

*На правах рукописи*



**Асмаа Ибрагим Абуэльфетух Эльтантави**

**СИНТЕЗ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ЛАКТОНА  
ТРИАЦЕТОВОЙ КИСЛОТЫ ЧЕРЕЗ ОБРАЗОВАНИЕ  
КАРБАМОИЛИРОВАННЫХ ЕНАМИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Саратов – 2019

Работа выполнена на кафедре органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» (г. Екатеринбург)

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор  
Сосновских Вячеслав Яковлевич

**Официальные оппоненты:** Глушков Владимир Александрович,  
доктор химических наук, доцент, Пермский  
государственный национальный исследова-  
тельский университет, профессор кафедры  
фармакологии и фармации;  
Гринёв Вячеслав Сергеевич, кандидат  
химических наук, доцент, Саратовский  
государственный университет имени Н.Г.  
Чернышевского, доцент кафедры  
органической и биорганической химии

**Ведущая организация:** Институт органического синтеза имени  
И.Я. Постовского Уральского отделения  
Российской академии наук ФАНО России

Защита состоится 19 июня 2019 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.243.07 ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, Институт химии.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» (410012, г. Саратов, ул. Университетская, д. 42) и на сайте <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/d-212-243-07/kandidatskaya-dissertaciya-eltantavi-asmaa-ibragim>

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор химических наук



Русанова Т.Ю.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Использование растительной биомассы в качестве возобновляемого ресурса для получения ценных органических продуктов является важным направлением для развития современного общества. Один из возможных подходов, который позволяет добиться этой цели, включает использование полифункциональных субстратов, получаемых путем переработки углеводов и выступающих в качестве удобных билдинг-блоков для органического синтеза. Большое значение в этом плане имеют производные фурана, однако в последнее время стали появляться работы, посвященные пиронам, выделяемым из природных углеводов, которые оказались не менее ценными билдинг-блоками, чем фураны. Среди этих веществ благодаря своей доступности и химическим свойствам выделяется лактон триацетовой кислоты (4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он), который может быть отнесен как к ряду 2-пиронов, так и 4-пиронов. В настоящее время его все чаще рассматривают в качестве биопривилегированной структуры и потенциального “соединения-платформы”, которое можно получать как с помощью химических, так и биологических методов. Возможность получения разнообразных ценных продуктов из углеводов, в том числе и в промышленных масштабах, стимулирует активное изучение лактона триацетовой кислоты.

В отличие от многочисленных реакций этого лактона с электрофильными реагентами, при которых цикл сохраняется, его нуклеофильные реакции почти всегда сопровождаются раскрытием пиранового кольца и характеризуются образованием как ациклических, так и циклических продуктов. Однако, несмотря на то, что 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он исследуется с 1891 г., это направление не получило должного внимания. Актуальность работы заключается в том, что в ней впервые в практику органического синтеза вводятся ациклические производные лактона триацетовой кислоты, которые благодаря своей полифункциональности оказались высокоактивными билдинг-блоками для построения различных гетероциклических систем.

**Цель диссертационной работы.** Разработка эффективных методов трансформации лактона триацетовой кислоты как биопривилегированной структуры через стадию образования высокоактивных карбамоилированных енаминонов в разнообразные азаетероциклические структуры, представляющие дальнейший интерес в качестве биологически активных соединений и для дизайна новых материалов. Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- Синтез карбамоилированных енаминонов на основе реакции лактона триацетовой кислоты с аминами.
- Исследование взаимодействия енаминонов с нуклеофильными реагентами, такими как гидразины и гидроксилламин.
- Изучение реакций карбамоилированных енаминонов с моноэлектрофильными реагентами, такими как ДМА-ДМФА и альдегиды, а также с хромоном как биелектрофилами.

– Определение влияния заместителей в структуре енаминонов, а также природы реагентов, на селективность протекания данных трансформаций.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы:**

– Найден новый способ превращения лактона триацетовой кислоты в азагетероциклические и поликарбонильные соединения через стадию раскрытия пиринового кольца.

– Показано, что карбамоилированные енаминоны взаимодействуют с бинуклеофильными реагентами по фрагменту енаминона с атакой по атому С-5 и образованием амидов гетарилуксусных кислот.

– Обнаружено, что 5-амино-3-оксогекс-4-енамиды взаимодействуют как 1,5-С,N-бинуклеофилы с альдегидами и диметилацеталем диметилформамида с образованием *транс*-2,3-дигидро-4-пиридонов и 4-пиридонов соответственно.

– Осуществлен синтез ранее труднодоступных CF<sub>3</sub>-замещенных 2,3-дигидро-4-пиридонов на основе реакции фторсодержащих 5-амино-3-оксогекс-4-енамидов с альдегидами. Введение трифторметильной группы в структуру 2,3-дигидропиридонов приводит к увеличению их СН-кислотности, в результате чего данные соединения подвергаются енолизации и эписмеризации.

– Найдено, что карбамоилированные енаминоны как 1,3-С,N-динуклеофилы региоселективно реагируют с 3-замещенными хромонами с образованием 2-пиридонов и хромено[4,3-*b*]пиридин-2,5-дионов.

**Практическая значимость работы.** В работе предложен эффективный синтез карбамоилированных енаминонов из доступного лактона триацетовой кислоты и аминов, что открывает доступ к разнообразным 5- и 6-членным азагетероциклическим системам. Разработан одnoreакторный метод получения амидов гетарилуксусных кислот напрямую из лактона триацетовой кислоты без выделения промежуточных 5-амино-3-оксогекс-4-енамидов. Осуществлен региоселективный синтез пиразолов, изоксазолинов и изоксазолов, а также целого ряда 2,3-дигидропиридонов, представляющих интерес для медицинской химии.

**Методы исследования.** В работе были использованы современные методы органического синтеза и представления о реакционной способности органических соединений. Все вновь полученные соединения охарактеризованы необходимым набором физико-химических (температуры плавления, элементный анализ) и спектральных данных (ЯМР и ИК спектры).

**Достоверность полученных данных** обеспечивалась использованием современных методов синтеза и анализа органических соединений, а также хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах Центра коллективного пользования Уральского федерального университета, Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов и Лаборатории спектральных методов исследования ИОС УрО РАН.

**На защиту выносятся следующие результаты исследований:**

- Синтез 5-амино-3-оксогекс-4-енамидов (карбамоилированных енаминов) на основе взаимодействия лактона триацетовой кислоты с аминами.
- Взаимодействие карбамоилированных енаминов с нуклеофильными реагентами для получения амидов гетарилуксусных кислот.
- Реакции енаминов с ДМА-ДМФА и ароматическими альдегидами, а также структурные особенности дигидропиридонов.
- Трансформации 5-амино-3-оксогекс-4-енамидов с 3-замещенными хромонами.

**Личный вклад соискателя** состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных, постановке практических задач, планировании и проведении синтетических работ. Автор принимал участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций, представлении результатов на научных конференциях.

**Апробация работы.** Материалы работы представлены на российских и международных конференциях: Российская молодежная научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2017 г., 2018 г.), Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2017 г., 2018 г.), The International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (Киото, Япония, 2018 г.).

**Публикации.** Основное содержание исследования опубликовано в 4 статьях и в 5 тезисах докладов научных конференций международного и российского уровней.

**Структура диссертации.** Диссертация изложена на 125 страницах, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и приложения. Библиографический список цитируемой литературы включает 163 наименования.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю, д.х.н., профессору Сосновских Вячеславу Яковлевичу; глубокую и искреннюю благодарность к.х.н., доценту Обыденнову Дмитрию Львовичу за всестороннее содействие в выполнении этой работы; сотрудникам и аспирантам секции органической химии Института естественных наук и математики УрФУ за множество ценных советов и рекомендаций. Автор благодарен сотрудникам Группы элементного анализа и Лаборатории спектральных методов исследования ИОС УрО РАН, а также сотрудникам лаборатории Комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов за выполнение ЯМР и ИК спектроскопических исследований. Финансирование диссертационной работы проводилось при поддержке Российского научного фонда (проект № 18-13-00186).

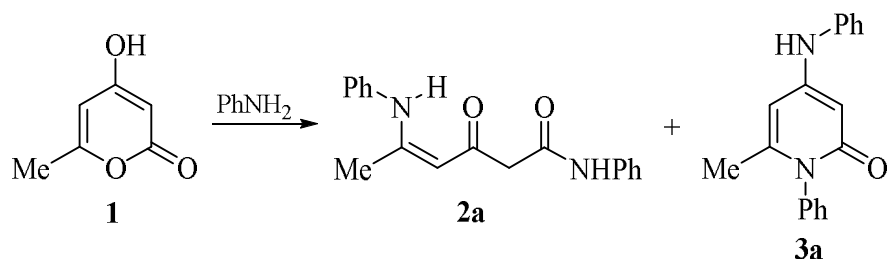
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении кратко сформулированы актуальность, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы. Вторая глава представляет собой обзор литературы по методам синтеза и химическим свойствам лактона триацетовой кислоты (4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он). В третьей главе обсуждаются разработанные в диссертации методы синтеза азотсодержащих гетероциклов на основе лактона триацетовой кислоты. Четвертая глава содержит описания экспериментальных методик, физические и спектральные характеристики всех синтезированных соединений. Приложение включает ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектры наиболее характерных структур.

### 3.1. Синтезы на основе лактона триацетовой кислоты

Взаимодействие пиранов с первичными аминами протекает через ациклические поликарбонильные интермедиаты. Ранее были выделены несколько карбамоилированных енаминонов **2** в качестве побочных продуктов в реакции лактона **1** с аминами при мольном соотношении 1:1 в кипящем толуоле (без указания выхода).

Приступая к более подробному изучению химических свойств лактона триацетовой кислоты **1**, в качестве модельной реакции мы выбрали реакцию с анилином. В условиях, описанных в работе Кастилло (кипячение в толуоле в течение 1 ч), енаминон **2a** был получен с выходом всего 3%. Кроме того, при неполной конверсии исходного лактона **1** были обнаружены следы аминопиридоны **3a**. Увеличив количество амина и немного снизив температуру реакции, выход енаминона **2a** удалось поднять до 33%. При проведении реакции в кипящем *n*-BuOH образовывался только пиридон **3a** (выход 32%), а в кипящем EtOH – енаминон **2a** с выходом 20%. При нагревании в апротонных полярных растворителях (ацетонитрил, диоксан) целевой продукт **2a** выделяли с выходами 21–40%. При комнатной температуре в ацетонитриле реакция вообще не идет, однако при нагревании без растворителя выход енаминона **2a** увеличивался до 52%. При этом пиридон **3a** был получен в чистом виде с выходом 14% путем перекристаллизации. Изменяя температуру и количество амина, выход енаминона **2a** удалось увеличить до 69%. Оптимальными оказались следующие условия: 5 эквивалентов анилина, 80 °C, 6 ч (метод А).



Применив метод А для других ароматических аминов, енаминоны **2a–d** были получены с выходами 40–84%. Наибольшие выходы наблюдались для аминов с электронодонорными заместителями в ароматическом кольце. Когда использовали *o*- или *n*-анизидины, реакция проходила за более короткий промежуток времени (4 ч), а енаминоны **2b,c** образовывались с выходом 72–84%. Интересно отметить, что *o*-анизидин дает енаминон **2c** с самым высоким выходом (84%), что может быть связано со стерическими затруднениями при конкурирующей циклизации в соответствующий пиридон **3c**.

Для анилинов с электроноакцепторными заместителями требовались более жесткие условия. Так, взаимодействие лактона **1** с 4-броманилином протекало при 120 °С в течение 4 ч и давало продукт **2d** с выходом 40%, в то время как 4-нитроанилин в реакцию вообще не вступал. Неочищенные енаминоны **2a–d** содержали примеси соответствующих пиридонов **3**, которые можно легко отделить и получить в чистом виде путем перекристаллизации или флеш-хроматографии.

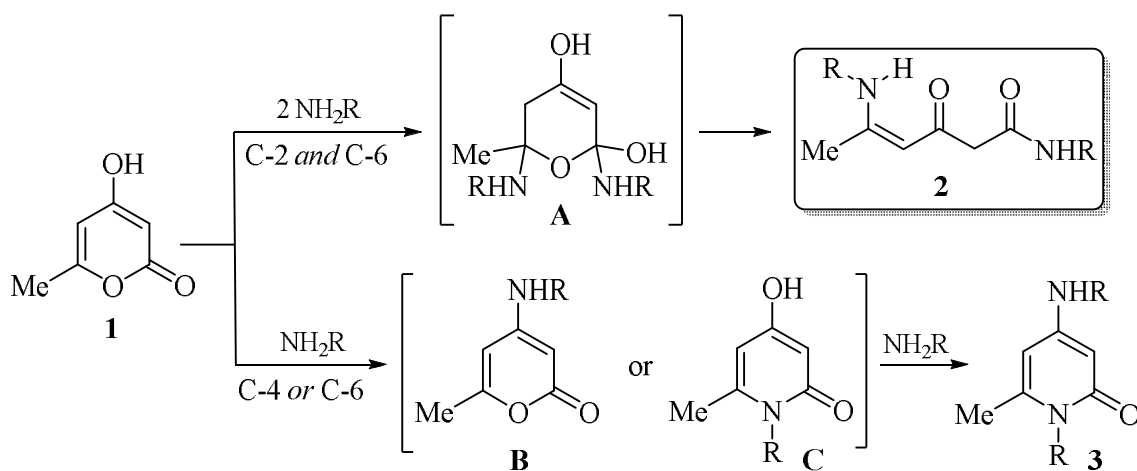
С алифатическими аминами реакция в условиях метода А (без растворителя при 80 °С) приводила к образованию смеси продуктов, что усложняло процесс выделения и уменьшало выход енаминона (например, 33% для **2f**). При комнатной температуре выход енаминона **2f** составил всего 18%, что, вероятно, связано с неполной конверсией лактона **1**. Оказалось, что в случае алифатических аминов использование EtOH в качестве растворителя (метод В) позволяет получить желаемые енаминоны **2e–g** с высокими выходами и высокой селективностью.

| R                                                | Енамид    | Метод | Условия     | Z/E     | Выход (%) |
|--------------------------------------------------|-----------|-------|-------------|---------|-----------|
| Ph                                               | <b>2a</b> | A     | 80 °С, 6 ч  | 97 : 3  | 69        |
| 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | <b>2b</b> | A     | 80 °С, 4 ч  | 91 : 9  | 72        |
| 2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | <b>2c</b> | A     | 80 °С, 4 ч  | 100 : 0 | 84        |
| 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | <b>2d</b> | A     | 120 °С, 4 ч | 87 : 13 | 40        |
| Bn                                               | <b>2e</b> | B     | Δ, 4 ч      | 96 : 4  | 98        |
| <i>n</i> -Bu                                     | <b>2f</b> | B     | Δ, 4 ч      | 100 : 0 | 90        |
| <i>n</i> -Octyl                                  | <b>2g</b> | B     | Δ, 4 ч      | 100 : 0 | 90        |
| Me                                               | <b>2h</b> | B     | 20 °С, 24 ч | 91 : 9  | 69        |
| Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | <b>2i</b> | A     | 20 °С, 24 ч | 100 : 0 | 47        |

Реакцию лактона **1** с бензил-, бутил- и октиламинами (2.2 экв.) проводили при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч и получали продукты **2e–g** с выходами 90–98%. Использование метиламина, в отличие от других алкиламинов, приводило к смеси енаминона **2h** и аминопиридона **3h** (**2h:3h** = 2:1). Образование последнего, вероятно, связано с легкостью циклизации из-за низкой стерической помехи, создаваемой метильной группой. Однако, когда раскрытие кольца проводили при 20 °С в течение 24 ч, енаминон **2h** был получен с выходом 69%. Реакция лактона **1** с избытком *N,N*-диметилэтилендиамина при 20 °С в условиях метода А в течение 24 ч давала продукт **2i** с выходом 47%, тогда как кипячение в

EtOH вело к образованию значительных количеств пиридона **3i**. Умеренный выход енамида **2i** связан, по-видимому, с его растворимостью в воде из-за присутствия Me<sub>2</sub>N группы, обладающей основными свойствами.

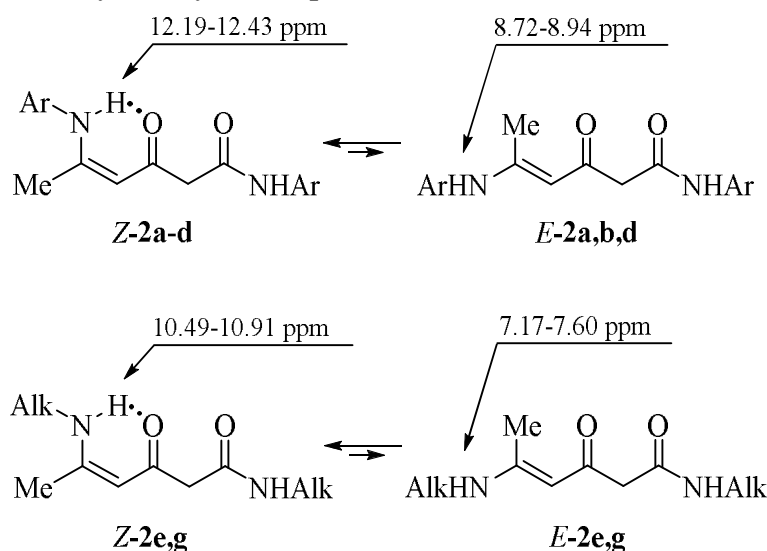
Исходя из влияния природы амина на выход реакции, можно предположить, что образование карбамоилированных енаминонов **2** и пиридонов **3** может быть объяснено различными реакционными путями. Первый маршрут связан с одновременной атакой двух молекул амина атомов C-2 и C-6 лактона **1**, что приводит к последующему раскрытию цикла интермедиата **A** и образованию енаминонов **2**. Это объяснение подтверждается тем, что 2-пироны могут взаимодействовать с аминами через 6-аминопирановые промежуточные соединения.



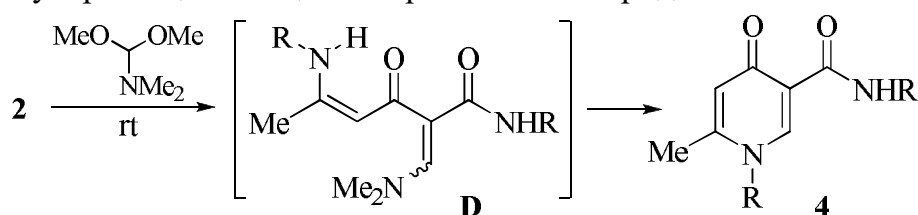
Другой путь, по-видимому, связан с образованием 4-амино-2-пиронов **B** или 4-гидроксипиридонов **C** в качестве промежуточных соединений, которые реагируют со второй молекулой амина, давая 4-аминопиридоны **3**. Эти пиридоны, как термодинамически более стабильные продукты, могут также образовываться в результате циклизации енамидов **2** при длительном нагревании. Предлагаемый нами механизм находится в хорошем согласии с основными и нуклеофильными свойствами аминов, потому что лактон **1** как слабая кислота подвергается депротонированию под действием алкиламинов. В результате этого положение C-4 дезактивируется и преобладающая атака происходит по атомам C-2 и C-6. В случае ароматических аминов их основность и нуклеофильность недостаточно велики для эффективного депротонирования лактона **1** и последующего раскрытия пиранового кольца, поэтому реакция в среде амина является наиболее подходящим условием для трансформации кольца. Для вторичного амина, такого как *N*-метиланилин, образование соответствующего енаминона не наблюдалось, что можно объяснить важностью образования водородной связи в соединениях **2**.

Известно, что енаминоны **2** существуют в виде *Z*-изомера, стабилизированного внутримолекулярной водородной связью. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **2a–e,h** (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) небольшое количество *E*-изомера (0–13%) наблюдалось в равновесии с основным *Z*-изомером. В случае *N*-арилзамещенных соединений **2a–d** наибольшее количество *E*-изомера (*Z*:*E* = 87:13) наблюдалось для енамида **2d** (R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), в

то время как для енамида **2c** (R = 2-МeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) *E*-изомер не был обнаружен. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) характерным сигналом для изомера *Z*-**2** является NH протон в слабом поле при δ 12.19–12.43 м.д. для *N*-ариламидов **2a–d** и δ 10.49–10.91 м.д. для *N*-алкиламидов **2e,f**, что указывает на участие этого протона в образовании внутримолекулярной водородной связи. В *E*-изомере **2** сигнал NH протона енаминоновой части проявляется в более сильном поле по сравнению с *Z*-изомером (для *N*-арил-**2a,b,d** δ 8.72–8.94 м.д.; для *N*-алкил-**2e,g** δ 7.18–7.60 м.д.), поскольку этот протон не участвует в образовании ВМВС.



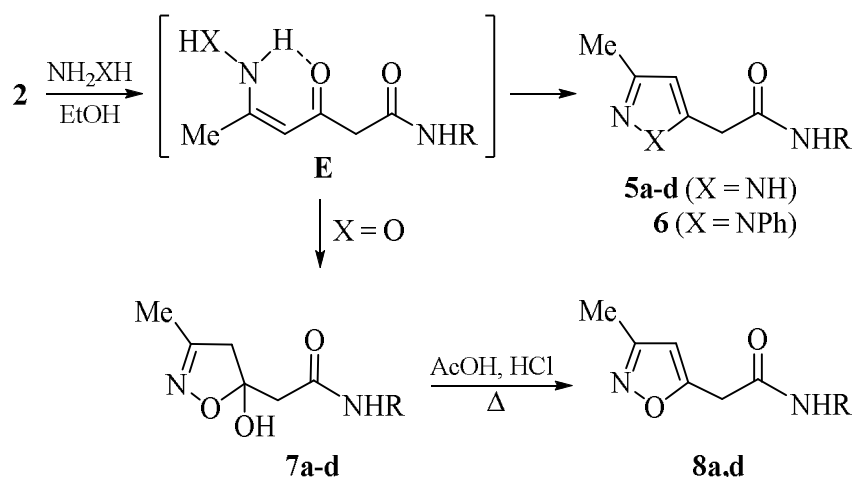
4-Пиридон-3-карбоксамиды проявляют различные виды биологической активности и представляют большой интерес для медицинской химии. В настоящей работе мы изучили взаимодействие енаминонов **2** с DMA-DMF и показали, что эта реакция протекает в течение 24 ч без растворителя и ведет к образованию 4-пиридон-3-карбоксамидов **4** с отличными выходами. Ключевым интермедиатом является, вероятно, енамин **D**, который подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием пиридонов **4**.



| R                                                | Енаминон  | Пиридон   | Т.пл. (°C) | Выход (%) |
|--------------------------------------------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| Ph                                               | <b>2a</b> | <b>4a</b> | 175–177    | 91        |
| 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | <b>2b</b> | <b>4b</b> | 198–200    | 93        |
| 2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | <b>2c</b> | <b>4c</b> | 223–225    | 96        |
| Bn                                               | <b>2e</b> | <b>4d</b> | 163–164    | 99        |
| <i>n</i> -Bu                                     | <b>2f</b> | <b>4e</b> | масло      | 96        |
| Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | <b>2i</b> | <b>4f</b> | масло      | 94        |

Карбамоилированные енаминоны **2** имеют три различных электрофильных центра для образования гетероциклов посредством циклоконденсации с полинуклеофилами. Среди других гетероциклов пиразолы привлекают особое внимание из-за их высокой биологической активности, а региоселективный синтез пиразолов давно является актуальной задачей. В связи с этим мы изучили циклоконденсацию енаминонов **2** с ацетатом гидразина в смеси EtOH–AcOH и получили ряд пиразолилацетамидов **5a–d** с высокими выходами (72–96%). Наличие двух электрофильных центров, различающихся по своей природе, приводит к региоселективной реакции с замещением аминного остатка и образованием промежуточного соединения **E**, которое подвергается дальнейшей циклизации с образованием пиразолов **5**. Когда реакцию **2a** проводили с ацетатом фенилгидразина в EtOH–AcOH (1:1) при комнатной температуре, с высокой региоселективностью (94:6) и выходом 89% был получен фенилпиразол **6**. Использование смеси EtOH–H<sub>2</sub>O в качестве растворителя привело к более низкому выходу (71%) с тем же соотношением региоизомеров. Структура фенилпиразола **6** была однозначно установлена на основании литературных данных.

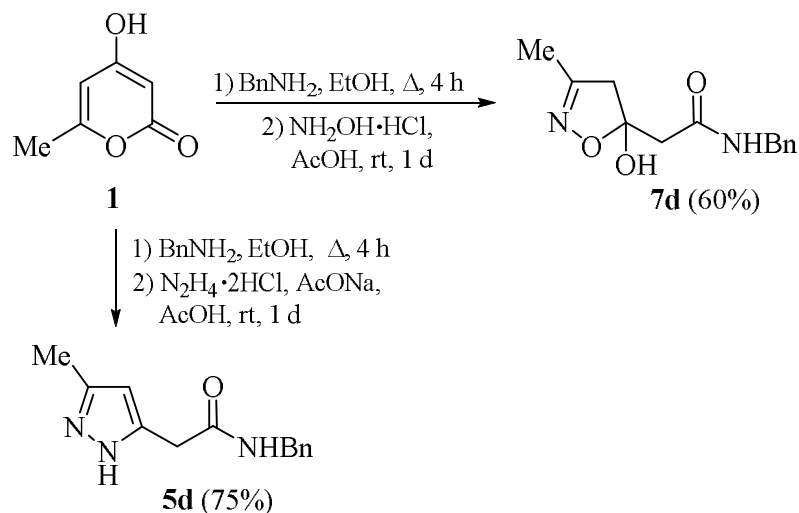
Мы также изучили реакцию карбамоилированных енаминонов **2** с гидрохлоридом гидроксилamina и нашли, что взаимодействие протекает в водном EtOH (1:1) по положению C-5 через интермедиат **E** с образованием изоксазолинов **7** (выходы 60–91%), которые не дегидратируются в условиях реакции. Высокая региоселективность превращения, по-видимому, связана с образованием внутримолекулярной водородной связи между OH группой и амидной частью, которая также стабилизирует изоксазолиновую форму. Кипячение соединений **7a,d** в уксусной кислоте с добавлением HCl приводит к дегидратации и образованию более стабильных изоксазолов **8a,d** с высокими выходами.



| R                                  | Енаминон  | Продукт   | Т.пл. (°C) | Выход (%) |
|------------------------------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| Ph                                 | <b>2a</b> | <b>5a</b> | 166–167    | 96        |
| 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>2b</b> | <b>5b</b> | 170–172    | 72        |
| 2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>2c</b> | <b>5c</b> | 90–92      | 87        |
| Bn                                 | <b>2e</b> | <b>5d</b> | 146–147    | 88        |

|                                    |           |           |         |           |
|------------------------------------|-----------|-----------|---------|-----------|
| Ph                                 | <b>2a</b> | <b>6</b>  | 107–109 | 89 (94:6) |
| Ph                                 | <b>2a</b> | <b>7a</b> | 114–115 | 76        |
| 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>2b</b> | <b>7b</b> | 119–120 | 74        |
| 2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>2c</b> | <b>7c</b> | масло   | 60        |
| Bn                                 | <b>2e</b> | <b>7d</b> | 134–135 | 91        |
| Ph                                 | <b>7a</b> | <b>8a</b> | 125–128 | 86        |
| Bn                                 | <b>7d</b> | <b>8d</b> | 115–117 | 85        |

Структура изоксазолинов **7** была однозначно подтверждена элементным и спектральным анализом. Характерной особенностью <sup>1</sup>H ЯМР спектров соединений **7** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> является наличие сигналов метиленовых групп в виде двух спиновых АВ-систем с  $J = 14.0\text{--}14.2$  Гц и  $J = 18.0\text{--}18.2$  Гц. Получение гетарилацетамидов может быть осуществлено непосредственно из лактона **1** без выделения енаминонов **2**. В качестве примера такой реакции было изучено взаимодействие с бензиламином и с выходами 75 и 60% получены ацетамиды **5d** и **7d** путем последовательного добавления бензиламина, а затем N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·2HCl или NH<sub>2</sub>OH·HCl.

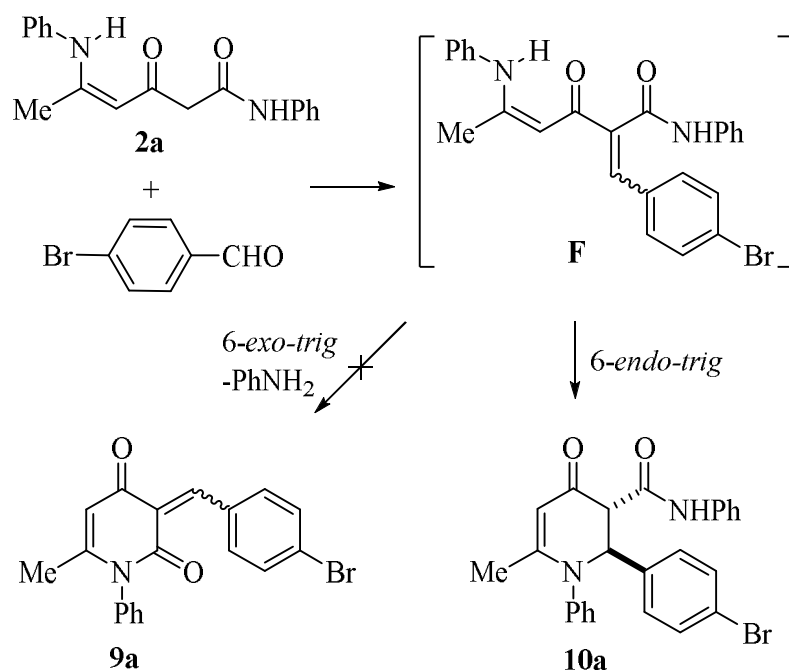


### 3.2. Синтезы 2,3-дигидро-4-пиридонов и 4-пиридонов

В продолжение изучения химических свойств карбамоилированных енаминонов **2** мы исследовали их взаимодействие с ароматическими альдегидами. Оптимизация условий проводилась на примере реакции *N*-фенилзамещенного енаминона **2a** с *n*-бромбензальдегидом. В качестве продукта можно было ожидать образование либо ендиона **9a**, либо дигидропиридона **10a**. Первый связан с циклизацией интермедиата **F** за счет удаления анилина (6-экзо-триг), а второй является результатом атаки группы NPh на активированную двойную связь промежуточного соединения **F** (6-эндо-триг). Мы установили, что реакция ведет к образованию дигидропиридона **10a**, в то время как соединение **9a** вообще не обнаруживалось.

Продукт **10a** был получен с выходом 32% при простом кипячении в EtOH в течение 4 ч без каких-либо катализаторов. В пиридине эта реакция не идет, а при

использовании ацетата пиперидиния в качестве классического катализатора реакции Кневенагеля в EtOH выход соединения **10a** составил 49%. Его удалось увеличить до 69% путем кипячения реакционной смеси в EtOH в присутствии пиперидина (1.2 экв.). Применение других катализаторов (Et<sub>3</sub>N, DBU, DABCO, DMAP) не позволило улучшить выход соединения **10a**, а изучение природы растворителя на ход реакции показало, что из таких растворителей, как этанол, диоксан, пиридин, бензол, толуол, ДМФ и ацетонитрил (в присутствии пиперидина), наибольший выход (79%) обеспечивался в ацетонитриле. Изменение количества катализатора не вело к улучшению результатов реакции. Так, при использовании 0.6 экв. пиперидина выход оставался высоким (78%), но время реакции увеличивалось до 4 ч. Найденные условия позволяют получать продукт **10a** в мультиграммовых количествах и с высоким выходом.

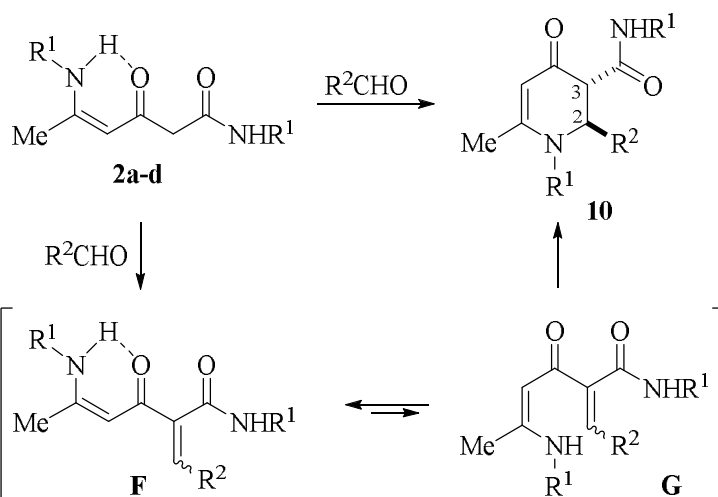


Далее, оптимизировав условия реакции, мы исследовали границы ее применимости. Показано, что ароматические альдегиды дают дигидропиридоны **10a–k** с выходами 38–81%, которые можно было выделить простой фильтрацией без использования хроматографии. Выход продуктов зависит как от стерических, так и электронных эффектов заместителей в бензальдегидах. Наилучшие результаты наблюдались для альдегидов с электроноакцепторными группами (4-Br, 4-Cl и 4-NO<sub>2</sub>) в фенильном кольце и продукты **10a,b,d** были получены при кипячении с обратным холодильником в течение 2–3 ч с выходами 79–81%. Реакции с менее реакционноспособными 4-MeO и 4-Me<sub>2</sub>N-замещенными бензальдегидами требовали более длительного времени, и дигидропиридоны **10e,f** образовывались с выходами 65% и 54% соответственно. Трансформация 2,4-диметокси- и 2,4-дихлорбензальдегидов в оптимизированных условиях приводила к продуктам **10g,h**, содержащим около 10% 4-гидрокси-*N*-фенил-2-пиридоны в качестве побочного продукта конкурентной циклизации енаминона **2a**. Когда

использовали 1.5 эквивалента 2,4-диметоксибензальдегида для подавления циклизации енаминона **2a**, получали исключительно пиридон **10g** с выходом 70%. Перекристаллизация дигидропиридона **10h** из толуола позволила получить этот продукт в индивидуальном виде с выходом 38%.

Реакция была также распространена на гетероциклические альдегиды. Так, с 1.5-кратным избытком пиридин-2-карбальдегида и тиофен-2-карбальдегида дигидропиридоны **10i,j** были синтезированы с выходами 76% и 73% соответственно; в неочищенных продуктах примесь 4-гидрокси-*N*-фенил-2-пиридона также наблюдалась. В случае менее активного фурфурола в оптимизированных условиях реакция давала только следы дигидропиридона **10k**. Однако, когда в качестве растворителя был использован пиридин, целевой продукт **10k** получали с выходом 68%. Предполагаемый механизм образования дигидропиридонов включает реакцию Кневенагеля енамидов **2**, приводящую к интермедиату **F**, его изомеризацию в промежуточное соединение **G**, которое затем подвергается внутримолекулярной реакции Михаэля с образованием дигидропиридонов **10**.

Интересно, что реакция енаминона **2a** с салициловым альдегидом, имеющим дополнительный нуклеофильный центр, не давала желаемого дигидропиридона и приводила к *N*-фенилкумарин-3-карбоксамиду (**12**) с выходом 69% в результате расщепления C–C связи енаминона **2a**. Следует отметить, что реакция енамида **2a** с алифатическим (валерьяновый) и ненасыщенным (коричный) альдегидами не привела к желаемым продуктам.



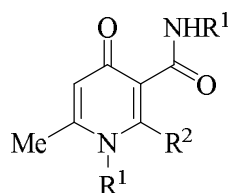
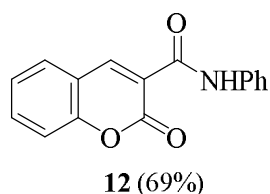
| Енаминон  | Продукт    | $R^1$ | $R^2$                                           | Время, ч | Выход (%) |
|-----------|------------|-------|-------------------------------------------------|----------|-----------|
| <b>2a</b> | <b>10a</b> | Ph    | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 2        | 79        |
| <b>2a</b> | <b>10b</b> | Ph    | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 3        | 80        |
| <b>2a</b> | <b>10c</b> | Ph    | Ph                                              | 5        | 77        |
| <b>2a</b> | <b>10d</b> | Ph    | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 3        | 81        |

|           |            |                                    |                                                      |     |    |
|-----------|------------|------------------------------------|------------------------------------------------------|-----|----|
| <b>2a</b> | <b>10e</b> | Ph                                 | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | 7   | 65 |
| <b>2a</b> | <b>10f</b> | Ph                                 | 4-Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>     | 4   | 54 |
| <b>2a</b> | <b>10g</b> | Ph                                 | 2,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> | 1.5 | 70 |
| <b>2a</b> | <b>10h</b> | Ph                                 | 2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>    | 4   | 38 |
| <b>2a</b> | <b>10i</b> | Ph                                 | 2-пиридинил                                          | 3   | 76 |
| <b>2a</b> | <b>10j</b> | Ph                                 | 2-тиенил                                             | 4   | 73 |
| <b>2a</b> | <b>10k</b> | Ph                                 | 2-фурил                                              | 4   | 68 |
| <b>2b</b> | <b>10l</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 4   | 85 |
| <b>2b</b> | <b>10m</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 4   | 70 |
| <b>2b</b> | <b>10n</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Ph                                                   | 3   | 67 |
| <b>2b</b> | <b>11o</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | 13  | 54 |
| <b>2b</b> | <b>10p</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                   | 7   | 55 |
| <b>2c</b> | <b>10r</b> | 2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 4   | 56 |
| <b>2c</b> | <b>10s</b> | 2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 4   | 64 |
| <b>2a</b> | <b>12</b>  | Ph                                 | 2-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 2.5 | 69 |
| <b>2e</b> | <b>13</b>  | Bn                                 | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                    | 2   | 26 |
| <b>2e</b> | <b>14</b>  | Bn                                 | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>      | 2   | 39 |

Соединение **2b** ( $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ) реагирует с ароматическими альдегидами, давая желаемые дигидропиридоны **10l–n,p** с выходами 55–85%, однако его реакция с *n*-нитробензальдегидом при кипячении с обратным холодильником в MeCN в течение 13 ч приводила к образованию не ожидаемого дигидропиридоны **10o**, а пиридоны **11o** с выходом 54%. Получение этого продукта можно объяснить окислительной ароматизацией промежуточно образующегося соединения **10o** под действием кислорода воздуха.

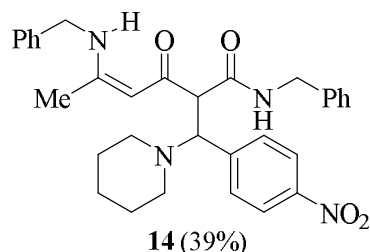
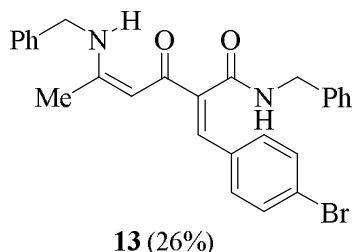
Для синтеза дигидропиридонов был также использован стерически затрудненный енаминон **2c** с MeO группой в *орто*-положении бензольного кольца. Введение этого заместителя не повлияло на ход реакции, которая с 4-бром- и 4-хлорбензальдегидами в стандартных условиях давала дигидропиридоны **10r,s** с выходами 56% и 64% соответственно. Следует отметить, когда превращение енаминона **2c** с 4-бромбензальдегидом проводилось при продолжительном кипячении с обратным холодильником в MeCN (14 ч) или в пиридине (4 ч), пиридон **11r** как побочный продукт получался с выходом 23%.

Когда мы проводили реакции бензилзамещенного енаминона **2e** с 4-бромбензальдегидом в кипящем пиридине и с 4-нитробензальдегидом при комнатной температуре в MeCN, наблюдалось образование продукта Кневенагеля **13** (26%) и кетоамида **14** (39%) соответственно. Таким образом, в случае Вп-замещенного енамида **2e** циклизация не происходит, что, по-видимому, связано со стерическими и электронными эффектами бензильного заместителя. Соединения **13** и **14** можно рассматривать в качестве возможных ациклических интермедиатов в описанной трансформации.



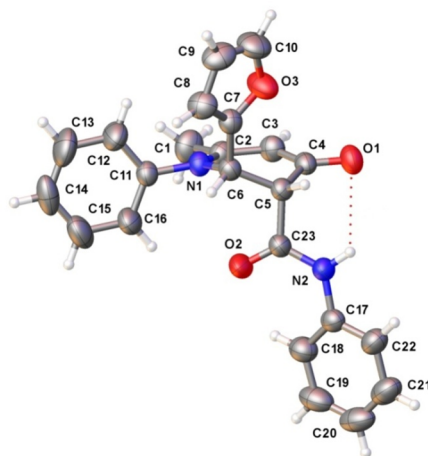
**11o:** R¹ = 4-MeOC₆H₄, R² = 4-NO₂C₆H₄ (54%)

**11r:** R¹ = 2-MeOC₆H₄, R² = 4-BrC₆H₄ (23%)



*Транс*-конфигурация дигидропиридонов **10** была однозначно подтверждена рентгеноструктурным анализом на примере соединения **10k**. Соединения **10** существуют в конформации полукресла, в которой арильные и карбамоильные группы находятся в псевдоаксиальных положениях при атомах C-2 и C-3 дигидропиридинового кольца соответственно. Арильная группа, присоединенная к атому N-1, находится в псевдоэкваториальной ориентации. Слабая внутримолекулярная водородная связь NH⋯O=C с расстоянием 2.857 Å присутствует в молекуле в результате взаимодействия амидной части и карбонильной группы дигидропиридинового кольца.

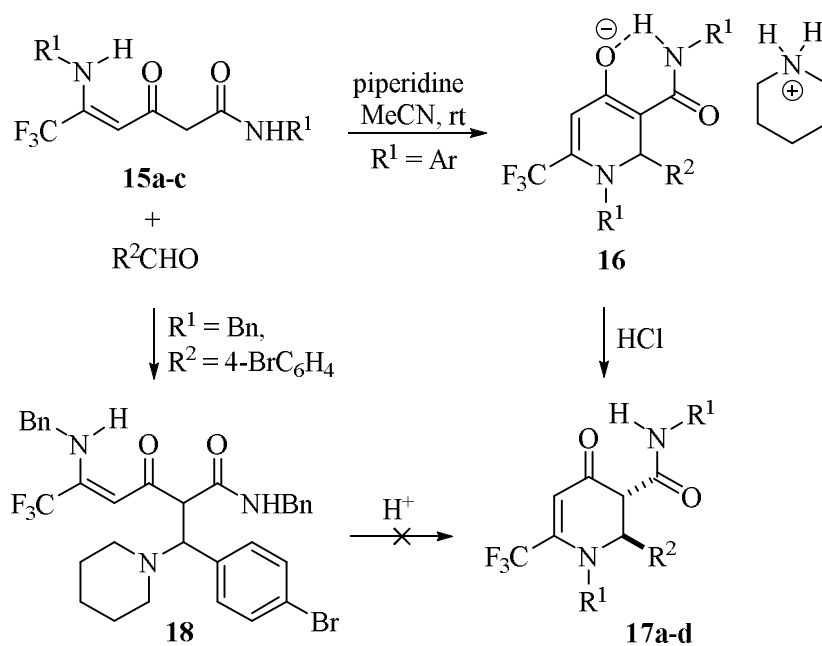
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H дигидропиридонов **10a–n,p** в ДМСO-*d*<sub>6</sub> характерные дублеты протонов H-2 и H-3 пиридинового кольца наблюдались при δ 3.56–4.00 и 5.23–5.67 м.д. с *J* = 4.6–6.4 Гц, а NH группа проявлялась при δ 9.70–9.90 м.д. Следует отметить, что константа спин-спинового взаимодействия <sup>3</sup>*J*<sub>H-2,H-3</sub> сильно зависит от ЯМР растворителей. Например, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **10a** в CDCl<sub>3</sub> наблюдается дублет с *J* = 0.8 Гц. Малое значение константы соответствует литературным данным для известных *N*-замещенных *транс*-2,3-дигидропиридонов, обладающих карбамоильной или карбметоксигруппой в положении C-3. Интересно, что для *N*-незамещенных *транс*-3-карбметокси-2,3-дигидропиридонов константа <sup>3</sup>*J*<sub>H-2,H-3</sub> равна примерно 13.5 Гц (CDCl<sub>3</sub>). Этот факт можно объяснить изменением конформации молекул по сравнению с соединениями **10** и псевдоэкваториальным положением заместителей в положениях C-2 и C-3. Следует отметить, что присутствие *цис*-диастереомера вообще не наблюдалось для соединений **10a–n,p**. Высокая диастереоселективность превращения может быть связана с образованием наиболее термодинамически стабильного продукта.



Молекулярная структура **10k** (рисунок ORTEP, 50%-ный уровень вероятности).

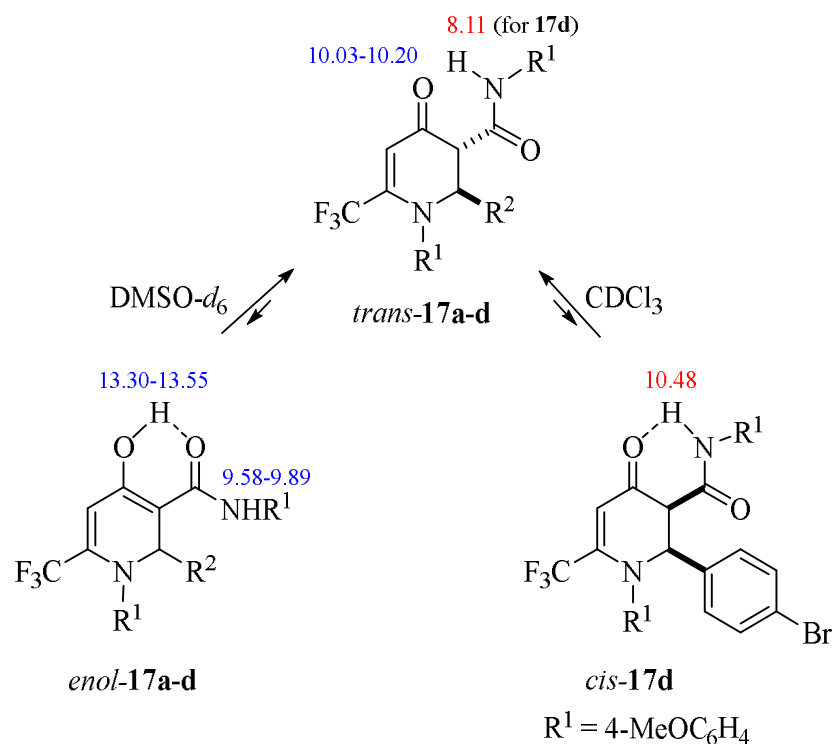
Дигидропиридоны, несущие группу  $\text{CF}_3$ , привлекают внимание в качестве промежуточных соединений для получения биологически важных  $\text{CF}_3$ -содержащих пиперидинов. Однако подходы к их синтезу ограничиваются всего несколькими способами, включая радикальное трифторметилирование. Следует отметить, что 6- $\text{CF}_3$ -2,3-дигидро-4-пиридоны являются труднодоступными соединениями, поскольку в литературе единственным их представителем является этил-6-(4-хлорфенил)-4-оксо-2-(трифторметил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат. Поэтому мы изучили трансформацию  $\text{CF}_3$ -замещенных енаминонов **15** для разработки метода получения 6- $\text{CF}_3$ -2,3-дигидропиридонов. Было также важно исследовать влияние сильной электроноакцепторной  $\text{CF}_3$  группы на процесс циклизации по сравнению с  $\text{Me}$  группой.

Мы заметили, что  $\text{CF}_3$ -замещенные енаминоны **15** более реакционноспособны, чем  $\text{Me}$ -замещенные енаминоны **1**. Действительно, реакция соединений **15a,b** с альдегидами приводит к солям пиперидиния **16** уже при комнатной температуре. Образование солей связано с более высокой  $\text{CH}$ -кислотностью  $\text{CF}_3$ -дигидропиридонов **17** по сравнению с  $\text{Me}$ -замещенными дигидропиридонами **10** в результате стабилизации карбаниона трифторметильной группой. После подкисления солей **16** соляной кислотой (1:8) получали целевые  $\text{CF}_3$ -дигидропиридоны **17a–d** с выходами 68–90%. В то же время *N*-Bn-замещенный енаминон **15c** взаимодействует с *n*-бромбензальдегидом при комнатной температуре, давая только ациклическое производное **18** с выходом 84%. К сожалению, все наши попытки осуществить селективную кислотно-катализируемую циклизацию соединения **18** в соответствующий Bn-замещенный дигидропиридон оказались безуспешными.



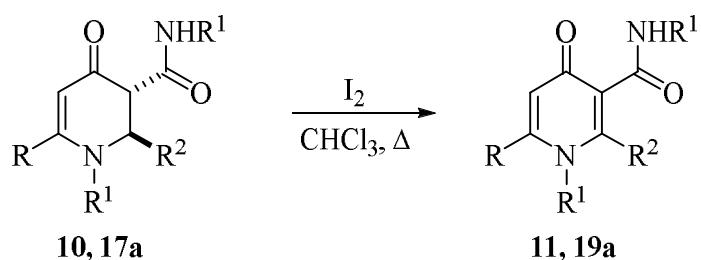
| Продукт    | Енаминон   | $R^1$                              | $R^2$                             | Выход (%) |
|------------|------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| <b>17a</b> | <b>15a</b> | Ph                                 | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 90        |
| <b>17b</b> | <b>15a</b> | Ph                                 | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 81        |
| <b>17c</b> | <b>15a</b> | Ph                                 | Ph                                | 68        |
| <b>17d</b> | <b>15b</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 79        |
| <b>18</b>  | <b>15c</b> | Bn                                 | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 84        |

Дигидропиридоны *транс*-**17a-d** существуют в равновесии с енольной формой (15–21%) в ДМСО- $d_6$  или *цис*-изомером в CDCl<sub>3</sub> (13% для **17d**). Стабилизация енольной формы может быть связана с основными свойствами ДМСО- $d_6$ . В спектрах ЯМР  $^1H$  дигидропиридонов *транс*-**17a-d** характерный синглет амидного NH протона проявляется при  $\delta$  10.03–10.20 м.д. в ДМСО- $d_6$ , а в случае **17d** – при  $\delta$  8.11 м.д. в CDCl<sub>3</sub>. В то же время протон NH *цис*-**17d** смещается в слабое поле на  $\Delta\delta \approx 2.4$  м.д. и проявляется при  $\delta$  10.48 м.д. в результате образования внутримолекулярной водородной связи. Для енола **17a-d** в ДМСО- $d_6$  OH и NH протоны наблюдались при  $\delta$  13.30–13.55 и 9.58–9.89 м.д. соответственно.



Равновесие дигидропиридонов **17** (выборочные химические сдвиги ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., в  $\text{DMSO-}d_6$  или в  $\text{CDCl}_3$ )

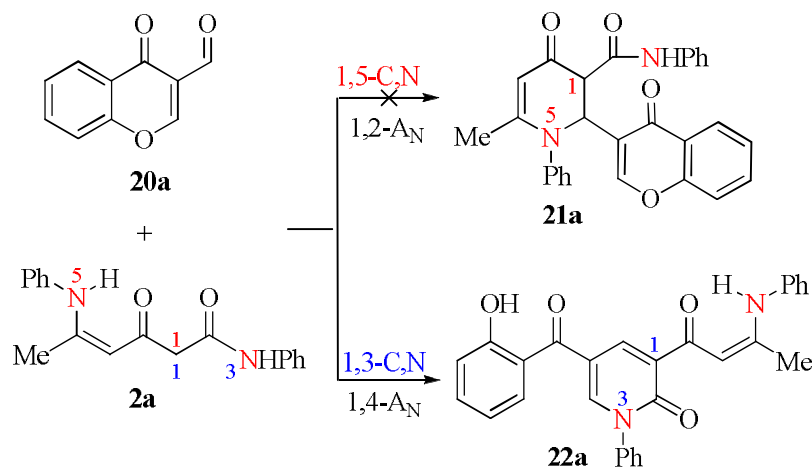
Далее, принимая во внимание спонтанное окисление некоторых дигидропиридонов **10** во время реакции карбамоилированных енаминов с альдегидами, мы решили провести окислительную ароматизацию дигидропиридонов в новые 2,6-дизамещенные 4-пиридон-3-карбоксамиды. Последние являются биологически важными соединениями и представляют интерес для медицинской химии, но методы их синтеза ограничены всего несколькими примерами. Обычно окисление дигидропиридонов осуществлялось путем использования DDQ, но нам удалось разработать более удобный и эффективный подход. Были протестированы такие окислители, как  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , DMSO,  $\text{O}_2$ , и  $\text{I}_2$  в различных растворителях, и установлено, что наилучшие результаты дает использование  $\text{I}_2$  в кипящем  $\text{CHCl}_3$ . Когда окислительная ароматизация проводилась иодом (2 экв.) в течение 4 ч, то конверсия была неполной (~50%), несмотря на то, что ТСХ не показывала присутствие исходного дигидропиридоны. Даже длительное кипячение не улучшало результат. Мы предположили, что частичное превращение может быть объяснено образованием молекулярных комплексов дигидропиридонов с  $\text{HI}$ . Действительно, удаление  $\text{HI}$  путем выпаривания или обработки водой с дальнейшим окислением еще одной порцией иода позволило полностью превратить дигидропиридоны в пиридоны. В итоге, используя катализируемую иодом ароматизацию, пиридоны **11a-d** и **19a** были получены с выходами 45–83%.



| Пиридоны   | R               | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup>                    | Выход (%) |
|------------|-----------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| <b>11a</b> | Me              | Ph                                 | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 78        |
| <b>11b</b> | Me              | Ph                                 | 2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S | 61        |
| <b>11c</b> | Me              | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | Ph                                | 83        |
| <b>11d</b> | Me              | 2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 45        |
| <b>19a</b> | CF <sub>3</sub> | Ph                                 | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 56        |

### 3.3. Реакции енаминов с 3-замещенными хромоном

С целью дальнейшего изучения синтетического потенциала енаминов **2** мы исследовали их взаимодействие с 3-замещенными хромоном. В первую очередь была изучена реакция енаминона **2a** с 3-формилхромоном **20a**. Учитывая предыдущие результаты по взаимодействию ароматических альдегидов с енаминонами **2**, которые вели себя в этом превращении как 1,5-C,N-динуклеофилы, можно было предположить, что реакция пойдет по альдегидной группе с образованием дигидропиридоны **21a**. Однако, известно, что для 3-формилхромонов наиболее характерным является присоединение по Михаэлю. В этом случае аминанон **2a**, реагируя по атому C-2 как 1,3-C,N-динуклеофил, должен привести к получению 2-пиридоны **22a**. Оказалось, что в действительности реализуется именно это направление реакции, что можно объяснить формированием более стабильной ароматической структуры 2-пиридонового ядра, сопряженного с енаминовым фрагментом.

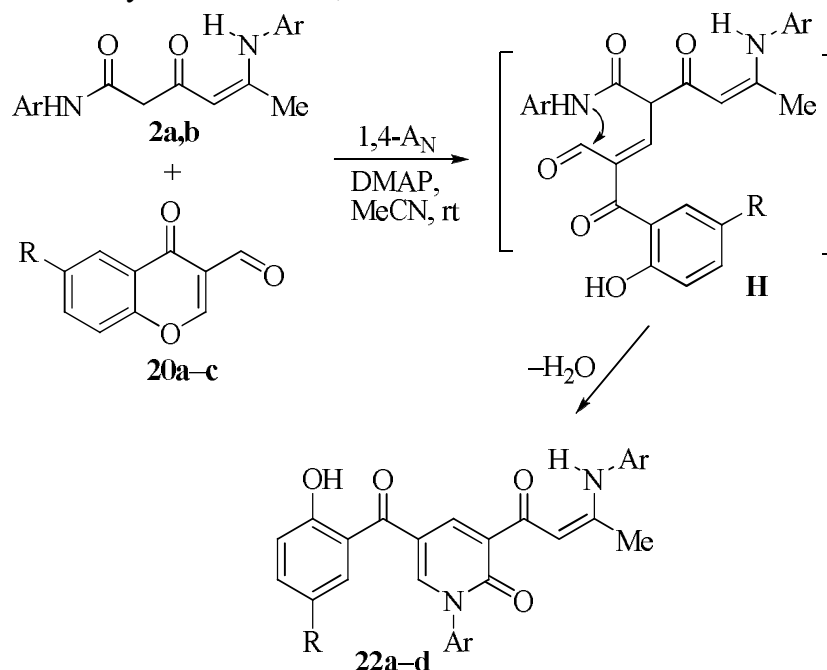


Показано, что при простом кипячении в MeCN в течение 4 ч без катализатора или в присутствии триэтиламина продукт **22a** образуется с очень низким выходом. Однако, при использовании в качестве основания 4-диметиламинопиридина и увеличении времени реакции до 24 ч при комнатной температуре выход

соединения **22a** удалось поднять до 43%. Изменение природы растворителя, времени реакции и количества катализатора не привело к улучшению этого результата.

Оптимизированные условия были распространены на енаминон **2b** и замещенные 3-формилхромоны **20b,c**. Оказалось, что природа заместителя не влияет на ход реакции и соединения **22b–d** были получены с выходами 34–37%. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР пиридонов **22a–d** в ДМСО- $d_6$  характерные синглеты протонов OH и NH, связанные водородной связью, наблюдались в области слабого поля при  $\delta$  9.87–10.46 и 13.29–13.30 м.д. соответственно, а протоны пиридинового кольца проявлялись как синглеты при  $\delta$  8.63 м.д. и 9.18–9.23 м.д.

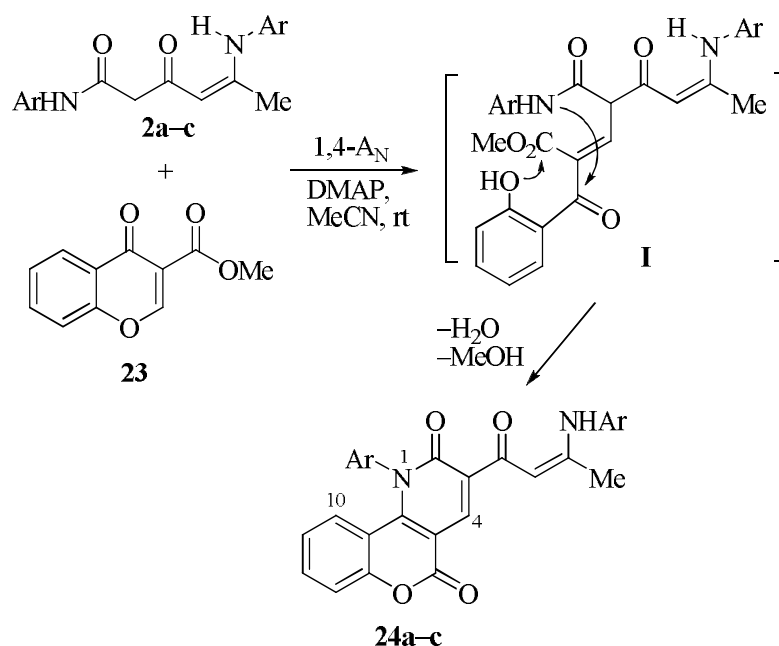
Несмотря на то, что альдегидная группа в хромонах **20** химически эквивалентна атому C-2, мы полагаем, что более предпочтительный механизм образования продуктов **22** включает первоначальное присоединение по Михаэлю (1,4- $A_N$ ) активированного основанием енаминона **2** к атому C-2 с последующим раскрытием кольца и получением промежуточного соединения **Н**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация с участием амидной и альдегидной групп после удаления воды приводит к 2-пиридонам **22**. Поскольку образование дигидропиридона **21a** в результате атаки на альдегидную группу хромона (1,2- $A_N$ ) не наблюдалось, этот факт можно рассматривать в качестве дополнительного свидетельства в пользу механизма 1,4- $A_N$ .



| Енаминон  | Ar                                 | Хромон     | R  | Продукт    | Выход (%) |
|-----------|------------------------------------|------------|----|------------|-----------|
| <b>2a</b> | Ph                                 | <b>20a</b> | H  | <b>22a</b> | 43        |
| <b>2a</b> | Ph                                 | <b>20b</b> | Cl | <b>22b</b> | 36        |
| <b>2a</b> | Ph                                 | <b>20c</b> | Me | <b>22c</b> | 37        |
| <b>2b</b> | 4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>20a</b> | H  | <b>22d</b> | 34        |

Известно, что производные хромон-3-карбоновой кислоты из-за высокой электрофильности и стерической доступности атома С-2 являются ценными строительными блоками в органическом синтезе сложных молекул. Однако их реакционная способность по отношению к кетоаминам ранее не исследовалась. Мы изучили взаимодействие 3-карбметоксихромона **23** с енаминонами **2a–c** как 1,3-С,N-динуклеофилами и нашли, что в описанных выше условиях образуются хромено[4,3-*b*]пиридин-2,5-дионы **24** в виде окрашенных осадков с выходами 54–73%. Енаминон **2b** с электронодонорной 4-МеОС<sub>6</sub>Н<sub>4</sub> группой дает продукт с наибольшим выходом (73%).

Мы полагаем, что хромон **23** реагирует с енаминонами **2a–c** с образованием поликарбонильного промежуточного соединения **I**, которое подвергается каскадной внутримолекулярной циклизации в пиридокумарины **24**. В отличие от трансформации интермедиата **H** этот путь включает нуклеофильную атаку ОН и NHA<sub>r</sub> групп на группы СО<sub>2</sub>Ме и С=О соответственно. Этот механизм хорошо согласуется с литературными данными, поскольку 3-метоксикарбонилхромон **23** можно рассматривать как синтетический эквивалент 4-гидрокси-3-формилкумарина.



| Енаминон  | Ar                                 | Продукт    | Выход, % |
|-----------|------------------------------------|------------|----------|
| <b>2a</b> | Ph                                 | <b>24a</b> | 65       |
| <b>2b</b> | 4-МеОС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> | <b>24b</b> | 73       |
| <b>2c</b> | 2-МеОС <sub>6</sub> Н <sub>4</sub> | <b>24c</b> | 54       |

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н кумаринов **24a–c** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> характерный синглет NH протона, участвующего в образовании водородной связи, наблюдается в слабом поле при 13.12–13.35 м.д., а протон Н-10 гетероциклической системы проявляется в виде дублета дублетов при δ 6.27–6.50 м.д. из-за экранирующего эффекта ароматического заместителя при N-1 в системе хромено[4,3-*b*]пиридин-2,5-диона.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 1) Показано, что лактон триацетовой кислоты реагирует с первичными аминами по положениям С-2 и С-6 с раскрытием пиринового кольца и образованием карбамоилированных енаминонов – ценных билдинг-блоков для синтеза различных азагетероциклов.
- 2) Енаминоны, полученные из лактона триацетовой кислоты, при взаимодействии с диметилацеталем диметилформамида ведут себя как 1,5-С,N-динуклеофилы и с высокими выходами дают широкий ряд замещенных 4-пиридонов.
- 3) Показано, что реакции карбамоилированных енаминонов с гидроксиламином и гидразинами ведут к образованию изоксазолинов, изоксазолов и пиразолов ряда 2-гетарилацетамидов. Последние могут быть получены и напрямую из лактона триацетовой кислоты в режиме *one-pot* без выделения промежуточных енаминонов.
- 4) Реакция енаминонов, в том числе содержащих  $\text{CF}_3$  группу, с ароматическими альдегидами протекает через образование продуктов реакции Кневенагеля и диастереоселективно приводит к *транс*-2,3-дигидро-4-пиридонам. Окисление этих соединений под действием иода открывает доступ к 1,2,6-тризамещенным 4-пиридон-3-карбоксамидам.
- 5) С 3-замещенными хромоном карбамоилированные енаминоны реагируют как 1,3-С,N-динуклеофилы, давая 2-пиридоны с 3-формилхромоном и хромено[4,3-*b*]пиридин-2,5-дионы с 3-метоксикарбонилхромоном.

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

### *Статьи в журналах перечня ВАК*

1. D. L. Obydenov, A. I. El-Tantawy, V. Ya. Sosnovskikh. Bio-based triacetic acid lactone in the synthesis of azaheterocycles via a ring-opening transformation // New J. Chem. 2018. V. 42. P. 8943–8952.
2. D. L. Obydenov, A. I. El-Tantawy, V. Ya. Sosnovskikh. Synthesis of multifunctionalized 2,3-dihydro-4-pyridones and 4-pyridones via the reaction of carbamoylated enamines with aldehydes // J. Org. Chem. 2018. V. 83. P. 13776–13786.
3. D. L. Obydenov, A. I. El-Tantawy, V. Ya. Sosnovskikh. Triacetic acid lactone as a bioprivileged molecule in organic synthesis // Mendeleev Commun. 2019. V. 29. P. 1–10.
4. D. L. Obydenov, A. I. El-Tantawy, M. Yu. Kornev, V. Ya. Sosnovskikh. Reactions of carbamoylated amino enones with 3-substituted chromones for the preparation of 2-pyridones and chromeno[4,3-*b*]pyridine-2,5-diones // Mendeleev Commun. 2019. V. 29. P. 234–236.

### *Тезисы докладов*

5. El-Tantawy, A. I. Two-step synthesis of 4-pyridone-3-carboxamides from triacetic acid lactone / A. I. El-Tantawy, D. L. Obydenov, V. Ya. Sosnovskikh // I International conference “Modern Synthetic Methodologies for Creating Drugs and Functional Materials (MOSM-2017)”. Abstracts (Ekaterinburg: UrFU, Russia, 12–13 December 2017). P. 55.

6. Эльтантави, А. И. А. Взаимодействие этил 5-ацилкоманоатов с диаминами / А. И. А. Эльтантави, М. О. Капралов, В. А. Соколова, Л. Р. Хамматова, Д. Л. Обыденнов, В. Я. Сосновских // XVII Российская молодежная научная конференция “Проблемы теоретической и экспериментальной химии”. Сборник тезисов (Екатеринбург, УрФУ, 26–28 апреля 2017). Р. 439.
7. Obydenov, D. L. Bio-based triacetic acid lactone in the synthesis of azaheterocycles via a ring-opening transformation / D. L. Obydenov, A. I. El-Tantawy, V. Ya. Sosnovskikh // The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14)". Abstracts (Kyoto, Japan, 12–16 November 2018). Р. 183.
8. El-Tantawy, A. I. Bio-based triacetic acid lactone in the synthesis of heterocycles via the enaminone formation / A. I. El-Tantawy, D. L. Obydenov, V. Ya. Sosnovskikh // II International Conference “Modern Synthetic Methodologies for Creating Drugs and Functional Materials (MOSM-2018)”. Abstracts (Ekaterinburg: UrFU, Russia, 15–17 November 2018). Р. PR6.
9. Эльтантави, А. И. А. Лактон триацетовой кислоты в синтезе гетероциклических соединений / А. И. А. Эльтантави, Д. Л. Обыденнов, В. Я. Сосновских // XVIII Российская молодежная научная конференция с международным участием “Проблемы теоретической и экспериментальной химии”. Сборник тезисов (Екатеринбург, УрФУ, 25–27 апреля 2018). Р. 355.