

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ
ԿԵՆՏՐՈՆ

ՀԱԿՈՐՑԱՆ ՌՈՒԲԵՐՏ ՄԱՍԻԿՈՆԻ

**ՆՈՐ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԲՈՒԹԵՆՈԼԻԴՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄԸ և ԴՐԱՆՑ
ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ**

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

ՄԵՂՍԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2020

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

АКОПЯН РОБЕРТ МАМИКОНОВИЧ

**ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛ -ЗАМЕЩЕННЫХ БУТЕНОЛИДОВ И ИХ
ПРЕВРАЩЕНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 02.00.03- "Органическая химия"

ԵՐԵՎԱՆ 2020

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

Գիտական ղեկավար՝

քիմ. գիտ. թեկնածու

Սարգիս Սամվելի Հայոցյան

Պաշտոնական ընդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր

Աշոտ Իշխանի Մարկոսյան

քիմ. գիտ. թեկնածու

Նինա Գառնիկի Հոբոսյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2020 թ. դեկտեմբերի 25-ին ժամը 15:00-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26)

Երևանի պետական համալսարան

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

Սեղմագիրը առաքված է 2020 թ. նոյեմբերի 13-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական
քարտուղար, ք.գ.դ.

Արա Խ. Գյուլնազարյան

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

Научный руководитель:

кандидат хим. наук

Սարգիս Սամվելի Հայոցյան

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук

Աշոտ Իշխանի Մարկոսյան

кандидат хим. наук

Նինա Գառնիկի Հոբոսյան

Видушая организация:

Երևանский государственный университет

Зашита диссертации состоится 25-го декабря 2020 в 15:00 часов на заседании специализированного совета ВАК 010 химии, действующего в НТЦ ОФХ НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертации можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 13-ого ноября 2020г.

Ученый секретарь специализированного совета д.х.н.

Արա Խ. Գյուլնազարյան

Աշխատանքի ընդհանուր բնութագիր

Աշխատանքի արդիականությունը. Ժամանակակից սինթետիկ օրգանական քիմիայի արդիական խնդիրներից է հանդիսանում կենսաբանորեն ակտիվ բնական միացությունների նմանակ միացությունների ստացումը, որոնք հաճախ ցուցաբերում են ավելի արտահայտված նմանատիպ հատկություններ կամ այլ կենսաբանական ակտիվություններ: Տվյալ համատեքստում, որոշակի հետաքրքրություն կա բնական ալկալոիդ սերպեժինի ածանցյալների և նմանակների ստացման ոլորտում, մասնավորապես ուսումնասիրված չեն դրան նմանակ բիհետերոցիկլերը՝ դրանց ստացումը և հատկությունները: Մենք նկարագրել ենք լակտոնային օղակի 3-րդ դիրքում տարատեսակ տեղակալված պիրիդին-4-իլ և 2-պիրիդոն-4-իլ բիհետերոցիկլերի ստացման եղանակ և առաջին անգամ իրականացվել է նման համակարգերում ներմոլեկուլային ցիկլացում՝ համապատասխան տրիցիկլիկ միացությունների ստացմամբ: Եղանակները կիրառվել են նաև նմանակ համակարգերի վրա: Մշակվել են նաև ռեակցիայի անցկացման ավելի օպտիմալ պայմաններ, որոնք քաջացում են օգտագործվող լուծիչների և կատալիզատորների քանակությունները, ինչպես նաև ապահովում են ռեակցիաների օպտիմալ էլքեր:

Աշխատանքի նպատակը. Ստանալ բնական ալկալոիդ Սերպեժինի նմանակ լակտոնային օղակի 3-րդ դիրքում տարատեսակ տեղակալված պիրիդին-4-իլ և 2-պիրիդոն-4-իլ բիհետերոցիկլեր, ուսումնասիրել դրանց հետագա փոխարկումները և ռեակցիաների կիրառելիությունը այլ նմանատիպ համակարգերի համար:

Աշխատանքի նորությունը. Ցույց է տրվել, որ էլեկտրաբացասական խմբերով 2,2-երկտեղակալված-3-(4,5,5-տրիմեթիլ-2-օքսո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-իլ)բութ-2-եններում՝ երկու ակտիվ մրցակից մեթիլ խմբերից, որպես նուկլեոֆիլ գերազանցապես հանդես է գալիս լակտոնային օղակի տեղակալիչում գտնվող մեթիլ խումբը: Դրա հաշվին իրականացված փոխարկումների շղթայից հետո ցույց է տրվել, որ հիմնվելով լակտոնային օղակում գտնվող մյուս մեթիլ խմբի ռեակցիոնունակության վրա՝ կարելի է իրականացնել ներմոլեկուլային նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաներ՝ առաջին անգամ ստանալով համապատասխան տեղակալված ֆուրո[3,4-*A*]իզոխինոլին-1(3*H*)-ոններ:

Ցույց է տրվել, որ 2-ամինո-4-(4-մեթիլ-5,5-երկտեղակալված-2-օքսո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-իլ)նիկոտինոնիտրիլները ամինոխմբի վրա տեղակալիչի առկայության դեպքում՝ բերված պայմաններում չեն ենթարկվում ներմոլեկուլային ցիկլացման:

Ցույց է տրվել, որ 2-(3-(դիմեթիլամինո)-1-տեղակալված-ալլիլիդեն)մալոնոնիտրիլների ռեակցիան հիդրազինի հետ ընթանում է *in situ* առաջացող 2-հիդրազինիլ-4-տեղակալված-նիկոտինոնիտրիլ ներմոլեկուլային ցիկլացմամբ՝ համապատասխան 4-տեղակալված-1*H*-պիրազոլ[3,4-*b*]պիրիդին-3-ամինի ստացմամբ:

ՄՄՌ հետազոտություններով ցույց է տրվել, որ 3-ացետիլլակտոնների և ցիանոքացախաթթվի էթիլ էսթերի կոնդենսման արդյունքում առաջանում է էթիլ 2-ցիանո-3-(4,5,5-երկտեղակալված-2-օքսո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-իլ)բութ-2-ենտատի *E*- և *Z*- իզոմերների խառնուրդ, որոնց կոնդենսացումը դիմեթիլ ֆորմամիդի

դիմեթիլ ացետալի հետ՝ լակտոնային օղակի 3-դիրքի բութենոատ մնացորդի ակտիվ մեթիլ խմբի հետ՝ բերում է լակտոնային օղակի 3-րդ դիրքում պենտա-2,4-դիենոատ խմբի առաջացման, որում դիմեթիլամինովինիլ ֆրագմենտի ստացումն ընթանում է բացառապես ստերեոսելեկտիվ՝ առաջացնելով միայն E- իզոմերը:

Դիմեթիլֆորմամիդի դիմեթիլացետալի հետ կոնդենսման և ներմուկեկուլային ցիկլացման եղանակը որպես վեցանդամանի հետերոցիկլիկ համակարգերի կառուցման գործիք, փորձարկվել է 3-(1H-բենզո[*d*]իմիդազոլ-2-իլ)-4,5,5-տրիմեթիլֆուրան-2(5H)-ոնի վրա և առաջին անգամ նկարագրվել է բենզո[4,5]իմիդազոլ[1,2-*a*]պիրիդինների ստացման նոր եղանակ:

Կիրառական նշանակությունը. Մշակվել է 3-ացետիլ-4,5,5-եռտեղակալված ֆուրան-2(5H)-ոների ստացման ավելի բարձր ելքեր ապահովող եղանակ: Նկարագրվել է սերպեմինի նմանակ 1-տեղակալված-2-օքսո-4-(4,5,5-եռտեղակալված-2-օքսո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-իլ)-1,2-դիհիդրոպիրիդին-3-կարբոնիտրիլների և 2-(տեղակալված ամինո)-4-(4,5,5-եռտեղակալված-2-օքսո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-իլ)նիկոտինոնիտրիլների ստացման եղանակ, որը թույլ է տալիս ստանալ ազոտի ատոմների հետ կապված բազմատեսակ տեղակալիչներով միացություններ՝ միաժամանակ հնարավորություն ստեղծելով փոփոխել տեղակալիչները լակտոնային օղակի 4-րդ դիրքում և 5-րդ դիրքերում: Ցույց է տրվել, որ եղանակը կիրառելի է այլ նմանատիպ համակարգերի համար:

Ներկայացված ներմուկեկուլային ցիկլացմամբ ստացվել են ֆուրո[3,4-*f*]զոլիսինոլին-1,6(3*H*,7*H*)-դիոնների և 5,6-դիամինո-ֆուրո[3,4-*f*]զոլիսինոլին-1(3*H*)-ոների մինչ այժմ չնկարագրված ածանցյալների ստացման եղանակ:

Ստացված միացությունների յուրահատկություններից ելնելով նկարագրված է նաև 3-ամինո-5-(4,5,5-եռտեղակալված-2-օքսո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-իլ)-[1,1'-բիֆենիլ]-2,4-դիկարբոնիտրիլների ստացման ռեակցիան, և այդ ռեակցիայի պայմանների օպտիմալացումը:

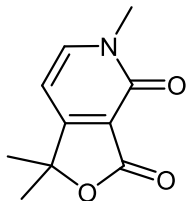
Հրատարակումները. Աշխատանքի հիման վրա հրատարակվել է չորս գիտական հոդված և միջազգային գիտաժողովի չորս թեզիս:

Աշխատանքի փորձաքննությունը. Աշխատանքի մի մասը ներկայացվել է «Քիմիան այսօր-4» (Երևան, 2014), «Քիմիան այսօր-5» (Թբիլիսի, 2016) և «ArmChemFront-2018» (Երևան, 2018) միջազգային գիտաժողովներին:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆՈՒՄԿՈՒԹՅՈՒՆ

1. Նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված բութենոլիդների ստացումը և դրանց փոխարկումները

Բնական ալկալոիդ սերպեմինն անջատվել է *Ceropegia Juncea* բույսից, որն օգտագործվել է այուրվեդիկ բժշկության մեջ որպես հոգեմետ, հակաբորբոքային, ցավազրկող և հակախոցային միջոց: Սերպեմինի կառուցվածքը հաստատվել է սպեկտրոսկոպիական եղանակներով և ցույց է տրվել, որ այն իրենից ներկայացնում է 1,1,5-տրիմեթիլ-ֆուրո[3,4-*c*]պիրիդին-3,4(1*H*,5*H*)-դիոն:

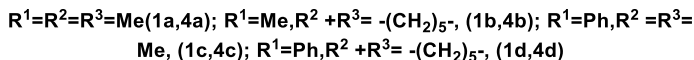
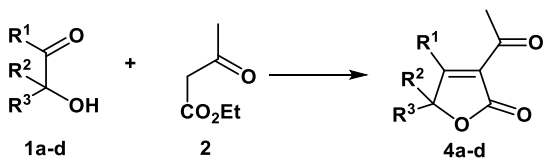


Հաշվի առնելով ավկալոիդ սերպեժինի շուրջ գոյություն ունեցող հետաքրքրությունը, ինչպես նաև մեր հետազոտական հետաքրքրությունների շրջանակը, սույն ատենախոսությունում նպատակ ենք դրել սինթեզել տարատեսակ 3,4-երկտեղակալված γ -լակտոններ և իրականացնել դրանց հետագա փոխարկումները, ստանալով սերպեժինին նմանակ միացություններ, ինչպես նաև ուսումնասիրել ստացված միացությունների հետագա փոխարկումները:

2. α -Հիդրօքսիլետոններից 3-ացետիլլակտոնների սինթեզը և դրանց քիմիական փոխարկումները

Մեր կողմից իրականացված առաջին իսկ հետազոտությունները փաստեցին, որ ստանում ենք ոչ թե սերպեժին ավկալոիդին նմանակ միացություններ, այլ վերջինիս բաղադրության մեջ մտնող σ կապով տարանջատված լակտոնային և պիրիդոնային օղակներ պարունակող միացություններ (**8-11**): Վերջիններս հոյակապ էլանյութեր են նոր եռկոնդենսված համակարգերի ստացման համար (**12-13**): Այդ աշխատանքները հանդիսանում են այս ատենախոսության առանցքը:

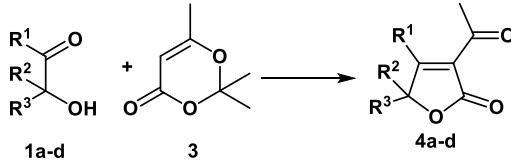
Որպես նպատակային նյութերի ստացման էլանյութեր մեր հետազոտություններում հանդես են եկել 3-ացետիլ լակտոնները, որոնք ստացվում են համապատասխան α -օքսիլետոններից (**1a-d**): Վերջիններիս ստացման դասական եղանակով մենք փոխազդեցության մեջ ենք դրել համապատասխան α -օքսիլետոնները (**1a-d**) և ացետոքացախաթթվի էթիլ էսթերը՝ նատրիումի հիդրօքսիդի էթանոլային լուծույթում, եռացման պայմաններում: Այս եղանակով վերջանյութերը (**4a-d**) ստացվում են միջինից ցածր ելքերով (23-28 %) և արժեքավոր էլանյութերի պարագայում եղանակը դառնում էր բավական ոչ շահավետ:



Վերը նշված խնդիրը հաղթահարելու համար, գրականության մեջ հայտնի եղանակներից, մեր կողմից ընտրվել է 3-ացետիլ լակտոնների (**4a-d**) սինթեզ 2,2,6-տրիմեթիլ-4-*H*-1,3-դիօքսի-4-նից (**3**): Հայտնի աշխատանքում վերը նշված

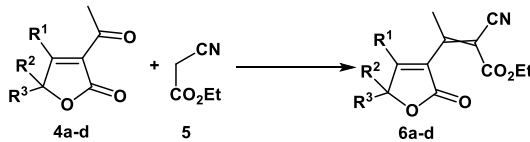
պրոցեսի ընթացքում կիրառվել են 4Å մոլեկուլյար ցանցեր, որոնք կլանել են անջատված ջուրը և ապահովել են վերջնայության ստացումը 100% ելքով:

Մենք օգտվել ենք վերջին եղանակից, սակայն առանց մոլեկուլային ցանցեր կիրառելու և ստացել ենք համապատասխան 3-ացետիլ-4,5,5-տետրակալված ֆուրան-2(5*H*)-ոնները (**4a-d**) բավական բարձր ելքերով (87-96 %).



$R^1=R^2=R^3=Me$ (**1a,4a**); $R^1=Me, R^2+R^3=-(CH_2)_5-$, (**1b,4b**); $R^1=Ph, R^2=R^3=Me$, (**1c,4c**); $R^1=Ph, R^2+R^3=-(CH_2)_5-$, (**1d,4d**)

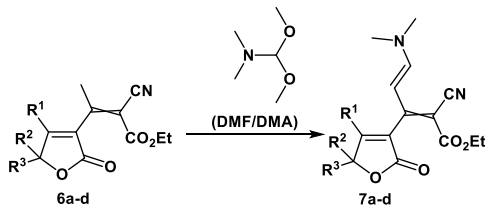
Հաջորդ փուլում ստացված 3-ացետիլլակտոնները (**4a-d**) փոխազդեցության մեջ են դրվել ցիանքացախաթթվի էթիլ էսթերի հետ և Կնեննագելի ռեակցիայի արդյունքում ստացվել է 3-տետրակալված լակտոնների շարք (**6a-d**).



$R^1=R^2=R^3=Me$ (**4a,6a**); $R^1=Me, R^2+R^3=-(CH_2)_5-$, (**4b,6b**); $R^1=Ph, R^2=R^3=Me$, (**4c,6c**); $R^1=Ph, R^2+R^3=-(CH_2)_5-$, (**4d,6d**)

Չնայած նրան, որ ստացված միացություններն ըստ ՄՄՌ ¹H սպեկտրոսկոպիայի տվյալների (**6a-d**) ունեն տարածական իզոմերիա (**E, Z**), այն չի խանգարել հետագա փոխարկումների իրականացմանը:

7a-d Ադուկտները մեր կողմից դյուրին ստացվել են **6a-d** միացությունների և դիմէթիլֆորմամիդի դիմէթիլացետալի (**DMF/DMA**) համատեղ տաքացնելու արդյունքում:



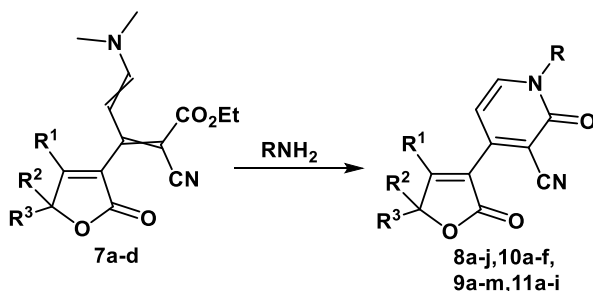
$R^1=R^2=R^3=Me$ (**6a,7a**); $R^1=Me, R^2+R^3=-(CH_2)_5-$, (**6b,7b**); $R^1=Ph, R^2=R^3=Me$, (**6c,7c**); $R^1=Ph, R^2+R^3=-(CH_2)_5-$, (**6d,7d**)

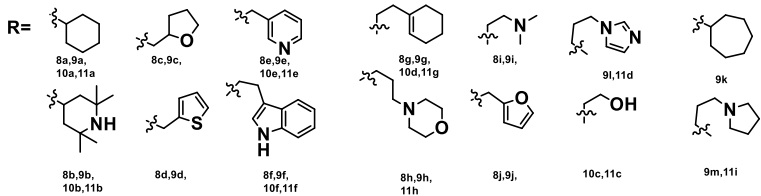
Հարկ է նշել, որ **6a-d** միացությունների մոտ առկա են երկու ռեակցիոն կենտրոններ՝ մեկը իրենից ներկայացնում է լակտոնային օղակի երրորդ դիրքի

տեղակալիչում առկա մեթիլ խումբը, մյուսը՝ (երբ $R^1=Me$) լակտոնային օղակում չորրորդ դիրքի մեթիլ խումբը: Սակայն, վերը նկարագրած ռեակցիայի արդյունքում մեր կողմից անջատվել և նույնականացվել են միայն 3-րդ դիրքի տեղակալիչում առկա մեթիլ խմբով ընթացող ռեակցիաների արգասիքներն (**7a-d**), որոնց կառուցվածքները ապացուցվել են ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիական եղանակով և հաստատվել են նաև տարրական անալիզի տվյալներով և 1H սպեկտրներով:

Մենք իրականացրել ենք նաև **7a** միացության ՄՄՌ ավելի մանրակրկիտ հետազոտությունը գնահատելու համար հնարավոր E և Z իզոմերների առաջացման հնարավորությունը: C=C Կրկնակի կապերի առկայությունը էթիլեն-2,4-դիենային հատվածում թույլ է տալիս ակնկալել չորս երկրաչափական իզոմերների առաջացման հնարավորությունը: Սակայն ֆուրանոնի ածանցյալի ՄՄՌ 1H սպեկտրը բացահայտեց միայն երկու իզոմերների առկայությունը՝ մոտավոր 3:2 հարաբերությամբ: CH-ի Պրոտոնների 2,4-դիենային հատվածի վիցենալ կոնստանտների արժեքները 4'-CH և 5' (12.8 և 12.5 համապատասխանաբար հիմնական և երկրորդային իզոմերների համար) հաստատում են E-կոնֆիգուրացիան համապատասխանաբար C=C կրկնակի կապի համար, երկու իզոմերների դեպքում: Նշանակում է անալիզի ենթարկվող փորձամուշն իրենից ներկայացնում է (2E, 4E) և (2Z, 4E)-իզոմերների խառնուրդ: Ավելի զգալի տարբերություն առկա է ՄՄՌ 1H սպեկտրում, որտեղ քիմիական տեղաշարժը 4'-CH-ի 7.00. և 5,66 մ.մ է համապատասխանաբար հիմնական և երկրորդական իզոմերների համար: Ենթադրվում է, որ կարբոնիլ և ցիան խմբերի ազդեցության շնորհիվ առաջացել են տարբեր մագնիսական էֆեկտներ: Բացի այդ նկատվում են տարբերվող ազդանշաններ ազոտի և C-5 ֆուրոն-2(5H)-ոնային օղակի մեթիլ խմբերի մոտ: Ազոտի ատոմի մոտ մեթիլ խմբերի անհամարժեքությունը հավանաբար պայմանավորված է ազատ պտույտի արգելակմամբ N-C(5') կապի շուրջ, որը p- π -զուգորդման հետևանք է: Մեթիլ խմբերի տարբերությունը ֆուրան-2(5H)-ոնային օղակի C-5 ածխածնի մոտ բացատրելն ավելի դժվար է, հավանաբար դա կարող է լինել պտտման արգելանքով (նույն հիմնավորմամբ) էկզոցիկլիկ C-C կապի շուրջ արտահայտված օրթոգոնալ կոնֆորմացիաներով:

Նպատակային σ կապով տարանջատված լակտոնային և պիրիդոնային միացություններ սինթեզելու նպատակով ստացված (**7a-d**) միացությունները փոխազդեցության մեջ են դրվել առաջնային ամինների հետ.





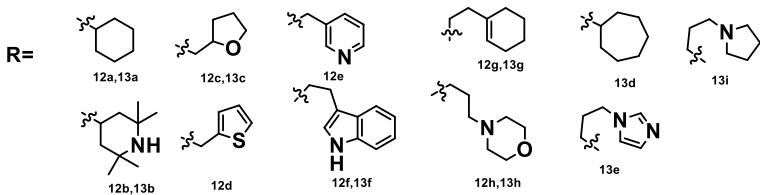
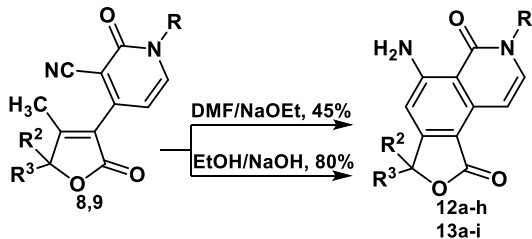
$R^1=R^2=R^3=Me$ (8); $R^1=Me, R^2+R^3=-(CH_2)_5-$, (9); $R^1=Ph, R^2=R^3=Me$, (10); $R^1=Ph, R^2+R^3=-(CH_2)_5-$, (11)

Որոշ միացություններ ենթարկվել են կենսաբանական հետազոտության Լիոնի «Ինֆեկցիոն հետազոտությունների միջազգային կենտրոնում»: Բարձր իմունոստիմուլյատոր հատկություն են ցուցաբերել որոշ միացություններ (8f, 8b, 9a, 10a):

3. Հիմնային միջավայրում բութենոլիդների ներմոլեկուլային ցիկլացումը

Շարունակելով հետազոտությունները սերպեժինի նմանակների սինթեզման ուղղությամբ, ատենախոսության այս գլխում ուսումնասիրվել է բութենոլիդների ներմոլեկուլային ցիկլացումը իրականացված հիմնային միջավայրում:

Հաշվի առնելով 8a-j, 9a-m ($R^1=Me$) բութենոլիդների կառուցվածքը, այն է պիրիդոնային օղակի ցիան խմբերի տարածական հարմար դասավորվածությունը լակտոնային օղակի 4-րդ դիրքի մեթիլ խմբի նկատմամբ, կարելի էր ենթադրել, որ հիմնային միջավայրում հնարավոր է իրականացնել ներմոլեկուլային ցիկլացում՝ համապատասխան կառուցվածքի (12a-h և 13a-i) իզոմերիզացիայի և առաջացմանը:



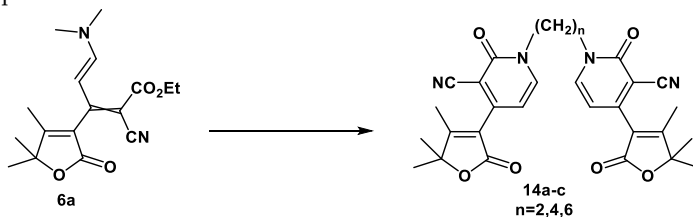
$R^1=R^2=R^3=Me$ (8,12); $R^1=Me, R^2+R^3=-(CH_2)_5-$, (9,13)

Առաջին փորձերն իրականացվել են դիմեթիլֆորմամիդում (ԴՄՖ) նատրիումի էթիլատի ներկայությամբ: Արգասիքների ոչ բարձր ելքերը (45%), ինչպես նաև

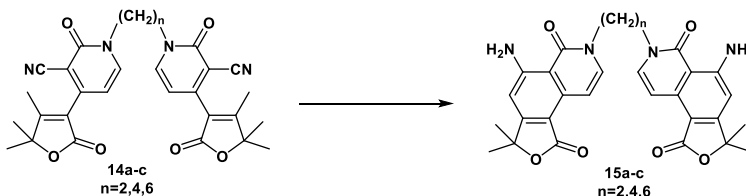
վերջնանյութերի անջատման և մաքրման դժվարությունը մեզ ստիպեց նոր ճանապարհներ մշակել ցիկլացման համար: Շատ ավելի լավ արդյունքներ գրանցվեցին, երբ ցիկլացումը իրականացվեց բացարձակ էթանոլում, նատրիումի հիդրօքսիդի ներկայությամբ: Արդյունքում ստացվել են վերջնանյութեր (12a-h, 13a-i) մինչև 80% հասնող ելքերով:

4. Լակտոնների փոխազդեցությունը դիամինների հետ և ստացված ադուկտների ներմուլեկուլային ցիկլացումը հիմքի ներկայությամբ

Այն հանգամանքը, որ 3-տեղակալված լակտոններն առաջնային ամինների հետ փոխազդելիս հանգեցնում են սերպեժինի նմանակների առաջացմանը, մեզ հուշեց, որ առաջնային դիամինների հետ նմանատիպ ռեակցիաները պետք է բերեն սերպեժինի կառուցվածքային նմանակների բիս-ածանցյալների առաջացմանը: Առաջին իսկ փորձերը հավաստեցին մեր ենթադրության ճիշտ լինելը: Այսպես, **6a** տեղակալված լակտոնի տարբեր դիամիններ հետ էթանոլում փոխազդեցության արդյունքում ստացվել են բիս-տեղակալված պիրիդոն-լակտոններ.



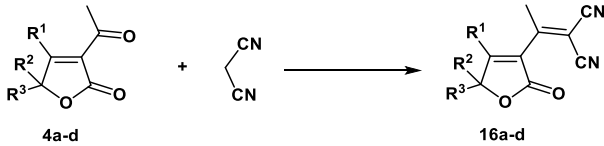
Ստացված **14a-c** միացությունների կառուցվածքում առկա են մեթիլ խմբեր, որոնք կարող են ընտրված պայմաններում (տաքացում, հիմնային միջավայր) ակտիվացնել պիրիդոնային օղակի նիտրիլ խումբը, ինչի արդյունքում վերոհիշյալ խմբերի հաշվին կընթանա ներմուլեկուլյար ցիկլացում՝ առաջացնելով բիս-իզոխիտիդներ (**15a-c**).



Ռեակցիաներն ընթանում են 67-75% ելքերով և հանգեցնում օրիգինալ կառուցվածքի նյութերի: Բոլոր նյութերի կառուցվածքն ապացուցվել է ՄՄՌ և ԻԿ սպեկտրներով և հաստատվել է տարրական վերլուծության միջոցով:

5. Լակտոնների փոխազդեցությունը մալոնթթվի դինիտրիլի հետ և ստացված ադուկտներից նոր նմանակների սինթեզը

Կննենագելի կոնդենսացիան հաջողությամբ ընթանում է լակտոնների (**4a-d**) և մալոնոթթվի դինիտրիլի միջև:



$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Me}$ (16a); $\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2+\text{R}^3=-(\text{CH}_2)_5-$, (16b); $\text{R}^1=\text{Ph}, \text{R}^2+\text{R}^3=-(\text{CH}_2)_5-$, (16c), $\text{R}^1=\text{Ph}, \text{R}^2=\text{R}^3=\text{Me}$ (16d)

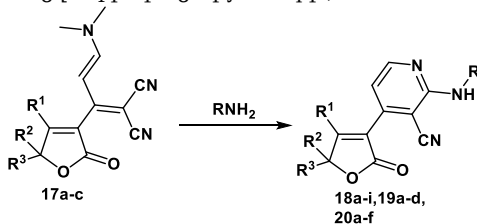
Վերոհիշյալ կոնդենսացիան ընթանում է ճիշտ նույն պայմաններում, ինչ-որ ցիանաքացախաթթվի էթիլ էսթերի հետ:

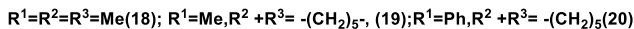
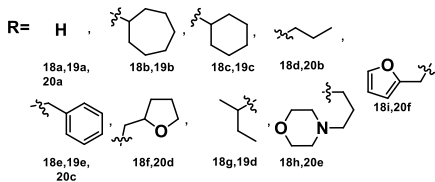
Ստացված միացությունները (**16a-d**) հաջորդ փուլում փոխազդեցության մեջ դնելով դիմեթիլֆորմամիդի դիմեթիլացետալի հետ մենք կրկին բախվեցինք երկու նմանակ կենտրոնների առկայությանը, որոնք կարող են լինել տարբեր կառուցվածքի վերջնանյութերի ստացման պատճառ, սակայն մեզ մոտ առանձնացվել և նույնականացվել են մեկ հիմնական կառուցվածքի վերջնանյութեր (**17a-c**).



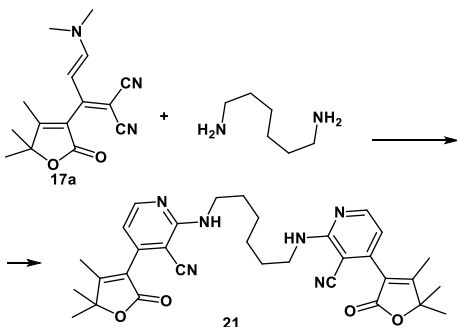
$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Me}$ (16a); $\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2+\text{R}^3=-(\text{CH}_2)_5-$, (16b); $\text{R}^1=\text{Ph}, \text{R}^2+\text{R}^3=-(\text{CH}_2)_5-$, (16c)

Արդյունքում ստացված և նույնականացված միացությունները (**17a-c**) փոխազդեցության մեջ դնելով առաջնային ամինների հետ հանգեցնում են լակտոնային 3-րդ դիրքում ոչ թե պիրիդոնային այլ պիրիդինային տեղակալիչ ունեցող հետևյալ կառուցվածքի միացությունների(**18a-i**, **19a-e**, **20a-i**)

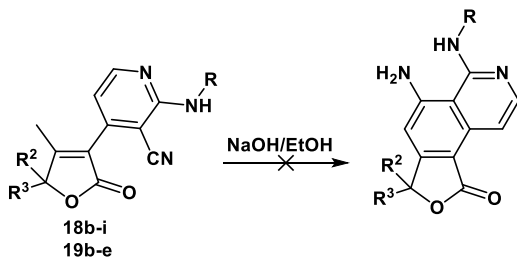


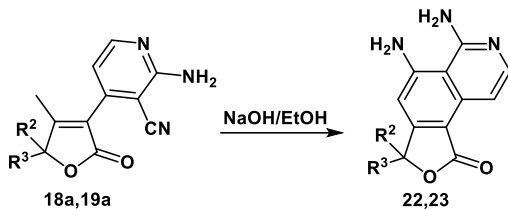


Մեկ օրինակի վրա մեր կողմից ցույց է տրվել, որ հեքսամեթիլենդիամինի հետ **17a** լակտոնը փոխազդում է հետևյալ սխեմայով: Այս դեպքում նույնպես առաջանում է բիս-պիրիդին **21**, որում լակտոնային և պիրիդինային օղակներն տարանջատված են σ -կապով:



Շատ հետաքրքիր արդյունքներ արձանագրվեցին **18a-i** և **19a-e** միացությունների հիմքի ներկայությամբ փոխարկումների հետազոտման ժամանակ: Ակնկալվում էր, որ պիրիդինային խումբը (պիրիդոնային խմբի նման) հեշտությամբ պետք է փոխազդեր լակտոնային օղակի 3-րդ դիրքի մեթիլ խմբի հետ: Սակայն, հակառակ սպասվածի, կոնդենսացիային մասնակցում են միայն այն միացությունները (**18a, 19a**), որոնց պիրիդինային օղակի ամինային խումբն առաջնային է ($R^1=H$): Մեզ չհաջողվեց իրականացնել այս դեպքում ռեակցիան տեղակալված երկրորդային ամինոխմբի առկայության պայմաններում.



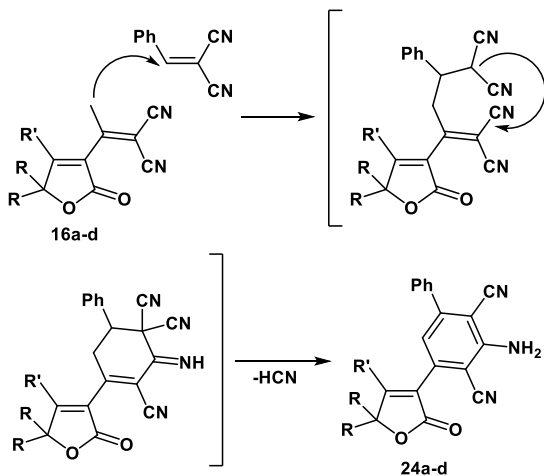


Արդյունքում ստանում ենք 5,6-դիամինո-3,3-դիմեթիլֆուրո[3,4-f]իզոլինոլինիդոն-1(3H)-ոնը (**22, 23**), որը նույնականացվել է:

6. Այլ ցիկլացման ռեակցիաներ 3-իլդենային տեղակալիչի վրա

Հաշվի առնելով լակտոնային օղակի 3-րդ դիրքում էթիլդենմալոնոնիտրիլ տեղակալիչի մեթիլ խմբի ակտիվությունը, ինչը պայմանավորված է երկու էլեկտրոնակցեպտոր նիտրիլ խմբերի հետ զուգորդմամբ՝ մենք շարունակեցինք այդ խմբի հաշվին ցիկլացման ռեակցիաները՝ փորձարկելով որոշ նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաներ: Այսպես, 2-(1-(4,5,5-տեղակալված-2-օքսո-2,5-դիհիդրոֆուրան-3-իլ)էթիլդեն)մալոնոնիտրիլը փոխազդեցության մեջ ենք դրել 2-բենզիլիդեն մալոնոնիտրիլի հետ, որը հանդիսանում է Միքայելի ակցեպտոր, և ուսումնասիրել ենք **16a-d** լակտոնների և բենզիլիդեն մալոնոդինիտրիլի փոխազդեցությունը: Նման համակարգերի փոխազդեցությունը հայտնի է գրականության մեջ:

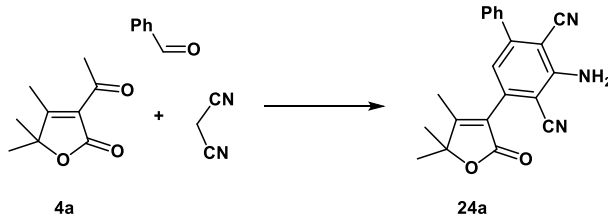
Շարունակելով մեր հետազոտությունները, մենք սինթեզել ենք լակտոնային օղակում արիլ տեղակալիչ պարունակող միացություններ՝ ստորև ներկայացված եղանակով.



$R^1=R^2=R^3=Me(24a)$; $R^1=Me, R^2+R^3=-(CH_2)_5-$, (24b); $R^1=Ph, R^2+R^3=-(CH_2)_5-$, (24c), $R^1=Ph, R^2=R^3=Me(24d)$

Նախկինում ստացված **16a-d** միացություններն ունեն ակտիվ մեթիլ խումբ 3-րդ դիրքի տեղակալիչի մոտ, ի հաշիվ որի գրականության մեջ հայտնի են փոխարկումներ, որոնք բերում են տարբեր տեղակալված բենզոլային օղակ պարունակող միացությունների ստացմանը: Մեր կողմից իրականացվել է նշված միացությունների փոխազդեցությունը բենզիլիդեն մալոնոդինիտրիլի հետ, որը ներառում է Միխայելի կոնդենսացիան գուգորդված կապին, ինչն առաջացնում է համապատասխան ադուկտը, որը հետագայում ածխածնի ատոմով ենթարկվում է ներմուլեկուլային նուկլեոֆիլ հարձակման և հետագա ցիանաջրածնի պոկմամբ, ընթանում է արոմատացում և վերջնական (**24a-d**) արգասիքի առաջացում:

Քանի որ ստացված բենզիլիդենմալոնոդինիտրիլների ցիկլոդնդենացումը և **24a-d** ստացումն ընթանում են Կեննեագելի կոնդենսացիայի պայմաններում, մեր կողմից մեկ օրինակի վրա իրականացվել է եռկոմպոնենտ սինթեզ, որին մասնակցում են 3-ացետիլ ֆուրանոնը (**4a**), բենզալդեհիդը և երկու համարժեք մալոնոդինիտրիլներ:



Այս ռեակցիան ընթանում է էթանոլում, եռացման պայմաններում, պիպիդինի ներկայությամբ: Այս դեպքում **24a** միացության ելքը կազմել է մոտ 32%:

Առաջին հայացքից, երբ համեմատվում է **24a** միացության ելքը եռկոմպոնենտ ռակցիայի (32%) և եռափուլի հետ (62%) կարծես անիմաստ է դառնում **24a** միացության եռկոմպոնենտ սինթեզը:

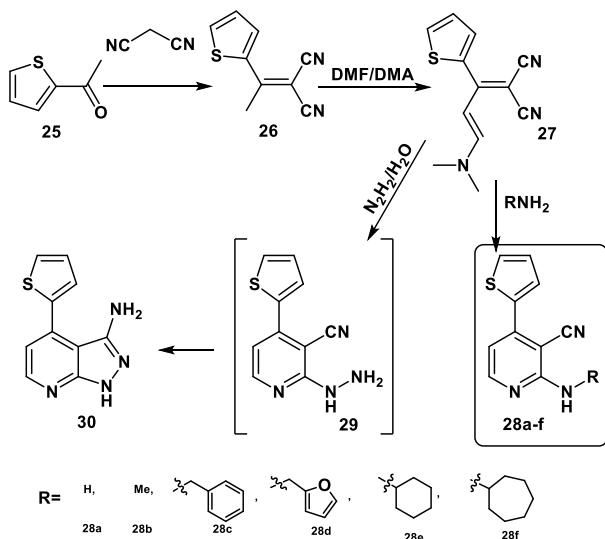
Մակայն, երբ կատարում ենք եռկոմպոնենտ ռեակցիայի ելքի վերահաշվարկ, պարզ է դառնում, որ ռեակցիայի ելքերը գրեթե նույնն են: Բայց հարկ է հաշվի առնել, որ այս դեպքում կրճատվում են ռեակցիայի փուլերը և փուլերի ընթացքում իրականացվող մշակումները: Այդ իսկ պատճառով այս եղանակը տվյալ նյութի ստացման համար կարելի է համարել այլընտրանքային: Այսպիսով, ցույց է տրվել, որ տվյալ փոխազդեցությունը հնարավոր է γ -լակտոնների ածանցյալների համար և ռեակցիայի արդյունքում ստացվում է համապատասխան 2,4-դիցիանո-3-ամինո-1,1'-բիֆենիլ-5-իլային տեղակալիչ պարունակող ածանցյալ տեղակալված լակտոնային օղակի 4-րդ դիրքում: Ցույց է տրվել նաև, որ տվյալ ռեակցիան կարող է ընթանալ եռկոմպոնենտ համակարգում, որը կրճատում է վերջնանյութի ստացման ժամանակահատվածը:

7. Թիոֆեն տեղակալված 3-ցիանալիդինների սինթեզ

Մեր իրականացրած լակտոնիլ պիրիդինների սինթեզի եղանակի ունիվերսալությունն ուսումնասիրելու և այլ համակարգերի վրա տարածելու

նպատակով հետազոտվել են տեղակալված թիոֆենների ստացման ճանապարհները: Այդ նպատակով մշակված եղանակը փորձարկվել է 2-ացետիլթիոֆենի (**25**) օրինակի վրա:

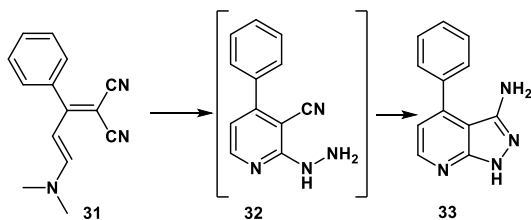
Պիրիդինային հատված պարունակող թիոֆենները հայտնի են, որպես հարմար սինտոններ կենսաբանական ակտիվ միացությունների սինթեզի համար: Մեր կարծիքով, եթե լակտոն-պիրիդոնային սինթեզում ացետիլ ֆուրանը (**4a-d**) փոխարինվի ացետիլ թիոֆենով (**25**), ապա նոր ասպարեզ կբացվի պիրիդինային հատված պարունակող կենսաբանորեն ակտիվ թիոֆենների ստացման համար: Որպես հետազոտությունների շարունակություն, ինչպես նաև լակտոն-պիրիդինային սինթեզի ունիվերսալության հավաստում, մենք հետազոտել ենք Կնսենազելի կոնդենսացիա ացետիլ թիոֆենի (**25**) և մալոնոթթվի դինիտրիլի միջև.



2-(1(թիոֆեն-2-իլ)էթիլիդեն)մալոնոդինիտրիլի (**26**) սինթեզն իրականացվում է դասական Կնսենազելի ռեակցիայով, 2-ացետիլ թիոֆենի և մալոնոդինիտրիլի կոնդենսման արդյունքում: **27** Միացության սինթեզն իրականացրել ենք հայտնի եղանակով, համաձայն որի էթիլիդեն մալոնոդինիտրիլի (**26**) և դիմէթիլֆորմամիդի դիմէթիլ ացետալի փոխազդեցությունն ընթանում է առանց լուծիչ, սենյակային ջերմաստիճանում՝ 1-2 ժամվա ընթացքում: Սակայն այս դեպքում մենք չունեցանք սպասելի արդյունքներ, ռեակցիան լրիվ չէր ընթանում: Ռեակցիոն խառնուրդին ավելացվել է քսիլոլ և եռացվել 3 ժամ: Ստացված 2-(3-(դիմէթիլամինո)-1-(թիոֆեն-2-իլ)ալիլիդեն)մալոնոդինիտրիլը (**27**) փոխազդեցության մեջ է դրվել առաջնային ամինների հետ: Ձևափոխելով ռեակցիայի պայմանները, այն է՝ տանելով փոխազդեցությունը քսիլոլում, 3 ժամ եռացնելու պայմաններում մեզ հաջողվեց ստանալ համապատասխան արգասիքը քանակական ելքով: Ռեակցիաներն իրականացվել է փակ փորձանոթներում: Էկվիմոլյար քանակի ելանյութերին ավելացվել է 1 մլ քսիլոլներ և փորձանոթները փակվելուց հետո տեղադրվել են

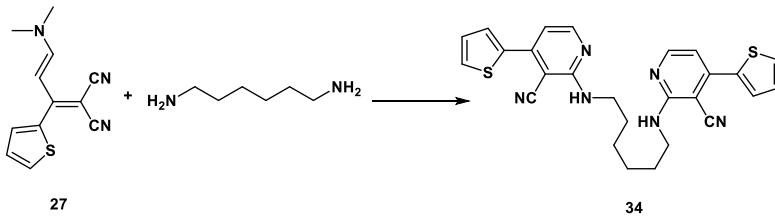
ավտոկլավի մեջ, որը տաքացվել է մինչև 100°C: Մառեցնելուց հետո համապատասխան վերջնանյութերն առանձնանում են բյուրեղների տեսքով: Նման եղանակով իրականացվել է նույն միացության ռեակցիան հիդրազինհիդրատի հետ, էթանոլում եռացման պայմաններում, ինչի արդյունքում հնարավոր է եղել առանձնացնել 1-ամին-2-իմին-4-(թիոֆեն-2-իլ)-1,2-դիհիդրոպիրիդին-3-կարբոնիտրիլ: Սակայն մեր դեպքում, երբ առաջնային ամինի փոխարեն օգտագործում ենք հիդրազինհիդրատ, գրականությունում նկարագրված նյութը չենք ստանում, քանի որ նիտրիլ և հիդրազինային խմբերը տարածականորեն մոտ են, ընթանում է ներմոլեկուլային ցիկլացման ռեակցիա և առաջանում է 3-ամին-4-(թիոֆեն-2-իլ)-1*H*-պիրազոլո[3,4-*b*]պիրիդին: Մեր կողմից ստացած միացությունների և 1-ամին-2-իմին-4-(թիոֆեն-2-իլ)-1,2-դիհիդրոպիրիդին-3-կարբոնիտրիլի ՄՄՌ համադրումը ցույց է տալիս կլանումների տարբերություն. մասնավորապես՝ NH₂-ի և իմինային խմբի դեպքում այդ սահմանը 6.22 և 6.67 մ.մ., համապատասխանում է, իսկ մեր միացության դեպքում NH և NH₂-ի կլանումները 4.51 և 12.18 մ.մ. են:

Տվյալ պրոցեսի օրինաչափության հայտնաբերման համար մենք իրականացրել ենք հետևյալ փոխազդեցությունը 2-(3-(դիմեթիլամինո)-1-ֆենիլիդեն)մալոնոդինիտրիլի (**31**) հիդրազին հիդրատի հետ, փոխազդեցության արդյունքում ռեակցիոն խառնուրդից առանձնացվել է 3-ամին-4-ֆենիլ-1*H*-պիրազոլո[3,4-*b*]պիրիդին (**33**), որն առաջանում է միջանկյալ առաջացող 2-հիդրազինիլ-4-ֆենիլպիրիդին-3-կարբոնիտրիլից (**32**) ներմոլեկուլյար ցիկլացման արդյունքում.



Փաստորեն նմանատիպ ցիկլացման ռեակցիա ընթանում է նաև նախորդ փոխարկումում, քանի որ երկու դեպքում էլ **29** և **32** միջանկյալ միացությունների պիրիդինային հատվածները նույնն են:

Նույն **27** միացությունը փոխազդեցության մեջ է դրվել նաև դիամինի հետ, որի դեպքում որպես առաջնային ամին օգտագործվել է հեքսամեթիլենդիամինը: Արդյունքում ստացվել է երկտեղակալված սիմետրիկ կառուցվածքի միացություն (**34**).

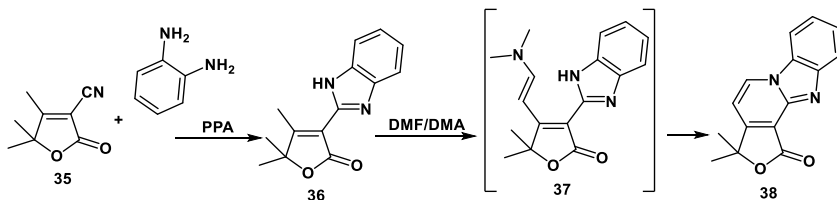


Այսպիսով, իրականացված փորձերի արդյունքում ապացուցվեց աշխատանքում հետազոտված պիրիդինային նոր միացությունների ընդհանրությունները և եղանակի ունիվերսալությունը, այդ թվում նաև թիոֆենիլ պիրիդինների սինթեզի համար:

7. Ըմբռնողի օղակ պարունակող նոր կոնդենսացված համակարգերի հեռանկարային սինթեզ

Մեր հետազոտությունները շարունակելու և հեռանկարային ուղղությունները զարգացնելու ճանապարհին մենք իրականացրել ենք 3,3-դիմեթիլբենզո[4,5]իմիդազոլ[1,2-a]ֆուրո[3,4-c]պիրիդին-1(3H)-ոնի (**38**) սինթեզ՝ նոր ճանապարհով: Այն լայն հնարավորություններ է բացում սինթեզելու տարբեր տեղակալված բենզոիմիդազոլներ:

Սինթեզն իրականացվել է հետևյալ սխեմայով.



Օրթո-դիամինոբենզոլի և **35** միացության փոխազդեցությունն իրականացվել է պոլիֆոսֆորական թթվի (PPA) ներկայությամբ, ինչը հանգեցրել է **36** միացության:

Ստացված **36** միացությունը փոխազդեցության մեջ դնելով դիմեթիլֆորամալիդի դիմեթիլացետատի հետ՝ ենթադրվում էր որ մեր նպատակային **38** վերջնանյութը ստանալու էինք երկու փուլով և ակնկալում էինք ստանալ **37** միացությունը, որը հետագայում կենթարկելինք ներմոլեկուլյար ցիկլացման: Սակայն, իրականում մեր կողմից առանձնացվել է միայն վերջնական ներմոլեկուլային ցիկլացման **38** վերջնանյութը: Ստացված միացության հալման կետը նույնն էր ինչ **36** ելանյութինը: **38** վերջնանյութի նույնականացման հարցում կարևոր եղավ ՄՄՌ հետազոտության վերլուծությունը, որից պարզ դարձավ, որ սպեկտրում բացակայում էին **36** միացության լակտոնային օղակի չորրորդ դիրքում առկա մեթիլ խմբի ազդանշանը, **37** միացության դիմեթիլամինո խմբի բնութագրական ազդանշանը և NH խմբի բնութագրական ազդանշանը: Փոխարենը առկա էին արոմատիկային բնութագրական CH խմբերի ազդանշանները: Այսպիսով, մեզ հաջողվել է սինթեզել նպատակային **38** միացությունը, որի կառուցվածքը

հաստատվել է ՄՄՌ սպեկտրոմետրիկ տվյալներով, ինչպես նաև ԻԿ և տարրական անալիզի եղանակներով:

ԵԶՐԱԿԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. 3-Ացետիլլակտոնները հաջողությամբ մասնակցում են Կննենագելի կոնդենսացիային՝ ցիանքացախաթթվի էթիլէսթերի և մալոնոդինիտրիլի հետ, առաջացնելով համապատասխան արգասիքներ, որոնք ճանապարհ են բացում նոր կոնդենսված համակարգերի ստացման համար, որտեղ լակտոնային և պիրիդոնային օղակները միմյանցից բաժանված են պարզ օ-կապով:

2. Այն միացությունների համար, որոնցում առկա են երկու ակտիվ մեթիլ խումբ ցույց է տրվել, որ լակտոնային օղակի 4-րդ դիրքի մեթիլ խումբը չի մասնակցում կոնդենսացիային դիմեթիլֆորմամիդի դիմեթիլացետատի հետ: Վերոհիշյալ փոխարկումն ընթանում է լակտոնային օղակի 3-րդ դիրքի տեղակալիչի մեթիլ խմբով:

3. օ-Կապով տարանջատված պիրիդոնային և լակտոնային համակարգերում, երբ պիրիդոնային օղակի ցիան խումբը հարմար դասավորություն ունի լակտոնային օղակի 4-րդ դիրքի մեթիլ խմբի նկատմամբ, հնարավոր է հիմնային միջավայրում իրականացնել ներմոլեկուլային ցիկլացում՝ համապատասխան կառուցվածքի իզոխինոլինների առաջացմամբ:

4. Պարզվել է, որ ցիանոպիրիդին տեղակալված լակտոնների դեպքում, ի տարբերություն պիրիդոնների, հիմնային միջավայրում ցիկլացման են ենթարկվում միայն ամինոխմբի ակտիվ տեղակալիչ չունեցող պիրիդինոլակտոնները:

5. Թիոֆենիլալիլդենմալոնոդինիտրիլի կոնդենսացիան հիդրազին հիդրատի հետ, ի տարբերություն առաջնային ամինների, ուղեկցվում է նաև կողմնակի շղթայի ներմոլեկուլային ցիկլացմամբ:

**Ատենախոսության հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է հետևյալ
հրատարակումներում**

1. Hakobyan R. M., Hayotsyan S. S., Melikyan G. S. “Synthesis of the new spirocyclic analogues of alkaloid “Cerpegin”” 4th International Conference of Young Scientists: Chemistry Today – **2014**, August 18-22, Yerevan: YCA, 234 pages
2. Hakobyan R. M., Hayotsyan S. S., Attaryan H. S., Melikyan G. S. “Synthesis of pyridone-substituted furan-2(5H)-ones and their intramolecular cyclization to afford furo[3,4-f]isoquinolines”. Chemistry of Heterocyclic Compounds, **2019**, v 55 No 12, pp1245–1250, doi:10.1007/s10593-019-02608-0
3. Hakobyan R. M., Hayotsyan S. S., Attaryan H. S. and Melikyan G. S., “Synthesis of new 3-pyridine substituted furan-2(5H)-ones”. “Biotechnology. Science and Practice” 4-th International Scientific Conference of Young Researchers, September 28-30, **2017** Yerevan, Armenia, 178 pages
4. Hakobyan R. M., “Synthesis of Symmetrical Bisisoquinolinediones”. Russian Journal of Organic Chemistry, **2019**. v 55 No 8, pp1238–1240. doi:10.1134/s1070428019080268
5. Hakobyan R. M., Hayotsyan S. S., Attaryan H. S. and Melikyan G. S., “Synthesis of polysubstituted furan-2(5h)-ones”. 5th International Conference of Young Scientists: Chemistry Today – **2016**, September 18-26, Tbilisi, Georgia: 168 pages
6. Hakobyan R. M., Hayotsyan S. S., Melikyan G. S. “Cyclocondensation of 3-acetylfuran-2(5H)-ones with benzylidenemalononitrile. Synthesis of 3-(5-amino-4,6-dicyanobiphenyl-3-yl)furan-2(5H)-ones”. Russian Journal of Organic Chemistry, **2015**. v 51 No 12, pp 1809–1812. doi:10.1134/s1070428015120313
7. Hakobyan R. M., Hayotsyan S. S., Attaryan H. S., Melikyan G. S. “Synthesis of new thiophene substituted 2-aminopyridines”. ArmChemFront **2018**, Yerevan 21-25 october, 203 pages
8. Hakobyan R. M., Attaryan H. S., Melikyan G. S., Hayotsyan S. S. “Synthesis of Substituted 4-(Thiophen-2-yl)nicotinonitriles”. Russian Journal of Organic Chemistry, **2020**, v 56 No 2, pp 356–360. doi:10.1134/s1070428020020323

РЕЗЮМЕ

ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛ -ЗАМЕЩЕННЫХ БУТЕНОЛИДОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Природный алкалоид серпежин, выделенный из растения *Ceropegia Juncea*, использовался в народной медицине как психотропное, противовоспалительное, обезболивающее и противоязвенное средство. После определения структуры серпежина, некоторые ученые начали синтез последнего. Где исходными соединениями являются аналогичные производные пиридина. В дальнейших работах для синтеза бициклических систем использовались γ -лактонные кольца.

Учитывая текущий интерес к алкалоиду серпежин, в данной диссертации были синтезированы различные 3,4-дизамещенные- γ -лактоны и проведены дальнейшие преобразования.

Уже первые проведенные исследования показали, что в результате синтеза получаются не аналоги серпежина, а входящие в скелет серпежина лактон-пиридоновые кольца, отделенные друг от друга σ -связью.

Последние являются отличным сырьем для получения новых трехконденсаторных систем, чему и была посвящена диссертация.

3-ацетиллактоны, полученные из оксикетонов, являются исходным материалом для синтеза выше указанных целевых соединений. При взаимодействии 3-ацетиллактонов с этиловым эфиром циануксусной кислоты в результате реакции Кневенагеля получают 3-замещенные лактоны, которые по данным спектроскопии ЯМР ^1H представляют собой смесь *E* и *Z* изомеров.

Использованная впоследствии указанная смесь изомеров не влияла на ход дальнейшие преобразования.

Таким образом, при нагревании 3-замещенных лактонов с диметилформамид диметилацеталем (ДМФА/ДМА) были получены 3-замещенные лактоны, содержащие в структуре диеновый скелет.

Следует отметить, что в исходных 3-замещенных лактонах содержатся два реакционных центра: первый - метильные группы в четвертом положении лактонового кольца, второй - у заместителя в третьем положении лактонового кольца.

Благодаря указанным выше реакциям были выделены и идентифицированы производные, полученные благодаря метильной группе в третьем положении.

Соединения, содержащие диеновую группу в лактоновом кольце, реагируют с первичными аминами. Полученные соединения содержат лактоную и пиридоновую группу, изолированную σ -связью.

Учитывая близкое структурное расположение циановой группы пиридинового кольца и четвертой метильной группы лактонового кольца, можно предположить, что внутримолекулярную циклизацию можно проводить при нагревании в щелочной среде.

Конверсии проводились в присутствии гидроксида натрия в этаноле с получением новых триконденсированных систем.

Диеновые системы лактонового кольца позволили получить бис-производные.

Первые попытки подтвердили наши предположения, что при нагревании диеновых лактонов с различными диаминами в этаноле получают бис-аналоги.

При нагревании последних в основной среде происходит внутримолекулярная циклизация с образованием бис-три конденсированных систем.

Конденсация Кневенагеля успешно происходит между ацетиллактонами и малондинитрилом.

В случае реакции диеновых производных с первичными аминами были получены конденсированные соединения в третьем положении лактона, состоящие из пиридиновой группы вместо пиридинового группы.

Было обнаружено, что при нагревании лактонов, содержащих пиридиновую группу ($R=H$), в присутствии щелочи (в отличие от лактонов, содержащих пиридиновою группу), реакция конденсации протекает с лактонами, содержащими первичную группу.

Осуществлен синтез других групп замещенных бутенолидов, когда продукты реакции - ацетиллактон и малондинитрил, реагируют с бензилиденмалонитрилом. В результате были получены бутенолиды, замещенные в третьем положении.

На этом этапе была предложена возможность трехкомпонентной реакции, приводящей к синтезу целевого соединения и сокращению продолжительности реакции, стадий синтеза, стоимости реагентов.

Чтобы доказать универсальность этого метода, реакцию проводили с использованием ацетилтиофена (вместо ацетиллактона), в результате были получены тиофен-замещенные цианоаминопиридины.

На последней стадии конверсии в качестве первичного амина использовался гидразингидрат и были получены соответствующие пиразопиридины в результате внутримолекулярной циклизации.

Для обеспечения дальнейших исследований был проведен синтез конденсированных систем, содержащих имидазольное кольцо, который протекает в одну стадию вместо ожидаемых двух стадий.

Summary

THE SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC SUBSTITUTED BUTENOLIDES AND THEIR CONVERSIONS

The natural alkaloid cerpegin has been extracted from the plant of *Ceropegia Juncea*, it has been used in the ayurvedic medicine as psychotropic, anti-inflammatory, analgesic and anti-ulcer agent. After determination of the structure of cerpegin, a lot of scientific groups started synthesizing it, using different derivatives of pyridine. Chemists used γ -lactone rings for synthesizing of bicyclic systems in the further studies.

Taking into account the fact of huge interest in the alkaloid cerpegin, in this dissertation different types of 3,4-disubstituted γ -lactones have been synthesized and the further conversions of the latter have been carried out.

Already the first studies have been that obtained compounds not analogues to cerpegin, but composed of lactone and pyridone rings of the latter, which were isolated from each other by σ -bond.

Obtained compounds are perfect reagents for synthesizing of three condensed systems and it is the basis of the dissertation.

The starting reagents for the synthesizing of the target compounds were 3-acetyllactones, which were obtained from corresponding oxyketones.

During the interaction if 3-acetyllactones reacted with cyanoacetic acid ethyl ester as the result of the reaction of Knoevenagel 3-substituted lactones have been synthesized, which due to the result of ^1H NMR spectroscopy represent the mixture of *E* and *Z* isomers.

The next studies were carried out by using mentioned mixture and it did not influence further conversions.

Thus, when heating of 3-substituted lactones with dimethylformamide dimethyl acetal (DMF/DMA) 3-substituted lactones have been obtained containing a diene skeleton in the structure.

It should be mentioned that in the starting 3-substituted lactones there are two reaction centers- one is the methyl group in third position of the lactone ring, next one (when R=Me) is the methyl group in fourth position of the lactone ring.

Due to the reactions mentioned above the derivatives obtained by the reaction at third position at methyl group have been extracted and identified.

The compounds containing diene group in the lactone ring react with primary amines. Obtained compounds contain lactone and pyridone group isolated by σ -bond.

Considering the close structural arrangement of the cyan group of pyridone ring and the fourth methyl group of lactone ring, it can be supposed that it is possible to carry out intramolecular cyclization by heating in the alkali medium.

The conversions were carried out in the presence of sodium hydroxide in ethanol, and new three-condensing systems have been obtained.

Diene systems of the lactone ring made it possible to obtain bis-derivatives. The first attempts have confirmed our assumptions that by heating diene lactones with different diamines in ethanol bis-analogues are obtained.

When heated of the latters in the basic medium intramolecular cyclization occurs with the formation of bis-three condensed systems.

The condensation of Knoevenagel successfully undergoes between acetyl lactones and malonodinitrile.

In the case of the reaction of diene derivatives with primary amines condensed compounds in the third position of lactone composed of pyridine group, instead of pyridone group were obtained.

It has detected that by heating the lactones, containing pyridine group (R=H) in the presence of alkali (unlike pyridine group containing lactones) the condensation reaction proceed with primary group containing lactones.

The synthesis of other groups of substituted butenolides, has been carried out when the product of the reaction acetyl lactone and malonodinitrile react with benzylidenemalononitrile. As a result, butenolides substituted in the third position, have been obtained.

At this stage, the possibility of a three-component reaction has been proposed, leading to the synthesis of the target compound and reducing the reaction time, synthesis stages, cost of reagents.

To prove the universality of this method the reaction was carried out using acetyl thiophene (instead of acetyl lactone), as a result thiophene substituted cyanamino-pyridines have been obtained.

At the last stage of the conversion, as a primary amine hydrazine hydrate was used, corresponding pyrazolopyridines have been obtained at once, which is a result of intramolecular cyclization reaction.

In order to ensure the development of the research, a synthesis of condensed systems containing the imidazole ring was carried out, which took place in one stage instead of expected two stages.

