8), 1081-1083.
130. Dalla Via, L.; Gia, O.; Marciani Magno, S.; Da Settimo, A.; Marini, A. M.; Primofiore, G.; Da Settimo, F.; Salerno, S. Synthesis, *In Vitro* Antiproliferative Activity and DNA-Interaction of Benzimidazoquinazoline Derivatives as Potential Anti-Tumor Agents. *Il Farmaco* **2001**, *56* (3), 159-167.

131. Starčević, K.; Kralj, M.; Ester, K.; Karminski-Zamola, G. Synthesis and Cytostatic Evaluation of Pyridopyrimidobenzimidazole Derivatives. *Heterocycles* **2007**, *71* (3), 647-656.
132. Stýskala, J.; Stýskalová, L.; Slouka, J.; Hajdúch, M. Synthesis of 2-Aryl-4-(benzimidazol-2-yl)-1,2-dihydro[1,2,4]triazino-[4,5-*a*]benzimidazol-1-one Derivatives with Preferential Cytotoxicity Against Carcinoma Cell Lines. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (3), 449-455.
133. El-Nassan, H. B. Synthesis, Antitumor Activity and SAR Study of Novel [1,2,4]Triazino[4,5-*a*]benzimidazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 22-27.
134. Puttaraju, K. B.; Shivashankar, K.; Chandra; Mahendra, M.; Rasal, V. P.; Venkata Vivek, P. N.; Rai, K.; Chanu, M. B. Microwave Assisted Synthesis of Dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones; Synthesis, *In Vitro* Antimicrobial and Anticancer Activities of Novel Coumarin Substituted Dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69* (0), 316-322.
135. Gupta, S. P. Quantitative Structure-Activity Relationship Studies on Anticancer Drugs. *Chem. Rev.* **1994**, *94* (6), 1507-1551.
136. Gago, F. Stacking Interactions and Intercalative DNA Binding. *Methods* **1998**, *14* (3), 277-292.
137. Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M. Recent Developments in the Chemistry of Deoxyribonucleic Acid (DNA) Intercalators: Principles, Design, Synthesis, Applications and Trends. *Molecules* **2009**, *14* (5), 1725-1746.
138. Ma, D. L.; Chan, D. S. H.; Lee, P.; Kwan, M. H. T.; Leung, C. H. Molecular Modeling of Drug-DNA Interactions: Virtual Screening to Structure-Based Design. *Biochimie* **2011**, *93* (8), 1252-1266.
139. Jordan, A. D.; Vaidya, A. H.; Rosenthal, D. I.; Dubinsky, B.; Kordik, C. P.; Sanfilippo, P. J.; Wu, W.-N.; Reitz, A. B. Potential Anxiolytic Agents. Part 4: Novel Orally-Active N5-Substituted Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles with High GABA-A Receptor Affinity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12* (17), 2381-2386.

140. Wu, W. N.; McKown, L. A.; Melton, J. L.; Reitz, A. B. In-Vitro Metabolism of the New Anxiolytic Agent, RWJ-50172, in Rat Hepatic S9 Fraction and Microbial Transformation in Fungi, *Cunninghamella* sp. *J. Pharm. Pharmacol.* **2003**, *55* (8), 1099-1105.
141. Takeshita, H.; Watanabe, J.; Kimura, Y.; Kawakami, K.; Takahashi, H.; Takemura, M.; Kitamura, A.; Someya, K.; Nakajima, R. Novel Pyridobenzimidazole Derivatives Exhibiting Antifungal Activity by the Inhibition of β -1,6-Glucan Synthesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (13), 3893-3896.
142. Badawey, E.; Kappe, T. Benzimidazole Condensed Ring System. IX. Potential Antineoplastics. New Synthesis of Some Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles and Related Derivative. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30* (4), 327-332.
143. Badawey, E.-S. A. M.; Kappe, T. Benzimidazole Condensed Ring Systems. XI. Synthesis of Some Substituted Cycloalkyl Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles with Anticipated Antineoplastic Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34* (7-8), 663-667.
144. Refaat, H. Synthesis of Potential Anticancer Derivatives of Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21* (7), 1253-1260.
145. Dupuy, M.; Pinguet, F.; Blache, Y.; Chavignon, O.; Teulade, J.-C.; Chapat, J.-P. Regioselective Synthesis of Pyrazolo[4,5-*g*]pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles: Cytotoxic Derivatives of Pyrido[1,2-*a*]benzimidazolic Ring System. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46* (11), 1820-1823.
146. Dupuy, M.; Pinguet, F.; Chavignon, O.; Chezal, J.-M.; Teulade, J.-C.; Chapat, J.-P.; Blache, Y. Synthesis and *In Vitro* Cytotoxic Evaluation of New Derivatives of Pyrido[1,2-*a*]benzimidazolic Ring System: the Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-*h*]quinazolines. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49* (9), 1061-1065.
147. Hranjec, M.; Kralj, M.; Piantanida, I.; Sedić, M.; Šuman, L.; Pavelić, K.; Karminski-Zamola, G. Novel Cyano- and Amidino-Substituted Derivatives of Styryl-2-benzimidazoles and Benzimidazo[1,2-*a*]quinolines. Synthesis, Photochemical Synthesis, DNA Binding, and Antitumor Evaluation, Part 3. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (23), 5696-5711.

148. Hranjec, M.; Piantanida, I.; Kralj, M.; Šuman, L.; Pavelić, K. i.; Karminski-Zamola, G. Novel Amidino-Substituted Thienyl- and Furylvinylbenzimidazole: Derivatives and Their Photochemical Conversion into Corresponding Diazacyclopenta[*c*]fluorenes. Synthesis, Interactions with DNA and RNA, and Antitumor Evaluation. 4. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (16), 4899-4910.
149. Ryzvanovich, G. A.; Begunov, R. S.; Rachinskaya, O. A.; Muravenko, O. V.; Sokolov, A. A. Synthesis and Intercalation Ability of New Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. *Pharm. Chem. J.* **2011**, *45* (3), 141-143.
150. Ndakala, A. J.; Gessner, R. K.; Gitari, P. W.; October, N.; White, K. L.; Hudson, A.; Fakorede, F.; Shackelford, D. M.; Kaiser, M.; Yeates, C.; Charman, S. A.; Chibale, K. Antimalarial Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (13), 4581-4589.
151. Hassanien, A. Z. A.; Mohamed, M. H.; Gohzlan, S. A. S. Aminomethylene Ketones and Enamines in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Functionally Substituted Pyridine, Pyrazole, Fused Pyrimidine and Fused [1,5]diazocine Derivatives. *J. Chem. Res.* **2005**, *7*, 440-445.
152. Dawood, K. M.; Abdel-Wahabb, B. F. Synthetic Routes to Benzimidazole-Based Fused Polyheterocycles. *ARKIVOC* **2010**, (i), 333-389.
153. Dawood, K. M.; Elwan, N. M.; Abdel-Wahab, B. F. Recent Advances on the Synthesis of Azoles, Azines and Azepines Fused to Benzimidazole. *ARKIVOC* **2011**, (i), 111-195.
154. Dawood, K. M.; Elwan, N. M.; Farahat, A. A.; Abdel-Wahab, B. F. 1*H*-Benzimidazole-2-acetonitriles as Synthons in Fused Benzimidazole Synthesis. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47* (2), 243-267.
155. Hashmi, I. A.; Feist, H.; Michalik, M.; Reinke, H.; Peseke, K. Dimethylaminomethylene- α -D-xylo-hept-5-ulofuranurononitrile as Building Block in the Synthesis of 'Reversed' C-Nucleoside Analogues. *Z. Naturforsch.* **2006**, *61b*, 292-300.

156. Elmaati, T. M. A. Reactions with Heterocyclic Amidines: New Routes for the Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine, Some Pyridine, Pyran and Pyrazole Derivatives Containing the Antipyrine Moiety. *Acta Chim. Slov.* **2002**, *49*, 721-732.
157. Abdelall, M. M. Synthesis of 1,3,4-Thiadiazoles, α -Pyranone, Pyridine, Polysubstituted Benzene from 1,3,4-Thiadiazolyl Ethanone and Testing Against Tuberculosis Based on Molecular Docking Studies. *Orient. J. Chem.* **2014** *30* (3), 1099-1109.
158. Al-Zaydi, K. M.; Al-Shiek, M. A. A.; Hafez, E. A.-A. Enaminonitriles in Heterocyclic Synthesis: New Routes for the Synthesis of Some Novel Azolo[1,5-*a*]pyrimidine, Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole, Pyrido[1,2-*a*]benimidazole, Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, Pyrazole and Pyrimidine Derivatives. *J. Chem. Res.* **2000**, (1), 13-15.
159. Elmaati, T. 1-(N,N-Dimethylamino)-2-(N-phenylcarbamoyl)-1-buten-3-one as a Building Block for the Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Pol. J. Chem.* **2002**, *76* (7), 945-952.
160. Abu Elmaati, T. M.; Said, S. B.; Abu Elenein, N. S.; Khodeir, N. M.; Sofan, M. M. 3-(Phenylhydrazono)-indan-1-one and 2-Dimethylaminomethylene-3-(phenylhydrazono)-indan-1-one as Useful Synthons for the Construction of New Heterocyclic Systems. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40* (3), 481-486.
161. Dyachenko, I. V.; Vovk, M. V. Synthesis and Alkylation of New 3-Functionally Substituted Carbo[*c*]fused Pyridin-2-ones(thiones). *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49* (2), 259-267.
162. Salem, M. E.; Ahmed, A. A.; Shaaban, M. R.; Shibl, M. F.; Farag, A. M. Regioselective Synthesis and Ab Initio Calculations of Fused Heterocycles Thermally and Under Microwave Irradiation. *Spectrochim. Acta, Part A* **2015**, *148*, 175-183.
163. Elgemeie, G. H.; Elghandour, A. H.; Hussein, A. M. Amino Acids in Heterocyclic Synthesis: Novel Synthesis of Pyrano[2,3-*c*]pyrazoles, Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine, and Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. *Synth. Commun.* **2004**, *34* (18), 3293-3302.

164. El-Taweel, F. M. A. Novel and Facile Synthesis of Thiophene, Thiazole, 2*H*-Pyran-2-one Benzimidazo[1,2-*a*]pyridine and Pyridine Derivatives Containing Antipyrine Moiety. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179 (7), 1267-1277.
165. Abdelhamid, A. O. Convenient Synthesis of Some New Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, Pyridine, Thieno[2,3-*b*]pyridine, and Isoxazolo[3,4-*d*]pyridazine Derivatives Containing Benzofuran Moiety. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, 46 (4), 680-686.
166. Al-Afaleq, E. I. Heterocyclic Synthesis via Enaminonitriles: an Efficient, One Step Synthesis of Some Novel Azolo[1,5-*a*]pyrimidine, Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole, Pyrido[1,2-*a*]benzimidazole Pyrimidine and Pyrazole Derivatives. *Synth. Commun.* **2000**, 30 (11), 1985-1989.
167. Dawood, K. M.; Farag, A. M.; Kandeel, Z. E. Heterocyclic Synthesis via Enaminonitriles: One-Pot Synthesis of Some New Pyrazole, Isoxazole, Pyrimidine, Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole and Pyrido[1,2-*a*]benzimidazole Derivatives. *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, (2), 88-89.
168. Dawood, K. M.; Kandeel, Z. E.; Farag, A. M. Heterocyclic Synthesis via Enaminones: Regioselective Synthesis of Some Novel Pyrazole, Isoxazole, Pyrimidine, Pyrido[1,2-*a*]benzimidazole and Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives. *Heteroat. Chem* **1999**, 10 (5), 417-422.
169. Shaaban, M. R.; Eldebss, T. M. A.; Darweesh, A. F.; Farag, A. M. Synthesis of Novel Pyrazolo[3,4-*d*]pyridazine, Pyrido[1,2-*a*]benzimidazole, Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole and Triazolo[4,3-*a*]pyrimidine Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, 45 (6), 1739-1744.
170. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Yermolayev, S. A.; Musatov, V. V.; Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. Application of Stable Fused Dienolates for Diversity Oriented Synthesis of 2,5-Dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-chromene-3-carboxamides. *RSC Adv.* **2012**, 2 (3), 1106-1111.

171. Khachatryan, D. S.; Morlyan, N. M.; Mirzoyan, R. G.; Badanyan, S. O. Cycloalkylation of Methyl Vinyl Ketone and Benzylideneacetone with Malonic and Acetoacetic Esters and Acetylacetone. *Arm. Khim. Zh.* **1980**, 33 (10), 850-855.
172. Ried, W.; Schleimer, B. Cyanoethylhydrazide in the Preparation of Nitrogen Heterocycles. II. 1-Acyl-3,5-dimethylpyrazole as an Acylation Agent. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 164.
173. Водолаженко, М. А.; Ермолаев, С. А.; Горобец, Н. Ю.; Десенко, С. М. Синтез новых производных 2-пирона, В *I Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Сучасні технології хімічних та харчових виробництв»*, Дніпропетровськ, Україна, Травень 26-29, 2008; ДНУ ім. О. Гончара: Дніпропетровськ, Україна, 2008; с. 107.
174. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Ермолаев, С. А.; Десенко, С. М. Однореакторный трехстадийный синтез новых производных 2,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2H-хроменов, В *Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2009» (ХКЧ'09)*, Харків, Україна, Квітень 21-22, 2009; ХНУ ім. В. Н. Каразіна: Харків, Україна, 2009; с. 104.
175. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Ермолаев, С. А.; Жикол, О. А.; Десенко, С. М. Селективность синтеза 2,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2H-хроменов гидролизом резонансно-стабилизированных енолятов, В *VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, Дніпропетровськ, Україна, Червень 1-4, 2009; ДНУ ім. О. Гончара: Дніпропетровськ, Україна, 2009; с. 9.
176. Vodolazhenko, M. A.; Yermolaev, S. A.; Gorobets, N. Y.; Zhikol, O. A.; Desenko, S. M. Transformations of 2-Cyano-3-(2-hydroxy-6-oxocyclohex-1-enyl)acrylamide Derived Enoles in Presence of Water, In *V International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles*", CNCH-2009, Kharkiv, Ukraine, Oct 5-9, 2009; Kharkiv, Ukraine, 2009; P-151.
177. Водолаженко, М. А.; Горобец, М. Ю.; Десенко, С. М. Шляхи перетворень похідних 2-(2-ціановініл)-3-оксоциклогекс-1-енолатів у воді, В

XXII Українська конференція з органічної хімії, Ужгород, Україна, Вересень 20-25, 2010; "Патент": Ужгород, Україна, 2010; с. 84.

178. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Zhikol, O. A.; Desenko, S. M. Transformations of 2-(2-Cyano-2-carbamoyl-1-ethynyl)-3-oxo-1-cyclohexen-1-olates in Water, In *15th JCF-Frühjahrssymposium*, Berlin, Germany, Mar 6-9, 2013; JungChemikerForum: Berlin, Germany, 2013; p 236.

179. Водолаженко, М. О.; Горобець, М. Ю.; Жикол, О. А.; Михайленко, А. Є.; Десенко, С. М. Шляхи перетворень в однореакторній взаємодії 1,3-дикарбонільних СН-кислот, ДМФДМА та метиленактивних нітрилів, В *XXIV Українська конференція з органічної хімії*, Полтава, Україна, Вересень 19-23, 2016; Полтавський національний педагогічний університет ім. В.Г. Короленка: Полтава, Україна, 2016; Д-25.

180. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. Selectivity of One-Pot Interaction of α -Carbonyl CH-acids, DMFDMA and Active Methylene Nitriles, In *XVIIIth Interdisciplinary meeting of young researchers and students in the field of chemistry, biochemistry, molecular biology, and biomaterials*, Milovy, Czech Republic, May 14-17, 2018; Řápková, R.; Fusek, M.; Drašar, P., Eds. Czech Chem. Soc. Symp. Ser.: Milovy, Czech Republic, 2018; p 41.

181. Vodolazhenko, M. A.; Laga, A. E.; Gorobets, N. Y.; Zhikol, O. A.; Desenko, S. M. Reactions of 4-Cyanobuta-1,3-dienolates and Products of Their Transformations, In *16th JCF-Frühjahrssymposium*, Jena, Germany, Mar 26-29, 2014; JungChemikerForum: Jena, Germany, 2014; P-199.

182. Бартон, Д.; Оллис, У. Д., *Общая органическая химия*; Химия: Москва, 1983; Т. 4, с. 723.

183. Cabello, J. A.; Campelo, J. M.; Garcia, A.; Luna, D.; Marinas, J. M. Knoevenagel Condensation in the Heterogeneous Phase Using Aluminum Phosphate-Aluminum Oxide as a New Catalyst. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (26), 5195-5197.

184. Kuhn, R.; Weiser, D. Lactone Acetals, a New Class of Carboxyl Derivatives. The Importance of the Isosbestic Point for the Identification of Intermediate Reaction Products and Its Theory. *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 371-376.

185. Simon, M.-O.; Li, C.-J. Green Chemistry Oriented Organic Synthesis in Water. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (4), 1415-1427.
186. Dallinger, D.; Kappe, C. O. Microwave-Assisted Synthesis in Water as Solvent. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (6), 2563-2591.
187. Grieco, P. A. Organic Chemistry in Unconventional Solvents. *Aldrichimica Acta* **1991**, *24* (3), 59-66.
188. Gu, Y. Multicomponent Reactions in Unconventional Solvents: State of the Art. *Green Chem.* **2012**, *14* (8), 2091-2128.
189. Kumaravel, K.; Vasuki, G. Multicomponent Reactions in Water. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13* (18), 1820-1841.
190. Butler, R. N.; Coyne, A. G. Water: Nature's Reaction Enforcer – Comparative Effects for Organic Synthesis “In-water” and “On-water”. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (10), 6302-6337.
191. Chanda, A.; Fokin, V. V. Organic Synthesis “On Water”. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (2), 725-748.
192. Gaich, T.; Baran, P. S. Aiming for the Ideal Synthesis. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (14), 4657-4673.
193. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Десенко, С. М. Получение N1-замещенных 2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов в воде, В II Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2010» (ХКЧ'10), Харків, Україна, Квітень 19-22, 2010; "Оперативна поліграфія": Харків, Україна, 2010; с. 114.
194. Zacharias, G.; Wolfbeis, O. S.; Junek, H. Über Anilinomethylenverbindungen der Cyclohexandione. *Monatsh. Chem.* **1974**, *105* (6), 1283-1291.
195. Leshner, G. Y.; Philion, R. E. 3-Substituted-6-(lower-alkyl)-5-(pyridinyl)-2(1H)-pyridinones, Their Cardiotoxic Use and Intermediates Therefor. US4313951A, 1982.
196. Gelotte, K. O. Process for Preparing 2-(Lower-alkoxy)-1-(pyridinyl) Ethenyl Lower-Alkyl Ketones. US4469871A, 1984.

197. Горобець, М. Ю.; Водолаженко, М. О.; Єрмолаєв, С. А.; Джавахішвілі, С. Г.; Десенко, С. М. Трьохкомпонентна однореакторна взаємодія карбонільних СН-кислот, диметилацеталу диметилформаміду та метиленактивних нітрilів, В *XXIII Українська конференція з органічної хімії*, Чернівці, Україна, Вересень 16-20, 2013; Чернівецький нац. ун-т: Чернівці, Україна, 2013; Д-29.
198. Водолаженко, М. О.; Горобець, М. Ю. Активація амідної групи водою в однореакторній багатокомпонентній взаємодії 1,3-циклогександіонів, ДМФДМА та ціаноацетамідів, В *Всеукраїнська науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих науковців «Актуальні проблеми сучасної хімії»*, Миколаїв, Україна, Квітень 20-22, 2017; НУК: Миколаїв, Україна, 2017; с. 19.
199. Koppel, I.; Koppel, J.; Maria, P.-C.; Gal, J.-F.; Notario, R.; Vlasov, V. M.; Taft, R. W. Comparison of Brönsted Acidities of Neutral NH-Acids in Gas Phase, Dimethyl Sulfoxide and Water. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1998**, 175 (1), 61-69.
200. Vodolazhenko, M. A.; Laga, A. Y.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. Microwave Assisted Synthesis of Novel Heterocycles with Benzimidazolyl Fragment, In *VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2012)*, Kharkov, Ukraine, Nov 12-16, 2012; Ekskluziv Publ.: Kharkov, Ukraine, 2012; P-130.
201. Водолаженко, М. О.; Лага, А. Є.; Горобець, М. Ю.; Десенко, С. М. Трьохкомпонентний однореакторний синтез нових гетероциклів з бензімідазольним фрагментом, В *XXIII Українська конференція з органічної хімії*, Чернівці, Україна, Вересень 16-20, 2013; Чернівецький нац. ун-т: Чернівці, Україна, 2013; с. 35.
202. Vodolazhenko, M. A.; Mykhailenko, A. E.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. One-Pot Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives in Aqueous Conditions. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, 54, 753-757.

203. Лага, А. Е.; Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю. Селективность и направленности реакции 1,3-дикарбонильных СН-кислот, ДМФДМА и 2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)аценитрила, В *Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2014» (ХКЧ'14)*, Харків, Україна, Квітень 22-24, 2014; ХНУ ім. В. Н. Каразіна: Харків, Україна, 2014; с. 194.
204. Лага, А. Є.; Водолаженко, М. А. Трехкомпонентное последовательное одnoreакторное взаимодействие СН-кислот, ДМФДМА и 2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)ацетонитрила, In *XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, Харків, Україна, Квітень 14-18, 2014; НТК "Інститут монокристалів" НАНУ: Харків, Україна, 2014; р с. 14.
205. Водолаженко, М. О.; Горобець, М. Ю.; Десенко, С. М. Синтез нових гетероциклічних сполук із бензімідазольним фрагментом, В *II Міжнар. наук.-практ. конф. "Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів"*, Харків, Україна, Березень 28-29, 2018; НФаУ: Харків, Україна, 2018; с. 73.
206. Vodolazhenko, M. A.; Mykhailenko, A. E.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. Two-Stage One-Pot Interaction of Acyclic β -Ketoesters, DMFDMA and 2-Cyanomethylbenzimidazole. *Вісник Харківського національного університету. Серія "Хімія"* **2017**, 29 (52), 31-45.
207. *ChemDraw Professional 15.1*, Version 15.1.0.144; PerkinElmer Informatics Inc.: 2016.
208. Yamamoto, H.; Schoonjans, K.; Auwerx, J. Sirtuin Functions in Health and Disease. *Mol. Endocrinol.* **2007**, 21 (8), 1745-1755.
209. Rajendran, R.; Garva, R.; Krstic-Demonacos, M.; Demonacos, C. Sirtuins: Molecular Traffic Lights in the Crossroad of Oxidative Stress, Chromatin Remodeling, and Transcription. *BioMed Res. Int.* **2011**, 2011, 17 pp.
210. Kreutzenberg, S. V.; Ceolotto, G.; Papparella, I.; Bortoluzzi, A.; Semplicini, A.; Dalla Man, C.; Cobelli, C.; Fadini, G. P.; Avogaro, A. Downregulation of the Longevity-Associated Protein SIRT1 in Insulin Resistance

and Metabolic Syndrome. Potential Biochemical Mechanisms. *Diabetes* **2010**, *59* (4), 1006-1015.

211. Liang, F.; Kume, S.; Koya, D. SIRT1 and Insulin Resistance. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2009**, *5* (7), 367-373.

212. Rutanen, J.; Yaluri, N.; Modi, S.; Pihlajamäki, J.; Vänttinen, M.; Itkonen, P.; Kainulainen, S.; Yamamoto, H.; Lagouge, M.; Sinclair, D. A. SIRT1 mRNA Expression May Be Associated with Energy Expenditure and Insulin Sensitivity. *Diabetes* **2010**, *59* (4), 829-835.

213. Costa, C. S.; Hammes, T. O.; Rohden, F.; Margis, R.; Bortolotto, J. W.; Padoin, A. V.; Mottin, C. C.; Guaragna, R. M. SIRT1 Transcription is Decreased in Visceral Adipose Tissue of Morbidly Obese Patients with Severe Hepatic Steatosis. *Obes. Surg.* **2010**, *20* (5), 633-639.

214. Водолаженко, М. О.; Ставнийчук, Р. В.; Гринюкова, А. В. Нові нітрогеновмісні гетероцикли як потенційні інгібітори SIRT1, В *IV Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини», ВІМСО 2017*, Чернівці, Ukraine, Квітень 5-7, 2017; «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених: Чернівці, Ukraine, 2017; с. 53.

215. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Stavniichuk, R. V.; Griniukova, A. V.; Desenko, S. M.; Lipson, V. V. New Heterocycles as Potential Inhibitors of SIRT1, In *IX International Conference in Chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9) dedicated to the 100th anniversary of Fedir Babichev*, Kyiv, Ukraine, June 4-9, 2017; Dep. Chem., Taras Shevchenko KNU: Kyiv, Ukraine, 2017; p 181.

216. Faust, M.; Montenarh, M. Subcellular Localization of Protein Kinase CK2. *Cell Tissue Res.* **2000**, *301* (3), 329-340.

217. Litchfield, D. W. Protein Kinase CK2: Structure, Regulation and Role in Cellular Decisions of Life and Death. *Biochem. J.* **2003**, *369* (1), 1-15.

218. Guerra, B.; Issinger, O.-G. Protein Kinase CK2 in Human Diseases. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15* (19), 1870-1886.

219. Tawfic, S.; Yu, S.; Wang, H.; Faust, R.; Davis, A.; Ahmed, K. Protein Kinase CK2 Signal in Neoplasia. *Histol. Histopathol.* **2001**, *16* (2), 573-582.
220. Chua, M.; Ortega, C.; Sheikh, A.; Lee, M.; Abdul-Rassoul, H.; Hartshorn, K.; Dominguez, I. CK2 in Cancer: Cellular and Biochemical Mechanisms and Potential Therapeutic Target. *Pharmaceuticals* **2017**, *10* (1), 18-47.
221. Abu-Shanab, F. A.; Elkholy, Y. M.; Elnagdi, M. H. Enaminones as Building Blocks in Organic Synthesis: Synthesis of New Polyfunctional Pyridines, Condensed Pyridines and Pentasubstituted Benzene. *Heterocycl. Commun.* **2001**, *7* (22), 183-192.
222. Moon, J. O.; Lee, J. W.; Choi, M. G.; Ahn, S.; Chang, S.-K. Dual Signaling of Hypochlorous Acid by Desulfurization of Thiocoumarin. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (48), 6594-6597.
223. Karasev, A. A.; Lukatskaya, L. L.; Rubtsov, M. I.; Sizova, Z. A.; Doroshenko, A. O. Synthesis, Acid-Base and Spectral Properties of 3-(Benzoimidazol-2-yl)-2-phenylimino-2*H*-chromenes. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51* (11), 2070-2073.
224. Shynkarenko, P. E.; Vlasov, S. V.; Kovalenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Chernykh, V. P. Convenient Synthesis of Substituted 2-(2-Iminocoumarin-3-yl)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47* (4), 800-806.
225. Shynkarenko, P. E.; Vlasov, S. V.; Kovalenko, S. M.; Chernykh, V. P. Recyclization of 2-Iminocoumarin-3-carbonitriles with 2-Aminothiobenzamide: a New Synthetic Route to Substituted 2-(2-Iminocoumarin-3-yl)quinazoline-4(3*H*)-thiones. *J. Sulfur Chem.* **2010**, *31* (5), 447-456.
226. Volmajer, J.; Toplak, R.; Leban, I.; Marechal, A. M. L. Synthesis of New Iminocoumarins and Their Transformations into N-Chloro and Hydrazono Compounds. *Tetrahedron* **2005**, *61* (29), 7012-7021.
227. Winterwerber, M.; Geiger, R.; Predoiu, U.; Otto, H.-H. Reactions of Cyanomethanesulfonamides with Aldehydes and Synthesis of 2-Benzyl-2,3-

- dihydrobenzopyrano[3,2-*e*][1,2,4]thiadiazine-1,1-dioxides. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137* (11), 1441-1451.
228. Detistov, O. S.; Orlov, V. D.; Zhuravel, I. O. Isomeric 3-Isoxadiazolylcoumarins and Their Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, *49* (4), 883-892.
229. Gorobets, N. Y.; Borisov, A. V.; Silin, A. V.; Nikitchenko, V. M.; Kovalenko, S. N. Reactions of 3-(4-Aryl-2-thiazolyl)- and 3-(2-Benzothiazolyl)-2-Iminocoumarins with N-Nucleophiles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38* (11), 1389-1396.
230. Benmaktouf, L.; Ammar, H.; Le Bigot, Y.; Abid, S. Synthesis of New Iminocoumarins Bearing Parabanic Moieties. *Synth. Commun.* **2011**, *41* (7), 1017-1026.
231. O'Callaghan, C. N.; McMurry, T. B. H.; O'Brien, J. E.; Draper, S. M.; Wilcock, D. J. Formation of Polyheterocyclic Systems by Reaction of 2-Imino-4-methyl-2*H*-1-benzopyran-3-carbonitrile with Active Methylene Compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, (10), 1067-1071.
232. Kovalenko, S.; Bylov, I.; Sytnik, K.; Chernykh, V.; Bilokin, Y. A New Pathway to 3-Hetaryl-2-oxo-2*H*-chromenes: on the Proposed Mechanisms for the Reaction of 3-Carbamoyl-2-iminochromenes with Dinucleophiles. *Molecules* **2000**, *5* (10), 1146-1165.
233. Kovalenko, S. M.; Vlasov, S. V.; Chernykh, V. P. Recyclization of 2-Imino-2*H*-1-benzopyrans with Nucleophilic Reagents – Reaction of 2-Iminocoumarin-3-carboxamides with 2-Aminothiophene-3-Carboxamides. *Synthesis* **2006**, (5), 847-852.
234. Bilokin, Y. V.; Vasylyev, M. V.; Branytska, O. V.; Kovalenko, S. M.; Chernykh, V. P. A Novel and Expedient Approach to New Heterocycles Containing Benzothiophene, Benzothieno[2,3-*d*]pyrimidine and Coumarin Moieties. *Tetrahedron* **1999**, *55* (48), 13757-13766.

235. Volmajer, J.; Toplak, R.; Bittner, S.; Leban, I.; Majcen Le Marechal, A. Novel N-Chlorinated Derivatives of 2H-1-Benzopyran-2-imines. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (11), 2363-2366.
236. Ammar, H.; Abid, S.; Le Bigot, Y.; El Gharbi, R. Novel Synthesis of bis-Iminocoumarins. *Synth. Commun.* **2011**, *42* (6), 799-810.
237. Capuano, L.; Urhahn, G.; Willmes, A. Neue Synthesen mit Diazodiketonen, IV. Cyclische S-Oxide. *Chem. Ber.* **1979**, *112* (3), 1012-1022.
238. O'Callaghan, C. N. Isomerisation of 2-Aryl-4-oxo-2,3-dihydrobenzopyrano[2,3-*d*]pyrimidines to 2-Aryl-4-hydroxy-5H-benzopyrano[2,3-*d*]pyrimidines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, (6), 1335-1337.
239. O'Callaghan, C. N. 2-Alkyl-5-imino-1-benzopyrano[3,4-*c*]pyridin-4(3H,5H)-ones and Related Compounds from Reaction of 3-Carbamoyl-2-iminochromens with Methyl Ketones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2273-2276.
240. Světlík, J.; Tureček, F.; Hanuš, V. Formation of Oxygen-Bridged Heterocycles in the Hantzsch Synthesis with 4-(2-Hydroxyphenyl)but-3-en-2-one. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, (7), 2053-2058.
241. Ghazlan, S. A. S.; Hassanien, A. Z. A. β -Amino- β -(pyrid-4-yl)acrylonitrile in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Some New Pyridine, Pyridone, Pyrazole, Thiophene, Fused Pyrimidine and Triazine Derivatives. *Tetrahedron* **2002**, *58* (46), 9423-9429.
242. Gorobets, N. Y.; Abakumov, V. V. 3-(Benzimidazolyl-2)-2-iminocoumarins in Reactions with Aromatic Aldehydes. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38* (12), 1518-1520.
243. Gorobets, N. Y.; Abakumov, V. V.; Borisov, A. V.; Nikitchenko, V. M. Novel Aspects of the Reaction of 3-(Benzimidazol-2-yl)-2-Iminocoumarins with Aromatic Aldehydes. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40* (3), 334-342.
244. Turki, H.; Abid, S.; Le Bigot, Y.; Fery-Forgues, S.; El Gharbi, R. Novel Synthesis of 2-Oxo-2H-benzopyrano[2,3-*d*]pyrimidines. *Synth. Commun.* **2004**, *34* (19), 3553-3563.

245. Borisov, A. V.; Dzhavakhishvili, S. G.; Zhuravel, I. O.; Kovalenko, S. M.; Nikitchenko, V. M. Parallel Liquid-Phase Synthesis of Benzopyrano[2,3-*d*]pyrimidine Libraries. *J. Comb. Chem.* **2006**, *9* (1), 5-8.
246. Borisov, A. V.; Gorobets, N. Y.; Yermolayev, S. A.; Zhuravel, I. O.; Kovalenko, S. M.; Desenko, S. M. One-Pot Microwave-Assisted Synthesis of a Benzopyrano[2,3-*c*]pyrazol-3(2*H*)-one Library. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9* (6), 909-911.
247. El-Sayed, A. M. The Synthesis of Some New Fused and Substituted Chromenes. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181* (12), 2709-2723.
248. Evdokimov, N. M.; Kireev, A. S.; Yakovenko, A. A.; Antipin, M. Y.; Magedov, I. V.; Kornienko, A. Convenient One-Step Synthesis of a Medicinally Relevant Benzopyranopyridine System. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (52), 9309-9312.
249. Kammoun, M.; Turki, H.; Ammar, H.; El Gharbi, R. Simple, Efficient Procedure for the Synthesis of Benzopyrano[2,3-*c*]isoxazoles. *Synth. Commun.* **2011**, *42* (11), 1677-1684.
250. Bylov, I. E.; Vasylyev, M. V.; Bilokin, Y. V. Synthesis and Anti-inflammatory Activity of N-Substituted 2-Oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxamides and Their 2-Iminoanalogues. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34* (11), 997-1001.
251. Hadfield, J. A.; Pavlidis, V. H.; Perry, P. J.; McGown, A. T. Synthesis and Anticancer Activities of 4-Oxobenzopyrano[2,3-*d*]pyrimidines. *Anticancer Drugs* **1999**, *10* (6), 591-596.
252. Ukhov, S. V.; Kon'shin, M. E.; Odegova, T. F. Synthesis and Antimicrobial Activity of 2-Iminocoumarin-3-carboxylic Acid Amides. *Pharm. Chem. J.* **2001**, *35* (7), 364-365.
253. Ukhov, S. V.; Syropyatov, B. Y.; Novikova, V. V.; Balabash, V. A.; Shustov, A. S.; Odegova, T. F. Synthesis and Biological Activity of Substituted 2-Iminobenzo[*f*]coumarin-3-carboxylic Acid Amides. *Pharm. Chem. J.* **2011**, *45* (4), 228-230.

254. Grée, D.; Vorin, S.; Manthati, V. L.; Caijo, F.; Viault, G.; Manero, F.; Juin, P.; Grée, R. The Synthesis of New, Selected Analogues of the Pro-Apoptotic and Anticancer Molecule HA 14-1. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (20), 3276-3278.
255. Rajanarendar, E.; Nagi Reddy, M.; Rama Krishna, S.; Rama Murthy, K.; Reddy, Y. N.; Rajam, M. V. Design, Synthesis, Antimicrobial, Anti-inflammatory and Analgesic Activity of Novel Isoxazolyl Pyrimido[4,5-*b*]quinolines and Isoxazolyl Chromeno[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55* (0), 273-283.
256. Edraki, N.; Firuzi, O.; Foroumadi, A.; Miri, R.; Madadkar-Sobhani, A.; Khoshneviszadeh, M.; Shafiee, A. Phenylimino-2*H*-chromen-3-carboxamide Derivatives as Novel Small Molecule Inhibitors of β -Secretase (BACE1). *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (8), 2396-2412.
257. Ukhov, S. V.; Kon'shin, M. E.; Novikova, V. V.; Odegova, T. F. Synthesis and Antimicrobial Activity of Silver Salts of Substituted 2-Iminocoumarin-3-carboxylic Acid Amides. *Pharm. Chem. J.* **2004**, *38* (4), 186-187.
258. El-Bindary, A. A. Spectral Studies on Metal-Ligand Bonding in Complexes of 1-Acetyl-2-(coumariniminecarboxamide-3-yl)hydrazine. *Spectrochim. Acta, Part A* **2001**, *57* (1), 49-54.
259. Amin, A. M.; Abou Zid, K.; Bayoumi, N. A.; Abd El-hamid, M. Organic Synthesis and Biological Evaluation of Novel "3 + 1" Mixed Ligands of Technetium-99m Gabapentin as Receptor Imaging Agents. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2010**, *283* (1), 55-62.
260. Komatsu, K.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. Development of an Iminocoumarin-Based Zinc Sensor Suitable for Ratiometric Fluorescence Imaging of Neuronal Zinc. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (44), 13447-13454.
261. Rajagopal, R.; Shenoy, V. U.; Padmanabhan, S.; Sequeira, S.; Seshadri, S. Synthesis of Fluorescent 2,3-Fused Coumarin Derivatives. *Dyes Pigm.* **1990**, *13* (3), 167-175.
262. Maslov, V. V.; Gorobets, N. Y.; Borisov, A. V.; Nikitchenko, V. M. New Series of Dyes for Flashlamp-Excited Lasers. *J. Appl. Spectrosc.* **2003**, *70* (5), 794-799.

263. Syzova, Z. A.; Doroshenko, A. O.; Lukatskaya, L. L.; Rubtsov, M. I.; Karasyov, A. A. Bichromophoric Fluorescent Dyes with Rigid Molecular Structure: Fluorescence Ability Regulation by the Photoinduced Intramolecular Electron Transfer. *J. Photochem. Photobiol., A* **2004**, *165* (1-3), 59-68.
264. Vasylevska, A.; Karasyov, A.; Borisov, S.; Krause, C. Novel Coumarin-Based Fluorescent pH Indicators, Probes and Membranes Covering a Broad pH Range. *Anal Bioanal Chem* **2007**, *387* (6), 2131-2141.
265. Kandavelu, V.; Huang, H.-S.; Jian, J.-L.; Yang, T. C. K.; Wang, K.-L.; Huang, S.-T. Novel Iminocoumarin Dyes as Photosensitizers for Dye-Sensitized Solar Cell. *Sol. Energy* **2009**, *83* (4), 574-581.
266. Fakhfakh, M.; Turki, H.; Fery-Forgues, S.; El Gharbi, R. The Synthesis and Optical Properties of Novel Fluorescent Iminocoumarins and *bis*-Iminocoumarins: Investigations in the Series of Urea Derivatives. *Dyes Pigm.* **2010**, *84* (1), 108-113.
267. Huang, S.-T.; Jian, J.-L.; Peng, H.-Z.; Wang, K.-L.; Lin, C.-M.; Huang, C.-H.; Yang, T. C. K. The Synthesis and Optical Characterization of Novel Iminocoumarin Derivatives. *Dyes Pigm.* **2010**, *86* (1), 6-14.
268. Guo, D.; Chen, T.; Ye, D.; Xu, J.; Jiang, H.; Chen, K.; Wang, H.; Liu, H. Cell-Permeable Iminocoumarine-Based Fluorescent Dyes for Mitochondria. *Org. Lett.* **2011**, *13* (11), 2884-2887.
269. Turki, H.; Abid, S.; Saffon, N.; Fery-Forgues, S. Fluorescent Nanofibers and Microcrystals Obtained by Reprecipitation of a Long-Chain Iminocoumarin Derivative. *Dyes Pigm.* **2012**, *94* (1), 81-87.
270. Kim, T.-I.; Kim, H.; Choi, Y.; Kim, Y. A Fluorescent Turn-on Probe for the Detection of Alkaline Phosphatase Activity in Living Cells. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (35), 9825-9827.
271. Gorobets, N. Y.; Yermolayev, S. A.; Gurley, T.; Gurinov, A. A.; Tolstoy, P. M.; Shenderovich, I. G.; Leadbeater, N. E. Difference Between ¹H NMR Signals of Primary Amide Protons as a Simple Spectral Index of the Amide Intramolecular Hydrogen Bond Strength. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25* (4), 287-295.

272. Kuhn, R.; Weiser, D. Amino Sugar Syntheses. V. The Question of Ring-Open Chain Tautomerism in the Case of δ -Hydroxynitriles. *Ann.* **1956**, *600*, 144-148.
273. Шаранина, Л. Г.; Баранов, С. Н. Синтез бензопирилиевых солей с функциональными амино- и цианогруппами. *ХГС* **1972**, *1*, 132-133.
274. Czerney, P.; Hartmann, H. Zur Darstellung von 3-Cyancumarinen. *J. Prakt. Chem.* **1981**, *323* (4), 691-693.
275. Tkach, I. I.; Reznichenko, A. V.; Luk'yanets, E. A. Reaction of 4-Diethylaminosalicylaldehyde with Malononitrile. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28* (8), 872-880.
276. Avetisyan, A. A.; Vanyan, É. V.; Dangyan, M. T. Synthesis of Functionally Substituted Coumarins. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1979**, *15* (9), 959-960.
277. Perkin, W. H.; Robinson, R. CCXXII.-Some Derivatives of *ortho*-Vanillin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1914**, *105* (0), 2376-2392.
278. O'Callaghan, C. N.; McMurry, T. B. H.; Cardin, C. J. Synthesis and X-Ray Crystal Structure of (*E*)-Alkyl 2-cyano-3-(2-hydroxyphenyl)propenoates. *J. Chem. Res., Synop.* **1990**, 132-133.
279. O'Callaghan, C. N.; McMurry, T. B. H.; O'Brien, J. E. Isomerization of Benzopyran-2-imines in [$^2\text{H}_6$]Dimethyl Sulfoxide. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, (2), 425-429.
280. Zhuravel', I. O.; Kovalenko, S. M.; Ivachtchenko, A. V.; Chernykh, V. P.; Shinkarenko, P. E. Synthesis of Substituted 3-(5-Amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-2H-pyrano[2,3-*c*]pyridin-2-ones. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41* (4), 517-524.
281. Brzozowski, Z.; Saczewski, F. Synthesis and Antitumor Activity of Novel 2-Amino-4-(3,5,5-trimethyl-2-pyrazolino)-1,3,5-triazine Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37* (9), 709-720.
282. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (8), 2999-3094.
283. Gilli, G.; Gilli, P. Towards an Unified Hydrogen-Bond Theory. *J. Mol. Struct.* **2000**, *552* (1-3), 1-15.

284. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Zhikol, O. A.; Desenko, S. M.; Shishkin, O. V. A Quantum Chemical Approach Towards Understanding Stability and Tautomerism of 2-Imino-2*H*-pyran Derivatives. *RSC Adv.* **2016**, 6 (57), 52201-52211.
285. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Жикол, О. А.; Десенко, С. М. Стабільність аннелірованих 2-іміно-2*H*-піран-3-карбоксамідів, В *VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, присвячена 55-річчю НТК «Інститут монокристалів» НАН України*, Харків, Україна, Травень 11-14, 2010; НТК "Інститут монокристалів" НАНУ: Харків, Україна, 2010; с. 48.
286. Gu, Y.; Kar, T.; Scheiner, S. Fundamental Properties of the CH \cdots O Interaction: Is It a True Hydrogen Bond? *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (40), 9411-9422.
287. Hargittai, M.; Hargittai, I., *Advances in Molecular Structure Research*; JAI Press Inc.: Stamford, CT, 2000; Vol. 6, p 471.
288. Abraham, R. J.; Mobli, M. An NMR, IR and Theoretical Investigation of ^1H Chemical Shifts and Hydrogen Bonding in Phenols. *Magn. Reson. Chem.* **2007**, 45 (10), 865-877.
289. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Жикол, О. А.; Десенко, С. М. Стабільність таутомерів производних 2-іміно-2*H*-піран-3-карбоксамідів, В *X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, Харків, Україна, Квітень 17-19, 2012; НТК "Інститут монокристалів" НАНУ: Харків, Україна, 2012; с. 9.
290. Espinosa, E.; Molins, E.; Lecomte, C. Hydrogen Bond Strengths Revealed by Topological Analyses of Experimentally Observed Electron Densities. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 285 (3-4), 170-173.
291. Robertazzi, A.; Platts, J. A. Hydrogen Bonding and Covalent Effects in Binding of Cisplatin to Purine Bases: Ab Initio and Atoms in Molecules Studies. *Inorg. Chem.* **2005**, 44 (2), 267-274.

292. Waller, M. P.; Robertazzi, A.; Platts, J. A.; Hibbs, D. E.; Williams, P. A. Hybrid Density Functional Theory for π -Stacking Interactions: Application to Benzenes, Pyridines, and DNA Bases. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27* (4), 491-504.
293. Mata, I.; Alkorta, I.; Espinosa, E.; Molins, E. Relationships Between Interaction Energy, Intermolecular Distance and Electron Density Properties in Hydrogen Bonded Complexes Under External Electric Fields. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *507* (1-3), 185-189.
294. Kontogianni, V. G.; Charisiadis, P.; Primikyri, A.; Pappas, C. G.; Exarchou, V.; Tzakos, A. G.; Gerothanassis, I. P. Hydrogen Bonding Probes of Phenol -OH Groups. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (6), 1013-1025.
295. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y. Synthesis of Highly Substituted 2-Pyridones (Microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52* (11), 894-896.
296. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A. J.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; et al. *Gaussian 03*, Revision D.01; Gaussian, Inc., Wallingford CT: 2004.
297. Sinha, P.; Boesch, S. E.; Gu, C.; Wheeler, R. A.; Wilson, A. K. Harmonic Vibrational Frequencies: Scaling Factors for HF, B3LYP, and MP2 Methods in Combination with Correlation Consistent Basis Sets. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108* (42), 9213-9217.
298. Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. *GaussView*, Version 5; Semichem Inc., Shawnee Mission, KS: 2009.
299. Pakhurova, T. F.; Paulin'sh, Y. Y.; Gudrinietse, É. Y.; Dashkevich, S. V.; Ablovatskaya, M. V. Reaction of 2-Formyl-1,3-cyclohexanediones with Cyanoacetamide. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1982**, *18* (11), 1217-1217.

ДОДАТОК 1.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. Vodolazhenko, M. A.; Mykhailenko, A. E.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. Two-Stage One-Pot Interaction of Acyclic β -Ketoesters, DMFDMA and 2-Cyanomethylbenzimidazole. *Вісник Харківського національного університету. Серія "Хімія"* **2017**, 29 (52), 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.

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

2. Vodolazhenko, M. A.; Mykhailenko, A. E.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. One-Pot Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine Derivatives in Aqueous Conditions. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, 54, 753-757. Здобувачем розроблено методикку 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.; Gorobets, N. Y. Synthesis of Highly Substituted 2-Pyridones (Microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52 (11), 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. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Zhikol, O. A.; Desenko, S. M.; Shishkin, O. V. A Quantum Chemical Approach Towards Understanding Stability and Tautomerism of 2-Imino-2*H*-pyran Derivatives. *RSC Advances.* **2016**, 6 (57), 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. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Yermolayev, S. A.; Musatov, V. V.; Chebanov, V. A.; Desenko, S. M. Application of Stable Fused Dienolates for Diversity Oriented Synthesis of 2,5-Dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2H-chromene-3-carboxamides. *RSC Advances*. **2012**, 2 (3), 1106-1111. *Здобувачем розроблено методикау 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)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. Selectivity of One-Pot Interaction of α -Carbonyl CH-acids, DMFDMA and Active Methylene Nitriles, *XVIIIth Interdisciplinary meeting of young researchers and students in the field of chemistry, biochemistry, molecular biology, and biomaterials*, Milovy, Czech Republic, May 14-17, 2018; Řápková, R.; Fusek, M.; Drařar, P., Eds. Czech Chem. Soc. Symp. Ser.: Milovy, Czech Republic, 2018; p 41. *Здобувачем розроблено методикау синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, підготовлено тези та зроблено усну доповідь.*
7. Водолаженко, М. О.; Горобець, М. Ю.; Десенко, С. М. Синтез нових гетероциклічних сполук із бензімідазольним фрагментом, *II Міжнар. наук.-практ. конф. "Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів"*, Харків, Україна, Березень 28-29, 2018; НФаУ: Харків, Україна, 2018; с. 73. *Здобувачем розроблено методикау синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, підготовлено тези.*
8. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Stavniichuk, R. V.; Griniukova, A. V.; Desenko, S. M.; Lipson, V. V. New Heterocycles as Potential Inhibitors of SIRT1, *IX International Conference in Chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9) dedicated to the*

- 100th anniversary of Fedir Babichev*, Kyiv, Ukraine, June 4-9, 2017; Dep. Chem., Taras Shevchenko KNU: Kyiv, Ukraine, 2017; p 181. *Здобувачем розроблено методу синтезу цільових сполук та отримано бібліотеку продуктів, підготовлено тези та стенд.*
9. Водолаженко, М. О.; Горобець, М. Ю. Активація амідної групи водою в однореакторній багатокомпонентній взаємодії 1,3-циклогександіонів, ДМФДМА та ціаноацетамідів, *Всеукраїнська науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих науковців «Актуальні проблеми сучасної хімії»*, Миколаїв, Україна, Квітень 20-22, 2017; НУК: Миколаїв, Україна, 2017; с. 19. *Здобувачем розроблено методу синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, підготовлено тези.*
10. Водолаженко, М. О.; Ставнийчук, Р. В.; Гринюкова, А. В. Нові нітрогеновмісні гетероцикли як потенційні інгібітори SIRT1, *IV Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини»*, *BIMCO 2017*, Чернівці, Ukraine, Квітень 5-7, 2017; «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених: Чернівці, Ukraine, 2017; с. 53. *Здобувачем розроблено методу синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів та підготовлено тези.*
11. Водолаженко, М. О.; Горобець, М. Ю.; Жикол, О. А.; Михайленко, А. Є.; Десенко, С. М. Шляхи перетворень в однореакторній взаємодії 1,3-дикарбонільних СН-кислот, ДМФДМА та метиленактивних нітрilів, *XXIV Українська конференція з органічної хімії*, Полтава, Україна, Вересень 19-23, 2016; Полтавський національний педагогічний університет ім. В.Г. Короленка: Полтава, Україна, 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.; Водолаженко, М. А.; Горобець, Н. Ю. Селективність и направленности реакции 1,3-дикарбонильных СН-кислот, ДМФДМА и 2-(1H-

- бензо[*d*]имидазол-2-ил)аценитрила, *Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2014» (ХКЧ'14)*, Харків, Україна, Квітень 22-24, 2014; ХНУ ім. В. Н. Каразіна: Харків, Україна, 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.; Водолаженко, М. А., Трехкомпонентное последовательное однореакторное взаимодействие СН-кислот, ДМФДМА и 2-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)ацетонитрила. *XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, Харків, Україна, 2014; С. 14. *Здобувачем зроблено внесок у розробку методики синтезу цільових сполук та отримання бібліотеки продуктів, взято участь у підготовці усної доповіді.*
14. Vodolazhenko, M. A.; Laga, A. E.; Gorobets, N. Y.; Zhikol, O. A.; Desenko, S. M. Reactions of 4-Cyanobuta-1,3-dienolates and Products of Their Transformations, *16th JCF-Frühjahrssymposium*, Jena, Germany, Mar 26-29, 2014; JungChemikerForum: 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. Горобець, М. Ю.; Водолаженко, М. О.; Єрмолаєв, С. А.; Джавахішвілі, С. Г.; Десенко, С. М. Трьохкомпонентна однореакторна взаємодія карбонільних СН-кислот, диметилацеталю диметилформаміду та метиленактивних нітрилів, *XXIII Українська конференція з органічної хімії*, Чернівці, Україна, Вересень 16-20, 2013; Чернівецький нац. ун-т: Чернівці, Україна, 2013; Д-29. *Здобувачем розроблено частину методик синтезу цільових сполук та отримано бібліотеки продуктів за розробленими методиками.*
16. Водолаженко, М. О.; Лага, А. Є.; Горобець, М. Ю.; Десенко, С. М. Трьохкомпонентний однореакторний синтез нових гетероциклів з бензімідазольним фрагментом, *XXIII Українська конференція з органічної хімії*, Чернівці, Україна, Вересень 16-20, 2013; Чернівецький нац. ун-т:

- Чернівці, Україна, 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. Vodolazhenko, M. A.; Gorobets, N. Y.; Zhikol, O. A.; Desenko, S. M. Transformations of 2-(2-Cyano-2-carbamoyl-1-ethynyl)-3-oxo-1-cyclohexen-1-olates in Water, *15th JCF-Frühjahrssymposium*, Berlin, Germany, Mar 6-9, 2013; JungChemikerForum: 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. Vodolazhenko, M. A.; Laga, A. Y.; Gorobets, N. Y.; Desenko, S. M. Microwave Assisted Synthesis of Novel Heterocycles with Benzimidazolyl Fragment, *VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2012)*, Kharkov, Ukraine, Nov 12-16, 2012; Ekskluziv Publ.: Kharkov, Ukraine, 2012; P-130. *Здобувачем зроблено внесок у розробку методики синтезу цільових сполук та отримання бібліотеки продуктів, підготовлено та зроблено стендову доповідь.*
19. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Жикол, О. А.; Десенко, С. М. Стабільність таутомерів производних 2-имино-2*H*-пиран-3-карбоксамидов, *X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, Харків, Україна, Квітень 17-19, 2012; НТК "Інститут монокристалів" НАНУ: Харків, Україна, 2012; с. 9. *Здобувачем виконано більшість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
20. Водолаженко, М. А.; Горобець, М. Ю.; Десенко, С. М. Шляхи перетворень похідних 2-(2-ціановініл)-3-оксоциклогекс-1-енолатів у воді, *XXII Українська конференція з органічної хімії*, Ужгород, Україна, Вересень 20-25, 2010; "Патент": Ужгород, Україна, 2010; с. 84. *Здобувачем розроблено методики синтезу цільових сполук, отримано бібліотеки продуктів, підготовлено та зроблено усну доповідь.*

21. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Жикол, О. А.; Десенко, С. М. Стабільність аннелірованих 2-іміно-2*H*-піран-3-карбоксамідів, *VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, присвячена 55-річчю НТК «Інститут монокристалів» НАН України*, Харків, Україна, Травень 11-14, 2010; НТК "Інститут монокристалів" НАНУ: Харків, Україна, 2010; с. 48. *Здобувачем виконано більшість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
22. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Десенко, С. М. Получение N1-замещенных 2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов в воде, *II Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2010» (ХКЧ'10)*, Харків, Україна, Квітень 19-22, 2010; "Оперативна поліграфія": Харків, Україна, 2010; с. 114. *Здобувачем розроблено методіку синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
23. Vodolazhenko, M. A.; Yermolaev, S. A.; Gorobets, N. Y.; Zhikol, O. A.; Desenko, S. M. Transformations of 2-Cyano-3-(2-hydroxy-6-oxocyclohex-1-enyl)acrylamide Derived Enoles in Presence of Water, *V International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles*, CNCH-2009, Kharkiv, Ukraine, Oct 5-9, 2009; Kharkiv, Ukraine, 2009; P-151. *Здобувачем розроблено методіку синтезу цільових сполук, отримано бібліотеки продуктів, підготовлено та зроблено стендову доповідь.*
24. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Ермолаев, С. А.; Жикол, О. А.; Десенко, С. М. Селективність синтеза 2,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хроменов гідролізом резонансно-стабілізованих енолятов, *VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, Дніпропетровськ, Україна, Червень 1-4, 2009; ДНУ імені Олеся Гончара: Дніпропетровськ, Україна, 2009; с. 9. *Здобувачем розроблено методіку синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, зроблено пе-*

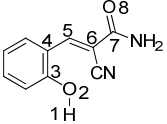
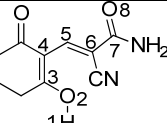
реважну кількість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.

25. Водолаженко, М. А.; Горобец, Н. Ю.; Ермолаев, С. А.; Десенко, С. М. Однореакторний трехстадийний синтез новых производных 2,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2H-хроменов, *Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2009» (ХКЧ'09)*, Харків, Україна, Квітень 21-22, 2009; ХНУ ім. В. Н. Каразіна: Харків, Україна, 2009; с. 104. *Здобувачем розроблено методикау синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, прийнято участь в обговоренні механізмів, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
26. Водолаженко, М. А.; Ермолаев, С. А.; Горобец, Н. Ю.; Десенко, С. М. Синтез новых производных 2-пирона, *I Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів «Сучасні технології хімічних та харчових виробництв»*, Дніпропетровськ, Україна, Травень 26-29, 2008; ДНУ імені Олеся Гончара: Дніпропетровськ, Україна, 2008; с. 107. *Здобувачем розроблено методикау синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, зроблено переважну кількість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.*

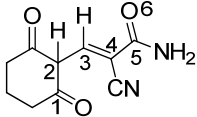
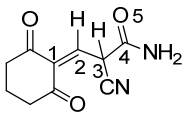
ДОДАТОК 2.**ТАБЛИЦІ З РЕЗУЛЬТАТАМИ КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ РОЗРАХУНКІВ**

У додатку 2 наведені таблиці з посними розрахунковими даними для модельних структур **Ar1-3** та **Alk1-3** та їх конформерів, які обговорюються у п'ятому розділі дисертаційної роботи.

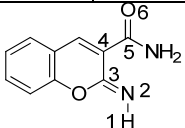
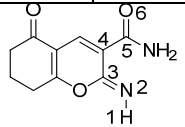
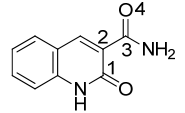
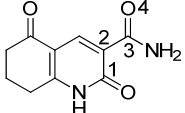
Таблиця Д1. Обрані геометричні параметри для ациклічних конформерів Ar1 та Alk1.

Структура	Вакуум			PCM/DMCO		
	торсійний кут			торсійний кут		
	<i>1-2-3-4</i>	<i>3-4-5-6</i>	<i>5-6-7-8</i>	<i>1-2-3-4</i>	<i>3-4-5-6</i>	<i>5-6-7-8</i>
						
Ar1 1	-20.8	19.9	0.8		ND	
Ar1 2	-175.5	33.5	2.7	178.0	33.3	2.9
Ar1 3	дублює Ar1 1			ND		
Ar1 4	дублює Ar1 1			ND		
Ar1 5	0.0	180.0	-0.0	4.9	-163.1	-0.8
Ar1 6	-180.0	180.0	-0.0	-180.0	-180.0	0.1
Ar1 7	дублює Ar1 5			ND		
Ar1 8	179.0	-179.6	-150.7	ND		
Ar1 9	36.6	-26.5	4.3	38.3	-28.0	3.2
						
Alk1 1	125.3	41.3	6.0	6.1	44.6	2.7
Alk1 2	-172.4	40.7	4.9	-179.4	38.0	3.5
Alk1 3	-16.9	29.8	3.5	ND		
Alk1 4	-169.6	43.7	150.5	ND		
Alk1 5	4.6	-147.0	-0.3	5.6	-150.0	3.3
Alk1 6	-174.9	-148.2	2.5	-176.2	-153.8	3.3
Alk1 7	17.9	-24.1	165.8	ND		
Alk1 8	175.2	-43.0	153.0	ND		
Alk1 9	21.1	-21.1	6.2	20.7	-20.8	4.1
Alk1 10	-175.8	-70.7	-124.5	-180.0	-66.3	-132.0

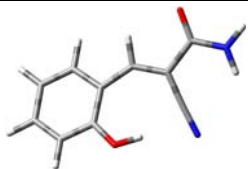
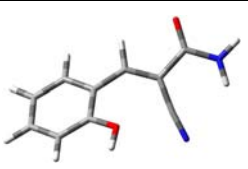

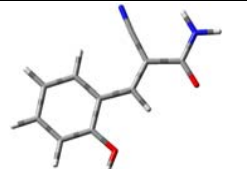
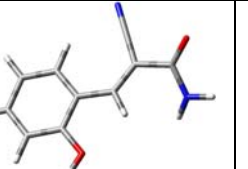
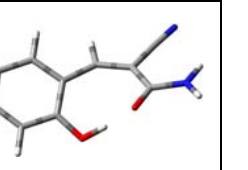
Таблиця Д2. Обрані геометричні параметри для ациклічних конформерів **Alk1a**, **Alk1b** у вакуумі.

Структура	торсійний кут		Структура	торсійний кут	
	<i>1-2-3-4</i>	<i>3-4-5-6</i>		<i>1-2-3-4</i>	<i>2-3-4-5</i>
					
Alk1a_1	64.8	-0.0	Alk1b_1	-87.7	46.0
Alk1a_2	-118.5	0.0	Alk1b_2	дублює Alk1b_1	
Alk1a_3	115.5	-0.2	Alk1b_3	97.0	106.4
Alk1a_4	-126.8	-145.0	Alk1b_4	дублює Alk1b_3	
Alk1a_5	-78.2	-131.4			

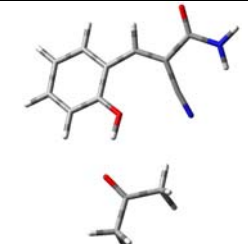
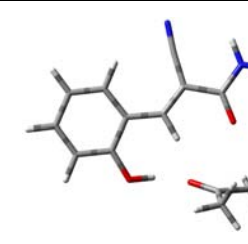
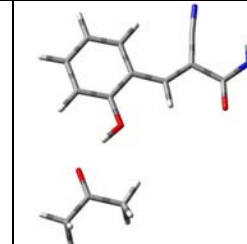
Таблиця Д3. Обрані геометричні параметри для конформерів циклічних форм **Ar2**, **Alk2** та піридонів **Ar3**, **Alk3**.

Структура	Вакуум		PCM/DMCO	
	торсійний кут		торсійний кут	
	<i>1-2-3-4</i>	<i>3-4-5-6</i>	<i>1-2-3-4</i>	<i>3-4-5-6</i>
				
Ar2 1	180.0	-179.6	180.0	180.0
Ar2 2	1.3	-152.1	ND	
Ar2 3	дублює Ar2 1		ND	
Ar2 4	-1.9	26.9	ND	
				
Alk2 1	-180.0	179.7	-180.0	180.0
Alk2 2	1.0	-150.9	ND	
Alk2 3	-180.0	179.7	ND	
Alk2 4	-1.4	17.2	ND	
				
	<i>1-2-3-4</i>		<i>1-2-3-4</i>	
Ar3 1	180.0		180.0	
Ar3 2	дублює Ar3 1		ND	
				
Alk3 1	-180.0		180.0	
Alk3 2	дублює Alk3 1		ND	

Таблиця Д4. Структури та відносні енергії Гіббса (ΔG , ккал/моль) конформерів ациклічної форми Ar1.

Середовище	Структура					
	Ar1					
	Ar1_1	Ar1_2	Ar1_5	Ar1_6	Ar1_8	Ar1_9
						
Вакуум	2.18	2.62	0.80	0	5.01	1.21
PCM/DMCO	ND	2.66	2.28	0	ND	3.95

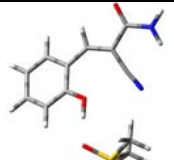
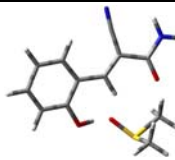

Таблиця Д5. Структури та відносні енергії Гіббса (ΔG , ккал/моль) 1:1 комплексів з ацетоном, утворених гідроксигрупою ациклічної форми Ar1.

Середовище	Структура					
	Ar1					
	Ar1_1 (OH)	Ar1_2 (OH)	Ar1_5 (OH)	Ar1_6 (OH)	Ar1_8 (OH)	Ar1_9 (OH)
	ND				ND	ND
+ацетон (OH), Вакуум	ND	2.4	1.37	0	ND	ND
+ацетон (OH), PCM/ацетон	ND	ND	ND	0	ND	ND

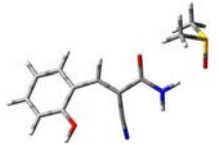
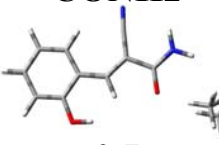
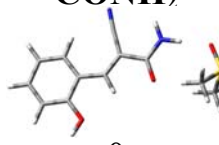
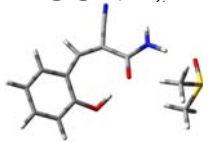
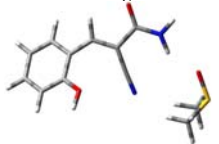
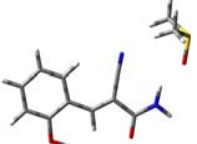
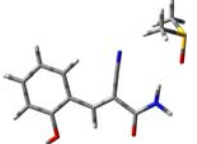
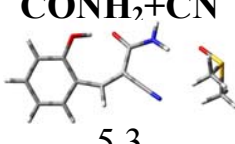
Таблиця Д6. Структури та відносні енергії Гіббса (ΔG , ккал/моль) 1:1 комплексів з ацетоном, утворених амідною групою ациклическої форми Ar1.

Середовище	Структура Ar1 (CONH ₂)					
	Ar1_1	Ar1_2	Ar1_5	Ar1_6	Ar1_8	Ar1_9
+ацетон (CONH ₂)	ND	CONH ₂ 2.6	CONH ₂ 0.6	CONH ₂ 0	ND	CONH ₂ 0.2
		CONH ₂ -CN 3.2	CONH ₂ -CN 1.3	CONH ₂ -CN 1.1		CONH ₂ -CN 0.3
+ацетон (CONH ₂), PCM/ацетон	ND	ND	CONH ₂ 1.9	CONH ₂ 0	ND	CONH ₂ 3.6
			CONH ₂ -CN 2.9	CONH ₂ -CN 0.8		CONH ₂ -CN 3.9

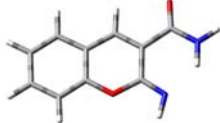
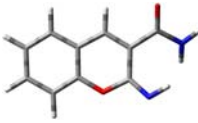
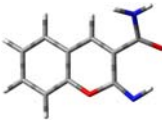
Таблиця Д7. Структури та відносні енергії Гіббса (ΔG , ккал/моль) 1:1 комплексів з ДМСО, утворених гідроксигрупою ациклічної форми **Ar1**.

Середовище	Структура Ar1 (OH)					
	Ar1_1 (OH)	Ar1_2 (OH)	Ar1_5 (OH)	Ar1_6 (OH)	Ar1_8 (OH)	Ar1_9 (OH)
	ND				ND	ND
+ДМСО (OH)	ND	1.7	2.7	0	ND	ND
+ДМСО (OH), PCM/ДМСО	ND	2.3	2.6	0	ND	ND

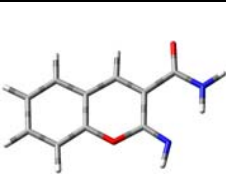
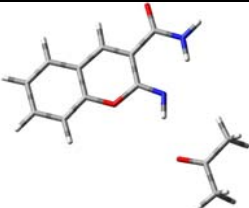
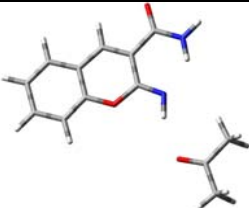
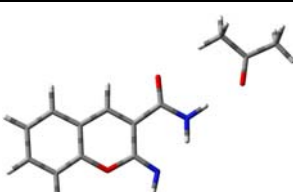
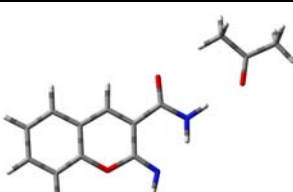


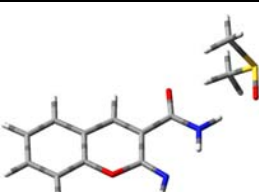
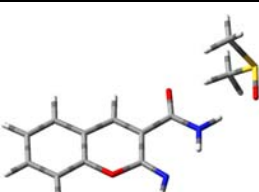
Таблиця Д8. Структури та відносні енергії Гіббса (ΔG , ккал/моль) 1:1 комплексів з ДМСО, утворених амідною групою ациклічної форми **Ar1**.

Середовище	Структура Ar1 (CONH₂)					
	Ar1_1	Ar1_2	Ar1_5	Ar1_6	Ar1_8	Ar1_9
+ДМСО(CONH ₂)	ND	CONH₂  2.6	CONH₂  0.7	CONH₂  0	ND	CONH₂  4.4
		CONH₂+CN  4.0	CONH₂+CN  1.9	CONH₂+CN  1.6		CONH₂+CN  5.3
+ДМСО(CONH ₂), PCM/ДМСО	ND	CONH₂ 3.2	CONH₂ 2.2	CONH₂ 0	ND	CONH₂ 7.3
		CONH₂+CN 3.6	CONH₂+CN 3.8	CONH₂+CN 1.5		CONH₂+CN 8.3

Таблиця Д9. Структури та відносні енергії Гіббса (ΔG , ккал/моль) конформерів циклічної форми **Ar2**.

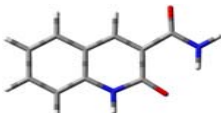
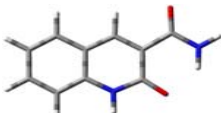


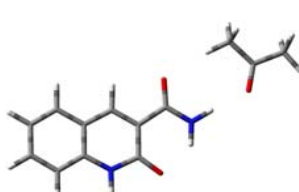
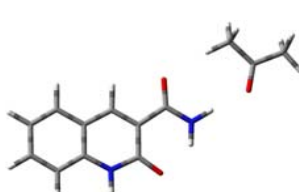


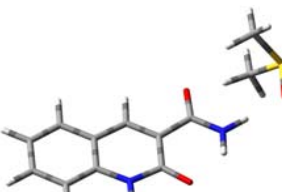
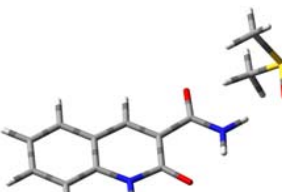
Середовище	Ar2		
	Ar2_1	Ar2_2	Ar2_4
			
Вакуум	0	8.6	8.3

Таблиця Д10.* Структури найбільш стабільних конформерів циклічної форми **Ar2** та її 1:1 комплексів з ДМСО та ацетоном, утворених іміно- та амідною групами.

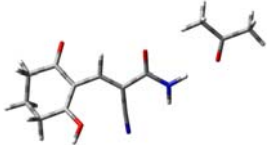
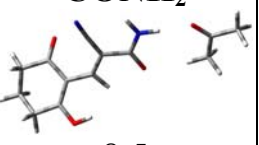
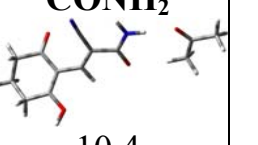
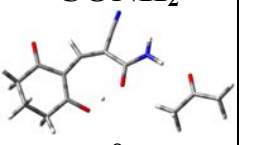
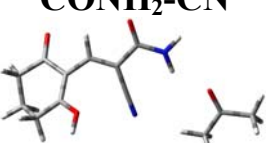
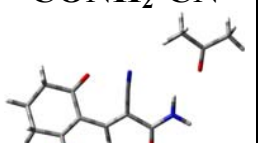
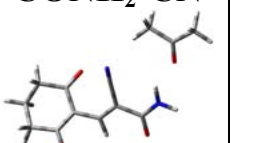
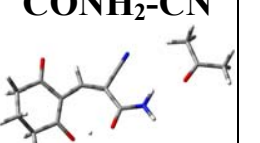
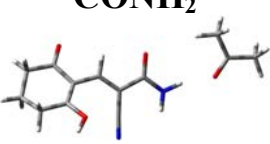
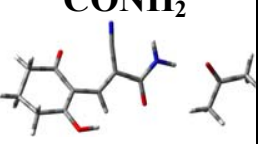
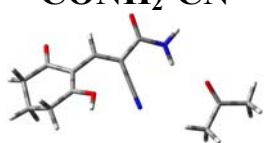
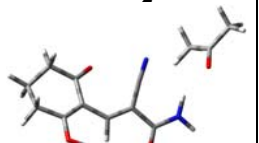
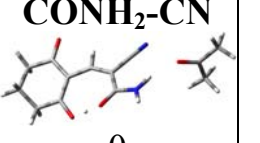
	PCM/ДМСО	+ацетон (NH)	+ацетон (NH) PCM/ацетон	+ацетон (CONH ₂)	+ацетон (CONH ₂) PCM/ацетон	+ДМСО (NH)	+ДМСО (NH) PCM/ДМСО	+ДМСО (CONH ₂)	+ДМСО (CONH ₂) PCM/ДМСО
Ar2_1									

*Конформери **Ar2_2** та **Ar2_4** не розраховувалися в жодному із середовищ.

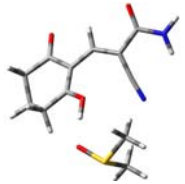
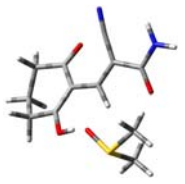
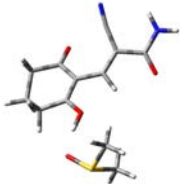
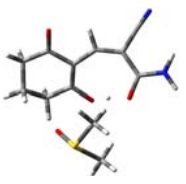
Таблиця Д11. Структури найбільш стабільних конформерів піридону **Ar3** та його 1:1 комплексів з ДМСО та ацетоном, утворених NH- та амідною групами.

	Вакуум	PCM/ДМСО	+ацетон (NH)	+ацетон (NH) PCM/ацетон	+ацетон (CONH ₂)	+ацетон (CONH ₂) PCM/ацетон	+ДМСО (NH)	+ДМСО (NH) PCM/ДМСО	+ДМСО (CONH ₂)	+ДМСО (CONH ₂) PCM/ДМСО
Ar3_1										

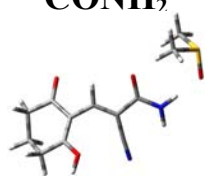
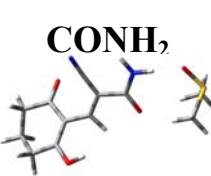
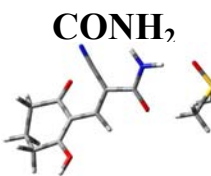
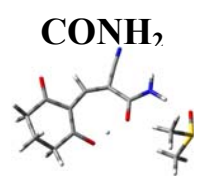
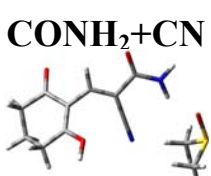
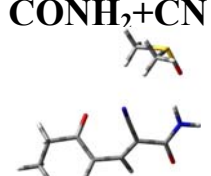

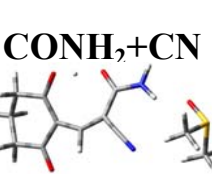
Таблиця Д14. Структури та відносні енергії Гіббса (ΔG , ккал/моль) 1:1 комплексів з ацетоном, утворених амідною групою ациклічної форми **Alk1**.

Середовище	Структура									
	Alk1									
	Alk1_1	Alk1_2	Alk1_3	Alk1_4	Alk1_5	Alk1_6	Alk1_7	Alk1_8	Alk1_9	Alk1_10
+ацетон (CONH ₂)	ND	CONH ₂  8.7	ND	ND	CONH ₂  8.5	CONH ₂  10.4	ND	ND	CONH ₂  0	ND
		CONH ₂ -CN  9.5			CONH ₂ -CN  8.8	CONH ₂ -CN  10.9			CONH ₂ -CN  0.7	
+ацетон (CONH ₂), PCM/ ацетон	ND	CONH ₂  1.0	ND	ND	CONH ₂  2.8	ND	ND	ND	ND	ND
		CONH ₂ -CN  0.6			CONH ₂ -CN  2.4				CONH ₂ -CN  0	

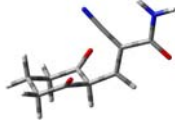
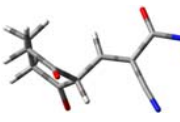
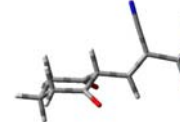

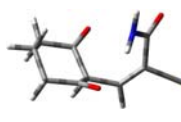
Таблиця Д15. Структури та відносні енергії Гіббса (ΔG , ккал/моль) 1:1 комплексів з ДМСО утворених гідроксигрупою ациклічної форми **Alk1**.

Середовище	Структура									
	Alk1 (OH)									
	Alk1_1	Alk1_2	Alk1_3	Alk1_4	Alk1_5	Alk1_6	Alk1_7	Alk1_8	Alk1_9	Alk1_10
	ND		ND	ND			ND	ND		ND
+ДМСО (OH)	ND	0	ND	ND	3.4	3.2	ND	ND	5.6	ND
+ДМСО (OH), PCM/ДМСО	ND	0	ND	ND	3.7	0.3	ND	ND	ND	ND

Таблиця Д16. Структури та відносні енергії Гіббса (ΔG , ккал/моль) 1:1 комплексів з ДМСО утворених амідною групою ациклическої форми **Alk1**.

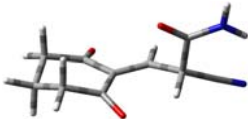

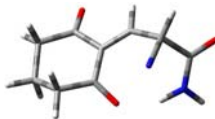
Середовище	Структура Alk1 (CONH₂)									
	Alk 1_1	Alk1_2	Alk 1_3	Alk 1_4	Alk1_5	Alk1_6	Alk 1_7	Alk 1_8	Alk1_9	Alk 1_10
+ДМСО (CONH ₂)	ND	CONH ₂  8.5	ND	ND	CONH ₂  8.4	CONH ₂  10.3	ND	ND	CONH ₂  0.9	ND
		CONH ₂ +CN  10.5			CONH ₂ +CN  8.9	CONH ₂ +CN  11.3			CONH ₂ +CN  0	
+ДМСО (CONH ₂), PCM/ДМСО	ND	CONH ₂ 2.2	ND	ND	CONH ₂ 3.0	CONH ₂ 2.5	ND	ND	CONH ₂ 0	ND
		CONH ₂ +CN 4.3			CONH ₂ +CN 4.4	CONH ₂ +CN 3.3			CONH ₂ +CN 2.0	

Таблиця Д17. Структури та відносні енергії Гіббса (ΔG , ккал/моль) конформерів ациклическої форми **Alk1a**.*

Середовище	Alk1a				
	Alk1a 1	Alk1a 2	Alk1a 3	Alk1a 4	Alk1a 5
Вакуум	 3.5	 1.6	 0	 3.2	 10.4

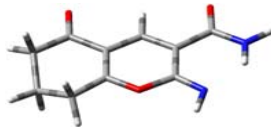
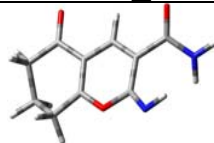
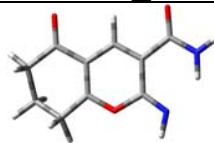
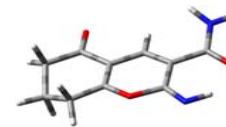
*Структура та відносна стабільність 1:1 комплексів **Alk1a** з ДМСО у вакуумі та PCM/ДМСО наведені у Таблицях 26, 27.

Таблиця Д18. Структури та відносні енергії Гіббса (ΔG , ккал/моль) конформерів ациклічної форми Alk1b.*

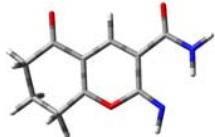
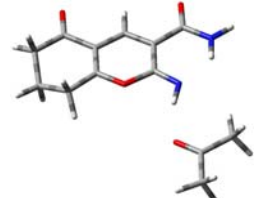
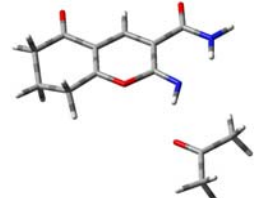
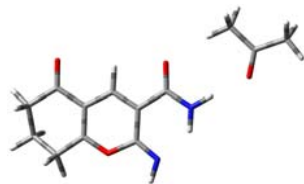
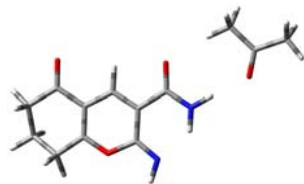
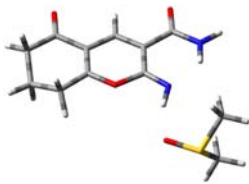
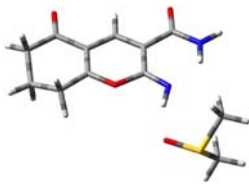
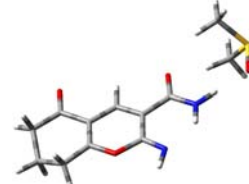
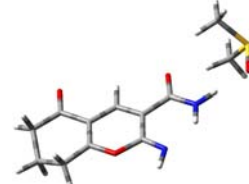
Середовище	Alk1b		
	Alk1b_1	Alk1b_2	Alk1b_3
			
Вакуум	0.004	дублює Alk1b_1	0

*Структура та відносна стабільність 1:1 комплексів Alk1b з ДМСО у вакуумі та РСМ/ДМСО наведені у Таблицях 26, 27.

Таблиця Д19. Структури та відносні енергії Гіббса (ΔG , ккал/моль) конформерів циклічної форми Alk2.

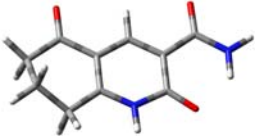
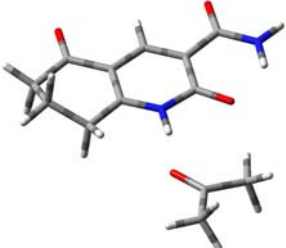

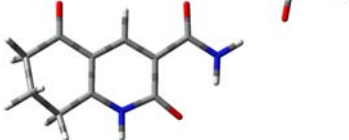
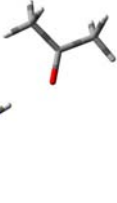


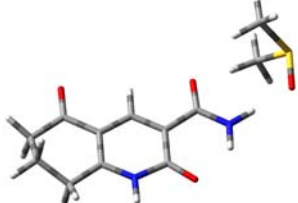

Середовище	Alk2			
	Alk2_1	Alk2_2	Alk2_3	Alk2_4
				
Вакуум	0	7.2	дублює Alk2_1	4.7

Таблиця Д20. Структури найбільш стабільних конформерів циклічної форми Alk2 та 1:1 комплексів з ДМСО та ацетоном утворених іміно- та амідною групами циклічної форми Alk2.


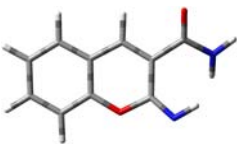
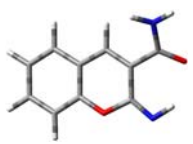


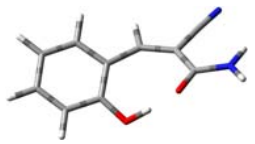
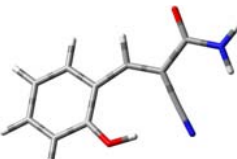
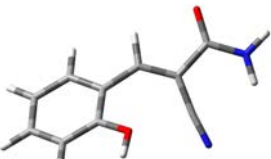
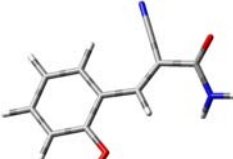
	РСМ/ДМСО	+ацетон (NH)	+ацетон (NH) РСМ/ацетон	+ацетон (CONH ₂)	+ацетон (CONH ₂) РСМ/ацетон	+ДМСО (NH)	+ДМСО (NH) РСМ/ДМСО	+ДМСО (CONH ₂)	+ДМСО (CONH ₂) РСМ/ДМСО
Alk2_1									

*Конформери Alk2_2, Alk2_3 та Alk2_4 не розраховувалися в усіх середовищах.

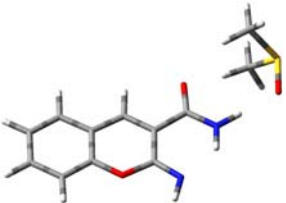
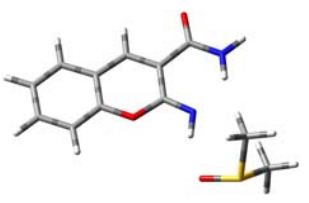
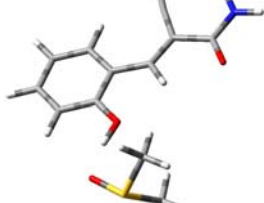
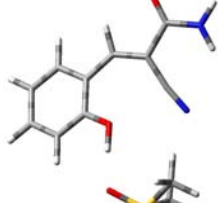
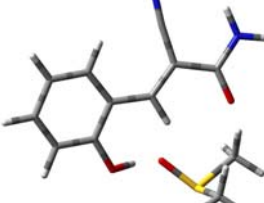
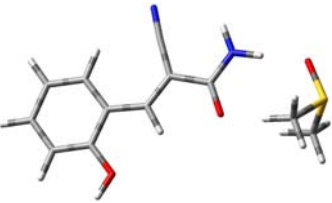

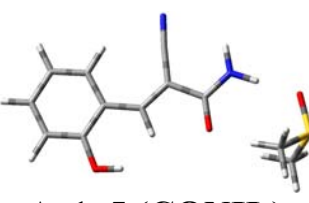
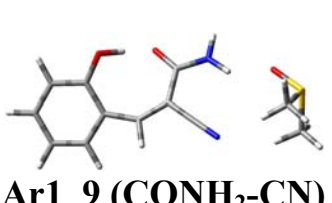
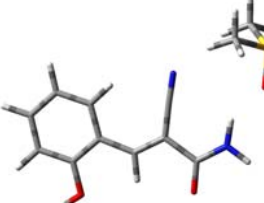
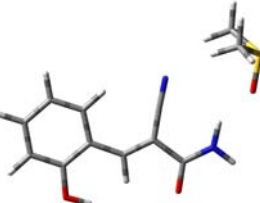
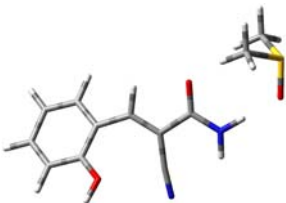
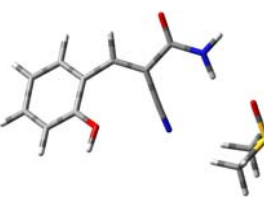
Таблиця Д21. Структури найбільш стабільних конформерів піридону **Alk3** та 1:1 комплексів з ДМСО та ацетоном утворених NH- та амідною групами піридону **Alk3**.

	Вакуум	PCM/ДМСО	+ацетон (NH)	+ацетон (NH) PCM/ацетон	+ацетон (CONH ₂)	+ацетон (CONH ₂) PCM/ацетон	+ДМСО (NH)	+ДМСО (NH) PCM/ДМСО	+ДМСО (CONH ₂)	+ДМСО (CONH ₂) PCM/ДМСО
Alk3_1										

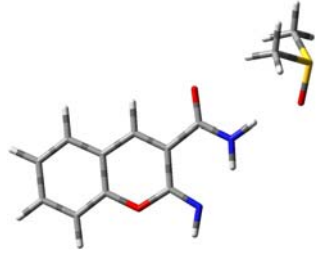
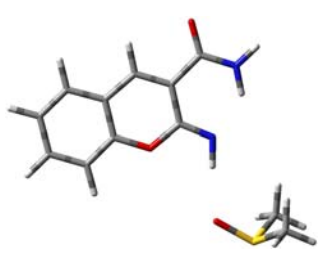
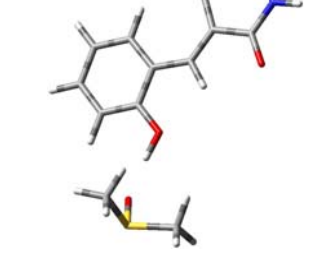
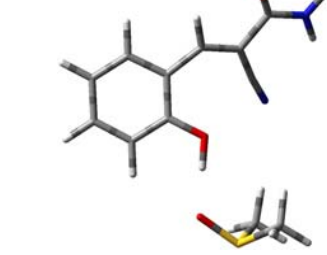
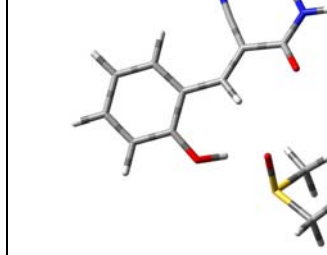
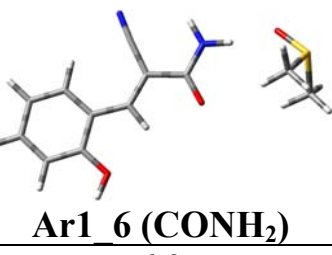
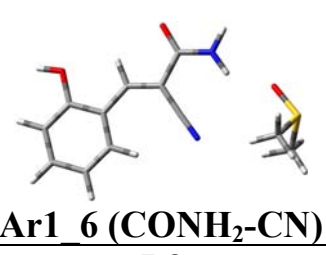
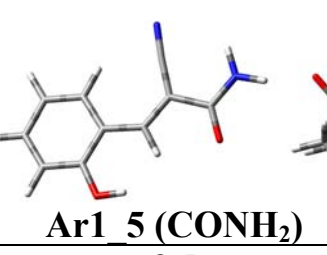
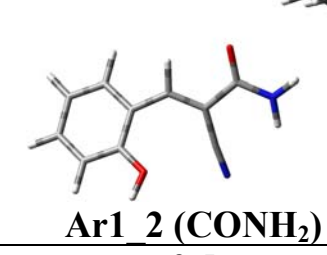
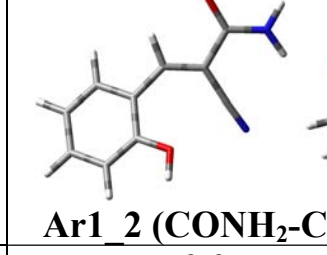
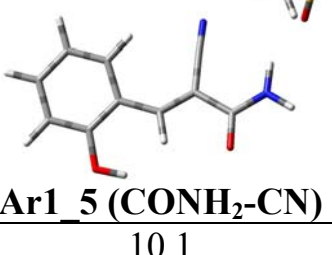
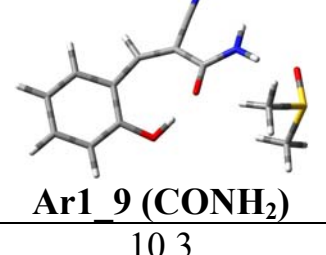
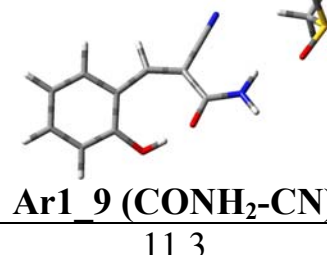
Таблиця Д22. Відносна стабільність можливих конформерів циклічної **Ar2** та ациклічної **Ar1** форм у вакуумі (ΔG , ккал/моль).

				
Ar2_1	Ar2_2	Ar2_4	Ar1_6	Ar1_5
0	8.6	8.3	11.3	12.1
				
Ar1_9	Ar1_1	Ar1_2	Ar1_8	
12.5	13.4	13.9	16.3	

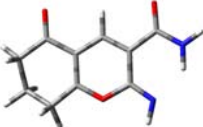
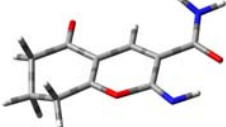
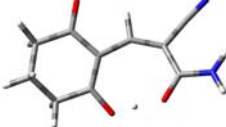

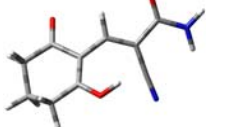
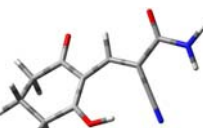

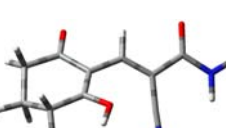
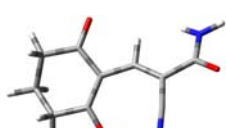
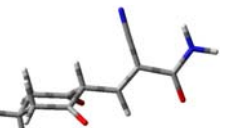
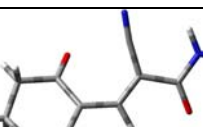
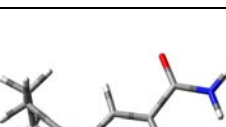

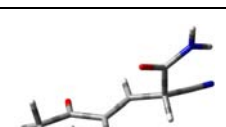
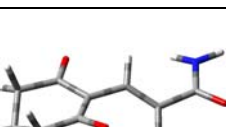
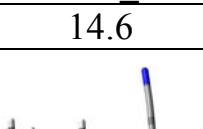
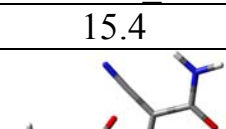
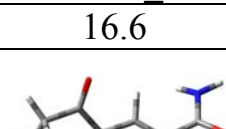
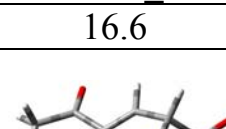
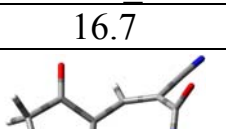
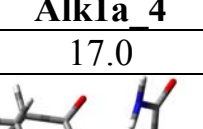
Таблиця Д23. Відносна стабільність 1:1 комплексів з ДМСО утворених гідрокси-, іміно- та амідною групами можливих конформерів циклічної (**Ar2**) та ациклічної (**Ar1**) форм у вакуумі (ΔG , ккал/моль).

 Ar2_1 (CONH₂)	 Ar2_1 (NH)	 Ar1_6 (OH)	 Ar1_2 (OH)	 Ar1_5 (OH)
0	3.3	6.2	7.9	8.9
 Ar1_6 (CONH₂)	 Ar1_9 (CONH₂)	 Ar1_5 (CONH₂)	 Ar1_9 (CONH₂-CN)	 Ar1_6 (CONH₂-CN)
10.4	10.7	11.1	11.5	12.0
 Ar1_5 (CONH₂-CN)	 Ar1_2 (CONH₂)	 Ar1_2 (CONH₂-CN)		
12.2	12.9	14.3		

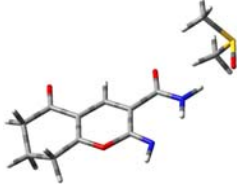

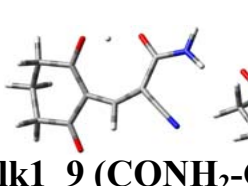

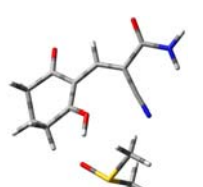
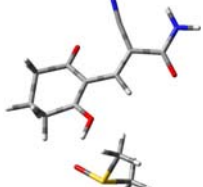
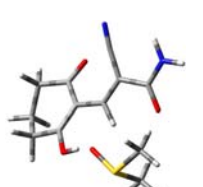

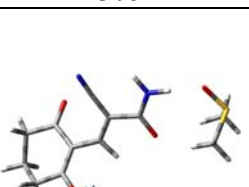
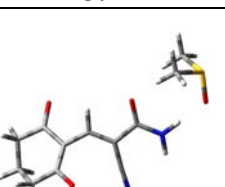
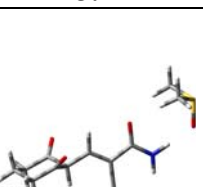
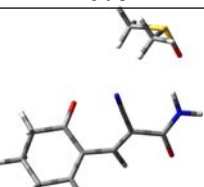
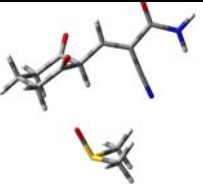
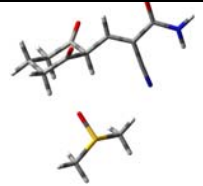
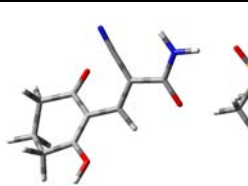
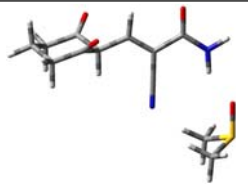
Таблиця Д24. Відносна стабільність 1:1 комплексів з ДМСО утворених гідрокси-, іміно- та амідною групами можливих конформерів циклічної (**Ar2**) та ациклічної (**Ar1**) форм у РСМ/ДМСО (ΔG , ккал/моль).

 Ar2_1 (CONH₂)	 Ar2_1 (NH)	 Ar1_6 (NH)	 Ar1_2 (OH)	 Ar1_5 (OH)
0	0.8	3.0	5.3	5.6
 Ar1_6 (CONH₂)	 Ar1_6 (CONH₂-CN)	 Ar1_5 (CONH₂)	 Ar1_2 (CONH₂)	 Ar1_2 (CONH₂-CN)
6.3	7.8	8.5	9.5	9.9
 Ar1_5 (CONH₂-CN)	 Ar1_9 (CONH₂)	 Ar1_9 (CONH₂-CN)		
10.1	10.3	11.3		

Таблиця Д25. Відносна стабільність можливих конформерів циклічної (**Alk2**) та ациклічної (**Alk1**, **Alk1a**, **Alkb**) форм у вакуумі (ΔG , ккал/моль).

 Alk2_1	 Alk2_4	 Alk1_9	 Alk2_2	 Alk1_1
0	4.7	5.8	7.2	11.0
 Alk1_3	 Alk1_5	 Alk1_2	 Alk1_7	 Alk1a_3
11.2	13.0	13.1	13.4	13.8
 Alk1_6	 Alk1a_2	 Alk1b_1	 Alk1b_2	 Alk1_4
14.6	15.4	16.6	16.6	16.7
 Alk1a_4	 Alk1a_1	 Alk1_8	 Alk1b_3	 Alk1_10
17.0	17.3	17.9	18.6	22.9
 Alk1a_5				
24.2				

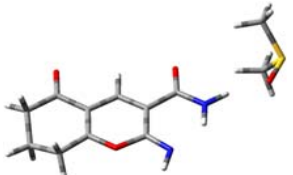

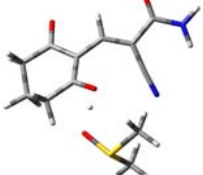
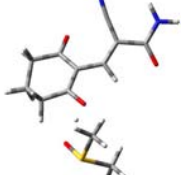
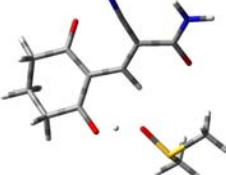
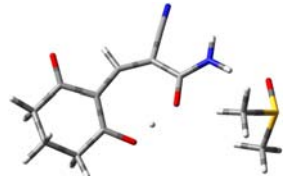
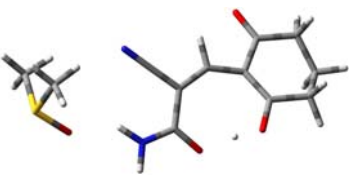
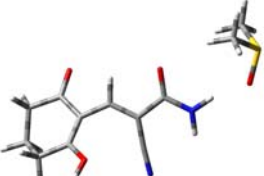
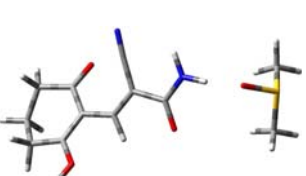
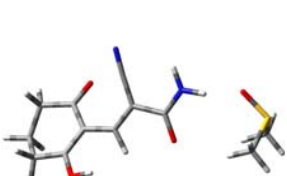
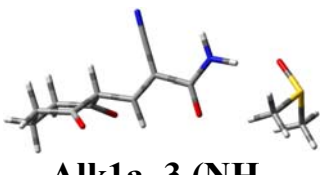
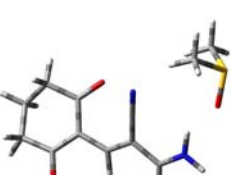
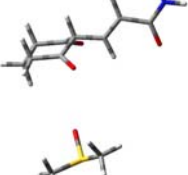
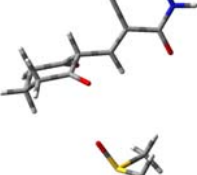
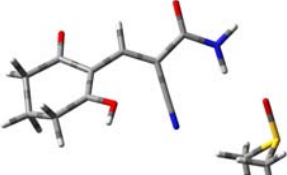
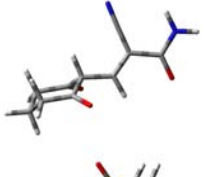
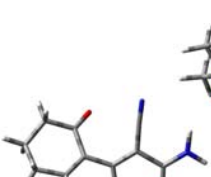
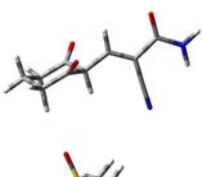
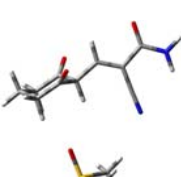
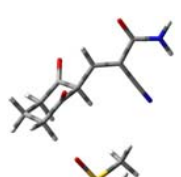
Таблиця Д26. Відносна стабільність 1:1 комплексів з ДМСО утворених гідрокси-, іміно- та амідною групами можливих конформерів циклічної (**Alk2**) та ациклічної (**Alk1**, **Alk1a**, **Alk1b**) форм у вакуумі (ΔG , ккал/моль).

 Alk2 1 (CONH₂)	 Alk2 3 (NH)	 Alk1_9 (CONH₂-CN)	 Alk1_9 (CONH₂)
0	2.2	4.0	4.8
 Alk1 2 (OH)	 Alk1 6 (OH)	 Alk1 5 (OH)	 Alk1 9 (OH)
5.0	8.2	8.4	10.6
 Alk1 5 (CONH₂)	 Alk1 2 (CONH₂)	 Alk1a 3 (NH-CONH₂)	 Alk1 5 (CONH₂-CN)
12.3	12.5	12.5	12.8
 Alk1a 3 (Ht-CN)	 Alk1a 2 (Ht-COc)	 Alk1 6 (CONH₂)	 Alk1a_3 (NH-CN)
13.4	14.0	14.3	14.4

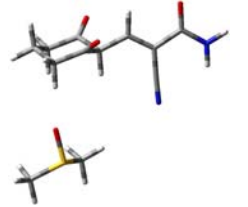
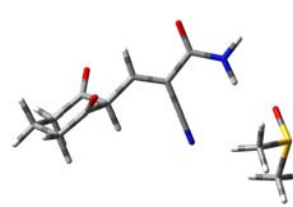
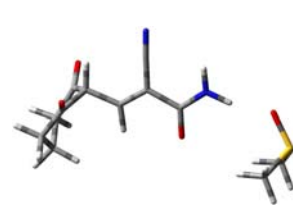
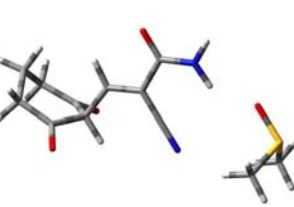
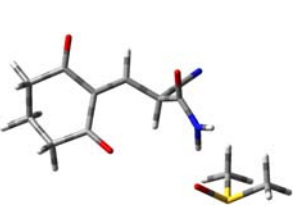
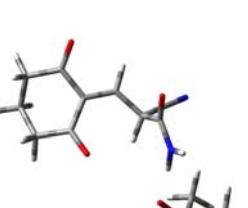
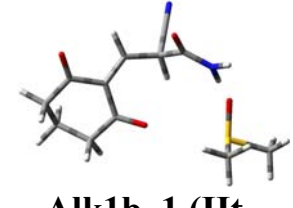
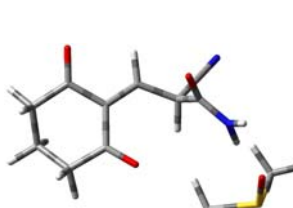
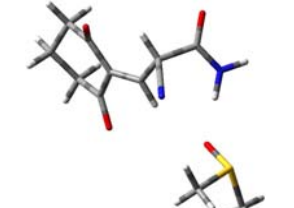
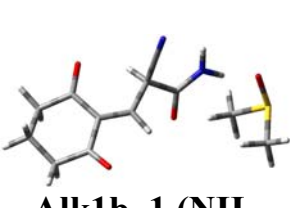
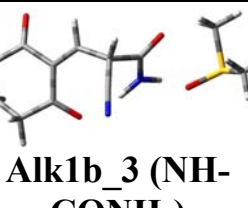
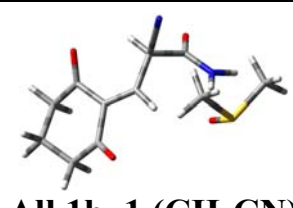
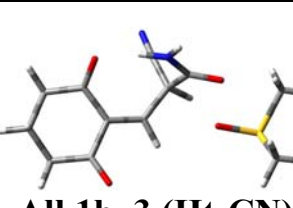

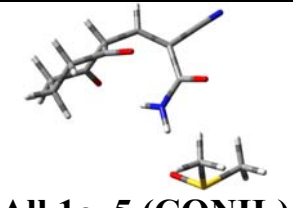
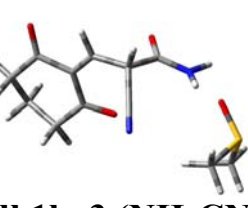
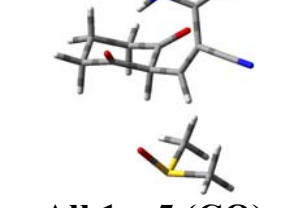
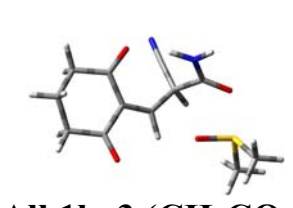
Продовження таблиці Д26

 Alk1_2 (CONH₂-CN) 14.5	 Alk1a_2 (CH-CONH₂) 15.1	 Alk1a_3 (CH-CONH₂) 15.2	 Alk1_6 (CONH₂-CN) 15.3
 Alk1b_1 (NH-CONH₂) 15.7	 Alk1a_2 (NH-CONH₂) 15.9	 Alk1a_2 (NH-CN) 16.5	 Alk1a_3 (CH-COc) 16.5
 Alk1b_1 (NH-CN) 16.5	 Alk1b_1 (CH-CN) 17.4	 Alk1b_1 (CH-COc) 17.5	 Alk1b_1 (Ht-CO+N CONH₂) 17.9
 Alk1b_3 (NH-CONH₂) 17.9	 Alk1b_1 (Ht-COc) 18.5	 Alk1b_3 (CH-COc) 19.5	 Alk1b_3 (Ht-CONH₂) 19.8
 Alk1b_3 (NH-CN) 19.8	 Alk1a_5 (CONH₂) 22.0	 Alk1a_5 (CO) 23.9	

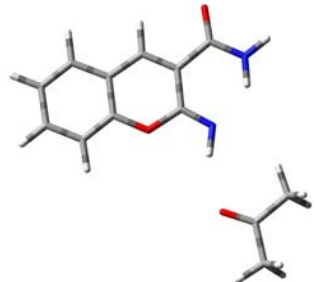
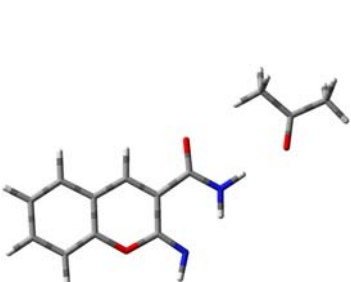
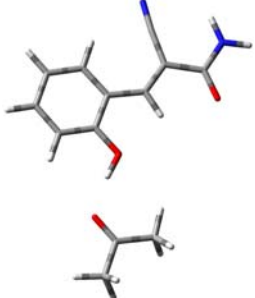
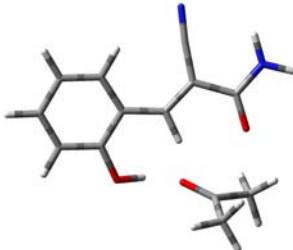
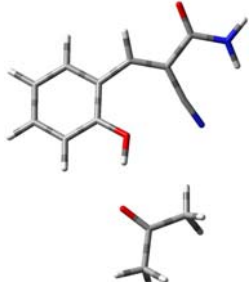
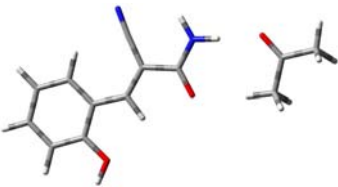

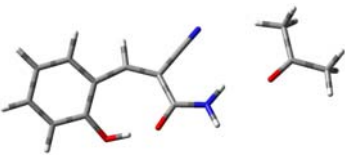

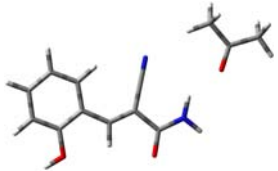
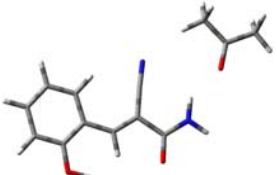
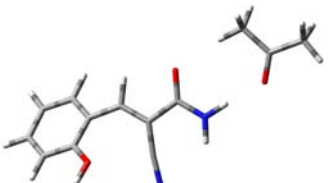
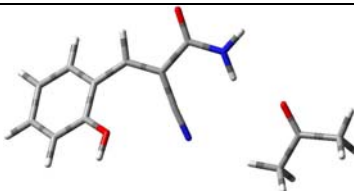
Таблиця Д27. Відносна стабільність 1:1 комплексів з ДМСО утворених гідрокси-, іміно- та амідною групами можливих конформерів циклічної (**Alk2**) та ациклічної (**Alk1**, **Alk1a**, **Alk1b**) форм у РСМ/ДМСО (ΔG , ккал/моль).

 Alk2_1 (CONH₂) 0	 Alk2_3 (NH) 0.5	 Alk1_2 (OH) 1.3	 Alk1_6 (OH) 1.6	 Alk1_5 (OH) 5.0
 Alk1_9 (CONH₂) 5.3	 Alk1_9 (CONH₂-CN) 7.3	 Alk1_2 (CONH₂) 7.5	 Alk1_6 (CONH₂) 7.8	 Alk1_5 (CONH₂) 8.3
 Alk1a_3 (NH-CONH₂) 8.3	 Alk1_6 (CONH₂-CN) 8.6	 Alk1a_3 (CH-COc) 9.5	 Alk1a_2 (CH-CONH₂) 9.5	 Alk1_2 (CONH₂-CN) 9.5
 Alk1a_3 (CH-CONH₂) 9.6	 Alk1_5 (CONH₂-CN) 9.7	 Alk1a_2 (Ht-CN-COc) 9.8	 Alk1a_3 (Ht-CN) 9.8	 Alk1a_2 (Ht-CN) 10.6

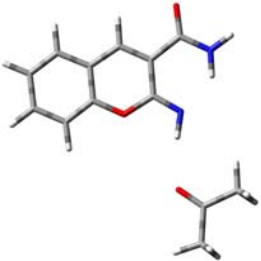
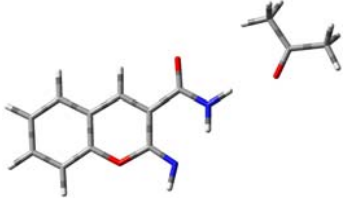
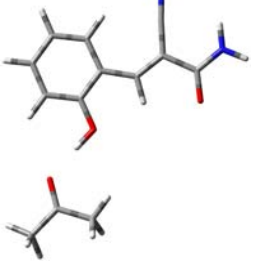
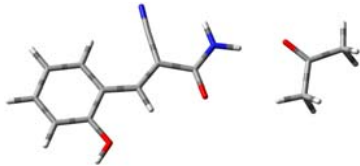
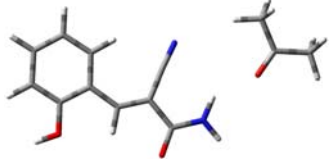
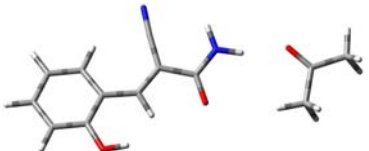
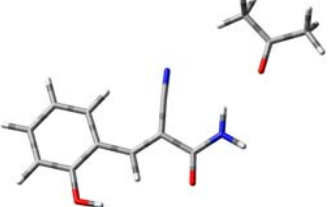
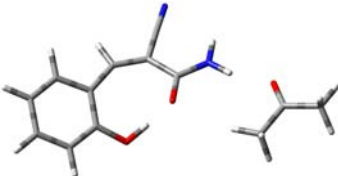
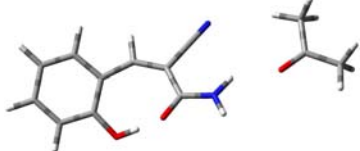
Продовження таблиці Д27

				
Alk1a_2 (Ht-COc) 10.6	Alk1a_3 (NH-CN) 10.7	Alk1a_2 (NH-CONH₂) 11.7	Alk1a_2 (NH-CN) 12.1	Alk1b_1 (NH-CN) 12.4
				
Alk1b_1 (Ht-CN) 12.7	Alk1b_1 (Ht-CO+N CONH₂) 13.5	Alk1b_1 (Ht-COc) 13.5	Alk1b_1 (CH-COc) 13.6	Alk1b_1 (NH-CONH₂) 13.7
				
Alk1b_3 (NH-CONH₂) 14.7	Alk1b_1 (CH-CN) 14.8	Alk1b_3 (Ht-CN) 16.5	Alk1b_3 (Ht-CONH₂) 16.6	Alk1a_5 (CONH₂) 16.7
				
Alk1b_3 (NH-CN) 17.1	Alk1a_5 (CO) 17.2	Alk1b_3 (CH-COc) 17.3		

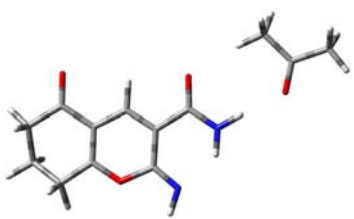
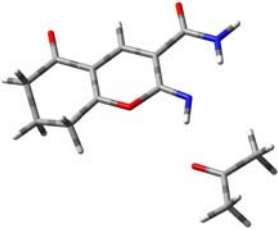
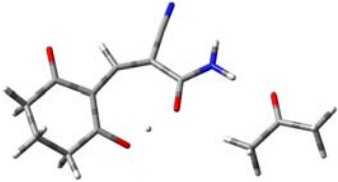
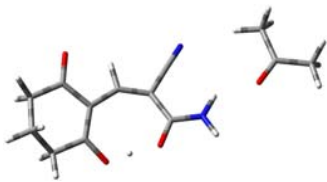
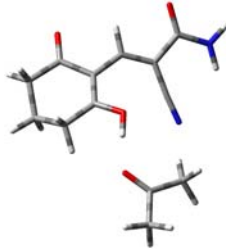
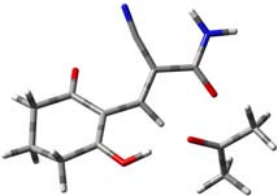
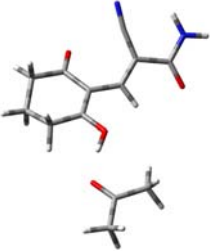
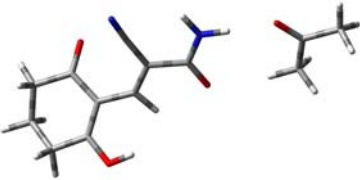
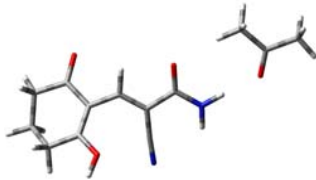
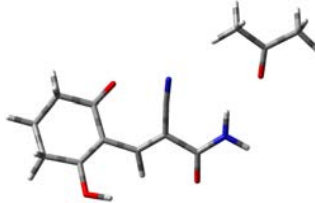
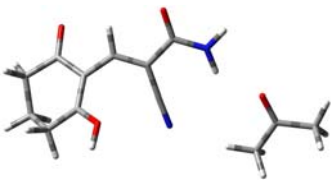
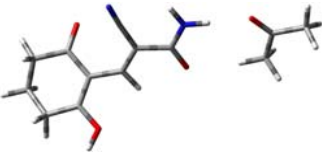
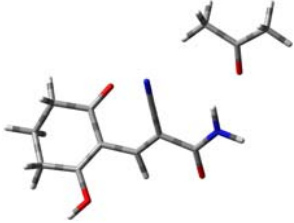
Таблиця Д28. Відносна стабільність 1:1 комплексів з ацетоном утворених гідрокси-, іміно- та амідною групами можливих конформерів циклічної (**Ar2**) та ациклічної (**Ar1**) форм у вакуумі (ΔG , ккал/моль).

				
Ar2_1 (NH)	Ar2_1 (CONH₂)	Ar1_6 (OH)	Ar1_5 (OH)	Ar1_2 (OH)
0	0.5	7.7	9.1	10.1
				
Ar1_6 (CONH₂)	Ar1_9 (CONH₂)	Ar1_9 (CONH₂-CN)	Ar1_5 (CONH₂)	Ar1_6 (CONH₂-CN)
10.7	10.9	11.0	11.3	11.8
				
Ar1_5 (CONH₂-CN)	Ar1_2 (CONH₂)	Ar1_2 (CONH₂-CN)		
11.9	13.3	13.8		

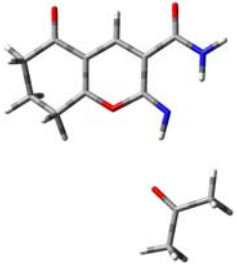
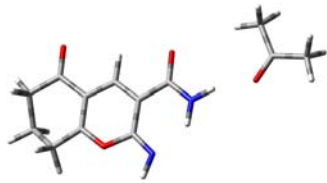
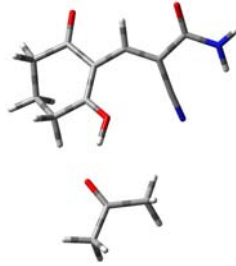
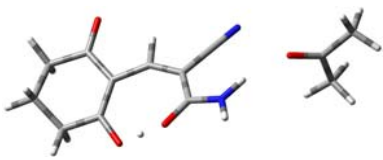
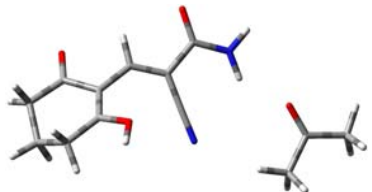
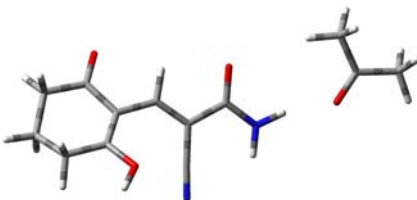
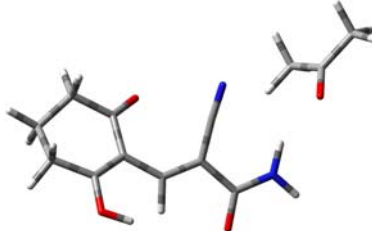
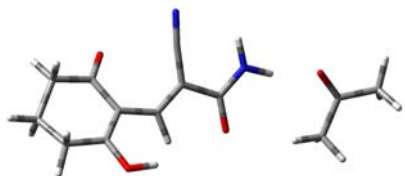
Таблиця Д29. Відносна стабільність 1:1 комплексів з ацетоном утворених гідрокси-, іміно- та амідною групами можливих конформерів циклічної (**Ar2**) та ациклічної (**Ar1**) форм у PCM/ацетон (ΔG , ккал/моль).

				
Ar2_1 (NH)	Ar2_1 (CONH₂)	Ar1_6 (OH)	Ar1_6 (CONH₂)	Ar1_6 (CONH₂-CN)
0	0.2	4.9	6.9	7.7
				
Ar1_5 (CONH₂)	Ar1_5 (CONH₂-CN)	Ar1_9 (CONH₂)	Ar1_9 (CONH₂-CN)	
8.8	9.8	10.5	10.8	

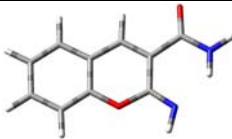

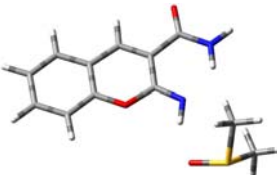

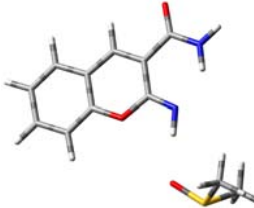
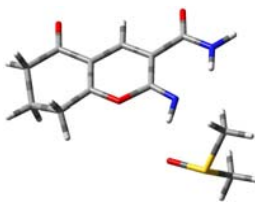
Таблиця Д30. Відносна стабільність 1:1 комплексів з ацетоном утворених гідрокси-, іміно- та амідною групами можливих конформерів циклічної (**Alk2**) та ациклічної (**Alk1**) форм у вакуумі (ΔG , ккал/моль).

 Alk2_1 (CONH₂)	 Alk2_1 (NH)	 Alk1_9 (CONH₂)	 Alk1_9 (CONH₂-CN)	 Alk1_2 (OH)
0	0.6	3.7	4.4	7.8
 Alk1_5 (OH)	 Alk1_6(OH)	 Alk1_5 (CONH₂)	 Alk1_2 (CONH₂)	 Alk1_5 (CONH₂-CN)
8.9	9.4	12.2	12.4	12.6
 Alk1_2 (CONH₂-CN)	 Alk1_6 (CONH₂)	 Alk1_6 (CONH₂-CN)		
13.2	14.2	14.6		

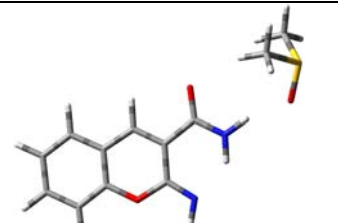
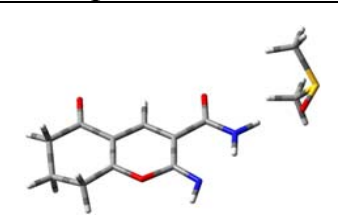
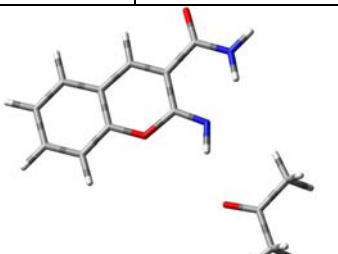
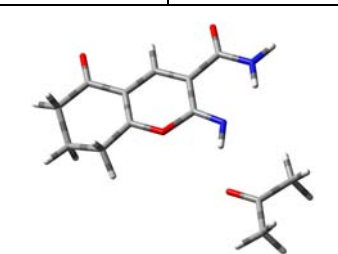
Таблиця Д31. Відносна стабільність 1:1 комплексів з ацетоном утворених гідрокси-, іміно- та амідною групами можливих конформерів циклічної (**Alk2**) та ациклічної (**Alk1**) форм у РСМ/ацетон (ΔG , ккал/моль).

 <p>Alk2_1 (NH)</p>	 <p>Alk2_3 (CONH₂)</p>	 <p>Alk1_2 (OH)</p>	 <p>Alk1_9 (CONH₂-CN)</p>
0	0.4	3.6	6.9
 <p>Alk1_2 (CONH₂-CN)</p>	 <p>Alk1_2 (CONH₂)</p>	 <p>Alk1_5 (CONH₂-CN)</p>	 <p>Alk1_5 (CONH₂)</p>
7.5	7.9	9.4	9.7

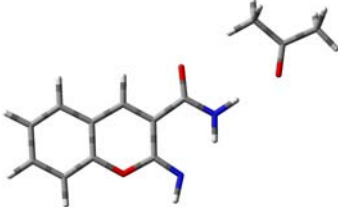
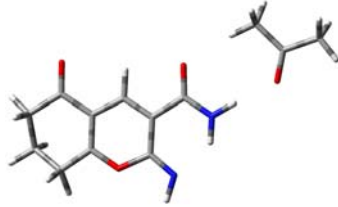
Таблиця Д32. Довжини внутрішньо- та міжмолекулярних взаємодій та оцінка їх енергій для найбільш стабільних конформерів циклічних структур **Ar2**, **Alk2** та їх 1:1 комплексів з ДМСО та ацетоном, утворених іміно- та амідною групами субстрату у вакуумі, РСМ/ДМСО та РСМ/ацетон.

Середовище	Зв'язок	Ar2 1		Alk2 1	
		<i>l</i> , Å	E, ккал/моль	<i>l</i> , Å	E, ккал/моль
					
Вакуум	N–H···N (внутрішньомол)	1.931	-6.8	1.955	-6.4
РСМ/ДМСО	N–H···N (внутрішньомол)	1.914	-7.7	1.940	-7.2
					
+ДМСО (NH)	N–H···N(=C) (внутрішньомол)	1.918	-7.2	1.945	-6.6
	N–H···O(=S) (міжмол)	2.043	-4.7	2.000	-5.2
	C–H···N(міжмол)	2.944	-0.7	2.833	-0.9
	C–H···N(міжмол)	2.773	-1.0	2.976	-0.6
	Усі взаємодії		-13.6		-13.3
	Міжмолекулярні взаємодії		-6.4		-6.6
					
+ДМСО (NH) РСМ/ДМСО	N–H···O(=S) (міжмол)	2.040	-4.6	1.994	-5.0
	N–H···N(=C) (внутрішньомол)	1.903	-7.5	1.929	-6.9
	Усі взаємодії		-12.0		-11.9
	Міжмолекулярні взаємодії		-4.6		-5.0

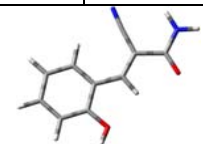
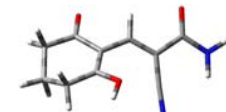
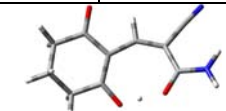
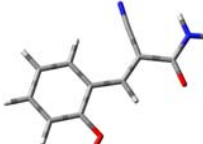
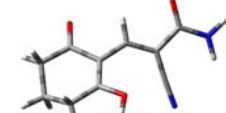
Продовження таблиці Д32

					
+ДМСО (CONH ₂) PCM/ДМСО	N–H···O(=S) (міжмол) (C=)O···H (міжмол) (C=)O···H (міжмол) N–H···N(=C) (внутрішньомол) Усі взаємодії Міжмолекулярні взаємодії	1.911 3.160 3.193 1.923	-5.9 -0.3 -0.3 -7.0 -13.6 -6.6	1.910 3.167 3.150 1.950	-5.9 -0.3 -0.3 -6.6 -13.1 -6.6
					
+ацетон (NH)	N–H···N (внутрішньомол) N–H···O (міжмол) C–H···N (міжмол) Усі взаємодії Міжмолекулярні взаємодії	1.916 2.152 2.782	-7.2 -3.7 -0.9 -11.7 -4.6	1.943 2.109 2.873	-6.6 -4.0 -0.8 -11.3 -4.7
+ацетон (NH) PCM/ацетон	N–H···O(=C) (міжмол) N–H···N(=C) (внутрішньомол) Усі взаємодії Міжмолекулярні взаємодії	2.139 1.903	-3.7 -7.4 -11.1 -3.7	2.105 1.930	-4.0 -6.9 -10.9 -4.0

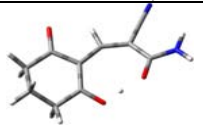
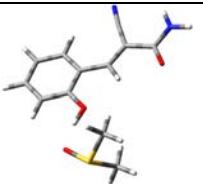
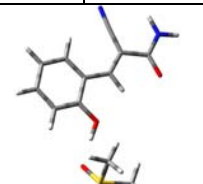
Продовження таблиці Д32

					
+ацетон (CONH ₂)	N–H···O(=C) (міжмол)	1.982	-5.0	1.978	-5.0
	(C=)O···H (міжмол)	2.342	-2.6	2.338	-2.6
	N–H···N(=C) (внутрішньомол)	1.944	-6.6	1.970	-6.2
	Усі взаємодії		-14.2		-13.8
	Міжмолекулярні взаємодії		-7.6		-7.6
+acetone (CONH ₂) PCM/ацетон	(C=)O···H (міжмол)	3.040	-0.5	3.058	-0.5
	N–H···O(=C) (міжмол)	2.009	-4.7	2.003	-4.8
	N–H···N(=C) (внутрішньомол)	1.923	-7.0	1.949	-6.6
	Усі взаємодії		-12.2		-11.9
	Міжмолекулярні взаємодії		-5.2		-5.3

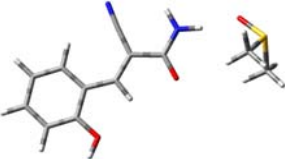
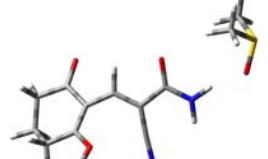
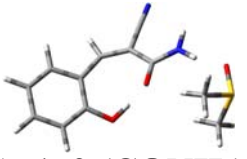
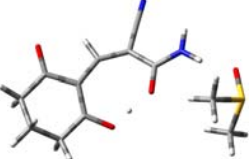
Таблиця Д33. Довжини внутрішньо- та міжмолекулярних взаємодій та оцінка їх енергій для найбільш стабільних конформерів циклічних структур **Ar1**, **Alk1** та їх 1:1 комплексів з ДМСО та ацетоном, утворених гідрокси- та амідною групами субстрату у вакуумі, РСМ/ДМСО та РСМ/ацетон.

Середовище	Зв'язок	Ar1		Зв'язок	Alk1	
		<i>l</i> , Å	E, ккал/моль		<i>l</i> , Å	E, ккал/моль
Вакуум						
		Ar1_6			Alk1_2	
	PhH...C(≡N)	2.378	-2.5	H-O...C(≡N)	2.799	-2.5
						
					Alk1_9	
				C-H...O(=C) O(-H)...O(=CNH ₂) Усі взаємодії	2.106 1.418	-6.5 -38.7 -45.2
РСМ/ДМСО						
		Ar1_6			Alk1_2	
	H-O...H(-C) PhH...C(≡N) Усі взаємодії	2.289 2.401	-4.3 -2.5 -6.8	H-O...C(≡N) Усі взаємодії	2.795	-2.7 -2.7

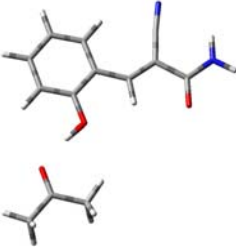
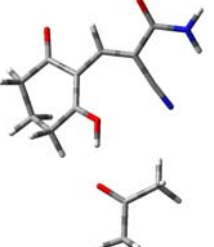
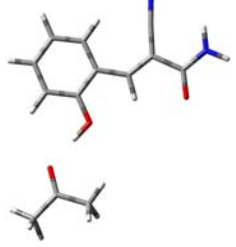
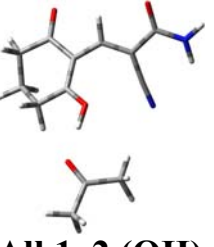
Продовження таблиці Д33

							
					Alk1_9		
					C-H...O(=C)	2.127	-6.2
					O(-H)...O(=CNH ₂)	1.406	-40.8
					Усі взаємодії		-47.0
					Ar1_6 (OH)		
					Alk1_2 (OH)		
+ДМСО (ОН)	PhH...C(≡N)	2.404	-2.3	O...C(≡N)	2.725	-3.0	
	PhO...HC (внутрішньомол)	2.287	-4.2	O-H...O(=S) (міжмол)	1.563	-19.2	
	O-H...O(=S)	1.644	-14.3	CH...O	2.607	-1.3	
	C-H...OPh	2.722	-1.1	CH...O	2.441	-1.9	
	C-H...OPh	2.723	-1.1				
	Усі взаємодії		-22.9	Усі взаємодії		-25.4	
Міжмолекулярні взаємодії		-16.4	Міжмолекулярні взаємодії		-22.4		
					Ar1_6 (OH)		
					Alk1_2 (OH)		
+ДМСО (ОН), PCM/ДМСО	(S=)O...HPh	2.648	-1.4	(C≡)N...H(CH ₂ S)	2.766	-0.9	
	O-H...O(=S)	1.606	-16.1	O-H...O(=S) (міжмол)	1.505	-24.4	
	H-O...HC (внутрішньомол)	2.289	-4.1	H-O...C(≡N) (внутрішньомол)	2.774	-2.7	
	(N≡)C...HPh (внутрішньомол)	2.401	-2.3				
	Усі взаємодії		-24.0	Усі взаємодії		-27.9	
Міжмолекулярні взаємодії		-17.6	Міжмолекулярні взаємодії		-25.3		

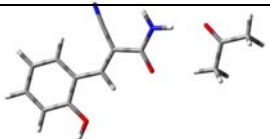
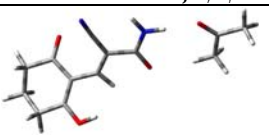
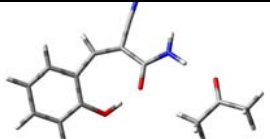
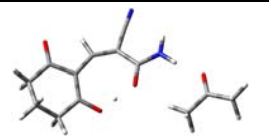
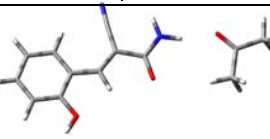
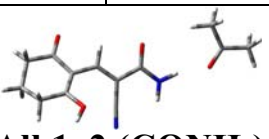
Продовження таблиці Д33

+DMCO (CONH ₂), PCM/DMCO		Ar1_6 (CONH₂)			Alk1_2 (CONH₂)	
	N-H...O(=S) (міжмол)	1.859	6.8	N-H...O(=S) (міжмол)	1.864	-6.7
	(C=)O...H (міжмол)	3.109	0.4	(C=)O...H (міжмол)	3.020	-0.5
	(C=)O...H (міжмол)	3.128	0.4	(C=)O...H (міжмол)	3.184	-0.3
	(H)O...H (внутрішньомол)	2.290	4.0	(H)O...C(≡N) (внутрішньомол)	2.805	-2.4
	(N≡)C...H(Ar) (внутрішньомол)	2.403	2.3			
	Усі взаємодії		Усі взаємодії		-9.9	
	Міжмолекулярні взаємодії		Міжмолекулярні взаємодії		-7.5	
		Ar1_9 (CONH₂)			Alk1_9 (CONH₂)	
	(C=)O...H(O) (внутрішньомол)	1.505	-25.4	N-H...O(=S) (міжмол)	1.808	7.9
	N-H...O(=S) (міжмол)	1.814	-7.8	(C=)O...H (міжмол)	2.958	0.6
	(C=)O...H (міжмол)	3.096	-0.4	(C=)O...H (міжмол)	2.922	0.6
	(C=)O...H (міжмол)	2.839	-0.8	(C=)O...H(O) (внутрішньомол)	1.386	41.6
				(C=)O...H (внутрішньомол)	2.162	5.5
	Усі взаємодії		Усі взаємодії		-56.1	
	Міжмолекулярні взаємодії		Міжмолекулярні взаємодії		-7.1	

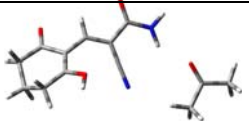
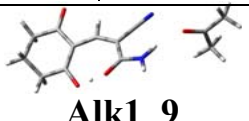
Продовження таблиці Д33

+ацетон (ОН)		Ar1_6 (OH)			Alk1_2 (OH)	
	PhH...C(≡N) (внутрішньомол)	2.389	-2.4	(H)O...C(≡N)	2.751	-2.8
PhO...HC (внутрішньомол)	2.293	-4.1	O-H...O (міжмол)	1.695	-11.5	
O-H...O(=C) (міжмол)	1.756	-9.3	C-H...N (міжмол)	2.490	-1.6	
Усі взаємодії		-15.8	Усі взаємодії		-15.9	
Міжмолекулярні взаємодії		-9.3	Міжмолекулярні взаємодії		-13.1	
+ацетон (ОН), PCM/ацетон		Ar1_6 (OH)			Alk1_2 (OH)	
	O-H...O(=C) (міжмол)	1.706	-11.0	O-H...O(=C) (міжмол)	1.633	-14.5
PhH...O(=C) (міжмол)	2.667	-1.3	(C≡N)...H(міжмол)	3.000	-0.5	
PhO...HC (внутрішньомол)	2.288	-4.1	(H)O...C(≡N) (внутрішньомол)	2.779	-2.6	
PhH...C(≡N) (внутрішньомол)	2.403	-2.3				
Усі взаємодії		-18.7	Усі взаємодії		-17.6	
Міжмолекулярні взаємодії		-12.3	Міжмолекулярні взаємодії		-15.0	

Продовження таблиці Д33

+ацетон (CONH ₂)		Ar1_6 (CONH₂)			Alk1_5 (CONH₂)	
	(CONH)H...O(=C) (міжмол)	1.932	-5.6	(CONH)H...O(=C) (міжмол)	1.923	-5.8
	(C=)O...H(CH ₂) (міжмол)	2.365	-2.4	(C=)O...H(CH ₂) (міжмол)	2.388	-2.3
	PhH...C(≡N) (внутрішньомол)	2.375	-2.5	(C=)O...H(C) (внутрішньомол)	2.279	-4.5
	Усі взаємодії		-10.5	(cycleC=)O...C(≡N) (внутрішньомол)	2.833	-2.3
	Міжмолекулярні взаємодії		-8.0	Усі взаємодії		-14.9
	Міжмолекулярні взаємодії		-8.0	Міжмолекулярні взаємодії		-8.1
+ацетон (CONH ₂)		Ar1_9 (CONH₂)			Alk1_9 (CONH₂)	
	(CONH)H...O(=C) (міжмол)	1.891	-6.2	(CONH)H...O(=C) (міжмол)	1.889	-6.3
	(C=)O...H(CH ₂) (міжмол)	2.461	-1.9	(C=)O...H(CH ₂) (міжмол)	2.508	-1.7
	(C=)O...H(O) (внутрішньомол)	1.511	-24.5	(C=)O...H(O) (внутрішньомол)	1.397	-39.7
	Усі взаємодії		-32.6	(cycleC=)O...H(C) (внутрішньомол)	2.122	-5.9
	Міжмолекулярні взаємодії		-8.1	Усі взаємодії		-53.6
	Міжмолекулярні взаємодії		-8.1	Міжмолекулярні взаємодії		-8.0
+ацетон (CONH ₂), PCM/ацетон		Ar1_6 (CONH₂)			Alk1_2 (CONH₂)	
	(CONH)H...O(=C) (міжмол)	1.958	-5.3	(CONH)H...O(=C) (міжмол)	1.934	-6.0
	(C=)O...H(CH ₂) (міжмол)	3.034	-0.5	(C=)O...H(CH ₂) (міжмол)	2.356	-2.8
	(H)O...H(C) (внутрішньомол)	2.290	-4.0	(H)O...C(≡N) (внутрішньомол)	2.810	-2.6
	Усі взаємодії		-12.1	Усі взаємодії		-11.4
	Міжмолекулярні взаємодії		-5.8	Міжмолекулярні взаємодії		-8.8
	Міжмолекулярні взаємодії		-5.8	Міжмолекулярні взаємодії		-8.8

Продовження таблиці Д33

+ацетон (CONH ₂), PCM/ацетон			 Alk1_2 (CONH₂-CN)	
		(CONH)H...O(=C) (міжмол) (C≡)N...H(CH ₂) (міжмол) (H)O...C(≡N) (внутрішньомол) Усі взаємодії Міжмолекулярні взаємодії	2.130 2.719 2.821	-3.8 -1.0 -2.4 -7.2 -4.8
			 Alk1_9 (CONH₂-CN)	
		(CONH)H...O(=C) (міжмол) (C≡)N...O(=C) (міжмол) (cycleC=)O...H(C) (внутрішньомол) (C=)O...H(O) (внутрішньомол) Усі взаємодії Міжмолекулярні взаємодії	1.984 3.394 2.142 1.394	-5.1 -0.8 -5.7 -40.2 -51.8 -5.9