

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера Уральского отделения  
Российской академии наук

*На правах рукописи*

**КУЩ СВЕТЛАНА ОЛЕГОВНА**

**НОВЫЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ  
ПОЛИФТОРАЛКИЛ-3-ОКСОЭФИРОВ С  $\alpha$ -МЕТИЛЕНКАРБОНИЛЬНЫМИ  
СОЕДИНЕНИЯМИ И АМИНАМИ**

1.4.3 – Органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Научный руководитель:**  
доктор химических наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
Салоутин Виктор Иванович

Екатеринбург – 2023

## Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Аналитический обзор литературы .....	10
1.1 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира с альдегидами и моно-/динуклеофилами.....	11
1.1.1 Реакции с альдегидами и аммиаком (конденсация Ганча) и родственные превращения в синтезе пиридинов и их конденсированных аналогов .....	11
1.1.2 Циклизация Биджинелли. Синтез пиримидинов и их конденсированных аналогов ...	16
1.1.3 Реакции с альдегидами и другими <i>N</i> -моно- или <i>N,N</i> -динуклеофилами .....	22
1.1.4 Реакции с альдегидами и <i>N,O</i> -динуклеофилами.....	24
1.1.5 Реакции с альдегидами и <i>C</i> -моно- и <i>C,C</i> -динуклеофилами.....	25
1.1.6 Реакции с альдегидами и <i>C,O</i> -динуклеофилами.....	26
1.2 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира и кетонов с моно- и динуклеофилами .....	28
1.2.1 Реакции с метиленсодержащими кетонами .....	28
1.2.2 Другие реакции с кетонами и нуклеофилами .....	29
Глава 2. Результаты и обсуждение.....	34
2.1 Мультикомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и метилкетонов с моно- и динуклеофилами.....	34
2.1.1 Реакции полифторалкил-3-оксоэфиров с метилкетонами и аммиаком: синтез 4-полифторалкил-2-пиридонов.....	34
2.1.2 Реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и метилкетонов с моноаминами: синтез 3-аминозамещенных 5-полифторалкилциклогексен-1-онов.....	44
2.1.3 Реакции полифторалкил-3-оксоэфиров, метилкетонов с диаминами: синтез полифторалкилированных пиридоаннелированных имидазолов, пиримидинов, хиназолинов и <i>бис</i> -циклогексенонов .....	57
2.1.4 Реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и метилкетонов с аминспиртами: синтез пиридоаннелированных оксазациклов и циклогексенонов, функционализированных аминспиртовым фрагментом .....	71
2.2 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира и циклокетонов с моно- и динуклеофилами: синтез карбо- и гетероаннелированных пиридонов .....	84
2.2.1 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира и циклокетонов с аммиаком и моноаминами: синтез тетрагидроциклопента[ <i>b</i> ]пиридин-2-онов и тетрагидрохинолин-2-онов .....	84

2.2.2 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира и циклокетонов с 1,2- и 1,3-диаминами или 1,2- и 1,3-аминоспиртами .....	93
2.3 Мультикомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и альдегидов с 1,2- и 1,3-диаминами.....	110
2.4 Биологическая активность синтезированных соединений.....	127
2.4.1 Острая токсичность и анальгетическая активность .....	127
2.4.2 Противовирусная активность в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и Коксаки В3 и В5.....	130
2.4.3 Цитотоксическое действие к опухолевым клеткам.....	134
2.4.4 Антимикотическая и антибактериальная активность .....	136
Глава 3. Экспериментальная часть .....	140
3.1 Синтез 3-гидрокси-5-оксоэфиров <b>2.4</b> (общая методика).....	142
3.2 Синтез пиридин-2-онов <b>2.5–2.8</b> (общая методика) .....	143
3.3 Синтез аминоциклогексенонов <b>2.10a–v</b> и <b>2.14a–m</b> (общая методика) .....	151
3.4 Синтез аммонийных солей 3-гидрокси-5-оксо-3-(трифторметил)алканоатов <b>2.11a–c</b> (общая методика).....	164
3.5 Синтез диэтил-3,7-дигидрокси-5-оксо-3,7-бис(трифторметил)нонандиоата <b>2.12</b> .....	165
3.6 Синтез пирролидиниум 5-гидрокси-2-пропил-5-(трифторметил)циклогекс-1-он-3-олата <b>2.13</b> .....	166
3.7 Синтез 3-амино-5-трифторметилфенолов <b>2.15a–f</b> (общая методика) .....	166
3.8 Синтез гексагидроимидазо[1,2- <i>a</i> ]пиридин-5-онов <b>2.17a,b</b> и соединения <b>2.18</b> (общая методика).....	168
3.9 Синтез октагидропиридо[1,2- <i>a</i> ]пиримидин-6-онов <b>2.19a–g</b> и тетрагидропиридо[2,1- <i>b</i> ]-хиназолин-9-онов <b>2.21a–f</b> (общая методика) .....	170
3.10 Синтез бутан-1,4-диаминиум <i>бис</i> (1,1,1-трифтор-4-этокси-4-оксобут-2-ен-2-олата) <b>2.22</b> .....	178
3.11 Синтез <i>бис</i> -аминоциклогексенонов <b>2.23a–c</b> (общая методика).....	179
3.12 Синтез гексагидрооксазоло[3,2- <i>a</i> ]пиридин-5-онов <b>2.25a–i</b> и гексагидропиридо[2,1- <i>b</i> ]-[1,3]оксазин-6-онов <b>2.26a–g</b> (общая методика) .....	180
3.13 Синтез этил-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(2-оксоциклопентил)бутаноата <b>2.28a</b> .....	190
3.14 Синтез тетрагидроциклопента[ <i>b</i> ]пиридин-2-она <b>2.30a–c</b> и тетрагидрохинолин-2-она <b>2.32a,c</b> (общая методика).....	190
3.15 Синтез гексагидроциклопента[ <i>b</i> ]пиридин-2-онов <b>2.29b–d</b> и гекса-, октагидрохинолин-2-онов <b>2.31b–d, 2.34a, 2.33a</b> (общая методика).....	192

3.16	Синтез октагидроциклопента[ <i>b</i> ]имидазо[1,2- <i>a</i> ]пиридин-5-онов	<b>2.36</b> ,	
	октагидроимидазо[2,1- <i>j</i> ]хинолин-5-онов	<b>2.37</b> ,	
	декагидроциклопента[2,3]пиридо[1,2- <i>a</i> ]-		
	пиримидин-6-онов	<b>2.38</b> ,	
	декагидропиримидо[2,1- <i>j</i> ]хинолин-6-онов	<b>2.39</b> ,	
	октагидро-		
	циклопента[2,3]пиридо[2,1- <i>b</i> ]хиназолин-6-онов	<b>2.40</b> и	
	октагидрохинолино[8 $\alpha$ ,1- <i>b</i> ]-хиназолин-		
	7-онов	<b>2.41</b> (общая методика)	196
3.17	Синтез гексагидроциклопента[ <i>b</i> ]пиридин-2-онов	<b>2.29e,f</b> ,	
	тетрагидроцикло-		
	пента[ <i>b</i> ]пиридин-2-онов	<b>2.30d,e</b> ,	
	октагидрохинолин-5-онов	<b>2.33b,c</b> ,	
	октагидро-		
	циклопента[ <i>b</i> ]оксазоло[3,2- <i>a</i> ]пиридин-5-онов	<b>2.42</b> ,	
	октагидрооксазоло[2,3- <i>j</i> ]-хинолин-5-онов	<b>2.43</b> ,	
	октагидроциклопента[2,3]пиридо[2,1- <i>b</i> ][1,3]оксазин-6-онов	<b>2.44</b> ,	
	оксазино[2,3- <i>j</i> ]хинолин-6-онов	<b>2.45</b> ,	
	этил-4,4,4-трифтор-3-[(3-гидроксипропил)амино]бут-2-		
	еноата	<b>2.46</b> (общая методика)	201
3.18	Синтез солей	<b>2.47</b> , <b>2.48</b> (общая методика)	209
3.19	Синтез гекса- и тетрагидроимидазо[1,2- <i>a</i> ]пиридин-5-онов	<b>2.51a</b> , <b>2.53a-g</b> ,	
	окта- и		
	гексагидроимидазо[1,2- <i>a</i> ]пиридин-6-карбоксилатов	<b>2.52a,b</b> , <b>2.54a</b> (общая методика)	210
3.20	Синтез гексагидропиридо[1,2- <i>a</i> ]пиримидин-6-онов	<b>2.55</b> ,	
	4,4,4-трифтор-3-гидрокси-		
	2-(1-(3,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-иум-2-ил)пропан-2-ил)бутаноата	<b>2.56</b> ,	
	тетра- и		
	гексагидропиридо[2,1- <i>b</i> ]хиназолин-9-онов	<b>2.57</b> , <b>2.58</b> (общая методика)	217
	Заключение		222
	Список сокращений и условных обозначений		224
	Список использованных источников		225



## Введение

### Актуальность и степень разработанности темы исследования.

Мощным инструментом современного органического синтеза являются мультикомпонентные реакции (МКР), которые позволяют путем простого одnoreакторного исполнения получать новые соединения из доступных исходных реагентов. Эти превращения относятся к PASE методам, которые следуют принципам «зеленой химии». В известных МКР 3-оксоэфиры, включая полифторалкилсодержащие аналоги, в основном, реагируют по  $\alpha$ -метиленкетонному фрагменту. Примером этому являются циклизации Ганча и Биджинелли 3-оксоэфиров с альдегидами и аминами в пиридины или пиримидины. Сведения о применении метилкетонов вместо альдегидов в реакциях с полифторалкил-3-оксоэфирами и нуклеофильными реагентами ограничены одной публикацией научной группы проф. Салоутина В.И. о найденной автокатализируемой трехкомпонентной циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров, метилкетонов и 1,2-диаминоэтанов в гексагидроимидазо-[1,2-*a*]пиридоны [1], которые при дегидратации образовывали *N*-функционализированные 4-полифторалкилпиридин-2-оны, проявившие высокое туберкулостатическое действие [2]. Эта находка и послужила предпосылкой для настоящих исследований.

Создание фторсодержащих карбо- и гетероциклов является привлекательной стратегией в разработке новых терапевтических средств различного фармакологического назначения. Высокая электроотрицательность и малый размер атомов фтора могут привести к заметным изменениям в биоактивности молекул. Введение атомов фтора в органические соединения способствует, например, увеличению их метаболической стабильности и липофильности, что облегчает проникновение фторсодержащих молекул через биологические мембраны. В связи с этим развитие новых эффективных подходов к синтезу фторсодержащих гетеро- и карбоциклов весьма актуально.

**Цель диссертационной работы** – разработка методов получения потенциально биоактивных фторсодержащих гетеро- и карбоциклических структур на основе новых мультикомпонентных реакций полифторалкил-3-оксоэфиров с  $\alpha$ -метиленкарбонильными соединениями и аминами. В качестве карбонильной компоненты использованы нециклические и циклические  $\alpha$ -метиленкетоны, а также  $\alpha$ -метиленальдегиды. Ряд аминной компоненты в основном включал аммиак, первичные и вторичные амины, 1,2- и 1,3-диамины, 1,2- и 1,3-аминоспирты.

Для достижения заданной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработка трехкомпонентного подхода, основанного на циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров с  $\alpha$ -метиленкетонами и *N*-моно-, *N,N*- и *N,O*-динуклеофилами, к получению производных пиридона, его гетероаннелированных аналогов и аминоклогексенонов.

2. Исследование трехкомпонентных реакций трифторацетоуксусного эфира с циклокетонами и *N*-моно-, *N,N*- и *N,O*-динуклеофилами как нового метода синтеза би-, три- и тетрациклических пиридонов.

3. Изучение многокомпонентных реакций полифторалкил-3-оксоэфиров с  $\alpha$ -метиленсодержащими альдегидами и *N,N*-динуклеофилами.

4. Поиск биологически активных веществ в ряду синтезированных соединений.

**Научная новизна и теоретическая значимость исследования** заключается в разработке мультикомпонентных реакций полифторалкил-3-оксоэфиров с  $\alpha$ -метиленкарбонильными соединениями и аминами как универсального нового синтетического подхода, позволяющего в результате сочетаний исходных реагентов в различных комбинациях в зависимости от их строения образовывать разнообразные гетеро-, карбоциклические или открытоцепные структуры, включая ранее неизвестные. При этом мультикомпонентные реакции с  $\alpha$ -метиленкетонами и нуклеофилами проходят по 1,3-дикарбонильному фрагменту, и ранее такой маршрут циклизаций для 3-оксоэфиров не был описан, его реализация стала возможной благодаря высокой электрофильности карбонильной группы при электроноакцепторном полифторалкильном заместителе, в результате чего формируется альдол в качестве ключевого интермедиата. Обнаруженный подход отвечает принципам PASE методологии и является автокатализируемым за счет активирующего влияния аминной компоненты на карбонильные реагенты.

Предложен неизвестный ранее метод синтеза 4-полифторалкилпиридин-2-онов на основе циклизации 3-оксоэфиров,  $\alpha$ -метиленкетонов и ацетата аммония. Превосходством данного метода является его простота, доступность исходных реагентов, одnoreакторное исполнение и возможность широкого варьирования заместителей. Обнаружено изменение пути циклизации в реакциях полифторалкил-3-оксоэфиров и  $\alpha$ -метиленкетонов с первичными и вторичными моноаминами, приводящее в безводных условиях к образованию 3-амино-5-полифторалкилциклогексенонов, дегидратацией которых получены труднодоступные 3-амино-5-трифторметилфенолы, тогда как в присутствии воды происходит конкурентный синтез аммониевых солей гидроксикетоксикарбоксилатов. Найдено, что замена моноаминов на 1,2- и 1,3-диамины позволяет синтезировать полифторалкилзамещенные гексагидроимидазо-[1,2-*a*]пиридин-5-оны, октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-оны и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-оны. В отличие от этого диамины с длинной полиметиленовой цепью вовлечь в трехкомпонентные реакции не удалось, однако путем двухкомпонентного подхода через альдоли получены *бис*-циклогексеноны. Установлено, что циклизации с 1,2-аминоспиртами формируют гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-оны, а с 1,3-аминоспиртами –

гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-оны или циклогексеноны с аминспиртовым остатком в зависимости от условий.

Впервые для синтеза производных хинолона или его циклопентановых аналогов предложено использовать реакции 3-оксоэфиров с циклокетонами и аммиаком или моноаминами. Превращения 3-оксоэфиров и циклокетонов с динуклеофилами приводят к формированию пиридоаннелированных три- и тетрациклов, являющихся гетероаналогами асцидиевых алкалоидов, восемь из которых имеют ранее неописанное гетероциклическое строение. При этом превращения с аминспиртами имеют более сложный характер, так как в ряде случаев выделены бициклические циклопента[*b*]пиридин-2-оны и хинолин-2-оны.

Впервые показано, что реакции 3-оксоэфиров с диаминами и  $\alpha$ -метиленальдегидами могут проходить тремя конкурентными путями в зависимости от фторированного остатка 3-оксоэфира и типа амина, что позволяет получать азоло(азино)пиридины с различной степенью насыщенности. Для реакций с альдегидами предложен енаминовый механизм. В отличие от превращений с метиленкетонами они проходят преимущественно с участием метиленового центра оксоэфира и последующим вовлечением в циклизацию одной их карбонильных групп. Циклизации по этому пути являются четырехкомпонентными, так как альдегиды претерпевают альдольно-кетоновую конденсацию в  $\alpha,\beta$ -непредельные производные, что подтверждено трехкомпонентными синтезами на основе кетонового альдегида. При циклизации по этоксикарбонильной группе происходит внутримолекулярный 1,5-гидридный сдвиг, вследствие чего в результирующих гетероциклах присутствует полифторспиртовая группа.

### **Практическая значимость работы.**

Предложены простые удобные синтетические методики для получения фторсодержащих карбо- и гетероциклов различных классов, таких как 2-пиридоны, 3-аминоциклогексеноны, 3-аминофенолы, пиридо[1,2-*a*]пиримидиноны, пиридо[2,1-*b*]-хиназолиноны, имидазо[1,2-*a*]пиридины, оксазоло[3,2-*a*]пиридины, пиридо[2,1-*b*]-[1,3]оксазины, хинолиноны, циклопента[*b*]имидазо[1,2-*a*]пиридины, имидазо[2,1-*j*]-хинолиноны, циклопента[2,3]пиридо[1,2-*a*]пиримидиноны, пиримидо[2,1-*j*]хинолиноны, циклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*]хиназолиноны, хинолино[8 $\alpha$ ,1-*b*]хиназолиноны, циклопента[*b*]-оксазоло[3,2-*a*]пиридины, циклопента[*b*]пиридины, оксазоло[2,3-*j*]хинолиноны, циклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазины и оксазино[2,3-*j*]хинолиноны, представляющие интерес для биологического тестирования. В ряду соединений, переданных на испытания, найдены вещества с противоопухолевой, антибактериальной, антимикотической, анальгетической и противовирусной активностью.

**Методология и методы диссертационного исследования основаны** на анализе литературных источников и направленном органическом синтезе. Строение синтезированных соединений подтверждено применением комплекса методов физико-химического анализа (элементный анализ, масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопия, 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и HMBC, 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY, ГХ-МС, РСА), выполненных с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС») ИОС УрО РАН.

**Степень достоверности результатов** обеспечена применением современного оборудования и методик обработки результатов экспериментов, воспроизводимостью экспериментальных результатов. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на сертифицированных и поверенных приборах ЦКП «САОС».

**Положения, выносимые на защиту:**

- Результаты по изучению мультикомпонентных реакций полифторалкилзамещенных 3-оксоэфиров с  $\alpha$ -метилкарбонильными соединениями и различными аминами;
- Результаты тестирования биологической активности синтезированных соединений.

**Личный вклад соискателя** состоит в поиске и систематизации литературных данных по мультикомпонентным синтезам на основе 3-оксоэфиров, метилкарбонильных и нуклеофильных реагентов, планировании и проведении экспериментов, в анализе и интерпретации полученных результатов и в подготовке публикаций на их основе.

**Апробация результатов диссертационной работы.** Основные результаты диссертационной работы доложены на VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019), Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2020; Сочи, 2021), Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии (Екатеринбург, 2020), VII Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2022).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 21-13-00390) и проектов РФФИ (№ 18-03-00342 и № 20-33-90261).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 8 статей опубликованы в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, в том числе 8 статей в журналах, входящих в международные базы Scopus и Web of Science и 5 тезисных докладов на всероссийских и международных конференциях.

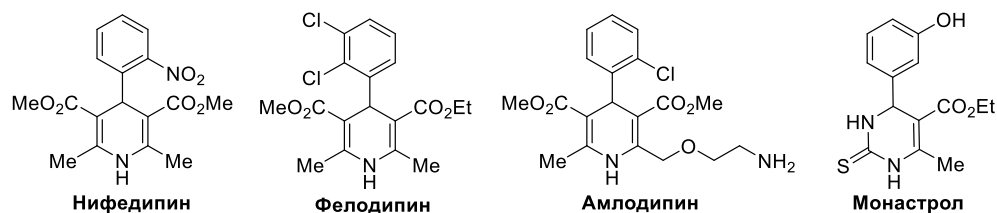
**Структура и объём диссертации.** Диссертационная работа общим объёмом 254 страницы состоит из трех основных глав: аналитического обзора литературы, обсуждения

результатов и экспериментальной части, а также оглавления, введения, заключения, списка литературы и условных сокращений. Работа содержит 336 ссылок на литературные источники, 26 таблиц, 97 схем и 22 рисунка.

**Благодарности.** Автор благодарит руководство ИОС УрО РАН д.х.н. Вербицкого Е.В., акад. Чупахина О.Н., акад. Чарушина В.Н.; научного руководителя чл.-корр. Салоутина В.И. за руководство и обсуждение результатов; к.х.н. Горяеву М.В. за всестороннее и неоценимое содействие в исследованиях; д.х.н. Бургарт Я.В. за наставления и помощь в работе; к.х.н. Щеголькова Е.В., д.х.н. Горбунову Т.И., к.х.н. Бажина Д.Н., к.х.н. Худину О.Г., к.х.н. Кудякову Ю.С., к.х.н. Щербакова К.В., к.х.н. Малкову Н.А., к.х.н. Елькину Н.А., Панову М.А., Грищенко М.В., Эдилову Ю.О., Сурнину Е.А. за ценные дискуссии по работе; к.х.н. Кодесса М.И., Ежикову М.А., Маточкину Е.Г., к.х.н. Первову М.Г., Саморукову М.А., к.х.н. Корякову О.В., к.х.н. Жилину Е.Ф., к.х.н. Валову М.С., к.х.н. Слепухина П.А., Щур И.В., к.х.н. Ганебных И.Н. за проведение физико-химических исследований по установлению строения соединений. Автор также благодарит к.х.н. Красных О.П., д.б.н. Зарубаева В.В., к.б.н. Штро А.А., д.м.н. Евстигнееву Н.П. и к.б.н. Герасимову Н.А. за биологические исследования.

## Глава 1. Аналитический обзор литературы

МКР играют важную роль в создании органических соединений различных классов. Эти реакции отвечают принципам «зеленой химии», являясь весьма продуктивными, атом-экономичными, экологичными, они позволяют синтезировать новые сложные продукты за одну стадию в одном реакторе из трех и более реагентов [3–5]. Первые всем известные МКР названы именами ученых, которые их открыли: Штреккера [6], Ганча [7] и Биджинелли [8]. Заинтересованность химиков-органиков к МКР с каждым годом повышается, о чем свидетельствует более тысячи обзорных статей по этой тематике в базе *Web of science* за последние 16 лет. Популярности МКР способствует широкое их применение для получения практически перспективных соединений, к примеру, биоактивных веществ [9, 10], и даже лекарственных препаратов [11–13]. Так, реакцией Ганча получен *нифедипин* и его аналоги *фелодипин*, *амлодипин* [14], а реакцией Биджинелли – *монастрол* [15] (Рисунок 1.1).



**Рисунок 1.1** – Структуры лекарственных препаратов

Примечательно, что в реакциях Ганча и Биджинелли в качестве ключевой исходной компоненты используется ацетоуксусный эфир (АУЭ), который благодаря своей полифункциональности способен реагировать не только по двум электрофильным карбонильным центрам и нуклеофильному активированному метиленовому положению, но и по еще одному нуклеофильному центру – метильному заместителю [16–24].

В настоящем обзоре рассмотрены синтетические возможности и особенности использования в МКР трифторацетоуксусного эфира (ТФАУЭ), поскольку этот реагент также является универсальным реагентом, сочетающим как нуклеофильный, так и электрофильные реакционные сайты. ТФАУЭ широко используется в двухкомпонентном синтезе для получения трифторметилсодержащих открытоцепных [25–31], карбо- [32] и гетероциклических соединений [33–36], многие из которых имеют практически важное значение [37, 38]. При этом присутствие в ТФАУЭ электроноакцепторных атомов фтора зачастую изменяет реакционную активность 3-оксоэфиров и оказывает решающее влияние на формирование конечных продуктов.

Синтез трифторметилзамещенных органических молекул особенно перспективен для медицинской химии, так как наличие атомов фтора определяет их специфическое поведение в биохимических процессах, что может способствовать улучшению фармакокинетических

характеристик фторсодержащих биоактивных соединений [39–44]. Отметим, что на основе ТФАУЭ разработан нестероидный противовоспалительный препарат *целекоксиб* [45, 46].

В представленном обзоре анализируются МКР ТФАУЭ с карбонильными (альдегидами и кетонами) и *N*-, *O*-, *S*-нуклеофильными реагентами. Выбор именно таких реагентов обусловлен тем, что при взаимодействии с ними ТФАУЭ способен раскрыть весь спектр своей реакционной способности.

### **1.1 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира с альдегидами и моно-/динуклеофилами**

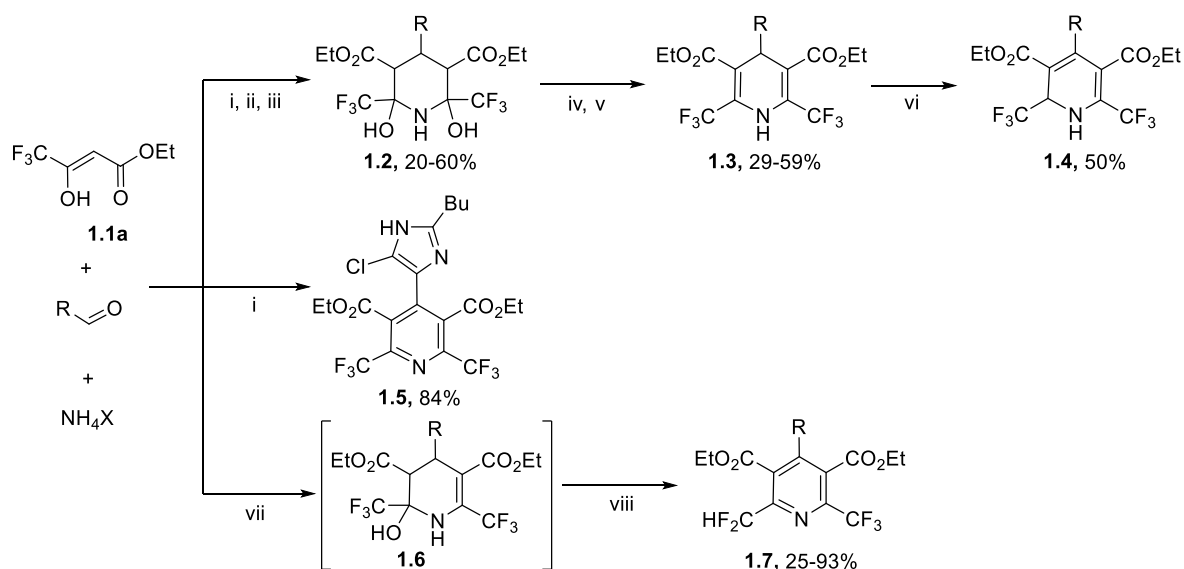
На сегодняшний день наиболее исследованы реакции ТФАУЭ с альдегидами и моно- или динуклеофилами, поскольку они включают популярные синтезы Ганча и Биджинелли.

#### **1.1.1 Реакции с альдегидами и аммиаком (конденсация Ганча) и родственные превращения в синтезе пиридинов и их конденсированных аналогов**

В реакции Ганча две молекулы АУЭ взаимодействуют по *мезо*-положению с молекулой альдегида через последовательные реакции Кнёвенагеля и Михаэля, давая открытоцепной интермедиат, который под действием аммиака циклизуется с участием обеих трифторацетильных групп в 1,4-дигидропиридин [7], то есть по своей сути реакция Ганча представляет собой четырехкомпонентную циклизацию. Впервые о получении 4-*R*-2,6-*бис*(трифторметил)-3,5-дикарбэтокси-1,4-дигидропиридинов **1.3** по методу Ганча на основе реакции ТФАУЭ **1.1a** с ароматическими альдегидами и аммиаком было сообщено Балицки в 1974 году [47]. Однако позднее эта реакция была переисследована самим Балицки [48] и другими учеными [49–52], в следствии чего найдено, что эти взаимодействия приводят к 2,6-дигидрокси-2,6-*бис*(трифторметил)пиперидин-3,5-дикарбоксилатам **1.2**, которые только под действием дегидратирующих агентов превращаются в 1,4-дигидропиридины **1.3** (Схема 1.1).

В качестве дегидратирующих агентов применяли оксихлорид фосфора – пиридин [50] и конц. серную кислоту [51]. Кроме того, обнаружена возможность трансформации 1,4-дигидропиридина **1.3** в присутствии цианида натрия в сухом ДМФА в другую изомерную форму **1.4** [51].

Недавно было показано, что введение 2-бутил-5-хлор-1*H*-имидазол-4-карбальдегида в реакцию с ТФАУЭ **1.1a** и ацетатом аммония, выполненную при нагревании в этаноле, способствует одnoreакторному образованию диэтил-2,6-*бис*(трифторметил)пиридин-3,5-дикарбоксилата **1.5** (Схема 1.1), обладающего ярко выраженным противоопухолевым действием [53].



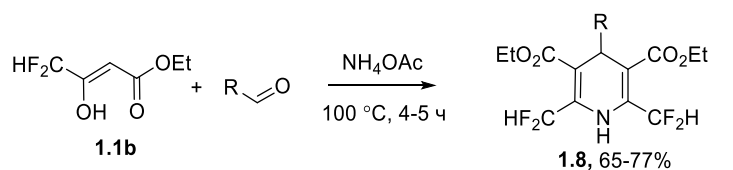
**1.2:** R= Me, Et, Pr, Ph, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, пиридин-2-ил, 3-Ме-пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, фуран-2-ил, изохинолин-4-ил [48]; R= 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, фуран-2-ил [49]; R= 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, пиридин-3-ил [50]; R= 2-CF<sub>3</sub>-3-Cl-6-F-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> [51]; R= 3,4-(MeO)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> [52]. **1.3:** R= 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, пиридин-3-ил [50]; R= 2-CF<sub>3</sub>-3-Cl-6-F-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> [51]. **1.4:** R= 2-CF<sub>3</sub>-3-Cl-6-F-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> [51]. **1.5:** R= 2-Bu-5-Cl-1*H*-имидазол-4-ил [53]. **1.6, 1.7:** R= Ph, 4-Ме-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-МеО-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>О-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 6-Cl-пиридин-3-ил, 3-Ме-тиен-2-ил, тиен-3-ил, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, пиридин-3-ил, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, фуран-2-ил [54].

**Реагенты и условия:** i. EtOH, Δ; X= OH [48-50], X= OAc [53]; ii. *t*-BuOH, 60 °С, 24 ч; X= OAc [51]; iii. EtOH-H<sub>2</sub>O, Δ; X= OH [52]; iv. POCl<sub>3</sub>/Py [50]; v. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4 °С, 20 мин; vi. NaCN, ДМФА, 60 °С, 45 мин [51]; vii. Без растворителя, 100 °С; X= OAc; viii. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [54].

### Схема 1.1

Проведение реакции ТФАУЭ **1.1a** с бензальдегидом и ацетатом аммония в отсутствии растворителя при 100 °С неожиданно привело к формированию частично дегидратированного 2-гидрокси-2,6-бис(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилата **1.6** [54]. Однако тетрагидропиридин **1.6** (R = Ph) был выделен с выходом 54% только из реакции с бензальдегидом. В остальных же случаях эти соединения были использованы как полупродукты в синтезе диэтил-2-дифторметил-4-арил-6-трифторметилпиридин-3,5-дикарбоксилатов **1.7**, полученных в результате добавления к реакционной массе карбоната калия, промотирующего ароматизацию, протекающую за счет реакций дегидратации и дегидрофторирования (Схема 1.1).

Дифторметилзамещенные 1,4-дигидропиридины **1.8** получены циклизацией этилдифторацетоацетата **1.1b** с альдегидами и ацетатом аммония в условиях, не содержащих катализатор и растворитель (Схема 1.2) [55]. Примечательно, что эфир **1.1b**, имеющий дифторметильный заместитель, ведет себя в этой реакции подобно АУЭ, а не как ТФАУЭ **1.1a**.

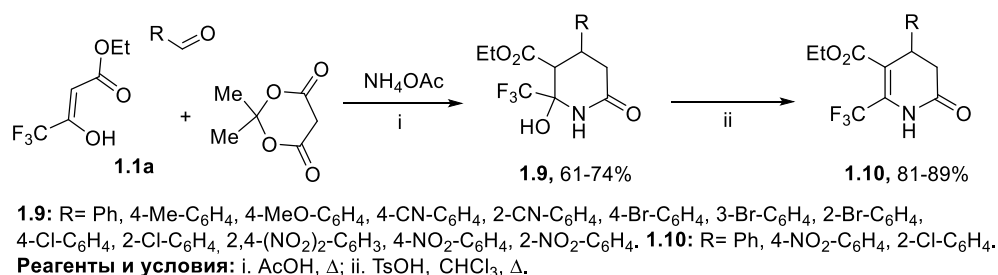


R= Et, Pr, Ph, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Ме-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-CF<sub>3</sub>-4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,3-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-МеО-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

### Схема 1.2

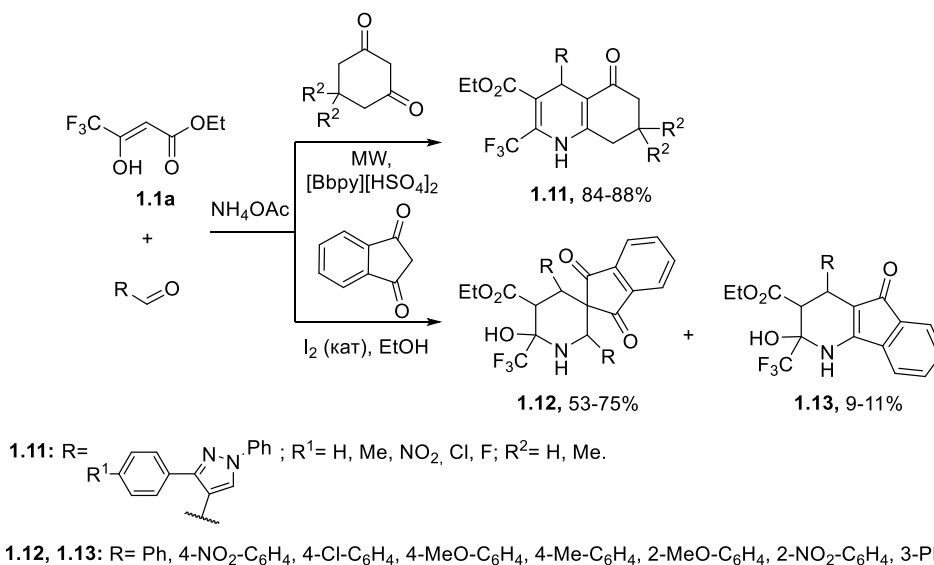


Описаны примеры других МКР, в которых ТФАУЭ **1.1a** применяется для получения производных пиридина. Вариантом таких взаимодействий являются четырехкомпонентные реакции ТФАУЭ с альдегидом, аммиаком и циклическим  $\beta$ -дикарбонильным соединением, используемым вместо второй молекулы 3-оксоэфира. Так, в результате однореакторных циклизаций ТФАУЭ **1.1a** с арилальдегидами, кислотой Мельдрума и ацетатом аммония синтезированы этил-2-гидрокси-6-оксо-4-арил-2-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксилаты **1.9** (Схема 1.3), которые под действием *n*-толуолсульфокислоты при кипячении в хлороформе дегидратировались в 1,4-дигидропиридины **1.10** [56]. Очевидно, что образование гетероцикла **1.9** сопровождалось раскрытием 1,3-диоксанового цикла, отщеплением молекулы ацетона и декарбоксилированием.



### Схема 1.3

Использование циклогексан-1,3-дионов в МКР с ТФАУЭ **1.1a**, альдегидами и ацетатом аммония в условиях микроволнового облучения в ионной жидкости [Bbpy][HSO<sub>4</sub>]<sub>2</sub> (гидросульфат 1,1-бутиленбиспиридиния) позволило получить такие бициклические пиридины, как этил-5-оксо-2-(трифторметил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксилаты **1.11** (Схема 1.4), представители которых проявили антимикробную активность [57].

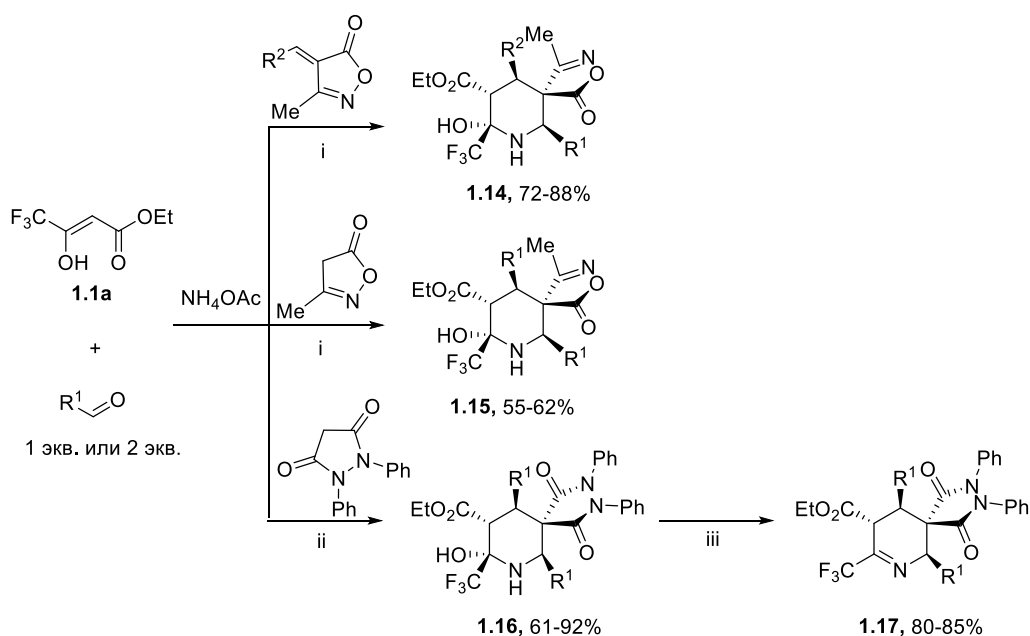


### Схема 1.4

По аналогии с циклизациями циклогексан-1,3-дионов [57] можно было ожидать, что в четырехкомпонентных реакциях ТФАУЭ **1.1a**, арилальдегида и ацетата аммония с индан-

1,3-дионом будут получены 2-трифторметил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-индено[1,2-*b*]пиридины **1.13**. Однако эти соединения были выделены лишь как побочные продукты, а основными были этил-6'-гидрокси-1,3-диоксо-2',4'-диарил-6'-(трифторметил)-1,3-дигидроспиро[инден-2,3'-пиперидин]-5'-карбоксилаты **1.12** (Схема 1.4) [58], формирующиеся в результате пятикомпонентной циклизации, в которой участвуют две молекулы альдегида. Возможно, такому протеканию реакций способствовало проведение синтеза в присутствии каталитического количества молекулярного йода.

Однако мультикомпонентное прохождение циклизаций становится единственно наблюдаемым при использовании *S*-нуклеофильных реагентов в качестве четвертой компоненты в реакциях ТФАУЭ **1.1a** с ароматическим альдегидом и ацетатом аммония, выполненных в обычных условиях (этанол, комнатная температура). Так, однореакторная циклизация с участием 4-арилденизоксазол-5-онов приводит к образованию этил-8-гидрокси-4-метил-1-оксо-8-(трифторметил)-2-окса-3,7-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-9-карбоксилатов **1.14**, имеющих различные арильные заместители в пиперидиновом цикле (Схема 1.5) [59].



**1.14:** R<sup>1</sup> = Ph, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, пиперидин-3-ил, 2,4-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = Ph, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **1.15:** R<sup>1</sup> = Ph, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **1.16:** R<sup>1</sup> = Ph, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, фуран-2-ил. **1.17:** R = Ph, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **Реагенты и условия:** i. EtOH, 25 °C [59]; ii. EtOH, Δ; iii. SOCl<sub>2</sub>/Py, MeCN, 25 °C [60].

### Схема 1.5

Исходя из того, что арилденизоксазол-5-оны могут быть синтезированы *in situ* в результате конденсации Кнёвенагеля изоксазол-5-она с ариальдегидами, реакция ТФАУЭ **1.1a** и ацетата аммония была проведена с изоксазол-5-оном и двумя эквивалентами альдегида, что позволило получить спироциклы **1.15** с одинаковыми арильными заместителями

(Схема 1.5) [59]. В результате аналогичных превращений 1,2-дифенилпиразолидин-3,5-диона, реализованных в кипящем этаноле, получены этил-8-гидрокси-1,4-диоксо-2,3-дифенил-8-(трифторметил)-2,3,7-триазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилаты **1.16**, которые были дегидратированы под действием смеси тионилхлорида с пиридином в этил-2,3,7-триазаспиро[4.5]дек-7-ен-9-карбоксилаты **1.17** [60].

Описана возможность применения  $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов вместо второй молекулы 3-оксоэфира и альдегида в циклизации с ТФАУЭ **1.1a** и аммиаком. В качестве такого альдегида был использован метакролеин, реакция которого с ТФАУЭ **1.1a** и ацетатом аммония в условиях гетерогенного катализа молекулярными ситами, привела к этил-5-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилату **1.18** (Схема 1.6), образование которого сопровождалось окислением *in situ* [61]. Отметим, что в этом случае формирование пиридинового ядра проходит за счет присоединения  $\alpha,\beta$ -непредельной компоненты по *мезо*-положению оксоэфира **1.1a** по реакции Михаэля.

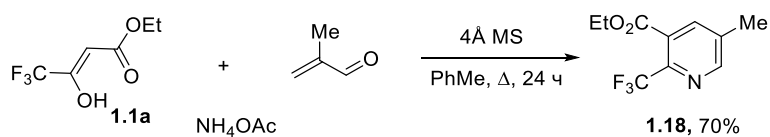


Схема 1.6

Возможно, таким же образом проходят реакции ТФАУЭ **1.1a** с 3-формилхромонами и первичными аминами в кипящем ацетонитриле, приводящие к этил-1-бензил-2-гидрокси-5-(2-гидроксибензоил)-2-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилатам **1.19** (Схема 1.7) [62], но при этом происходит раскрытие пиронового цикла, благодаря чему в образующихся пиридинах присутствует фармакофорный салицилатный фрагмент. Выход пиридинов **1.19** зависит от природы амина: в реакции с анилином целевой продукт получен с выходом 28%, а с бензиламинами – выходы пиридинов увеличиваются до 60–68%.

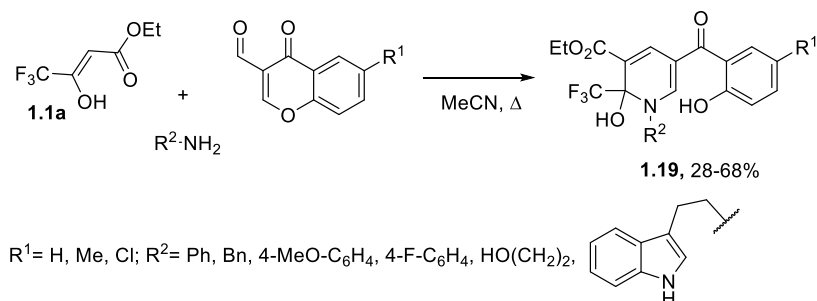
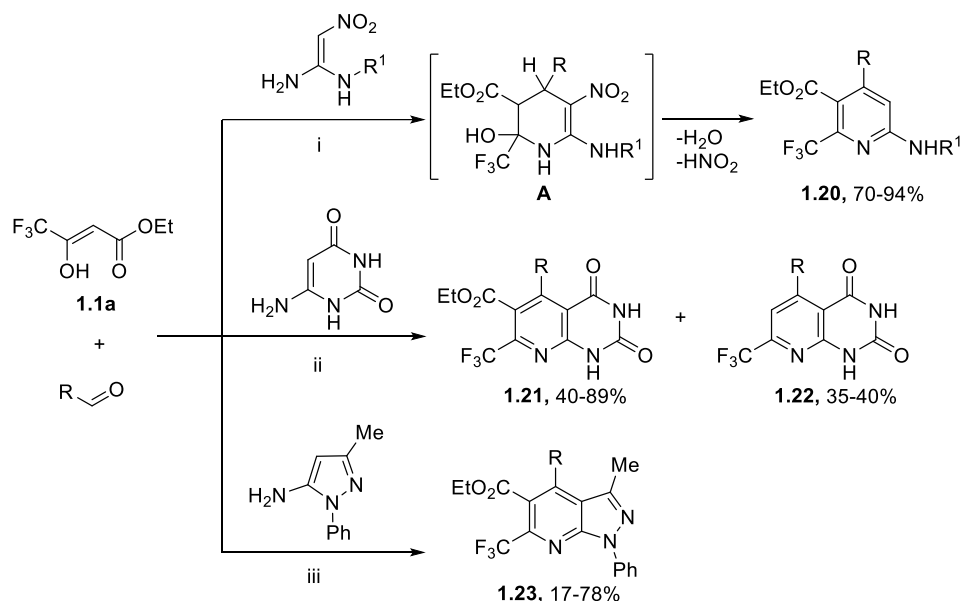


Схема 1.7

Применение различных енаминов, в том числе циклических, позволило совместить аминную и дикарбонильную компоненты в одном реагенте. Таким образом осуществлен трехкомпонентный синтез 2-амино-6-трифторметилпиридинов **1.20** в результате циклизации ТФАУЭ **1.1a** с алкил-, (гет)арилальдегидами и ендиаминами (Схема 1.8) [63]. При этом

ароматизация промежуточно образующегося тетрагидропиридина **A** происходит не только за счет дегидратации, но и отщепления  $\text{HNO}_2$ . Использование гетероциклических енаминов – 6-аминопиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона [64] и 5-аминопиразола [65] в этих реакциях открывает путь к синтезу гетероаннелированных пиридинов – пиридо[2,3-*d*]пиримидинов **1.21**, **1.22** и пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **1.23**, соответственно.



**1.20:** R= Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Bu, фуран-2-ил; R<sup>1</sup>= 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Bn, BnCH<sub>2</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.  
**1.21:** R= Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **1.22:** R= 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **1.23:** R= 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OH-4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-OH-5-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-OH-5-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

**Реагенты и условия:** i. пропилен карбонат, пиперидин, 110 °C, 24 ч [63]; ii. пиперидин, ДМСО, 120 °C, 12-24 ч [64]; iii. FeCl<sub>3</sub>, EtOH, Δ, 3 ч [65].

### Схема 1.8

#### 1.1.2 Циклизация Биджинелли. Синтез пиримидинов и их конденсированных аналогов

Трехкомпонентные циклизации Биджинелли 3-оксоэфиров с альдегидами и 1,1-диаминами массово используются для получения алкоксикарбонилзамещенных пиримидинов [8]. Первый раз о вовлечении ТФАУЭ **1.1a** в циклоконденсацию с бензальдегидом и мочевиной в классических условиях реакции Биджинелли (этанол/соляная кислота) было опубликовано в 1954 году, при этом сообщалось о выделении 2-оксо-4-арил-5-карбэтокси-6-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов [66]. Однако эту реакцию в тех же условиях позже изучал Карре С.О. [67, 68], и им было найдено образование гидратированных гексагидропиримидинов **1.24**, стабильность которых он объяснил присутствием электроноакцепторной трифторметильной группы, препятствующей легкому элиминированию молекулы воды по сравнению с нефторированными аналогами, которые уже в ходе реакции дегидратировались, давая тетрагидропиримидины **1.25**. Позднее различные ученые применяли трехкомпонентную реакцию ТФАУЭ **1.1a** с ариальдегидом и

(тио)мочевиной для получения производных пиримидина (Схема 1.9), при этом они варьировали реакционные условия для интенсификации процесса и увеличения выходов целевых пиримидинов **1.24**, **1.25** (Таблица 1.1). Реакции проводили как в растворителе, так и в его отсутствии, изменяя температурный режим от 25 до 80 °С, используя различные катализаторы, при этом выделяемыми продуктами были как гексагидропиримидиноны **1.24** [69–75], так и их дегидратированные производные **1.25** [75–79]. Самый высокий выход гексагидропиримидинов **1.24** был достигнут без растворителя в присутствии гетерополикислот, инкапсулированных в  $\text{PCSiO}_2$  [70], а тетрагидропиримидинов **1.25** – при использовании  $\text{TaBr}_5$  [78]. Среди полученных пиримидинов обнаружены противоопухолевые и антимикробные вещества [74].

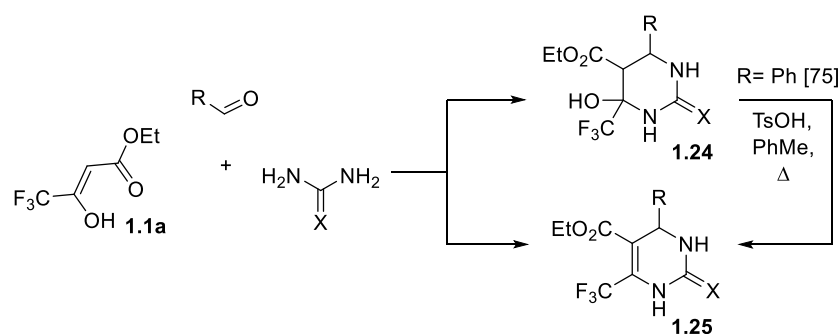


Схема 1.9

Таблица 1.1 – Синтез пиримидинов **1.24**, **1.25** на основе ТФАУЭ, альдегидов и (тио)мочевины

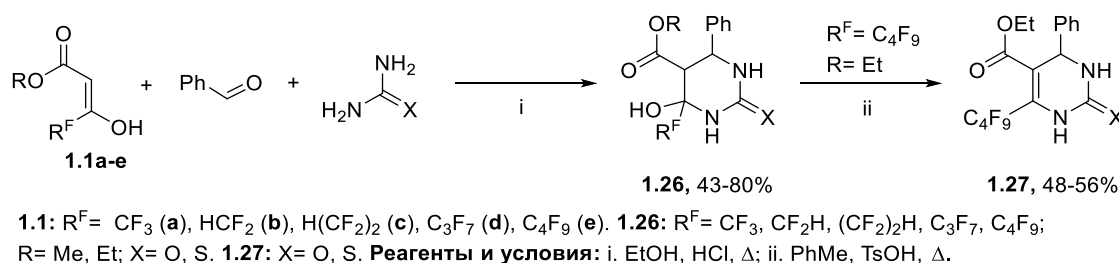
X	R	Условия	Продукт	Выход (%), ссылка
1	2	3	4	5
O, S	Ph, 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , тиен-2-ил, пиррол-2-ил, фуран-3-ил, фуран-2-ил, 2-(фуран-2-ил)этилен, 2-фенилэтилен	$\text{PCSiO}_2$ , без растворителя, 80 °С, 1.5 ч	<b>1.24</b>	80–98 [69]
O	Ph, 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	$\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 мол. %), 80 °С, 2 ч	<b>1.24</b>	65–70 [70]
S	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3- CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 1,3-бензодиоксол-5-ил	Полифосфорный эфир, ТГФ, Δ	<b>1.24</b>	68–93 [71]
O, S	фуран-2-ил	$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ , без растворителя, 80 °С, 1.5 ч	<b>1.24</b>	81–90 [72]

Окончание таблицы 1.1

1	2	3	4	5
O, S	Ph, 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , фуран-2-ил	PMo11V/SiO <sub>2</sub> *, 80 °C, 1.5 ч	<b>1.24</b>	75–90 [73]
O, S	Ph, 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-(Me) <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , фуран-2-ил, тиен-2-ил	TsOH	<b>1.24</b>	58–93 [74]
O, S	Ph, 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	[BMIm][BF <sub>4</sub> ]** (0.6 мол. %)	<b>1.25</b>	77–85 [75]
O	Ph, 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> , 2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , фуран-2-ил, тиен-2 ил, стирил, нафталин-2-ил	40% вод. HF, 25 °C, 20-60 мин	<b>1.25</b>	79–92 [76]
S	3-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	SnCl <sub>2</sub> , MeCN, ультразвуковое облучение, 70 °C	<b>1.25</b>	71 [77]
O, S	Ph, 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , 4 <i>H</i> -1-бензопиран-4-он-3-ил	TaBr <sub>5</sub> , без растворителя, 75 °C, 40 мин	<b>1.25</b>	82–97 [78]
O, S	4-(4-метилбензен-1- сульфонил)фенил, 4-(бензен-1-сульфонил)фенил	MFI27_6 Cat***	<b>1.25</b>	86–91 [79]

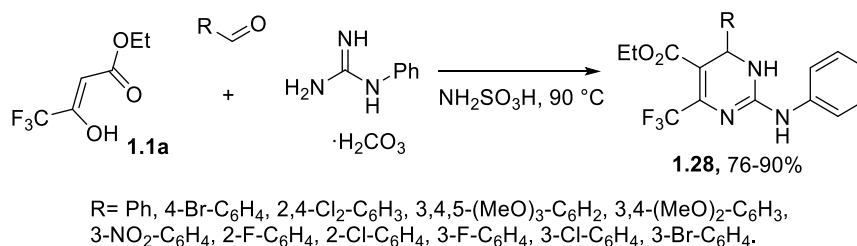
\*PMo11V/SiO<sub>2</sub> – твердокислотный катализатор на основе ванадиевой гетерополикислоты Кеггина (PMo<sub>11</sub>V) и тетраэтилортосиликата; \*\*[BMIm][BF<sub>4</sub>] – 1-бутил-3-имидазолиум тетрафторборат; \*\*\*MFI27\_6 Cat – цеолитный катализатор, полученный из ZSM-5 (SM27, SiO<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 27).

В группе проф. Салоутина В.И. (ИОС УрО РАН) было показано, что для всех полифторалкил-3-оксоэфиров **1.1b–e** в реакциях с бензальдегидом и (тио)мочевинной характерно получение стабильных гидратированных гексагидропиримидинов **1.26** (Схема 1.10) [80, 81]. Дегидратация гексагидропиримидинов **1.26** в тетрагидропиримидины **1.27** затруднена и проходит в довольно жестких условиях при кипячении в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфо кислоты с азеотропной отгонкой образующейся воды.



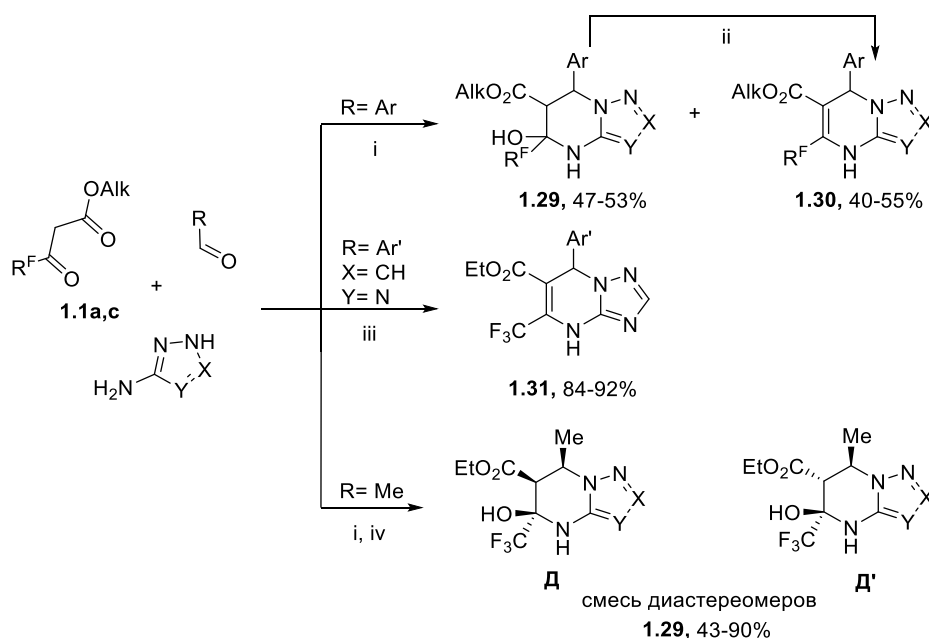
### Схема 1.10

В работе [82] показано, что введение 1-фенилгуанидинкарбоната в реакции ТФАУЭ **1.1a** с ароматическими альдегидами, проведенными при катализе сульфаминовой кислотой без растворителя, позволяет получить 2-(ариламино)-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиримидины **1.28** (Схема 1.11). Очевидно, что получению дегидратированного продукта способствует применение повышенной температуры и кислотного катализатора.



### Схема 1.11

Использование аминоксолов в циклизации с ТФАУЭ **1.1a** и альдегидами открывает путь к синтезу гетероаннелированных пиримидинов. Так, на основе превращений полифторалкил-3-оксоэфиров **1.1a,c** и арилальдегидов с 3-амино-1,2,4-триазолом или 5-аминотетразолом при кипячении в EtOH в присутствии HCl получена смесь соответствующих 5-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **1.29** и дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **1.30** (Схема 1.12) [83]. Для увеличения выхода последних проведена дегидратация тетрагидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **1.29** в кипящем толуоле под действием *n*-толуолсульфокислоты. Проведение трехкомпонентного синтеза ТФАУЭ **1.1a** и арилальдегидов с 3-амино-1,2,4-триазолом в ионной жидкости [BMIm][BF<sub>4</sub>] позволило синтезировать только дегидратированные 5-трифторметил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилаты **1.31** с хорошими выходами [84].



**1.29:** R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub>, (CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H; Alk = Me, Et; Ar = Ph, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = CH, N; Y = N [83]; R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub>; R = Me; X = Y = N [85]; R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub>; R = Me; X = CCO<sub>2</sub>Me, Y = N; X = N, Y = CCONH<sub>2</sub> [86]. **1.30:** R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub>, (CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H; Alk = Me, Et; R = Ph, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; X = CH, N; Y = N [83]. **1.31:** R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub>; Alk = Et; Ar' = Ph, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(OCH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> [84].

**Реагенты и условия:** i. EtOH, HCl, Δ; ii. PhMe, TsOH, Δ [83]; iii. [BmIm][BF<sub>4</sub>], 110 °C [84]; iv. H<sub>2</sub>O, MW, 100 °C [85,86].

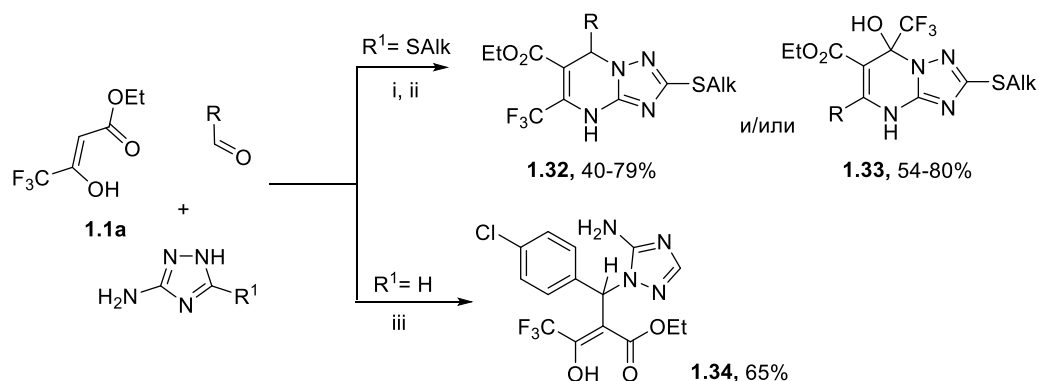
### Схема 1.12

Реакцией ТФАУЭ **1.1a** и аминоазолов с уксусным альдегидом была получена смесь диастереомеров **D** и **D'** тетрагидроазоло[1,5-*a*]пиримидинов **1.29**, отличающихся позицией этоксикарбонильной группы в цикле, причем образование дегидратированных гетероциклов отмечено не было (Схема 1.12). Проведение реакций ТФАУЭ **1.1a** и ацетальдегида с 5-аминотетразолом [85], 3-амино-1*H*-1,2,4-триазолом или 5-амино-2*H*-1,2,3-триазолом в более жестких условиях (кипячение в воде при 100 °C, микроволновое облучение) [86], также привело к формированию гетероциклов **1.29** в виде смеси диастереомеров **D** и **D'**. Некоторые представители тетразолопиримидина обнаружили радикалсвязывающее действие [85].

Нагревание ТФАУЭ **1.1a** с 3-амино-5-алкилтио-1,2,4-триазолами и арилальдегидами в воде при катализе *n*-толуолсульфокислотой проходило не региоселективно с образованием 2-алкилтио-7-арил-5-трифторметил-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов **1.32** или этил-7-гидрокси-7-трифторметил-5-арил-2-алкилтио-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов **1.33** (Схема 1.13) в отличие от селективной циклизации реагентов в этаноле при катализе HCl, приводящей к более ожидаемым бициклам **1.32** [87]. Направление циклизации 3-амино-5-алкилтио-1,2,4-триазолов, имеющих неэквивалентные нуклеофильные центры, в водном растворе зависело от свойств ароматического альдегида. Таким образом, авторами был найден первый пример региоселективности реакций Биджинелли при использовании 1,1-диаминов с конкурентными аминогруппами. Кроме того, сообщалось о выделении открытоцепного продукта **1.34** в



реакции ТФАУЭ **1.1a** и 3-амино-1,2,4-триазола с *n*-хлорбензальдегидом, выполненной в водной среде при комнатной температуре [88]. Возможно, этот продукт является интермедиатом в синтезе бициклов **1.32**.

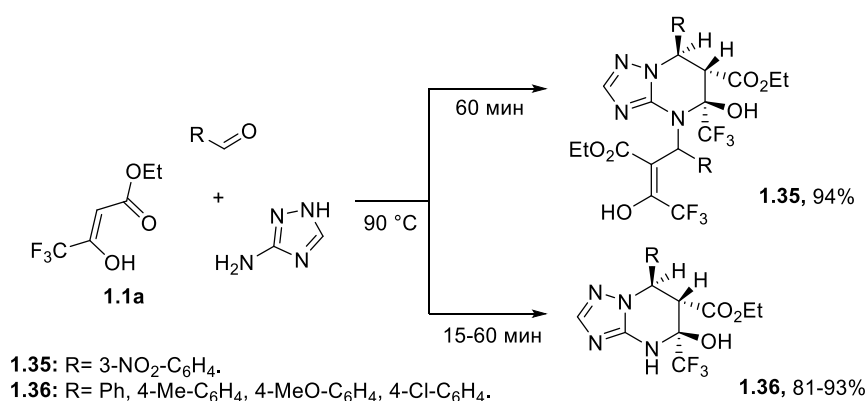


**1.32**, **1.33**: R= Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Alk= Me, Bn [87].  
**1.34**: R= 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> [88].

Реагенты и условия: i. H<sub>2</sub>O, TsOH, 80 °C; ii. EtOH, HCl, MW [87]; iii. H<sub>2</sub>O, 25 °C [88].

### Схема 1.13

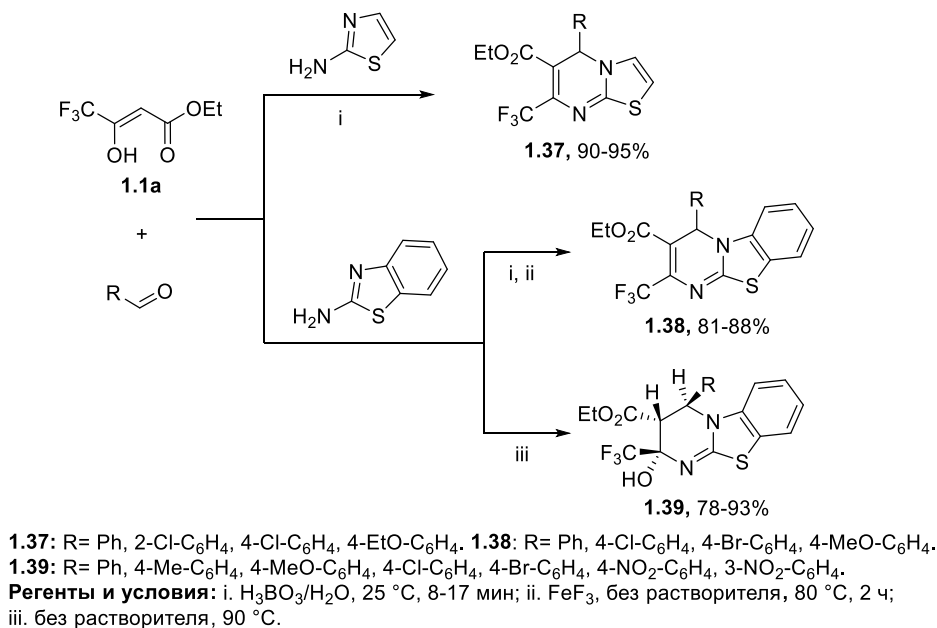
Необычное прохождение реакции было отмечено при введении 3-нитробензальдегида в конденсацию ТФАУЭ **1.1a** с 3-амино-1,2,4-триазолом при нагревании без растворителя, так как в этом случае был выделен бицикл **1.35**, замещенный по *N*-положению фрагментом, сформированным по реакции Кнёвенагеля из альдегида и ТФАУЭ **1.1a** [89]. Циклизации же с другими арилальдегидами проходили в этих условиях регио- и стереоселективно с образованием 5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов **1.35** (Схема 1.14).



### Схема 1.14

Реакции Биджинелли оказались также пригодными для синтеза тиазолоаннелированных пиримидинов. Так, циклизацией ТФАУЭ **1.1a** с арилальдегидами и 2-аминотиазолом или 2-аминобензотиазолом в воде при катализе борной кислотой синтезированы тиазоло[3,2-*a*]пиримидины **1.37** и пиримидо[2,1-*b*]бензотиазолы **1.38**, соответственно (Схема 1.15) [90]. Показана также эффективность катализа фторидом железа(III) при получении трициклов **1.38** [91]. Интересно, что реакции с

2-аминобензотиазолом, выполненные без катализатора и растворителя при 90 °С, позволили получить гидратированные 3,4-дигидропиримидо[2,1-*b*]бензотиазолы **1.39** в виде одного диастереомера [92].



### Схема 1.15

Приведенные в разделах 1.1.1 и 1.1.2 данные показывают специфическое поведение ТФАУЭ и других полифторалкил-3-оксоэфиров в реакциях Ганча и Биджинелли, а также в родственных процессах, так как в большинстве случаев стабильными выделяемыми продуктами являлись гидратированные гетероциклы, а в некоторых примерах даже открытоцепные соединения, которые в аналогичных реакциях АУЭ были полупродуктами. Эти сведения способствовали установлению механизмов Ганча и Биджинелли.

В синтетическом плане реакции Ганча и Биджинелли ТФАУЭ и его полифторалкильных гомологов являются удобным методом получения гетероциклов ряда пиридина и пиримидина, причем за счет варьирования растворителя, катализатора и температурного режима исследователям удалось подобрать одnoreакторные методики для синтеза как гидратированных, так и дегидратированных гетероциклов этих классов. Использование в циклизациях по Ганчу вместо аммиака *C,N*-динуклеофильных реагентов или комбинации *C*- и *N*-нуклеофилов позволяет синтезировать гетероконденсированные пиридины, а применение аминоазолов вместо мочевиных компонент в реакциях Биджинелли – гетероаннелированные пиримидины.

#### 1.1.3 Реакции с альдегидами и другими *N*-моно- или *N,N*-динуклеофилами

Однако помимо аммиака и моноаминов, применяющихся для получения пиридинов по реакции Ганча, а также 1,1-диаминов, использующихся в синтезе пиримидинов по реакции Биджинелли, в литературе рассмотрено введение в трехкомпонентные превращения с ТФАУЭ

**1.1a** и альдегидами других *N*-моно- и *N,N*-динуклеофилов, которые обуславливают иное протекание мультикомпонентных реакций и создают возможности для генерирования более широкого круга гетероциклов.

Так, взаимодействием ТФАУЭ **1.1a** с формальдегидом и солянокислых эфиров аминокислот в ацетатном буфере получены 5-(трифторацетил)гексагидропиримидин-5-карбоксилаты **1.40** (Схема 1.16), образованные за счет вовлечения в циклизацию только активированного метиленового нуклеофильного центра ТФАУЭ **1.1a** [93]. В ряде случаев были выделены гексагидропиримидины **1.41**, формирующиеся в результате потери трифторацетильного остатка.

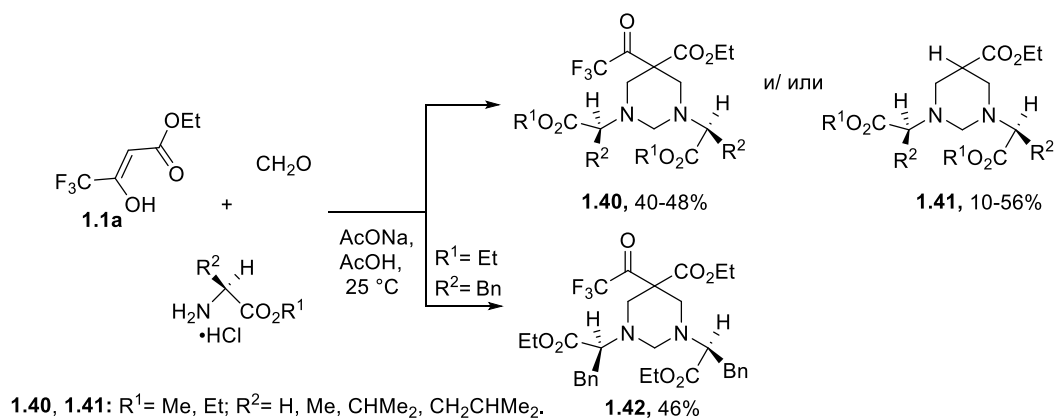


Схема 1.16

Циклизация ТФАУЭ **1.1a** и арилальдегидов с гидразинами, выполненная при 120 °С без растворителя при катализе перфтороктаноатом иттербия, привела к образованию 4-этоксикарбонилпиразолинов **1.43** (Схема 1.17), которые, не выделяя, были окислены 2-йодоксибензойной кислотой в пиразолы **1.44** [94]. Формирование пиразольного ядра проходило селективно с участием трифторцетильного и метиленового реакционных центров 3-оксоэфирной компоненты.

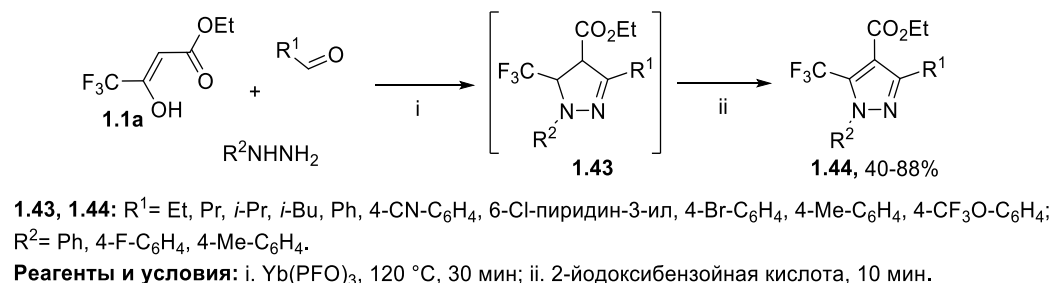
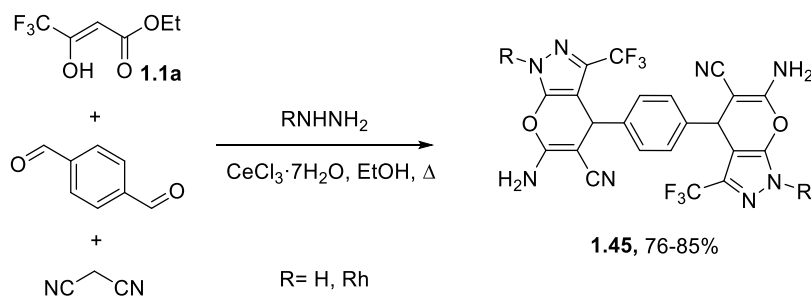


Схема 1.17

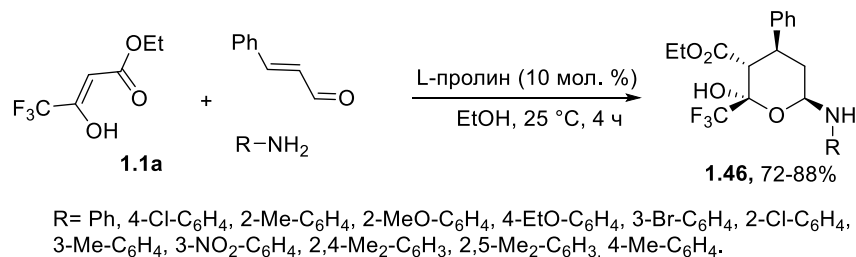
Предложен метод получения производных бис-пирано[2,3-*c*]пиразола **1.45** в результате одnoreакторных превращений ТФАУЭ **1.1a** с терефталевым альдегидом, малонитрилом и гидразинами под действием хлорида церия(III) (Схема 1.18) [95]. Авторы считают, что первоначально ТФАУЭ **1.1a** и гидразин генерируют пиразолон, который далее

взаимодействует по карбонильной и метиленовой группам с продуктом конденсации малонитрила и терефталевого альдегида.



**Схема 1.18**

Циклизация ТФАУЭ **1.1a** и коричневого альдегида с анилинами, катализируемая L-пролином, использована для синтеза этил-6-ариламино-2-гидрокси-4-фенил-2-трифторметил-тетрагидропиран-3-карбоксилатов **1.46**, образующихся в виде рацематов (Схема 1.19) [96]. Авторы полагают, что сначала коричневый альдегид под действием L-пролина реагирует с ТФАУЭ **1.1a** по реакции Михаэля с образованием промежуточного продукта присоединения, который, конденсируясь с амином, дает иминовый интермедиат. Последний, видимо, присоединяет молекулу воды по трифторацетильной группе, образуя соединение с нуклеофильным атомом кислорода, с участием которого происходит внутримолекулярная циклизация в пиран **1.46**. Данная реакция показывает, что ТФАУЭ **1.1a** способен к вариативному взаимодействию с альдегидами не только по *мезо*-метиленовому фрагменту, но и по трифторацетильному заместителю с образованием производных пирана.

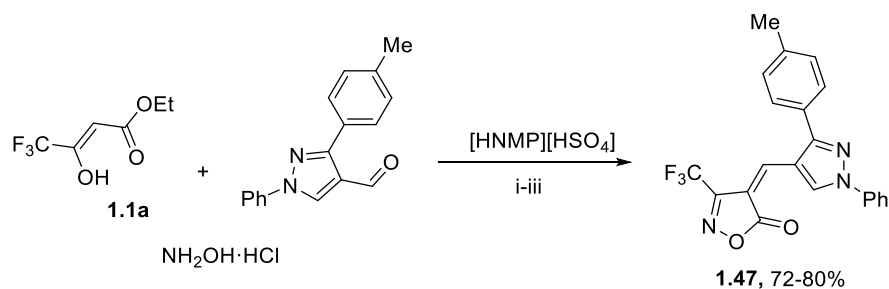


**Схема 1.19**

### 1.1.4 Реакции с альдегидами и *N,O*-динуклеофилами

Известен пример вовлечения *N,O*-динуклеофила в качестве третьей компоненты в реакцию с ТФАУЭ **1.1a** и альдегидами. Такая циклизация выполнена с 1-фенил-3-*n*-толил-1*H*-пиразол-4-карбальдегидом и солянокислым гидросиламином в присутствии гидросульфата *N*-метил-2-пирролидона, в результате получен 3-трифторметил-4-((3-арил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)изоксазол-5(4*H*)-он **1.47** (Схема 1.20). Авторы полагают, что его образование проходит по реакции Кнёвенагеля через формирование промежуточного гетарилиденпроизводного, которое далее циклизуется с гидросиламином [97]. Однако можно

предположить, что сначала происходит гетероциклизация ТФАУЭ **1.1a** с *N,O*-динуклеофилом, а затем результирующий изоксазолон конденсируется с альдегидом.

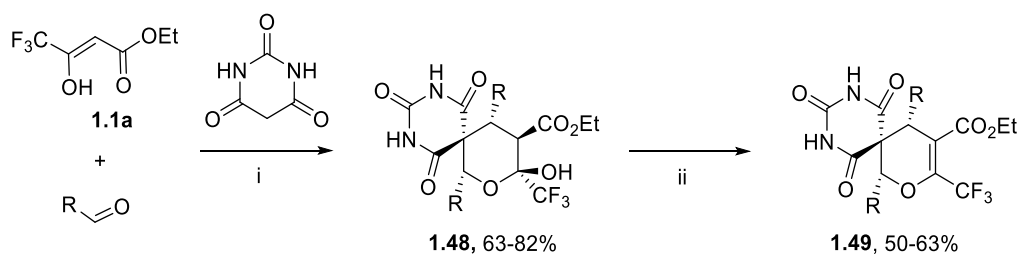


**Реагенты и условия:** i. EtOH, MW / 210 W, 4 мин; ii. EtOH, Δ, 240 мин; iii. EtOH, ультразвуковое облучение, 30 мин.

### Схема 1.20

#### 1.1.5 Реакции с альдегидами и *C*-моно- и *C,C*-динуклеофилами

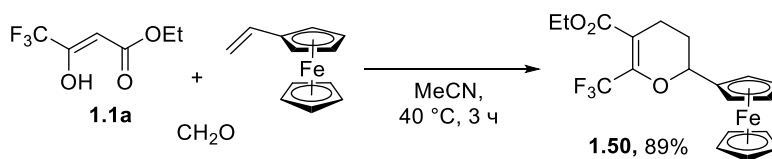
Вовлечение *C*-мононуклеофилов в циклизации с ТФАУЭ **1.1a** и альдегидами позволило получить спироциклические производные пирана, образование которых проходило региоселективно с участием трифторацетильной группы и метиленового фрагмента. Так, реакцией с барбитуровой кислотой в присутствии триэтиламина синтезированы 2,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-10-карбоксилаты **1.48** (Схема 1.21), которые под действием смеси тионилхлорида с пиридином подвергались дегидратации в гетероциклы **1.49** [98]. Из-за того, что в циклизации участвовали две молекулы альдегида, эти превращения можно считать четырехкомпонентными.



**1.48:** R= Ph, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, фуран-2-ил; **1.49:** R= Ph, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, фуран-2-ил.  
**Реагенты и условия:** i. Et<sub>3</sub>N, ДМСО, 25 °С; ii. SOCl<sub>2</sub>/Py, MeCN, 25 °С.

### Схема 1.21

Трехкомпонентной реакцией ТФАУЭ **1.1a** и формальдегида с винилферроценом синтезирован 2-ферроценил-3,4-дигидропиран **1.50** (Схема 1.22) [99].



### Схема 1.22

Проведение циклизации ТФАУЭ **1.1a** с параформальдегидом и 1,2-диметил-1*H*-индолом в присутствии уксусной кислоты и молекулярных сит позволило получить

(2*S*\*,3*R*\*)-этил-2-гидрокси-9-метил-2-(трифторметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-карбоксилат **1.51** (Схема 1.23). В отличие от этого аналогичная реакция с 1-метил-1*H*-индолом дала (4*R*\*,5*R*\*)-этил-4-гидрокси-5-((1-метил-1*H*-индол-3-ил)метил)-4-(трифторметил)-1,3-диоксан-5-карбоксилат **1.52** [100]. Различия в строении результирующих гетероциклов обусловлены тем, что 1-метил-1*H*-индол реагировал как *C*-мононуклеофил, а 1,2-диметил-1*H*-индол как *C,C*-динуклеофил. Отметим, что при формировании карбазола **1.51** реализуется еще один путь взаимодействия ТФАУЭ **1.1a** с альдегидом по атому углерода трифторацетильного заместителя с формированием С-С связи.

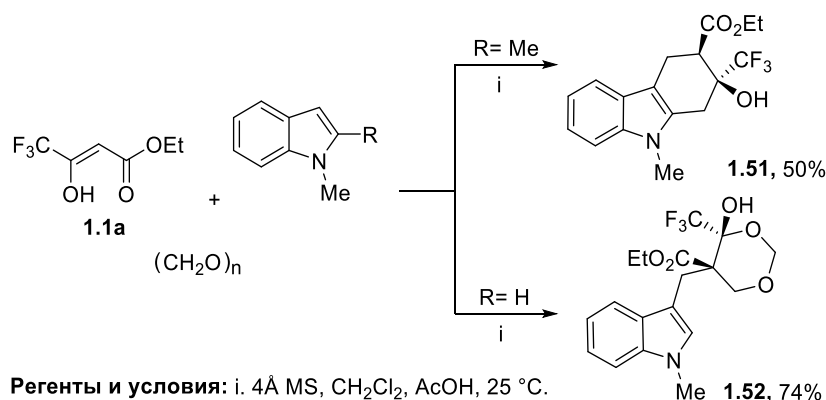
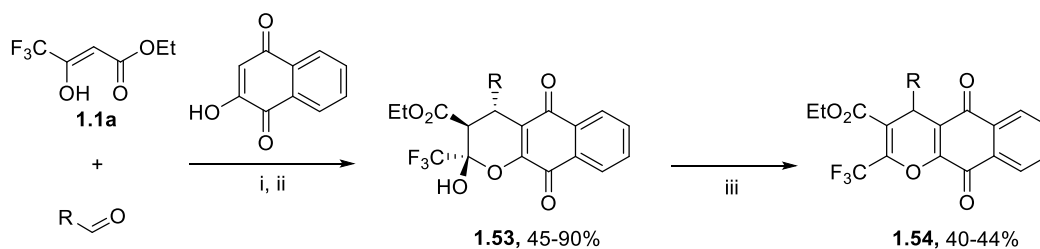


Схема 1.23

### 1.1.6 Реакции с альдегидами и *C,O*-динуклеофилами

Как уже было показано выше, варьирование нуклеофильного реагента в циклизации ТФАУЭ **1.1a** с альдегидами позволяет расширять спектр гетероциклических продуктов, которые могут быть получены на основе этих трехкомпонентных превращений. Вот и применение *C,O*-динуклеофилов использовано для синтеза конденсированных пиранов, причем путь их образования со стороны фторированной компоненты остается таким же как и в реакциях с *N,N*-динуклеофилами. Примером этому является образование тетрагидро-2*H*-бензо[*g*]хроменов **1.53** при взаимодействии ТФАУЭ **1.1a** с ариальдегидами и 2-гидрокси-1,4-нафтохиноном, выполненном при кипячении в *трет*-бутаноле в присутствии избыточного количества ацетата аммония (Схема 1.24) [101]. Проведение реакции в кипящей уксусной кислоте привело к тем же трициклам **1.53**, два из которых были дегидратированы до дигидро-4*H*-бензо[*g*]хроменов **1.54** [102].

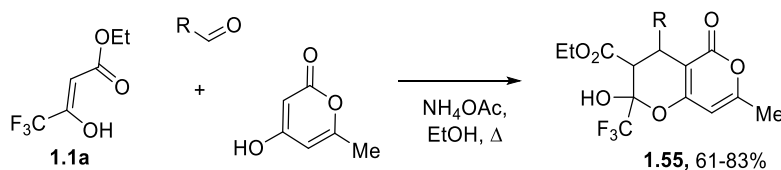


**1.53:** R= 3-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(OCH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, нафт-1-ил, фуран-3-ил, 1-ацетил-индол-3-ил [101]; R= Ph, 4-OH-3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-[NC(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(Me)]C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, фуран-2-ил, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*t*-Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> [102]. **1.54:** R= Ph, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

**Реагенты и условия:** i. NH<sub>4</sub>OAc, *t*-BuOH, Δ, 4 ч [101]; ii. NH<sub>4</sub>OAc, AcOH, EtOH, Δ; iii. SOCl<sub>2</sub>/Py, CHCl<sub>3</sub>, Δ, 6 ч [102].

### Схема 1.24

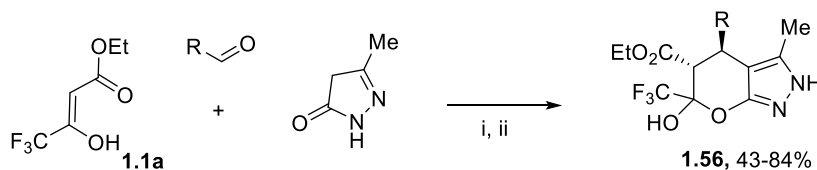
Описаны превращения 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она с ТФАУЭ **1.1a** и ароматическими альдегидами в 3,4-дигидро-2*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пиран-3-карбоксилаты **1.55** (Схема 1.25) [103].



R= Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

### Схема 1.25

Аналогичный синтез с 3-метилпиразол-5-оном в присутствии каталитических количеств пиперидина или ацетата аммония позволил получить еще один тип гетероциклической системы – этил-(4*S*\*,5*R*\*)-4-арил-6-гидрокси-3-метил-6-(трифторметил)-2,4,5,6-тетрагидропиразоло[3,4-*b*]пиран-5-карбоксилаты **1.56** (Схема 1.26) [104, 105].



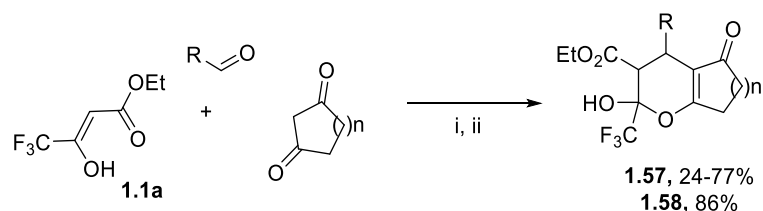
**1.56:** R= Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, фуран-2-ил [104];

R= Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> [105].

**Реагенты и условия:** i. MeOH, пиперидин, Δ [104]; ii. EtOH, NH<sub>4</sub>OAc, 25 °C [105].

### Схема 1.26

Использование циклоалкандионов в циклизации с ТФАУЭ **1.1a** и ариальдегидами при катализе ацетатом аммония сделало возможным синтезировать циклопента[*b*]пираны **1.57** [106] и тетрагидро-2*H*-хромен-5(6*H*)-он **1.58** (Схема 1.27) [107].



**1.57:**  $n=1$ ;  $\text{R}=\text{Ph}$ , 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CN-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. **1.58:**  $n=2$ ;  $\text{R}=\text{Ph}$ .  
**Реагенты и условия:** i. NH<sub>4</sub>OAc, EtOH, 25 °C [106]; ii. Et<sub>3</sub>N, EtOH,  $\Delta$  [107].

**Схема 1.27**

Обобщая, представленные в этом разделе сведения, можно заключить, что циклизации *C*-моно- и *C,O*-динуклеофилов с ТФАУЭ и альдегидами является эффективным методом синтеза пиранов и их конденсированных аналогов, при этом во всех этих превращениях принимают участие трифторацетильный и метиленовый реакционные центры ТФАУЭ, а этоксикарбонильная группа остается незадействованной.

## 1.2 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира и кетонов с моно- и динуклеофилами

### 1.2.1 Реакции с метиленсодержащими кетонами

Сведения о возможности вовлечения метилкетонов в трехкомпонентные циклизации с ТФАУЭ **1.1a** и нуклеофилами ограничены одной публикацией, выполненной нашей научной группой под руководством проф. Салоутина В.И. Было найдено, что ТФАУЭ **1.1a** и полифторалкилсодержащие аналоги **1.1c,d** циклизуются с ацетоном и 1,2-диаминоэтанами в гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридоны **1.59** (Схема 1.28) [1], которые при кипячении в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфонокислоты претерпевают раскрытие имидазолидинового цикла по связи С-*N* при четвертичном атоме углерода, генерируя аминоэтилсодержащие пиридоны **1.60–1.62** или продукты рециклизации **1.63** [2]. Применение различных условий для дегидратации позволило получить пиридоны в виде амидов, солей или свободных оснований. Среди синтезированных пиридонов **1.60** выявлены вещества обладающие высокой туберкулоостатической активностью [2].



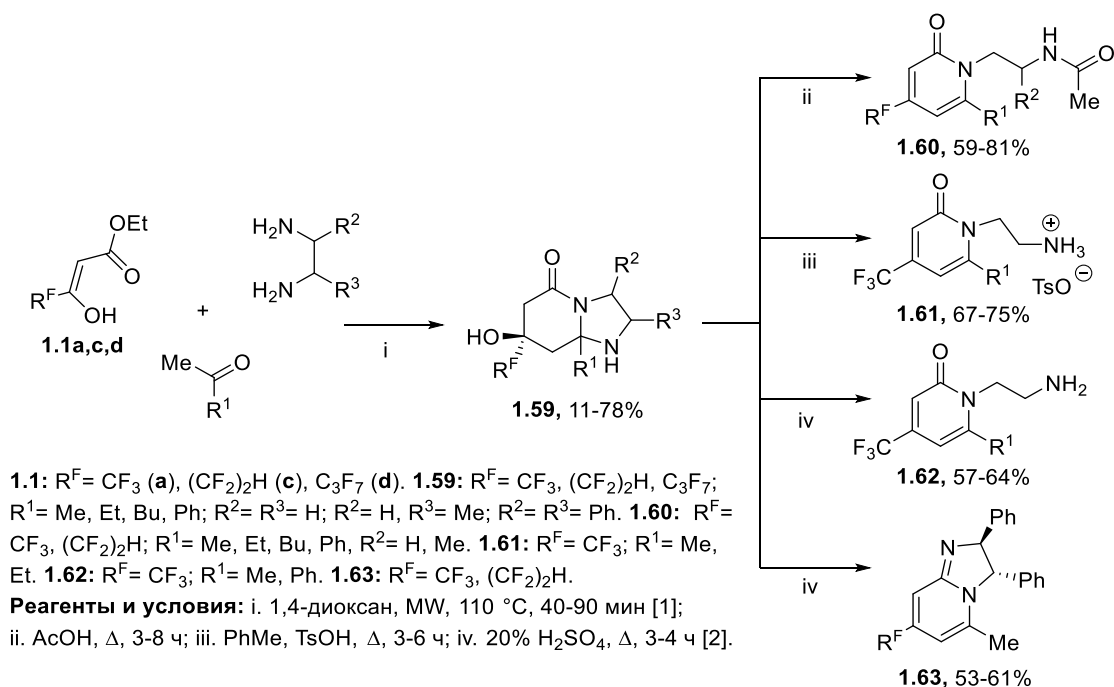
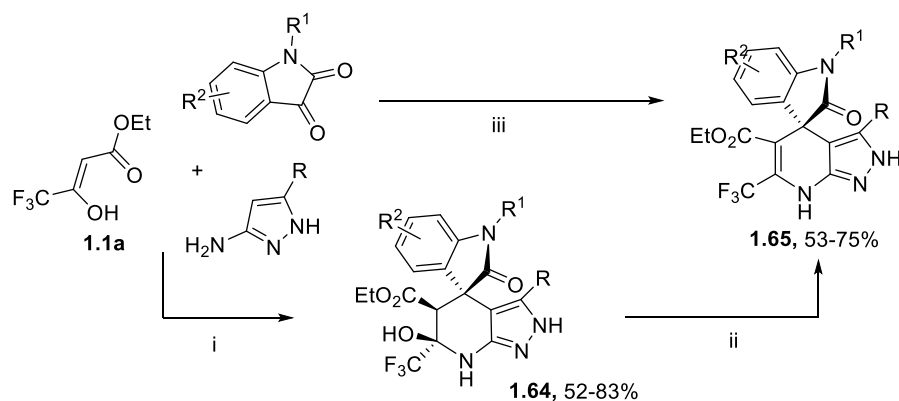


Схема 1.28

Обнаруженные превращения заслуживают особого внимания из-за того, что для реакций 3-оксоэфиров с комбинацией электрофильного и нуклеофильного реагентов они проходят необычным образом, так как в циклизацию вовлекается два карбонильных центра. Такой путь реакции стал возможным благодаря высокой электрофильности карбонильного атома углерода при полифторированном заместителе, в результате чего полифторалкил-3-оксоэфиры **1.1** способны реагировать по этому центру с метильным или метиленовым заместителем кетона с генерированием C-C связи.

### 1.2.2 Другие реакции с кетонами и нуклеофилами

Описаны мультикомпонентные превращения ТФАУЭ **1.1a** с функционализированными кетонами и нуклеофилами, но в большинстве случаев они проходят аналогично реакциям с альдегидной компонентной, что объясняется повышенной реактивностью одной из карбонильных групп из-за активирующего влияния соседней. Трехкомпонентной реакцией ТФАУЭ **1.1a** с изатином и 3-аминопиразолом, проведенной при кипячении в этаноле в присутствии ацетата аммония, синтезированы трифторметилированные 2',5',6',7'-тетрагидроспиро(индолин-3,4'-пиразоло[3,4-*b*]пиридины) **1.64** (Схема 1.29), которые под действием тионилхлорида и пиридина дегидратированы в 2',7'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пиразоло[3,4-*b*]пиридины **1.65**. Последние получены также напрямую одnoreакторным синтезом, но при катализе соляной кислотой [108].



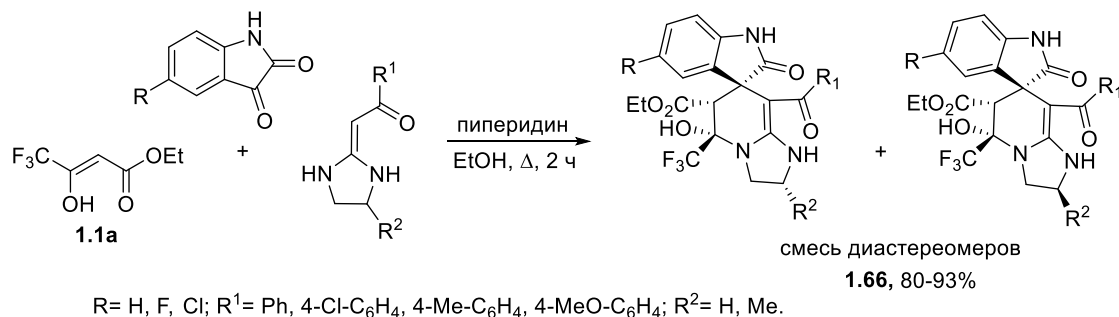
**1.64:** R= H; R<sup>1</sup>= H, Me; R<sup>2</sup>= H, 5-Me, 5-Cl, 5-Br, 5-F, 5-MeO, 5-NO<sub>2</sub>, 6-Cl, 6-Br.

**1.65:** R= H, Me; R<sup>1</sup>= H, Me; R<sup>2</sup>= H, 6-Cl, 5-Me, 5-NO<sub>2</sub>, 6-Br, 7-Cl, 5-Br.

**Условия и реагенты:** i. NH<sub>4</sub>OAc, EtOH, Δ, 6 ч; ii. SOCl<sub>2</sub>/Py, MeCN, Δ, 2 ч; iii. EtOH, HCl, Δ, 6 ч.

### Схема 1.29

Аналогичные реакции с гетероциклическими кетенаминалями вместо аминопиразолов привели к регио- и стереоселективному образованию 2,3,5,6-тетрагидро-1*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-7,3'-индолин]-6-этилкарбоксилатов **1.66** (Схема 1.30) [109]. Данные превращения проходят в кипящем этаноле при катализе пиперидином.

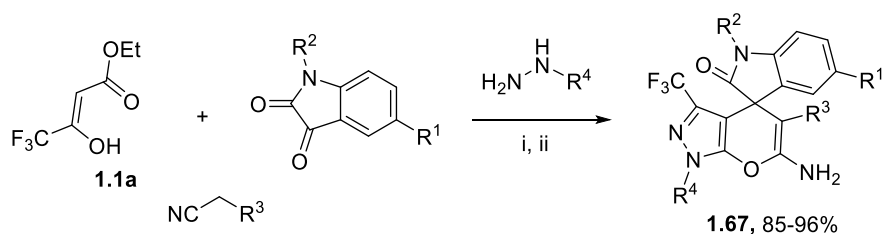


R= H, F, Cl; R<sup>1</sup>= Ph, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup>= H, Me.

### Схема 1.30

В приведенных выше превращениях ТФАУЭ **1.1a** ведет себя также как в реакциях с альдегидом и амином, взаимодействуя по трифторацетилметиленовому фрагменту.

Четырехкомпонентная реакция ТФАУЭ **1.1a**, изатина и метиленсодержащих соединений (малонитрила, этилцианоацетата или цианоацетамида) с гидразином при катализе пиперидином привела к образованию производных спиро(индол-3,4'-пирано[2,3-*c*]-пиразола) **1.67** (Схема 1.31) [110]. Эти реакции проведены также с ПЭГ-400 в качестве биоразлагаемой реакционной среды [111].



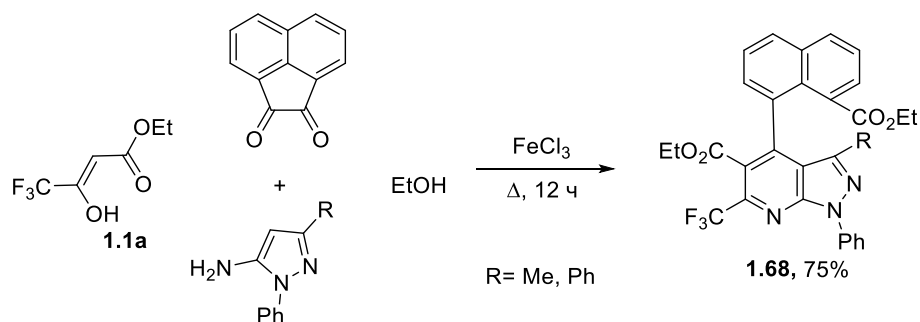
**1.67:** R<sup>1</sup>= H, Me, NO<sub>2</sub>, Cl, F; R<sup>2</sup>= H, Me; R<sup>3</sup>= CN, CO<sub>2</sub>Et, CONH<sub>2</sub>; R<sup>4</sup>= H, Ph [110];

R<sup>1</sup>= H, MeO, Br, Cl, F; R<sup>2</sup>= H, Me, Bn; R<sup>3</sup>= CN, CO<sub>2</sub>Et; R = H [111].

**Реагенты и условия:** i. пиперидин, EtOH, Δ, 6 ч [110]; ii. ПЭГ-400, 100-110 °С, 3-4 ч [111].

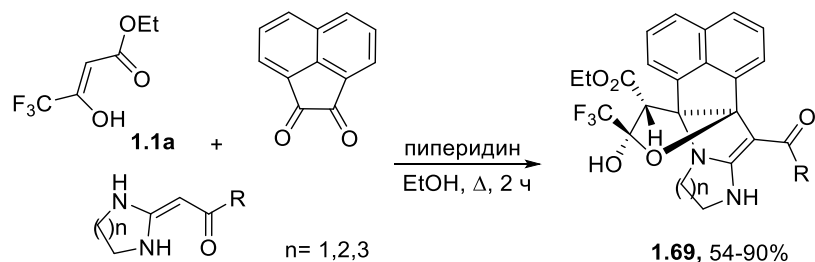
### Схема 1.31

С аценафтилен-1,2-дионом и 5-аминопиразолами ТФАУЭ **1.1a** циклизуется в кипящем абс. этиловом спирте в присутствии каталитических количеств хлорида железа(III) в производные пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **1.68**, при этом этанол действует как реагент и растворитель (Схема 1.32) [112]. В этих превращениях аценафтилен-1,2-дион реагирует подобно арилальдегидам, связывая *C*-нуклеофильные центры оксоэфирной и пиразольной компоненты.



### Схема 1.32

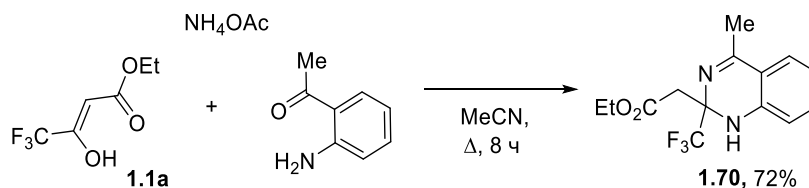
Введение гетероциклических кетенаминалей во взаимодействие с ТФАУЭ **1.1a** и аценафтилен-1,2-дионом в этаноле в присутствии пиперидина позволило получить каркасные полициклические производные пиррола **1.69** (Схема 1.33) [113]. Однако, в этом случае аценафтилен-1,2-дион реагирует обеими карбонильными группами, соединяя *C*-нуклеофильные центры двух других реагентов.



R= Ph, 4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, тиен-2-ил, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Et-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

### Схема 1.33

Циклизацией ТФАУЭ **1.1a** по трифторацетильному фрагменту с 2-аминоацетофеноном и ацетатом аммония получен этил-2-(4-метил-2-(трифторметил)-1,2-дигидрохиназолин-2-ил)ацетат **1.70** (Схема 1.34) [114].



**Схема 1.34**

\*\*\*\*\*

Представленные литературные данные дают обобщенное представление об исследованиях, проводимых преимущественно в течение последних 16 лет в области МКР ТФАУЭ при варьировании альдегидного (или кетонного) и нуклеофильного реагентов [115]. Анализ показал, что до сих пор основные усилия были направлены на изучение реакций Ганча и Биджинелли, в которых ТФАУЭ реагирует с альдегидами и аммиаком или (тио)мочевинной по трифторацетилметиленовому фрагменту, формируя пиридины и пиримидины. При этом замена в реакции Ганча второй 3-оксоэфирной компоненты на  $\alpha$ -метиленкарбонильный реагент позволяет получать спиро- и полициклические производные пиридина, а использование в конденсации Биджинелли аминоазолов в качестве 1,1-диаминов открывает путь к гетероаннелированным пиримидинам. Введение  $\alpha$ -динуклеофильных реагентов в циклизации с ТФАУЭ и альдегидами приводит к синтезу функционализированных азолов, а замена аминной компоненты на *S*-нуклеофильную дает возможность получить производные пирана.

Что касается реакций с кетонами, то здесь наиболее изученными оказались МКР ТФАУЭ с  $\alpha$ -дикетонами, в которых одна из кетогрупп, активированная под действием соседней группы, реагирует подобно альдегидам, что приводит к формированию спиро- и полициклических производных пиридина и пирана в зависимости от характера вовлекаемой нуклеофильной компоненты.

Отличительной чертой МКР ТФАУЭ и других полифторалкил-3-оксоэфиров является их склонность к образованию гидратированных циклических производных как стабильных конечных продуктов, в результате чего появляется возможность исследовать механизм и стереоселективность этих реакций.

В обзоре показано, что рассматриваемые МКР могут применяться для синтеза соединений, обладающих различным физиологическим действием, что делает их перспективными с прикладной точки зрения. Среди производных пиримидина обнаружены вещества, проявляющие противоопухолевое, антимикробное [74] и радикалсвязывающее

действие [85]. Синтезированные пиридоны проявили высокую туберкулостатическую активность [2], пиридины – противоопухолевое действие [53], а представители гексагидрохинолинов показали антимикробную активность [57].

В то же время собранный и проанализированный литературный материал показал, что далеко не все синтетические возможности ТФАУЭ и его полифторалкильных аналогов в МКР с альдегидами (кетонами) и нуклеофильными реагентами до конца изучены, поскольку до сих пор находятся неизвестные ранее пути их превращений. Показательным примером этому является недавнее открытие новой трехкомпонентной циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров с метилкетонами и 1,2-диаминоэтанами в гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридоны, которая реализуется через присоединение метильной группы кетона по полифторалкильному фрагменту 3-оксоэфира и с последующим циклообразованием по сложноэфирному заместителю, а не по активированному метиленовому сайту, как в реакциях Биджинелли и Ганча, а также в других многочисленных синтезах, рассмотренных в этом обзоре и описанных в научной литературе. Это направление взаимодействий, безусловно, заслуживает отдельного всестороннего исследования, так как необходимо установить границы применимости этой реакции, что можно достичь в результате варьирования  $\alpha$ -метиленкетонного и нуклеофильного реагентов, а также опробовать возможность замены кетонной компоненты на  $\alpha$ -метиленсодержащий альдегид. Кроме того, необходимо также выяснить механистические аспекты новой реакции. Разрабатываемые реакции могут послужить новыми удобными методами синтеза разнообразных карбо- и гетероциклических соединений, представляющих интерес для биологического тестирования.

## Глава 2. Результаты и обсуждение

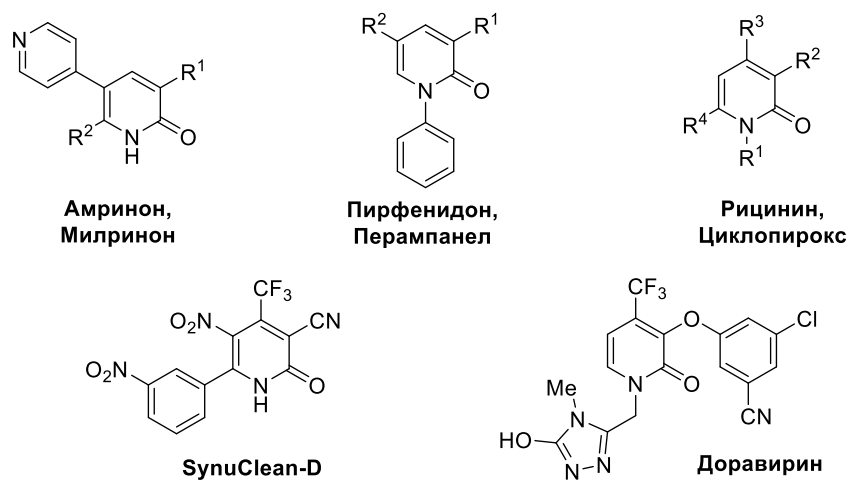
### 2.1 Мультикомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и метилкетонов с моно- и динуклеофилами

Первая задача работы посвящена исследованию трехкомпонентных реакций полифторалкил-3-оксоэфиров и метилкетонов с использованием в качестве аминной компоненты аммиака / мононуклеофилов (первичных и вторичных аминов) / динуклеофилов (1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,6-, 1,8-диаминов и 1,2-, 1,3-аминоспиртов), в результате чего могут быть предложены новые методы синтеза полифторалкилсодержащих карбо- и гетероциклов.

#### 2.1.1 Реакции полифторалкил-3-оксоэфиров с метилкетонами и аммиаком: синтез 4-полифторалкил-2-пиридонов

Сначала исследована трехкомпонентная реакция полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1a–d**, метилкетонов **2.2a–l** и аммиака **2.3a,b**, которая может быть применена в качестве нового способа получения 4-(полифторалкил)пиридин-2(1*H*)-онов. В качестве метилкетонной компоненты использован широкий ряд алкил- (**2.2a–e**), арил- (**2.2f–h**) и гетарилметилкетонов (**2.2i–l**).

Разработка нового подхода к формированию 2-пиридинонового (2-пиридинового) остова является важной задачей органического синтеза, поскольку эти соединения широко востребованы как реагенты [116–118], лиганды в Pd-катализируемых реакциях [119–121], и, конечно, как физиологически активные вещества, так как этот гетероциклический фрагмент присутствует во многих природных и синтетических биоактивных соединениях [116, 117, 122–125] и лекарственных средствах: *амринон*, *милринон*, *пирфенидон*, *перампанел*, *рицинин*, *циклопирокс* (Рисунок 2.1) [126–131].



**Рисунок 2.1** – Лекарственные средства на основе пиридин-2-онов.

Из-за уникальных свойств атомов фтора особенно перспективным является создание новых удобных синтетических протоколов к получению 4-трифторметил-2-пиридонов, на

основе которых созданы препараты *доравирин*, одобренный для лечения ВИЧ / СПИДа [132] и *SynuClean-D*, предложенный для лечения болезни Паркинсона [133] (Рисунок 2.1).

Анализ литературных источников выявил несколько способов синтеза 4-трифторметилпиридин-2-онов: реакцией метил-(*Z*)-2-бром-4,4,4-трифтор-2-бутеноата с различными 2-тозилацетамидами в присутствии *t*-BuOK в качестве основания при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  [134], через катализируемое медью окислительно-восстановительное [3+3]сочетание сложных эфиров оксимов с  $\beta$ -CF<sub>3</sub>-акрилатами [135], а также путем одnoreакторного взаимодействия в мягких условиях  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного трифторметилкетона с 2-(фенилсульфинил)ацетамидом [136], конденсацией цианоацетамида и 4,4,4-трифтор-1-метил(фенил)бутан-1,3-диона в присутствии основания через выделение промежуточного 2-оксо-6-метил(фенил)-4-(трифторметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила, который далее гидролизуют и декарбоксилируют [137]. Тем не менее несмотря на разнообразие представленных синтетических методик, все они не лишены недостатков, поскольку часто являются многоступенчатыми, требуют труднодоступных реагентов и специальных криогенных установок. В связи с этим разработка простого подхода к получению 4-трифторметилпиридин-2-онов до сих пор актуальна.

Первоначально была исследована реакция ТФАУЭ **2.1a** и метилкетонов **2.2a-c,f-j** с 30%-ным водным раствором аммиака **2.3a** (Схема 2.1) [138]. Реакцию проводили в 1,4-диоксане, который ранее успешно был применен в трехкомпонентной циклизации эфира **2.1a** с метилкетонами **2.2** и 1,2-диаминоэтанами для синтеза гексагидроимидазо[1,2-*a*]-пиридонов [1].

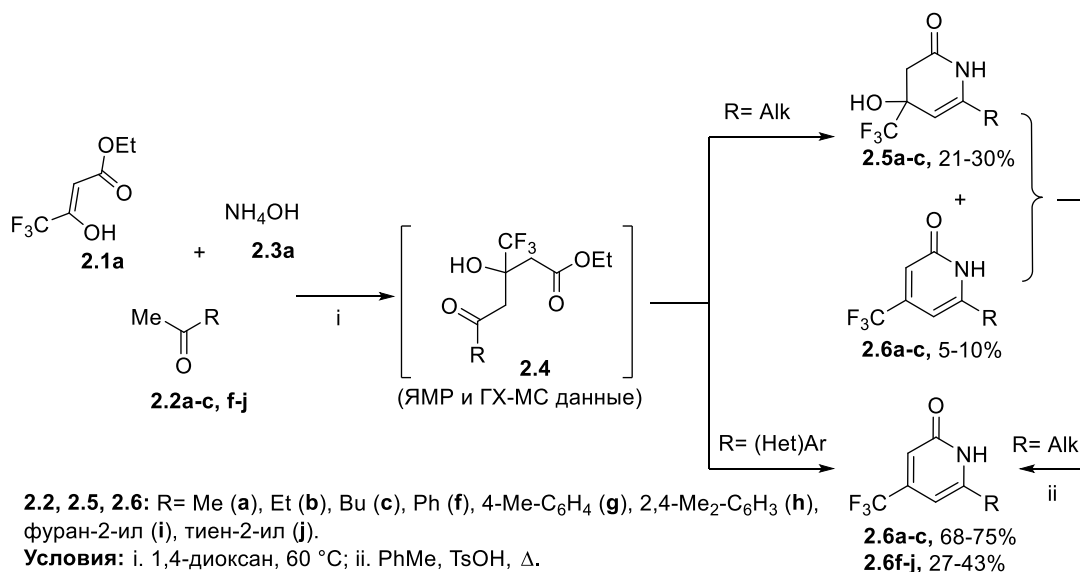


Схема 2.1

За ходом реакций наблюдали с использованием методов ГХ-МС и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. Отметим, что применение последнего метода особенно удобно, поскольку все

CF<sub>3</sub>-содержащие реагенты, интермедиаты и продукты имеют характерные сдвиги ядер фтора. Оказалось, что при 25 °С реакции с водным аммиаком **2.3a** практически не проходят, поэтому синтез был выполнен при 60 °С. В результате нагревания в течении 10–12 часов основными продуктами по данным ГХ-МС и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F были 3-гидрокси-5-оксоэфир **2.4** (~ 65–78%) (Схема 2.1), образующиеся в результате альдольного присоединения метилкетонов **2.2** по трифторацетильному фрагменту эфира **2.1a**. Поскольку эти альдоли **2.4** не являлись целевыми продуктами, их не выделяли из реакционной массы, а оставили смесь упариваться. В результате через 3–7 дней образовывались кристаллы, которые после установления строения оказались ожидаемыми дигидропиридин-2-онами **2.5a–c** или пиридин-2-онами **2.6f–j**.

При этом из реакций алкилметилкетонов **2.2a–c** с ТФАУЭ **2.1a** и водным аммиаком **2.3a** были выделены 4-гидроксидигидропиридины **2.5a–c** с небольшой примесью (~ 5–10%) дегидратированных циклов **2.6a–c**, которые, возможно, формировались в процессе выделения. Для подтверждения этого предположения опробована возможность дегидратировать дигидропиридины **2.5a–c** при нагревании в 1,4-диоксане, но отщепление воды в этих условиях проходило очень медленно. Наиболее эффективно дегидратация реализовывалась при кипячении в толуоле с *n*-толуолсульфокислотой, в результате чего были получены 2-пиридоны **2.6a–c** (Схема 2.1).

В отличие от этого из реакций с арилметилкетонами **2.2f–j** (Схема 2.1) были сразу получены дегидратированные пиридин-2-оны **2.6f–j**. Вероятно, пиридоны, содержащие сопряженный (гет)арильный заместитель, имеют более низкий энергетический барьер дегидратации, что обуславливает легкость их образования.

Циклизация при использовании водного аммиака протекала неэффективно, по-видимому, наличие воды неблагоприятно влияет на ход циклизации, поэтому далее трехкомпонентную реакцию ТФАУЭ **2.1a** и ацетона **2.2a** проводили с ацетатом аммония **2.3b** в присутствии триэтиламина, необходимого для перевода соли в основание (Схема 2.2). Эта реакция послужила модельной для поиска оптимальных условий (Таблица 2.1, строки 1–10). Мониторинг реакций осуществляли методами ГХ-МС и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F, которые показали образование помимо промежуточного альдоля **2.4a**, целевого пиридона **2.6a**, аминоконденсата **AE1**, синтез которого конденсацией ТФАУЭ **2.1a** с аммиаком был описан ранее [139], а также функционализированного пиридона **2.7**.



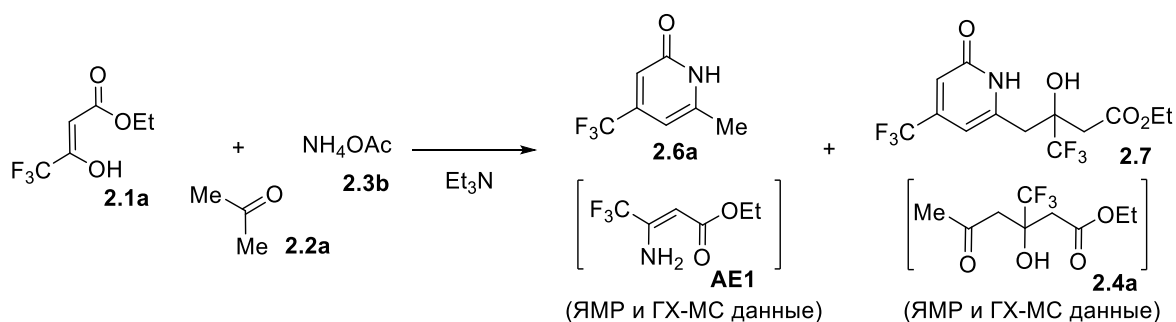


Схема 2.2

Таблица 2.1 – Оптимизация условий реакции ТФАУЭ **2.1a**, ацетона **2.2a** и ацетата аммония **2.3b**

№ опыта	Условия <sup>a</sup>	2.1a <sup>c</sup>	Т, °С	Время	Состав реакционной смеси [%] <sup>b</sup>					
					2.1a <sup>d</sup>	2.4a	2.6a	2.7	AE1	Другие компоненты <sup>e</sup>
1	EtOH	1	25	30 д	11	1	50	2	21	15
2	1,4-диоксан	1	25	30 д	16	4	48	6	22	4
3	без растворителя	1	25	30 д	8	1	41	9	21	20
4	1,4-диоксан	1	100	8 ч	–	1	42	22	16	19
5	EtOH	1	78	8 ч	5	1	47	4	33	10
6	1,4-диоксан	1	80	8 ч	2	2	53	20	11	12
7	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	1	80	8 ч	4	3	53	20	12	8
8	1,4-диоксан	1	60	15 ч	3	2	<b>67</b>	13	9	6
9	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	1	60	18 ч	8	6	58	12	11	5
10	1,4-диоксан	2	60	15 ч	3	2	14	<b>43</b>	15	23

<sup>a</sup>Реакции проводили с **2.1a** (1 ммоль), **2.2a** (1 ммоль), **2.3b** (1 ммоль) и NEt<sub>3</sub> (1 ммоль) в 2 мл растворителя.

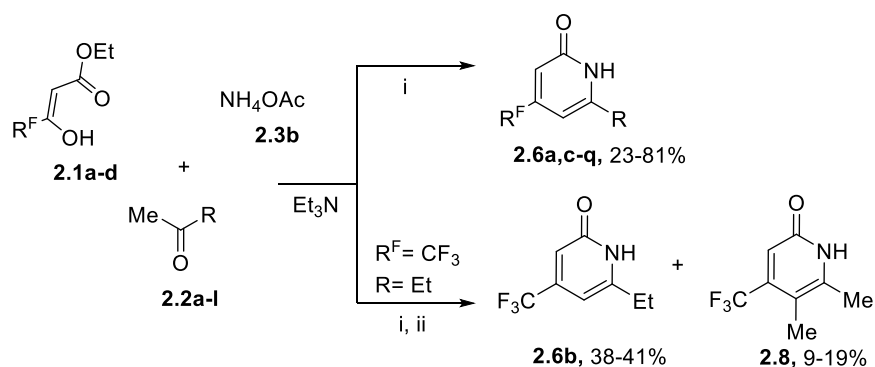
<sup>b</sup>Определено на основании анализа смеси методом спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F: эфир **2.1a** (δ<sub>CF<sub>3</sub></sub> 88.54 м.д.), альдоль **2.4a** (δ<sub>CF<sub>3</sub></sub> 81.94 м.д.), **2.6a** (δ<sub>CF<sub>3</sub></sub> 97.13 м.д.), **2.7** (δ<sub>CF<sub>3</sub></sub> 83.35 и 97.23 м.д.), аминоксеноэфир **AE1** (δ<sub>CF<sub>3</sub></sub> 92.72 м.д.).

<sup>c</sup>Эквивалент эфира **2.1a**. <sup>d</sup>Непрореагировавший остаток эфира **2.1a**. <sup>e</sup>Продукты, которые не удалось идентифицировать.

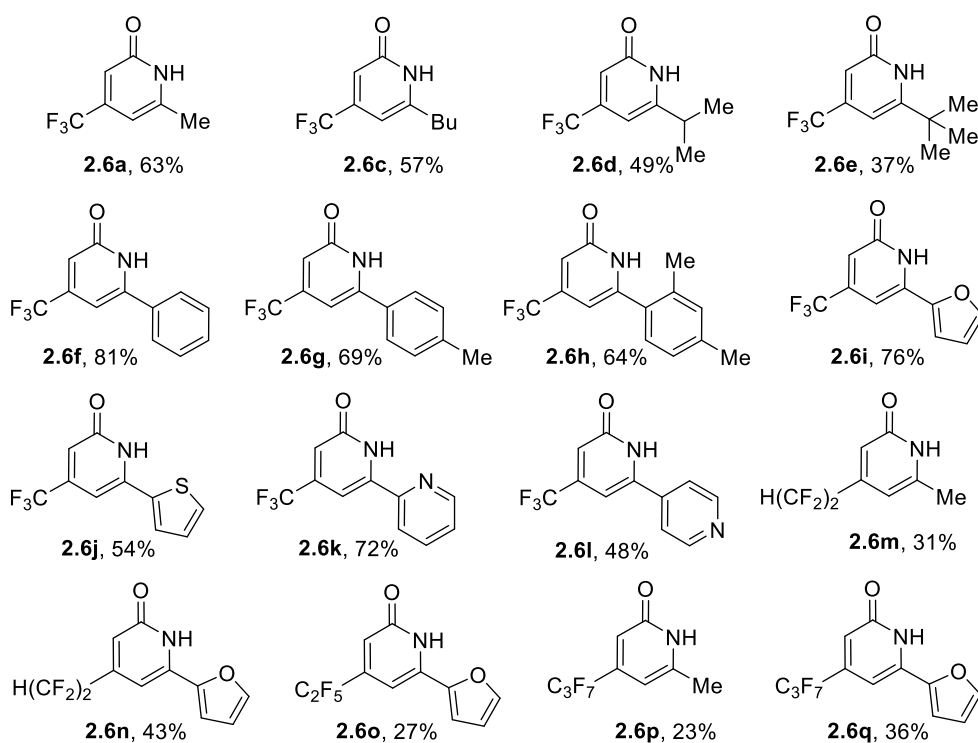
Установлено, что оптимальным для образования пиридона **2.6a** является проведение синтеза в 1,4-диоксане при 60 °С (Таблица 2.1, строка 8). Эти условия способствуют наибольшему выходу гетероцикла **2.6a** и наименьшему количеству побочных продуктов. Применение двойного избытка ТФАУЭ **2.1a** в реакции с ацетоном **2.2a** и ацетатом аммония **2.3b** дало возможность выделить пиридон **2.7** (Таблица 2.1, строка 10).

В оптимальных условиях была выполнена серия трехкомпонентных реакций ТФАУЭ **2.1a** и ацетата аммония **2.3b** с метилкетонами **2.2a–l**, в результате чего был синтезирован ряд 4-(трифторметил)пиридин-2-онов **2.6a–l** с выходами 37–81% (Схема 2.3). При этом из реакции с бутан-2-оном **2.2b** помимо пиридона **2.6b** в качестве минорного продукта был выделен 5,6-диметилзамещенный гетероцикл **2.8** (выход 9%), образующийся, по-видимому, в

результате альтернативного взаимодействия  $\alpha$ -метиленовой группы этильного остатка метилкетона **2.2b** с трифторацетильным фрагментом эфира **2.1a**. При проведении реакции в этаноле удалось повысить выход пиридона **2.8** до 19%.



**2.1:**  $\text{R}^{\text{F}} = \text{CF}_3$  (a),  $(\text{CF}_2)_2\text{H}$  (b),  $\text{C}_2\text{F}_5$  (c),  $\text{C}_3\text{F}_7$  (d). **2.2:**  $\text{R} = \text{Me}$  (a),  $\text{Et}$  (b),  $\text{Bu}$  (c),  $i\text{-Pr}$  (d),  $t\text{-Bu}$  (e),  $\text{Ph}$  (f),  $4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$  (g),  $2,4\text{-Me}_2\text{-C}_6\text{H}_3$  (h), фуран-2-ил (i), тиен-2-ил (j), пиридин-2-ил (k), пиридин-4-ил (l).  
**Условия:** i. 1,4-диоксан, 60 °C; ii. EtOH, 60 °C.



**Схема 2.3**

Необходимо заметить, что ранее пиридоны **2.6a,f,j** (выход 77–86%) [140] были синтезированы при кипячении в серной кислоте 6-(гет)арил-4-трифторметил-3-циано-2(1*H*)пиридонов, предварительно полученных из трифторметилсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений и 2-цианацетамида с выходом 17–36% [141]. В работе [135] описан синтез 6-арилпиридонов **2.6f,g** по реакции этил-4,4,4-трифторкротоната и (1*E*)-1-фенилэтанол *O*-ацетилоксима под давлением в атмосфере аргона с выходами 72–93%. Используемый этил-4,4,4-трифторкротонат является дорогостоящим коммерчески доступным реагентом, который можно получить и из ТФАУЭ **2.1a**, что добавляет дополнительную стадию

в синтезе пиридонов **2.6**.

Отметим, что синтезы с алкилметилкетонами **2.2a–e** проходили медленно и с более низкими выходами, по сравнению с превращениями с (гет)арилметилкетонами **2.2f–l**. Помимо этого, снижение выходов пиридонов **2.6a–d** происходило из-за использования колоночной хроматографии, необходимой для их очистки. В отличие от этого реакции с (гет)арилметилкетонами **2.2f–l** протекали быстрее и эффективнее, поскольку практически все продукты **2.6e–l** выпадали в осадок, что ускоряло конверсию исходных реагентов и облегчало их выделение.

Далее исследованы реакции 3-оксоэфиров **2.1b–d**, содержащих более длинный полифторалкильный заместитель, с ацетатом аммония **2.3b** и ацетоном **2.2a** или 2-ацетилфураном **2.2i** (Схема 2.3). Установлено, что удлинение фторированного заместителя приводит к понижению выходов гетероциклов **2.6m–q**, но с сохранением тенденций, присущих реакциям ТФАУЭ **2.1a**: выходы пиридонов **2.6n,o,q**, полученных из 2-ацетилфурана **2i**, были несколько выше, чем аналогов **2.6m,p**, полученных из ацетона **2.2a**, из-за приведенных выше причин.

При использовании двукратного избытка ТФАУЭ **2.1a** в превращениях с ацетоном **2.2a** и ацетатом аммония **2.3b** удалось выделить гетероцикл **2.7** (Таблица 2.1, строка 10), который, вероятно, формируется в результате дальнейших взаимодействий пиридона **2.6a** с эфиром **2.1a**. Для проверки этого предположения проведена реакция пиридона **2.6a** с ТФАУЭ **2.1a**. И оказалось, что метильная группа пиридона **2.6a** может легко присоединяться к трифторацетильному фрагменту эфира **2.1a** в присутствии L-пролина, который эффективно катализирует процесс альдолизации (Схема 2.4).

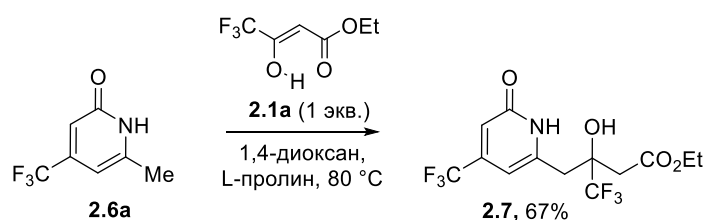


Схема 2.4

Отдельно надо сказать, что введение АУЭ в трехкомпонентную реакцию с ацетоном **2.2a** и ацетатом аммония **2.3b** не приводило к образованию пиридона по типу **2.6**. Анализируя реакционную массу методом ГХ-МС обнаружено, что основным является продукт взаимодействия АУЭ с аммиаком **2.3b** – аминокенэфир **AE2** (Схема 2.5), синтез которого был осуществлен ранее из АУЭ и аммиака [142].

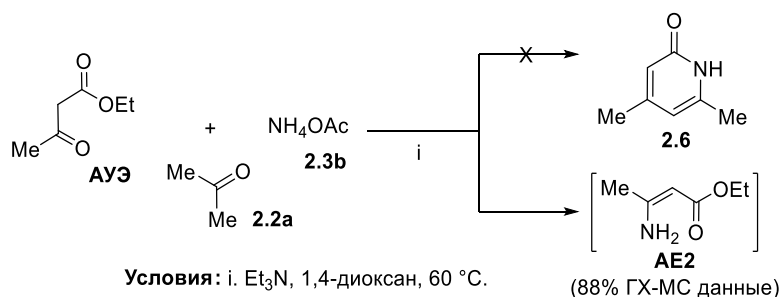
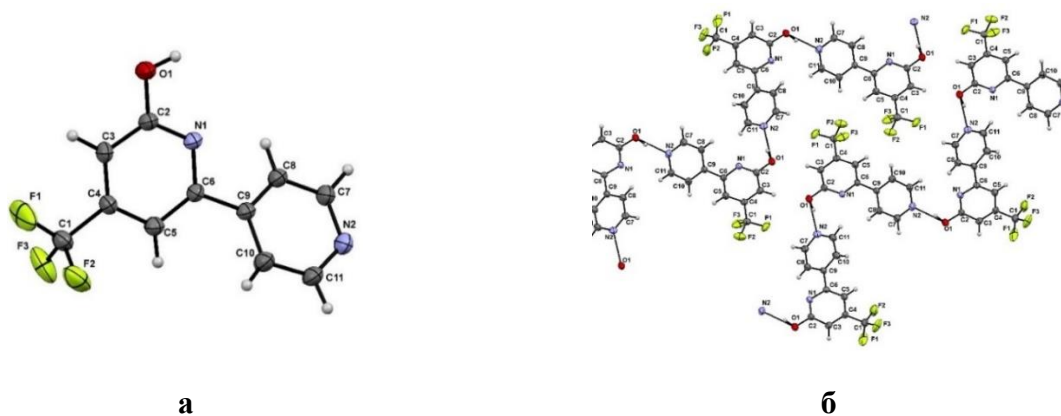


Схема 2.5

Строение пиридонов **2.5–2.8** подтверждено с помощью ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа. Так, спектры ЯМР <sup>19</sup>F гидратированных CF<sub>3</sub>-тетрагидропиридонов **2.5a–c** (DMCO-*d*<sub>6</sub>) отличаются от спектров CF<sub>3</sub>-пиридонов **2.6a–l** (DMCO-*d*<sub>6</sub>) областью резонирования атомов фтора при  $\delta_{CF_3} \sim 80.67\text{--}80.74$  м.д. и  $\delta_{CF_3} \sim 97.13\text{--}98.45$  м.д., соответственно, что позволяет сделать однозначный вывод о *sp*<sup>3</sup>- или *sp*<sup>2</sup>-строении связанного с этой группой атома углерода. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H тетрагидропиридонов **2.5a–c** присутствуют характеристичные сигналы метиленовых H3 и метинового H5 протонов при  $\delta_H \sim 2.46\text{--}2.68$  м.д. в виде двух дублетов и  $\delta_H \sim 6.24\text{--}6.25$  м.д. в виде синглета, тогда как в спектрах пиридонов **2.6a–q** наблюдаются синглетные сигналы только метиновых протонов H5 и H3 при  $\delta_H \sim 6.11\text{--}6.96$  м.д. и  $\delta_H \sim 6.43\text{--}7.53$  м.д., соответственно.

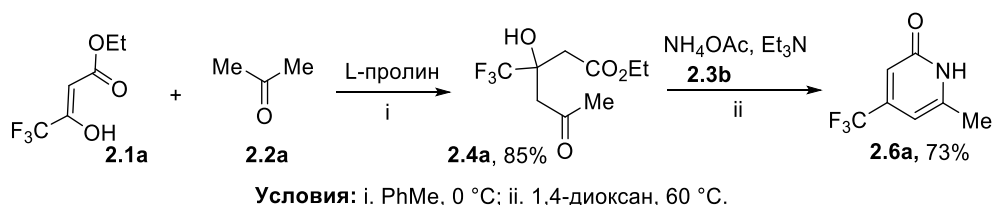
Особое внимание было уделено изучению лактам-лактимной таутомерии, которая свойственна 2-пиридонам [117, 143]. По литературным данным для них наблюдается преобладание лактамной формы как в твердом, так и в растворенном состоянии, при этом возможен переход в лактимную форму в зависимости от используемого растворителя и электронной природы заместителей гетероцикла [144]. Однако определить таутомерную форму для гетероциклов **2.6a–q**, **2.7**, **2.8** было невозможно на основании спектральных данных ЯМР <sup>13</sup>C, так как в каждом случае атом углерода C2 резонирует в области  $\delta_C \sim 161\text{--}163$  м.д., которая может быть характерна для *sp*<sup>2</sup>-гибридизованного атома углерода как амидной, так и иминной формы. Установить таутомерное строение соединений **2.6a–q**, **2.7**, **2.8** удалось с помощью ИК-спектров, измеренных для твердых состояний и растворов. Анализ ИК-спектров, выполненный для твердых образцов, подтверждает лактамную форму пиридин-2-онов **2.6a–k,m–q**, **2.7**, **2.8** (Схема 2.6), поскольку имеются полосы поглощения колебаний карбонильной группы в области  $\nu 1645\text{--}1672$  см<sup>-1</sup> [145]. В ИК-спектре твердого образца 4-пиридинилзамещенного пиридина **2.6l** отсутствовала полоса поглощения карбонильной группы, но наблюдалась уширенная полоса поглощения колебаний ОН группы при  $\nu 2506$  см<sup>-1</sup>, что указывало на его существование в лактимной форме. Однако регистрация ИК-спектра **2.6l** в слабополярном хлороформе выявила изменение в его структуре, так как спектр содержал





**Рисунок 2.3** – Общий вид молекулы (**а**) и кристаллическая упаковка (**б**) пиридина **2.6I** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности.

Далее была проверена гипотеза о формировании гидроксикетоэфира **2.4a** как ключевого интермедиата в синтезе пиридонов **2.6**, **2.7** в изучаемых трехкомпонентных циклизациях. Для этого был получен альдоль **2.4a** (Схема 2.7) по ранее описанной методике [146]. Кетоны, как известно, с трудом участвуют в реакциях альдольного присоединения [147–152], но альдоль **2.4a** легко образуется из ТФАУЭ **2.1a**, очевидно, из-за активирующего влияния электроноакцепторной трифторметильной группы на соседний карбонильный атом углерода.



**Схема 2.7**

При проведении двухкомпонентной реакции альдоля **2.4a** с ацетатом аммония **2.3b** в присутствии триэтиламина в 1,4-диоксане при 60 °C (Схема 2.7) был выделен 6-метил-4-(трифторметил)пиридин-2-он **2.6a** с более высоким выходом, чем из трехкомпонентного синтеза. Эти данные свидетельствуют об альдольном механизме изучаемых трехкомпонентных циклизаций.

### **Механизм образования пиридонов 2.5, 2.6**

Применение водного аммиака **2.3a** замедлило процесс образования целевых пиридонов **2.5**, **2.6**, благодаря этому удалось предположить механизм реакции (Схема 2.8). Экспериментальным путем установлено, что сначала происходит реакция альдольного присоединения метилкетонов **2.2** по полифторацильному заместителю 3-оксоэфиров **2.1** с образованием гидроксикетоэфиров **2.4**. При этом аммиак **2.3** выступает в роли основания и катализирует процесс альдольного присоединения, поэтому исследуемые реакции можно

считать автокатализируемыми. Затем аммиак **2.3** выступает в роли реагента, способного взаимодействовать с альдолями **2.4** по двум равновероятным направлениям: по кетогруппе, формируя амины **A1**, или по этоксикарбонильной группе, образуя амиды **A2**. Внутримолекулярной циклизации в пиридин-2-оны **2.5**, скорее всего, должны подвергаться амины **A1**, а амиды **A2** должны быть стабильнее. Образование амидов **A2**, видимо, вообще не происходит, потому что они не были зафиксированы при мониторинге реакций ГХ-МС и спектроскопией ЯМР. Дегидратация гидроксидигидропиридонов **2.5** приводит к пиридонам **2.6**.

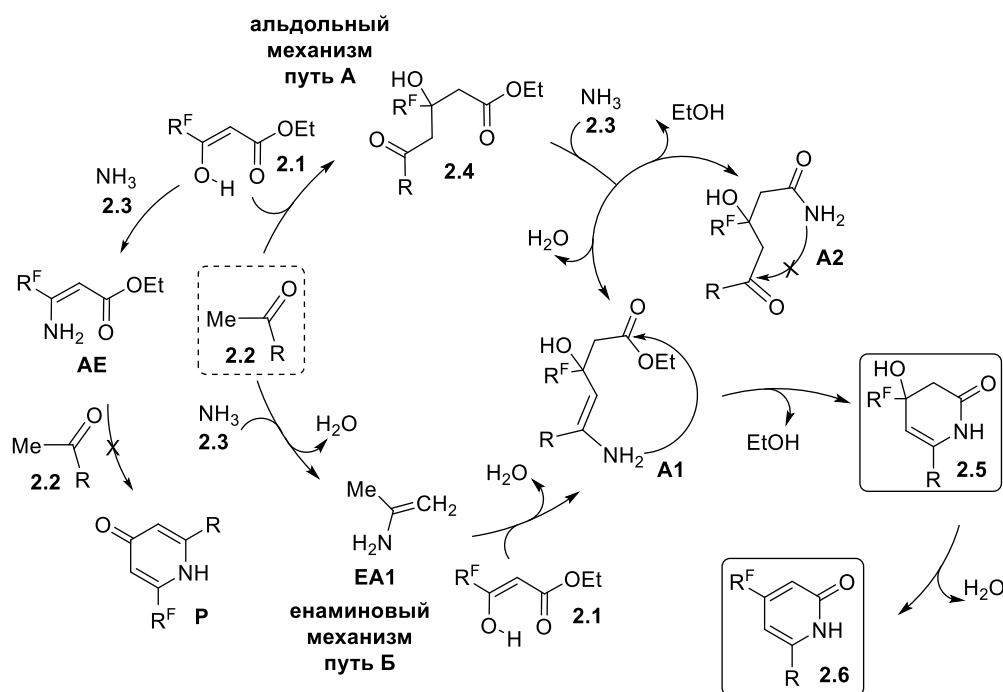


Схема 2.8

Можно предложить и енаминовый механизм (Схема 2.8), согласно которому сначала метилкетон **2.2** конденсируется с амином **2.3**, давая енамин **EA1**, образование таких соединений описано, например, для ацетона [153]. Присоединение последнего к оксоэфиру **2.1** генерирует интермедиат **A1**, превращения которого далее происходят аналогично альдольному механизму. Однако, по данным ГХ-МС не было зафиксировано образование промежуточного енамина **EA1** в этих превращениях, поэтому альдольный механизм можно считать более вероятным.

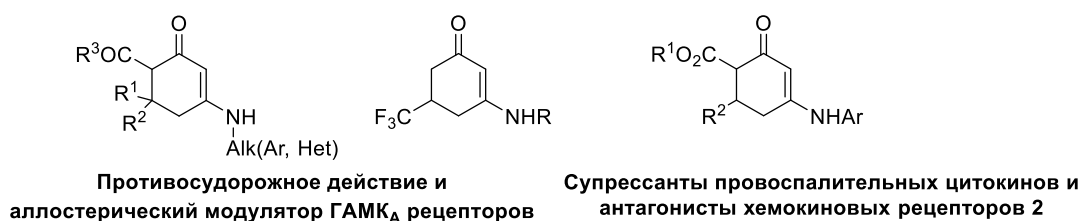
При изучении реакции ТФАУЭ **2.1** с ацетоном **2.2a** и аммиаком **2.3** было зафиксировано также образование енаминоэфира **AE1** (Схема 2.2). И если предположить, что эти эфиры являются интермедиатами, то конечными продуктами были бы не 4-полифторалкил-2-пиридоны **2.6**, **2.7**, а изомерные 2-полифторалкил-4-пиридоны **P** (Схема 2.8), образование которых не наблюдалось, в связи с этим можно считать, что енаминоэфиры **AE** формируются

как побочные продукты.

Таким образом, на основе циклизации коммерчески доступных полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1**, метилкетонов **2.2** и ацетата аммония **2.3b** предложен простой однореакторный автокатализируемый способ синтеза 4-полифторалкилпиридин-2-онов **2.6**, позволяющий варьировать фторированный заместитель в положении C4, а также алкильный, арильный или гетарильный фрагмент в положении C6. Эти реакции характерны только для фторсодержащих 3-оксоэфиров **2.1**, которые способны присоединять метилкетон к полифторацильной группе с генерированием гидроксикетоэфиров **2.4**, являющиеся ключевыми интермедиатами в этих превращениях, в связи с чем можно полагать, что процесс формирования пиридонов **2.6** носит тандемный характер. Синтезированные пиридоны **2.6** представляют интерес для биологических исследований и последующих химических модификаций в реакциях СН-функционализации по свободным положениям C3 и C5 и в реакциях алкилирования по конкурентным *N*- и *O*-центрам.

### 2.1.2 Реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и метилкетонов с моноаминами: синтез 3-аминозамещенных 5-полифторалкилциклогексен-1-онов

Далее в трехкомпонентную реакцию с полифторалкил-3-оксоэфирами **2.1a–e** и метилкетонами **2.2a–c** были введены первичные и вторичные амины **2.9a–m** вместо аммиака **2.3**, при этом можно было ожидать образование не только *N*-замещенных пиридонов по типу **2.6**, но и аминциклогексенонов, на основе которых создан большой ряд антиконвульсантов [154–156], супрессантов антагонистов провоспалительных цитокинов [157], антагонистов хемокиновых рецепторов **2** [158, 159] и аллостерический модулятор ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов [160, 161] (Рисунок 2.4).



**Рисунок 2.4** – Структуры аминциклогексенонов, обладающих биоактивностью.

Наиболее распространенным препаративным способом получения 3-аминоциклогекс-2-ен-1-онов является катализируемая конденсация циклогексан-1,3-дионов с аминами [162–167]. Особенно актуальна разработка метода синтеза трифторметилсодержащих 3-аминоциклогекс-2-ен-1-онов, поскольку синтетические подходы к этим карбоциклам ограничены всего двумя примерами. Производные, содержащие трифторметильную группу в положении C2 были получены трифторметилированием циклических енаминов трифторметилтриметилсиланом (TMSCF<sub>3</sub>) [168], а 5-трифторметил-3-аминоциклогекс-2-ен-



1-оны циклизацией трифторметилкротонитрила с алкилацетилацетатами [169]. Введение трифторметилкротоната в эту реакции приводило к 5-трифторметилциклогексан-1,3-диону, для получения аминопроизводных из которого необходимы дополнительные стадии [170]. Минусом описанных подходов оказались низкие выходы целевых аминциклогексенонов. Очевидно, что удобного метода синтеза для 5-трифторметилциклогексан-1-онов и их полифторалкильных аналогов до сих пор не разработано. Хотя 5-трифторметилзамещенные 3-аминоциклогексеноны проявили перспективную противоэпилептическое действие (Рисунок 2.4) [155].

В трехкомпонентных циклизациях полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1a–d**, метилкетонов **2.2a–c** с моноаминами **2.9a–m** можно было ожидать получение 4-полифторалкилпиридин-2-онов аналогично превращениям с аммиаком **2.3** (Схема 2.3). Однако реакция ТФАУЭ **2.1a**, ацетона **2.2a** с циклогексиламином **2.9a** в этаноле при комнатной температуре привела к образованию 3-циклогексиламино-5-гидрокси-5-трифторметилциклогекс-2-ен-1-она **2.10a** с выходом 35% (Схема 2.9). С целью повышения выхода карбоцикла **2.10a** выполнена оптимизация условий синтеза (Таблица 2.2) [171]. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ .

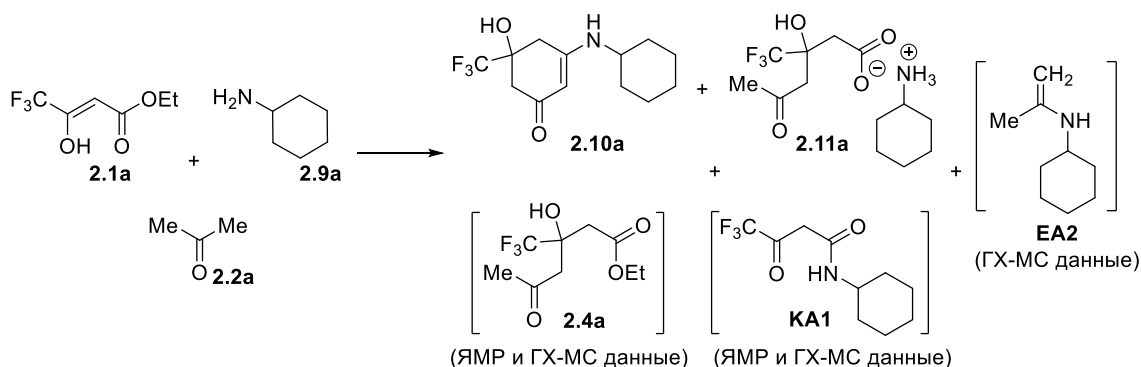


Схема 2.9

Таблица 2.2 – Оптимизация условий реакции ТФАУЭ **2.1a**, ацетона **2.2a** и циклогексиламина **2.9a**

№ опыта	Условия <sup>a</sup>	Добавки (экв.)	Время, дни	Состав реакционной смеси (сдвиг в спектре ЯМР $^{19}\text{F}$ ), [%] <sup>b</sup>					
				<b>2.1a</b> <sup>c</sup> ( $\delta$ 88.54 м.д.)	<b>2.10a</b> ( $\delta$ 80.36 м.д.)	<b>2.11a</b> ( $\delta$ 81.96 м.д.)	<b>2.4a</b> ( $\delta$ 81.94 м.д.)	<b>KA1</b> ( $\delta$ 82.51 м.д.)	Другие компоненты <sup>f</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	EtOH, 95%	–	3	16	35	25	15	3	6
2	1,4-диоксан	–	6	27	следы	17	21	35	–
3	бензол	–	6	49	следы	15	18	18	–
4	MeCN	–	6	19	следы	30	9	42	–

Окончание таблицы 2.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5	MeOH (безвод.)	–	3	11	50	26	3	6	4
6	EtOH (безвод.)	–	3	9	62	14	6	4	5
7	EtOH (безвод.)	Et <sub>3</sub> N (0.1)	4	21	15	13	40	5	6
8	EtOH (безвод.)	силикагель <sup>c</sup>	2	17	45	25	8	–	5
9	EtOH (безвод.)	цеолиты <sup>d</sup>	2	3	<b>76</b>	5	7	5	4
10	EtOH (безвод.)	MgSO <sub>4</sub> (1)	3	33	следы	–	11	6	50
11	ТФЭ (безвод.)	цеолиты <sup>d</sup>	3	31	29	12	1	18	9
12	ГФИП (безвод.)	цеолиты <sup>d</sup>	3	14	–	–	–	27	59
13	1,4-диоксан	цеолиты <sup>d</sup>	2	17	–	следы	–	83	–
14	MeCN	цеолиты <sup>d</sup>	2	9	–	следы	–	84	7

<sup>a</sup>Реакции проводили с **2.1a** (1 ммоль), **2.2a** (1 ммоль), **2.9a** (1 ммоль) в 2 мл растворителя при 25 °С. <sup>b</sup>Определено на основании анализа смеси методом спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. <sup>c</sup>Добавка силикагеля 600 мг. <sup>d</sup>Добавка цеолитов (молекулярные сита 3Å) 350 мг. <sup>e</sup>Непрореагировавший остаток эфира **2.1a**. <sup>f</sup>Продукты, которые не удалось идентифицировать.

Установлено, что в EtOH (95%) (Таблица 2.2, строка 1) помимо целевого аминокциклогексенона **2.10**, в качестве побочного продукта образуется аммониевая соль **2.11a**, которая была выделена и охарактеризована. По данным спектров ЯМР <sup>19</sup>F реакционные смеси содержали также непрореагировавший оксоэфир **2.1a**, альдоль **2.4a** (Таблица 2.1, строки 1–11) и кетоамид **KA1** (Таблица 2.1, строки 1–7, 9–14). Помимо этого, анализ методом ГХ-МС выявил наличие продукта взаимодействия ацетона **2.2a** с амином **2.9a** – енамина **EA2**, описанного ранее в работе [172]. При использовании в реакции других растворителей (1,4-диоксан, бензол, ацетонитрил) соль **2.11a** становилась основным продуктом при неполной конверсии исходных реагентов (Таблица 2.2, строки 2–4), а также наблюдалось большое количество кетоамида **KA1**. Достигнуть увеличения выхода аминокциклогексенона **2.10a** до 62% удалось при применении безводных спиртов (MeOH, EtOH), но поскольку в ходе реакции образуется вода, не удалось избежать образования соли **2.11a** и в этих условиях (Таблица 2.2, строки 5, 6). Отметим, что в безводных спиртах соединений **2.4a** и **KA1** было значительно меньше. Основной катализ приводил к уменьшению выхода как продукта **2.10a**, так и соли **2.11a** (Таблица 2.2, строка 7). Использование силикагеля как катализатора также не привело к существенному повышению выхода аминокциклогексенона **2.10a** (Таблица 2.2, строка 8). Однако при добавлении цеолитов (молекулярные сита 3Å) к реакционной массе выход соединения **2.10a** достиг 76% (Таблица 2.2, строка 9). Применение MgSO<sub>4</sub> вместо цеолитной

добавки было нерезультативным (Таблица 2.2, строка 10). В других безводных растворителях, таких как гексафторизопропанол (ГФИП), 1,4-диоксан, MeCN (Таблица 2.2, строки 12–14) основным продуктом являлся кетоамид **КА1**, а продукты **2.10a** и **2.11a** не фиксировались, тогда как реакция в безводном трифторэтаноле (ТФЭ) протекала неселективно и с низким выходом (Таблица 2.2, строка 11). Ни в одних условиях не наблюдалось образования гидроксидигидропиридонов по типу **2.5**, хотя реакционные смеси тщательно исследованы с помощью методов ГХ-МС и спектроскопии ЯМР.

Поиск оптимальных условий также проведен для трехкомпонентной циклизации ТФАУЭ **2.1a** и ацетона **2.2a** с вторичными аминами на примере пирролидина **2.9j** (Схема 2.10 и Таблица 2.3, строки 1–4).

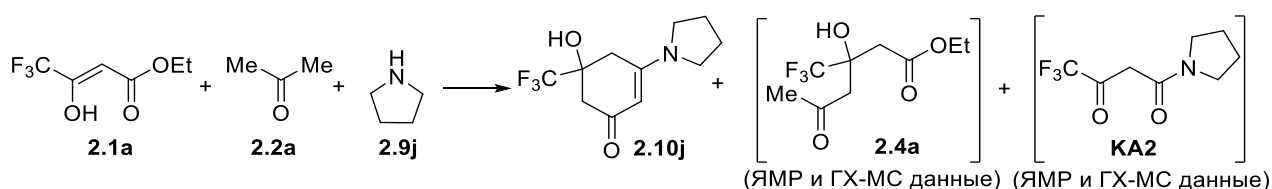


Схема 2.10

Таблица 2.3 – Оптимизация условий реакции ТФАУЭ **2.1a**, ацетона **2.2a** и пирролидина **2.9j**

№ опыта	Условия <sup>a</sup>	Добавки	Вре- мя, дни	Состав реакционной смеси (сдвиг в спектре ЯМР <sup>19</sup> F), [%] <sup>b</sup>				
				<b>2.1a</b> <sup>d</sup> (δ 88.54 м.д.)	<b>2.10j</b> (δ 80.39 м.д.)	<b>2.4a</b> (δ 81.94 м.д.)	<b>КА2</b> (δ 82.69 м.д.)	Другие компон енты <sup>e</sup>
1	1,4-диоксан		3	68	3	19	–	10
2	MeCN		3	40	11	34	8	7
3	EtOH, 95%		3	31	46	9	9	5
4	EtOH (безвод.)	цеолиты <sup>c</sup>	2	13	<b>74</b>	5	3	5

<sup>a</sup>Реакции проводили с **2.1a** (1 ммоль), **2.2a** (1 ммоль), **2.9j** (1 ммоль) в 2 мл растворителя при 25 °С. <sup>b</sup>Определено на основании анализа смеси методом спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. <sup>c</sup>Добавка цеолитов (молекулярные сита 3Å) 350 мг. <sup>d</sup>Непрореагировавший остаток эфира **2.1a**. <sup>e</sup>Продукты, которые не удалось идентифицировать.

Оказалось, что наибольший выход получаемого в этой реакции циклогексенона **2.10j** (74%) тоже удается достичь в безводном этаноле при добавлении цеолитов (Таблица 2.3, строка 4). В качестве побочного продукта был зафиксирован кетоамид **КА2**, строение которого предположено на основании данных спектроскопии ЯМР и ГХ-МС.

Применяя оптимизированные условия, в трехкомпонентной циклизации ТФАУЭ **2.1a** и ацетона **2.2a** с первичными и вторичными аминами **2.9a–k** получен большой ряд циклогекс-2-енонов **2.10a–k**, имеющих в положении С3 разнообразные алкиламинные или гетерильные заместители (Схема 2.11).

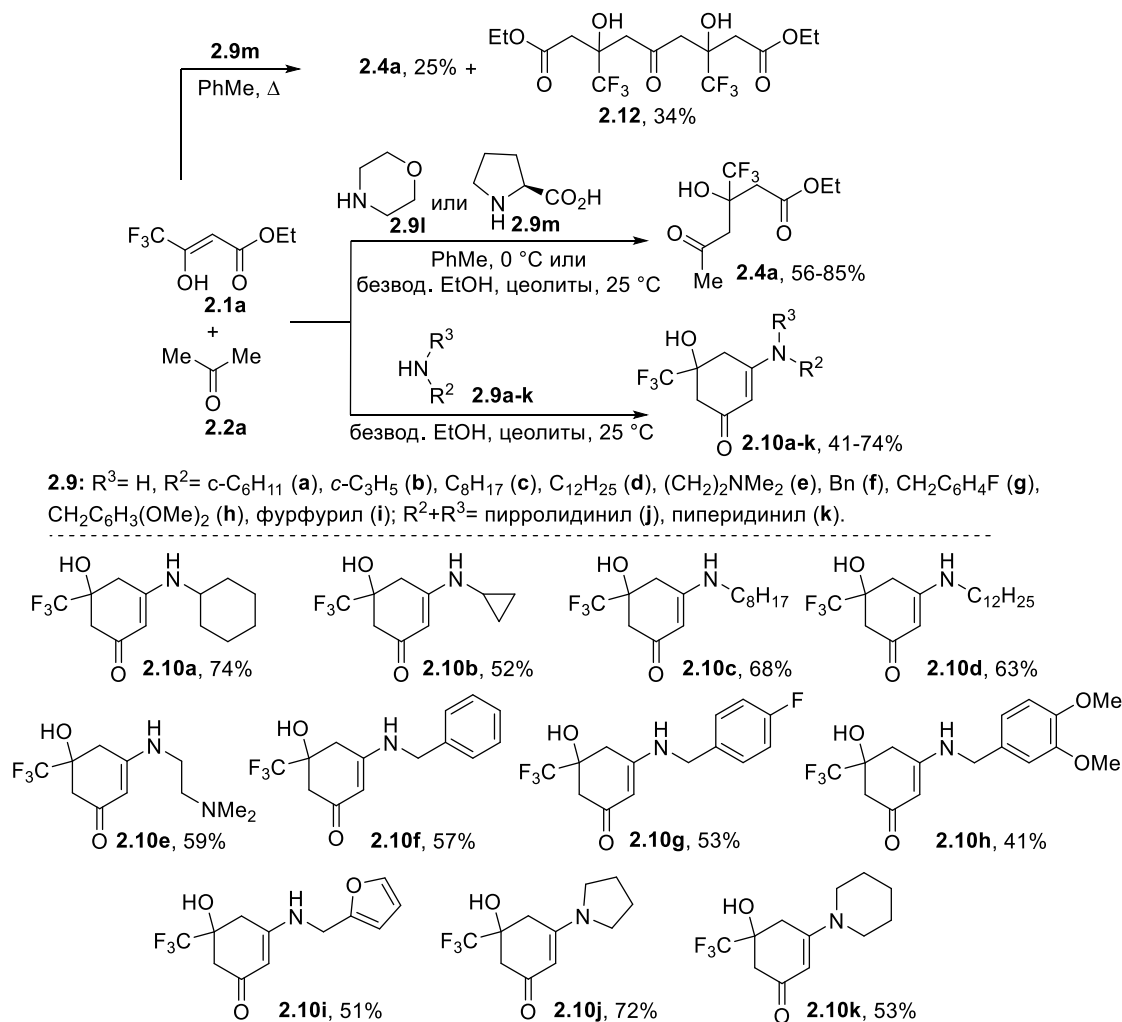


Схема 2.11

В спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  карбоциклов **2.10a–k** (ДМСО- $d_6$ ) синглетные сигналы атомов фтора резонируют в области  $\delta_{\text{CF}_3} \sim 80.18\text{--}80.83$  м.д., что характерно для  $\text{CF}_3$ -группы, связанной с  $\text{sp}^3$ -гибридизованным атомом углерода C5. Особенностью аминциклогексенонов **2.10a–k** является наличие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  синглетного сигнала метинового протона H2 при  $\delta_{\text{H}} \sim 4.85\text{--}5.20$  м.д. и двух АВ систем метиленовых протонов H4 и H6 в области  $\delta_{\text{H}} \sim 2.12\text{--}2.55$  и  $2.32\text{--}3.03$  м.д., соответственно. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  имеются характеристичные сигналы карбонильного C1 ( $\delta_{\text{C}} \sim 186.69\text{--}190.19$  м.д.), метинового C2 ( $\delta_{\text{C}} \sim 93.30\text{--}102.16$  м.д.) и двух метиленовых C4 ( $\delta_{\text{C}} \sim 30.02\text{--}34.03$ ) и C6 ( $\delta_{\text{C}} \sim 40.20\text{--}45.00$  м.д.) атомов углерода.

В ИК-спектрах аминциклогексенонов **2.10a–k** присутствуют полосы поглощения колебаний амино- и гидроксифункций в области  $\nu 3617\text{--}3115$   $\text{cm}^{-1}$ , а также карбонильной группы в области  $\nu 1580\text{--}1639$   $\text{cm}^{-1}$  и двойной связи  $\text{C}=\text{C}$  при  $\nu 1525\text{--}1616$   $\text{cm}^{-1}$ .

Строение циклогексенона **2.10e** подтверждено РСА (Рисунок 2.5а), согласно которому он имеет конфигурацию в форме «кресло». Кристаллическая упаковка формируется за счет межмолекулярных водородных связей  $\text{N}2\text{--H}2\dots\text{O}2$  (1.893 Å) и  $\text{O}1\text{--H}17\dots\text{N}1$  (1.832 Å) (Рисунок 2.5б). Участие карбонильной группы в межмолекулярной водородной связи с аминогруппой

N-H...O объясняет низкочастотную полосу поглощения ( $\nu$  1580–1639  $\text{см}^{-1}$ ) колебаний C=O аминциклогексенонов **2.10a–k** относительно справочного значения для циклогексенонов ( $\nu$  1691  $\text{см}^{-1}$ ) [145].

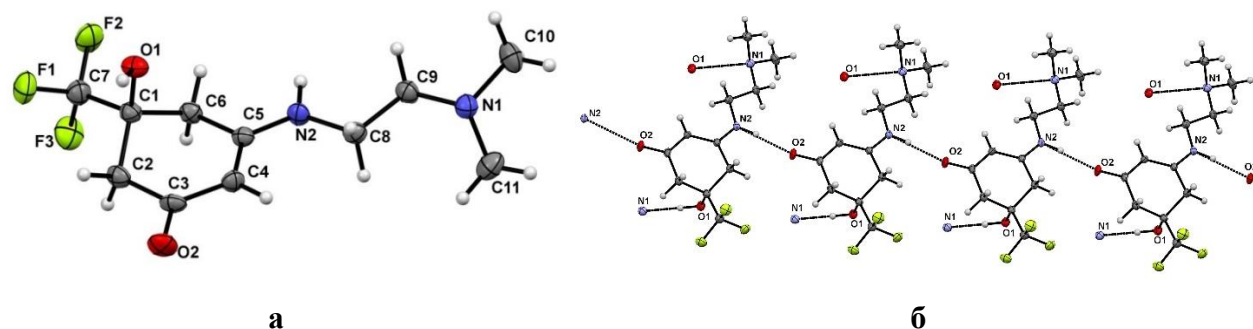


Рисунок 2.5 – Общий вид молекулы (а) и кристаллическая упаковка (б) соединения **2.10e** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности.

Наши попытки ввести ариламины (анилин или анизидин) в трехкомпонентные реакции с ТФАУЭ **2.1a** и ацетоном **2.2a** приводили к образованию трудноразделимой смеси продуктов.

Из трехкомпонентной реакции ТФАУЭ **2.1a** и ацетона **2.2a** с морфолином **2.9l** или пролином **2.9m** был выделен гидроксикетоэфир **2.4a**, который образуется в результате альдольного присоединения метилкетона по трифторацетильному фрагменту (Схема 2.11). Надо полагать, что в исследуемых реакциях альдоль **2.4a** также является интермедиатом при образовании аминциклогексенонов **2.10** аналогично синтезу пиридонов **2.6** (Схемы 2.3, 2.7). Вероятно, из-за недостаточно высокой основности амины **2.9l,m** не участвуют в синтезе карбоциклов **2.10**, а выступают только как катализаторы реакции альдольного присоединения.

Применение более жестких условий (кипячение в EtOH) для синтеза карбоциклов **2.10** в реакциях с морфолином **2.9l** или пролином **2.9m** давало трудноразделимую смесь продуктов. Проведение реакции ТФАУЭ **2.1a**, ацетона **2.2a** и пролина **2.9m** при нагревании в толуоле привело к образованию не только альдоля **2.4a**, но и бис-гидроксиэфира **2.12**, полученного в результате перекрестного альдольного присоединения (Схема 2.11). По спектральным данным ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  эфир **2.12** существует в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1.

Затем в трехкомпонентную циклизацию введен бутан-2-он **2.2b** вместо ацетона **2.2a**. Найдено, что реакции ТФАУЭ **2.1a** и аминов **2.9a–c, e–g, i** с бутан-2-оном **2.2b** также приводят к аминциклогексенонам **2.14a–h** (Схема 2.12), но с меньшими выходами по сравнению с реакциями с участием ацетона **2.2a**. В спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  соединений **2.14a–h** сигналы  $\text{CF}_3$ -группы присутствуют в области аналогичной для C2-незамещенных аминциклогексенонов **2.10a–j**. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  карбоциклов **2.14a–h** ( $\text{DMCO-}d_6$ ) отличаются наличием сигналов метильной группы: протонов ( $\delta_{\text{H}} \sim 1.56\text{--}1.83$  м.д.) и атома углерода ( $\delta_{\text{C}} \sim 7.90\text{--}12.00$  м.д.).

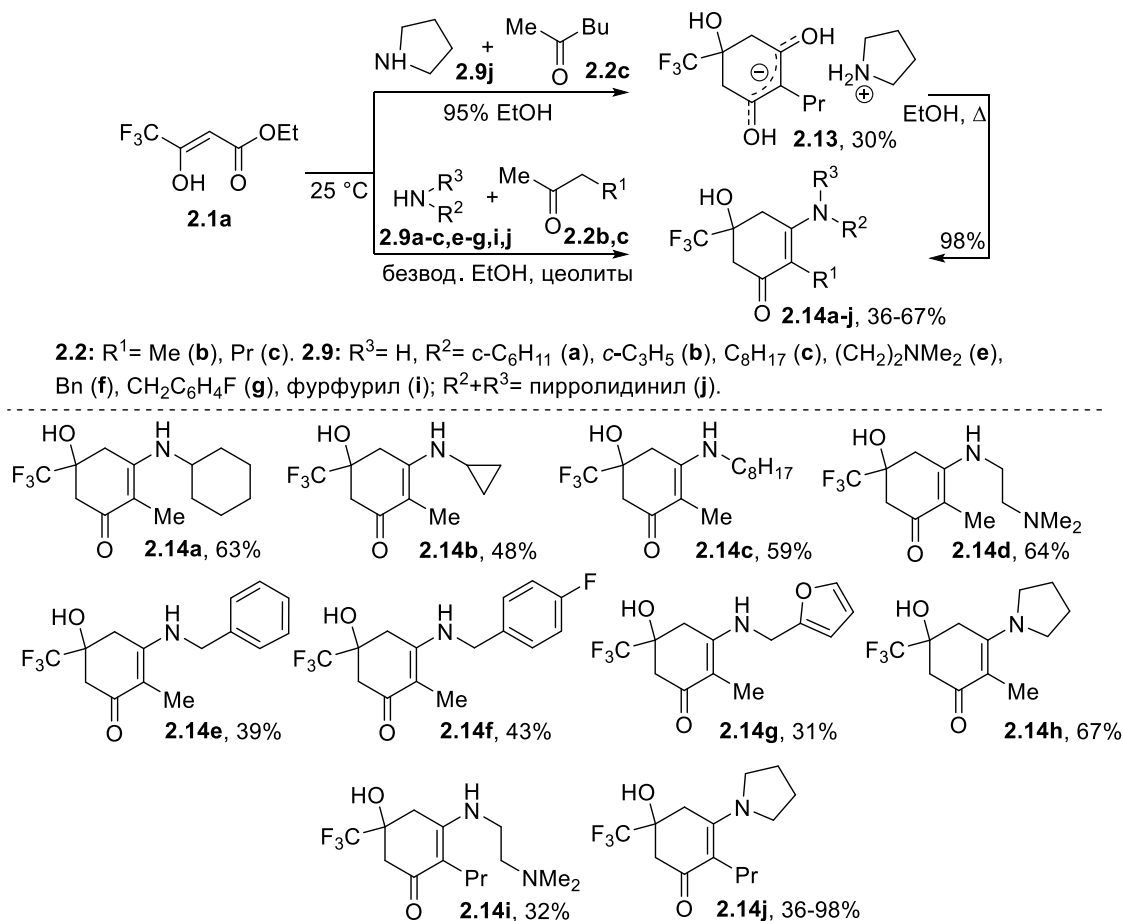
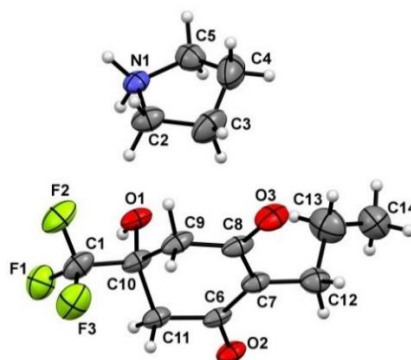


Схема 2.12

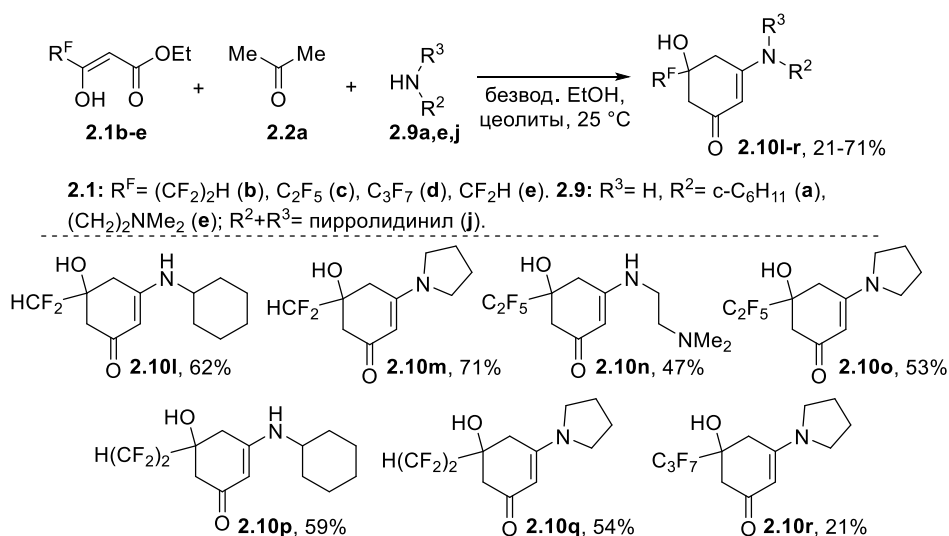
Введение 2-гексанона **2.2c** в циклизации с ТФАУЭ **2.1a** и аминами **2.9e,j** также позволило синтезировать аминциклогексеноны **2.14i,j**, хотя и с невысоким выходом (Схема 2.12). Между тем проведение реакции с пирролидином **2.9j** в 95%-ном EtOH без цеолитов привело к формированию соли циклогексан-1,3-диона **2.13**, которая при кипячении в EtOH была трансформирована в аминциклогексенон **2.14j**.

Строение соли **2.13** было определено с помощью РСА (Рисунок 2.6), согласно которому этот карбоцикл имеет конфигурацию «кресло». О сильной делокализации заряда в карбанионе свидетельствует близкая длина связей C6-C7 и C7-C8. Длина связи C=O (1.255–1.275 Å) подтверждает частичное участие карбонильных групп в распределении отрицательного заряда. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соли **2.13** (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) наблюдаются сигналы метиновых протонов H4, H6 в виде АВ системы при δ<sub>H</sub> 2.35 м.д., сигналы пропильных протонов и уширенный синглетный сигнал протонов NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-группы при δ<sub>H</sub> 6.09 м.д. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C содержит по одному сигналу карбонильных C1, C3 (δ<sub>C</sub> 182.3 м.д.) и метиленовых C4, C6 (δ<sub>C</sub> 39.7 м.д.) атомов углерода, а также сигнал метинового атома углерода C2 (δ<sub>C</sub> 110.2 м.д.).



**Рисунок 2.6** – Общий вид молекулы соли **2.13** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности.

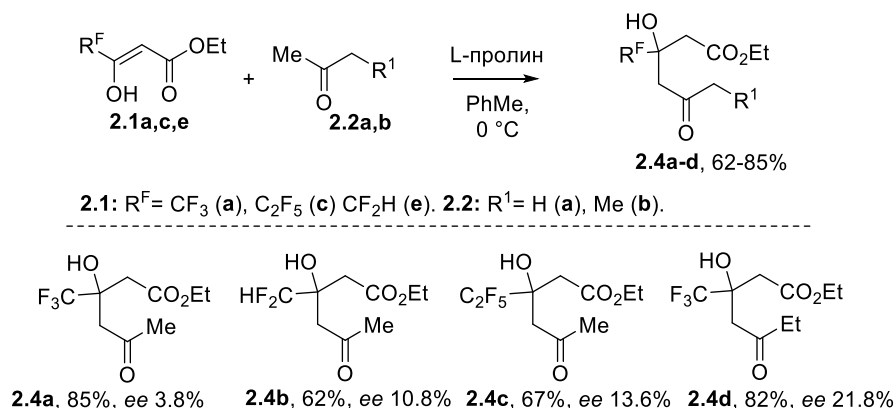
Далее в реакцию с ацетоном **2.2a** и аминами **2.9a,e,j** были введены полифторалкил-3-оксоэфиры **2.1b–e**, в результате были синтезированы аминоциклогексеноны **2.10l–r** с дифторметильным, тетрафторэтильным, пентафторэтильным и гептафторпропильным заместителями (Схема 2.13). При этом увеличение полифторалкильного заместителя в оксоэфире **2.1** существенно понижало выходы карбоциклов **2.10l–r**.



**Схема 2.13**

Ранее предполагался альдольный механизм протекания циклизаций с аммиаком **2.3** при образовании пиридонов **2.6** (Схема 2.8), для подтверждения применимости этого механизма для реакций с моноаминами **2.9a–k** при формировании циклогексенонов **2.10a–r**, **2.14a–j**, были синтезировали альдоли **2.4a–d** из 3-оксоэфиров **2.1a,c,e** и метилкетонов **2.2a,b** (Схема 2.14). При этом отмечено, что 3-оксоэфиры **2.1c,e**, содержащие дифторметильный и пентафторэтильный заместители, образуют альдоли **2.4b,c** с более низким выходом по сравнению с ТФАУЭ **2.1a**. Очевидно, что увеличение или уменьшение количества атомов фтора в 3-оксоэфирах **2.1** затрудняет образование альдолей в случае эфира **2.1e** из-за снижения активирующего влияния дифторметильной группы на реагирующий карбонильный атом углерода, а в случае эфира **2.1c** из-за создания вокруг этого центра пентафторэтильным

заместителем отрицательного электростатического поля, препятствующего присоединению к нему нуклеофила – метилкетона. Скорее всего, этим объясняется и снижение выходов циклогексенонов **2.10l–r** в реакциях полифторалкилсодержащих эфиров **2.1c,e**.



**Схема 2.14**

Строение альдолей **2.4a–d** было подтверждено методами ИК и <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и элементным анализом. ИК-спектры гидроксикетоэфиров **2.4a–d** содержат полосы поглощения колебаний кетонной группы при  $\nu$  1707–1716 см<sup>-1</sup> и сложноэфирной группы при  $\nu$  1728–1731 см<sup>-1</sup>. Наблюдается полоса поглощения колебаний ОН-группы в области  $\nu$  3366–3449 см<sup>-1</sup>.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H альдолей **2.4a–d** (CDCl<sub>3</sub>) характеризуются сигналами метиленовых протонов H4 и H2 в области  $\delta_{\text{H}}$  ~ 2.69–2.88 м.д. и  $\delta_{\text{H}}$  ~ 2.85–2.98 м.д., соответственно, в виде АВ системы или в виде отдельных дублетов (дублетов дублетов). Протоны H2 дифторметилсодержащего альдоля **2.4b** вырождаются в синглетный сигнал при  $\delta_{\text{H}}$  2.90 м.д. Для метилзамещенных альдолей **2.4a–c** наблюдается синглетный сигнал метильной группы в области  $\delta_{\text{H}}$  ~ 2.26–2.29 м.д., для этилзамещенного альдоля **2.4d** метильная группа наблюдается при  $\delta_{\text{H}}$  1.01 м.д., а метиленовые протоны H6 имеют вид мультиплета при  $\delta_{\text{H}}$  2.53–2.56 м.д. Метильная группа этоксикарбонильного фрагмента резонирует в виде триплета при  $\delta_{\text{H}}$  1.28 м.д., а метиленовая группировка характеризуется квартетным сигналом в области  $\delta_{\text{H}}$  ~ 4.18 м.д. Синглетный сигнал гидроксильной группы наблюдается при  $\delta_{\text{H}}$  ~ 4.96–5.96 м.д.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C гидроксикетоэфиров **2.4a–d** присутствуют сигналы карбонильных атомов углерода кетонной группы C5 при  $\delta_{\text{C}}$  ~ 208.2–210.9 м.д. и сложноэфирной группы C1 при  $\delta_{\text{C}}$  ~ 170.4–170.6 м.д. Также наблюдаются характерные сигналы атомов углерода C3, связанном с фторированным заместителем, в области  $\delta_{\text{C}}$  ~ 72.9–75.0 м.д. в виде триплета для **2.4b,c** или в виде квартета для **2.4a,d**.

Спектры ЯМР <sup>19</sup>F трифторметилсодержащих альдолей **2.4a,d** характеризуются синглетным сигналом при  $\delta_{\text{CF}_3}$  ~ 79.47–79.54 м.д. Сигнал HCF<sub>2</sub>-группы альдоля **2.4b** наблюдается в виде АВ системы в области  $\delta_{\text{CF}_2}$  ~ 30.00 м.д. В спектре ЯМР <sup>19</sup>F



$C_2F_5$ -замещенного альдоля **2.4c** регистрируется синглетный сигнал  $CF_3$ -группы при  $\delta_{CF_3}$  83.75 м.д. и сигнал  $CF_2$ -группы в виде АВ системы при  $\delta_{CF_2}$  39.41 м.д.

Поскольку синтез гидроксикетозэфиров **2.4a–d** был катализирован хиральной аминокислотой L-пролином, то можно было ожидать формирование энантимерно чистых продуктов. С целью проверки этого предположения измерено удельное оптическое вращение на поляриметре и оценен оптический выход альдолей **2.4a–d** с применением хиральных колонок методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. На основании результатов этих исследований установлено, что полученные гидроксикетозэфиры **2.4a,b** являются правовращающими с углом вращения  $+0.59\dots+3.09$ , а **2.4c,d** – левовращающие и имеют угол вращения  $-2.88\dots-1.48$ . Для всех альдолей **2.4a–d** определено незначительное энантимерное превышение *ee* 3.8–21.8%.

Введение альдолей **2.4a–d** в реакции с аминами **2.9a–c,f–k** в оптимизированных условиях (безводный спирт и цеолиты) позволило синтезировать аминокетогексеноны **2.10g–i,l,o**, **2.14b,c,e–g** с более высокими выходами (Схема 2.15) по сравнению с трехкомпонентной циклизацией (Схемы 2.11, 2.12, 2.13).

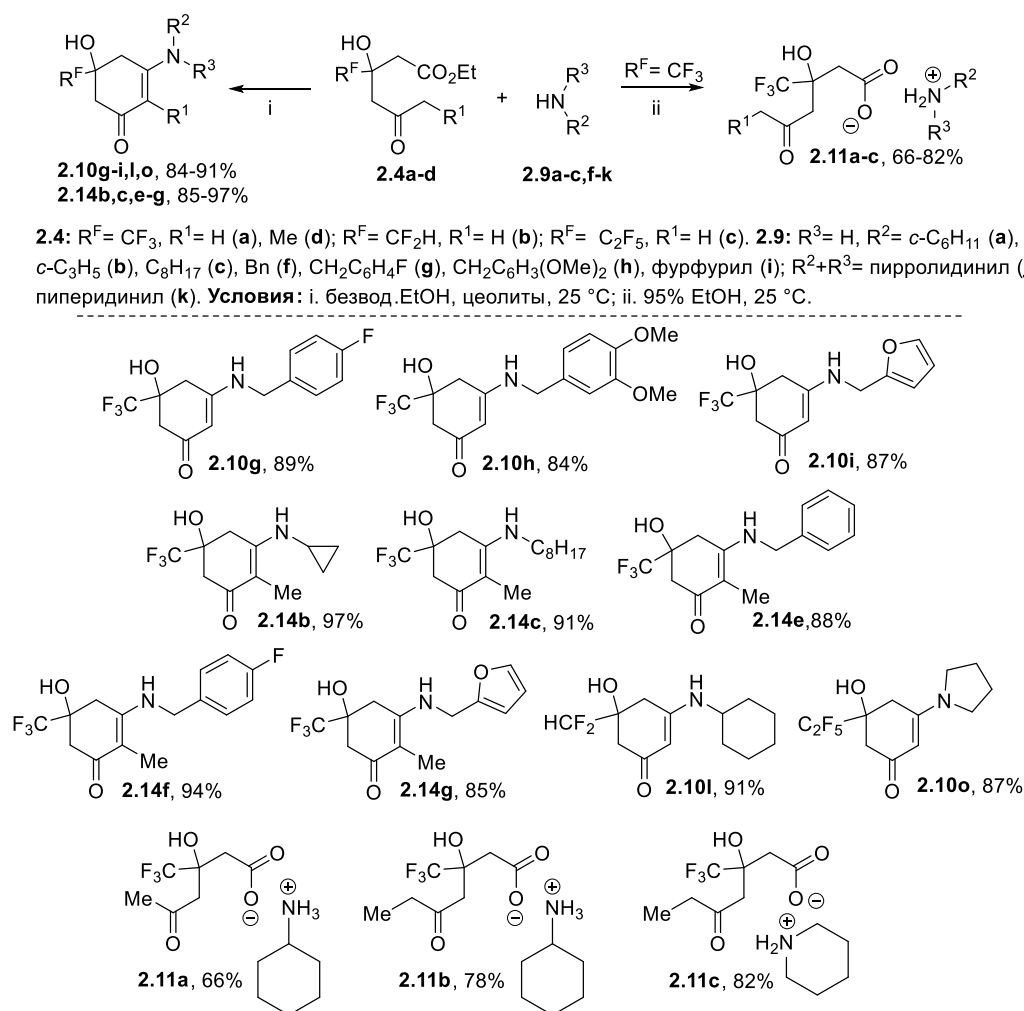
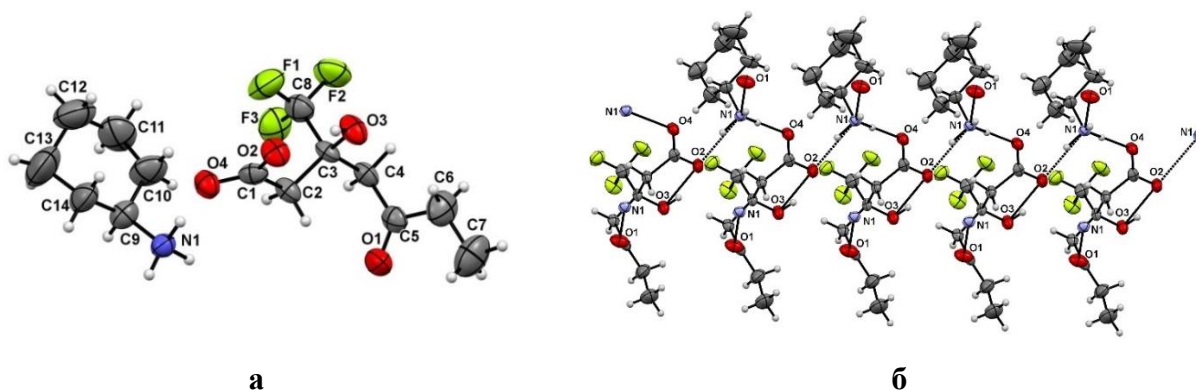


Схема 2.15

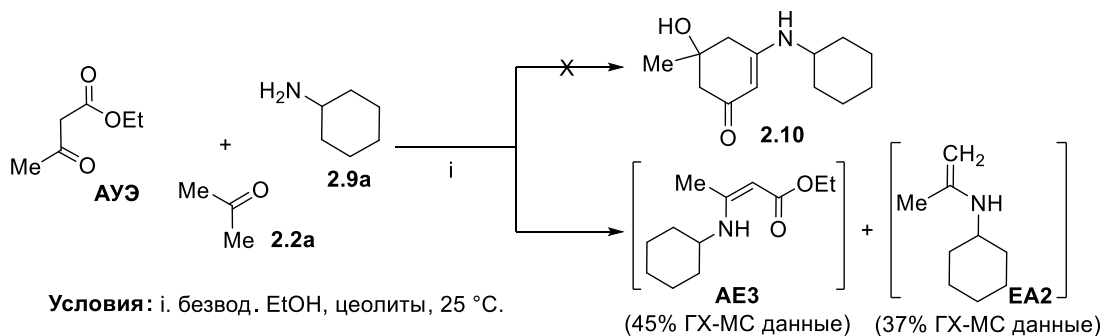
Проведение реакций альдолей **2.4a,b** с аминами **2.9a,k** в 95%-ном EtOH привело к образованию солей **2.11a–c** тоже с более высоким выходом (Схема 2.15), чем из трехкомпонентного синтеза в этих условиях. Такая же соль **2.11a** выделена из трехкомпонентной реакции ТФАУЭ **2.1a** (Схема 2.9). Попытка зациклизовать соли **2.11a–c** при кипячении в уксусной кислоте привела к их разложению.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  солей **2.11a–c** ( $\text{DMSO-}d_6$ ) присутствуют сигналы метиленовых протонов Н2, Н4 ( $\delta_{\text{H}} \sim 1.58\text{--}2.34, 2.37\text{--}2.74$  м.д.) и уширенный синглетный сигнал протонов  $\text{NH}_2^+$ ,  $\text{NH}_3^+$ -групп ( $\delta_{\text{H}} \sim 7.97\text{--}10.44$  м.д.). Структура соли **2.11b** подтверждена с помощью РСА (Рисунок 2.7а). Кристаллическая упаковка **2.11b** формируется за счет межмолекулярных водородных связей  $\text{O1-N1}\dots\text{O2}$  (1.825 Å) и  $\text{N1-H2}\dots\text{O3}$  (1.684 Å) (Рисунок 2.7б).



**Рисунок 2.7** – Общий вид молекулы (**а**) и кристаллическая упаковка (**б**) соли **2.11b** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности.

Введение АУЭ в трехкомпонентную реакцию с ацетоном **2.2a** и циклогексиламином **2.9a** не привело к формированию аминциклогексенона по типу **2.10** (Схема 2.16). Анализ реакционной смеси методом ГХ-МС показал, что в этой реакции осуществляются только двухкомпонентные превращения АУЭ с амином **2.9a** в аминенэфир **AE3** [173, 174] и ацетона **2.2a** с циклогексиламином **2.9a** в енамин **EA2** [172], синтез которых был ранее описан.



**Схема 2.16**

### **Механизм образования аминциклогексенонов 2.10 и 2.14**

Принимая во внимание все полученные результаты, рассмотрены разные возможные варианты механизма образования 3-аминциклогексен-2-онов **2.10**, **2.14** и солей **2.11**, **2.13**

(Схема 2.17). При этом учтено, что изучаемая трехкомпонентная реакция является автокатализируемым тандемным процессом, который может реализоваться не только по альдольному (путь А), но и по енаминовому (путь Б) механизму.

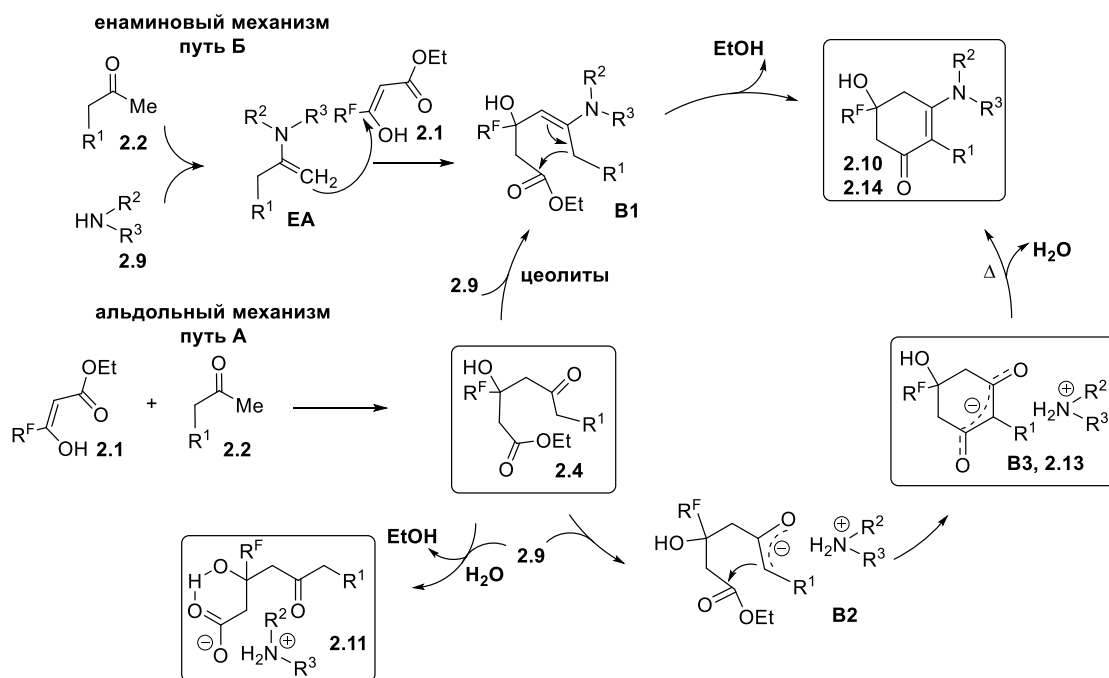


Схема 2.17

Согласно альдольному пути А, как уже описано для реакций с аммиаком (Схема 2.8), сначала формируется альдоль **2.4**, который в безводных условиях под действием амина **2.9** может конденсировать по кетогруппе, давая интермедиат **B1**, претерпевающий далее циклизацию с элиминированием молекулы этанола, образуя аминокетогексенон **2.10** или **2.14**. Однако можно предположить, что альдоль **2.4** под действием амина **2.9** может давать карбанионную соль **B2**, способную циклизироваться в циклогександион **B3** аналогично описанному синтезу димедона [175]. Последний маршрут согласуется с выделением циклогександиона в виде соли **2.13** из реакции ТФАУЭ **2.1a**, 2-гексанона **2.2c** и пирролидина **2.9j** (Схема 2.12).

Поскольку зафиксировано образование промежуточного енамина **EA2** в реакции эфира **2.1a**, ацетона **2.2a** и циклогексиламина **2.9a** по данным ГХ-МС (Схема 2.9), для начала реакции можно предложить также и енаминовый механизм (путь Б), согласно которому сначала метилкетон **2.2** конденсируется с амином **2.9**, давая енамин **EA** (Схема 2.17). Присоединение последнего к оксоэфиру **2.1** генерирует интермедиат **B1** [176], превращения которого уже описаны выше.

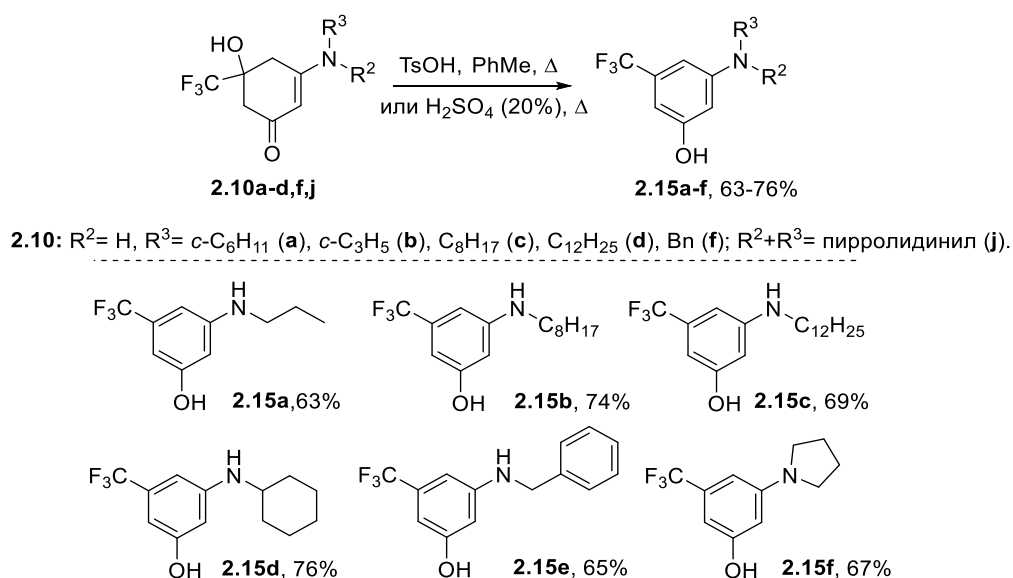
Однако альдоль **2.4a** также был замечен в этих превращениях с помощью ГХ-МС и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F, и его циклизация с аминами в циклогексеноны **2.10** и **2.14** была

отдельно проведена (Схема 2.15), что подтверждает альдольный механизм трехкомпонентной циклизации.

В 95%-ном этаноле реализуется конкурентный процесс превращения альдоля **2.4** в соль **2.11** за счет катализируемого основанием гидролиза его сложноэфирной группы (Схема 2.17).

Если сравнивать реакции образования гидроксидигидропиридонов **2.5** и аминциклогексенонов **2.10**, **2.14**, становится очевидным, что интермедиаты **A1** и **B1** имеют общее строение, а различаются маршруты их циклизации. В случае интермедиата **A1**, имеющего незамещенную аминогруппу, циклизация проходит по этому центру (Схема 2.8), а в случае интермедиата **B1**, содержащего замещенный аминный фрагмент, циклизация реализуется по активизированному соседнему атому углерода (Схема 2.17). Такое направление характерно даже для моноаминозамещенных производных, возможно, из-за стерических факторов.

В результате дегидратации аминциклогексенонов **2.10a–d,f,j** при кипячении в толуоле в присутствии кислотного катализатора (*n*-толуолсульфокислота или 20%-ная серная кислота) получены 3-амино-5-трифторметилфенолы **2.15a–f** (Схема 2.18). При этом циклопропиламинциклогексенон **2.10b** в условиях дегидратации претерпевал открытие циклопропильного цикла с образованием *n*-пропиламинофенола **2.15a**. Предложенный метод является новым подходом к синтезу трифторметилсодержащих 3-аминофенолов. Отметим, что ранее 3-амино-5-трифторметилфенолы получали каталитическим восстановлением нитрофенолов [177]. Производные 3-аминофенолов представляют практический интерес, поскольку среди них найдены селективные флуоресцентные хемосенсоры [178, 179] и биологически активные соединения [180–182].



**Схема 2.18**

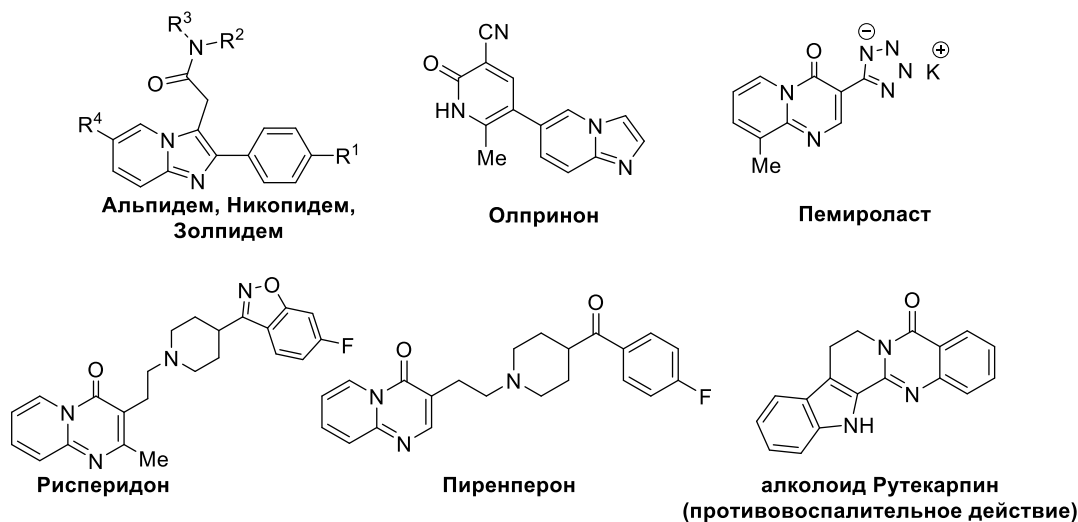
Таким образом, на основе трехкомпонентной реакции полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1** и метилкетонов **2.2** с первичными и вторичными моноаминами **2.9** в мягких условиях предложен новый метод синтеза 3-аминофункционализированных 5-полифторалкилциклогекс-2-ен-1-онов **2.10** и **2.14**. При этом показано, что гидроксикетоэфиры **2.4** являются ключевыми интермедиатами в этих синтезах аналогично реакциям с аммиаком. Данный подход дает возможность варьировать алкильный, алкиламинный (гетерильный) и полифторалкильный заместители в положениях C2, C3 и C5 циклогексенона. Присутствие воды в реакционной среде способствует активизации конкурентного процесса взаимодействия полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1** с метилкетонами **2.2** и алкиламинами **2.9**, в результате которого формируются аммониевые соли гидроксикетокарбоксилатов **2.11**. Показано, что аминциклогексеноны могут быть дегидратированы в 3-амино-5-полифторалкиламинофенолы **2.15**. Синтезированные аминциклогексеноны и аминофенолы представляют интерес для биологического тестирования.

### **2.1.3 Реакции полифторалкил-3-оксоэфиров, метилкетонов с диаминами: синтез полифторалкилированных пиридоаннелированных имидазолов, пиримидинов, хиназолинов и бис-циклогексенонов**

Как уже приводилось выше, предпосылкой для этой работы стала, найденная в ЛФОС ИОС УрО РАН, трехкомпонентная циклизация полифторалкил-3-оксоэфиров, метилкетонов и 1,2-диаминоэтанов в гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридоны (Схема 1.28) [1]. В этой работе проверена возможность использования различных диаминов в реакциях с полифторалкил-3-оксоэфирами **2.1a,c,e** и метилкетонами **2.2a-d,f**. В качестве диаминной компоненты помимо 1,2-диаминоэтана **2.16a** и 1,2-диаминопропана **2.16b** использованы 1,3-диаминопропан **2.16c**, 1,4-диаминобутан **2.16d**, 1,6-диаминогексан **2.16e** и 1,8-диаминооктан **2.16f**. Результатом этих взаимодействий могли бы быть изомерные пиридоаннелированные гетероциклы или бис-циклогексеноны, связанные линкером из метиленовой цепи диамина.

Конденсированные пиридоны, к которым относятся ожидаемые к получению имидазо[1,2-*a*]пиридины, пиридо[1,2-*a*]пиримидины и пиридо[2,1-*b*]хиназолины, представляют большой интерес для биологического тестирования, поскольку среди их производных найдены разнообразные биоактивные вещества [183–187] (Рисунок 2.8). Перспективность синтеза новых производных имидазо[1,2-*a*]пиридина обусловлена созданием на их основе таких лекарственных средств, как анксиолитики *альпидем* [188, 189] и *некопидем* [190, 191], снотворное *золпидем* [192, 193], кардиотоник *олпринон* [194, 195], *минодроновая кислота* [196, 197], противоязвенный препарат *золиמידин* [198, 199]. Скелет гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридина присутствует в структуре алкалоида *кифунензина* [200,

201], который является ингибитором фермента маннозидазы. Остов пиридо[1,2-*a*]пиримидина послужил основой для разработки таких лекарственных препаратов, как антипсихотическое средство *рисперидон* [202], транквилизатор *пиренперон* [203], антиаллергический агент *роместин* [204], противоязвенный препарат S345 [205] и противоастматическое средство *пемироласт* [206]. Пиридо[2,1-*b*]хиназолиновый каркас входит в структуры природных алкалоидов [207, 208]. О ценности получения новых аминокетогексенонов отмечалось в разделе 2.1.2.



**Рисунок 2.8** – Лекарственные средства и биоактивные соединения на основе имидазо[1,2-*a*]пиридинов, пиридо[1,2-*a*]пиримидинов и пиридо[2,1-*b*]хиназолинов.

#### **Реакции с 1,2-диаминами: синтез гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов**

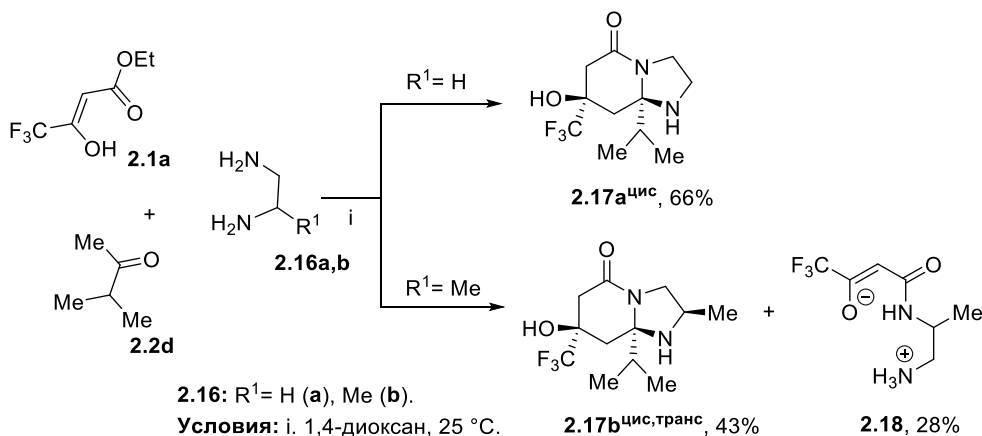
Получение нефторированных имидазо[1,2-*a*]пиридинов подробно описано в литературе, однако методов синтеза гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридинов не так много и часто они предполагают использование труднодоступных и дорогих реагентов [209–216].

Известно несколько подходов к синтезу фторированных имидазо[1,2-*a*]пиридинов, большинство из них основано на превращениях различных 2-аминопиридинов, которые циклизуются с 3-(Alk,Ph)-2-иналями и спиртами/тиолами [183], с фторсодержащими винилсульфонами [217], с  $\beta$ -бромзамещенными кето-соединениями [218], с этил-1-трифторметил-2-(триметилсилилокси)циклопропанкарбоксилатом и изонитрилом [219]. Другое направление синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридинов основано на взаимодействии гетероциклических кетенаминалей с ТФАУЭ и триэтоксиметаном [220].

Трехкомпонентную циклизацию полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1**, метилкетонов **2.2** с 1,2-диаминоэтанами **2.16** предложено использовать в качестве метода синтеза 7-гидрокси-7-полифторалкилгексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов [1]. При подборе условий было найдено, что реакции полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1a,b,d** с 1,2-диаминами **2.16a,b** и метилкетонами **2.2a–c,f** наиболее продуктивно реализовались в кипящем 1,4-диоксане. При

этом в превращениях ацетона **2.2a** образовались смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров бициклов, тогда как удлинение алкильного заместителя в метилкетонах **2.2b,c,f** приводило к стереоселективному образованию *цис*-диастереомеров.

Для расширения границы применяемого подхода в реакции с ТФАУЭ **2.1a** и этан-1,2-диаминами (этилендиамином **2.16a** и 1,2-диаминопропаном **2.16b**) введен разветвленный метилкетон – 3-метил-2-бутанон **2.2d**. Оказалось, что синтезы, выполненные при кипячении в 1,4-диоксане, приводят к осмолению реакционной массы, тогда как в более мягких условиях при комнатной температуре в каждом случае формировался один диастереомер гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-она **2.17a<sup>цис</sup>** и **2.17b<sup>цис,транс</sup>** (Схема 2.19) [221].



**Схема 2.19**

При этом из реакции с 1,2-диаминопропаном **2.16b**, помимо целевого продукта **2.17b**, в качестве побочного был выделен амид **2.18**. Образование амида **2.18** происходит в результате конкурентного процесса – конденсации эфира **2.1a** с амином **2.16b** без участия кетона **2.2d** (Схема 2.19). За ходом реакций наблюдали с помощью спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F.

Очевидно, что увеличение стереоселективности в циклизациях с 3-метил-2-бутаноном **2.2d** обусловлено присутствием в гетероциклах **2.17** объемной изопропильной группы, выступающей в роли конформационного якоря.

#### **Реакции с 1,3-диаминопропаном: синтез октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онов**

Далее в качестве диаминной компоненты использован 1,3-диаминопропан **2.16c**, введение которого в циклизацию с полифторалкил-3-оксоэфирами **2.1** и метилкетонами **2.2** должно привести к образованию 8-гидрокси-8-полифторалкилоктагидро-6*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онов [222].

По литературным данным для образования нефторированных пиридо[1,2-*a*]пиримидинов существуют различные мультикомпонентные подходы, такие как одnoreакторная четырехкомпонентная реакция 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтилена, 1,2-диамина, малонитрила и ароматических альдегидов [223, 224]; пятикомпонентный

диастереоселективный синтез на основе первичных аминов, дикетена, ароматических альдегидов, нитрокетендитиоацеталя и пропандиамина [225]. Тетрагидропиридо[1,2-*a*]-пиримидины были получены однореакторной трехкомпонентной реакцией  $\alpha$ -оксокетендитиоацеталя, диамина с диметилацетилендикарбонатом [226], домино-реакцией дигидропиримидинтиона, акриловой кислоты с фенилацетиленом [227] и трехкомпонентной реакцией ароилацетонитрила и нитрокетенаминаля с изатином или ароматическим альдегидом [228].

Данных о многокомпонентном синтезе фторированных пиридо[1,2-*a*]пиримидинов не обнаружено. Однако описаны различные одно- [229] и двухкомпонентные [187, 230–233] подходы, позволяющие получать трифторметилсодержащие пиридо[1,2-*a*]пиримидины. Но все эти методы не лишены недостатков, так как требуют использования атмосферы аргона, давления, микроволнового облучения или предварительный синтез исходных реагентов дополнительными стадиями.

Исследования были начаты с поиска оптимальных условий для реакции 1,3-диаминопропана **2.16c** с ТФАУЭ **2.1a** и ацетоном **2.2a** (Схема 2.20). Реакцию проводили в 1,4-диоксане, бензоле, MeCN, MeOH, EtOH при комнатной температуре. Анализируя ход реакции методом спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ , обнаружено что формируется смесь *цис*- и *транс*-диастереомеров пиридо[1,2-*a*]пиримидинона **2.19a** (Таблица 2.4, строки 1–5). В составе реакционной смеси также наблюдалось присутствие альдоля **2.4a** и непрореагировавшего оксоэфира **2.1a** по данным спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  и ГХ-МС. Наибольшая 84% конверсия в целевой бицикл **2.19a** с примерно равной долей формирования диастереомеров зафиксирована в 1,4-диоксане, но при этом реакция шла долго в течение 7 дней (Таблица 2.4, строка 1). С целью увеличения стереоселективности реакции и ускорения взаимодействия исходных реагентов реакционную массу нагревали в 1,4-диоксане при 100 °С в течении 6 часов (Таблица 2.4, строка 6). В результате обнаружено, что доля *цис*-диастереомера **2.19a** значительно превышает долю *транс*-изомера, а суммарная конверсия составляет 71%. Использование микроволнового излучения в течение 1 часа привело к формированию *цис*-диастереомера **2.19a** в виде основного продукта, но общая конверсия составляла всего 60% (Таблица 2.4, строка 7). Однако при нагревании реакционная масса сильно осмоляется, что затрудняет выделение продуктов. Отдельно отметим, что в безводных спиртах (Таблица 2.4, строки 4, 5) наблюдалось повышение процента образования изомера **2.19a**<sup>транс</sup> до 55–59%, но при этом в MeOH оставалось 19% непрореагировавшего эфира **2.1a**, а в EtOH формировалось большое количество побочных продуктов, что обусловило снижение общего выхода бицикла **2.19a**. В связи с этим для проведения реакций в качестве оптимальных условий был выбран 1,4-диоксан при комнатной температуре, так как в этом случае суммарный выход целевого продукта **2.19a**



был наибольший. Хотя реакция в этих условиях протекает нестереоселективно и приводит к смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онов **2.19a<sup>цис</sup>** и **2.19a<sup>транс</sup>**.

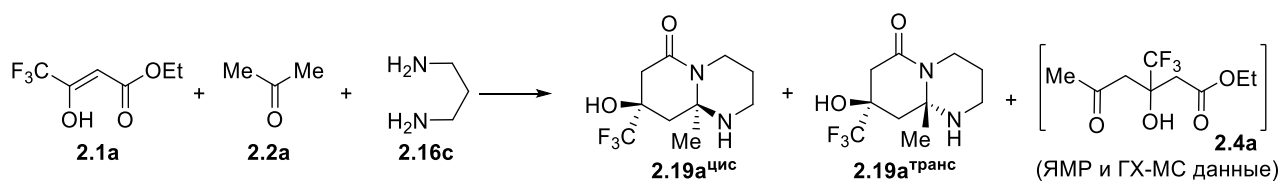


Схема 2.20

Таблица 2.4 – Оптимизация условий реакции ТФАУЭ **2.1a**, ацетона **2.2a** и 1,3-диаминопропана **2.16c**

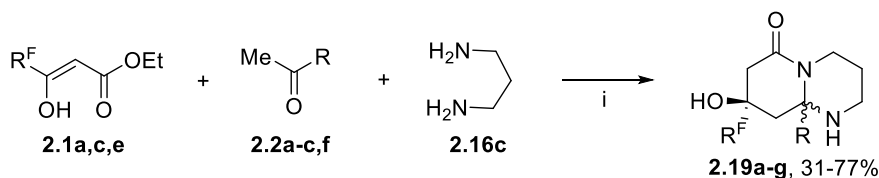
№ опыта	Условия <sup>a</sup>	Т, °С	Время	Состав реакционной смеси (сдвиг в спектре ЯМР <sup>19</sup> F), [%] <sup>b</sup>				
				<b>2.1a<sup>c</sup></b> (δ 88.54 м.д.)	<b>2.4a</b> (δ 81.94 м.д.)	<b>2.19a<sup>цис</sup></b> (δ 79.80 м.д.)	<b>2.19a<sup>транс</sup></b> (δ 79.53 м.д.)	Другие компоненты <sup>d</sup>
1	1,4-диоксан	25	7 д	4	—	<b>36</b>	<b>48</b>	12
2	бензол	25	7 д	6	11	18	34	31
3	MeCN	25	7 д	16	16	23	28	17
4	MeOH (безвод.)	25	7 д	19	—	21	55	5
5	EtOH (безвод.)	25	7 д	4	—	15	59	22
6	1,4-диоксан	100	6 ч	6	—	47	24	23
7	1,4-диоксан, MW	110	1 ч	3	3	52	8	34

<sup>a</sup>Реакции проводили с **2.1a** (1 ммоль), **2.2a** (1 ммоль) и **2.16c** (1 ммоль) в 2 мл растворителя. <sup>b</sup>Определено на основании анализа смеси методом спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. <sup>c</sup>Непрореагировавший остаток эфира **2.1a**.

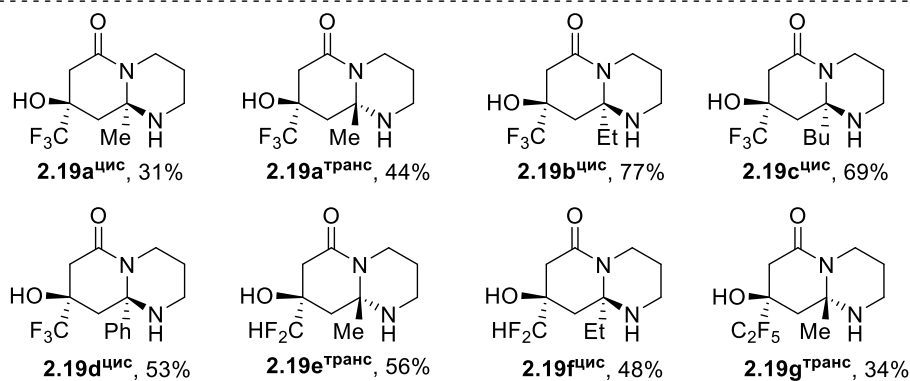
<sup>d</sup>Продукты, которые не удалось идентифицировать.

Далее варьируя оксоэфирную и метилкетонную компоненты в оптимизированных условиях получены октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-оны **2.19a–g** с различными полифторалкильными заместителями в положении С8 и алкильными остатками в положении С9а. Найдено, что замена ацетона **2.2a** на метилкетоны **2.2b,c,f**, имеющие более длинный алкильный остаток, увеличивала стереоселективность, поскольку был выделен только один диастереомер в каждом случае (Схема 2.21). Более того, мониторинг реакций с помощью спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F не показал образования второго изомера. В случае 2-бутанона **2.2b**, 2-гексанона **2.2c** и ацетофенона **2.2f** реакция приводила к *цис*-диастереомерам октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онам **2.19b<sup>цис</sup>**, **2.19c<sup>цис</sup>** и **2.19d<sup>цис</sup>**. В реакциях дифторметил- и пентафторэтилзамещенных оксоэфиров **2.1c,e** с 1,3-диаминопропаном **2.16c** и метилкетонами **2.2a,b** также наблюдалось образование одного диастереомера. Продукты,

полученные из ацетона **2.2a** имели структуру *транс*-диастереомера **2.19e<sup>транс</sup>**, **2.19g<sup>транс</sup>**, а продукт из 2-бутанона **2.2b** представлял собой *цис*-диастереомер **2.19f<sup>цис</sup>**.

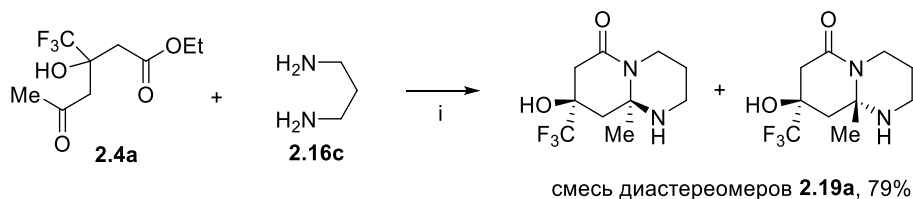


**2.1:** R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub> (**a**), C<sub>2</sub>F<sub>5</sub> (**c**), CF<sub>2</sub>H (**e**). **2.2:** R = Me (**a**), Et (**b**), Bu (**c**), Ph (**f**). **2.16:** n = 1 (**a**), 2 (**b**).  
**Условия:** i. 1,4-диоксан, 25 °С.



### Схема 2.21

Мы предположили, что данные реакции также проходят по альдольному механизму через промежуточное образование альдоля **2.4a**. Это предположение было подтверждено превращением альдоля **2.4a** под действием диамина **2.16c** в бицикл **2.19a** в виде смеси диастереомеров в соотношении 45:55 % с хорошим выходом (Схема 2.22).



**Условия:** i. безвод. EtOH, цеолиты, 25 °С.

### Схема 2.22

Введение АУЭ в трехкомпонентную реакцию с ацетоном **2.2a** и 1,3-диаминопропаном **2.16c** приводит к формированию продукта трехкомпонентной реакции – *N*-замещенного аминокенэфира **R-N-AE1** (Схема 2.23), а не ожидаемого пиридо[1,2-*a*]пиримидина по типу **2.19**. Помимо этого, исследуя реакционную смесь методом ГХ-МС, обнаружено образование аминокенэфира **AE4**, аналогичного побочным продуктам, образующихся в реакциях с аммиаком **2.3b** (Схема 2.5) и циклогексиламином **2.9a** (Схема 2.16), и кетоамида **KA3**, аналогичного реакциям с ТФАУЭ **2.1a** (Схемы 2.9, 2.10).

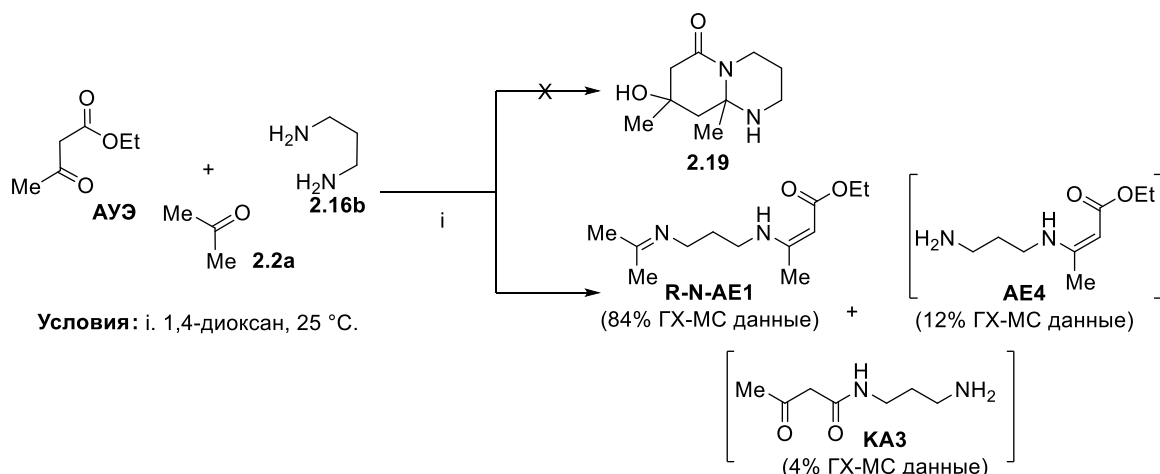


Схема 2.23

### Реакции с 2-(аминометил)анилином: синтез тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-онов

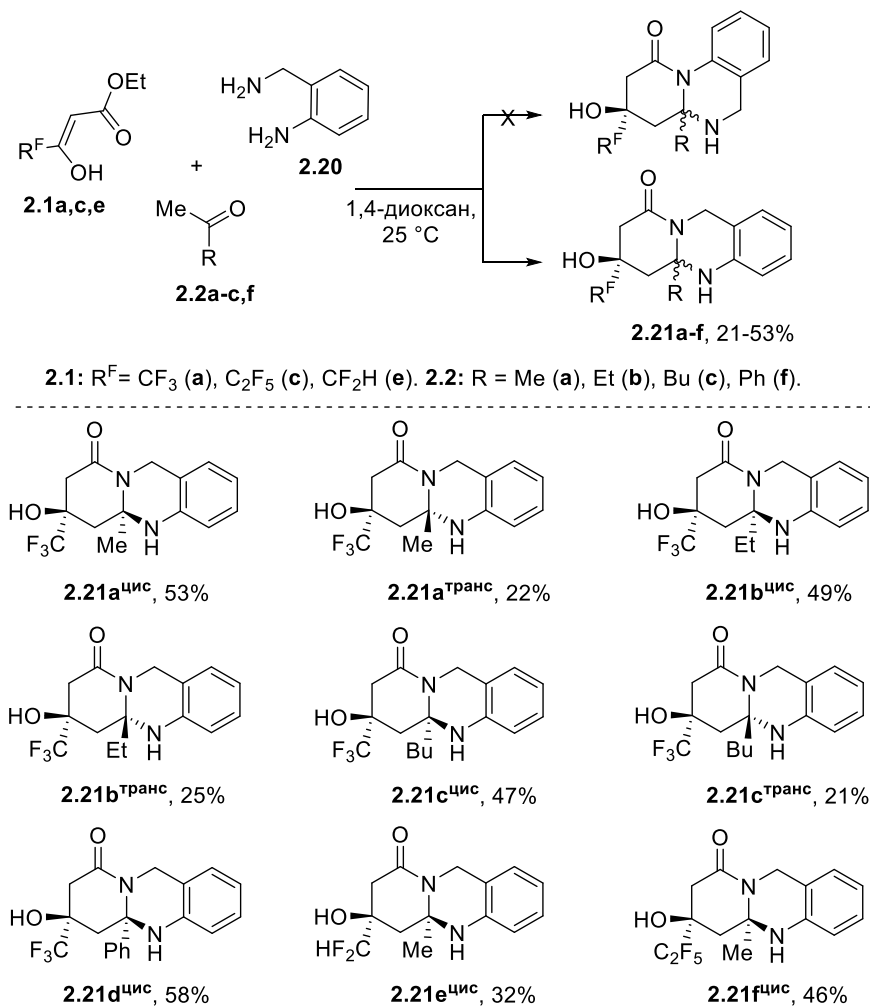
Описано несколько способов получения нефторированных тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-онов: через промежуточное образование 2-(3-арилтио-4-хлорбутил)хиназолин-4(3*H*)-она по реакции 2-(3-бутенил)хиназолинона с арилсульфенилхлоридом и дальнейшую циклизацию в присутствии ацетата натрия [234]; за счет превращений пиперидин-2-она в 6-Cl-2,3,4,5-тетрагидропиридин с последующей его циклизацией с метилантраниламом [235]; путем многостадийного синтеза на основе взаимодействия изатинового ангидрида с этил-γ-аминобутиратом [236] или на основе конденсации антраниламида с различными 1,3-циклогександионами [237]; через Pd-катализируемую домино-конденсацию 4-гексиновой кислоты и 2-(аминометил)анилина под давлением в атмосфере аргона [238].

Найдено два литературных источника по синтезу фторированных тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-онов, в которых 3-(пент-4-ен-1-ил)хиназолин-4-он подвергали тандемному перфторметилированию/циклизации перфторалкансульфинатами натрия под действием видимого света [239] или в условиях электролиза [240]. Ограниченность синтетических подходов к этому гетероциклическому остову свидетельствует о необходимости разработки более простого способа получения.

Замена диаминой компоненты на 2-(аминометил)анилин **2.20** в трехкомпонентной реакции с 3-оксоэфирами **2.1a,c,e** и метилкетонами **2.2a-c,f** позволила получить новые тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9(11*H*)-оны **2.21a-e** с умеренными выходами (Схема 2.24). Превращения проходили региоспецифично, приводя только к линейным региоизомерам, а образования угловых изомеров не наблюдалось. Однако реакции ТФАУЭ **2.1a** и 2-(аминометил)анилина **2.20** с метилкетонами **2.2a-c** не были стереоселективными, поскольку

в каждом случае образовывались *цис*- и *транс*-диастереомеры пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9(11*H*)-онов **2.21a–c<sup>цис</sup>**, **2.21a–c<sup>транс</sup>**.

Введение ацетофена **2.2f** в реакцию с ТФАУЭ **2.1a** и 2-(аминометил)анилином **2.20** привело к повышению стереоселективности, поскольку был выделен единственный *цис*-диастереомер **2.21d<sup>цис</sup>** (Схема 2.24). Реакции 2-(аминометил)анилина **2.20** и ацетона **2.2a** с 3-оксоэфирами **2.1e,c**, имеющими дифторметильный и пентафторэтильный заместители, также протекают стереоселективно с образованием только *цис*-диастереомеров **2.21e<sup>цис</sup>** и **2.21f<sup>цис</sup>**.



**Схема 2.24**

**Строение гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов **2.17**, октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онов **2.19** и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-онов **2.21****

Строение полученных гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов **2.17a,b**, октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онов **2.19a–g** и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-онов **2.21a–f** подтверждено методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементным анализом и РСА. Все диастереомеры были выделены в индивидуальном виде.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  имидазо[1,2-*a*]пиридинов **2.17a,b** (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) наблюдается два дублетных сигнала метильных групп изопропильного заместителя при  $\delta_{\text{H}} \sim 0.76\text{--}0.77$  м.д. и  $\delta_{\text{H}} \sim 0.87\text{--}0.88$  м.д., сигналы аминогруппы при  $\delta_{\text{H}} \sim 2.40\text{--}2.69$  м.д. и гидроксильной группы в области  $\delta_{\text{H}} \sim 6.43\text{--}6.53$  м.д. Кроме того, в спектре гетероцикла **2.17b** присутствует дублетный сигнал метильной группы ( $\delta_{\text{H}} 1.09$  м.д.), расположенной при атоме углерода C2 имидазольного цикла. Для спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  имидазо[1,2-*a*]пиридинов **2.17a,b** характерными являются квартетные сигналы атомов углерода C7 ( $\delta_{\text{C}} \sim 71.4\text{--}71.5$  м.д.) и CF<sub>3</sub>-группы ( $\delta_{\text{C}} \sim 125.4\text{--}125.5$  м.д.), а также слабopольный сигнал карбонильного атома углерода при  $\delta_{\text{C}} \sim 164.3\text{--}164.4$  м.д. Атомы фтора трифторметильного заместителя в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  резонируют в виде синглетного сигнала в области  $\delta_{\text{CF}_3} \sim 80.60\text{--}80.71$  м.д.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **2.19a–g** (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) характеризуются наличием сигналов диастереотопных метиленовых протонов Н7 и Н9. Для *цис*- и *транс*-диастереомеров **2.19a–g** сигналы протонов Н7В наблюдаются в виде дублета дублетов в области  $\delta_{\text{H}} \sim 2.27\text{--}2.63$  м.д., а протон Н7А – в виде дублетного сигнала при  $\delta_{\text{H}} \sim 2.41\text{--}2.95$  м.д. Для диастереомеров **2.19a,e,g<sup>транс</sup>** и **2.19d<sup>цис</sup>** сигналы протонов Н9В наблюдаются в виде дублета при  $\delta_{\text{H}} \sim 1.71\text{--}1.93$  м.д., а протона Н9А – в виде дублета дублетов при  $\delta_{\text{H}} \sim 1.89\text{--}2.10$  м.д. *Цис*-изомеры **2.19a,b,c,f** имеют другую картину: сигнал протонов Н9В регистрируется в виде дублета дублетов в области  $\delta_{\text{H}} \sim 1.69\text{--}2.00$  м.д., протоны Н9А проявляются в виде дублета при  $\delta_{\text{H}} \sim 1.89\text{--}2.10$  м.д. Сигнал гидроксильной группы в протонном спектре для всех соединений **2.19a–g** присутствует в виде синглета в области  $\delta_{\text{H}} \sim 5.58\text{--}7.37$  м.д.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  пиридо[2,1-*b*]хиназолинов **2.21a–f** (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) помимо диастереотопных метиленовых протонов Н6 и Н8, которые резонирует в виде дублета и дублета дублетов в области  $\delta_{\text{H}6\text{B}} \sim 1.86\text{--}2.31$  м.д.,  $\delta_{\text{H}6\text{A}} \sim 2.19\text{--}2.48$  м.д. и  $\delta_{\text{H}8\text{B}} \sim 2.33\text{--}2.62$  м.д.,  $\delta_{\text{H}8\text{A}} \sim 2.58\text{--}3.18$  м.д., соответственно, присутствуют два дублетных сигнала метиленовых протонов Н11 при  $\delta_{\text{H}11\text{B}} \sim 3.45\text{--}4.15$  м.д. и  $\delta_{\text{H}11\text{A}} \sim 5.10\text{--}5.45$  м.д. Кроме того, характерными для соединений **2.21** являются сигналы протонов бензольного кольца Н1–Н4, которые наблюдаются в области  $\delta_{\text{H}} \sim 6.04\text{--}7.08$  м.д. Синглетные сигналы гидроксильной и аминогрупп регистрируются при  $\delta_{\text{H}} \sim 5.72\text{--}6.54$  м.д. и  $\delta_{\text{H}} \sim 6.07\text{--}6.87$  м.д., соответственно.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **2.19a–g** (пиридо[2,1-*b*]хиназолинов **2.21a–f**) присутствует мультиплетный сигнал атома углерода C8(7) в области  $\delta_{\text{C}} \sim 69.2\text{--}71.3$  м.д., что указывает на его  $\text{sp}^3$ -гибризованный характер и соседство с полифторалкильным заместителем. Слабopольный карбонильный сигнал C6(9) находится в области при  $\delta_{\text{C}} \sim 162.9\text{--}165.4$  м.д. Узловой атом углерода C9a(5a) резонирует в виде синглета при  $\delta_{\text{C}} \sim 67.1\text{--}75.9$  м.д. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  пиридо[2,1-*b*]хиназолинов **2.21a–f** содержат также сигналы узловых

атомов углерода C11a ( $\delta_C \sim 117.1\text{--}118.9$  м.д.) и C4a ( $\delta_C \sim 140.8\text{--}141.6$  м.д.), связанных с бензольным кольцом.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  бициклов **2.19a–d** и **2.21a–d** характеризуются наличием квартетного сигнала  $\text{CF}_3$ -группы в области  $\delta_C \sim 124.8\text{--}125.5$  м.д. Дифторметильная группа соединений **2.19e<sup>транс</sup>**, **2.19f<sup>цис</sup>** и **2.21e<sup>цис</sup>** наблюдается в виде триплетного сигнала при  $\delta_C \sim 116.1\text{--}116.6$  м.д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  **2.19g<sup>транс</sup>** и **2.21f<sup>цис</sup>**, содержащих  $\text{C}_2\text{F}_5$ -заместитель, присутствуют квартет триплетов при  $\delta_C \sim 119.1\text{--}119.2$  м.д. и триплет квартетов при  $\delta_C \sim 113.5\text{--}113.9$  м.д.

Синглетные сигналы  $\text{CF}_3$ -группы в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  *цис*-диастереомеров пиридо[1,2-*a*]-пиримидинонов **2.19a–d** наблюдаются в более слабом поле ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 79.79\text{--}79.91$  м.д.) по сравнению с сигналом *транс*-изомера **2.19a** ( $\delta_{\text{CF}_3} 79.53$  м.д.). В отличие от этого в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  пиридо[2,1-*b*]хиназолинонов **2.21a–d** сигналы  $\text{CF}_3$ -группы *цис*-изомеров резонируют в более сильном поле ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 79.79\text{--}79.96$  м.д.) по сравнению с сигналами *транс*-изомеров **2.21a–c** ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 79.88\text{--}80.12$  м.д.). Дифторметилзамещенный пиридо[1,2-*a*]пиримидин **2.19f<sup>цис</sup>** содержит два сигнала дублета дублетов в области  $\delta_{\text{FA}} \sim 29.10\text{--}29.33$  м.д. и  $\delta_{\text{FB}} \sim 29.81\text{--}30.50$  м.д., соответственно, тогда как  $\text{HCF}_2$ -группа пиридо[2,1-*b*]хиназолинона **2.21e<sup>цис</sup>** регистрируется в виде АВ системы при  $\delta_{\text{F}} 29.35$  м.д. В спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$   $\text{C}_2\text{F}_5$ -замещенного пиридо[1,2-*a*]пиримидинона **2.19g<sup>транс</sup>** присутствует два синглетных сигнала при  $\delta_{\text{F}} 37.86$  м.д. и  $\delta_{\text{F}} 85.32$  м.д., для пиридо[2,1-*b*]хиназолинона **2.21f<sup>цис</sup>**  $\text{CF}_2$ -группа наблюдается в виде АВ системы при  $\delta_{\text{F}} 37.78$  м.д., а  $\text{CF}_3$ -группа в виде синглетного сигнала при  $\delta_{\text{F}} 85.13$  м.д.

Использование данных спектроскопии 2D ЯМР (корреляции  $^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$  HMBC) для соединений **2.17a,b**, **2.19a–g** и **2.21a–f** позволило отнести сигналы  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Относительную конфигурацию заместителей в стереоцентрах определяли с помощью гомоядерных экспериментов 2D  $^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$  NOESY.

Экваториальные или псевдоэкваториальные протоны метиленовых групп пиридинового цикла в соединениях **2.17**, **2.19** и **2.21** идентифицированы по дальним константам спин-спинового взаимодействия  $^4J_{\text{HH}} = 3.0\text{--}3.7$  Гц, что характерно для *W*-расположения атомов. Аксиальные или псевдоаксиальные протоны установлены благодаря интенсивным корреляциям ЯЭО (ядерного эффекта Оверхаузера). Определение осевых и экваториальных сдвигов было использовано при анализе корреляций ЯЭО для определения относительной конфигурации.

В спектрах NOESY *транс*-изомеров соединений **2.17**, **2.19** и **2.21**, в отличие от спектров *цис*-изомеров, наблюдался кросс-пик между протоном ОН-группы и протонами заместителя при узловом атоме углерода. Относительная конфигурация *цис*-изомеров **2.17**, **2.19** и **2.21** была установлена на основе набора других корреляций ЯЭО, в частности, кросс-пиков между протоном H8(9,6)eq и протонами ОН, NH, H(R) и H8(9,6)ax.

Отметим, что в отличие от нормальной ситуации, когда аксиальные протоны в циклогексановом фрагменте резонируют в более сильном поле по сравнению с соответствующими экваториальными [241], в бициклах **2.17**, **2.19** и **2.21**  $H_{ax}$   $\alpha$ -метиленовой группы по отношению к карбонильной группе находится в слабом поле по сравнению с  $H_{eq}$ , следовательно, для  $\alpha$ - $CH_2$ -протонов разность химических сдвигов  $\Delta_{ea} = \delta_{eq} - \delta_{ax} < 0$ . Знак  $\Delta_{ea}$  для  $\gamma$ - $CH_2$ -протонов зависит от E/Z-конфигурации соединений **2.17**, **2.19** и **2.21** (Таблица 2.5). Для *транс*-изомеров гетероциклов **2.17**, **2.19** и **2.21**  $\Delta_{ea}^{8(9,6)} > 0$ , т.е. для них существует "нормальное" соотношение между сильнополюсными и слабополюсными сдвигами аксиальных и экваториальных протонов. Для всех *цис*-изомеров **2.17a,b** и **2.19a–g**, кроме **2.19d<sup>цис</sup>** (R= Ph), происходит инверсия «нормального» соотношения,  $\Delta_{ea}^9 < 0$ . В *цис*-диастереомерах **2.21** разница в химическом сдвиге  $\Delta_{ea}$  заметно меньше, чем для *транс*-изомеров.

Таблица 2.5 – Разность химических сдвигов  $\Delta_{ea} = \delta_{eq} - \delta_{ax}$  диастереотопных протонов C6(7,8) и C8(9,6) для соединений **2.17a,b**, **2.19a–g** и **2.21a–f**

Соединение	$\Delta_{ea}^6$	$\Delta_{ea}^8$	Заместители
<b>2.17a<sup>цис</sup></b>	-0.15	-0.13	$R^F = CF_3$ ; R= <i>i</i> Pr;
<b>2.17b<sup>цис,транс</sup></b>	-0.13	-0.05	$R^F = CF_3$ ; R= <i>i</i> Pr; $R^1 = Me$
	$\Delta_{ea}^7$	$\Delta_{ea}^9$	
<b>2.19a<sup>транс</sup></b>	-0.11	+0.11	$R^F = CF_3$ ; R= Me
<b>2.19a<sup>цис</sup></b>	-0.21	-0.09	$R^F = CF_3$ ; R= Me
<b>2.19b<sup>цис</sup></b>	-0.16	-0.18	$R^F = CF_3$ ; R= Et
<b>2.19c<sup>цис</sup></b>	-0.17	-0.17	$R^F = CF_3$ ; R= Bu
<b>2.19d<sup>цис</sup></b>	-0.32	+0.21	$R^F = CF_3$ ; R= Ph
<b>2.19e<sup>транс</sup></b>	-0.14	+0.18	$R^F = CF_2H$ ; R= Me
<b>2.19f<sup>цис</sup></b>	-0.10	-0.20	$R^F = CF_2H$ ; R= Et
<b>2.19g<sup>транс</sup></b>	-0.08	+0.16	$R^F = C_2F_5$ ; R= Me
	$\Delta_{ea}^8$	$\Delta_{ea}^6$	
<b>2.21a<sup>транс</sup></b>	-0.23	+0.26	$R^F = CF_3$ ; R= Me
<b>2.21a<sup>цис</sup></b>	-0.32	+0.06	$R^F = CF_3$ ; R= Me
<b>2.21b<sup>транс</sup></b>	-0.20	+0.55	$R^F = CF_3$ ; R= Et
<b>2.21b<sup>цис</sup></b>	-0.28	0	$R^F = CF_3$ ; R= Et
<b>2.21c<sup>транс</sup></b>	-0.19	+0.54	$R^F = CF_3$ ; R= Bu
<b>2.21c<sup>цис</sup></b>	-0.28	0	$R^F = CF_3$ ; R= Bu
<b>2.21d<sup>цис</sup></b>	-0.56	+0.21	$R^F = CF_3$ ; R= Ph
<b>2.21e<sup>цис</sup></b>	-0.24	+0.08	$R^F = CF_2H$ ; R= Me
<b>2.21f<sup>цис</sup></b>	-0.30	+0.12	$R^F = C_2F_5$ ; R= Me

Диастереомерное строение гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов **2.17**, октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онов **2.19** и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-онов **2.21** подтверждено РСА, выполненным для соединений **2.17b<sup>цис,транс</sup>**, **2.19a<sup>цис</sup>** и **2.19a<sup>транс</sup>**, **2.21b<sup>цис</sup>** и **2.21b<sup>транс</sup>** (Рисунки 2.9, 2.10). Кристаллическая упаковка гетероциклов **2.17b<sup>цис,транс</sup>**, **2.19a<sup>транс</sup>**, **2.19a<sup>цис</sup>** и **2.21b<sup>транс</sup>** (Рисунки 2.9а–в, 2.10а) упорядочена прочными межмолекулярными водородными связями с участием карбонильных и гидроксильных групп О–Н...О (1.827–1.925 Å), а упаковка гетероцикла **2.21b<sup>цис</sup>** (Рисунок 2.10б) сформирована за счет межмолекулярных водородных связей между карбонильными группами и аминными фрагментами N1–N1...O2 (2.059 Å). Кроме того, в молекуле реализуется внутримолекулярная водородная связь O1–Н1А...N1 (2.060 Å), в которой задействованы ОН и NH-заместители.

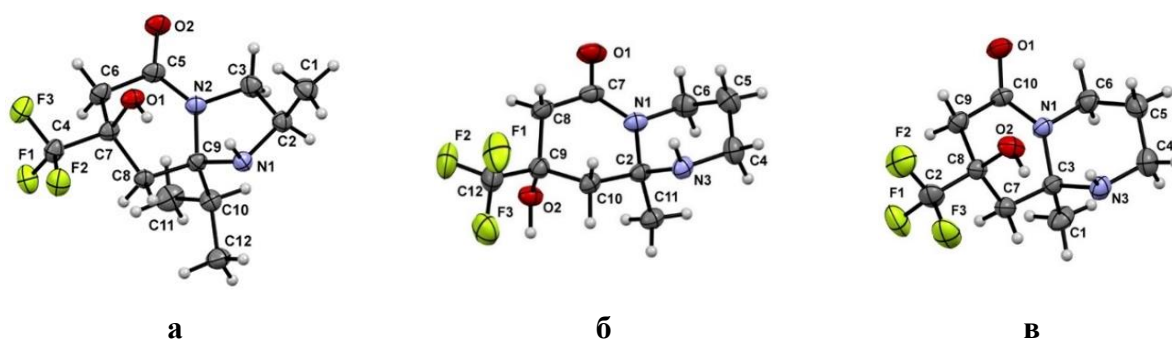


Рисунок 2.9 – Общий вид молекул соединений **2.17b<sup>цис,транс</sup>** (а), **2.19a<sup>транс</sup>** (б), **2.19a<sup>цис</sup>** (в) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности



Рисунок 2.10 – Общий вид молекул соединений **2.21b<sup>транс</sup>** (а) и **2.21b<sup>цис</sup>** (б) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности

Присутствие водородных связей в гетероциклах **2.17a,b**, **2.19a–g** и **2.21a–e** подтверждается также ИК-спектрами, в которых наблюдается низкочастотный сдвиг полосы поглощения валентных колебаний лактамного карбонила ( $\nu$  1612–1641  $\text{см}^{-1}$ ) по сравнению со значением ( $\nu$  1650–1670  $\text{см}^{-1}$ ), характерным для лактамов без водородной связи [145].

#### *Механизм образования гетероаннелированных пиридонов 2.17, 2.19 и 2.21*

Для образования имидазо[1,2-*a*]пиридинонов **2.17**, пиридо[1,2-*a*]пиримидинонов **2.19** и пиридо[2,1-*b*]хиназолинонов **2.21** также можно предложить альдольный механизм (Схема 2.25). Очевидно, что на первой стадии из 3-оксоэфира **2.1** и метилкетона **2.2** при каталитическом действии диамина **Nu** (**2.16**, **2.20**) формируется альдоль **2.4** (путь А), который



далее конденсируется с 1,2- и 1,3-диамином **Nu** по кетонному фрагменту, давая азометин **C1**. Последний подвергается внутримолекулярной циклизации за счет присоединения свободной аминогруппы по связи C=N с образованием тетрагидроимидазольного или гексагидропиримидинового цикла полупродукта **C2**. Последний претерпевает еще одну внутримолекулярную циклизацию за счет конденсации одной из групп NH азацикла со сложноэфирным фрагментом, сопровождающейся элиминированием этанола и приводящей к целевому гетероциклу **2.17**, **2.19** или **2.21**.

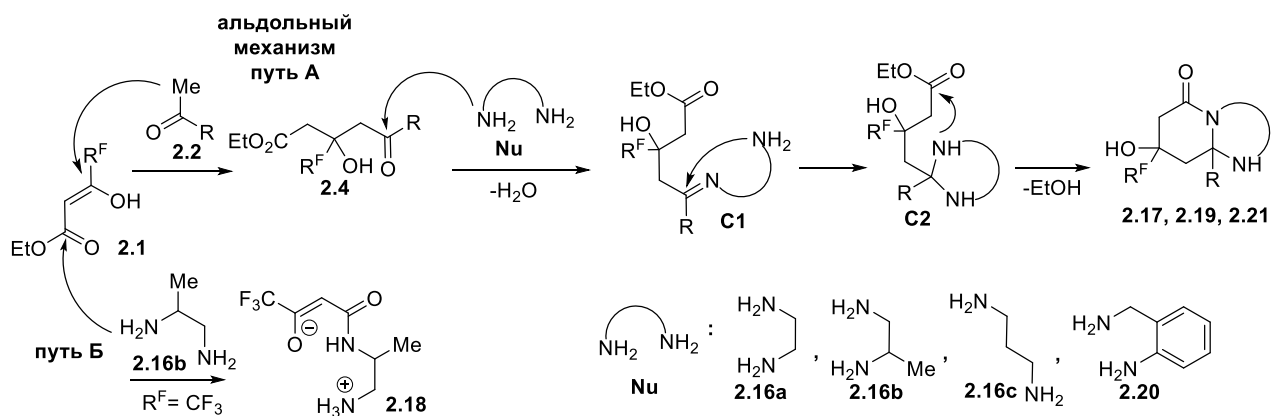


Схема 2.24

Очевидно, в случае производных диамина **2.20** NH-группа бензильного фрагмента полупродуктов **C2** имеет более высокую нуклеофильность, чем анилиновая, поэтому циклизация проходит региоспецифично по этому центру, приводя к образованию только линейного региоизомера **2.21**.

При использовании 1,2-диаминопропана **2.16b** помимо ожидаемого бициклического продукта **2.17b**, выделен амид **2.18** (Схема 2.25, путь Б), формирование которого, вероятно, происходило путем взаимодействия аминогруппы **2.16b** по сложноэфирному фрагменту оксоэфира **2.1** без участия метилкетона **2.2**. Очевидно, такой путь становится реализуемым благодаря увеличению основности NH<sub>2</sub>-группы диамина **2.16b** из-за влияния соседней электронодонорной метильной группы. И этот путь можно считать побочным, поскольку попытки зациклизовать амид **2.18** в целевой бицикл **2.17b** были непродуктивными.

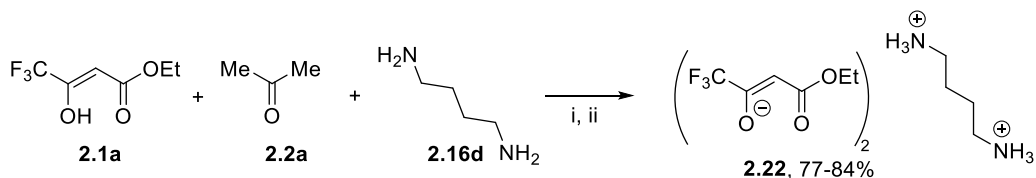
Анализ пространственной структуры гетероциклических продуктов **2.17**, **2.19** и **2.21** позволил сделать вывод, что введение метилкетонов **2.2a–f** с более длинными или объемными заместителями в циклизацию с 3-оксоэфирами **2.1** и диаминами **2.16a–f**, **2.20** увеличивает стереоселективность реакции, возможно, из-за образования термодинамически более выгодного диастереомера.

#### *Реакции с 1,4-, 1,6- и 1,8-диаминоалканами: синтез бис-аминоциклогексенонов*

Далее в реакции с ТФАУЭ **2.1a** и ацетоном **2.2a** были введены диамины, имеющие более длинную алифатическую цепь – 1,4-диаминобутан **2.16d**, 1,6-диаминогексан **2.16e** и

1,8-диаминооктан **2.16f**. При этом можно было ожидать формирования бициклов: октагидропиридо[1,2-*a*]дiazепинона, декагидропиридо[1,2-*a*]дiazонинона, додекагидропиридо[1,2-*a*]дiazациклоундецинона и / или *бис*-аминоциклогексенонов.

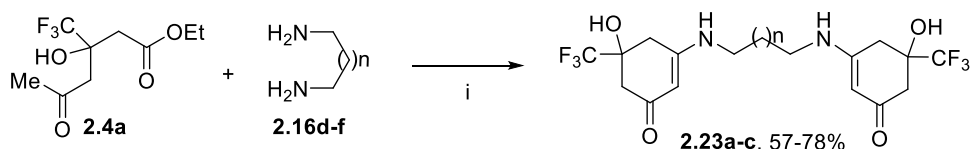
Оказалось, что при замене 1,3-диаминопропана **2.16с** на более длинный 1,4-диаминобутан **2.16d** в трехкомпонентной реакции с эфиром **2.1a** и ацетоном **2.2a** основным продуктом независимо от условий становится аммониевая соль **2.22** (Схема 2.26), которая образовывалась из амина **2.16d** и 3-оксоэфира **2.1a** без участия метилкетонной компоненты **2.2a**.



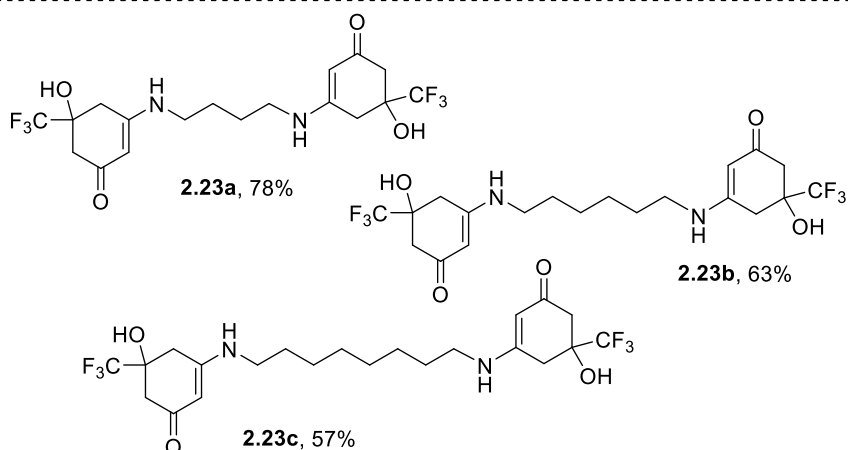
Условия: i. 1,4-диоксан, 25 °С; ii. безвод. EtOH, цеолиты, 25 °С.

### Схема 2.26

Однако благодаря двухкомпонентному подходу из альдоля **2.4a** в реакциях с 1,4-диаминобутаном **2.16d** и его аналогами: 1,6-диаминогексаном **2.16e** и 1,8-диаминооктаном **2.16f**, получены *бис*-аминоциклогексеноны **2.23a–с** (Схема 2.27). Образования ожидаемых бициклических гетероциклов не наблюдалось, хотя взаимодействие альдоля **2.4a** с 1,3-диаминопропаном **2.16с** приводит к гетероциклу **2.19a** (см. схему 2.22).



2.16: n = 2 (d), 4 (e), 6 (f). Условия: i. безвод. EtOH, цеолиты, 25 °С.



### Схема 2.27

Очевидно, что при образовании карбоциклов **2.23a–с** диамины **2.16d–f** реагируют как моноамины по механизму, описанному ранее (Схема 2.17).

В ИК-спектрах соединений **2.23a–c** присутствуют полосы поглощения колебаний amino- и гидроксифункций в области  $\nu$  3225–3263  $\text{см}^{-1}$ . Поскольку структура бисциклогексенонов **2.23a–c** симметрична, они имеют один набор сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ . Протонный спектр содержит сигналы метиленовых протонов H6 и H4 в виде двух дублетов в области  $\delta_{\text{H}} \sim 2.25\text{--}2.47$  м.д. и  $\delta_{\text{H}} \sim 2.46\text{--}2.71$  м.д., дублетный сигнал метиновоего протона H2 при  $\delta_{\text{H}} \sim 4.87\text{--}4.92$  м.д., а также синглетный сигнал гидроксильной группы в области  $\delta_{\text{H}} \sim 6.22\text{--}6.24$  м.д. Сигнал их аминогруппы наблюдается в виде триплета ( $\delta_{\text{H}} \sim 7.19\text{--}7.21$  м.д.), что свидетельствует о ее соседстве с метиленовым фрагментом. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  имеются квартетные сигналы атомов углерода C5 ( $\delta_{\text{C}} 72.3$  м.д.) и  $\text{CF}_3$ -группы ( $\delta_{\text{C}} 125.8$  м.д.), сигналы  $\text{sp}^2$ -гибридизованных атомов углерода C2 и C3 при  $\delta_{\text{C}} \sim 93.3\text{--}93.5$  м.д. и  $\delta_{\text{C}} 159.4$  м.д., соответственно, а также слабополярный сигнал карбонильного атома C1 при  $\delta_{\text{C}} \sim 189.0\text{--}189.1$  м.д. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  содержит синглетный сигнал трифторметильной группы в области  $\delta_{\text{CF}_3} \sim 80.36\text{--}80.37$  м.д.

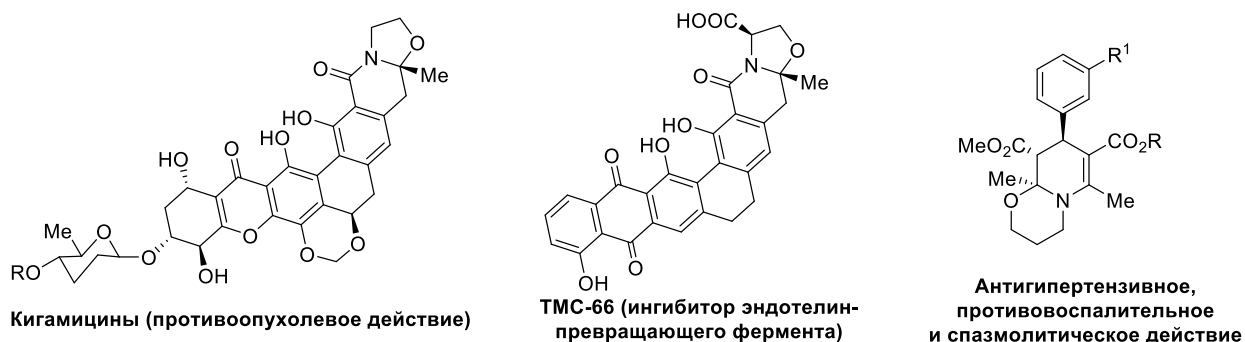
Резюмируя результаты, представленные в разделе 2.1.3, можно заключить, что реакции полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1** и метилкетонов **2.2** с 1,2- и 1,3-диаминами **2.16**, **2.20** являются новым синтетическим подходом к получению гетероаннелированных пиридонов, таких как гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-оны **2.17**, октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-оны **2.19** и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-оны **2.21**. При этом реакции с 2-(аминометил)анилином **2.20** протекают хемо- и региоспецифично, но стереоселективность превращений с 1,2- и 1,3-диаминами **2.16a–f** и **2.20** зависит от длины полифторалкильного и алкильного заместителей в 3-оксоэфирном и метилкетонном реагентах, соответственно. Очевидно, что варьирование 1,2- и 1,3-диаминной компоненты позволяет изменять тип пяти- и шестичленного азацикла, аннелированного с пиридоновым кольцом. Показано, что эти трехкомпонентные превращения реализуются по альдольному механизму. Однако, диамины, имеющие цепь из четырех и более метиленовых групп, не вступают в трехкомпонентные превращения, но с альдолом **2.4a** они реагируют как моноамины с образованием бисциклогексенонов **2.23**, связанных алифатическим линкером. Установлено, что найденные трехкомпонентные циклизации характерны только для полифторалкил-3-оксоэфиров.

#### **2.1.4 Реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и метилкетонов с аминспиртами: синтез пиридоаннелированных оксазациклов и циклогексенонов, функционализированных аминспиртовым фрагментом**

Далее исследована трехкомпонентная циклизация полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1a,c,e** и метилкетонов **2.2a–f** с 1,2- и 1,3-аминспиртами **2.24a–e**. Аминспирты содержат в своей структуре два неэквивалентных реакционных центра, благодаря чему они способны

реагировать как *N,O*-динуклеофилы, формируя бициклические оксазолопиридины или пиридооксазины, или как *N*-мононуклеофилы, генерируя циклогексеноновый каркас.

Отметим, что оксазолопиперидиновый фрагмент присутствует в структуре природных биоактивных соединений, например, кигамицинов А–Е, обладающих противоопухолевым действием [242, 243], алкалоидов зоантаминового типа с антитромбоцитарной активностью [244], аклидиномицинов А и В – антибиотиков нафтиридиномицинового ряда [245], ТМС-66 (класс бензо[*a*]нафтаценхинона) – ингибитора эндотелинпревращающего фермента [246]. Среди оксазолопиперидинов и пиридооксазинов также найдены вещества с антигипертензивной активностью, противовоспалительным и спазмолитическим действием [247, 248, 249] (Рисунок 2.11).



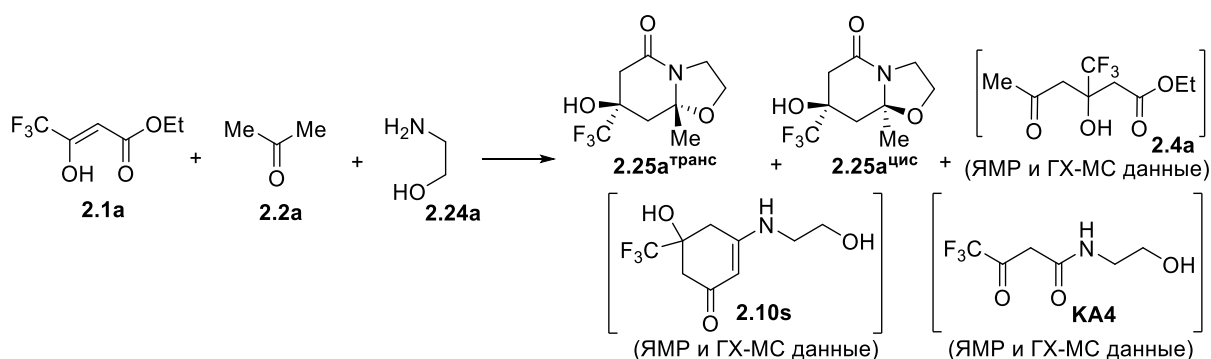
**Рисунок 2.11** – Структура биоактивных соединений на основе оксазолопиридинов или пиридооксазинов

Кроме того, эти соединения используются в качестве промежуточных продуктов для синтеза биоактивных алкалоидов, например, (*R*)-(-)-кониина, (-)-анабазина, (-)-соленопсина А, (±)-адалинина [250–252], а также широкого круга других оптически чистых карбо- и гетероциклов [253, 254].

По литературным данным синтез гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридинов и гексагидропиридо[2,1-*b*]оксазинов основан на двухкомпонентной циклизации 1,2- и 1,3-аминоспиртов с кислотами, содержащими кетонную [255–259] или альдегидную [260–262] группу в положении С5 [263]. Введение глутарового ангидрида вместо кислот в конденсации с аминспиртами осложняется необходимостью дальнейшего восстановления [264, 265]. В результате четырехкомпонентной реакции бутеновой кислоты, 1,2- или 1,3-аминоспирта и газообразных СО и Н<sub>2</sub> формируется каркас гексагидрооксазоло(азино)пиридинона [266, 267]. Оксазолопиперидиноны синтезировали также конденсацией Ser-OMe и 3-(5-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил)пропаналя [268] или циклизацией 2,4-диметил-4-(3-оксо-1-фенилбутил)-1,3-оксазол-5(4*H*)-она с аланином [269]. В литературе описан единственный пример синтеза 3-фенил-8а-(трифторметил)гексагидро-5*H*-[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-она на основе взаимодействия 6,6,6-трифтор-5-оксогексановой кислоты с (*S*)-(+)-фенилглицином [270].

**Реакции с 2-аминоэтанолом: синтез гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-5-онов и аминциклогекс-2-ен-1-онов**

Сначала была исследована реакция ТФАУЭ **2.1a** и ацетона **2.2a** с 2-аминоэтанолом **2.24a** (Схема 2.28) и выполнена оптимизация реакционных условий на ее примере (Таблица 2.6) [271]. Мониторинг реакции с использованием спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  показал, что формируется три продукта: два гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридин-5-она **2.25a<sup>цис</sup>** и **2.25a<sup>транс</sup>**, и циклогекс-2-ен-1-он **2.10s** в качестве минорного продукта. Все эти соединения можно идентифицировать по определенным химическим сдвигам в виде синглетных сигналов  $\text{CF}_3$ -групп (**2.25a<sup>цис</sup>** при 79.73 м.д., **2.25a<sup>транс</sup>** при 80.79 м.д. и **2.10s** при 80.38 м.д.). Кроме того, в реакционной смеси присутствуют непрореагировавший оксоэфир **2.1a**, альдоль **2.4a** и незначительное количество кетоамида **КА4**, которые были идентифицированы и на основании данных ГХ-МС.



**Схема 2.28**

**Таблица 2.6 – Оптимизация условий реакции ТФАУЭ **2.1a**, ацетона **2.2a** и 2-аминоэтанола **2.24a****

№ опыта	Условия <sup>a</sup>	Время, дни	Состав реакционной смеси (сдвиг в спектре ЯМР $^{19}\text{F}$ ), [%] <sup>b</sup>						
			<b>2.1a<sup>d</sup></b> ( $\delta$ 88.54 м.д.)	<b>2.4a</b> ( $\delta$ 81.94 м.д.)	<b>2.25a<sup>транс</sup></b> ( $\delta$ 79.73 м.д.)	<b>2.25a<sup>цис</sup></b> ( $\delta$ 80.79 м.д.)	<b>2.10s</b> ( $\delta$ 80.38 м.д.)	<b>КА4</b> ( $\delta$ 82.23 м.д.)	Другие комп. <sup>e</sup>
1	MeCN	3	2	3	55	32	3	5	–
2	ТГФ	3	9	1	61	25	2	2	–
3	1,4-диоксан	3	4	5	<b>80</b>	9	следы	2	–
4	EtOH (безвод.)	3	6	4	40	<b>35</b>	7	3	5
5	EtOH (безвод.), цеолиты <sup>c</sup>	3	9	6	33	25	8	9	10

<sup>a</sup>Реакции проводили с **2.1a** (1 ммоль), **2.2a** (1 ммоль) и **2.24a** (1 ммоль) в 2 мл растворителя при 25 °С. <sup>b</sup>Определено на основании анализа смеси методом спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ . <sup>c</sup>Добавка цеолитов (молекулярные сита 3Å) 350 мг. <sup>d</sup>Непрореагировавший остаток эфира **2.1a**. <sup>e</sup>Продукты, которые не удалось идентифицировать.

Реакция в ацетонитриле протекала с высоким общим выходом, но диастереоселективность в этих превращениях была низкой (Таблица 2.6, строка 1). Оказалось, что в апротонных малополярных растворителях (ТГФ, 1,4-диоксан) достигается высокая конверсия исходных реагентов (Таблица 2.6, строки 2, 3), а в 1,4-диоксане реакция протекает еще и с высокой диастереоселективностью, образуя преимущественно один бицикл **2.25a<sup>транс</sup>**.

Во всех этих условиях образование циклогексенона **2.10s** наблюдается только в следовых количествах. Для эффективного образования циклогексенонов в аналогичном трехкомпонентном синтезе предложено проводить реакцию в безводном этаноле с цеолитами (Схема 2.9). Однако даже в этих условиях не удалось получить продукт **2.10s** с приемлемым выходом (Таблица 2.6, строки 4, 5). По спектру ЯМР <sup>19</sup>F его образование зарегистрировано только с выходом 8% (Таблица 2.6, строка 5). Попытки выделить циклогексенон **2.10s** как индивидуальное соединение не увенчались успехом. Вместо этого оказалось, что доля *цис*-изомера **2.25a<sup>цис</sup>** в безводном этаноле значительно увеличивается. Следует отметить, что трехкомпонентная циклизация эфира **2.1a**, ацетона **2.2a** с аминоэтанолом **2.24a** была чувствительна к нагреванию, поскольку в этих условиях происходило осмоление реакционной массы.

Таким образом, для региоселективного получения *транс*-изомеров гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-онов **2.25<sup>транс</sup>** реакции эфиров **2.1** с метилкетонами **2.2** и аминоэтанолом **2.24a** лучше проводить в 1,4-диоксане при комнатной температуре, тогда как *цис*-изомеры **2.25<sup>цис</sup>** могут быть выделены из реакций в безводном этаноле.

Как и ожидалось, использование 2-бутанона **2.2b** и 2-гексанона **2.2c** вместо ацетона **2.2a** в трехкомпонентной реакции ТФАУЭ **2.1a** с 2-аминоэтанолом **2.24a** в 1,4-диоксане привело к образованию *транс*-диастереомеров бициклов **2.25b<sup>транс</sup>**, **2.25c<sup>транс</sup>** (Схема 2.29). *Цис*-изомеры **2.25b<sup>цис</sup>**, **2.25c<sup>цис</sup>** были выделены из смеси изомеров, образующихся в приблизительно равных соотношениях в этаноле. *Цис*- и *транс*-диастереомеры **2.25** разделяли дробной кристаллизацией или колоночной хроматографией. Оксазолопиридин **2.25b<sup>цис</sup>** был выделен в смеси с **2.25b<sup>транс</sup>** в соотношении ~ 40:60 %, поскольку не удалось найти условия для его выделения как индивидуального соединения.

Исключением была реакция с 3-метил-2-бутаноном **2.2d**, в которой два диастереомера оксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-она **2.25d** образуется даже в 1,4-диоксане [272] (Схема 2.29). Кроме того, в отличие от алкилметилкетонов **2.2a–c**, трехкомпонентная реакция ацетофенона **2.2f** с 3-оксоэфиром **2.1a** и 2-аминоэтанолом **2.24a** даже в этаноле приводит к одному *цис*-диастереомеру гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-она **2.25e<sup>цис</sup>**. Повышение стереоселективности этой реакции может быть связано с наличием объемного фенильного заместителя, который играет роль конформационного якоря.

Далее обнаружено, что замена ТФАУЭ **2.1a** на дифторметил- и пентафторэтилсодержащие 3-оксоэфиры **2.1e,c** в реакции с ацетоном **2.2a** и аминоэтанолом **2.24a** в 1,4-диоксане дает *транс*-диастереомеры бициклов **2.25f<sup>транс</sup>** и **2.25g<sup>транс</sup>** (Схема 2.29), но с более низкими выходами по сравнению с реакциями трифторметильного аналога **2.1a**. Проведение этих реакций в этаноле привело к значительному осмолению реакционной массы. Только из реакции пентафторэтилзамещенного эфира **2.1c** удалось выделить *цис*-изомер **2.25g<sup>цис</sup>** в смеси 38:62 % с *транс*-изомером **2.25g<sup>транс</sup>**.

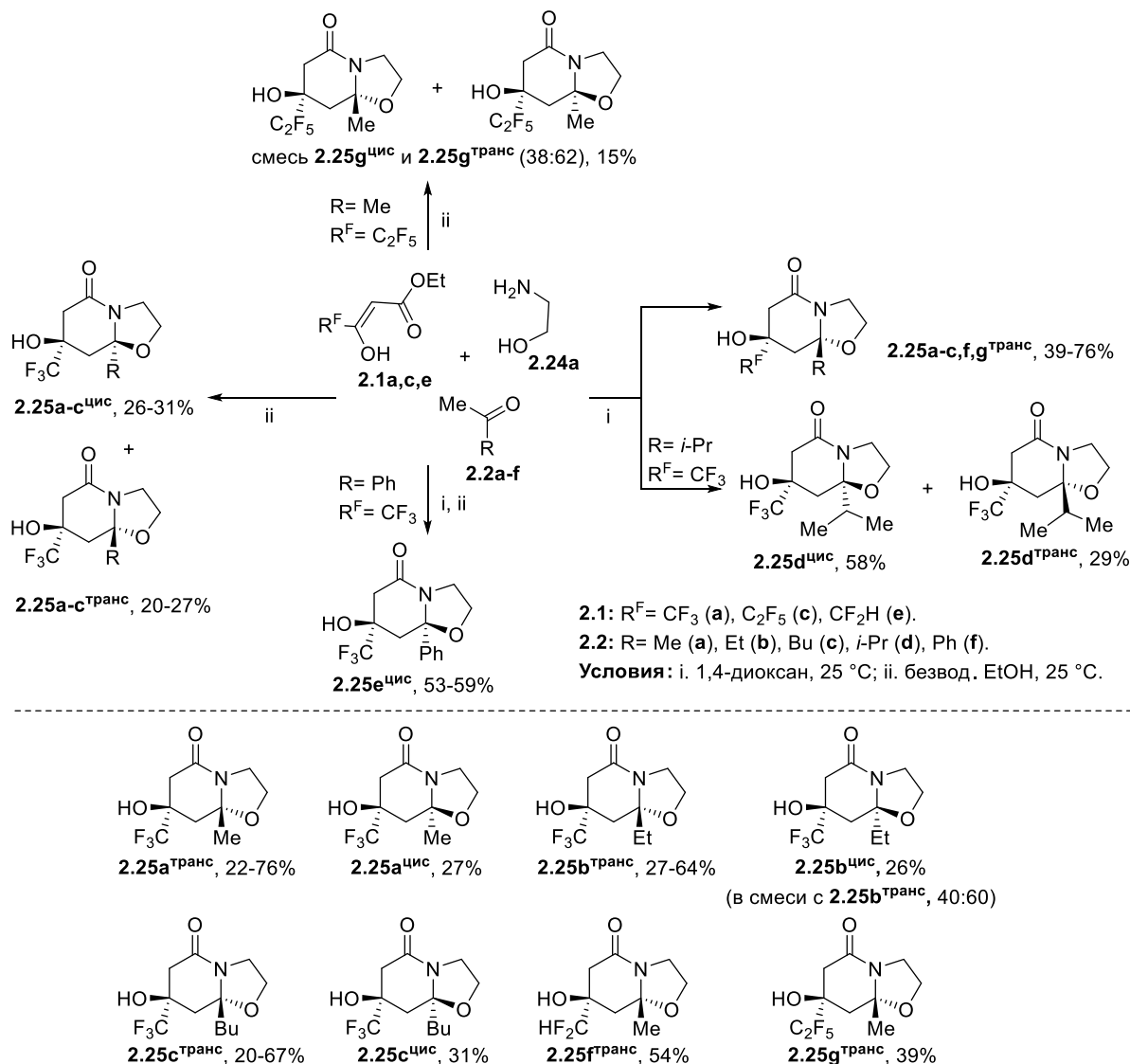


Схема 2.29

Нам не удалось выделить циклогексенон **2.10s** в виде индивидуального вещества из трехкомпонентной реакции ТФАУЭ **2.1a** с ацетоном **2.2a** и аминоэтанолом **2.24a** (Схема 2.28), поэтому была выполнена попытка его синтеза в безводном этаноле с цеолитами посредством двухкомпонентной реакции аминоэтанола **2.24a** и альдоля **2.4a**. Однако и в этих условиях циклогексенон **2.10s** образовывался в небольшом количестве вместе с гетероциклами **2.25a<sup>цис</sup>** и **2.25a<sup>транс</sup>**, поэтому выделить его не удалось (Схема 2.30). Тем не менее аналогичная реакция

этилзамещенного альдоля **2.4b**, полученного из эфира **2.1a** с метилкетонем **2.2b**, с 2-аминоэтанолом **2.24a** позволила выделить циклогексенон **2.14k** из смеси с оксазоло[3,2-*a*]-пиридин-5-оном **2.25b<sup>транс</sup>**. Стоит отметить, что гетероциклы **2.25a<sup>транс</sup>**, **2.25b<sup>транс</sup>** были получены из альдолей **2.4a,b** в этаноле, хотя и с более низкими выходами по сравнению с трехкомпонентным синтезом.

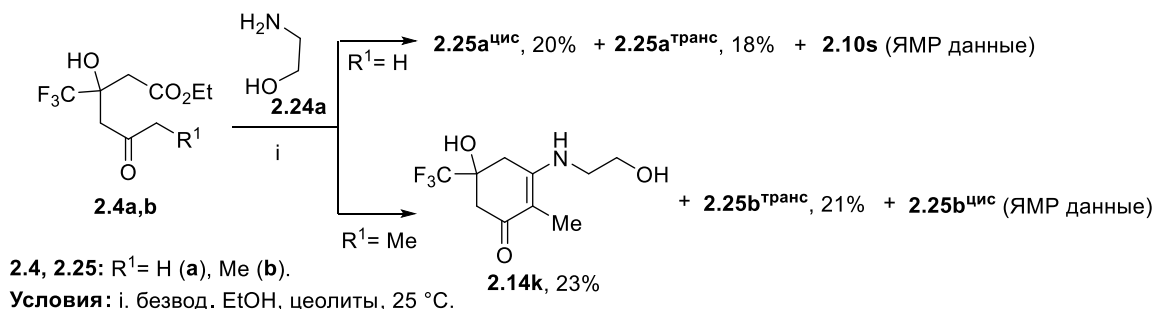


Схема 2.30

Как и в предыдущих разделах (Схемы 2.5, 2.16, 2.23), была изучена трехкомпонентная реакция АУЭ с ацетоном **2.2a** и аминоэтанолом **2.24a** (Схема 2.31). Анализируя реакционную массу методом ГХ-МС установлено, что основным продуктом является аминоенэфир **AE5**, описанный ранее в работе [273], при этом оксазоло[3,2-*a*]пиридинона типа **2.25** зафиксировано не было.

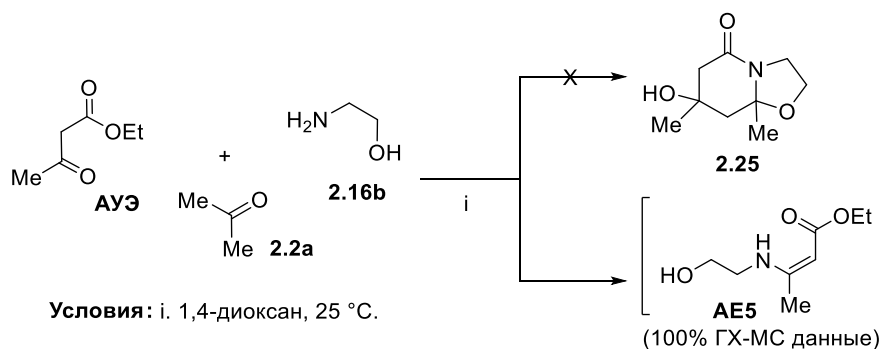


Схема 2.31

### Реакции с 3-амино-1-пропанолом: синтез гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-онов и аминоциклогекс-2-ен-1-онов

Далее изучены различные реакционные условия и для трехкомпонентных превращений эфира **2.1a** и ацетона **2.2a** с 3-амино-1-пропанолом **2.24b**. Найдено, что в отличие от взаимодействий с аминоэтанолом **2.24a**, трехкомпонентная циклизация с 3-амино-1-пропанолом **2.24b** (Схема 2.32) в апротонных растворителях проходит диастереоселективно с образованием гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-она **2.26a<sup>транс</sup>**, при этом **2.26a<sup>цис</sup>** формировался в небольших количествах, либо совсем не образовывался (Таблица 2.7, строки 1–4). За ходом реакций наблюдали с помощью ГХ-МС и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. Оказалось, что как и в реакциях с аминоэтанолом **2.24a** (Схема 2.28), в реакционной массе присутствовал



непрореагировавший оксоэфир **2.1a**, альдоль **2.4a** и кетоамид **КА5**. Наиболее высокие выходы гетероцикла **2.26a<sup>транс</sup>** были достигнуты в ТГФ и 1,4-диоксане (Таблица 2.7, строки 2–4), однако селективность реакции оказалась выше в 1,4-диоксане. Более длительное выдерживание реакции в 1,4-диоксане (Таблица 2.7, строка 7) привело к увеличению выхода **2.26a<sup>транс</sup>** до 73%, а ее нагревание при 60 °С (Таблица 2.7, строка 8) сопровождалось увеличением количества кетоамида **КА5**. Отличительной чертой циклизаций с 3-амино-1-пропанолом **2.24b** в безводном этаноле стало формирование аминокциклогексенона **2.10t** в существенно большем количестве, поэтому его удалось выделить (Таблица 2.7, строки 5, 6). По данным спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F все три продукта можно идентифицировать по синглетным сигналам их CF<sub>3</sub> групп (**2.26a<sup>транс</sup>** при 79.76 м.д., **2.26a<sup>цис</sup>** при 80.21 м.д. и **2.10t** при 80.38 м.д.). Отметим, что превращения с аминоспиртом **2.24b** протекали дольше (7–12 дней) и приводили к умеренным выходам продукта при неполной конверсии исходного оксоэфира **2.1a**. Добавление триэтиламина в качестве катализатора не привело к увеличению скорости реакции и выхода продуктов (Таблица 2.7, строки 4, 6). Таким образом, для синтеза пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-онов **2.26** был выбран 1,4-диоксан, а для аминокциклогексенонов **2.10**, **2.14** – безводный этанол с цеолитами.

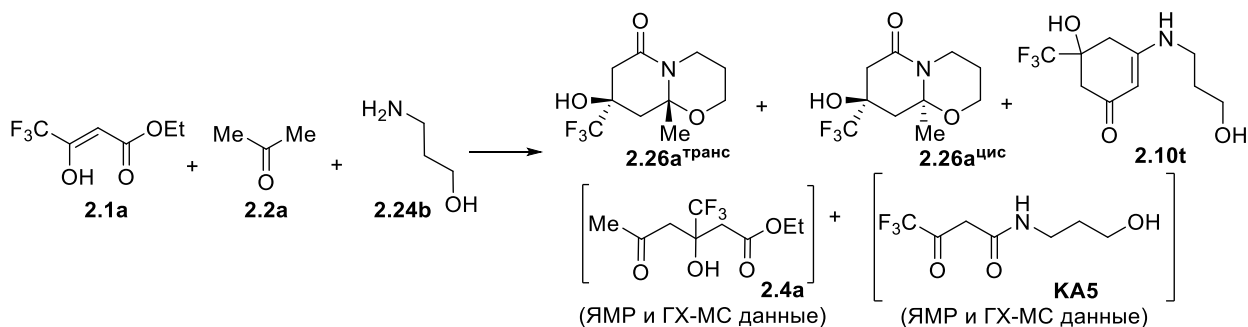


Схема 2.32

Таблица 2.7 – Оптимизация условий реакции ТФАУЭ **2.1a**, ацетона **2.2a** и 3-амино-1-пропанола **2.24b**

№ опыта	Условия <sup>a</sup>	Т, °С	Время	Состав реакционной смеси (сдвиг в спектре ЯМР <sup>19</sup> F), [%] <sup>b</sup>						
				<b>2.1a<sup>e</sup></b>	<b>2.4a</b>	<b>2.26a<sup>транс</sup></b>	<b>2.26a<sup>цис</sup></b>	<b>2.10t</b>	<b>КА 5</b>	Другие комп <sup>f</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	MeCN	25	10 д	17	9	27	8	6	25	8
2	ТГФ	25	10 д	8	7	60	следы	7	–	18
3	1,4-диоксан	25	10 д	10	22	58	следы	следы	10	–
4	1,4-диоксан, NEt <sub>3</sub> <sup>c</sup>	25	7 д	9	13	50	–	3	20	5

## Окончание таблицы 2.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
5	EtOH (безвод.), цеолиты <sup>d</sup>	25	10 д	12	9	8	4	53	3	11
6	EtOH (безвод.), NEt <sub>3</sub> <sup>c</sup> , цеолиты <sup>d</sup>	25	7 д	21	3	9	–	51	4	12
7	1,4-диоксан	25	12 д	5	10	73	следы	следы	12	–
8	1,4-диоксан	60	17 ч	12	16	39	–	6	21	6

<sup>a</sup>Реакции проводили с **2.1a** (1 ммоль), **2.2a** (1 ммоль) и **2.24b** (1 ммоль) в 2 мл растворителя. <sup>b</sup>Определено на основании анализа смеси методом спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F: эфир **2.1a** ( $\delta_{CF_3}$  88.54 м.д.), альдоль **2.4a** ( $\delta_{CF_3}$  81.94 м.д.), **2.26a<sup>транс</sup>** ( $\delta_{CF_3}$  79.76 м.д.), **2.26a<sup>цис</sup>** ( $\delta_{CF_3}$  80.21 м.д.), **2.10t** ( $\delta_{CF_3}$  80.38 м.д.), кетоамид **КА5** ( $\delta_{CF_3}$  82.20 м.д.). <sup>c</sup>Эквивалент NEt<sub>3</sub> (0.1 ммоль). <sup>d</sup>Добавка цеолитов (молекулярные сита 3Å) 350 мг. <sup>e</sup>Непрореагировавший остаток эфира **2.1a**. <sup>f</sup>Продукты, которые не удалось идентифицировать.

Ряд гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-онов **2.26a–d** в виде *транс*-диастереомеров синтезирован в результате превращений ТФАУЭ **2.1a** с метилкетонами **2.2a–c,f** и 3-амино-1-пропанолом **2.24b** в 1,4-диоксане (Схема 2.33). Введение 3-оксоэфиров **2.1e,c**, содержащих дифторметильный и пентафторэтильный заместители, в циклизации с ацетоном **2.2a** и аминокпропанолом **2.24b** позволило получить пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-оны **2.26e<sup>транс</sup>** и **2.26f<sup>транс</sup>**, но с небольшим выходом.

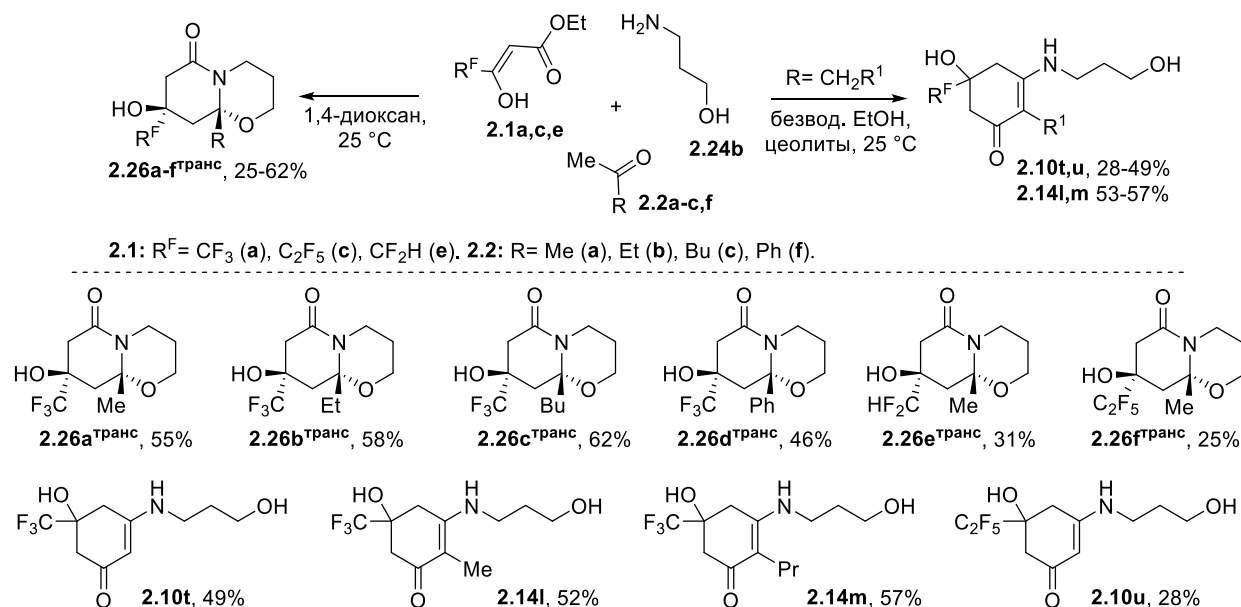
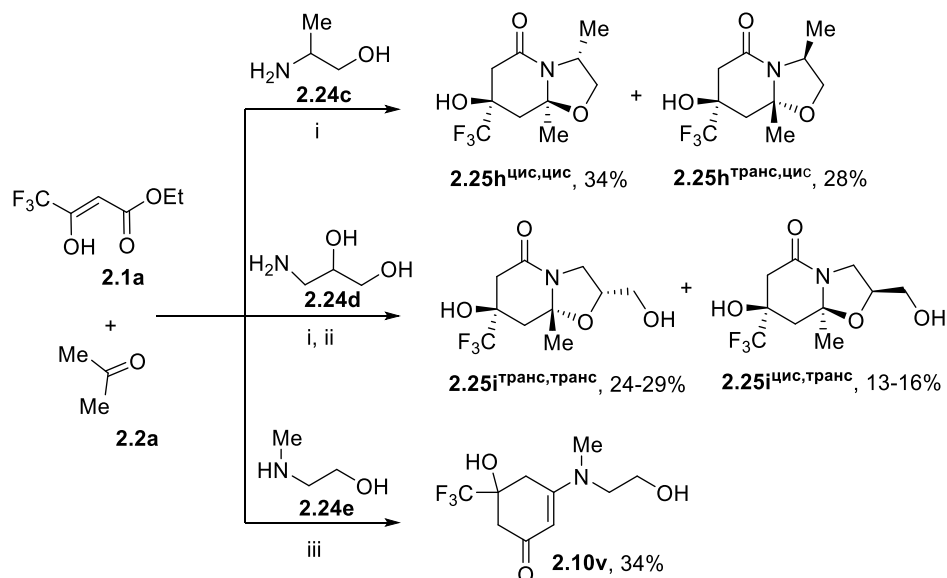


Схема 2.33

В реакциях ТФАУЭ **2.1a** и метилкетонов **2.2a–c** с 3-амино-1-пропанолом **2.24b**, проведенных в безводном этаноле с цеолитами, получены аминокциклогексеноны **2.10t** и **2.14l,m** (Схема 2.33). Циклизация пентафторэтилзамещенного оксоэфира **2.1c** и ацетона **2.2a** с аминокпропанолом **2.24b** в аналогичных условиях привела к карбоциклу **2.10u**.

В исследуемые трехкомпонентные реакции также вводили аминоспирты **2.24с–е** с различными заместителями, которые могли бы повлиять на результат этих превращений. Обнаружено, что использование ( $\pm$ )-2-амино-1-пропанола **2.24с** в реакции с эфиром **2.1а** и ацетоном **2.2а** в 1,4-диоксане приводит к образованию *цис,цис*- и *транс,цис*-диастереомеров гетероцикла **2.25h** (Схема 2.34). Очевидно, что метильный заместитель в аминоэтаноле **2.24с** влияет на конформацию образующегося бицикла **2.25h**.



Условия: i. 1,4-диоксан, 25 °С; ii. безвод. EtOH, 25 °С; iii. безвод. EtOH, цеолиты, 25 °С.

Схема 2.34

( $\pm$ )-3-Амино-1,2-пропандиол **2.24d** может реагировать с эфиром **2.1а** и ацетоном **2.2а** как аминоэтанол **2.24а** с образованием гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-она и/или как 3-аминопропанол **2.24b** с формированием гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-она. Однако независимо от условий реакции были получены два *транс,транс*- и *цис,транс*-диастереомера гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-она **2.25i** (Схема 2.34). Такой ход реакции может быть предпочтительным из-за образования термодинамически более выгодного пятичленного цикла по сравнению с шестичленным.

При использовании 2-(метиламино)этанола **2.24е** в качестве аминоспиртовой компоненты в реакции с 3-оксоэфиром **2.1а** и ацетоном **2.2а** было возможно образование только циклогексенона **2.10v** (Схема 2.34), так как в этом случае атом азота не имеет возможности выступать в роли узлового центра при формировании бицикла.

**Строение гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-онов 2.25, гексагидропиридо[2,1-*b*]-[1,3]оксазин-6-онов 2.26 и аминокетоненов 2.10, 2.14**

Строение всех синтезированных соединений подтверждено методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и элементным анализом.

ИК-спектры оксазоло[3,2-*a*]пиридинов **2.25a–i** и пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазинов **2.26a–f** содержат полосы поглощения колебаний гидроксильной группы в области  $\nu$  3145–3453  $\text{cm}^{-1}$  и карбонильной группы в области  $\nu$  1615–1665  $\text{cm}^{-1}$ .

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  оксазоло[3,2-*a*]пиридинов **2.25a–i** (пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазинов **2.26a–f**) (ДМСО-*d*<sub>6</sub>) характеризуются сигналами метиленовых протонов Н8(9) и Н6(7) при  $\delta_{\text{H}} \sim 1.70$ –2.64 м.д. и 2.32–2.88 м.д., соответственно. Характер сигналов метиленовых протонов Н8(9) и Н6(7) имеет преимущественно дублетную природу и в зависимости от диастереомерного строения может проявляться в виде дублета, дублета дублетов, АВ системы, за исключением оксазоло[3,2-*a*]пиридинов **2.25b–d<sup>транс</sup>**, у которых протоны Н6 вырождаются в синглетный сигнал. Синглетный сигнал гидроксигруппы в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  гетероциклов **2.25a–i** и **2.26a–f** наблюдается при  $\delta_{\text{H}} \sim 5.79$ –6.67 м.д. В протонных спектрах 3-метилзамещенных оксазоло[3,2-*a*]пиридинов **2.25h** присутствует дублетный сигнал метильной группы при  $\delta_{\text{H}} \sim 1.26$ –1.27 м.д., а 2-гидроксиметилзамещенных **2.25i** – дополнительный триплетный сигнал гидроксильной группы в области  $\delta_{\text{H}} \sim 4.70$ –4.78 м.д.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  оксазоло[3,2-*a*]пиридинов **2.25a–i** (пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазинов **2.26a–f**) содержат сигнал узлового атома углерода С8а(9а) в области  $\delta_{\text{C}} \sim 85.2$ –95.4 м.д. и сигнал карбонильного атома углерода С5 при  $\delta_{\text{C}} \sim 163.2$ –166.2 м.д. Квартетные сигналы атомов углерода С7(8) и CF<sub>3</sub>-группы соединений **2.25a–e, h, i** и **2.26a–d** резонируют при  $\delta_{\text{C}} \sim 125.1$ –126.1 м.д. и  $\delta_{\text{C}} \sim 68.5$ –71.9 м.д., соответственно.

Спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$  оксазоло[3,2-*a*]пиридинов **2.25a–e<sup>цис</sup>**, **2.25h<sup>цис, цис</sup>** и **2.25i<sup>цис, транс</sup>** содержат сигнал трифторметильной группы в более слабом поле ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 80.65$ –80.84 м.д.) по сравнению с сигналами изомеров **2.25a–d<sup>транс</sup>**, **2.25h<sup>транс, цис</sup>** и **2.25i<sup>транс, транс</sup>** ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 79.60$ –80.13 м.д.). Синглетный сигнал CF<sub>3</sub>-группы *транс*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазинов **2.26a–d** резонирует в области  $\delta_{\text{CF}_3} \sim 79.76$ –80.00 м.д. В спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  HCF<sub>2</sub>-содержащих оксазоло[3,2-*a*]пиридинона **2.25f** и пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазинона **2.26e** наблюдаются сигналы АВ системы дифторметильной группы в области  $\delta_{\text{F}} \sim 29.31$ –30.21 м.д., тогда как C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>-замещенные оксазоло[3,2-*a*]пиридинон **2.25g** и пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазинон **2.26f** содержат сигналы CF<sub>2</sub>-группы в виде АВ системы в области  $\delta_{\text{F}} \sim 38.00$ –39.26 м.д. и синглетный сигнал CF<sub>3</sub>-группы при  $\delta_{\text{F}} \sim 85.15$ –85.35 м.д.

Применение 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и HMBC экспериментов позволило провести полную корреляцию сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Относительную конфигурацию заместителей в стереоцентрах определяли гомоядерными экспериментами 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY.

В спектрах NOESY для всех *транс*-изомеров структур **2.25** и **2.26** между протоном ОН-группы и протонами заместителя при узловом атоме углерода присутствует кросс-пик, который является подтверждением *транс*-расположения гидроксильной группы и кислорода

оксазинового цикла. В спектрах *цис*-изомеров кросс-пик (ОН, R) отсутствует, относительная конфигурация установлена на основании совокупности других корреляций ЯЭО.

Некоторые диагностические особенности *цис*- и *транс*-конфигурации установлены с помощью анализа спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  изомеров гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-онов **2.25**. В их спектрах  $^1\text{H}$  наиболее существенные отличия связаны с величиной неэквивалентности ( $\Delta_{6\text{AB}}$ ) диастереотопных протонов при C6 и величиной геминальной константы между ними ( $^2J_{6\text{AB}}$ ). *Цис*-изомеры **2.25<sup>цис</sup>** характеризуются значением  $\Delta_{6\text{AB}} = 0.33\text{--}0.48$  м.д., тогда как в *транс*-изомерах значение  $\Delta_{6\text{AB}} < 0.07$  м.д. вплоть до вырождения АВ системы в спиновую систему  $A_2$  ( $\Delta_{6\text{AB}} = 0$ ). Кроме того, константа  $^2J_{6\text{AB}}$  при переходе от *цис*-к *транс*-изомерам возрастает по абсолютной величине с 15 до 17.8 Гц.

Наличие дальнего спин-спинового взаимодействия между протонами метиленовых групп пиридинового цикла в соединениях **2.25** и **2.26** с характерным значением константы  $^4J_{\text{HH}} = 1.3\text{--}3.5$  Гц свидетельствует о псевдоэкваториальном расположении взаимодействующих протонов. Идентификация аксиальных и экваториальных протонов была использована при анализе 2D NOESY спектров и определении относительной конфигурации.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  циклогексенонов **2.10t-v**, **2.14k-m** наблюдаются сигналы диастереотопных метиленовых протонов H6 ( $\delta_{\text{H}} \sim 2.25\text{--}2.50$  м.д.) и H4 ( $\delta_{\text{H}} \sim 2.48\text{--}2.77$  м.д.), которые имеют дублетную природу и резонируют в виде дублета, дублета дублетов или АВ системы. Все циклогексеноны содержат триплетный сигнал гидроксильной группы алкильного фрагмента при  $\delta_{\text{H}} \sim 4.51\text{--}4.83$  м.д. и синглетный сигнал гидроксигруппы при атоме углерода C5 в области  $\delta_{\text{H}} \sim 6.12\text{--}6.35$  м.д. Для карбоциклов **2.10t,u**, **2.14k-m** наблюдается триплетный сигнал NH-группы при  $\delta_{\text{H}} \sim 6.34\text{--}7.23$  м.д., тогда как для *N*-метилзамещенного циклогексенона **2.10v** характерным является синглетный сигнал метильной группы при  $\delta_{\text{H}} 2.92$  м.д. Отличительной особенностью карбоциклов **2.10t-v** является наличие синглетного сигнала протона H2 в области  $\delta_{\text{H}} \sim 4.89\text{--}4.98$  м.д.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  циклов **2.10t-v**, **2.14k-m** содержат сигналы атома C2 при  $\delta_{\text{C}} \sim 93.3\text{--}106.4$  м.д. и карбонильного атома C1 в области  $\delta_{\text{C}} \sim 186.7\text{--}189.1$  м.д. Квартетные сигналы трифторметильного заместителя и соседнего атома C5 циклогексенонов **2.10t,u**, **2.14k-m** регистрируются в области  $\delta_{\text{C}} \sim 125.9$  м.д. и  $\delta_{\text{C}} \sim 71.6\text{--}73.4$  м.д., соответственно. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\text{C}_2\text{F}_5$ -содержащего карбоцикла **2.10v** присутствуют сигналы триплета и квартетов ( $\delta_{\text{C}} \sim 114.2$  м.д.) и квартета триплетов ( $\delta_{\text{C}} \sim 119.2$  м.д.).

Спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$  соединений **2.10t,u**, **2.14k-m** характеризуются синглетным сигналом трифторметильной группы при  $\delta_{\text{CF}_3} \sim 80.22\text{--}80.43$  м.д., а пентафторзамещенный цикл **2.10v** – синглетным сигналом  $\text{CF}_3$ -группы при  $\delta_{\text{CF}_3} 85.16$  м.д. и АВ системой  $\text{CF}_2$ -группы при  $\delta_{\text{F}} 38.69$  м.д.

В ИК-спектрах аминциклогексенонов **2.10t–v**, **2.14k–m** регистрируются интенсивные полосы поглощения колебаний amino- и гидроксигрупп в области  $\nu$  3108–3431  $\text{cm}^{-1}$ , C=C связи в области  $\nu$  1520–1579  $\text{cm}^{-1}$ . Низкочастотный сдвиг полос поглощения колебаний карбонильных групп ( $\nu$  1595–1614  $\text{cm}^{-1}$ ) в ИК-спектрах аминциклогексенонов **2.10t–v**, **2.14k–m**, как и в разделе 2.1.2, может быть обусловлен их межмолекулярным связыванием с OH-группами соседних молекул, что подтверждает PCA, выполненный для аминциклогексенона **2.14m** (Рисунок 2.12е).

Правильность определения пространственного строения соединений **2.25a<sup>транс</sup>**, **2.25a<sup>цис</sup>**, **2.25c<sup>цис</sup>**, **2.25i<sup>транс,транс</sup>**, **2.26a<sup>транс</sup>**, **2.14m** подтверждена данными PCA (Рисунок 2.12а–е). Кристаллическая упаковка гетероциклов **2.25a<sup>транс</sup>**, **2.25a<sup>цис</sup>**, **2.25c<sup>цис</sup>**, **2.26a<sup>транс</sup>** упорядочена межмолекулярными водородными связями между карбонильной и гидроксильной группами O...H-O (1.678–1.929 Å). Для оксазоло[3,2-*a*]пиридинона **2.25i<sup>транс,транс</sup>** и циклогексенона **2.14m** обнаружено наличие межмолекулярной водородной связи между карбонильной функцией и OH-группой аминспиртового остатка O2...H3-O3 (1.758–1.795 Å).

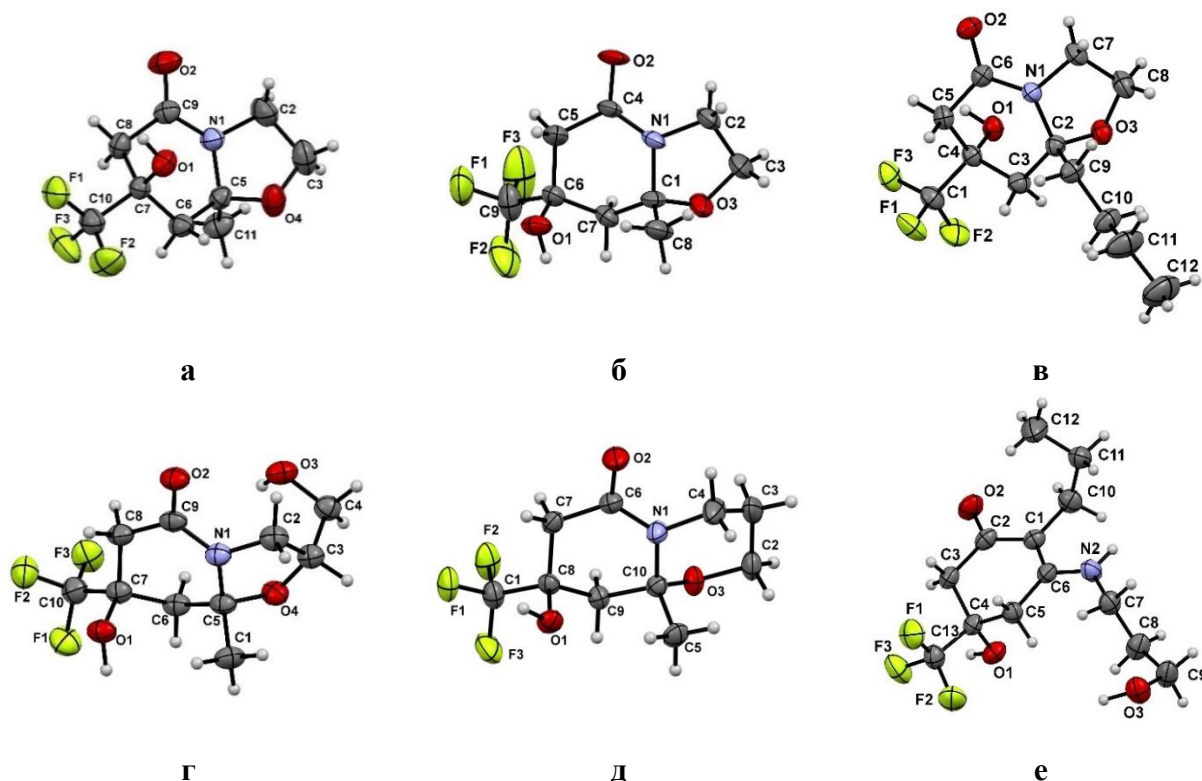


Рисунок 2.12 – Общий вид молекулы соединений **2.25a<sup>транс</sup>** (а), **2.25a<sup>цис</sup>** (б), **2.25c<sup>цис</sup>** (в), **2.25i<sup>транс,транс</sup>** (г), **2.26a<sup>транс</sup>** (д), **2.14m** (е) по данным PCA в тепловых эллипсоидах 30% вероятности

#### Механизм образования бициклов 2.25, 2.26 и циклогексенонов 2.10 и 2.14

Можно предположить, что бициклы **2.25**, **2.26** и циклогексеноны **2.10** и **2.14** формируются через енаминоэфир **D1** в качестве общего интермедиата (Схема 2.35). В свою

очередь для генерирования **D1** возможно два направления: через альдол **2.4** по альдольному механизму (путь А) или по енаминовому механизму через енамин **EA**, образующийся из кетона **2.1** и амина **2.24** (путь Б) [176]. Предпочтение можно отдать альдольному пути А, поскольку бициклы **2.25a,b<sup>транс</sup>**, **2.25a<sup>цис</sup>** и карбоцикл **2.14m** были получены двухкомпонентным способом из альдолей **2.4a,b** (Схема 2.30). В апротонной среде отмечено формирование бициклов **2.25** и **2.26**. Скорее всего они образуются в процессе внутримолекулярной циклизации интермедиата **D1** в результате нуклеофильного присоединения гидроксильной группы по связи C=N (путь В) с образованием цикла **D2**. Затем происходит внутримолекулярное амидирование сложноэфирного фрагмента интермедиата **D2** с формированием бициклического каркаса **2.25**, **2.26**.

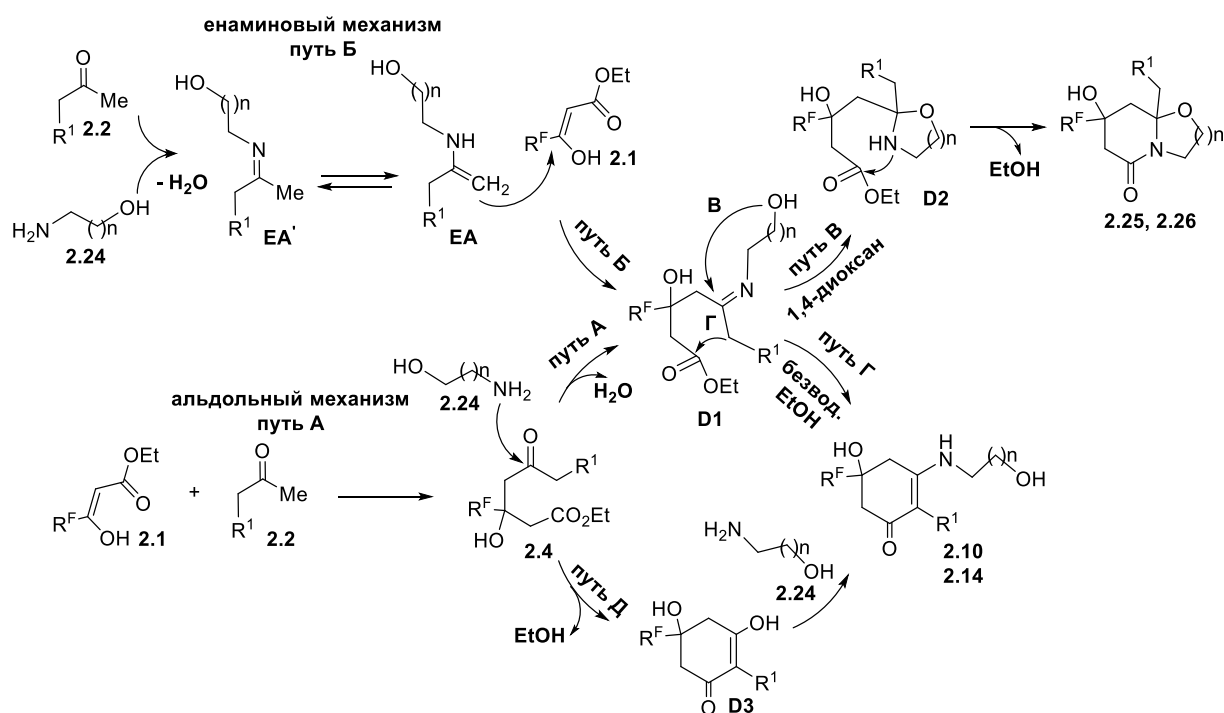


Схема 2.34

В этаноле реакция может протекать по альтернативному пути Г, который становится основным для 3-амино-1-пропанола **2.24b** (Схема 2.35). В этом случае гидроксильный реакционный центр интермедиата **D1** блокируется из-за его сольватации молекулами растворителя (этанола), что способствует внутримолекулярной циклизации енаминоэфира **D1** в циклогексенон **2.10** или **2.14** через конденсацию этоксикарбонильного фрагмента с активированной метиленовой группой. Для пространственно удаленной гидроксипропильной группы возможна более эффективная сольватация, что приводит к преимущественному образованию циклогексенонов **2.10**. Получение аминокциклогексенонов **2.10** и **2.14** из альдоля **2.4** в безводном этаноле можно также объяснить возможным промежуточным образованием дигидроксициклогексенона **D3** (путь Д) и последующим его взаимодействием с

аминоэтанолом **2.24a**. Все стадии являются автокатализируемыми, так как аминоспирт **2.24** выступает не только в качестве реагента, но и основного катализатора.

Подытоживая данные, полученные в разделе 2.1.4, можно заключить, что введение 1,2- и 1,3-аминоспиртов **2.24a–e** в трехкомпонентную реакцию с полифторалкил-3-оксоэфирами **2.1** и метилкетонами **2.2** позволило расширить синтетическую применимость разрабатываемого подхода, поскольку на его основе получены новые гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-оны **2.25**, гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-оны **2.26**, а также циклогексеноны **2.10**, **2.14**, функционализированные аминоспиртовым фрагментом. Варьирование реакционных условий позволило установить, что циклизация 3-оксоэфиров **2.1** и метилкетонов **2.2** с 3-аминопропанолом **2.24b** в этаноле преимущественно приводит к 3-гидроксипропиламиноциклогексенонам **2.10**, **2.14**, тогда как в 1,4-диоксане основными продуктами являются *транс*-гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3]оксазины **2.26**. Аналогичная циклизация с аминоэтанолами **2.24a** независимо от условий реакции приводит к гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридинонам **2.25**, синтез 3-гидроксиэтиламиноциклогексенонов **2.10**, **2.14** возможен лишь в редких случаях. При этом реакции с алкилметилкетонами **2.2a–c**, за исключением 3-метил-2-бутанона **2.2d**, в 1,4-диоксане протекают стереоселективно с образованием *транс*-диастереомеров, а в этаноле образуется смесь *цис*- и *транс*-диастереомеров, что позволяет выделить *цис*-изомер. При введении ацетофенона **2.2e** в циклизацию с ТФАУЭ **2.1a** и обоими аминоспиртами **2.24a,b** стереоселективность процесса повышается, поскольку формируется один диастереомер в каждом случае (*гетероциклы* **2.25e<sup>цис</sup>** и **2.26d<sup>транс</sup>**).

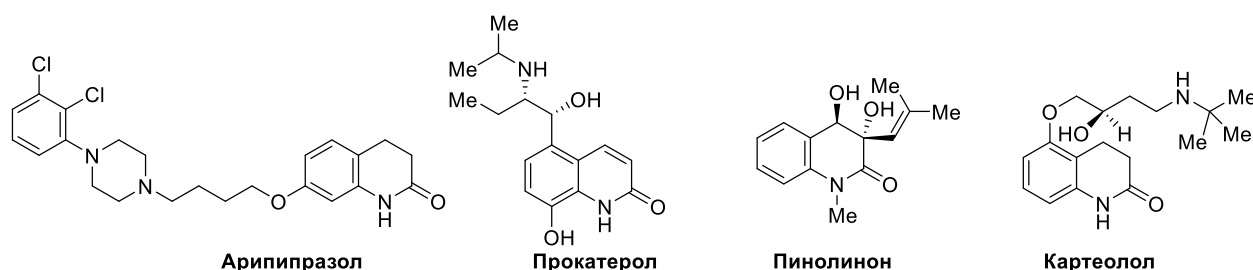
## **2.2 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира и циклокетонов с моно- и динуклеофилами: синтез карбо- и гетероаннелированных пиридонов**

Следующий цикл работ был посвящен решению второй задачи по изучению трехкомпонентных реакций ТФАУЭ **2.1a** и нуклеофилов с использованием вместо метилкетонов **2.2** циклокетонов **2.27**, таких как циклопентанон **2.27a** и циклогексанон **2.27b**. Разработанные при этом методы будут являться новым подходом для синтеза би-, три- и тетрациклических производных пиридоны.

### **2.2.1 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира и циклокетонов с аммиаком и моноаминами: синтез тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-онов и тетрагидрохинолин-2-онов**

В реакциях ТФАУЭ **2.1a** с аммиаком **2.3** или моноаминами **2.9** при использовании циклогексанона **2.27b** можно было ожидать получение хинолонов, а циклопентанона **2.27a** – циклопента[*b*]пиридин-2-онов. Отметим особую перспективность синтеза хинолонового каркаса, широко востребованного в медицинской химии (Рисунок 2.13) [274–276].





**Рисунок 2.13** – Лекарственные препараты на основе хинолин-2-она.

В литературе описано два способа получения нефторированных тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-онов: реакцией АУЭ и цикlopentanона с ацетатом аммония [277, 278] и взаимодействием 3-оксобутанамида с цикlopentanоном [279]. Найден один пример синтеза 4-трифторметилзамещенного тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-она, но в смеси с 3-этоксикарбонил-4-(трифторметил)тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-оном в соотношении 12:88 с выходом 78%, путем циклизации ацетата аммония с диэтил-2-(2,2,2-трифтор-1-(2-оксоциклопентил)этилиден)малонатом, предварительно полученного из 2-(перфторэтил)циклопентан-1-она и диэтилмалоната [280].

Подходов к нефторированным хинолин-2-онам известно больше, включая такие многокомпонентные синтезы, как тандемная фотоциклизация акриланилидов, полученных взаимодействием альдегидов, аминов, изоцианидов и кислот по реакции Уги [281]; одnoreакторная четырехкомпонентная реакция альдегидов, кислоты Мельдрума, димедона и различных аминов [282]; взаимодействие димедона, альдегидов, этилацетоацетата и ацетата аммония по реакции Ганча [283]; реакция *N*-ариленаминов с ароматическими альдегидами и 4-гидроксипиран-2-онами [284]. Трифторметилзамещенные 2-хинолоны получены циклизацией этил-4,4,4-трифторацетоацетата с 1,3-фенилендиамином [285, 286] или  $\beta$ -CF<sub>3</sub>-замещенного  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного 2,4,6-трихлорфенилового эфира с 3-аминоциклогекс-2-ен-1-оном [287], а также через Rh-катализируемое одnoreакторное 1,4-присоединение 2-аминобороновой кислоты к трифторметилзамещенным  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным эфирам [288].

Нами же предлагается одnoreакторный метод синтеза карбоаннелированных пиридонов, основанный на введении циклоалканонов **2.27a,b** в изучаемую трехкомпонентную реакцию с ТФАУЭ **2.1a** и аммиаком **2.3a,b** или моноаминами **2.9f,i,n**.

Сначала исследована реакция ТФАУЭ **2.1a**, цикlopentanона **2.27a** и аммиака **2.3a,b** в 1,4-диоксане (Схема 2.35, Таблица 2.8), поскольку этот растворитель успешно использован ранее в реакциях с метилкетонами [Раздел 2.1.1]. Анализ реакционной смеси проводили с помощью методов ГХ-МС и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. Реакция с водным раствором аммиака **2.3a** шла очень медленно, так как её мониторинг с помощью ГХ-МС только после 14-дневного перемешивания при комнатной температуре показал исчезновение исходного ТФАУЭ **2.1a** и образование альдоля **2.28a** (M = 268) как основного продукта, помимо этого зафиксировано

присутствие тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-она **2.30a** ( $M = 203$ ) с небольшим количеством его предшественника – гексагидроциклопента[*b*]пиридин-2-она **2.29a** ( $M = 221$ ). При пролонгировании времени синтеза до 30 дней по данным спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  содержание альдоля **2.28a** существенно снизилось, однако количество тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-она **2.30a** или гексагидроциклопента[*b*]пиридин-2-она **2.29a** значительно не увеличилось. При этом образовывалось большое количество неидентифицированных побочных продуктов (Таблица 2.8, строка 1). Очевидно, что, как и в случае превращений с метилкетонами (Схема 2.1), использование водного аммиака **2.3a** было непродуктивно.

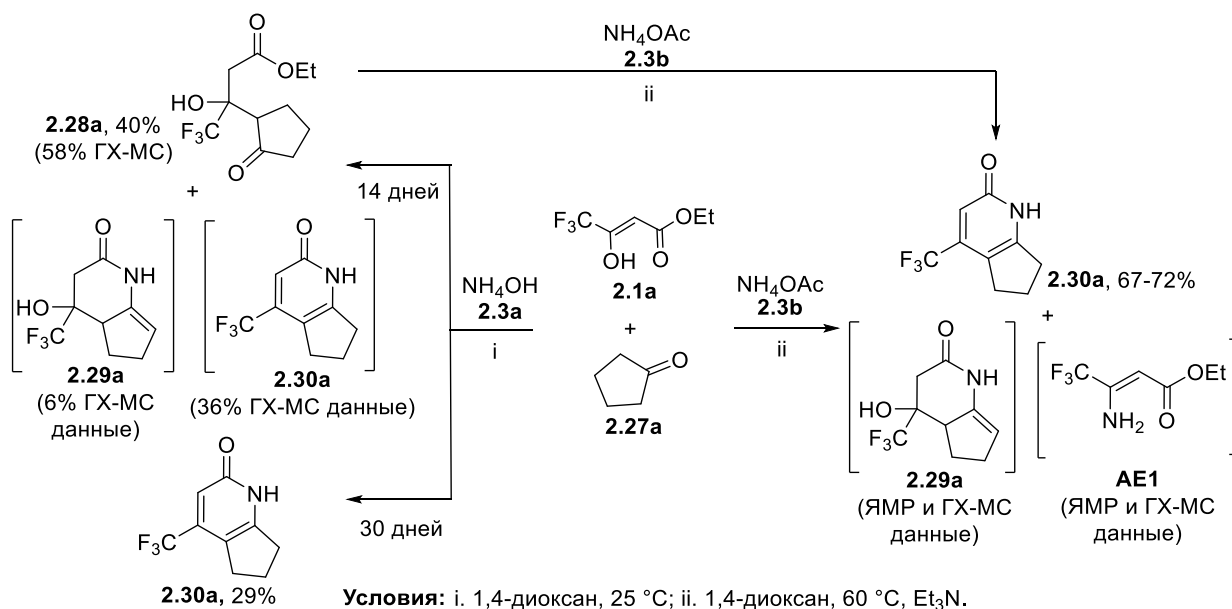


Схема 2.35

Таблица 2.8 – Оптимизация условий реакции ТФАУЭ **2.1a**, циклопентанона **2.27a** и аммиака **2.3a,b** в 1,4-диоксане

№ опыта	Условия <sup>a</sup> (амин)	T, °C	Время	Состав реакционной смеси (сдвиг ЯМР $^{19}\text{F}$ ), [%] <sup>b</sup>					
				<b>2.1a</b> <sup>c</sup> ( $\delta$ 88.54 м.д.)	<b>2.28a</b> <sup>d</sup> ( $\delta$ 86.23 и 86.41 м.д.)	<b>2.29a</b> ( $\delta$ 83.16 м.д.)	<b>2.30a</b> ( $\delta$ 97.39 м.д.)	<b>AE1</b> ( $\delta$ 92.72 м.д.)	Другие комп. <sup>e</sup>
1	NH <sub>4</sub> OH	25	30 д	–	6	1	38	следы	55
2	NH <sub>4</sub> OAc	25	21 д	40	–	26	26	2	6
3	NH <sub>4</sub> OAc	60	15 ч	–	–	7	<b>84</b>	9	–
4	NH <sub>4</sub> OAc	80	5 ч	8	–	10	62	12	8

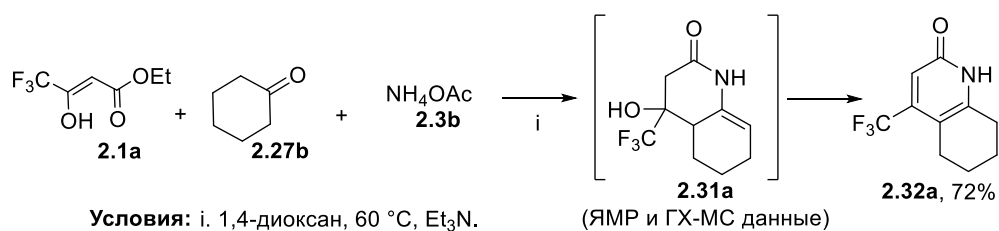
<sup>a</sup>Реакции проводили с **2.1a** (1 ммоль), **2.27a** (1 ммоль), **2.3a,b** (1 ммоль) в 2 мл 1,4-диоксана при 25 °C. <sup>b</sup>Определено на основании анализа смеси методом спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ . <sup>c</sup>Непрореагировавший остаток эфира **2.1a**. <sup>d</sup>Смесь диастереомеров. <sup>e</sup>Продукты, которые не удалось идентифицировать.

Проведение синтеза с ацетатом аммония **2.3b** и триэтиламиноом вместо водного аммиака **2.3a** в тех же условиях привело к замедлению процессов, причем даже альдолизации, так как после трехнедельного перемешивания оставалось большое количество

непрореагировавшего ТФАУЭ **2.1a** (Таблица 2.8, строка 2). В качестве побочного продукта был зафиксирован аминокенэфир **AE1**. Нагревание реакции при 80 °С значительно ускорило процессы, включая и формирование аминокенэфира **AE1** (Таблица 2.8, строка 4). Понижение температуры реакционной массы до 60 °С позволило подобрать условия для получения тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-она **2.30a** с хорошим выходом.

Фиксирование гидроксикетозэфира **2.28a** в реакционной смеси ТФАУЭ **2.1a** с циклопентаном **2.27a** и водным аммиаком **2.3a** (Схема 2.35) указывает на альдольный механизм и этих трехкомпонентных превращений. Выделенный альдоль **2.28a** по данным спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F существует в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 68:32 %. Введение его в циклизацию с ацетатом аммония **2.3b** в присутствии триэтиламина при нагревании 60 °С привело к образованию тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-она **2.30a** с выходом 72% (Схема 2.35).

Проведение реакций ТФАУЭ **2.1a** с ацетатом аммония **2.3b** и циклогексаном **2.27b** в найденных оптимальных условиях (нагревание в 1,4-диоксане при 60 °С) позволило выделить целевой тетрагидрохинолин-2-он **2.32a** с хорошим препаративным выходом (Схема 2.36). При этом с помощью спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F и ГХ-МС наблюдали небольшое количество промежуточного гексагидрохинолин-2-она **2.31a** ( $\delta_{CF_3}$  85.83 м.д.,  $M = 235$ ), который не удалось выделить, также как и аналог **2.29a**, их строение определено на основании исследований, выполненных далее для соединения **2.31b** (см. схему 2.37).



**Схема 2.36**

Для проведения реакций с первичными аминами подобраны оптимальные условия на примере превращений ТФАУЭ **2.1a** и циклогексана **2.27b** с гексиламином **2.9n** (Схема 2.37). В качестве растворителей были использованы 1,4-диоксан, EtOH, MeCN, ТГФ (Таблица 2.9, строки 1–6). За ходом реакции наблюдали с помощью ГХ-МС и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F, при этом фиксировали формирование четырех продуктов: октагидрохинолин-2-она **2.33a**, двух гексагидрохинолин-2-онов **2.34a**, **2.31b** и тетрагидрохинолин-2-она **2.32b** (Схема 2.37, Таблица 2.9). Из образующихся побочных продуктов удалось идентифицировать только аминокенэфир **AE6**. Поскольку большинство наших предыдущих оптимизаций сводились к использованию в качестве растворителя 1,4-диоксана – исследование было начато именно с него. Оказалось, что в 1,4-диоксане через 30 дней основным продуктом является

октагидрохинолин-2-он **2.33a**, но при этом сохранялся еще большой процент исходного оксоэфира **2.1a** (Таблица 2.9, строка 1). Нагревание реакции при 60 °С в течение 10 часов не способствовало ускорению формирования целевых продуктов (Таблица 2.9, строка 2). Применение этанола и ацетонитрила было неэффективным, поскольку даже в мягких условиях происходило образование большого количества неидентифицированных побочных продуктов (Таблица 2.9, строки 3, 4). В ТГФ реакция протекала более селективно с преимущественным формированием гексагидрохинолин-2-она **2.31b** (Таблица 2.9, строка 5), однако количество побочных продуктов составляло большой процент. Нагревание реакционной смеси в ТГФ при 60 °С не привело к повышению селективности изучаемых превращений (Таблица 2.9, строка 6). Так как ни одно из условий не давало желаемый результат, гексиламин **2.9n** был предварительно переведен в соль уксусной кислоты и затем вовлечен в трехкомпонентную реакцию с ТФАУЭ **2.1a** и циклогексаноном **2.27b** (Таблица 2.9, строки 7, 8), в условиях аналогичных превращениям эфира **2.1a**, ацетата аммония **3.2b** и метилкетонов **2.2** (Схема 2.3) или циклокетонов **2.27** (Схемы 2.35, 2.36). Оказалось, что 5-ти дневное нагревание реакции в 1,4-диоксане при 60 °С в присутствии триэтиламина способствует формированию целевого гексагидрохинолин-2-она **2.31b** с выходом 50%, при этом в реакционной массе присутствовало 11% аминоксифира **AE6**, 9% неизрасходованного эфира **2.1a** и всего 6% побочных соединений (Таблица 2.9, строка 8). Аналогичная реакция в отсутствие триэтиламина за 2 дня нагревания при 60 °С прошла с полной конверсией эфира **2.1a**, но доля **2.31b** составила 40%, а **AE6** было значительно больше (20%) (Таблица 2.9, строка 7). Во всех растворителях наблюдалось формирование дегидратированного тетрагидрохинолин-2-она **2.32b** только в следовых количествах, за исключением условий с использованием уксусной кислоты, но выделить его не удалось. Октагидрохинолин-2-он **2.33a** был получен из реакции, выполненной в 1,4-диоксане при комнатной температуре, а гексагидрохинолин-2-оны **2.31b** и **2.34a** были выделены из реакции, проведенной в 1,4-диоксане с уксусной кислотой при 60 °С, в результате были охарактеризованы эти три продукта.

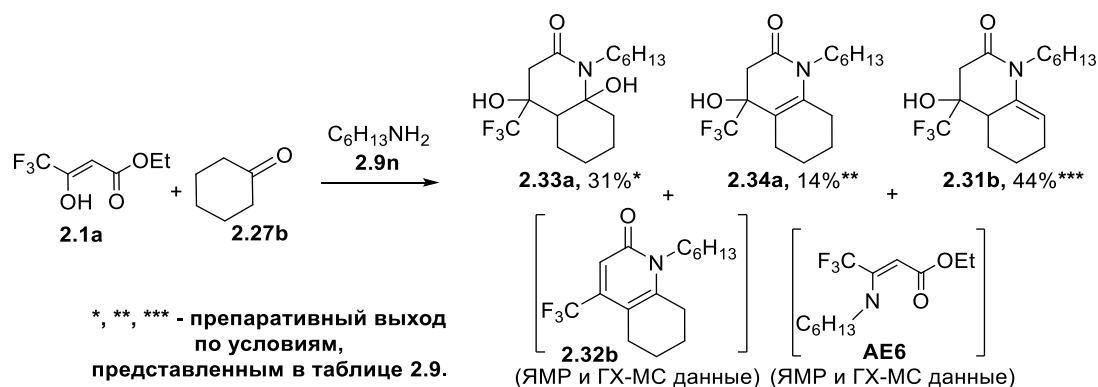


Схема 2.37

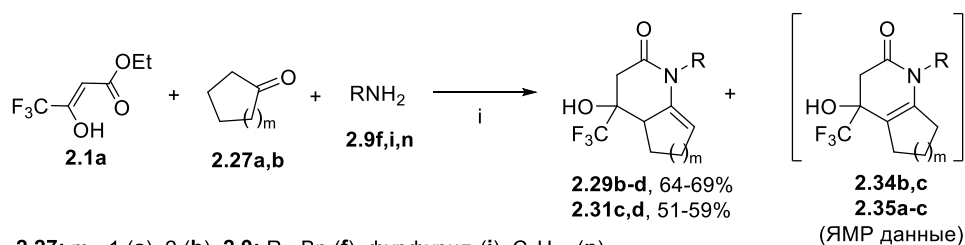
Таблица 2.9 – Оптимизация условий реакции ТФАУЭ **2.1a**, циклогексанона **2.27a** и гексиламина **2.9n**

№ опыта	Условия <sup>a</sup>	Т, °С	Время	Состав реакционной смеси (сдвиг ЯМР <sup>19</sup> F), [%] <sup>b</sup>						
				<b>2.1a<sup>c</sup></b> ( $\delta$ 88.54 м.д.)	<b>2.31b</b> ( $\delta$ 85.82 м.д.)	<b>2.32b</b> ( $\delta$ 99.48 м.д.)	<b>2.33a</b> ( $\delta$ 84.31 м.д.)	<b>2.34a</b> ( $\delta$ 82.38 м.д.)	<b>AE6</b> ( $\delta$ 96.65 м.д.)	Другие комп. <sup>d</sup>
1	1,4-диоксан*	25	30 д	17	9	2	<b>35</b>	3	2	32
2	1,4-диоксан	60	10 ч	74	4	–	2	2	2	16
3	EtOH, 95%	25	30 д	13	3	4	10	–	5	65
4	MeCN	25	30 д	9	12	3	8	4	8	56
5	ТГФ	25	30 д	3	42	1	5	12	5	32
6	ТГФ	60	60 ч	7	27	4	11	7	13	39
7	1,4-диоксан, AcOH**	60	2 д	–	<b>40</b>	10	1	<b>22</b>	20	7
8	1,4-диоксан, AcOH, Et <sub>3</sub> N***	60	5 д	9	<b>50</b>	17	1	6	11	6

<sup>a</sup>Реакции проводили с **2.1a** (1 ммоль), **2.27b** (1 ммоль) и **2.9n** (1 ммоль) в 2 мл растворителя. <sup>b</sup>Определено на основании анализа смеси методом спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. <sup>c</sup>Непрореагировавший остаток эфира **2.1a**.

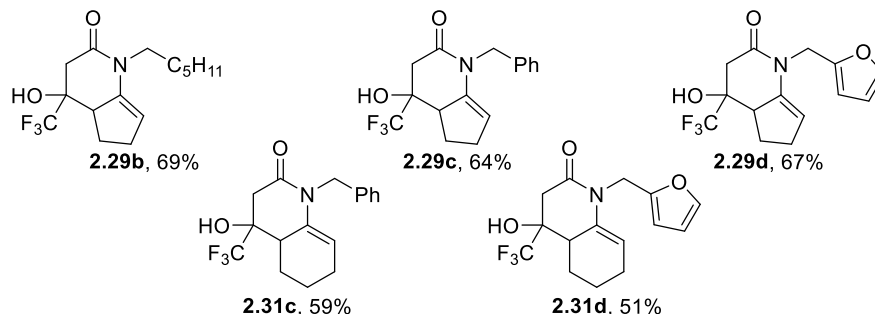
<sup>d</sup>Продукты, которые не удалось идентифицировать.

Поскольку в 1,4-диоксане в присутствии AcOH и Et<sub>3</sub>N при 60 °С реакция проходила более продуктивно, в этих условиях выполнены и другие синтезы. Так, циклизацией ТФАУЭ **2.1a** с циклогексаноном **2.27b** и моноаминами **2.9f,i** получены *N*-замещенные 4-гидрокси-4-(трифторметил)гексагидрохинолин-2-оны **2.31c,d**, а с циклопентаноном **2.27a** и моноаминами **2.9f,i,n** – 4-гидрокси-4-(трифторметил)гексагидроциклопента[*b*]пиридин-2-оны **2.29b–d** с приемлемыми выходами (Схема 2.38).



**2.27:** *m* = 1 (**a**), 2 (**b**). **2.9:** R = Bn (**f**), фурфурил (**i**), C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (**n**).  
*m* = 1, R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (**2.29b**, **2.35a**), Bn (**2.29c**, **2.35b**), фурфурил (**2.29d**, **2.35c**).  
*m* = 2, R = Bn (**2.31c**, **2.34b**), фурфурил (**2.31d**, **2.34c**).

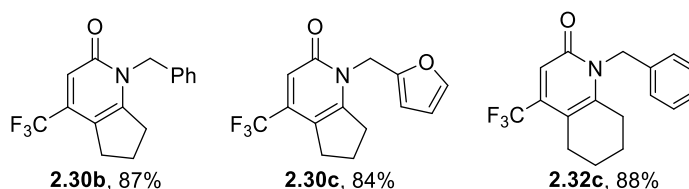
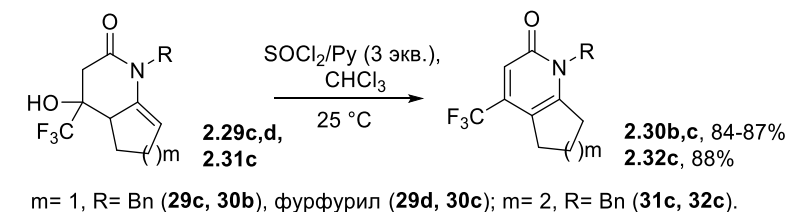
**Условия:** *i*: 1,4-диоксан, AcOH, Et<sub>3</sub>N, 60 °C.



### Схема 2.38

Анализ реакционных масс с помощью спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F показал в каждом случае присутствие небольших количеств гексагидрохинолин-2-онов **2.34b,c** ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 82.45\text{--}82.51$  м.д.) или гексагидроциклопента[*b*]пиридин-2-онов **2.35a–c** ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 82.86\text{--}82.95$  м.д.). Однако попытки их выделить оказались безуспешными, очевидно, из-за их легкой изомеризации в соединения **2.31c,d** и **2.29b–d**. Такой переход предполагаемого гетероцикла **2.35b** в изомер **2.29c** наблюдался при попытке их разделения с помощью колоночной хроматографии. Образование октагидроциклопента[*b*]пиридин-2-онов с гидроксигруппой при узловом атоме углерода C7a, аналогично реакциям с циклогексаноном **2.27b** (Схема 2.37), не наблюдалось, возможно, из-за проведения реакций в присутствии уксусной кислоты, способствующей дегидратации.

Далее проведена дегидратация цикlopента[*b*]пиридин-2-онов **2.29c,d** и гексагидрохинолин-2-она **2.31c** под действием смеси тионилхлорида и пиридина с получением тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-оны **2.30b,c**, тетрагидрохинолин-2-он **2.32c** (Схема 2.39).



### Схема 2.39

Структура синтезированных соединений **2.28a**, **2.29b–d**, **2.30a–c**, **2.31b–d**, **2.32a,c**, **2.33a**, **2.34a** подтверждена методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и элементным анализом.

В ИК-спектрах соединений **2.29–2.34** зарегистрирована полоса поглощения колебаний карбонильной группы при  $\nu$  1622–1669  $\text{cm}^{-1}$ . В ИК-спектрах гетероциклов **2.30a–c**, **2.32a,c** присутствуют полосы поглощения колебаний  $\text{C}=\text{C}$  связей при  $\nu$  1530–1618  $\text{cm}^{-1}$ , а для гидроксипроизводных **2.29b–d**, **2.31b–d**, **2.33a**, **2.34a** характерна полоса поглощения колебаний ОН-группы в области  $\nu$  3127–3349  $\text{cm}^{-1}$ .

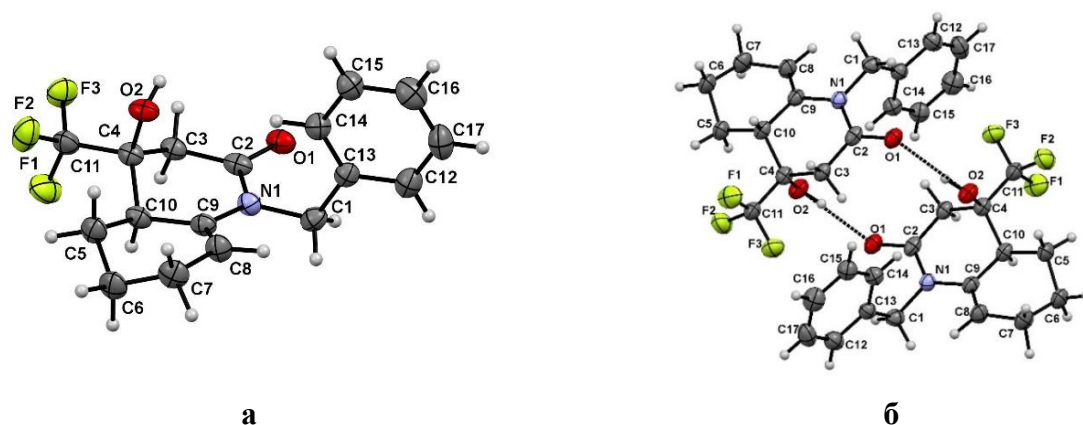
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2.29b–d** (**2.31b–d**) присутствуют характерные сигналы метиленовых протонов НЗ в виде двух дублетов в области  $\delta_{\text{H}} \sim 2.56\text{--}2.72$ ,  $2.78\text{--}3.04$  м.д. и метиленовых протонов Н1'(1'') в виде дублета, дублета дублетов или мультиплета в области  $\delta_{\text{H}} \sim 3.49\text{--}5.23$  м.д. Метиновый протон Н7(8) резонирует в виде триплета или квартета в более слабом поле ( $\delta_{\text{H}} \sim 4.92\text{--}5.44$  м.д.) по сравнению с циклоалкановыми протонами, что свидетельствует о его соседстве с  $\text{sp}^2$ -гибридизованном атомом углерода. Синглетный сигнал гидроксильной группы наблюдается при  $\delta_{\text{H}} \sim 6.26\text{--}6.53$  м.д. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  гетероциклов **2.29b–d**, **2.31b–d** содержат слабополярные сигналы карбонильной группы С2 при  $\delta_{\text{C}} \sim 164.4\text{--}165.4$  м.д. Квартетный сигнал С4 регистрируется при  $\delta_{\text{C}} 69.7\text{--}71.6$  м.д., что указывает на его принадлежность к  $\text{sp}^3$ -гибридизованному атому углерода, который связан с трифторметильным заместителем. Синглетный сигнал  $\text{CF}_3$ -группы в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  находится для гексагидроциклопента[b]пиридин-2-онов **2.29b–d** в области  $\delta_{\text{CF}_3} \sim 83.25\text{--}83.36$  м.д. и для гексагидрохинолин-2-онов **2.31b–d**  $\delta_{\text{CF}_3} \sim 85.81\text{--}85.97$  м.д. Резонирование атомов фтора  $\text{CF}_3$ -групп невыделенных NH-гетероциклов **2.29a** ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 83.16$  м.д.) и **2.31a** ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 85.83$  м.д.) в тех же областях позволяет приписать им аналогичное строение.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  бициклов **2.30a–c** и **2.32a,c** характеризуются присутствием синглетного сигнала метинового протона НЗ в области  $\delta_{\text{H}} \sim 6.45\text{--}6.80$  м.д. и мультиплетных сигналов метиленовых протонов циклоалканового фрагмента при  $\delta_{\text{H}} \sim 1.59\text{--}3.11$  м.д. Кроме того, в протонных спектрах отсутствует сигнал гидроксильной группы, а для пиридонов **2.30a** и **2.32a** характерно наличие синглетного сигнала NH-группы при  $\delta_{\text{H}} \sim 11.94\text{--}12.26$  м.д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигнал карбонильного атома С2 наблюдается в области  $\delta_{\text{C}} \sim 160.6\text{--}162.4$  м.д., а квартетный сигнал атома С4 смещается в более слабое поле  $\delta_{\text{C}} \sim 137.0\text{--}139.9$  м.д. по сравнению с ОН-производными **2.29b–d**, **2.31b–d**, поскольку находится при двойной связи. Синглетный сигнал  $\text{CF}_3$ -группы регистрируется для циклопента[b]пиридин-2-онов **2.30a–c** при  $\delta_{\text{CF}_3} \sim 97.26\text{--}97.39$  м.д. и для хинолин-2-онов **2.32a,c,d** при  $\delta_{\text{CF}_3} \sim 99.12\text{--}99.47$  м.д.

Характерной особенностью в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  гексагидрохинолин-2-она **2.34a** является отсутствие сигнала метинового протона Н8 и присутствие мультиплетных сигналов

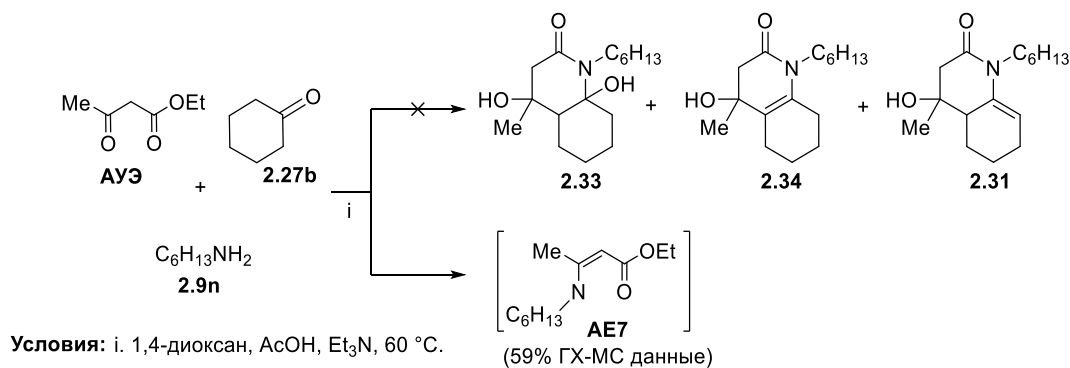
метиленовых протонов карбокольца при  $\delta_{\text{H}} \sim 1.24\text{--}1.33$  м.д. Близость областей резонирования атомов фтора  $\text{CF}_3$ -групп гетероцикла **2.34a** ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 82.38$  м.д.) и невыделенных соединений **2.34b,c** ( $\sim 82.45\text{--}82.51$  м.д.) позволило приписать им такое же строение. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  октагидрохинолин-2-она **2.33a** наряду с мультиплетными сигналами метиленовых протонов ( $\delta_{\text{H}} \sim 1.24\text{--}1.38$  м.д.), присутствуют два синглетных сигнала ОН-групп при  $\delta_{\text{H}} 5.37$  и  $6.88$  м.д.

Строение гексагидрохинолин-2-она **2.31c** подтверждено РСА (Рисунок 2.14a). Кристаллическая упаковка сформирована из молекул, упорядоченных межмолекулярными водородными связями между карбонильной и гидроксильной группами  $\text{O}_2\text{-H}_2\cdots\text{O}_1$  ( $1.996 \text{ \AA}$ ) (Рисунок 2.14б), что объясняет низкочастотную полосу поглощения карбонильной группы амидного фрагмента  $\nu 1636 \text{ cm}^{-1}$ .



**Рисунок 2.14** – Общий вид молекулы (а) и кристаллическая упаковка (б) соединения **2.31c** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности.

Нами также исследована реакция АУЭ с циклогексаноном **2.27b** и гексиламиноном **2.9n** в 1,4-диоксане с  $\text{AcOH}$  и  $\text{Et}_3\text{N}$  при  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  (Схема 2.40). Результатом этой реакции по данным спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  и ГХ-МС является продукт взаимодействия АУЭ с гексиламиноном **2.9n** – аминокенэфир **AE7**, ранее описанный в работе [289]. Продуктов **2.31**, **2.33**, **2.34**, аналогичных превращениям с ТФАУЭ **2.1a**, зафиксировано не было.



**Схема 2.40**

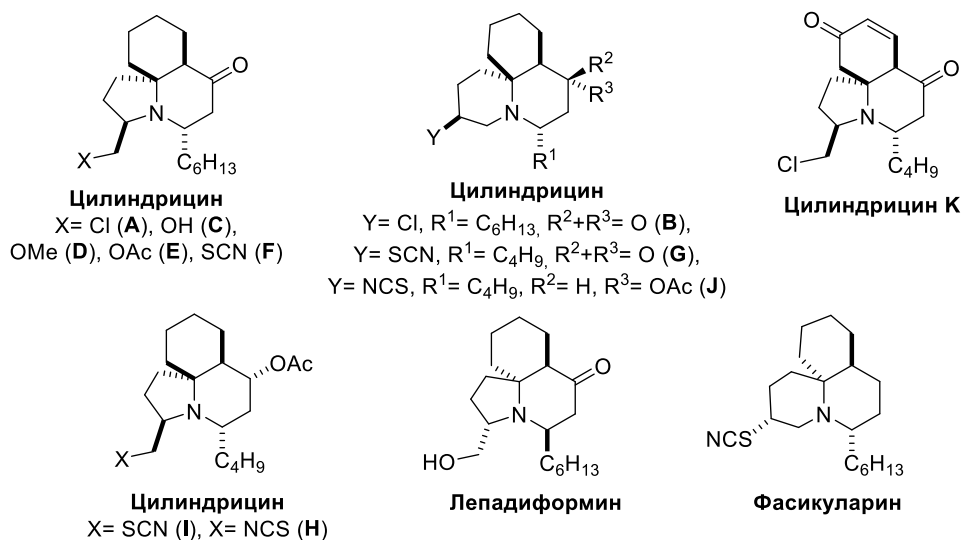
Таким образом, трехкомпонентная реакция на основе ТФАУЭ **2.1a** и циклических кетонов **2.27a,b** с аммиаком **2.3b** и моноаминами **2.9f,i,n** является новым простым методом



синтеза трифторметилсодержащих циклопента[*b*]пиридин-2-онов и хинолин-2-онов. При этом превращения с аммиаком приводят сразу к дегидратированному пиридиновому кольцу, а с моноаминами – к гидратированным производным, дегидратация которых осуществляется дополнительной стадией. Варьирование аминной компоненты позволяет модифицировать карбоаннелированные пиридоны по атому азота.

### 2.2.2 Мультикомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира и циклокетонов с 1,2- и 1,3-диаминами или 1,2- и 1,3-аминоспиртами

Далее в качестве динуклеофильного реагента в трехкомпонентных реакциях с ТФАУЭ **2.1a** и циклокетонами **2.27a,b** введены различные диамины и аминоспирты, в результате чего мог быть получен ряд новых три- и тетрациклических гетероциклов, являющихся гетероаналогами асцидиевых алкалоидов. Семейства трициклических алкалоидов на основе пергидропирроло[2,1-*j*]хинолинового и пергидропиридо[2,1-*j*]хинолинового каркасов были выделены из морских асцидий [290–292]. Наиболее известные лепадиформин [293] и фасикуларин [294] обладают выраженной противоопухолевой активностью (Рисунок 2.15).



**Рисунок 2.15** – Семейства трициклических алкалоидов на основе пергидропирроло[2,1-*j*]хинолинового и пергидропиридо[2,1-*j*]хинолинового каркасов.

Гетероаналоги этих трициклических структур практически неизвестны, хотя такие системы, несомненно, представляют большой интерес для биологического тестирования. Предложен простой универсальный подход для синтеза разнообразных аза- и оксааналогов трициклических асцидиевых алкалоидов, причем большинство из предлагаемых к получению три- и тетрациклических структур были неизвестными ранее. Так, впервые будут получены такие гетероциклические системы, такие как декагидропиримидо[2,1-*j*]хинолин, октагидро-2*H*-[1,3]оксаино[2,3-*j*]хинолин, октагидрохинолино[8*a*,1-*b*]хиназолин, октагидро-1*H*-имидазо[2,1-*j*]хинолин, октагидро-2*H*,6*H*-циклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*]хиназолин, декагидро-6*H*-циклопента[2,3]пиридо[1,2-*a*]пиримидин, октагидро-2*H*,6*H*-циклопента[2,3]пиридо-

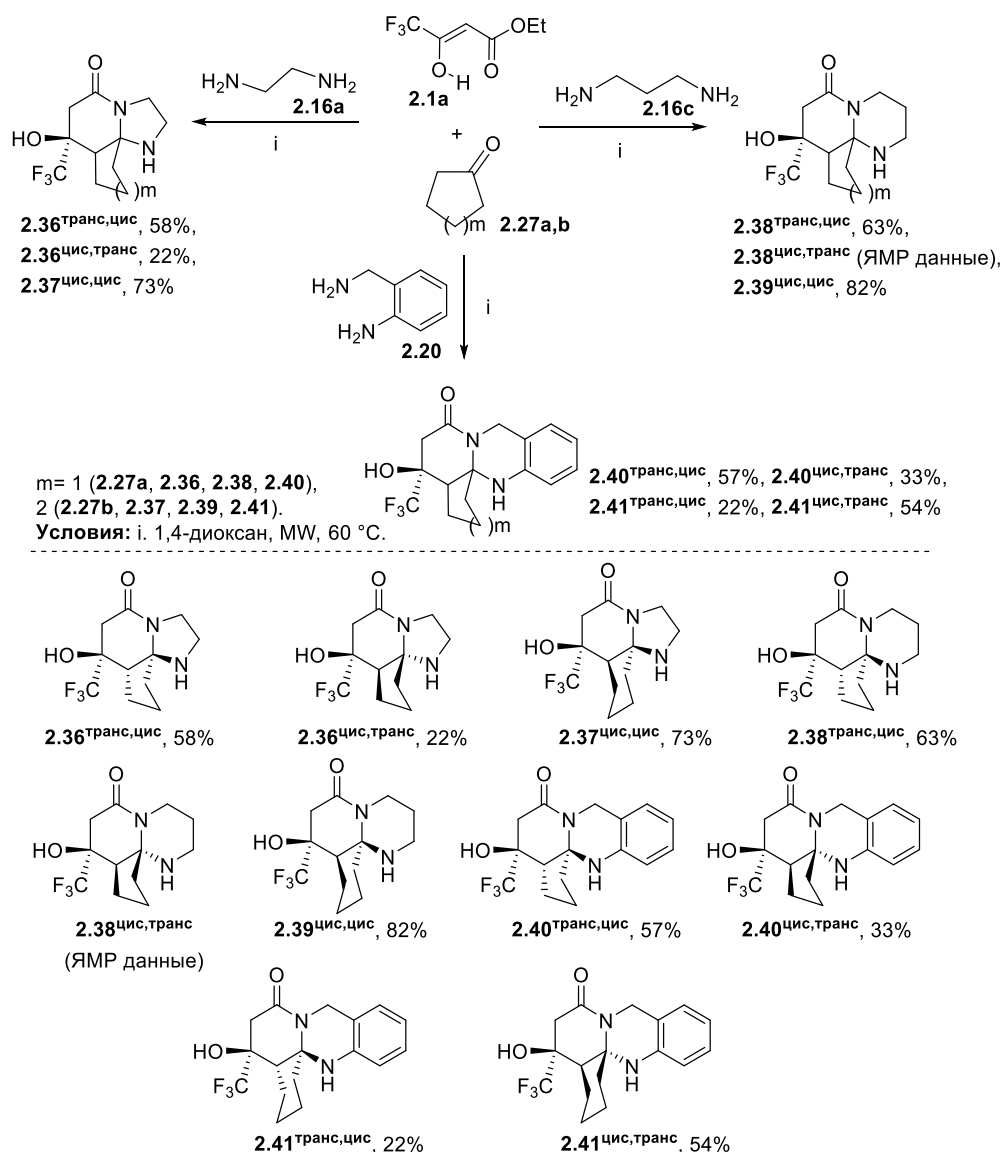
[2,1-*b*][1,3]оксазин и октагидро-1*H*,5*H*-циклопента[*b*]имидазо[1,2-*a*]пиридин. Кроме того, будет предложен новый способ формирования октагидро[1,3]оксазоло[2,3-*j*]хинолинового остова, представители которого востребованы в качестве исходных блоков для получения разнообразных декагидрохинолиновых алкалоидов [295–300], а также будет синтезирован новый октагидро-5*H*-циклопента[*b*][1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридин, для сборки скелета которого до сих пор был описан только один метод [301].

Разработка стратегий эффективного синтеза скаффолдов, подобных алкалоидам, является важной задачей, поскольку эти азотсодержащие органические соединения природного происхождения обладают широким спектром фармакологического действия.

В качестве динуклеофильной компоненты в реакциях с ТФАУЭ **2.1a** и циклокетонами **2.27a,b** использованы различные диамины **2.16a,c**, **2.20** и аминспирты **2.24a,b**. Для достижения наибольшего сходства полученных соединений с трициклическими асцидиевыми алкалоидами циклокетонная компонента была ограничена применением циклопентанона **2.27a** и циклогексанона **2.27b**.

*Реакции с диаминами: синтез октагидроциклопента[*b*]имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов, октагидроимидазо[2,1-*j*]хинолин-5-онов, декагидроциклопента[2,3]пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онов, декагидропиримидо[2,1-*j*]хинолин-6-онов, октагидроциклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*]хиназолин-6-онов и октагидрохинолино[8*a*,1-*b*]хиназолин-7-онов*

Сначала были подобраны оптимальные условия для реакции ТФАУЭ **2.1a** и циклопентанона **2.27a** с этилендиамином **2.16a**, в которой зафиксировано образование двух *транс,цис*- и *цис,транс*- диастереомеров октагидро-1*H*,5*H*-циклопента[*b*]имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-она **2.36<sup>транс,цис</sup>** и **2.36<sup>цис,транс</sup>** в соотношении ~ 2:1 (Схема 2.41, Таблица 2.10) [302]. За ходом реакции наблюдали с помощью спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. Продукты **2.36<sup>транс,цис</sup>** и **2.36<sup>цис,транс</sup>** характеризуются различными химическими сдвигами CF<sub>3</sub>-групп при δ<sub>CF<sub>3</sub></sub> 84.87 м.д. и δ<sub>CF<sub>3</sub></sub> 83.38 м.д., соответственно. Принимая во внимание исследования с метилкетонами **2.2**, в качестве растворителя в реакциях с циклокетонами использован 1,4-диоксан (Схема 2.41). Попытки заменить 1,4-диоксан другими растворителями показали, что только дихлорэтан дает целевые продукты с аналогичными выходами (Таблица 2.10, строки 1–3). Помимо целевых продуктов спектры ЯМР <sup>19</sup>F содержали небольшое количество непрореагировавшего оксоэфира **2.1a** и альдоля **2.28a**.



### Схема 2.41

Варьируя температурный диапазон, было обнаружено, что при комнатной температуре реакция протекает медленно в течение 10 дней (Таблица 2.10, строки 3, 4). Нагревание при 60 °С сокращает время реакции до 5 часов (Таблица 2.10, строки 5, 6), в микроволновом реакторе до 2–3 часов (Таблица 2.10, строки 8, 7) и при 100 °С в микроволнах до 1 часа (Таблица 2.10, строка 9). Однако нагревание в условиях строк 5, 6 и 9 способствует образованию большого количества побочных продуктов, в то время как при 60 °С в микроволновом реакторе (Таблица 2.10, строка 8) побочные продукты образуются в том же количестве, что и при комнатной температуре. При этом во всех условиях образуется смесь *транс,цис*- и *цис,транс*-диастереомеров **2.36** с преобладанием *транс,цис*-изомера. Однако с повышением температуры доля *транс,цис*-диастереомера уменьшается. Оба диастереомера удалось выделить в чистом виде с помощью дробной кристаллизации.

Таблица 2.10 – Оптимизация условий реакции ТФАУЭ **2.1a**, циклопентанона **2.27a** и этилендиамина **2.16a**

№ опыта	Условия <sup>a</sup>	Т, °С	Время	Состав реакционной смеси (сдвиг в спектре ЯМР <sup>19</sup> F), [%] <sup>b</sup>				
				<b>2.1a</b> <sup>c</sup> (δ 88.54 м.д.)	<b>2.28a</b> <sup>d</sup> (δ 86.23 и 86.41 м.д.)	<b>2.36</b> <sup>транс,цис</sup> (δ 84.87 м.д.)	<b>2.36</b> <sup>цис,транс</sup> (δ 83.38 м.д.)	Другие компоненты <sup>e</sup>
1	EtOH	25	10 д	3	–	56	31	10
2	MeCN	25	10 д	1	–	38	30	31
3	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	25	10 д	2	следы	58	28	12
4	1,4-диоксан	25	10 д	3	1	<b>64</b>	<b>23</b>	9
5	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	60	5 ч	5	2	50	24	19
6	1,4-диоксан	60	5 ч	17	следы	48	30	5
7	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , MW	60	3 ч	7	4	55	26	8
8	1,4-диоксан, MW	60	2 ч	4	2	<b>60</b>	<b>27</b>	7
9	1,4-диоксан, MW	100	1 ч	1	7	38	29	25

<sup>a</sup>Реакции проводили с **2.1a** (1 ммоль), **2.27a** (1 ммоль) и **2.16a** (1 ммоль) в 2 мл растворителя. <sup>b</sup>Определено на основании анализа смеси методом спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. <sup>c</sup>Непрореагировавший остаток эфира **2.1a**. <sup>d</sup>Смесь диастереомеров. <sup>e</sup>Продукты, которые не удалось идентифицировать.

В отличие от реакции циклопентанона **2.27a**, аналогичная циклизация с циклогексаном **2.27b** приводила только к одному *цис,цис*-диастереомеру октагидро-1*H*-имидазо[2,1-*j*]хиолин-5(6*H*)-она **2.37**<sup>цис,цис</sup> (Схема 2.41). В спектре ЯМР <sup>19</sup>F реакционной смеси образования других диастереомеров не наблюдалось. Анализ варьируемых реакционных условий для получения соединения **2.37**<sup>цис,цис</sup> подтвердил эффективность использования 1,4-диоксана при комнатной температуре (Таблица 2.11, строка 5). Учитывая, что проведение синтеза в 1,4-диоксане в микроволнах при 60 °С увеличивало скорость реакции, эти условия были выбраны для получения других азагетероциклических продуктов.

Таблица 2.11 – Оптимизация условий реакции ТФАУЭ **2.1a**, циклогексанона **2.27b** и этилендиамина **2.16a**

№ опыта	Условия <sup>a</sup>	Т, °С	Время	Состав реакционной смеси (сдвиг в спектре ЯМР <sup>19</sup> F), [%] <sup>b</sup>		
				<b>2.1a</b> <sup>c</sup> (δ 88.54 м.д.)	<b>2.37</b> <sup>цис,цис</sup> (δ 85.58 м.д.)	Другие компоненты <sup>d</sup>
1	2	3	4	5	6	7
1	EtOH	25	10 д	5	70	25
2	MeCN	25	10 д	5	68	27
3	ТГФ	25	10 д	7	74	19
4	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	25	10 д	5	79	16

Окончание таблицы 2.11

1	2	3	4	5	6	7
5	1,4-диоксан	25	10 д	3	87	10
6	1,4-диоксан	60	7 ч	8	71	21
7	1,4-диоксан, MW	60	5 ч	5	78	17

<sup>a</sup>Реакции проводили с **2.1a** (1 ммоль), **2.27a** (1 ммоль) и **2.16a** (1 ммоль) в 2 мл растворителя. <sup>b</sup>Определено на основании анализа смеси методом спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. <sup>c</sup>Непрореагировавший остаток эфира **2.1a**. <sup>d</sup>Продукты, которые не удалось идентифицировать.

При взаимодействии 1,3-диаминопропана **2.16c** с 3-оксоэфиром **2.1a** и циклокетонами **2.27a,b** наблюдались те же тенденции, что и в аналогичных превращениях этилендиамина **2.16a**. По данным спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F, в реакции с циклопентаном **2.27a** формируются *транс,цис*- и *цис,транс*-диастереомеры декагидро-6*H*-циклопента[2,3]пиридо[1,2-*a*]пиримидинона **2.38** в соотношении ~ 3:1 с характерными сигналами CF<sub>3</sub>-групп при δ<sub>CF<sub>3</sub></sub> 83.01 м.д. и δ<sub>CF<sub>3</sub></sub> 83.80 м.д. (Таблица 2.12, строки 5, 6), соответственно. Однако в индивидуальном виде удалось выделить только преобладающий диастереомер **2.38<sup>транс,цис</sup>** из-за высокой растворимости *цис,транс*-изомера. В спектре ЯМР <sup>19</sup>F реакционной смеси с циклогексаном **2.27b** фиксировали 88% конверсию исходного 3-оксоэфира **2.1a** в декагидропиримидо[2,1-*j*]хинолин-6(7*H*)-он **2.39<sup>цис,цис</sup>** (Схема 2.41, Таблица 2.12, строка 7), который был выделен с высоким выходом.

Таблица 2.12 – Образование диастереомеров **2.36–2.41<sup>a</sup>**

№	Соединение	δ <sub>CF<sub>3</sub></sub> , м.д.	ЯМР данные, <sup>b</sup> %	Выход продукта, <sup>c</sup> %
1	<b>2.36<sup>транс,цис</sup></b>	84.87	60	58
2	<b>2.36<sup>цис,транс</sup></b>	83.38	27	22
3	<b>2.37<sup>цис,цис</sup></b>	85.60	78	73
4	<b>2.37<sup>транс,транс</sup></b>	–	–	–
5	<b>2.38<sup>транс,цис</sup></b>	83.01	67	63
6	<b>2.38<sup>цис,транс</sup></b>	83.80	20	–
7	<b>2.39<sup>цис,цис</sup></b>	85.41	88	82
8	<b>2.39<sup>транс,транс</sup></b>	–	–	–
9	<b>2.40<sup>транс,цис</sup></b>	83.30	61	57
10	<b>2.40<sup>цис,транс</sup></b>	83.20	37	33
11	<b>2.41<sup>транс,цис</sup></b>	85.27	26	22
12	<b>2.41<sup>цис,транс</sup></b>	85.35	59	54

<sup>a</sup>Условия: 1,4-диоксан, MW, 60 °C. <sup>b</sup>Конверсия продуктов согласно данным спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F.

<sup>c</sup>Препаративный выход продуктов.

Циклизация 2-(аминометил)анилина **2.20** с циклокетонами **2.27a,b** и ТФАУЭ **2.1a** приводила в каждом случае к смеси диастереомеров октагидро-2*H*,6*H*-циклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*]хиназолинов **2.40<sup>транс,цис</sup>**, **2.40<sup>цис,транс</sup>** и октагидрохинолино-[8*a*,1-*b*]хиназолинов **2.41<sup>транс,цис</sup>**, **2.41<sup>цис,транс</sup>** (Схема 2.41). В то же время по данным спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F в реакции с циклопентанонам **2.27a** преимущественно образуется *транс,цис*-диастереомер **2.40<sup>транс,цис</sup>** (Таблица 2.12, строки 9, 10), а с циклогексанонам **2.27b** – *цис,транс*-диастереомер **2.41<sup>цис,транс</sup>** (Таблица 2.12, строки 11, 12). Все диастереомеры удалось разделить и выделить их в индивидуальном виде.

Данные об образовании диастереомеров гетероциклов **2.36–2.41** суммированы в Таблице 2.12. Как видно из этой таблицы, только превращения ТФАУЭ **2.1a** и циклогексанона **2.27b** с диаминами **2.16a,c** можно считать стереоселективными, поскольку они приводят к образованию *цис,цис*-октагидро-1*H*-имидазо[2,1-*j*]хинолин-5(6*H*)-она **2.37** и *цис,цис*-декагидропиримидо[2,1-*j*]хинолина-6(7*H*)-она **2.39**.

**Реакции с аминспиртами: синтез октагидроциклопента[*b*]оксазоло(азино)-пиридинов, гекса- и тетрагидроциклопента[*b*]пиридинов, октагидрооксазоло(азино)-[2,3-*j*]хинолинов, октагидрохинолин-2-онов**

Изучены реакции циклокетонов **2.27a,b** с ТФАУЭ **2.1a** и аминспиртами **2.24a,b** с целью получения оксааналогов асцидиевых алкалоидов. Подбор оптимальных реакционных условий был выполнен на примере реакции 2-аминоэтанола **2.24a** с эфиром **2.1a** и циклопентанонам **2.27a** (Схема 2.42, Таблица 2.13). Оказалось, что в отличие от циклизаций с диаминами **2.16a,c**, **2.20**, реакция аминспирта **2.24a** независимо от условий приводит к более сложной смеси продуктов. Помимо целевых *транс,цис*- и *цис,транс*-диастереомеров октагидро-5*H*-циклопента[*b*]оксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-онов **2.42<sup>транс,цис</sup>** и **2.42<sup>цис,транс</sup>**, были выделены бициклические продукты: гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-он **2.29e** и тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-он **2.30d** (Схема 2.42).

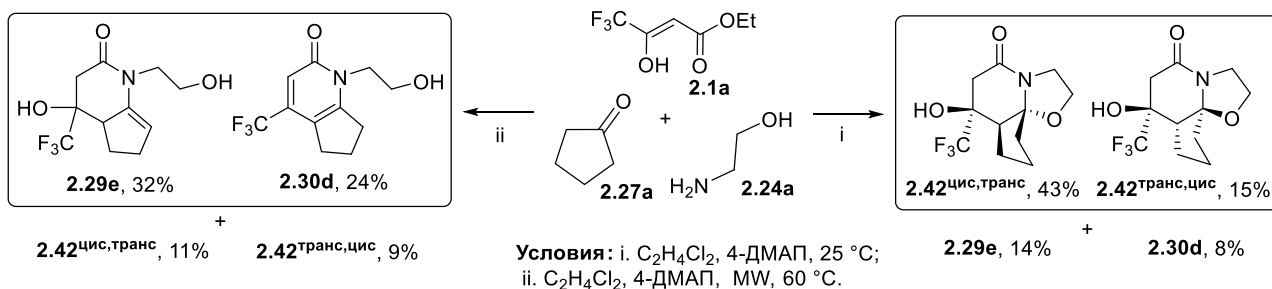


Схема 2.42

Варьирование условий показало, что в этаноле при комнатной температуре образуются почти равные количества продуктов **2.42<sup>транс,цис</sup>**, **2.42<sup>цис,транс</sup>**, **2.29e** и **2.30d** (Таблица 2.13, строка 1). В апротонных растворителях при комнатной температуре основными продуктами

являются трициклы **2.42**<sup>транс,цис</sup> и **2.42**<sup>цис,транс</sup> (Таблица 2.13, строки 2–4), тогда как при нагревании 60 °С в микроволновом реакторе выход бициклических продуктов **2.29e** и **2.30d** возрастает (Таблица 2.13, строки 5–8). Согласно данным спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F, наибольший процент образования соединения **2.42**<sup>цис,транс</sup> был зафиксирован в дихлорэтаноле в присутствии 4-ДМАП в качестве катализатора при комнатной температуре (Таблица 2.13, строка 4) и продукта **2.42**<sup>транс,цис</sup> – в тех же условиях, но без 4-ДМАП (Таблица 2.13, строка 2). Однако реакции при комнатной температуре протекают медленно в течение 30 дней. Нагревание при 60 °С в дихлорэтаноле или 1,4-диоксане приводит к увеличению побочных продуктов, хотя и сокращает время реакции (Таблица 2.13, строки 5, 6). При нагревании 60 °С в микроволновом реакторе в дихлорэтаноле реакция реализуется за 5 часов (Таблица 2.13, строки 9, 10) и за 4 часа в 1,4-диоксане (Таблица 2.13, строки 7, 8), при этом в дихлорэтаноле с 4-ДМАП существенно увеличиваются выходы бициклических продуктов **2.29e** и **2.30d** (Таблица 2.13, строка 10). В результате анализа реакционных условий для проведения других трехкомпонентных реакций с аминспиртами выбрано два варианта: (1) дихлорэтан с 4-ДМАП при комнатной температуре и (2) дихлорэтан с 4-ДМАП при нагревании в микроволновом реакторе, так как эти условия позволяют получать весь спектр продуктов.

Таблица 2.13 – Оптимизация условий реакции ТФАУЭ **2.1a**, циклопентанона **2.27a** и аминокэтанола **2.24a**

№ опыта	Условия <sup>a</sup>	Т, °С	Время	Состав реакционной смеси (сдвиг в спектре ЯМР <sup>19</sup> F), [%] <sup>b</sup>							
				<b>2.1a</b> <sup>d</sup>	<b>2.28a</b> <sup>e</sup>	<b>2.42</b> <sup>цис,транс</sup>	<b>2.42</b> <sup>транс,цис</sup>	<b>2.29e</b>	<b>2.30d</b>	КА4	Др. комп. f
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	11
1	EtOH	25	30 д	2	6	16	13	15	17	–	31
2	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	25	30 д	–	7	37	<b>26</b>	10	8	3	9
3	1,4-диоксан	25	30 д	–	6	35	23	13	8	6	9
4	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , 4-ДМАП <sup>c</sup>	25	30 д	–	4	<b>46</b>	<b>18</b>	16	10	1	5
5	1,4-диоксан	60	7 ч	3	16	15	12	19	14	3	18
6	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , 4-ДМАП <sup>c</sup>	60	7 ч	4	14	11	13	24	18	3	13
7	1,4-диоксан, MW	60	4 ч	5	11	17	15	21	15	7	9
8	1,4-диоксан, 4-ДМАП <sup>c</sup> , MW	60	4 ч	3	4	13	14	27	22	2	15
9	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , MW	60	5 ч	2	15	14	9	25	18	3	14

## Окончание таблицы 2.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , 4-ДМАП <sup>c</sup> , MW	60	5 ч	–	6	13	11	35	27	1	7

<sup>a</sup>Реакции проводили с **2.1a** (1 ммоль), **2.27a** (1 ммоль) и **2.24a** (1 ммоль) в 2 мл растворителя. <sup>b</sup>Определено на основании анализа смеси методом спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F: эфир **2.1a** ( $\delta_{\text{CF}_3}$  88.54 м.д.), альдоль **2.28a** ( $\delta_{\text{CF}_3}$  86.23 и 86.41 м.д.), **42<sup>цис,транс</sup>** ( $\delta_{\text{CF}_3}$  82.99 м.д.), **42<sup>транс,цис</sup>** ( $\delta_{\text{CF}_3}$  85.38 м.д.), **29e** ( $\delta_{\text{CF}_3}$  83.21 м.д.), **30d** ( $\delta_{\text{CF}_3}$  97.32 м.д.), кетоамид **КА4** ( $\delta_{\text{CF}_3}$  82.23 м.д.). <sup>c</sup>Эквивалент 0.1 ммоль. <sup>d</sup>Непрореагировавший остаток эфира **2.1a**. <sup>e</sup>Смесь диастереомеров. <sup>f</sup>Продукты, которые не удалось идентифицировать.

Реакция циклогексанона **2.27b** с эфиром **2.1a** и аминоктанолом **2.24a** в дихлорэтане с 4-ДМАП при комнатной температуре приводит преимущественно к *цис,транс*-диастереомеру октагидрооксазоло[2,3-*j*]хинолин-5(6*H*)-она **2.43<sup>цис,транс</sup>** (61%), тогда как трицикл **2.43<sup>транс,цис</sup>** в этих условиях реакции образуется с более низким выходом (Схема 2.43, Таблица 2.14). Процесс ускоряли нагреванием в микроволновом реакторе, однако содержание октагидрооксазоло[2,3-*j*]хинолин-5(6*H*)-она **2.43<sup>цис,транс</sup>** падает до 26% в этих условиях, в то время как трицикл **2.43<sup>транс,цис</sup>** и октагидрохинолин-2(1*H*)-он **2.33b** образуются в больших количествах, что позволило выделить их с помощью колоночной хроматографии. Кроме того, в спектрах ЯМР <sup>19</sup>F реакционных смесей в обоих случаях наблюдалось образование тетрагидрохинолин-2(1*H*)-она **2.32d**, который имеет характерный сдвиг CF<sub>3</sub>-группы в слабом поле в области  $\delta_{\text{CF}_3}$  99.45 м.д., но выделить его не удалось из-за низкого выхода.

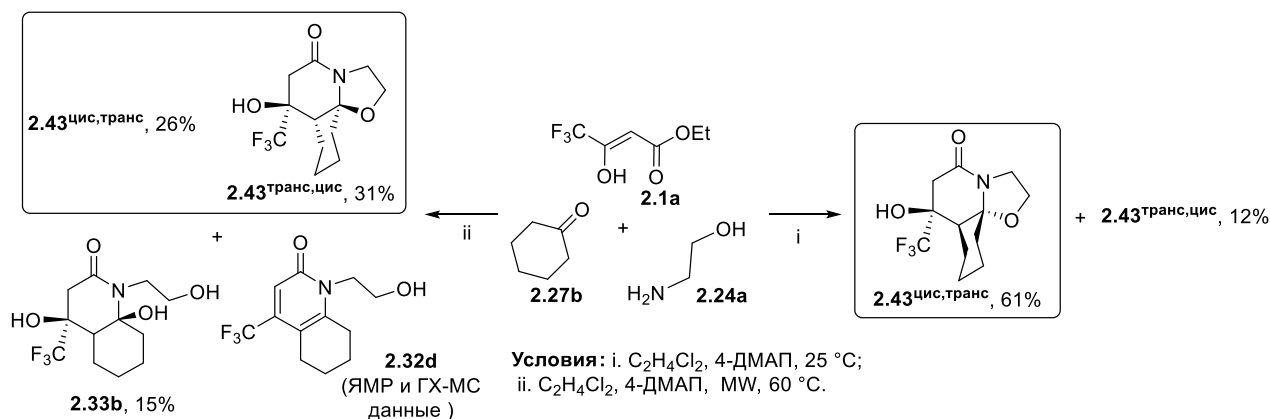


Схема 2.43

Таблица 2.14 – Конверсия и препаративный выход продуктов **2.32d**, **2.33b**, **2.43**

Продукты	$\delta_{\text{CF}_3}$ , м.д.	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , 4-ДМАП, 25 °С		C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , 4-ДМАП, 60 °С, MW	
		Конверсия, <sup>a</sup> %	Выход, <sup>b</sup> %	Конверсия, <sup>a</sup> %	Выход, <sup>b</sup> %
<b>2.43<sup>транс,цис</sup></b>	85.54	15	12	37	31
<b>2.43<sup>цис,транс</sup></b>	82.15	66	61	30	26
<b>2.33b</b>	84.08	9	–	18	15
<b>2.32d</b>	99.45	2	–	4	–
Побочные продукты		8		11	

<sup>a</sup>Конверсия продуктов согласно данным спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. <sup>b</sup>Препаративный выход продуктов.



Циклизация ТФАУЭ **2.1a** с цикlopентанoном **2.27a** и 3-амино-1-пропанoлoм **2.24b** при комнатной температуре реализуется за 30 дней. Основным продуктом был трициклический октагидро-2*H*,6*H*-циклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-он **2.44<sup>цис,транс</sup>**, который выпадал в ходе реакции в осадок и был очищен перекристаллизацией (Схема 2.44, Таблица 2.15). Кроме того, с помощью колоночной хроматографии выделены бициклические гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-он **2.29f** и тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]пиридин-2-он **2.30e**. Полную конверсию исходного ТФАУЭ **2.1a** наблюдали при нагревании в микроволновом реакторе в течение 5 часов, при этом образовывалась смесь продуктов, в которой было повышено содержание соединений **2.44<sup>транс,цис</sup>** и **2.29f**, препаративно выделенные методом колоночной хроматографии (Таблица 2.15).

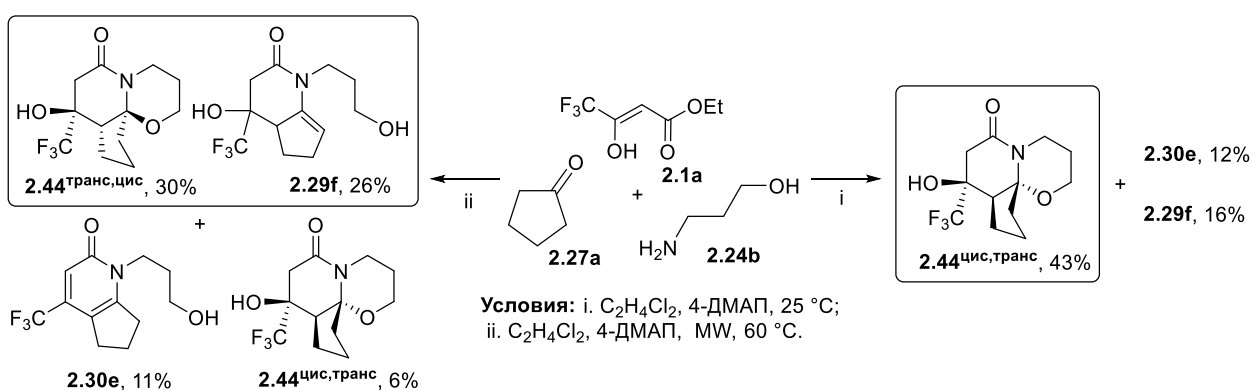


Схема 2.44

Таблица 2.15 – Конверсия и препаративный выход продуктов **2.29f**, **2.30e**, **2.44**

Продукты	$\delta_{\text{CF}_3}$ , м.д.	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , 4-ДМАП, 25 °С		C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , 4-ДМАП, 60 °С, MW	
		Конверсия, <sup>a</sup> %	Выход, <sup>b</sup> %	Конверсия, <sup>a</sup> %	Выход, <sup>b</sup> %
<b>2.44<sup>транс,цис</sup></b>	81.98	8	—	33	30
<b>2.44<sup>цис,транс</sup></b>	83.53	45	43	8	6
<b>2.29f</b>	83.27	20	16	29	26
<b>2.30e</b>	97.30	16	12	14	11
Побочные продукты		11		16	

<sup>a</sup>Конверсия продуктов согласно данным спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. <sup>b</sup>Препаративный выход продуктов.

Трехкомпонентная реакция ТФАУЭ **2.1a** с циклогексанoном **2.27b** и 3-амино-1-пропанoлoм **2.24b** при комнатной температуре приводит к преимущественному образованию трициклического октагидро-2*H*-[1,3]оксаино[2,3-*j*]хиолин-6(7*H*)-она **2.45<sup>цис,транс</sup>** и бициклического октагидрохиолин-2(1*H*)-она **2.33c** в качестве побочного продукта (Схема 2.45, Таблица 2.16). При проведении синтеза в микроволновом реакторе в течение 5 часов основным выделенным продуктом становится бицикл **2.33c**. Продукт **2.45<sup>цис,транс</sup>** также был обнаружен в реакционной смеси методом спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F, но в небольшом количестве, всего 3%. Кроме того, при нагревании образуется этил-4,4,4-трифтор-

3-[(3-гидроксипропил)амино]бут-2-еноат **2.46**, путем побочной реакции без участия циклокетонной компоненты, который ранее уже был описан [303].

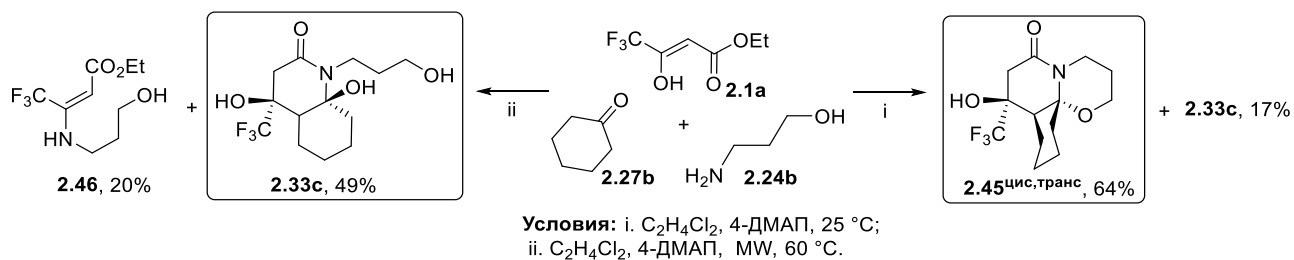


Схема 2.45

Таблица 2.16 – Конверсия и препаративный выход продуктов **2.33с**, **2.45**, **2.46**

Продукты	$\delta_{CF_3}$ , м.д.	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , 4-ДМАП, 25 °С		C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> , 4-ДМАП, 60 °С, MW	
		Конверсия, <sup>a</sup> %	Выход, <sup>b</sup> %	Конверсия, <sup>a</sup> %	Выход, <sup>b</sup> %
<b>2.45</b> <sup>цис,транс</sup>	84.72	67	64	3	–
<b>2.45</b> <sup>транс,цис</sup>	85.32	3	–	5	–
<b>2.33с</b>	84.30	23	17	53	49
<b>2.46</b>	96.69	–	–	24	20
Побочные продукты		10		20	

<sup>a</sup>Конверсия продуктов согласно данным спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. <sup>b</sup>Препаративный выход продуктов.

Можно предположить, что бициклы **2.29f** и **2.33с** являются интермедиатами в образовании трициклов **2.44** и **2.45**, соответственно. Для проверки этой гипотезы выполнено нагревание соединения **2.29f** в 1,4-диоксане с цеолитами при 60 °С в течение 10 часов, что привело к его превращению в трицикл **2.44**<sup>цис,транс</sup> (Схема 2.46).

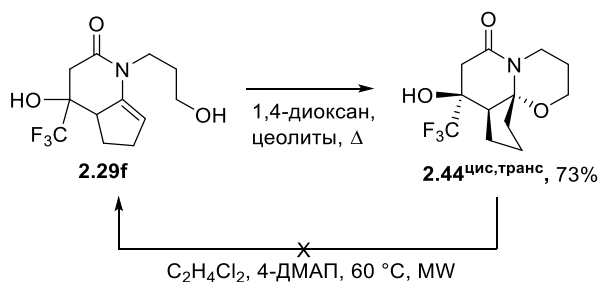


Схема 2.46

Дополнительно проверена альтернативная версия раскрытия оксаинового цикла. Для этого циклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-он **2.44**<sup>цис,транс</sup> подвергли воздействию микроволнового облучения при 60 °С в дихлорэтано в присутствии 4-ДМАП, но в этих условиях он был стабилен (Схема 2.46).

Кипячение бицикла **2.33с** в 1,4-диоксане с цеолитами привело к образованию смеси диастереомеров **2.45**<sup>транс,цис</sup> и **2.45**<sup>цис,транс</sup>, в которой изомер **2.45**<sup>транс,цис</sup> был основным продуктом. Напротив, нагревание бицикла **2.33с** в C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> в присутствии 4-ДМАП под

действием микроволн при 60 °С в течение 4 часов привело к гетероциклу **2.45**<sup>цис,транс</sup> с хорошим выходом (Схема 2.47).

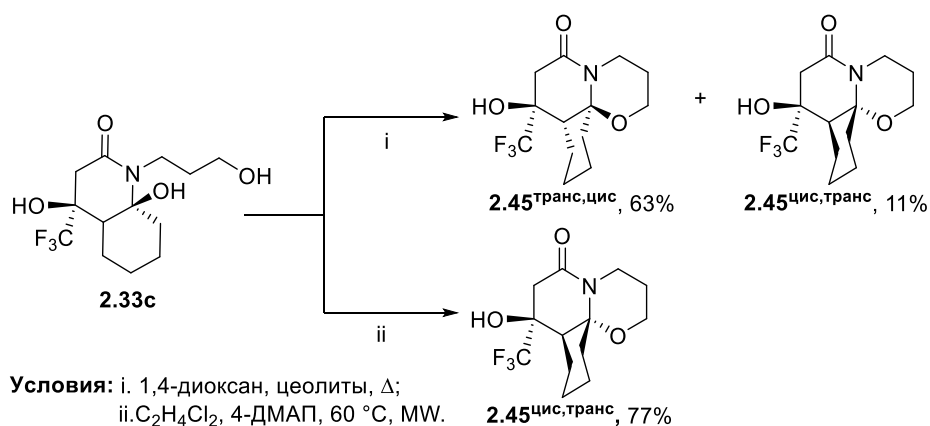


Схема 2.47

Чтобы выявить пути образования частично ароматизированных циклов **2.30d** и **2.30e** (Схемы 2.42, 2.44), обе диастереомерные формы трициклов **2.42** и **2.44** подвергли кипячению в серной кислоте (20%-ный водный раствор). В результате были выделены тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-оны **2.30d** и **2.30e** (Схема 2.48).

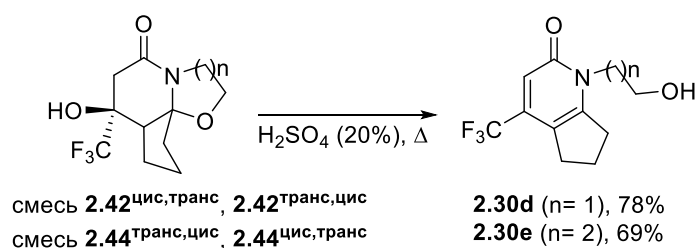


Схема 2.48

Образование бициклических продуктов в реакциях с азотсодержащими трициклами **2.36–2.41** не наблюдалось. Однако показано, что азагетероциклы **2.36** и **2.37** претерпевают дегидратацию и раскрытие гетероцикла по связи C-N при кипячении в толуоле с *n*-толуолсульфокислотой с образованием бициклических продуктов **2.47** и **2.48** (Схема 2.49).

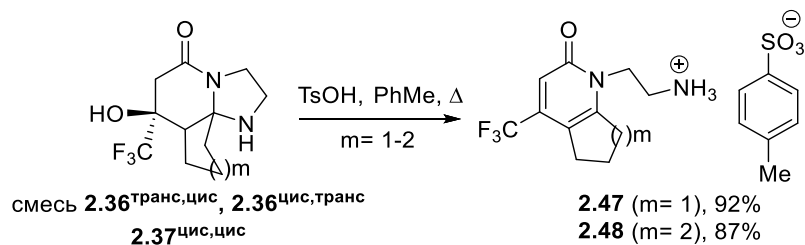
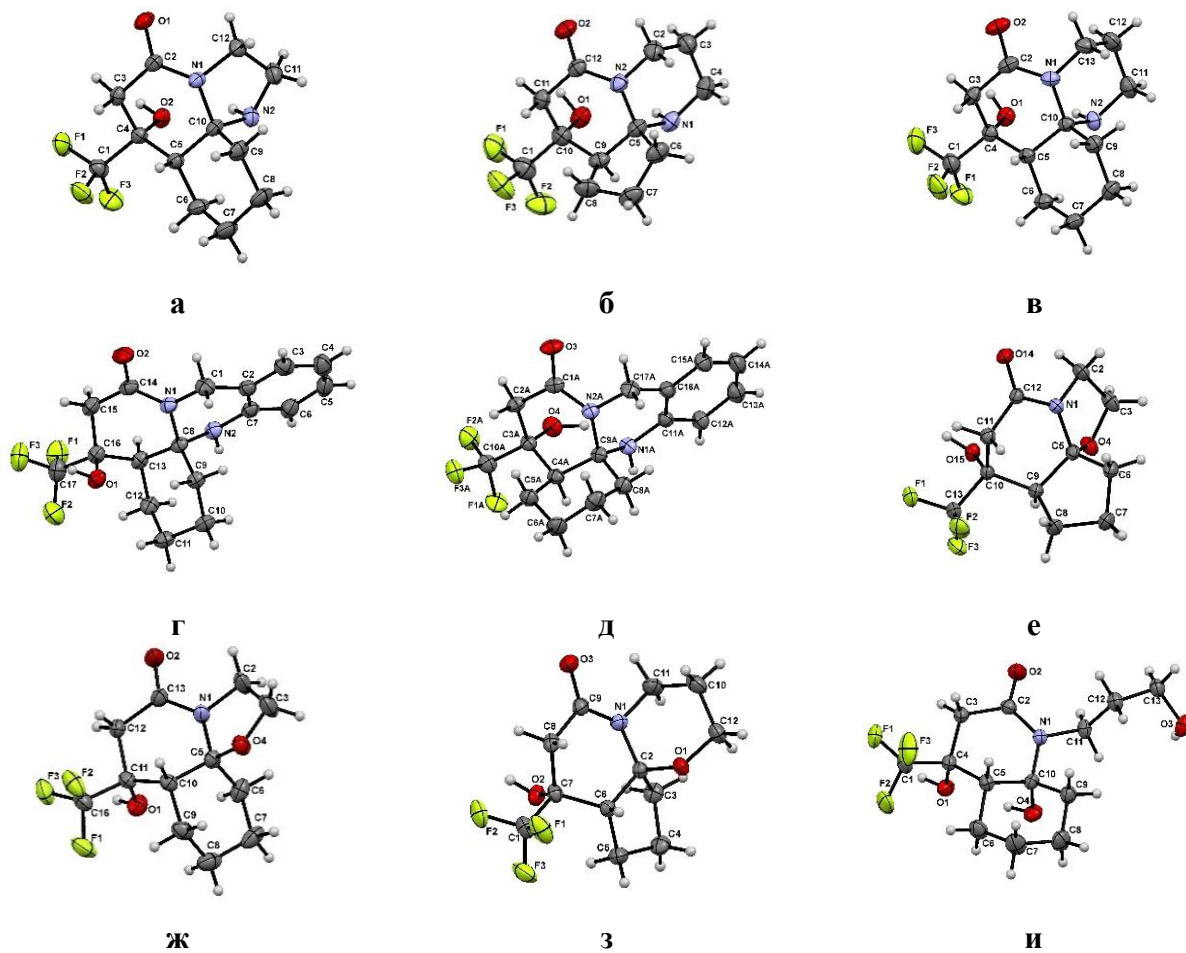


Схема 2.49

Строение синтезированных би-, три- и тетрациклов **2.36–2.48** подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F спектроскопии, масс-спектрометрией высокого разрешения и элементным анализом. Стереоконфигурация соединений определена по экспериментальным данным 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY и PCA монокристаллов соединений **2.37**<sup>цис,цис</sup>, **2.38**<sup>транс,цис</sup>,

**2.39**<sup>цис,цис</sup>, **2.41**<sup>цис,транс</sup>, **2.41**<sup>транс,цис</sup>, **2.42**<sup>транс,цис</sup>, **2.43**<sup>цис,транс</sup>, **2.44**<sup>цис,транс</sup>, **2.33с** (Рисунок 2.16а–и). Наличие трех стереоцентров в структурах позволяло ожидать образования по 4 диастереомера в каждом случае. Однако, анализируя спектры ЯМР <sup>19</sup>F, зафиксировано образование двух диастереомеров или даже одного диастереомера в каждом случае. Изомерия гетероциклов определялась в соответствии с относительным положением старшего заместителя в 1,2- и 1,3-положениях относительно гидроксильной группы.



**Рисунок 2.16** – Общий вид молекулы соединений **2.37**<sup>цис,цис</sup> (а), **2.38**<sup>транс,цис</sup> (б), **2.39**<sup>цис,цис</sup> (в), **2.41**<sup>цис,транс</sup> (г), **2.41**<sup>транс,цис</sup> (д), **2.42**<sup>цис,транс</sup> (е), **2.43**<sup>цис,транс</sup> (ж), **2.44**<sup>транс,цис</sup> (з), **2.33с** (и) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности.

Согласно данным РСА (Рисунок 2.16), во всех исследованных структурах трифторметильная группа расположена псевдоэкваториально, демонстрируя ананкоммерный эффект, когда пять атомов центрального шестичленного азацикла лежат практически в одной плоскости в конформации «полукресло», а трифторметилзамещенный атом углерода сильно отклонен от этой плоскости более чем на 0.6 Å. В результате псевдоэкваториального расположения CF<sub>3</sub>-группы соседний гидроксильный заместитель имеет аксиальное положение.

Кристаллическая упаковка соединений **2.37**<sup>цис,цис</sup>, **2.38**<sup>транс,цис</sup>, **2.39**<sup>цис,цис</sup>, **2.41**<sup>цис,транс</sup>, **2.42**<sup>транс,цис</sup>, **2.43**<sup>цис,транс</sup> и **2.44**<sup>цис,транс</sup> упорядочена сильными межмолекулярными

водородными связями (1.697–2.01 Å) между гидроксильной группой и C=O фрагментом соседних молекул. Более того, для большинства трициклов **2.38**<sup>транс,цис</sup>, **2.39**<sup>цис,цис</sup>, **2.41**<sup>цис,транс</sup>, **2.38**<sup>транс,цис</sup> и **2.41**<sup>цис,транс</sup> из-за таких межмолекулярных взаимодействий характерно образование димеров, а трициклы **2.37**<sup>цис,цис</sup> и **2.43**<sup>цис,транс</sup> связаны в цепочки. Следует отметить, что тетрацикл **2.41**<sup>транс,цис</sup>, в отличие от других соединений, существует в виде двух кристаллографически независимых молекул. Кроме того, в этом случае связывание в цепочки осуществляется за счет межмолекулярной водородной связи между NH-группой и C=O группой соседних молекул (2.17 и 2.25 Å).

Конформация азагетероциклических соединений **2.37**<sup>цис,цис</sup>, **2.38**<sup>транс,цис</sup> и **2.39**<sup>цис,цис</sup> упорядочена внутримолекулярной водородной связью N-H...O-H (2.170–2.371 Å), в результате их аксиального *цис*-расположения. Внутримолекулярная водородная связь O4-N4...N1A (1.862 и 2.014 Å) реализуется в тетрацикле **2.41**<sup>транс,цис</sup>. В отличие от **2.41**<sup>транс,цис</sup>, в соединении **2.41**<sup>цис,транс</sup> внутримолекулярные H-связи не наблюдаются из-за *транс*-расположения NH и OH групп.

В октагидрохинолиноне **2.33с** две OH-группы расположены с одной стороны от плоскости гетероцикла, образуя внутримолекулярную H-связь между атомом водорода OH-группы мостикового атома углерода и атомом кислорода другой OH-группы цикла O4-N4...O1 (1.977 Å). Кристаллическая упаковка соединения **2.33с** упорядочена системой межмолекулярных водородных связей (1.666 и 1.685 Å) с участием всех трех OH-групп и фрагмента C=O одной молекулы таким образом, что одна молекула связывает четыре молекулы, а гидрокси-алкильная группа участвует в образовании двух межмолекулярных водородных связей.

Циклогексановый фрагмент во всех соединениях **2.37**<sup>цис,цис</sup>, **2.39**<sup>цис,цис</sup>, **2.41**<sup>транс,цис</sup>, **2.41**<sup>цис,транс</sup>, **2.43**<sup>цис,транс</sup> и **2.33с** имеет конформацию «кресло», однако в соединениях **2.41**<sup>транс,цис</sup>, **2.41**<sup>цис,транс</sup> и **2.43**<sup>цис,транс</sup> реализуется *цис*-сочленение циклогексанового и пиридинового кольца, а в соединениях **2.37**<sup>цис,цис</sup>, **2.39**<sup>цис,цис</sup> и **2.33с** – *транс*-конфигурация. Остаток циклопентана в соединениях **2.38**<sup>транс,цис</sup>, **2.42**<sup>транс,цис</sup> и **2.44**<sup>цис,транс</sup> имеет конформацию «конверт» и *цис*-соединение с пиридиновым кольцом.

Пятичленные гетероциклические фрагменты в трициклах **2.37**<sup>цис,цис</sup>, **2.42**<sup>транс,цис</sup> и **2.43**<sup>цис,транс</sup> имеют конформацию «конверт», а шестичленные гетероциклические фрагменты в соединениях **2.38**<sup>транс,цис</sup>, **2.39**<sup>цис,цис</sup> и **2.44**<sup>цис,транс</sup> имеют наиболее выгодное расположение «кресло». Тетрагидропиримидиновое кольцо в соединениях **2.41**<sup>транс,цис</sup> и **2.41**<sup>цис,транс</sup> из-за соединения с бензольным кольцом имеет конформацию «полукресло».

В 2D <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY спектрах азагетероциклов **2.36–2.41**, которые имеют *цис*-расположение NH- и OH-групп, наблюдаются корреляции ЯЭО между мостиковым протоном

при C7a(8a) и протонами NH- и OH-группы в случаях, когда мостиковый протон находится в псевдоэкваториальном положении, синклинальном по отношению к этим группам, что типично для *транс,цис*-изомеров (**2.36**<sup>транс,цис</sup>, **2.38**<sup>транс,цис</sup>, **2.40**<sup>транс,цис</sup>, **2.41**<sup>транс,цис</sup>). В *цис,цис*-изомерах (**2.37**<sup>цис,цис</sup>, **2.39**<sup>цис,цис</sup>) с антиперипланарным расположением нет корреляций между мостиковым протоном и протонами NH- и OH-групп.

В случае *транс*-расположения NH и OH групп в гетероциклах **2.36**<sup>цис,транс</sup>, **2.40**<sup>цис,транс</sup>, **2.41**<sup>цис,транс</sup> мостиковый протон C7a(8a) коррелирует только с одним из протонов NH- или OH-групп.

Сравнение данных PCA и данных NOESY позволяет отметить характерные особенности в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H изомерных соединений **2.36-2.45**. Для всех пар изомеров с *цис*- и *транс*-расположением NH- и OH-групп неэквивалентность диастереотопных протонов метиленовой группы в  $\alpha$ -положении карбонила  $\Delta_{ea} = \delta_{eq} - \delta_{ax}$  заметно выше по абсолютной величине в случае *цис*-изомеров (Таблица 2.17).

Таблица 2.17 – Химические разности сдвигов  $\Delta_{ea} = \delta_{eq} - \delta_{ax}$  диастереотопных протонов  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-групп для соединений **2.36-2.45**

Соединение	$\Delta_{ea}$	Соединение	$\Delta_{ea}$
<b>2.36</b> <sup>транс,цис</sup>	-0.51	<b>2.42</b> <sup>транс,цис</sup>	-0.50
<b>2.36</b> <sup>цис,транс</sup>	+0.22	<b>2.42</b> <sup>цис,транс</sup>	+0.26
<b>2.37</b> <sup>цис,цис</sup>	-0.35	<b>2.43</b> <sup>транс,цис</sup>	-0.40
<b>2.38</b> <sup>транс,цис</sup>	-0.31	<b>2.43</b> <sup>цис,транс</sup>	+0.06
<b>2.39</b> <sup>цис,цис</sup>	-0.18	<b>2.44</b> <sup>транс,цис</sup>	-0.26
<b>2.40</b> <sup>транс,цис</sup>	-0.40	<b>2.44</b> <sup>цис,транс</sup>	-0.03
<b>2.40</b> <sup>цис,транс</sup>	-0.02	<b>2.45</b> <sup>транс,цис</sup>	-0.23
<b>2.41</b> <sup>транс,цис</sup>	-0.60	<b>2.45</b> <sup>цис,транс</sup>	-0.17
<b>2.41</b> <sup>цис,транс</sup>	-0.17		

Кроме того, в отличие от нормальной ситуации, когда аксиальные протоны в циклогексановом кольце резонируют в более сильном поле по сравнению с соответствующими экваториальными, в *цис*-изомерах **2.36**<sup>транс,цис</sup>, **2.37**<sup>цис,цис</sup>, **2.38**<sup>транс,цис</sup>, **2.39**<sup>цис,цис</sup>, **2.40**<sup>транс,цис</sup> и **2.41**<sup>транс,цис</sup> псевдоаксиальные протоны находятся в слабом поле по сравнению с псевдоэкваториальными протонами, и, следовательно, разница химического сдвига является отрицательной для  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-протонов.

Относительная конфигурация изомерных пар соединений **2.42**, **2.43**, **2.44** и **2.45** установлена на основании данных неэквивалентности диастереотопных протонов

метиленовой группы (Таблица 2.17), которые подтверждаются результатами РСА для **2.42**<sup>транс,цис</sup>, **2.43**<sup>цис,транс</sup> и **2.44**<sup>цис,транс</sup> диастереомеров (Рисунок 2.16е–з).

Мы также попробовали реализовать трехкомпонентную реакцию АУЭ с циклопентаном **2.27а** и этилендиамином **2.16а** (Схема 2.50). Анализ реакционной смеси, выполненный с помощью ГХ-МС, не выявил формирования трициклического гетероцикла типа **2.36**, при этом в качестве основного был обнаружен продукт трехкомпонентного взаимодействия – *N*-замещенный аминoenэфир **R-N-AE2**, как и в случае реакции АУЭ, ацетона **2.2а** и 1,3-диаминопропана **2.16с** (Схема 2.23). В реакционной массе также был зафиксирован енамин **EA3** в небольшом количестве (Схема 2.50).

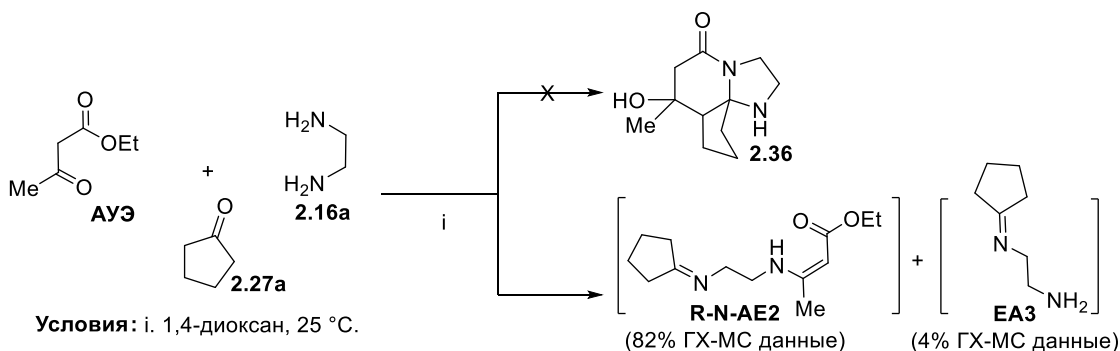


Схема 2.50

#### Механизм образования трициклов **2.36–2.45** и бициклов **2.29–2.34**

Мы предполагаем, что би- и трициклические гетероциклы **2.29–2.34**, **2.36–2.45**, могут образовываться по альдольному (путь А) механизму (Схема 2.51), согласно которому сначала образуется альдоль **F1** из 3-оксоэфира **2.1а** и циклокетона **2.27**, который затем может реагировать по кето-группе с аминогруппой нуклеофила **Nu** (**2.3**, **2.9**, **2.16а,с**, **2.20**, **2.24а,б**) с образованием промежуточного соединения **F2**. Внутримолекулярная циклизация интермедиата **F2** должна приводить к образованию гидроксипроизводного циклопента[*b*]пиридинона или хинолин-2-она **F3**. Гетероциклы **2.33а–с** со структурой такого интермедиата были выделены в трехкомпонентной реакции ТФАУЭ **2.1а** с циклогексаном **2.27б** и гексиламином **2.9н** (Схема 2.37) или аминспиртами **2.24а,б** (Схемы 2.43, 2.45). Показана способность гетероцикла **2.33с** трансформироваться в трицикл **2.45** (Схема 2.47). Интермедиат **F3** далее теряет молекулы воды и переходит в **F4** (продукты **2.29**, **2.35** или **2.29е,ф**), который в зависимости от заместителя на атоме азота, претерпевает дальнейшие превращения. Обнаружено, что **F5** легко изомеризуется в **F4**, этот переход зафиксирован при очистке колоночной хроматографией реакции ТФАУЭ **2.1а**, циклопентанона **2.27а** и бензиламина **2.9ф**. При этом продукт структуры **F5** (**2.34а**) был выделен из реакции ТФАУЭ **2.1а**, циклогексанона **2.27б** и гексиламина **2.9н** (Схема 2.37). В случае использования аммиака в качестве нуклеофила – **F4** дегидратируется в **F6** (бициклы **2.30а** и **2.32а**). При использовании

1,2- и 1,3-динуклеофилов **2.16a,c**, **2.20**, **2.24a,b** – **F4** претерпевает внутримолекулярное нуклеофильное присоединение по связи C=C бицикла, формируя соответствующий трицикл **F7** (продукты **2.36-2.45**), что подтверждено превращением **2.29f** в **2.44<sup>цис,транс</sup>** (Схема 2.46). Далее трицикл **F7** (продукты **2.29e,f**), в условиях реакции дегидратируется с раскрытием оксазацикла по связи C-O в бицикл **F6** (продукты **2.30d,e**).

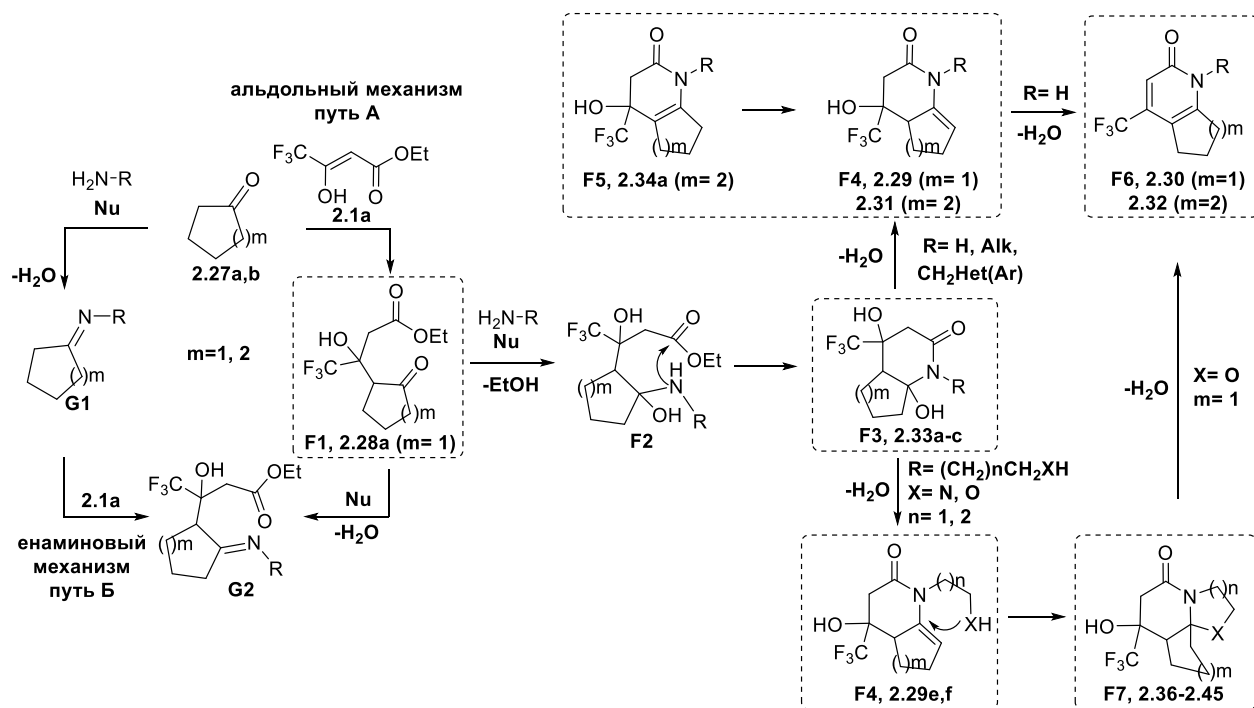


Схема 2.51

Для начала реакции можно предложить и енаминовый механизм (путь Б), согласно которому сначала образуется имин **G1**, который может реагировать с эфиром **2.1a** с образованием интермедиата **G2**. Интермедиат **G2** также может сформироваться из альдоля **A1** при взаимодействии с аминогруппой нуклеофила **Nu**. Поскольку дальнейшая внутримолекулярная циклизация **G2** не может привести к интермедиату **F3**, – этот путь далее не рассматривался. Хотя не исключено, что образование трицикла может протекать по-разному, в зависимости от циклокетонной компоненты.

Очевидно, что в реакциях с аминоспиртами **2.24a,b** образование трициклического продукта идет медленнее, чем в циклизации с диаминами **2.16a,c**, **2.20**; следовательно, становится возможным выделить промежуточные бициклы **2.30c**, **2.29f** и **2.33b**, **2.33c**.

Примечательно, что в реакциях с 2-(аминометил)анилином **2.20** образуется один региоизомер **2.40** или **2.41**, что связано с большей реакционной способностью аминогруппы у метиленового фрагмента по сравнению с аминогруппой, связанной с бензольным кольцом.

Таким образом, на основе трехкомпонентной циклизации ТФАУЭ **2.1a** и циклокетонов **2.27a,b** с диаминами **2.16a,c**, **2.20** или аминоспиртами **2.24a,b** предложен подход к формированию десяти различных типов гетероаналогов трициклических асцидиевых



алкалоидов **2.36–2.45**, восемь из которых имеют неизвестный ранее гетероциклический остов. Использование различных динуклеофильных компонентов позволяет варьировать гетероциклический фрагмент, а циклокетонов – карбоциклический остаток. При этом только реакции циклогексанона с 1,2- и 1,3-диаминами являются стереоселективными. Введение в циклизацию конформационно более жестких циклопентанона и/или 2-(аминометил)анилина снижает стереоселективность процесса, приводя к образованию двух диастереомеров. В отличие от циклизаций с диаминами трехкомпонентные реакции с аминспиртами протекают медленнее из-за меньшей нуклеофильности спиртовой группы по сравнению с аминной. Это позволяет получать не только желаемые трициклические оксагетероциклы, но и выделять промежуточные бициклические карбоциклопиридоны. В то же время прослеживается четкая закономерность выделения из реакций с циклопентанонам частично дегидрированных гетероциклов, а с циклогексанонам – бициклов, имеющих гидроксильный заместитель при узловом атоме углерода. Кроме того, в реакциях с аминспиртами наблюдается образование карбоаннелированных пиридонов с гидроксильным заместителем при атоме азота. Трициклические азагетероциклы также могут подвергаться этим превращениям, но в более жестких условиях. Синтезированные гетероциклы представляют большой интерес для биологического тестирования.

\*\*\*\*\*

Обобщая результаты исследований, выполненных для реакций полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1**,  $\alpha$ -метиленкетонов **2.2** и **2.27** и *N*-моно-, *N,N*- и *N,O*-динуклеофилов, можно заключить, что они протекают по единому альдольному механизму через промежуточное формирование 3-гидрокси-5-оксоэфиров **H1** или **K1** (Схема 2.52), которые зафиксированы в каждом случае при помощи методов спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  и ГХ-МС, а некоторые из них (**2.4a–d**, **2.28a**) были выделены. На основе альдолей в реакциях с нуклеофильными реагентами получены те же продукты, что и в трехкомпонентном синтезе. Эти реакции имеют тандемный характер, они являются автокатализируемыми, поскольку амин выступает в роли реагента и катализатора, и позволяют синтезировать производные пиридона и их гетероаннелированные аналоги, а также аминоциклогексеноны в одну стадию.

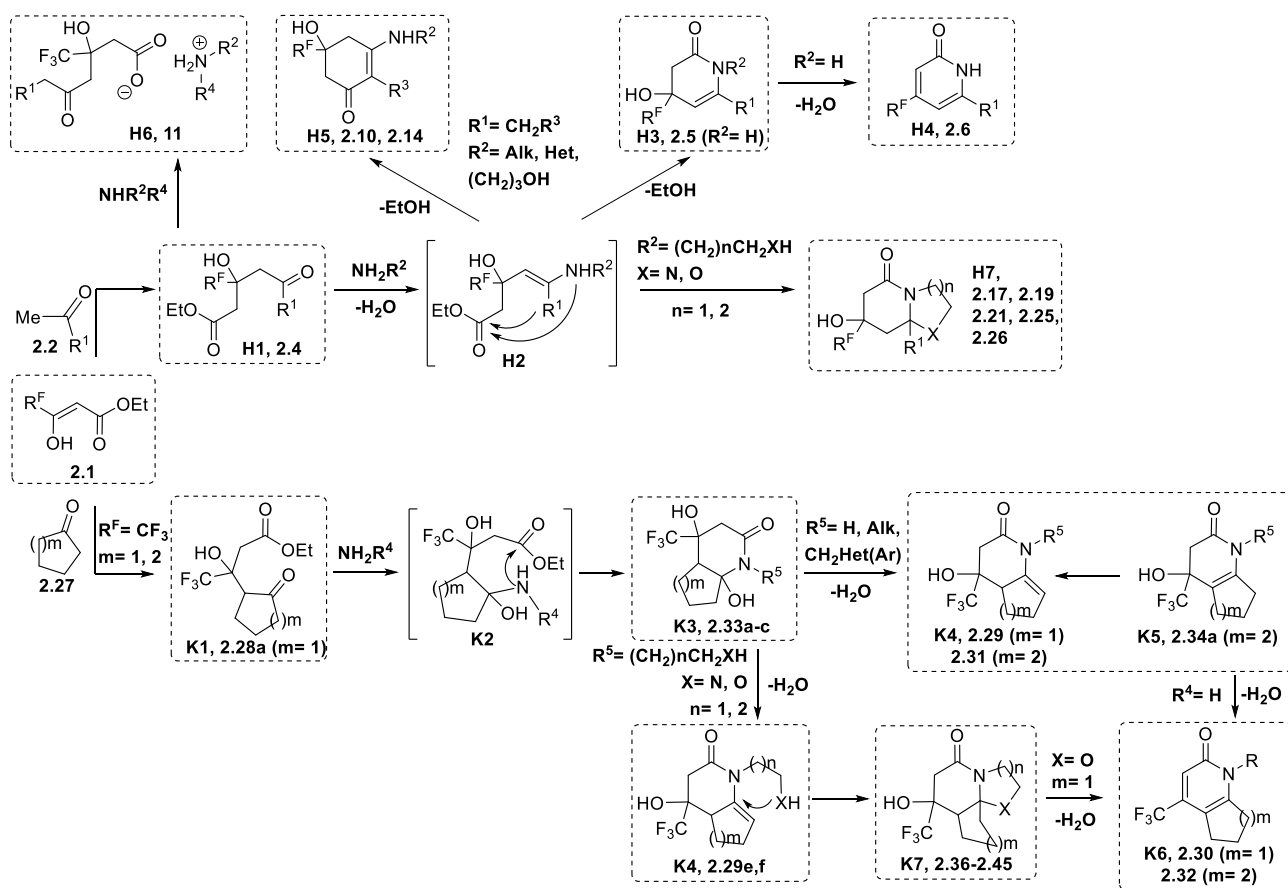


Схема 2.52

### 2.3 Мультикомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и альдегидов с 1,2- и 1,3-диаминами

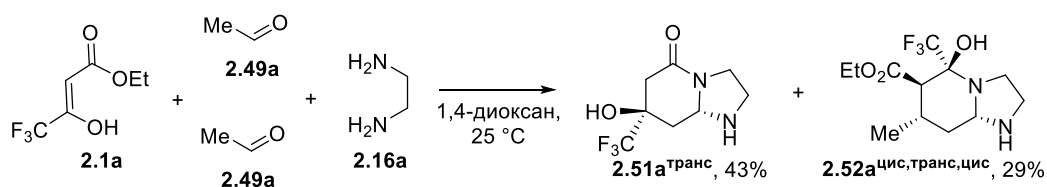
Исходя из обзора литературных данных, наиболее изученными мультикомпонентными реакциями ТФАУЭ и аминов с альдегидами, являются конденсации Ганча [7, 47–65] и Биджинелли [8, 66–93], при этом применение аммиака в этих циклизациях приводит к формированию производных пиридина (Схемы 1.1–1.8), а использование 1,1-диаминов – производных пиримидина (Схемы 1.9–1.15). Сведений о введении 1,2- и 1,3-диаминов в качестве нуклеофильной компоненты в такие реакции не обнаружено. Хотя при исследовании реакций полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1** и метилкетонов **2.2** с 1,2- и 1,3-диаминами **2.16a–c**, **2.20** показана их эффективность для получения гетероциклов ряда имидазо[1,2-*a*]пиридинов, пиридо[1,2-*a*]пиримидинов и пиридо[2,1-*b*]хиназолинов, обладающих большим потенциалом как биоактивные соединения (см. раздел 2.1.3).

В связи с этим исследованы трехкомпонентные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1** и 1,2- и 1,3-диаминов **2.16a,c**, **2.20** с  $\alpha$ -метиленальдегидами, в качестве которых использованы уксусный и пропионовый альдегиды **2.49a,b**. При этом можно было ожидать образования в реакциях с 1,2-диаминоэтаном **2.16a** альтернативных структур имидазо[1,2-*a*]-

пиридина, а с 1,3-диаминами **2.16с**, **2.20** – пиримидо- и хиназолино-аннелированных пиридинов. Альтернативность строения получаемых бициклов обусловлена возможностью реализации конкурентных маршрутов их формирования – за счет участия в циклизации 1,3-дикарбонильного фрагмента 3-оксоэфира **2.1** аналогично реакциям с метилкетонами **2.2а–е** (Схемы 2.19, 2.21, 2.24) или процессов с участием *мезо*-положения и одной из карбонильных групп 3-оксоэфиров **2.1**. Помимо бициклических структур, можно предположить образование гексагидропиридина по реакции Ганча [7] или диазепина по реакции Биджинелли [8].

**Реакции с 1,2-диаминоэтаном: синтез тетра-, гекса-, октагидроимидазо[1,2-а]-пиридинов**

Сначала проведена трехкомпонентную реакцию ТФАУЭ **2.1а** и этилендиамина **2.16а** с эквимолярным количеством уксусного альдегида **2.49а** в 1,4-диоксане при комнатной температуре [304]. Установлено, что основным продуктом в этих условиях является гексагидроимидазо[1,2-а]пиридин-5-он **2.51а<sup>транс</sup>** (Схема 2.53), образующийся за счет участия трифторацетильной и этоксикарбонильной групп эфира **2.1а**, аналогично продуктам, полученным ранее в реакции с метилкетонами **2.2а–е** (Схемы 1.28, 2.19) [1]. Однако кроме бицикла **2.51а<sup>транс</sup>** из этой реакции был выделен минорный продукт **2.52а<sup>цис,транс,цис</sup>**. Его спектр ЯМР <sup>1</sup>H содержал сигналы протонов этоксикарбонильной и метильной групп. Очевидно, что соединение **2.52а<sup>цис,транс,цис</sup>** имеет строение октагидроимидазо[1,2-а]пиридина, формирование которого происходит по *мезо*-положению оксоэфира **2.1а**, а не по этоксикарбонильному фрагменту как при образовании гетероцикла **2.51а<sup>транс</sup>**. Помимо этого, октагидроимидазо[1,2-а]пиридиновый каркас **2.52а<sup>цис,транс,цис</sup>** построен с участием двух молекул ацетальдегида **2.49а**.



**Схема 2.53**

Низкие выходы продуктов **2.51а<sup>транс</sup>** и **2.52а<sup>цис,транс,цис</sup>**, наряду с неполной конверсией исходного ТФАУЭ **2.1а**, побудили нас провести реакцию эфира **2.1а** и этилендиамина **2.16а** с уксусным альдегидом **2.49а** в различных растворителях (ТГФ, EtOH, 1,4-диоксан) и с разным соотношением альдегида **2.49а** (2 экв. и 3 экв.) (Таблица 2.18). Учитывая различные химические сдвиги атомов фтора CF<sub>3</sub>-групп исходного оксоэфира **2.1а** ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 88.54$  м.д.) и бициклических продуктов **2.51а<sup>транс</sup>** ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 79.86$  м.д.) и **2.52а<sup>цис,транс,цис</sup>** ( $\delta_{\text{CF}_3} \sim 85.87$  м.д.), ход реакции контролировали с помощью спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. Оказалось, что независимо от используемого растворителя в реакциях с эквимолярным соотношением реагентов оставался

неизрасходованный ТФАУЭ **2.1a** (Таблица 2.18, строки 1–3), при этом наилучшие выходы продуктов **2.51a**<sup>транс</sup> и **2.52a**<sup>цис,транс,цис</sup> наблюдались всё также в малополярном 1,4-диоксане при комнатной температуре (Таблица 2.18, строка 1). Однако использование двукратного избытка альдегида **2.49a** привело к увеличению выхода продуктов **2.51a**<sup>транс</sup> и **2.52a**<sup>цис,транс,цис</sup> (Таблица 2.18, строка 4), но при этом оксоэфир **2.1a** все еще присутствовал в реакционной массе.

Таблица 2.18 – Оптимизация условий реакции ТФАУЭ **2.1a**, этилендиамина **2.16a** и уксусного альдегида **2.49a**

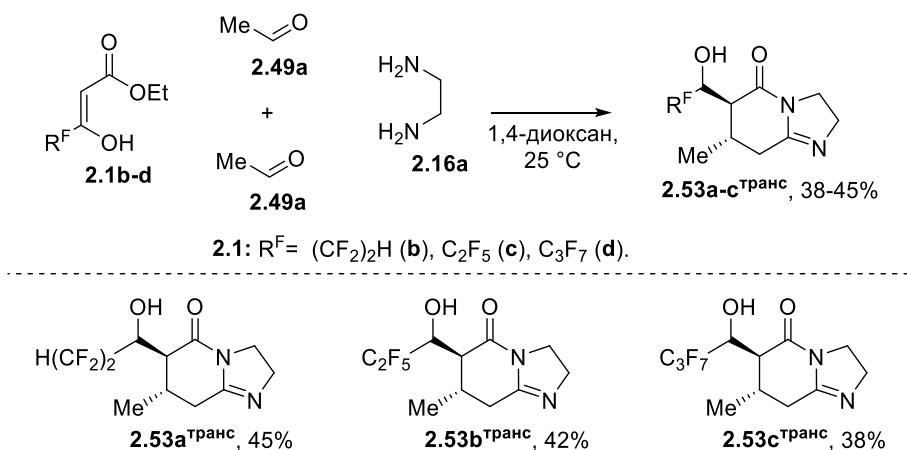
№ опыта	Условия <sup>a</sup>	Время	<b>2.1a</b> <sup>b</sup> , ммоль	<b>2.49a</b> <sup>b</sup> , ммоль	Состав реакционной смеси (сдвиг в спектре ЯМР <sup>19</sup> F), [%] <sup>c</sup>			
					<b>2.51a</b> <sup>транс</sup> (δ 79.86 м.д.)	<b>2.52a</b> <sup>цис,транс,цис</sup> (δ 85.87 м.д.)	<b>2.1a</b> <sup>d</sup> (δ 88.54 м.д.)	Др. комп. е
1	1,4-диоксан, 25 °С	3 д	1	1	26	14	43	17
2	ТГФ, 25 °С	3 д	1	1	18	12	42	28
3	EtOH, 25 °С	3 д	1	1	17	16	38	29
4	1,4-диоксан, 25 °С	3 д	1	2	<b>47</b>	<b>34</b>	14	5
5	1,4-диоксан, 25 °С	3 д	1	3	37	18	7	38
6	1,4-диоксан, 25 °С	7 д	1	2	<b>48</b>	<b>36</b>	10	6
7	1,4-диоксан, 60 °С	5 ч	1	2	39	34	8	19
8	EtOH, AcOH, 25 °С (Тан)	2 д	1	1	25	7	24	44
9	EtOH, Δ (Ганч)	6 ч	2	1	22	–	8	70
10	EtOH, HCl, Δ (Биджинелли)	6 ч	1	1	28	11	5	56

<sup>a</sup>Реакции проводили с **2.16a** (1 ммоль) в 2 мл растворителя. <sup>b</sup>Эквивалент эфира **2.1a** или альдегида **2.49a**. <sup>c</sup>Определено на основании анализа смеси методом спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F. <sup>d</sup>Непрореагировавший эфир **2.1a**. <sup>e</sup>Продукты, которые не удалось идентифицировать.

Применение трехкратного избытка альдегида **2.49a** привело к практически полной конверсии эфира **2.1a**, но при этом выходы целевых продуктов **2.51a**<sup>транс</sup> и **2.52a**<sup>цис,транс,цис</sup> уменьшались, а количество побочных продуктов увеличивалось (Таблица 2.18, строка 5). Реакция с двукратным избытком альдегида **2.49a** в 1,4-диоксане при длительном перемешивании в течение 7 дней не привела к значительному увеличению выхода продукта (Таблица 2.18, строка 6). Нагревание реакции при 60 °С способствовало сокращению процесса до 5 часов, однако выходы целевых гетероциклов снизились, а количество побочных продуктов возросло (Таблица 2.18, строка 7).

Мы также провели превращения эфира **2.1a** и этилендиамина **2.16a** с ацетальдегидом **2.49a** в реакционных условиях Тана [305] (Таблица 2.18, строка 8), Ганча [306–309] (Таблица 2.18, строка 9) и Биджинелли [81, 85, 86, 310] (Таблица 2.18, строка 10). В результате анализа реакционных масс методами спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  и ГХ-МС, обнаружено, что во всех случаях образовывался только продукт **2.51a**<sup>транс</sup> с низким выходом и большим количеством побочных продуктов, среди которых предполагаемые гексагидропиридин и diaзепинон не обнаружены.

Далее оптимальные условия применены для проведения реакций полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1b–d** с этилендиаминем **2.16a** и 2 экв. ацетальдегида **2.49a**. Установлено, что удлинение полифторалкильного заместителя приводит к образованию тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов **2.53a–c**<sup>транс</sup> (Схема 2.54), формирующихся по альтернативному пути с участием *мезо*-положения и этоксикарбонильного фрагмента оксоэфиров **2.1b–d**, в отличие от формирования цикла **2.52a**<sup>цис,транс,цис</sup>, протекающего по трифторацетильному заместителю. Интересно, что в соединениях **2.53a–c**<sup>транс</sup> в положении С6 присутствует гидроксиполифторалкильный заместитель, вместо полифторацильной группы.



**Схема 2.54**

Затем в аналогичные реакции с 3-оксоэфирами **2.1a–d** и этилендиаминем **2.16a** был вовлечен пропионовый альдегид **2.49b** (Схема 2.55) вместо ацетальдегида **2.49a**. При взаимодействии ТФАУЭ **2.1a** и этилендиамина **2.16a** с двукратным избытком пропионового альдегида **2.49b** был получен октагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин **2.52b**<sup>цис,транс,транс,транс</sup>. Однако гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-он **2.51b** не выделен из этой реакции, хотя анализ реакционной массы методом ГХ-МС и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\delta_{\text{CF}_3}$  79.54 м.д.) показал его присутствие в небольшом количестве. Нагревание реакции в течение 5 часов позволило получить наряду с соединением **2.52b**<sup>цис,транс,транс,транс</sup> продукт его дегидратации тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин **2.54a**<sup>транс,транс</sup>. Более длительное нагревание реакционной массы приводило к ее осмолению.

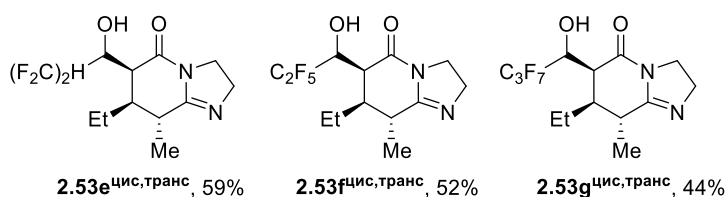
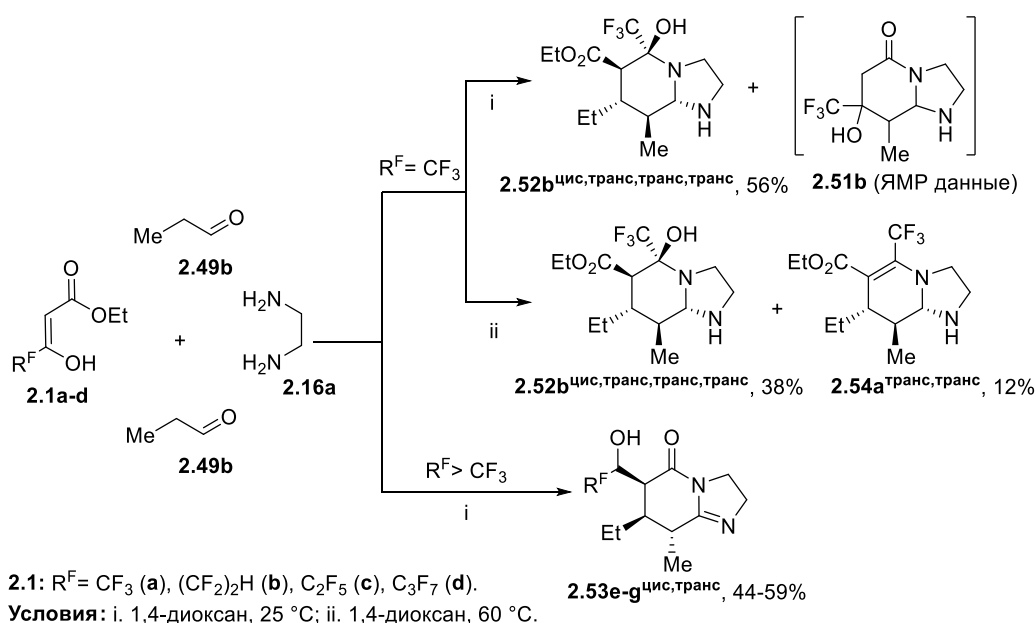


Схема 2.55

Циклизации этилендиамина **2.16a** и пропионового альдегида **2.49b** с 3-оксоэфирами **2.1b–d**, содержащими длинный полифторалкильный заместитель, протекали подобно реакциям с ацетальдегидом **2.49a**, формируя тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-оны **2.53e–g**<sub>цис,транс</sub> (Схема 2.55). Проведение реакций при нагревании существенно не влияло на выходы образующихся продуктов.

Введение АУЭ в реакцию с этилендиаминном **2.16a** и 2 экв. уксусного альдегида **2.49a** по данным ГХ-МС приводит к образованию смеси продуктов, из которых идентифицировать удалось только этил-5,7-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-карбоксилат **2.54b** (Схема 2.56).

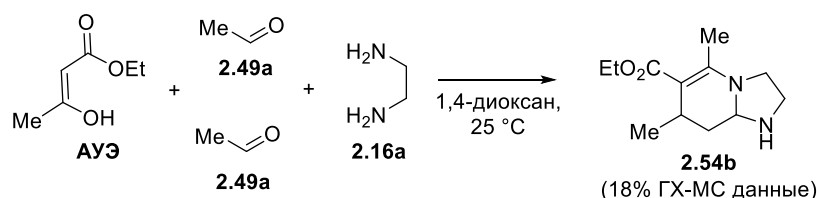


Схема 2.56

Очевидно, что участие двух эквивалентов альдегидов **2.49a,b** в формировании циклов **2.52** и **2.53** обусловлено их альдольной конденсацией в условиях реакции в соответствующие кротоновый и 2-метил-2-пентеновый альдегиды. Для подтверждения этого предположения, проведены трехкомпонентные реакции 3-оксоэфиров **2.1a–d,f** и этилендиамина **2.16a** с

кротоновым альдегидом **2.50a** в эквимолярном соотношении реагентов. Найдено, что реакции с альдегидом **2.50a** протекают более селективно, давая те же гетероциклы **2.52a<sup>цис,транс,цис</sup>** и **2.53a–d<sup>цис</sup>**, которые формируются с 2 экв. уксусного альдегида, но с более высокими выходами (Схема 2.57). Однако выявлено различие в спектральных данных продуктов **2.53a–c**, полученных в реакциях с ацетальдегидом **2.49a** и кротоновым альдегидом **2.50a**. Это послужило основанием для отнесения их к разным диастереомерам, и конкретно для соединений, выделенных из реакций с кротоновым альдегидом **2.50a** к *цис*-диастереомерам **2.53a–d<sup>цис</sup>**. Анализируя реакционные массы методом ГХ-МС обнаружено, что помимо основных диастереомеров **2.53a–d<sup>цис</sup>**, также формируются и диастереомеры **2.53a–d<sup>транс</sup>**, но в небольшом количестве (7–14%), что не позволило их выделить.

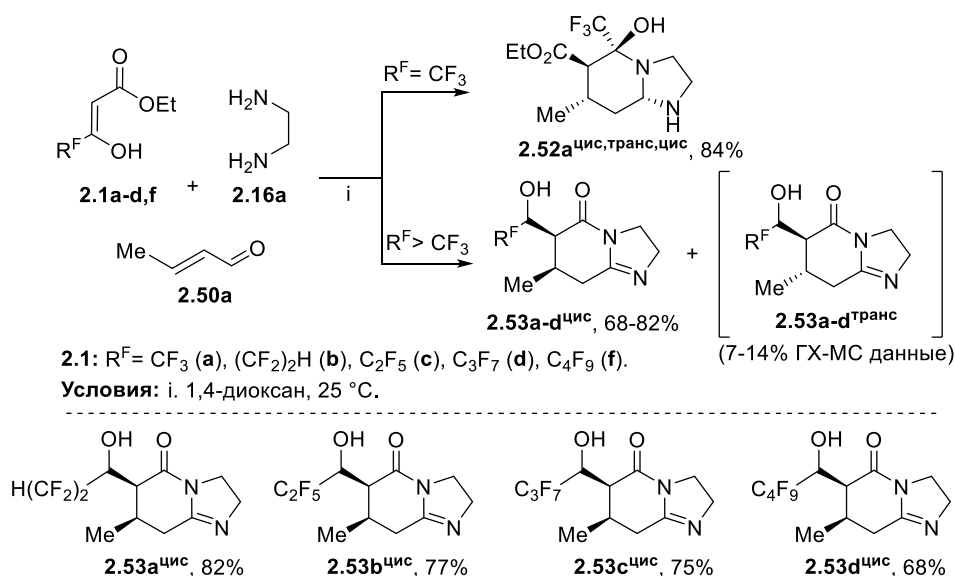
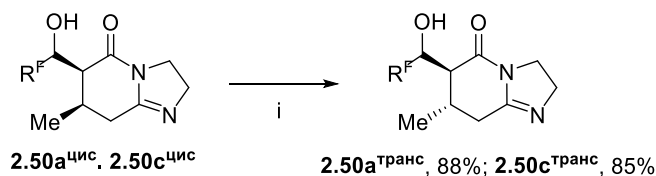


Схема 2.57

Для метилзамещенных тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридинонов **2.53a<sup>цис</sup>**, **2.53c<sup>цис</sup>** обнаружено влияние на их диастереомерное строение температурного режима, поскольку *цис*-диастереомеры бициклов **2.53a<sup>цис</sup>** и **2.53c<sup>цис</sup>** при нагревании в этаноле в течении 6 часов в присутствии триэтиламина превращаются в *транс*-изомеры **2.53a<sup>транс</sup>** и **2.53c<sup>транс</sup>** (Схема 2.58).



**2.50:** R<sup>F</sup> = (CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H (a), C<sub>3</sub>F<sub>7</sub> (c). **Условия:** i. Et<sub>3</sub>N (1 экв.), EtOH, 80 °С.

Схема 2.58

**Реакции с 1,3-диаминами: синтез гексагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онов и тетра-, гексагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-онов**

Затем в реакции оксоэфиров **2.1** с альдегидами введены 1,3-диамины: 1,3-диаминопропан **2.16c** и 2-(аминометил)анилин **2.20**. Сначала была проведена реакция

ТФАУЭ **2.1a** и уксусного альдегида **2.49a**, взятого в двойном избытке, с 1,3-диаминопропаном **2.16c** в условиях, ранее найденных для реакций с 1,2-диамином **2.16a**. Оказалось, что в этом случае результирующим продуктом является гексагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-он **2.55**, имеющий гидрокситрифторэтильную группу, в виде смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров (Схема 2.59), в которой преобладает диастереомер **2.55<sup>транс</sup>**. Этот гетероцикл образуется за счет четырехкомпонентного взаимодействия с участием *мезо*-положения и этоксикарбонильного фрагмента ТФАУЭ **2.1a**. Кроме того, в отличие от превращений с этилендиамином **2.16a**, из реакции была выделена в небольшом количестве внутримолекулярная соль тетрагидропиримидина **2.56**, содержащая кислотный фрагмент.

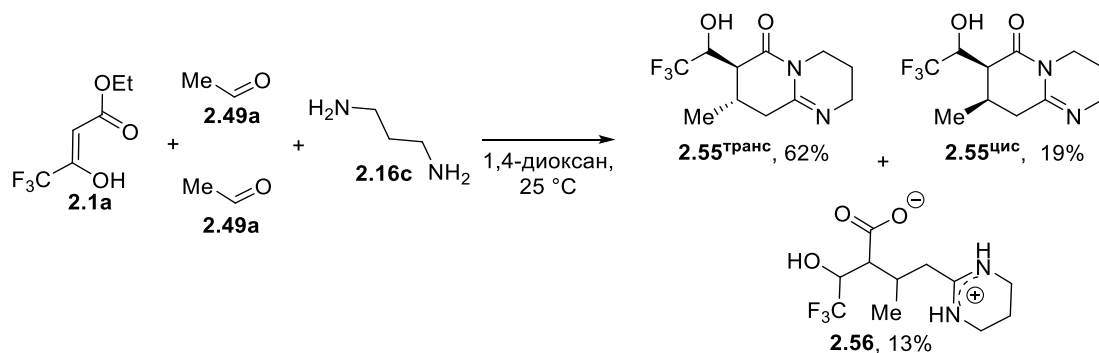


Схема 2.59

Анализ реакционной массы с помощью метода ГХ-МС не выявил наличие в ней продукта трехкомпонентной циклизации по дикарбонильному фрагменту эфира **2.1a**, ожидаемого по аналогии с превращениями с этилендиамином **2.16a**.

Изучение реакции ТФАУЭ **2.1a** с двукратным избытком уксусного альдегида **2.49a** продолжено с 2-(аминометил)анилином **2.20** в качестве нуклеофильной компоненты (Схема 2.60). Установлено, что в этом случае циклизация протекает с формированием двух диастереомеров тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-онов **2.57<sup>транс</sup>** и **2.57<sup>цис</sup>**, имеющих фторспиртовый заместитель, с небольшим преобладанием *цис*-изомера. Вместе с тем из реакции выделен продукт трехкомпонентной циклизации по дикарбонильному фрагменту эфира **2.1a** – гексагидро-9*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он **2.58<sup>транс</sup>**.

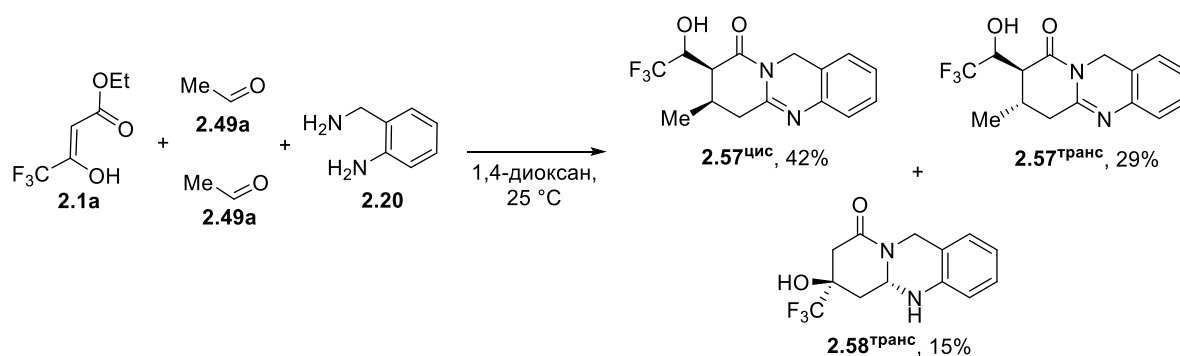


Схема 2.60



Поскольку гетероциклы **2.55** и **2.57** построены с участием двух молекул уксусного альдегида **2.49a**, очевидно, что в ходе реакции этот альдегид **2.49a** претерпевает альдольно-кетоновую конденсацию в кротоновый альдегид **2.50a**, как и в случае взаимодействий с этилендиамином **2.16a**. На основании этого изучены превращения ТФАУЭ **2.1a** и 1,3-диаминов **2.16c**, **2.20** с кротоновым альдегидом **2.50a**.

Найдено, что циклизация ТФАУЭ **2.1a** и 1,3-диаминопропана **2.16c** с кротоновым альдегидом **2.50a** протекает подобно реакции с ацетальдегидом **2.49a** и приводит к преимущественному формированию гексагидропиридо[1,2-*a*]пиримидинона **2.55a** в виде *транс*-диастереомера (Схема 2.61). По данным спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$  *цис*-диастереомер ( $\delta_{\text{CF}_3}$  87.29 м.д.) образуется в небольшом количестве, что не позволило его выделить. В этих условиях в качестве побочного продукта была выделена внутримолекулярная соль **2.56**, как и в случае с уксусным альдегидом **2.49a**, но в меньшем количестве.

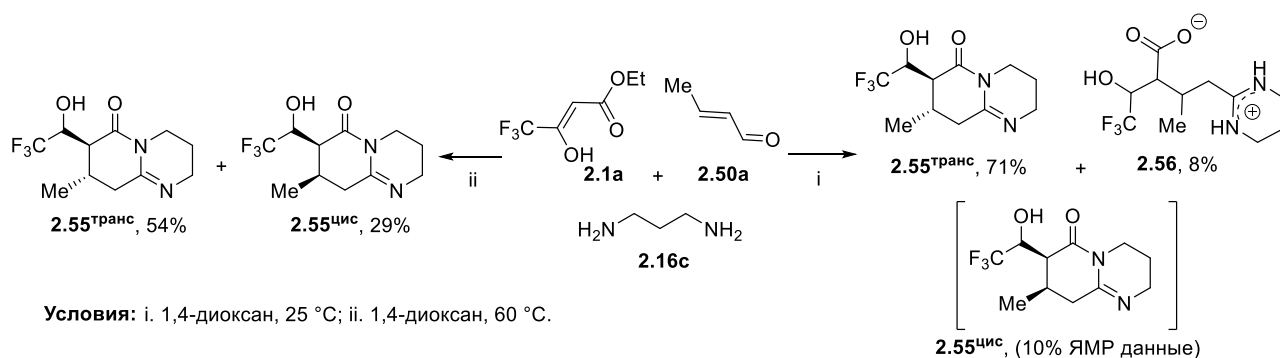


Схема 2.61

Оказалось, что реакции с 1,3-диаминами **2.16c**, **2.20** реализуются гораздо дольше (до 10 дней), чем с этилендиамином **2.16a**, поэтому синтез был проведен при 60 °С. Установлено, что при нагревании реакции образуется смесь *транс*- и *цис*-диастереомеров пиридо[1,2-*a*]пиримидинона **2.55**, при этом побочная соль **2.56** не была обнаружена. Отметим, что при нагревании реакции протекали гораздо быстрее (в течение 12 часов), но осложнялись осмолением, что затрудняло выделение продуктов и уменьшало их выход.

Замена 1,3-диаминопропана **2.16c** на 2-(аминометил)анилин **2.20** в циклизации ТФАУЭ **2.1a** и кротонового альдегида **2.50a**, аналогично циклизации с уксусным альдегидом **2.49a**, привела к формированию тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолинонов **2.57** с преобладанием *цис*-диастереомера, при этом нагревание существенно не повлияло на ход реакции (Схема 2.62). Отметим, что при использовании несимметричного диамина **2.20** образование второго региоизомера не наблюдалось.

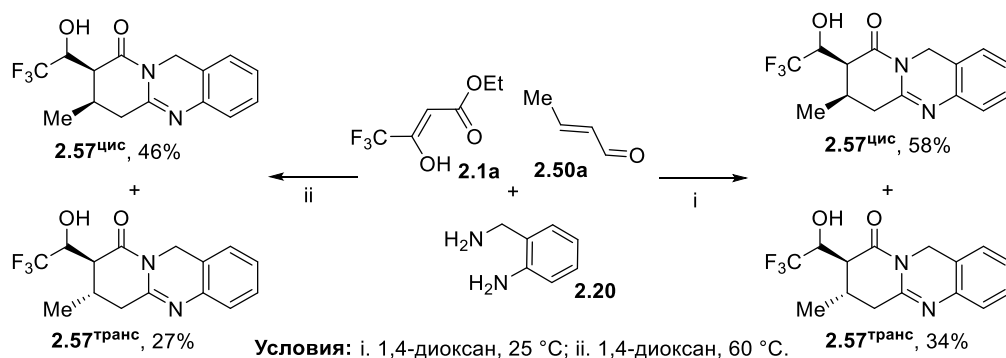


Схема 2.62

### Строение соединений 2.51–2.58

Строение полученных соединений **2.51–2.58** подтверждено данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и элементным анализом. Все диастереомеры были выделены в индивидуальном виде. Особое внимание уделялось установлению их диастереомерной структуры, так как синтезированные имидазо[1,2-*a*]-пиридины **2.51–2.54**, пиридо[1,2-*a*]пиримидины **2.55** и пиридо[2,1-*b*]хиназолины **2.57**, **2.58** содержат в своей структуре от двух до пяти асимметрических центров.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридина **2.51a**<sup>транс</sup> присутствуют характерные сигналы метиленовых протонов Н8, которые резонируют в виде дублета дублетов в области  $\delta_{\text{H}} \sim 1.68$  м.д. и  $\delta_{\text{H}} \sim 2.28$  м.д., синглетные сигналы протона NH-группы при  $\delta_{\text{H}} \sim 2.90$  м.д. и гидроксильной группы при  $\delta_{\text{H}} \sim 6.49$  м.д. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  бицикла **2.51a**<sup>транс</sup> содержит сигнал узлового атома углерода С8а в области  $\delta_{\text{C}} \sim 69.5$  м.д., сигнал карбонильной группы при  $\delta_{\text{C}} \sim 162.9$  м.д., квартетные сигналы атома углерода С7 при  $\delta_{\text{C}} \sim 70.4$  м.д. и  $\text{CF}_3$ -группы в области  $\delta_{\text{C}} \sim 125.6$  м.д. Трифторметильная группа в спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  регистрируется в виде синглетного сигнала при  $\delta_{\text{CF}_3} 79.86$  м.д.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  имидазо[1,2-*a*]пиридинов **2.52a,b** характеризуются наличием сигналов протонов этоксикарбонильного заместителя: триплетного сигнала  $\text{CH}_3$ -группы в области  $\delta_{\text{H}} \sim 1.18$ – $1.19$  м.д. и мультиплетного сигнала метиленового фрагмента при  $\delta_{\text{H}} \sim 4.08$ – $4.14$  м.д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **2.52a,b** присутствуют сигналы карбонильного атома углерода в области  $\delta_{\text{C}} \sim 172.3$ – $172.4$  м.д., квартетный сигнал атома углерода С5 при  $\delta_{\text{C}} \sim 84.5$ – $84.6$  м.д. и сигнал  $\text{sp}^3$ -гибридизированного узлового атома углерода С8а при  $\delta_{\text{C}} \sim 71.1$ – $76.4$  м.д.

Для имидазо[1,2-*a*]пиридинов **2.53a–d,f,g** с полифторспиртовым остатком, характерно присутствие в протонных спектрах дублетного сигнала OH-группы при  $\delta_{\text{H}} \sim 6.3$ – $6.8$  м.д. с константой спин-спинового взаимодействия  $^3J = 6.2$ – $8.0$  Гц, сигнала протонов Н1' в виде дублета мультиплетов, дублета дублетов или дублета триплетов в области  $\delta_{\text{H}} \sim 4.2$ – $4.72$  м.д. с дублетной константой спин-спинового взаимодействия  $^3J = 21.9$ – $24.5$  Гц. Исключением является протонный спектр гетероцикла **2.53e**, в котором сигнал протона Н1' резонирует в

виде мультиплета в области  $\delta_{\text{H}}$  4.15–4.22 м.д., а гидроксигруппа имеет вид синглетного сигнала при  $\delta_{\text{H}}$  6.38 м.д. В спектрах  $^{13}\text{C}$  гетероциклов **2.53a–g** присутствует сигнал атома углерода C1' в виде триплета или дублета дублетов в области  $\delta_{\text{C}} \sim 64.2\text{--}68.0$  м.д., сигнал атома углерода карбонильной группы C5 при  $\delta_{\text{C}} \sim 156.1\text{--}161.1$  м.д., сигнал узлового атома углерода C8a резонирует в более слабом поле  $\delta_{\text{C}} \sim 165.6\text{--}167.2$  м.д., по сравнению с соединениями **2.52**, что указывает на его  $\text{sp}^2$ -гибризованное состояние.

Характеристичным для имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-карбоксилата **2.54a**<sup>транс,транс</sup> является отсутствие сигнала НО-группы в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  по сравнению с спектральными данными его гидроксипроизводного **2.52b**<sup>цис,транс,транс,транс</sup>, в спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  сигнал  $\text{CF}_3$ -группы регистрируется в более слабом поле при  $\delta_{\text{CF}_3}$  101.24 м.д., поскольку соседствует с  $\text{sp}^2$ -гибризованным атомом C5, а сигнал атома C5 в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  резонирует в более слабом поле при  $\delta_{\text{C}} \sim 132.1$  м.д. по сравнению с таковым соединения **2.52b**<sup>цис,транс,транс,транс</sup>.

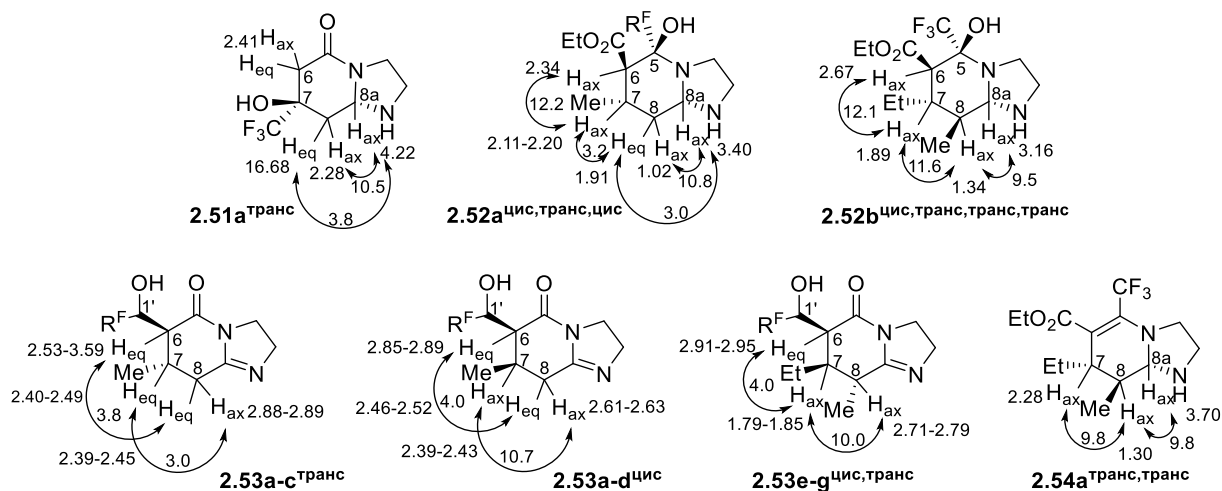
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  *цис*- и *транс*-диастереомеров имидазо[1,2-*a*]пиридинов **2.53a–c** наблюдаются различия в сдвигах и константах спин-спинового взаимодействия диастереотопных протонов Н8 (Таблица 2.19). Для метилзамещенных бициклов **2.53a–c** с *цис*-конфигурацией значения  $\Delta_{\text{AB}} = \delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}}$  лежат в интервале  $\Delta_{\text{AB}} = 0.1\text{--}0.24$  м.д., тогда как для *транс*-изомеров **2.53a–c** эти значения имеют большие величины:  $\Delta_{\text{AB}} = 0.45\text{--}0.49$  м.д. Геминальные константы спин-спинового взаимодействия в *цис*-изомерах **2.53**, имеют величину  $^2J = 16.0\text{--}16.7$  Гц, а для *транс*-изомеров  $^2J = 16.0\text{--}17.2$  Гц.

Таблица 2.19 – Основные отличия в ЯМР спектральных данных для *цис*- и *транс*-изомеров соединений **2.53a–c**

Соединение	$\text{R}^{\text{F}}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{A}}$ , м.д.	$\delta_{\text{H}}^{\text{B}}$ , м.д.	$\Delta_{\text{AB}}^{\text{g}}$ , м.д.	$J$ , Гц
<b>2.53a</b> <sup>транс</sup>	$(\text{CF}_2)_2\text{H}$	2.88	2.39	0.49	16.2
<b>2.53a</b> <sup>цис</sup>	$(\text{CF}_2)_2\text{H}$	2.63	2.39	0.24	16.0
<b>2.53b</b> <sup>транс</sup>	$\text{C}_2\text{F}_5$	2.88	2.40–2.45	0.45	16.0
<b>2.53b</b> <sup>цис</sup>	$\text{C}_2\text{F}_5$	2.62	2.49	0.13	16.7
<b>2.53c</b> <sup>транс</sup>	$\text{C}_3\text{F}_7$	2.89	2.42	0.47	17.2
<b>2.53c</b> <sup>цис</sup>	$\text{C}_3\text{F}_7$	2.61	2.48–2.54	0.1	16.4

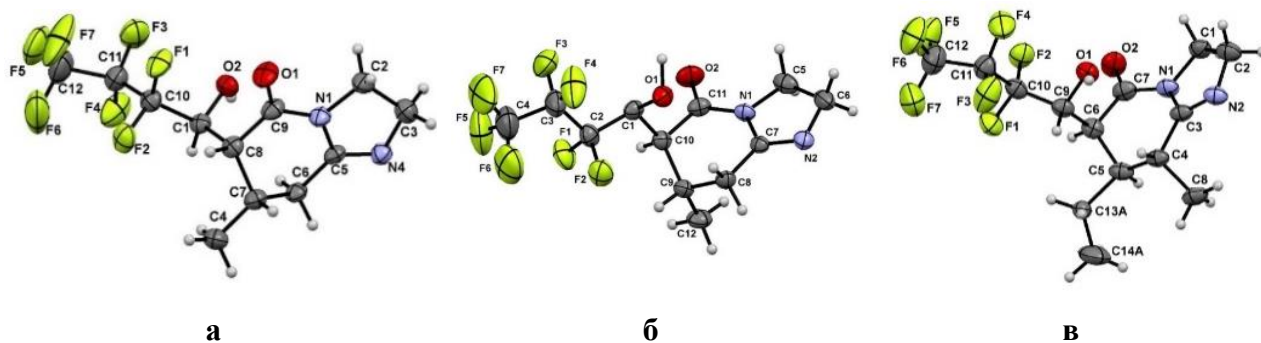
Использование экспериментов 2D ЯМР (корреляции  $^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$  HMBC) для производных имидазо[1,2-*a*]пиридина **2.51a**<sup>транс</sup>, **2.52b**<sup>цис,транс,транс,транс</sup>, **2.53b**<sup>цис</sup>, **2.53b**<sup>транс</sup>, **2.53g**<sup>цис,транс</sup>, **2.54a**<sup>транс,транс</sup> позволило соотнести сигналы ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Относительную конфигурацию заместителей в стереоцентрах определяли на основании анализа констант спин-спинового взаимодействия  $J_{\text{HH}}$  и результатов экспериментов 2D  $^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$  NOESY.

На рисунке 2.17 представлены выбранные спин-спиновые взаимодействия диастереотопных протонов Н6, Н7, Н8, Н8а и их химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , на основании которых установлена диастереомерная структура имидазо[1,2-*a*]пиридинов **2.51**–**2.54**. Экваториальные или псевдоэкваториальные протоны метиленовых групп пиридинового цикла в соединениях **2.51**–**2.54** определены по дальним константам  $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ – $4.0$  Гц, что характерно для *W*-расположения атомов. Аксиальные или псевдоаксиальные протоны были точно установлены по значениям констант  $^3J_{\text{Hax,Hax}} = 9.0$ – $12.0$  Гц.



**Рисунок 2.17** – Химические сдвиги ( $\delta$ , м.д.) и константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ , Гц) диастереотопных протонов Н6, Н7, Н8, Н8а в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  имидазо[1,2-*a*]пиридинов **2.51**–**2.54**

Диастереомерная структура имидазо[1,2-*a*]пиридинов **2.52** и **2.53** подтверждена также РСА на примере продуктов **2.53c**<sup>цис</sup>, **2.53c**<sup>транс</sup> и **2.53g**<sup>цис,транс</sup> (Рисунок 2.18а–в).



**Рисунок 2.18** – Общий вид молекул соединений **2.53c**<sup>цис</sup> (а), **2.53c**<sup>транс</sup> (б) и **2.53g**<sup>цис,транс</sup> (в) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности.

Кристаллическая упаковка соединений **2.53c**<sup>цис</sup> (Рисунок 2.18а), **2.53c**<sup>транс</sup> (Рисунок 2.18б), **2.53g**<sup>цис,транс</sup> (Рисунок 2.18в) упорядочена межмолекулярными водородными связями между атомом азота одной молекулы и гидроксильной группой другой О–Н...N (1.649–1.955 Å). Пиридиновый цикл **2.53c**<sup>цис</sup>, **2.53c**<sup>транс</sup> и **2.53g**<sup>цис,транс</sup> имеет конформацию полукресла, а имидазолидинозный цикл имеет плоское строение. По данным РСА, тетрагидроимидазо[1,2-*a*]-

пиридин-5-оны **2.53<sup>цис</sup>** и **2.53<sup>транс</sup>** представляют собой *цис*- и *транс*-диастереомеры, различающиеся только положением метильного заместителя относительно аксиально расположенной гептафторгидроксibuтильной группы.

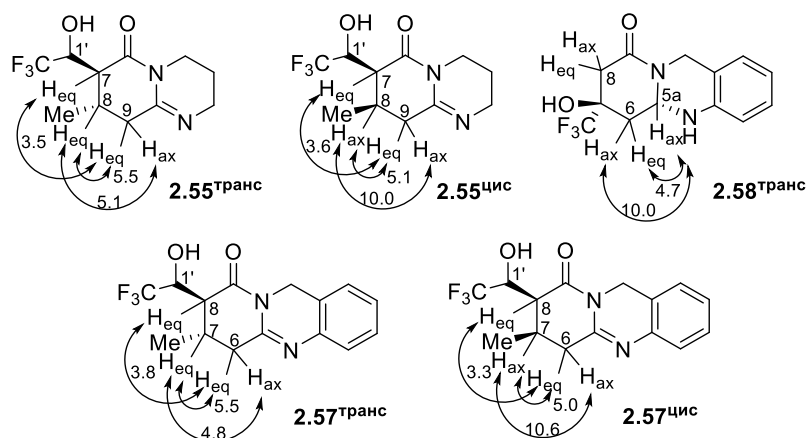
РСА (Рисунок 2.18в) подтверждено, что имидазо[1,2-*a*]пиридион **2.53<sup>г<sup>цис,транс</sup></sup>**, имеющий еще один асимметрический центр С8, является *цис,транс*-диастереомером, в котором гептафторгидроксibuтильный заместитель занимает аксиальное положение в кольце и имеет *транс*-расположение относительно этильного фрагмента, тогда как этильный и метильный заместители находятся в *цис*-конфигурации, занимая экваториальное положение.

Анализ спектров ЯМР <sup>1</sup>H пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **2.55** и пиридо[2,1-*b*]хиназолинов **2.57** показал различие в сдвигах и константах спин-спинового взаимодействия диастереотопных протонов Н9 и Н6 для *цис*- и *транс*-диастереомеров **2.55** и **2.57**, соответственно (Таблица 2.20). Значения  $\Delta_{AB} = \delta_A - \delta_B$  для гетероциклов **2.55** и **2.57**, имеющих *цис*-конфигурацию, лежат в интервале  $\Delta_{AB} = 0.08-0.14$  м.д., тогда как для *транс*-изомеров **2.55** и **2.57** эти значения имеют большие величины:  $\Delta_{AB} = 0.42-0.55$  м.д. Геминальные константы спин-спинового взаимодействия в *цис*-изомерах **2.55**, **2.57**, имеют величину  ${}^2J = 16.3-17.6$  Гц, а для *транс*-изомеров  ${}^2J = 15.2-15.8$  Гц.

Таблица 2.20 – Основные отличия в ЯМР спектральных данных для *цис*- и *транс*-изомеров соединений **2.55** и **2.57**

Соединение	$\delta_{H^A}$ , м.д.	$\delta_{H^B}$ , м.д.	$\Delta_{AB}^{9(6)}$ , м.д.	$J$ , Гц	$\delta_{CF_3}$ , м.д.
<b>2.55<sup>транс</sup></b>	2.79	2.24	0.55	15.2	87.91
<b>2.55<sup>цис</sup></b>	2.54	2.46	0.08	16.3	87.29
<b>2.57<sup>транс</sup></b>	2.96	2.54	0.42	15.8	87.86
<b>2.57<sup>цис</sup></b>	2.81	2.67	0.14	17.6	87.07

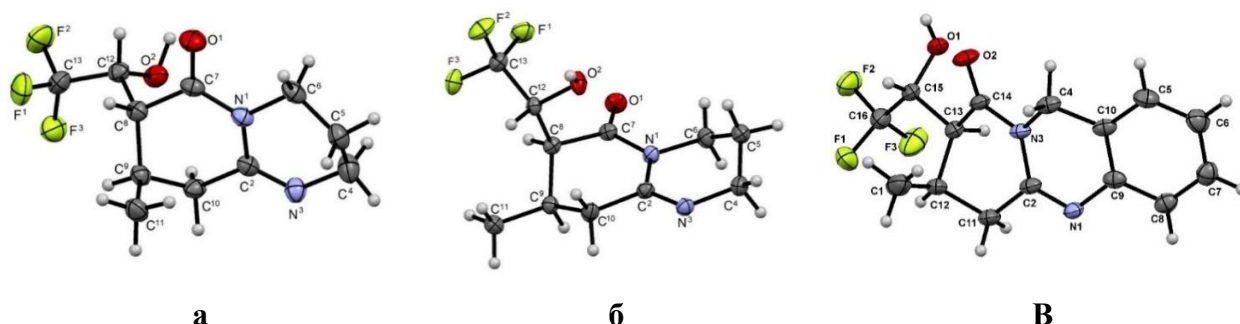
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наблюдается также значительная разница в константах спин-спинового взаимодействия между вицинальными протонами Н<sub>eq</sub> и Н<sub>ax</sub> *транс*-изомеров ( ${}^3J = 4.8-5.1$  Гц) **2.55<sup>транс</sup>**, **2.57<sup>транс</sup>** и протонами Н<sub>ax</sub> и Н<sub>ax</sub> при тех же атомах углерода *цис*-изомеров ( ${}^3J = 10.0-10.6$  Гц) **2.55<sup>цис</sup>**, **2.57<sup>цис</sup>** (Рисунок 2.19). Отметим, что существенных различий в константах для других пар протонов не обнаружено. Экваториальные и псевдо-экваториальные протоны пиридиновых циклов обоих диастереомеров **2.55**, **2.57** идентифицированы по константе  ${}^4J = 3.3-3.8$  Гц, которая характерна для W-расположенных протонов (Рисунок 2.19).



**Рисунок 2.19** – Константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ , Гц) диастереотопных протонов Н5а, Н6, Н7, Н8, Н9 в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  пиридо[1,2- $a$ ]пиримидинов **2.55** и пиридо[2,1- $b$ ]хиназолинов **2.57**, **2.58**

Найдены различия в химических сдвигах дублетных сигналов  $\text{CF}_3$ -группы в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  диастереомеров соединений **2.55** и **2.57**. Так, для **2.55**<sup>цис</sup> и **2.57**<sup>цис</sup> они находятся в интервале  $\delta_{\text{CF}_3} \sim 87.07\text{--}87.3$  м.д., тогда как для **2.55**<sup>транс</sup> и **2.57**<sup>транс</sup> эти значения наблюдаются в более слабом поле  $\delta_{\text{CF}_3} \sim 87.85\text{--}87.9$  м.д. (Таблица 2.20). Дублетная природа сигналов трифторметильной группы обусловлена спин-спиновым взаимодействием атомов фтора с соседним протоном Н1' с константой  $^2J = 7.9\text{--}8.7$  Гц.

Правильность определения диастереомерного строения подтверждена данными РСА, выполненными для гексагидропиридо[1,2- $a$ ]пиримидинов **2.55**<sup>транс</sup>, **2.55**<sup>цис</sup> и тетрагидропиридо[2,1- $b$ ]хиназолинона **2.57**<sup>цис</sup> (Рисунок 2.20а–в). Установлено, что гидрокситрифторэтильный и метильный заместители в диастереомере **2.55**<sup>транс</sup> занимают псевдоаксиальное положение и находятся в *транс*-конфигурации по отношению друг к другу (Рисунок 2.20а), тогда как в изомере **2.55**<sup>цис</sup> гидрокситрифторэтильный заместитель занимает псевдоаксиальное положение, а метильный – псевдоэкваториальное, а по отношению друг к другу они находятся в *цис*-позиции (Рисунок 2.20б). Кристаллическая упаковка соединений **2.55**<sup>транс</sup> и **2.55**<sup>цис</sup> сформирована за счет межмолекулярных водородных связей  $\text{O2}\text{--}\text{H2}\dots\text{N3}$  (1.686 и 1.783 Å, соответственно).



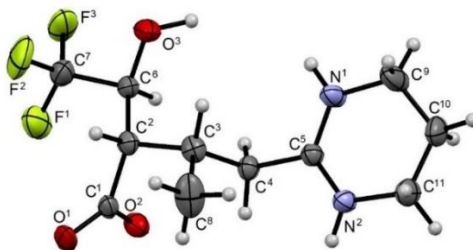
**Рисунок 2.20** – Общий вид молекул соединений **2.55**<sup>транс</sup> (а), **2.55**<sup>цис</sup> (б), **2.57**<sup>цис</sup> (в) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности.

Для тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолинона **2.57<sup>цис</sup>** установлено, что гидрокситрифторэтильный заместитель занимает псевдоаксиальное положение, а метильный – псевдоэкваториальное, а по отношению друг к другу они находятся в *цис*-позиции (Рисунок 2.20в). Кристаллическая упаковка **2.57<sup>цис</sup>** сформирована из цепочек трех кристаллографически независимых молекул за счет внутримолекулярной O1-N1...O2 (2.728, 2.653, 2.843 Å) и межмолекулярной O1-N1...N1 (1.688, 1.962, 2.026 Å) водородных связей.

Гексагидро-9*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он **2.58<sup>транс</sup>** также содержит два центра асимметрии C5а и C7. Установить его диастереомерное строение удалось на основании анализа констант спин-спинового взаимодействия, поскольку вицинальные протоны H5а и H6В имеют константу  $^3J = 10.0$  Гц, свойственную для *транс*-изомера, в котором оба протона занимают аксиальное положение (Рисунок 2.19).

Отличительной особенностью соли **2.56** является ее хорошая растворимость в воде и плохая растворимость в органических средах. В ИК спектре соли **2.56** присутствуют характерные полосы поглощения колебаний аминогрупп в области  $\nu$  3185–3099  $\text{см}^{-1}$ , интенсивные полосы поглощений колебаний NH<sup>+</sup> и OH групп при  $\nu$  2769  $\text{см}^{-1}$ , а также карбоксилатного фрагмента при  $\nu$  1655  $\text{см}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  имеется полный набор сигналов, за исключением сигналов протонов NH и OH групп, участвующих в дейтерообмене с растворителем D<sub>2</sub>O. В спектре ЯМР  $^{19}\text{F}$  наблюдается дублетный сигнал трифторметильной группы при  $\delta$  84.78 м.д. ( $^3J = 6.5$  Гц), что указывает на ее соседство с sp<sup>3</sup>-гибридизованным атомом углерода. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  содержит сигнал карбоксилатного атома углерода C1 при  $\delta$  179.7 м.д. [145].

Дополнительно строение соли **2.56** подтверждено данными РСА (Рисунок 2.21), при этом установлено, что в пиримидиновом цикле положительный заряд делокализован между атомами азота по связи N1-C5-N2, а отрицательный заряд – между атомами кислорода по связи O1-C1-O2. Кристаллическая упаковка сформирована за счет трех межмолекулярных водородных связей O3-H3...O1 (1.655 Å), N2-H2...O2 (1.894 Å) и O1-N1...O1 (1.786 Å).



**Рисунок 2.21** – Общий вид молекулы соединения **2.56** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30% вероятности.

### *Механизм образования соединений 2.51–2.59*

Можно предположить альдольный или енаминовый механизм образования гетероциклов **2.51a** и **2.58**, общим для которых является участие в их формировании 1,3-дикарбонильного фрагмента ТФАУЭ **2.1a** (Схема 2.63). Для проверки возможности образования продукта по альдольному пути (путь А) выполнена попытка получить альдоль **A1** в условиях, использованных ранее для синтеза альдоля **2.4** из 3-оксоэфиров **2.1** и метилкетонов **2.2** (Схема 2.14) [171]. Однако вместо альдоля **L1** был получен пиран (**Pyr**), аналогичный синтезированному ранее из ТФАУЭ **2.1a**, уксусного альдегида **2.49a** и безводного KF при кипячении в этаноле в работе [311]. Следовательно, соединения **2.51a** и **2.58** формируются в процессе трехкомпонентной реакции (Схема 2.63, путь Б) по енаминовому механизму. В этом случае альдегид **2.49** конденсируется с диамином **Nu**, образуя енамин **M1**, метильная группа которого способна присоединяться по карбонильной группе трифторацетильного заместителя эфира **2.1a**, генерируя интермедиат **M2**. Последний претерпевает последовательные циклизации, давая в конечном итоге гетероциклы **2.51a** или **2.58**. Такой путь наблюдался в реакциях ТФАУЭ **2.1a** с этилендиамином **2.16a** и 2-(аминометил)анилином **2.20**, но в превращениях с 1,3-диаминопропаном **2.16c** такого направления не зафиксировано даже при анализе реакционной массы методом ГХ-МС.

Для получения гетероциклов **2.52–2.57** реализуется альтернативный путь В домино превращений (Схема 2.63) с участием активированного метиленового фрагмента 3-оксоэфира **2.1** и одной из его карбонильных групп. Сначала предельные уксусный **2.49a** и пропионовый **2.49b** альдегиды претерпевают альдольную конденсацию, катализируемую амином **Nu** как основанием, с образованием непредельных альдегидов **2.50** (кротонового альдегида **2.50a** или 2-метил-2-пентенала). По-видимому, непредельный альдегид **2.50** далее вступает в реакцию с амином **Nu**, аналогично направлению по пути Б, формируя енамин **Q1**. Последний в результате внутримолекулярной циклизации дает цикл **Q2**. Затем происходит присоединение активированного метиленового фрагмента оксоэфира **2.1** по двойной связи интермедиата **Q2** с формированием промежуточного продукта **Q3**.



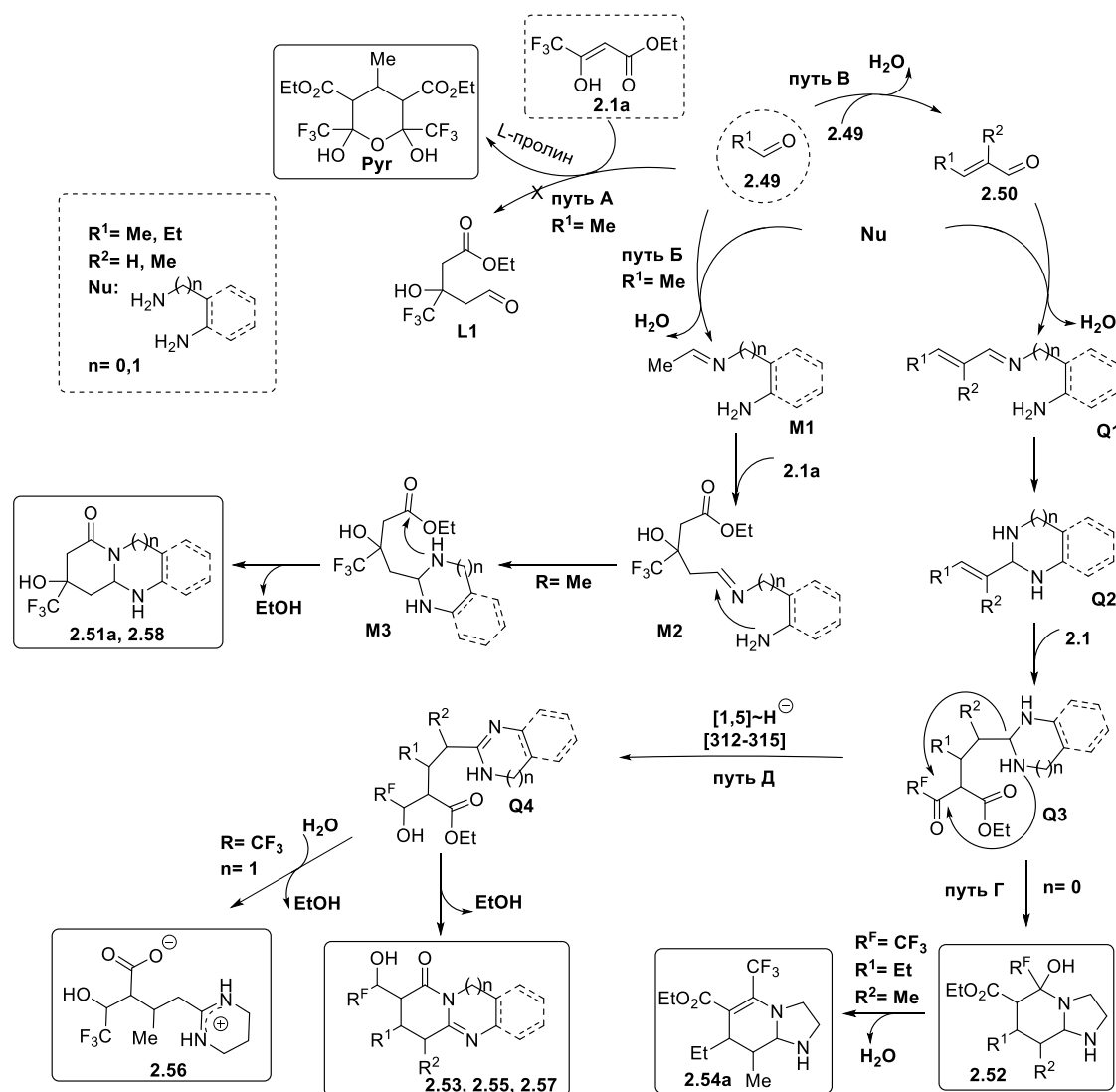


Схема 2.63

В реакциях с этилендиамином **2.16a**, аминогруппа полупродукта **Q3** способна к циклизации по полифторацильному фрагменту с образованием этоксикарбонилзамещенных гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридинов **2.52** (Схема 2.63, путь Г) или по этоксикарбонильному заместителю с образованием полифторалкилсодержащих тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов **2.53** (путь Д). Очевидно, что для  $\text{CF}_3$ -содержащих интермедиатов **Q3** предпочтительна циклизация по пути Г, а для полифторалкилзамещенных аналогов – по пути Д.

Для  $\text{CF}_3$ -содержащего бицикла **2.52** наиболее вероятно протекание альтернативного процесса – дегидратации, что наблюдалось при образовании гетероцикла **2.54a**.

Для реакций с 1,3-диаминами **2.16c**, **2.20** основным направлением для дальнейших превращений полупродукта **Q3** становится путь Д, через промежуточное образование интермедиата **Q4** за счет внутримолекулярного 1,5-гидридного переноса водорода с  $\text{CH}$ -группы, связанной с донорным  $\text{NH}$ -фрагментом, на акцепторный карбонильный атом углерода полифторацильного фрагмента (Схема 2.63). Ранее такой кислотно-катализируемый внутримолекулярный 1,5-гидридный перенос водорода  $\text{OH}$ -группы, происходящий через

переходное шестичленное состояние, был описан для ациклических  $\gamma$ -гидроксиолефинов [312, 313]. В настоящее время внутренний [1,5]-гидридный сдвиг между двойной связью с низким содержанием  $\pi$ -электронов в качестве акцептора и СН-связью, соседней с кислородом или азотом в качестве донора гидрида, часто используется для активации удаленных  $sp^3$ -СН-связей атом-экономичном образом [314, 315]. Эта каскадная окислительно-восстановительная реакция позволяет получать новые структурно сложные молекулы. И это объясняет присутствие спиртовой группы в гетероциклах **2.53**, **2.55** и **2.57**, формирование которых происходит в результате внутримолекулярной циклизации полупродукта **Q4** за счет конденсации NH-группы гетероциклического фрагмента по этоксикарбонильному заместителю.

Однако для интермедиата **Q4** возможен еще один путь стабилизации за счет основно-катализируемого гидролиза этоксикарбонильного фрагмента под действием выделяющейся в ходе реакции воды, результатом этих процессов стала внутренняя соль **2.56**.

Таким образом, показано что циклизация полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1** и этилендиамина **2.16a** с альдегидами **2.49a,b**, **2.50a** является эффективным методом синтеза замещенных окта-, гекса- и тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридинов **2.51–2.54**, маршрут формирования которых зависит от фторированного заместителя 3-оксоэфира **2.1** и в меньшей степени от альдегидной составляющей **2.49a,b**, **2.50a**. Образование имидазо[1,2-*a*]пиридинового остова в случае ТФАУЭ **2.1a** происходит по 1,3-дикарбонильному или трифторацетилметиленовому фрагментам. Аналогичные реакции полифторалкил-3-оксоэфиров **2.1b–d,f** с уксусным, пропионовым и кротоновым альдегидами **2.49a,b**, **2.50a** проходят преимущественно, а в некоторых случаях даже селективно, по этоксикарбонил-метиленовому остатку.

Аналогичные превращения ТФАУЭ **2.1a** и альдегидов **2.49a**, **2.50a** с 1,3-диаминами **2.16c**, **2.20** приводят к гексагидропиридо[1,2-*a*]пиримидинонам **2.55** и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолинонам **2.57**, сформированным при участии *мезо*-положения и этоксикарбонильной группы. Однако в реакции с 1,3-диамином **2.20** отмечено образование гексагидро-9*H*-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-она **2.58<sup>транс</sup>** в результате циклизации по 1,3-дикарбонильному фрагменту. Возможно, что отсутствие такого направления в превращениях ТФАУЭ **2.1a** с альдегидами и 1,3-диаминопропаном **2.16c** обусловлено его более линейной структурой по сравнению с этилендиамином **2.16a** и 2-аминометиланилином **2.20**.

Направление внутримолекулярной циклизации пиридинового остова зависит от полифторалкильного заместителя. Более электроноакцепторная трифторметильная группа создает большее значение  $\delta^+$  на соседнем карбонильном атоме, так что циклизация происходит на этом атоме с образованием этоксикарбонилзамещенного бицикла. В то время

как более длинный полифторалкильный заместитель создает отрицательное электростатическое поле, отталкивая нуклеофильный реагент от соседней карбонильной группы. Следовательно, циклизация осуществляется альтернативным путем по этоксикарбонильному фрагменту с образованием гидроксиполифторалкилсодержащего бицикла.

При реализации маршрута по этоксикарбонилметиленовому фрагменту как в реакциях с этилендиамином **2.16a**, так и с 1,3-диаминами **2.16c**, **2.20** наблюдается [1,5]-гидридный сдвиг, вследствие чего в результирующем бицикле **2.53**, **2.55**, **2.57** присутствует полифторспиртовый заместитель, а не полифторацильная группа.

Во всех случаях, когда реакции проходили по активированной метиленовой группе 3-оксоэфира **2.1**, предельные уксусный и пропионовый альдегиды **2.49a,b** сначала претерпевали альдольно-кетоновую конденсацию в  $\alpha,\beta$ -непредельные альдегиды **2.50**, образование которых и определяло дальнейшее направление взаимодействия по метиленовому сайту эфира **2.1** по реакции Михаэля. Это было подтверждено непосредственным введением кетонового альдегида **2.50a** в трехкомпонентные циклизации с оксоэфиром **2.1** и диаминами **2.16a,c**, **2.20**. Отметим, что такие циклизации с участием уксусного и пропионового альдегидов **2.49a,b** можно считать четырехкомпонентными.

Установлено, что многокомпонентные реакции с метиленсодержащими альдегидами **2.49** отличаются от превращений с участием метилкетонов **2.2**, так как обнаружено только два случая циклизации ТФАУЭ **2.1a** аналогично превращениям с метилкетонами **2.2** по 1,3-дикарбонильному фрагменту с ацетальдегидом **2.49a** и этилендиамином **2.16a** в гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-он **2.51** или с 2-(аминометил)анилином **2.20** в гексагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-он **2.58**.

Разработанный подход перспективен для получения структурно переменных, частично и полностью гидрированных полифторалкилсодержащих имидазо[1,2-*a*]пиридинов, пиридо[1,2-*a*]пиримидинов и пиридо[2,1-*b*]хиназолинов, перспективных для биологических испытаний.

## 2.4 Биологическая активность синтезированных соединений

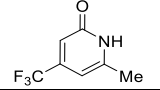
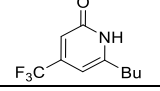
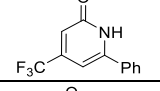
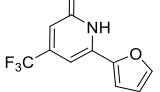
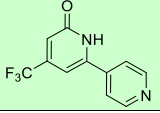
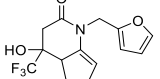
### 2.4.1 Острая токсичность и анальгетическая активность

По литературным данным 2-пиридиновый фрагмент является перспективным структурным скаффолдом для дизайна лигандов каннабиноидного CB<sub>2</sub> рецептора, обладающих большим потенциалом для создания анальгетиков [316–318]. К тому же противоэпилептический препарат *перампанел*, представляющий собой 2-(2-оксо-1-фенил-5-пиридин-2-ил-1,2-дигидропиридин-3-ил)бензонитрил, показал анальгетический эффект в

серии тестов острой и хронической боли [319]. Соединения с противовоспалительным и обезболивающим действием были также обнаружены среди природных алкалоидов, имеющих 2-пиридоновый фрагмент [320, 321].

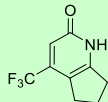
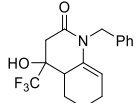
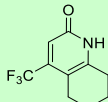
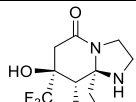
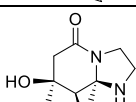
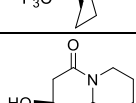
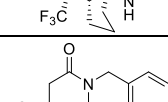
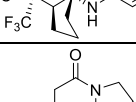
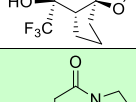
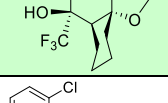
В связи с этим протестирован ряд синтезированных производных пиридонов на способность проявлять анальгетическую активность в тестах *in vivo*. Тестирование было проведено для ряда пиридонов **2.6a,c,f,i,l**, их карбоаннелированных производных **2.29d**, **2.30a**, **2.31c**, **2.32a**, три- и тетрациклических аналогов **2.36<sup>транс,цис</sup>**, **2.37<sup>цис,цис</sup>**, **2.38<sup>транс,цис</sup>**, **2.40<sup>цис,транс</sup>**, **2.42<sup>транс,цис</sup>**, **2.43<sup>цис,транс</sup>**. Результаты приведены в таблице 2.21. Для начала проведена оценка острой токсичности тестируемых соединений на мышах линии CD-1 при внутрибрюшинном способе введения. Установлено, что все исследованные соединения нетоксичны в дозе 150–300 мг/кг. Анальгетическую активность определяли в тесте «горячая пластинка» на крысах линии SD в дозе 15 мг/кг при внутрибрюшинном введении [322, 323]. Реакцию животных на ноцицептивный стимул фиксировали через 1 и 2 ч после введения тестируемых образцов. В качестве препарата сравнения использовали *диклофенак* (10 мг/кг) как наиболее популярное обезболивающее средство.

Таблица 2.21 – Острая токсичность и анальгетическая активность синтезированных соединений<sup>1</sup>

№ соединения	Структура	Доза, мг/кг	Анальгетическая активность <sup>a</sup>		Оценка острой токсичности	
			1 ч, %	2 ч, %	Доза, мг/кг	Выжившие мыши, %
1	2	3	4	5	6	7
<b>2.6a</b>		15	н/а	72 <sup>e</sup>	300	100
<b>2.6c</b>		15	40 <sup>e</sup>	н/а	300	100
<b>2.6f</b>		15	29 <sup>e</sup>	53 <sup>e</sup>	300	100
<b>2.6i</b>		15	55 <sup>e</sup>	53 <sup>e</sup>	150	100
<b>2.6l</b>		15	<b>75<sup>g</sup></b>	53 <sup>e</sup>	300	100
<b>2.29d</b>		15	н/а	н/а	150	100

<sup>1</sup> Тесты по оценке анальгетической активности и острой токсичности (при в/бр введении) проведены сотрудниками ПНИПУ, г. Пермь.

Окончание таблицы 2.21

1	2	3	4	5	6	7
<b>2.30a</b>		15	62 <sup>e</sup>	<b>98<sup>g</sup></b>	300	100
<b>2.31c</b>		15	н/а	н/а	150	100
<b>2.32a</b>		15	58 <sup>e</sup>	<b>76<sup>e</sup></b>	300	100
<b>2.36</b> транс,цис		15	72 <sup>f</sup>	н/а	150	100
					300	100
<b>2.37</b> цис,цис		15	38.2 <sup>a</sup>	34.6 <sup>f</sup>	150	100
<b>2.38</b> транс,цис		15	57 <sup>g</sup>	53 <sup>f</sup>	150	100
					300	100
<b>2.40</b> цис,транс		15	н/а	70 <sup>g</sup>	150	100
					300	100
<b>2.42</b> транс,цис		15	45 <sup>d</sup>	52 <sup>**</sup>	150	100
<b>2.43</b> цис,транс		15	<b>84.4<sup>f</sup></b>	50.3 <sup>e</sup>	150	100
					300	100
<b>Диклофенак</b>		10	69.7 ± 5,2 <sup>b</sup>	67.7 ± 10,1 <sup>b</sup>	100	66

<sup>a</sup> – Увеличение времени проявления ноцицептивной реакции: % по сравнению с контрольной группой (р при сравнении с контрольной группой); <sup>b</sup> – Среднее для трех независимых экспериментов ± SEM; <sup>c</sup> – нет данных.  
<sup>d</sup>р=0.06, <sup>e</sup>р < 0.05, <sup>f</sup>р < 0.01, <sup>g</sup>р < 0.001.

При тестировании анальгетической активности найдено, что почти все исследуемые соединения проявляют в той или иной степени антиноцицептивное действие, за исключением неактивных гексагидроциклопента[*b*]пиридин-2-она **2.29d** и октагидрохинолин-2-она **2.31c**.

В ряду 2-пиридонов **2.6** самую высокую обезболивающую активность продемонстрировал 4-пиридирилзамещенный пиридон **2.6l** на первый час измерений (75%), которая сравнима с действием диклофенака, но на второй час его действие снизилось до 53%. На 2-й час измерений наиболее сильное действие выявил метилсодержащий аналог **2.6a**, но на 1-й час он был неактивен. Замена метильной группы на бутильный остаток привела к обратному эффекту, так как соединение **2.6c** проявило умеренное анальгезирующее действие

на 1-й час после введения. В целом, анальгетическая активность алкил- и фенилпиридонов **2.6a,c,f** оказалась ниже, по сравнению с гетарилсодержащими аналогами **2.6i,l** (Таблица 2.21).

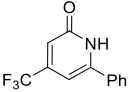
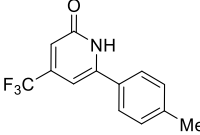
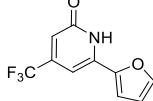
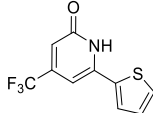
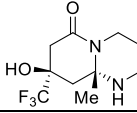
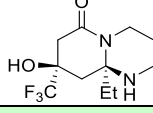
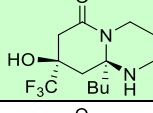
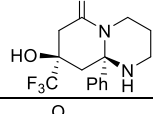
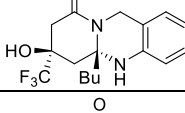
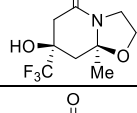
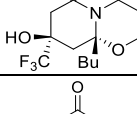
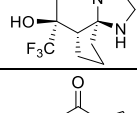
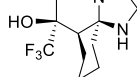
Самую высокую активность в ряду протестированных производных пиридонов в обеих временных точках измерений проявил трицикл – тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-он **2.30a** (62 и 98%, соответственно), тогда как его циклогексановый аналог **2.32a** показал немного менее выраженное обезболивающее действие в течение всего 2-х часового периода измерения. Среди протестированных гетероциклов октагидрооксазоло[2,3-*j*]хинолинон **2.43<sup>цис,транс</sup>** обнаружил наивысший антиноцицептивный эффект на 1-й час измерений, его циклопентовый аналог **2.42<sup>транс,цис</sup>** был менее активным на 1-й час после введения, а на второй час действие этих соединений было одинаковым, а замена оксазольного цикла на имидазольный привела к снижению обезболивающего действия в обе точки измерения для трицикла **2.37<sup>цис,цис</sup>**. Для октагидроциклопента[*b*]имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-она **2.36<sup>транс,цис</sup>** обнаружена выраженная анальгетическая активность на 1-й час после введения, которая исчезала ко 2-му часу. Замена имидазолидинового кольца в соединении **2.36<sup>транс,цис</sup>** на гексагидропиримидиновое привело к увеличению анальгетической активности соединений **2.38<sup>цис,транс</sup>**. Бензоаннелирование пиримидинового кольца привело к увеличению активности соединения **2.40<sup>цис,транс</sup>** на второй час, тогда как в первый час это соединение было неактивным. Это может быть связано с фармакокинетическими факторами: возможно, из-за меньшей растворимости соединение **2.40<sup>цис,транс</sup>** всасывается медленнее и, следовательно, позже достигает биологической мишени (Таблица 2.21).

Обобщая результаты, можно сказать, что различные варианты сочетания циклов в синтезированных производных пиридонов тем или иным образом приводят к анальгетической активности.

#### **2.4.2 Противовирусная активность в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и Коксаки В3 и В5**

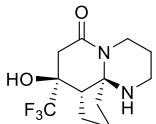
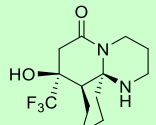
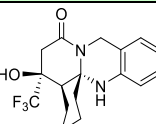
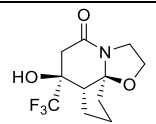
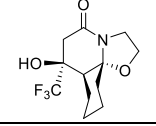
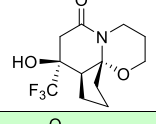
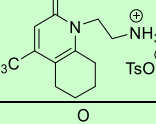
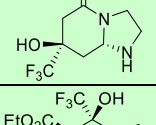
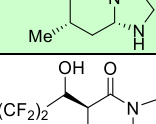
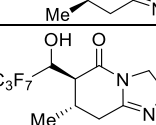
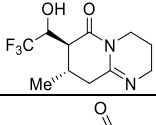
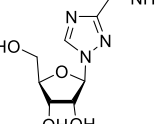
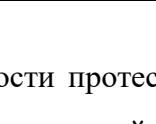
Эффективные противовирусные средства обнаружены среди производных пиридо[1,2-*a*]пиримидина [324], а также среди алкалоидов, содержащих ядра хинолина [325] и хинолизидина [326], поэтому была протестирована противовирусная активность серии синтезированных соединений **2.6f,g,i,j**, **2.19a<sup>транс</sup>**, **2.19b–d<sup>цис</sup>**, **2.21c<sup>цис</sup>**, **2.25a<sup>цис</sup>**, **2.26c<sup>транс</sup>**, **2.36<sup>транс,цис</sup>**, **2.37<sup>цис,цис</sup>**, **2.38<sup>транс,цис</sup>**, **2.39<sup>цис,цис</sup>**, **2.41<sup>цис,транс</sup>**, **2.42<sup>транс,цис</sup>**, **2.43<sup>цис,транс</sup>**, **2.44<sup>цис,транс</sup>**, **2.48**, **2.51a<sup>транс</sup>**, **2.52a<sup>цис,транс,цис</sup>**, **2.53a<sup>цис</sup>**, **2.53c<sup>транс</sup>**, **2.55<sup>транс</sup>** против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) на клеточной линии MDCK (Таблица 2.22). Кроме того, соединения **2.19b–d**, **2.21c** были также протестированы на вирус Коксаки В3 и Коксаки В5 на клеточной линии Vero (Таблица 2.23). В качестве препарата сравнения использовали *рибавирин*.

Таблица 2.22 – Противовирусная активность в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)<sup>2</sup>

№ соединения	Структура соединения	Вирус гриппа А (клетки MDCK)		
		CC <sub>50</sub> , мкмоль/л	IC <sub>50</sub> , мкмоль/л	SI
1	2	3	4	5
<b>2.6f</b>		>1254	>1254	1
<b>2.6g</b>		>1184	>1184	1
<b>2.6i</b>		>1309	>1309	1
<b>2.6j</b>		>1223	>1223	1
<b>2.19a<sup>транс</sup></b>		>1189	>1189	1
<b>2.19b<sup>цис</sup></b>		>1128	>1128	1
<b>2.19c<sup>цис</sup></b>		>1020	<b>101±14</b>	<b>10</b>
<b>2.19d<sup>цис</sup></b>		>955	161±18	6
<b>2.21c<sup>цис</sup></b>		>877	301±22	3
<b>2.25a<sup>цис</sup></b>		>1254	>1254	1
<b>2.26c<sup>транс</sup></b>		>1016	576	2
<b>2.36<sup>транс,цис</sup></b>		>1135	>1135	1
<b>2.37<sup>цис,цис</sup></b>		>1078	235±31	5

<sup>2</sup> Исследования выполнены в ФБУН НИИЭМ им. Пастера, г. Санкт-Петербург, группой д.б.н. В.В. Зарубаева

Окончание таблицы 2.22

1	2	3	4	5
<b>2.38</b> транс, цис		>1078	546±65	2
<b>2.39</b> цис, цис		>1026	<b>33±4</b>	<b>32</b>
<b>2.41</b> цис, транс		151±8	<b>&gt;97</b>	2
<b>2.42</b> транс, цис		>1131	400±43	3
<b>2.43</b> цис, транс		>1074	<b>74±9</b>	4
<b>2.44</b> цис, транс		>1074	315±39	3
<b>2.48</b>		>694	<b>51±6</b>	<b>14</b>
<b>2.51a</b> транс		>1338	<b>75</b>	<b>18</b>
<b>2.52a</b> цис, транс, цис		>1013	<b>85</b>	<b>12</b>
<b>2.53a</b> цис		>1063	>1063	1
<b>2.53c</b> транс		>857	748	1
<b>2.55</b> транс		>1136	>1136	1
<b>Рибавирин</b>		>2130	36±6	59

Анализ цитотоксичности протестированных соединений на клетках MDCK показал, что они обладают относительно низкой цитотоксичностью ( $CC_{50}$  находится в диапазоне от 694 до 1338 мкмоль/л), за исключением тетрацикла **2.41** цис, транс, который показал повышенную



токсичность ( $CC_{50}$  151 мкмоль/л), по-видимому, из-за наличия конденсированного бензольного кольца.

Протестированные пиридоны серии **2.6** не выявили противогриппозного действия.

Соединения **2.19c<sup>цис</sup>**, **2.39<sup>цис,цис</sup>**, **2.41<sup>цис,транс</sup>**, **2.43<sup>цис,транс</sup>**, **2.48**, **2.51a<sup>транс</sup>**, **2.52a<sup>цис,транс,цис</sup>** показали наиболее заметную противогриппозную активность ( $IC_{50}$  33–101 мкмоль/л), сравнимую с таковой *рибавирина* ( $IC_{50}$  36 мкмоль/л) (Таблица 2.22).

Обнаружено, что в пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онах **2.19c<sup>цис</sup>**, **2.19d<sup>цис</sup>** удлинение алкильного заместителя или наличие объемного фенильного заместителя в положении C9a способствует увеличению противогриппозного эффекта, и 9-бутилзамещенный пиридо[1,2-*a*]пиримидин **2.19c<sup>цис</sup>** имеет самую низкую ингибирующую концентрацию и самый высокий индекс селективности ( $SI = 10$ ) среди пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **2.19**. Бензоаннелирование пиримидинового цикла снижает ингибирующую активность соединения **2.21c<sup>цис</sup>**. Замена пиримидинового цикла на оксазиновый или оксазольный приводит к снижению или полной потери противовирусного действия для гетероциклов **2.26c<sup>транс</sup>** и **2.25a<sup>цис</sup>**.

Структурный анализ трициклических пиридонов показал, что наличие циклогексанового кольца увеличивает противовирусную активность, поскольку производные циклогексана во всех парах были более активными, чем их циклопентановые аналоги: **2.37<sup>цис,цис</sup>** против **2.36<sup>транс,цис</sup>**, **2.39<sup>цис,цис</sup>** против **2.38<sup>транс,цис</sup>** и **2.43<sup>цис,транс</sup>** против **2.42<sup>транс,цис</sup>**. Сравнение индекса селективности ( $SI$ ) показало, что этот индекс для тетрацикла **2.41<sup>цис,транс</sup>** был низким ( $SI = 2$ ) из-за его высокой цитотоксичности. Самый высокий индекс селективности среди изученных соединений обнаружен для декагидропиримидо[2,1-*j*]хинолин-6-она **2.39<sup>цис,цис</sup>** ( $SI = 32$ ) (Таблица 2.22).

Производное хинолона **2.48** показало хорошую селективность ( $SI = 14$ ).

Среди производных имидазо[1,2-*a*]пиридинов соединения **2.51a**, **2.52a** показали наиболее высокий ингибирующий эффект. Имидазо[1,2-*a*]пиримидины **2.53**, имеющие фрагмент фторированного спирта не показали противогриппозной активности.

Анализ цитотоксичности и активности против вируса Коксаки соединений **2.19b<sup>цис</sup>**, **2.19c<sup>цис</sup>**, **2.19d<sup>цис</sup>**, **2.21c<sup>цис</sup>** на клетках Vero (Таблица 2.23) показал, что октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидиноны **2.19b<sup>цис</sup>**, **2.19d<sup>цис</sup>** не обладают цитотоксичностью аналогично действию на клетки MDCK. Однако гетероцикл **2.19c<sup>цис</sup>** оказался более токсичным для клеток Vero; а бензоаннелированное производное **2.21c<sup>цис</sup>**, напротив, менее токсично. Среди исследованных веществ пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-он **2.19c<sup>цис</sup>** оказался наиболее активным ( $IC_{50} = 78$  мкмоль/л) в отношении вируса Коксаки В3, но из-за более высокой цитотоксичности его индекс селективности ( $SI = 9$ ) меньше, чем у бензоаннелированного производного **2.21c<sup>цис</sup>**

(IC<sub>50</sub> = 85 мкмоль/л, SI = 12). Этил- и фенилзамещенные аналоги **2.19b<sup>шс</sup>** и **2.19d<sup>шс</sup>** не показали активности.

Таблица 2.23 – Противовирусная активность в отношении вируса Коксаки<sup>2</sup>

№ соединения	Структура соединения	Вирус Коксаки (клетки Vero)				
		CC <sub>50</sub> , мкмоль/л	B3		B5	
			IC <sub>50</sub> , мкмоль/л	SI	IC <sub>50</sub> , мкмоль/л	SI
<b>2.19b<sup>шс</sup></b>		>1128	>1128	1	>1128	1
<b>2.19c<sup>шс</sup></b>		680±41	78±9	9	272±32	3
<b>2.19d<sup>шс</sup></b>		>955	>955	1	>955	1
<b>2.21c<sup>шс</sup></b>		>1017	85±10	12	>1017	1
<b>Рибавирин</b>		>2130	39±5	55	41±8	52

Ни одно из изученных соединений не показало значительного ингибирующего действия против вируса Коксаки B5.

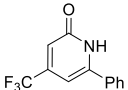
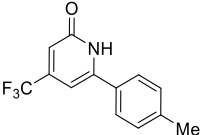
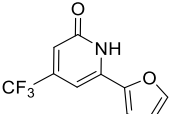
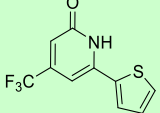
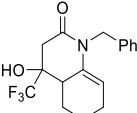
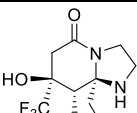
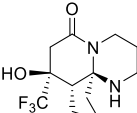
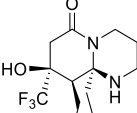
#### 2.4.3 Цитотоксическое действие к опухолевым клеткам

Принимая во внимание литературные данные о том, что среди пиридонов найдены вещества с противораковым действием [327], а лепадиформин и фасикуларин, имеющие строение трициклических пиридонов, обладают цитотоксичностью по отношению к различным линиям опухолевых клеток [293, 328], оценен противоопухолевый эффект синтезированных пиридонов и их конденсированных аналогов. Противоопухолевую активность оценивали *in vitro* на культурах клеток карциномы легкого человека A549, эпидермоидной карциномы гортани человека Нер-2 и клеток рака шейки матки HeLa через 24 часа инкубации монослойных клеток с тестируемыми образцами с использованием МТТ теста [329]. Растительный алкалоид *камптотецин*, применяемый в химиотерапии раковых опухолей, использовался в качестве препарата сравнения (Таблица 2.24). Установлено, что большинство из исследуемых соединений малотоксичны по отношению к исследованным типам опухолей. Производное хинолона **2.48** показало противоопухолевую активность против

<sup>2</sup> Исследования выполнены в ФБУН НИИЭМ им. Пастера, г. Санкт-Петербург, группой д.б.н. В.В. Зарубаева

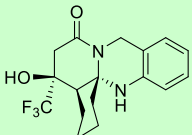
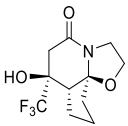
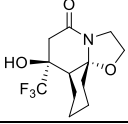
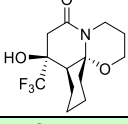
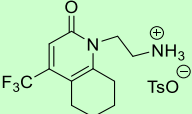
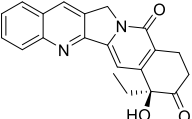
культур клеток Нер-2 и А549, сравнимую с таковой *камптотецина*. Октагидрохинолино[8a,1-b]хиназолин **2.41**<sup>цис,транс</sup> оказался наиболее токсичным для этих культур опухолевых клеток (Таблица 2.24). Повышение противоопухолевой активности бензоаннелированного производного **2.41**<sup>цис,транс</sup> соответствует описанной тенденции к усилению цитотоксического действия фенантроиндолизидина и фенантрохинолизидиновых алкалоидов [330]. Тиенил-замещенный пиридон **2.6j** показал способность подавлять рост опухолевых клеток Нер-2 на уровне, сравнимом с *камптотецином*. В отношении опухолевых клеток HeLa тестируемые соединения не проявили активность.

Таблица 2.24 – Цитотоксичность синтезированных соединений к опухолевым клеткам<sup>3</sup>

№ соединения	Структура соединения	CC <sub>50</sub> (мкмоль/л) на культуре клеток А549	CC <sub>50</sub> (мкмоль/л) на культуре клеток Нер-2	CC <sub>50</sub> (мкмоль/л) на культуре клеток HeLa
1	2	3	4	5
<b>2.6f</b>		>4181	>4181	2955
<b>2.6g</b>		1753	>3949	1322
<b>2.6i</b>		1859	1047	1331
<b>2.6j</b>		2328	<b>501</b>	880
<b>2.31c</b>		1263	1297	906
<b>2.36</b> <sup>транс,цис</sup>		>3784	1714	1188
<b>2.38</b> <sup>транс,цис</sup>		1567	1678	1509
<b>2.39</b> <sup>цис,цис</sup>		>3421	>3421	1520

<sup>3</sup> Исследования выполнены в НИИ группа им. А.А. Смородинцева, г. Санкт-Петербург, группой к.б.н. А.А. Штро

Окончание таблицы 2.24

1	2	3	4	5
<b>2.41</b> <small>цис, транс</small>		<b>536</b>	<b>527</b>	788
<b>2.42</b> <small>транс, цис</small>		2178	3702	1157
<b>2.43</b> <small>цис, транс</small>		>3581	2886	2918
<b>2.45</b> <small>цис, транс</small>		>3409	>3409	>3409
<b>2.48</b>		<b>608</b>	<b>657</b>	425
<b>Камптотецин</b>		436	416	48.8

#### 2.4.4 Антимикотическая и антибактериальная активность

Мы также провели исследование антимикотических свойств ряда синтезированных соединений, поскольку 2-пиридоновый каркас послужил основой для разработки синтетического противогрибкового средства *циклопирокс* [131]. Оценку антимикотической активности соединений проводили *in vitro* по методике последовательных разведений [331]. В результате были определены минимальные ингибирующие концентрации (МИК), при которых происходит подавление роста грибов-патогенов. В качестве положительного контроля использовали *флуконазол* (Таблица 2.25)<sup>4</sup>.

Среди 2-пиридонов **2.6** найдено, что 6-фуранил-2-пиридон **2.6i** проявляет слабую способность (МИК 50 мкг/мл) ингибировать штамм *T. interdigitale*, а его тиенильный и толильный аналоги **2.6g, j** показали незначительную активность в отношении штамма *E. floccosum* (МИК 50 мкг/мл). 6-Фенил-2-пиридон **2.6f** обладает умеренным подавляющим действием (МИК 25 мкг/мл) в отношении штаммов *T. tonsurans* и *E. floccosum*.

Аминофенолы **2.15b, e**, содержащие 3-октиламинный и 3-бензиламинный заместители проявили активность от умеренных до высоких значений по отношению к широкому ряду штаммов дерматофитов: *T. rubrum*, *T. gypseum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *E. Floccosum* и *M. canis* (МИК 6.25–25 мг/мл). При этом действие соединения **2.15e** в отношении *T. rubrum* и *T.*

<sup>4</sup> Тесты *in vitro* проведены сотрудниками УрНИИДиИ, г. Екатеринбург

*gypseum* было на уровне активности *флуконазола*. 3-Циклогексиламинофенол **2.15d** показал умеренную противогрибковую активность только в отношении *T.interdigitale* (МИК 12.5 мкг/мл).

В ряду протестированных би- и трициклов соединений с противогрибковыми свойствами не выявлено.

Нами также оценено антибактериальное действие *in vitro* некоторых полученных соединений в отношении грамотрицательных бактерий *N. gonorrhoeae* (NCTC 12700) с применением в качестве положительного контроля препарата *спектиномицин* (Таблица 2.25)<sup>4</sup>. Найдено, что алкилзамещенные 2-пиридоны **2.6a–d**, **2.8** обладают способностью подавлять рост этих бактерий, при этом этил- и бутилсодержащие пиридоны **2.6b,c** проявили высокую антибактериальную активность при МИК 1.9 и 7.8 мкг/мл, что превышало действие *спектиномицина*. Пиридоны **2.6f,g,i,j**, имеющие (гет)арильный заместитель в положении 6, не выявили противогонорейной активности. Исключением был 6-(пиридин-4-ил)-2-пиридон **2.6l**, проявивший слабое ингибирующее действие при МИК 62.5 мкг/мл.

Среди аминофенолов производные **2.15d,e** с циклогексильным и бензильным заместителем показали слабую антибактериальную активность (МИК 62.5–125 мкг/мл).

В ряду полученных полициклических производных пиридона умеренную активность обнаружил тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-он **2.30a** (МИК 31.2 мкг/мл). Октагидрохинолино[8a,1-*b*]хиназолин был слабо активен (МИК 62.5–125 мкг/мл), а остальные би- и трициклы **2.19a**, **2.29d**, **2.32a**, **2.37** и **2.43** не обнаружили ингибирующего действия.

\* \* \*

Резюмируя полученные данные по биологическому тестированию синтезированных соединений, можно сказать, что производные пиридона **2.6** в зависимости от заместителя в положении 6 способны проявлять анальгетическую, противоопухолевую и противогонорейную активность. Карбоаннелированные пиридоны **2.30a** и **2.32a** показали перспективное анальгезирующее действие. Помимо этого, тетрагидрохинолон **2.48** выявил противогриппозную активность и цитотоксичные свойства по отношению к опухолевым клеткам. Среди гетероконденсированных пиридонов отметим октагидропиридо[1,2-*a*]-пиримидиноновую и имидазо[1,2-*a*]пиридиновую структуры, поскольку их представители **2.19c**, **2.51a**, **2.52a** обнаружили противовирусную активность.

Среди три- и тетрациклических карбо- и гетероаннелированных пиридонов выделяются октагидрооксазоло[2,3-*j*]хинолин-5-он **2.43** с ярко выраженным анальгезирующим действием, декагидропиримидо[2,1-*j*]хинолин-6-он **2.39**, обладающий

<sup>4</sup> Тесты *in vitro* проведены сотрудниками УрНИИДиИ, г. Екатеринбург

противогриппозной активностью, и октагидрохинолино[8a,1-*b*]хиназолин **2.41** с противоопухолевым эффектом.

В ряду аминифенольных производных **2.15** выявлены эффективные антимикотические агенты.

Таким образом, проведенные биологические исследования свидетельствуют о практической перспективности синтезированных в данной работе соединений.

Таблица 2.25 – Антимикотическая и антибактериальная активность синтезированных соединений<sup>4\*</sup>

№ соединения	Антимикотическая активность (МИК), мкг/мл															Антибактериальная активность (МИК), мкг/мл <i>N. gonorrhoeae</i>
	<i>T. rubrum</i>	<i>T. gypseum</i>	<i>T. tonsurans</i>		<i>T. violaceum</i>		<i>T. interdigitale</i>		<i>T. schoenleinii</i>	<i>E. floccosum</i>		<i>M. canis</i>		<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	
			А	Б	А	Б	А	Б		А	Б	А	Б			
<b>2.6a</b>	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>100	-	>100	-	>100	125
<b>2.6b</b>	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>100	-	>100	-	>100	<b>1.9</b>
<b>2.6c</b>	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>100	-	>100	-	>100	<b>7.8</b>
<b>2.6d</b>	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>100	-	>100	-	>100	62.5
<b>2.6f</b>	-	-	-	<b>25</b>	-	-	-	200	-	-	<b>25</b>	-	>200	>200	-	>250
<b>2.6g</b>	-	-	-	200	-	-	-	200	-	-	<b>50</b>	-	>200	>200	-	>250
<b>2.6i</b>	-	-	-	200	-	-	-	<b>50</b>	-	-	200	-	100	>200	-	>250
<b>2.6j</b>	-	-	-	200	-	-	-	200	-	-	<b>50</b>	-	200	>200	-	>250
<b>2.6l</b>	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>100	-	>100	-	>100	62.5
<b>2.8</b>	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>100	-	>100	-	>100	62.5
<b>2.10f</b>	>200	>200	>200	-	>200	-	>200	-	-	>200	-	>200	-	>200	-	-
<b>2.15b</b>	<b>12.5</b>	<b>25</b>	<b>12.5</b>	-	<b>12.5</b>	-	100	-	-	<b>12.5</b>	-	<b>25</b>	-	50	-	>200
<b>2.15d</b>	>200	>200	200	-	>200	-	<b>12.5</b>	-	-	>200	-	>200	-	>200	-	62.5
<b>2.15e</b>	<b>6.25</b>	<b>12.5</b>	<b>12.5</b>	-	<b>12.5</b>	-	25	-	-	<b>12.5</b>	-	<b>25</b>	-	50	-	125
<b>2.19a</b> <sup>транс</sup>	>200	>200	-	200	-	100	-	200	200	-	200	-	200	>200	-	>250
<b>2.30a</b>	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>100	-	>100	-	>100	31.2
<b>2.32a</b>	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>100	-	>100	-	>100	>125
<b>2.29d</b>	>100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>100	-	>100	-	>100	>125
<b>2.37</b> <sup>дис, дис</sup>	200	200	-	200	-	200	-	200	200	-	200	-	200	200	-	250
<b>2.41</b> <sup>дис, транс</sup>	200	200	-	200	-	200	-	200	200	-	200	-	200	200	-	125
<b>2.43</b> <sup>дис, транс</sup>	200	200	-	200	-	200	-	200	200	-	200	-	200	200	-	250
<b>Флуконазол</b>	<b>6.25</b>	<b>12.5</b>	-	>100	-	100	-	>100	-	-	<b>3.12</b>	-	100	>100	<b>0.5-2</b>	-
<b>Спектиномицин</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>15.6</b>

\*Штаммы-патогенов: *T. rubrum* - *Trichophyton rubrum* (РКПГ F 1408), *T. gypseum* - *Trichophyton mentagrophytes* var. *gypseum* (РКПГ F 1425), *T. tonsurans* - *Trichophyton tonsurans* (А: РКПГ F 458, Б: РКПГ F 1396/228), *T. violaceum* - *Trichophyton violaceum* (А: РКПГ F 1393/658, Б: РКПГ F 1211), *T. interdigitale* - *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (А: РКПГ F 1229, Б: РКПГ F 1459/11044), *T. schoenleinii* - *Trichophyton schoenleinii* РКПГ F 235/25, *E. floccosum* - *Epidermophyton floccosum* (А: РКПГ F 1174, Б: РКПГ F 1659/17), *M. canis* - *Microsporum canis* (А: РКПГ F 1403, Б: РКПГ F 1643/1585), *C. albicans* - *Candida albicans* (РКПГ Y-401/NCTC 885-653), *C. parapsilosis* - *Candida parapsilosis* РКПГ 1245/ATCC 22019, *N. gonorrhoeae* - *Neisseria gonorrhoeae* (NCTC 12700).

### Глава 3. Экспериментальная часть

Аналитические исследования проводились на оборудовании Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» Института органического синтеза им. Постовского УрО РАН.

ИК-спектры записаны на ИК Фурье спектрометрах «Spectrum One», «Spectrum Two» Perkin Elmer и «Nicolet 6700» Thermo Electron Corporation в интервале 400–4000 см<sup>-1</sup> с использованием приставок диффузного отражения и нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) с алмазным кристаллом. ИК-спектры растворов в CHCl<sub>3</sub> и MeCN регистрировали на ИК Фурье-спектрометре «Spectrum One» Perkin Elmer с использованием кювет толщиной оптического пути 0.10 для **2.6a**, 0.079 для **2.6b,c,d**, 0.07 для **2.6k**.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F и <sup>13</sup>C были зарегистрированы на спектрометрах «Bruker DRX-400», «Bruker AVANCE 500» и «AVANCE NEO 600» с использованием внутренних стандартов Me<sub>4</sub>Si (<sup>1</sup>H) и C<sub>6</sub>F<sub>6</sub> (<sup>19</sup>F).

Элементный анализ C, H, N выполнен с помощью элементного CHN анализатора PE-2400 Series II «Perkin Elmer Instruments» (США) и элементного CHNS анализатора EuroEA-3000 «EuroVector Instruments» (Италия). Температуру плавления измеряли в открытых капиллярах на аппарате для определения точки плавления «Stuart SMP3». Колоночную хроматографию проводили на силикагеле марки 60 (0,063–0,200 мм) фирмы «Macherey Nagel».

Рентгеноструктурные исследования выполнены по стандартной методике на автоматическом дифрактометре «Xcalibur 3» с CCD детектором для соединений **2.11b** (T = 295(2) К, графитовый монохроматор, λ(Cu–Ka) = 1.54184 Å, ω-сканирование); для **2.6f**, **2.6l**, **2.10e**, **2.13**, **2.14m**, **2.17b**<sup>цис,транс</sup>, **2.19a**<sup>транс</sup>, **2.19a**<sup>цис</sup>, **2.21b**<sup>транс</sup>, **2.21b**<sup>цис</sup>, **2.25a**<sup>транс</sup>, **2.25c**<sup>цис</sup>, **2.25i**<sup>транс,транс</sup>, **2.26a**<sup>транс</sup>, **2.31c**, **2.33c**, **2.37**<sup>цис,цис</sup>, **2.38**<sup>транс,цис</sup>, **2.39**<sup>цис,цис</sup>, **2.41**<sup>цис,транс</sup>, **2.41**<sup>транс,цис</sup>, **2.42**<sup>цис,транс</sup>, **2.43**<sup>цис,транс</sup>, **2.53c**<sup>транс</sup>, **2.55**<sup>транс</sup>, **2.55**<sup>цис</sup>, **2.57**<sup>цис</sup> (T = 295(2) К, графитовый монохроматор, λ(Mo–Ka) = 0.71073 Å, ω-сканирование), а также на дифрактометре «Xcalibur Eos» с CCD детектором для **2.25a**<sup>цис</sup>, **2.44**<sup>транс,цис</sup>, **2.53c**<sup>цис</sup>, **2.53g**<sup>цис,транс</sup> (T = 295(2) К, графитовый монохроматор, λ(Mo–Ka) = 0.71073 Å, φ/ω-сканирование, температура 295(2) К). Учет поглощения проведен аналитически по модели мультифасеточного кристалла с использованием программы «CrysAlis Pro или RED» (Rigaku Oxford Diffraction). Кристаллические структуры были расшифрованы прямыми методами с помощью программы SHELXS-97 и уточнены полноматричными методами наименьших квадратов для всех неводородных атомов с помощью пакетов программ SHELXL-97 [332]. Либо была введена эмпирическая поправка на поглощение с использованием программы Olex2 [333], структура была разрешена с помощью программы ShelXS с использованием прямых методов и уточнена



с помощью ShelXL [334] с использованием минимизации наименьших квадратов. Все неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении; Н-атомы ОН-групп были локализованы по пикам электронной плотности и уточнены независимо; Н-атомы на связях С-Н уточнены в модели «наездника» с зависимыми 148 параметрами смещения. Эмпирическая коррекция поглощения проводилась через сферические гармоники, реализованные в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK программой «CrysAlisPro 1.171.39.38a» (Rigaku Oxford Diffraction, 2017).

Идентификацию состава реакционных смесей осуществляли на газовом хромато-масс-спектрометре «Shimadzu GCMS QP2020» с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором, кварцевой капиллярной колонкой GsBP-5MS (полидиметилсилоксан, 5 % масс. фенильных групп) длиной 30 м, диаметром 0.25 мм, толщина пленки 0.25 мкм. Регистрация масс-спектров в режиме электронной ионизации при энергии излучения 70 эВ, при сканировании по полному ионному току в интервале 20–1000 Да; газ-носитель – гелий, расход через колонку 1 мл/мин, деление потока 1:50. Вводили 1.0 мкл раствора образцов с концентрацией 2–4 мг/мл в хлороформе или этаноле.

Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы для положительно заряженных ионов на квадрупольно-времяпролетном масс-спектрометре «Bruker maXis impact HD» в режиме ионизации электрораспылением для растворов в MeCN или MeOH.

Значения углов оптического вращения измеряли поляриметром Perkin Elmer M 341 при комнатной температуре.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили на приборе Knauer SmartLine 1000 (для соединений **2.4a**, **2.4c**, **2.4d**) и на приборе Agilent 1100 с детектором на диодной матрице (для соединения **2.4b**).

В работе были использованы следующие коммерчески доступные реагенты: этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (**2.1a**), этил-4,4-дифторо-3-оксобутаноат (**2.1e**), ацетон (**2.2a**), бутан-2-он (**2.2b**), гексан-2-он (**2.2c**), 3-метилбутан-2-он (**2.2d**), 3,3-диметилбутан-2-он (**2.2e**), ацетофенон (**2.2f**), 4'-метилацетофенон (**2.2g**), 2',4'-диметилацетофенон (**2.2h**), 2-ацетилфуран (**2.2i**), 2-ацетилтиофен (**2.2j**), 2-ацетилпиридин (**2.2k**), 4-ацетилпиридин (**2.2l**), аммиак водный 25% (**2.3a**), ацетат аммония (**2.3b**), циклогексиламин (**2.9a**), циклопропиламин (**2.9b**), октиламин (**2.9c**), додециламин (**2.9d**), *N,N*-диметилэтилендиамин (**2.9e**), бензиламин (**2.9f**), 4-фторбензиламин (**2.9g**), 3,4-диметоксибензиламин (**2.9h**), фурфуриламин (**2.9i**), пирролидин (**2.9j**), пиперидин (**2.9k**), морфолин (**2.9l**), L-пролин (**2.9m**), *n*-гексиламин (**2.9n**), этилендиамин (**2.16a**), 1,2-диаминопропан (**2.16b**), 1,3-диаминопропан (**2.16c**), 1,4-диаминобутан (**2.16d**), 1,6-диаминогексан (**2.16e**), 1,8-диаминооктан (**2.16f**) 2-(аминометил)анилин (**2.20**), 2-аминоэтанол (**2.24a**), 3-амино-1-пропанол (**2.24b**), циклопентанон (**2.27a**), циклогексанон (**2.27b**),

ацетальдегид (**2.49a**), пропиональдегид (**2.49b**), кротоновый альдегид (**2.50a**), ацетоуксусный эфир (**АУЭ**); и растворители: 1,4-диоксан (99+%), MeCN (99.9%), ТГФ (99+%), EtOH (95%, 99.6%), MeOH (98%), бензол (99%), C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> (99.8%), ГФИП (99+%), ТФЭ (99.8%).

Этил-4,4,5,5-тетрафтор-3-оксопентаноат (**2.1b**), этил-4,4,5,5,5-пентафтор-3-оксопентаноат (**2.1c**), этил-4,4,5,5,6,6,6-гептафтор-3-оксогексаноат (**2.1d**), этил-4,4,5,5,6,6,7,7,7-нонафтор-3-оксогептаноат (**2.1f**) получали по методике, описанной в литературе [335, 336].

### 3.1 Синтез 3-гидрокси-5-оксоэфиров 2.4 (общая методика)

К раствору соответствующих 3-оксоэфира **2.1a,c** (10 ммоль) и метилкетона **2.2a,b** (50 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли L-пролин (1 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при охлаждении (0 °С) в течение 3–5 дней. После завершения реакции (контроль методом ТСХ) растворитель упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ).

**Этил-3-гидрокси-5-оксо-3-(трифторметил)гексаноат (2.4a).** Выход 2.059 г (85%), желтое масло, физико-химические характеристики соответствует приведенным в литературе [146].  $[\alpha]_D = +0.59$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ВЭЖХ: 3.8% *ee*, Chiralcel ODH-3, гексан : iPrOH = 100:1, 1.0 мл/мин, T = 24 °С, UV = 220 нм,  $t_R = 11.25$  мин. (макс.),  $t_R = 13.52$  мин. (мин.).

**Этил-3-гидрокси-5-оксо-3-(дифторметил)гексаноат (2.4b).** Выход 1.390 г (62%), желтое масло.  $[\alpha]_D = +3.09$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ВЭЖХ: 10.8% *ee*, Kromasil 5-Cellucoat, MeOH : H<sub>2</sub>O = 40:60, 0.5 мл/мин, T = 24 °С, UV = 220 нм,  $t_R = 25.41$  мин (макс.),  $t_R = 27.22$  мин (мин.). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3449 (O–H), 2986–2911 (C–H), 1728, 1709 (C=O), 1068–1029 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.28 (т, 3H, Me<sup>OEt</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1), 2.26 (с, 3H, H-6), 2.69 (м, АВ система, 2H, H-4, J<sub>AB</sub> = 15.4,  $\Delta_{AB}$  = 0.02), 2.90 (с, 2H, H-2), 4.17 (к, 2H, CH<sub>2</sub><sup>OEt</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1), 4.96 (с, 1H, OH), 5.86 (т, 1H, CF<sub>2</sub>H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 56.0). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 13.9 (Me<sup>OEt</sup>), 31.9 (C-6), 38.0 (т, C-2, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 2.9), 44.1 (т, C-4, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 2.2), 61.1 (CH<sub>2</sub><sup>OEt</sup>), 72.9 (т, C-3, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 22.0), 115.9 (т, CF<sub>2</sub>H, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 248.5), 170.6 (C-1), 208.7 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 30.00 (м, АВ система, 2F, CF<sub>2</sub>H, J<sub>AB</sub> = 281.5,  $\Delta_{AB}$  = 0.31, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 56.0). Масс-спектр: найдено  $m/z$  225.0933 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  $m/z$  225.0931. Найдено, %: C, 48.11; H, 6.27. C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 48.21; H, 6.29.

**Этил-3-гидрокси-5-оксо-3-(пентафторэтил)гексаноат (2.4c).** Выход 1.717 г (67%), желтое масло.  $[\alpha]_D = -1.48$  ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ВЭЖХ: 13.6% *ee*, Chirapak AD, гексан : iPrOH = 100:1, 1.0 мл/мин, T = 24 °С, UV = 220 нм,  $t_R = 8.85$  мин (мин.),  $t_R = 10.27$  мин (макс.). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3366 (O–H), 2988–2909 (C–H), 1731, 1713 (C=O), 1216–1146 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.28 (т, 3H, Me<sup>OEt</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1), 2.29 (с, 3H, H-6), 2.83 (д, 1H, H-4B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.5), 2.88 (д.д, 1H, H-4A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.5), 3.02 (д, 1H, H-2B,

$^2J_{\text{HH}} = 16.4$ ), 3.11 (д, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ ), 4.18 (к, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{OEt}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ), 5.96 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.8 ( $\text{Me}^{\text{OEt}}$ ), 32.0 (C-6), 37.5 (C-2), 43.0 (C-4), 61.3 ( $\text{CH}_2^{\text{OEt}}$ ), 75.0 (т, C-3,  $^2J_{\text{CF}} = 23.8$ ), 114.2 (т.к,  $\text{CF}_2$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 262.3$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 35.0$ ), 119.0 (к.т,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 287.9$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 36.0$ ), 170.4 (C-1), 208.6 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 39.41 (м, АВ система, 2F,  $\text{CF}_2$ ,  $J_{\text{AB}} = 279.7$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.73$ ), 83.75 (с, 3F,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  293.2073  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{O}_4$   $m/z$  293.2072. Найдено, %: С, 41.13; Н, 4.53.  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 41.10; Н, 4.48.

**Этил-3-гидрокси-5-оксо-3-(трифторметил)гептаноат (2.4d).** Выход 2.396 г (82%), желтое масло.  $[\alpha]_{\text{D}} = -2.88$  (с = 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ВЭЖХ: 21.8% *ee*, Chiralcel ODH-3, гексан : *i*PrOH = 50:1, 1.0 мл/мин,  $T = 24$  °C,  $\text{UV} = 230$  нм,  $t_{\text{R}} = 6.58$  мин (мин.),  $t_{\text{R}} = 7.47$  мин (макс.). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3382 (O–H), 2985–2948 (C–H), 1731, 1716 (C=O), 1173–1107 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.07 (т, 3H, H-7,  $J = 7.2$ ), 1.28 (т, 3H,  $\text{Me}^{\text{OEt}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ), 2.53–2.65 (м, 2H, H-6), 2.81 (м, АВ система, 2H, H-4,  $J_{\text{AB}} = 15.3$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.08$ ), 2.96 (м, АВ система, 2H, H-2,  $J_{\text{AB}} = 16.1$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.05$ ), 4.18 (к, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{OEt}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ), 5.82 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.2 (C-7), 13.9 ( $\text{Me}^{\text{OEt}}$ ), 37.4 (C-2), 38.3 (C-6), 42.1 (C-4), 61.4 ( $\text{CH}_2^{\text{OEt}}$ ), 73.9 (к, C-3,  $^2J_{\text{CF}} = 29.1$ ), 125.0 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.1$ ), 170.4 (C-1), 210.9 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.54 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  257.0995  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_4$   $m/z$  257.0996. Найдено, %: С, 44.15; Н, 6.23.  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: С, 44.26; Н, 6.19.

### 3.2 Синтез пиридин-2-онов 2.5–2.8 (общая методика)

**Метод А:** В виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) загружали смесь ТФАУЭ **2.1a** (0.92 г, 5 ммоль) и соответствующего метилкетона **2.2a–с, f–j** (5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), затем добавляли раствор водного аммиака **2.3a** (0.34 г, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 10–12 ч. После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ ) реакционную смесь упаривали и выдерживали на чашке Петри в течение 3–7 дней до формирования кристаллического осадка. Образовавшийся осадок растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

**Метод Б:** В одnogорлую круглодонную колбу (50 мл) загружали смесь пиридона **2.5a–с** (1 ммоль) и моногидрата *n*-толуолсульфокислоты (0.247 г, 1.3 ммоль) в толуоле (30 мл). Реакционную смесь нагревали с насадкой Дина-Старка в течение 6–7 ч. После завершения реакции (контроль методом ТСХ) растворитель отгоняли на ротационном испарителе, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ).

**Метод В:** В виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) загружали смесь соответствующих 3-оксоэфира **2.1a–d** (5 ммоль) и метилкетона **2.2a–l** (5 ммоль) в 1,4-диоксане

(5 мл), затем добавляли ацетат аммония **2.3b** (0.385 г, 5 ммоль) и триэтиламин (0.505 г, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 15–18 ч. После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F) в случае продуктов **2.6a–d,m,p** растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией в соответствующем элюенте (хлороформ, дихлорметан, этилацетат). В случае продуктов **2.6e–l,n,o,q** в реакционной массе формировался осадок, который отфильтровывали и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя (ацетонитрил, этанол).

**Метод Г:** В виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) загружали смесь ТФАУЭ **2.1a** (0.187 г, 1 ммоль) и 4-(трифторметил)-6-метилпиридин-2(1*H*)-она **2.6a** (0.18 г, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл), затем добавляли L-пролин (0.012 г, 0.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 дней. После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F) растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – дихлорметан:диэтиловый эфир (8:1)).

**Метод Д:** В виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) загружали смесь ТФАУЭ **2.1a** (0.920 г, 5 ммоль) и бутан-2-он **2.2b** (0.360 г, 5 ммоль) в 95%-ном этаноле (3 мл), затем добавляли ацетат аммония **2.3b** (0.385 мг, 5 ммоль) и триэтиламин (0.505 г, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 15 ч. После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F), растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ).

**Метод Е:** В виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) загружали смесь альдоля **2.4a** (0.242 г, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), затем добавляли ацетат аммония **2.3b** (0.077 г, 1 ммоль) и триэтиламин (0.101 г, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 15 ч. После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F), растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ).

**4-Гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-он (2.5a) (с примесью 2.6a 7%).** Выход по методу А 0.263 г (27%), белый порошок, т.пл. 189–191 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3330, 3222, 3159 (N–H, O–H), 2959–2919 (C–H), 1652 (C=O), 1171–1079 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 1.79 (с, 3H, Me), 2.46 (д, 1H, H-3B, перекрывается ДМСО), 2.67 (д, 1H, H-3A, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 16.6), 4.78 (с, 1H, OH), 6.25 (с, 1H, H-5), 9.59 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 80.74 (с, CF<sub>3</sub>). Найдено, %: C, 42.99; H, 4.12; N, 7.16. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 43.09; H, 4.13; N, 7.18.

**4-Гидрокси-6-этил-4-(трифторметил)-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-он (2.5b) (с примесью 2.6b 5%).** Выход по методу А 0.219 г (21%), белый порошок, т.пл. 153–155 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3332, 3216, 3155 (N–H, O–H), 2996–2948 (C–H), 1650

(C=O), 1155–1087 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.03 (т, 3H,  $\text{Me}^{\text{Et}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 2.09 (к, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Et}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 2.47 (д, 1H, H-3В, перекрывается ДМСО), 2.68 (д, 1H, H-3А,  $^2J_{\text{HH}} = 16.6$ ), 4.76 (с, 1H, OH), 6.25 (с, 1H, H-5), 9.57 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.74 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С, 45.80; Н, 4.81; N, 6.68.  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С, 45.94; Н, 4.82; N, 6.70.

**6-Бутил-4-гидрокси-4-(трифторметил)-3,4-дигидропиридин-2(1H)-он (2.5с) (с примесью 2.6с 10%).** Выход по методу А 0.355 г (30%), белый порошок, т.пл. 169–171 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3348, 3221, 3154 (N–H, O–H), 2960–2875 (C–H), 1647 (C=O), 1177–1083 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.87 (т, 3H,  $\text{Me}^{\text{Bu}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ), 1.29 (м, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Bu}}$ ), 1.43 (м, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Bu}}$ ), 2.07 (м, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Bu}}$ ), 2.47 (д, 1H, H-3В, перекрывается ДМСО), 2.67 (д, 1H, H-3А,  $^2J_{\text{HH}} = 16.6$ ), 4.75 (с, 1H, OH), 6.24 (с, 1H, H-5), 9.54 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.67 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С, 50.59; Н, 5.93; N, 5.80.  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С, 50.63; Н, 5.95; N, 5.90.

**6-Метил-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он (2.6а).** Выход по методу Б 0.133 г (75%), по методу В 0.557 г (63%), выход по методу Е 0.129 г (73%), бесцветные кристаллы, т.пл. 123–125 °С (элюент – хлороформ). Ранее был получен в работе [140], т.пл. 133.8–135.2 °С, которая не соответствует полученной и отсутствуют спектральные данные. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3123 (N–H), 2924–2782 (C–H), 1669 (C=O), 1636 (C=C), 1168–1083 (C–F). ИК спектр ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1673 (C=O), 1638 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.24 (с, 3H, Me), 6.25 (с, 1H, H-5), 6.47 (с, 1H, H-3), 12.19 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 18.7 (Me), 98.7 (C-5), 113.6 (C-3), 122.5 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 274.4$ ), 140.8 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 31.9$ ), 149.1 (C-6), 162.6 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 97.13 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  178.0474  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_3\text{NO}$   $m/z$  178.0474. Найдено, %: С, 47.72; Н, 3.45; N, 7.81.  $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}$ . Вычислено, %: С, 47.47; Н, 3.41; N, 7.91.

**4-(Трифторметил)-6-этилпиридин-2(1H)-он (2.6б).** Выход по методу Б 0.136 г (71%), по методу В 0.391 (41%), выход по методу Г 0.363 г (38%), молочный порошок, т.пл. 70–72 °С (элюент – хлороформ). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3128 (N–H), 2926–2855 (C–H), 1667 (C=O), 1631 (C=C), 1177–1072 (C–F). ИК спектр ( $\text{MeCN}$ ),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1680 (C=O), 1630 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.17 (с, 3H,  $\text{Me}^{\text{Et}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 2.54 (к, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Et}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 6.24 (уш.с, 1H, H-5), 6.50 (с, 1H, H-3), 12.18 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 12.7 ( $\text{Me}^{\text{Et}}$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2^{\text{Et}}$ ), 97.2 (C-5), 114.0 (C-3), 122.6 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 274.4$ ), 140.9 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 32.0$ ), 154.4 (C-6), 162.2 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 97.24 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  214.0449  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ; вычислено для

$C_8H_3F_3NNaO$   $m/z$  214.0450. Найдено, %: С, 50.73; Н, 4.33; N, 7.23.  $C_7H_6F_3NO$ . Вычислено, %: С, 50.27; Н, 4.22; N, 7.33.

**6-Бутил-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он (2.6c).** Выход по методу Б 0.149 г (68%), по методу В 0.624 г (57%), бесцветные кристаллы, т.пл. 76–77 °С (элюент – хлороформ). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3130 (N–H), 2963–2872 (C–H), 1668 (C=O), 1628 (C=C), 1177–1082 (C–F). ИК спектр (MeCN),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1680 (C=O), 1627 (C=C). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 0.89 (с, 3H, Me<sup>Bu</sup>), 1.25–1.32 (м, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 1.53–1.60 (м, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 2.52 (т, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>,  $^3J_{HH} = 7.8$ , перекрывается ДМСО), 6.24 (уш.с, 1H, H-5), 6.49 (с, 1H, H-3), 12.18 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 13.5 (Me<sup>Bu</sup>), 21.5 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 30.2 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 32.0 ( $\alpha$ -CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 98.1 (C-5), 113.9 (C-3), 122.5 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 274.0$ ), 140.8 (к, C-4,  $^2J_{CF} = 32.0$ ), 153.1 (C-6), 162.2 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 97.24 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  220.0944 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для  $C_{10}H_{13}F_3NO$   $m/z$  220.0944. Найдено, %: С, 54.96; Н, 5.66; N, 6.33.  $C_{10}H_{12}F_3NO$ . Вычислено, %: С, 54.79; Н, 5.52; N, 6.39.

**6-(Пропан-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он (2.6d).** Выход по методу В 0.502 г (49%), бесцветные кристаллы, т.пл. 100–103 °С (элюент – хлороформ). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3124 (N–H), 2972–2881 (C–H), 1666 (C=O), 1628 (C=C), 1208–1066 (C–F). ИК спектр (MeCN),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1683 (C=O), 1628 (C=C). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.19, 1.20 (оба с, по 3H, 2 Me), 2.80–2.88 (м, 1H, H<sup>iPr</sup>), 6.20 (уш.с, 1H, H-5), 6.51 (с, 1H, H-3), 12.15 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 21.0 (2 Me), 31.6 (C<sup>iPr</sup>), 95.3 (C-5), 114.3 (C-3), 122.6 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 274.4$ ), 140.9 (к, C-4,  $^2J_{CF} = 32.4$ ), 158.4 (C-6), 162.2 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 97.29 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  206.0783 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для  $C_9H_{11}F_3NO$   $m/z$  206.0787. Найдено, %: С, 52.76; Н, 5.17; N, 6.89.  $C_9H_{10}F_3NO$ . Вычислено, %: С, 52.68; Н, 4.91; N, 6.83.

**6-(Трет-бутил)-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он (2.6e).** Выход по методу В 0.405 г (37%), бесцветные кристаллы, т.пл. 172–174 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3133 (N–H), 2974–2877 (C–H), 1671 (C=O), 1615 (C=C), 1183–1084 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.28 (с, 9H, 3 Me), 6.11 (уш.с, 1H, H-5), 6.55 (уш.с, 1H, H-3), 11.91 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (121 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 28.3 (3 Me), 35.2 (C<sup>tBu</sup>), 94.7 (C-5), 114.5 (C-3), 122.6 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 274.2$ ), 140.6 (к, C-4,  $^2J_{CF} = 32.2$ ), 160.0 (C-6), 162.5 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 97.21 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  220.0941 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для  $C_{10}H_{13}F_3NO$   $m/z$  220.0944. Найдено, %: С, 54.52; Н, 5.68; N, 6.47.  $C_{10}H_{12}F_3NO$ . Вычислено, %: С, 54.79; Н, 5.52; N, 6.39.

**4-(Трифторметил)-6-фенилпиридин-2(1H)-он (2.6f).** Выход по методу А 0.514 г (43%), выход по методу В 0.968 г (81%), белый порошок, т.пл. 188–189 °С (этанол). Физико-химические характеристики соответствует приведенным в литературе [135].

**Кристаллографические данные для 2.6f** (из ацетонитрила).  $C_{12}H_8F_3NO$ ,  $M = 239.19$ , монокристаллы моноклинные, пространственная группа  $I2/a$ ,  $a = 16.747(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 4.8416(6) \text{ \AA}$ ,  $c = 25.872(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 91.928(13)^\circ$ ,  $V = 2096.6(5) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 8$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.516 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.133 \text{ см}^{-1}$ ,  $F(000) = 976$ . Общее число отражений 6049, число независимых отражений 2854 ( $R_{\text{int}} = 0.0531$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1137,  $R_1 = 0.0582$ ,  $wR_2 = 0.1297$  и  $\text{GOOF} = 0.978$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.6f** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2169120).

**6-(4-Метилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он (2.6g)**. Выход по методу А 0.455 г (36%), выход по методу В 0.873 г (69%), белый порошок, т.пл. 247–249 °С (этанол). Физико-химические характеристики соответствует приведенным в литературе, данных о т. пл. нет [135].

**6-(2,4-Диметилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он (2.6h)**. Выход по методу А 0.427 г (32%), выход по методу В 0.854 г (64%), желтый порошок, т.пл. 144–145 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3105 (N–H), 2951–2871 (C–H), 1672 (C=O), 1615 (C=C), 1193–1070 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.25 (с, 3H, *p*-Me), 2.32 (с, 3H, *o*-Me), 6.33 (уш.с, 1H, H-5), 6.69 (с, 1H, H-3), 7.10–7.15 (м, 2H, Ph), 7.23–7.24 (м, 1H, Ph), 12.30 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 19.4 (*p*-Me), 20.7 (*o*-Me), 100.9 (C-5), 114.5 (C-3), 124.5 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 274.0$ ), 126.4 (Ci), 129.2 (Co), 131.1 (Cm, Cm'), 135.5 (Co'), 139.2 (Cp), 140.6 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 32.4$ ), 150.7 (C-6), 162.1 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 97.44 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  268.0941  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $C_{14}H_{13}F_3NO$   $m/z$  268.0944. Найдено, %: C, 62.85; H, 4.59; N, 5.33.  $C_{14}H_{12}F_3NO$ . Вычислено, %: C, 62.92; H, 4.53; N, 5.24.

**4-(Трифторметил)-6-(фуран-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.6i)**. Выход по методу А 0.447 г (39%), выход по методу В 0.870 г (76%), желтый порошок, т.пл. 191–192 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3112 (N–H), 2934–2809 (C–H), 1670 (C=O), 1625 (C=C), 1172–1078 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 6.71–6.72 (м, 2H, H-5,  $\text{H}^{\text{Fur}}$ ), 6.95 (уш.с, 1H, H-3), 7.40 (с, 1H,  $\text{H}^{\text{Fur}}$ ), 7.92 (м, 1H,  $\text{H}^{\text{Fur}}$ ), 12.23 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 98.8 (C-5), 110.3 (C-3), 111.5 (C-4'), 112.6 (C-3'), 122.5 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 273.8$ ), 140.8 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 32.8$ ), 141.9 (C-5'), 145.6 (C-2'), 147.6 (C-6), 162.7 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 97.72 (уш.с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  230.0426  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $C_{10}H_7F_3NO_2$   $m/z$  230.0423. Найдено, %: C, 52.20; H, 2.53; N, 6.05.  $C_{10}H_6F_3NO_2$ . Вычислено, %: C, 52.41; H, 2.64; N, 6.11.

**6-(Тиофен-2-ил)-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он (2.6j)**. Выход по методу А 0.343 г (28%), выход по методу В 0.662 г (54%), желтый порошок, т.пл. 201–202 °С

(ацетонитрил). Физико-химические характеристики соответствует приведенным в литературе [135].

**4-(Трифторметил)-2,2'-бипиридин-6(1H)-он (2.6k).** Выход по методу В 0.864 г (72%), светло-желтый порошок, т.пл. 145–147 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3128 (N–H), 2988–2880 (C–H), 1653 (C=O), 1610 (C=C), 1580 (C=N), 1173–1078 (C–F). ИК спектр ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1677 (C=O), 1623 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 6.93 (с, 1H, H-5), 7.52–7.55 (м, 1H, H-4'), 7.69 (уш.с, 1H, H-3), 8.01 (т.д, 1H, H-5',  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ ), 8.29 (д.м, 1H, H-3',  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ), 8.72–8.73 (м, 1H, H-6'), 11.83 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 102.7 (C-5), 111.7 (C-3), 121.0 (C-4', C-5'), 122.6 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 274.5$ ), 125.1 (C-3'), 137.6 (C-6'), 140.8 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 33.1$ ), 149.5 (C-2'), 150.6 (C-6), 162.7 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 98.09 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  241.0580  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $m/z$  241.0583. Найдено, %: C, 54.91; H, 3.06; N, 11.74.  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C, 55.01; H, 2.94; N, 11.66.

**4-(Трифторметил)-2,4'-бипиридин-6(1H)-он (2.6l).** Выход по методу В 0.576 г (48%), молочный порошок, т.пл. 236–238 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3079–2886 (C–H), 2506 (O–H), 1605 (C=C), 1561 (C=N), 1158–1064 (C–F). ИК спектр ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1672 (C=O), 1625 (C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 6.96 (с, 1H, H-5), 7.53 (уш.с, 1H, H-3), 7.97–7.98 (м, 2H, H-3'), 8.71–8.72 (м, 2H, H-2'), 12.16 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 105.0 (C-5), 110.5 (C-3), 121.0 (C-3'), 122.6 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 273.6$ ), 140.9 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 33.0$ ), 142.2 (C-2'), 150.3 (C-4'), 151.1 (C-6), 163.5 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 98.45 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  241.0585  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $m/z$  241.0583. Найдено, %: C, 55.10; H, 3.08; N, 11.78.  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C, 55.01; H, 2.94; N, 11.66.

**Кристаллографические данные для 2.6l** (из ацетона).  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ ,  $M = 240.19$ , монокристаллы орторомбические, пространственная группа  $\text{Pbca}$ ,  $a = 12.761(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.4105(12) \text{ \AA}$ ,  $c = 22.239(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ,  $V = 2103.0(6) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 8$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.517 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.136 \text{ см}^{-1}$ ,  $F(000) = 976.0$ . Общее число отражений 7760, число независимых отражений 2786 ( $R_{\text{int}} = 0.0819$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1001,  $R_1 = 0.0691$ ,  $wR_2 = 0.1452$  и  $\text{GOOF} = 0.939$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.6l** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2169119).

**6-Метил-4-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиридин-2(1H)-он (2.6m).** Выход по методу В 0.324 г (31%), белый порошок, т.пл. 121–123° С (элюент – дихлорметан). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3124 (N–H), 2928–2778 (C–H), 1655 (C=O), 1632 (C=C), 1131–1042 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.24 (с, 3H, Me), 6.15 (с, 1H, H-5), 6.36 (с, 1H, H-3), 6.75 (т.т, 1H,  $\text{H}(\text{CF}_2)_2$ ,  $^2J_{\text{HF}} = 52.1$ ,  $^3J_{\text{HF}} = 4.6$ ), 12.12 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,



ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 18.7 (Me), 99.8 (C-5), 109.7 (т.т, CF<sub>2</sub>H, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 249.3, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 37.6), 114.0 (т.т, CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 249.3, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 27.6), 114.6 (C-3), 142.1 (т, C-4, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 24.1), 148.2 (C-6), 162.1 (C-2). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 25.71 (д.т, 2F, CF<sub>2</sub>H, <sup>2</sup>*J*<sub>FF</sub> = 52.1, <sup>3</sup>*J*<sub>FF</sub> = 6.1), 44.92 (с, 2F, CF<sub>2</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 210.0536 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>4</sub>NO *m/z* 210.0537. Найдено, %: C, 45.79; H, 3.63; N, 6.80. C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>4</sub>NO. Вычислено, %: C, 45.94; H, 3.37; N, 6.70.

**4-(1,1,2,2-Тетрафторэтил)-6-(фуран-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.6n).** Выход по методу В 0.561 г (43%), желтый порошок, т.пл. 168–169 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО), ν, см<sup>-1</sup>: 3121 (N–H), 2934–2804 (C–H), 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1131–1080 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 6.59 (с, 1H, H-5), 6.70–6.71 (м, 1H, H<sup>Fur</sup>), 6.86 (т.т, 1H, H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, <sup>2</sup>*J*<sub>HF</sub> = 51.8, <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> = 4.6), 6.89 (уш.с, 1H, H-3), 7.37 (с, 1H, H<sup>Fur</sup>), 7.91 (м, 1H, H<sup>Fur</sup>), 12.13 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 99.7 (C-3, C-5), 109.7 (т.т, CF<sub>2</sub>H, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 249.5, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 37.4), 111.2 (C-3'), 112.5 (C-4'), 114.0 (т.т, CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 249.5, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 27.7), 141.9 (т, C-4, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 24.7), 142.1 (C-5'), 145.3 (C-2'), 148.0 (C-6), 162.6 (C-2). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 25.60 (д.т, 2F, CF<sub>2</sub>H, <sup>2</sup>*J*<sub>FF</sub> = 52.0, <sup>3</sup>*J*<sub>FF</sub> = 5.6), 44.98 (с, 2F, CF<sub>2</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 262.0483 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> *m/z* 262.0486. Найдено, %: C, 50.53; H, 2.69; N, 5.34. C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 50.59; H, 2.70; N, 5.36.

**4-(Пентафторэтил)-6-(фуран-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.6o).** Выход по методу В 0.376 г (27%), желтый порошок, т.пл. 188–190 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО), ν, см<sup>-1</sup>: 3140 (N–H), 2947–2757 (C–H), 1668 (C=O), 1616 (C=C), 1198–1153 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 6.69 (с, 1H, H-5), 6.71–6.72 (м, 1H, H<sup>Fur</sup>), 6.92 (уш.с, 1H, H-3), 7.40 (с, 1H, H<sup>Fur</sup>), 7.92 (с, 1H, H<sup>Fur</sup>), 12.28 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 99.72 (C-5), 111.6 (C-3), 111.8 (т.к, CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 254.9, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 38.2), 112.6 (C-4', C-3'), 118.3 (д.т, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 286.5, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 38.2), 139.4 (т, C-4, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 24.1), 142.8 (C-5'), 145.5 (C-2'), 148.0 (C-6), 162.6 (C-2). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 45.88 (с, 2F, CF<sub>2</sub>), 78.86 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 280.0393 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>2</sub> *m/z* 280.0391. Найдено, %: C, 47.27; H, 2.21; N, 5.11. C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 47.33; H, 2.17; N, 5.02.

**4-(Гептафторпропил)-6-метилпиридин-2(1H)-он (2.6p).** Выход по методу В 0.319 г (23%), бесцветные кристаллы, т.пл. 92–93 °С (элюент – этилацетат). ИК спектр (НПВО), ν, см<sup>-1</sup>: 3549 (N–H), 2915–2810 (C–H), 1672 (C=O), 1629 (C=C), 1225–1147 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 2.27 (с, 3H, Me), 6.20 (с, 1H, H-5), 6.43 (с, 1H, H-3), 12.28 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 18.7 (Me), 99.7 (C-5), 113.6 (т.к, β-CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 265.1, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 37.6), 113.6 (т.т, α-CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 256.0, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 30.8), 115.5 (C-3), 117.3 (к.т, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 288.0, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 34.1), 139.7 (т, C-4, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 23.9), 148.9 (C-6), 161.8 (C-2). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 36.38 (с, 2F, CF<sub>2</sub>), 48.46 (уш.д, 2F, CF<sub>2</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>FF</sub>

= 7.5), 82.94 (т, 3F, CF<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 9.5). Масс-спектр: найдено *m/z* 278.0410 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>7</sub>NO *m/z* 278.0409. Найдено, %: С, 37.41; Н, 2.60; N, 4.86. C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>7</sub>NO. Вычислено, %: С, 39.00; Н, 2.18; N, 5.05.

**4-(Гептафторпропил)-6-(фуран-2-ил)пиридин-2(1H)-он (2.6q).** Выход по методу В 0.592 г (36%), желтые кристаллы, т.пл. 179–181 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3134 (N–H), 2915–2810 (C–H), 1668 (C=O), 1617 (C=C), 1225–1153 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 6.67 (с, 1H, H-5), 6.71–6.72 (м, 1H, H<sup>Fur</sup>), 6.91 (уш.с, 1H, H-3), 7.40 (с, 1H, H<sup>Fur</sup>), 7.92 (м, 1H, H<sup>Fur</sup>), 12.29 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 100.1 (C-5), 108.1 (т.к,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 265.1, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 37.8), 111.6 (C-3), 112.0 (C-4'), 112.6 (C-3'), 114.6 (д.т,  $\alpha$ -CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 256.6, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 31.2), 118.48 (т.т, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 288.2, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 33.9), 139.4 (т, C-4, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 24.3), 142.8 (C-5'), 145.5 (C-2'), 148.0 (C-6), 162.6 (C-2). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 36.40 (с, 2F, CF<sub>2</sub>), 48.82 (уш.с, 2F, CF<sub>2</sub>), 83.08 (м, 3F, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 330.0359 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> *m/z* 330.0360. Найдено, %: С, 43.71; Н, 1.83; N, 4.25. C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>F<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 43.79; Н, 1.84; N, 4.26.

**Этил-3-гидрокси-4,4,4-трифтор-3-((6-оксо-4-(трифторметил)-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил)бутаноат (2.7).** Выход по методу Г 0.242 г (67%), белый порошок, т.пл. 133–135 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3409 (N–H, O–H), 3050–2801 (C–H), 1731 (C=O), 1661 (C=O), 1631 (C=C), 1181–1081 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 1.19 (т, 3H, Me<sup>OEt</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1), 2.68 (м, АВ система, 2H, H-1', *J*<sub>AB</sub> = 14.9,  $\Delta$ <sub>AB</sub> = 0.06), 3.12 (м, АВ система, 2H, H-3', *J*<sub>AB</sub> = 13.9,  $\Delta$ <sub>AB</sub> = 0.11), 4.07 (м, АВ система, 2H, CH<sub>2</sub><sup>OEt</sup>, *J*<sub>AB</sub> = 11.0,  $\Delta$ <sub>AB</sub> = 0.01, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1), 6.47 (уш.с, 1H, H-5), 6.64 (с, 2H, H-3, OH), 11.78 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 13.7 (Me), 35.7 (C-3'), 38.1 (C-1'), 60.6 (CH<sub>2</sub><sup>OEt</sup>), 73.45 (к, C-2', <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 27.4), 101.2 (C-5), 115.4 (C-3), 122.5 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 274.0), 125.5 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 287.8), 140.4 (к, C-4, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 32.8), 146.0 (C-6), 161.8 (C-2), 168.3 (C-4'). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 83.35 (с, CF<sub>3</sub>), 97.28 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 362.0819 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>4</sub> *m/z* 362.0822. Найдено, %: С, 43.16; Н, 3.69; N, 3.91. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 43.22; Н, 3.63; N, 3.88.

**5,6-Диметил-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он (2.8).** Выход по методу В 0.086 мг (9%), выход по методу Д 0.181 г (19%), бесцветные кристаллы, т.пл. 162–164 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3146 (N–H), 2950, 2833 (C–H), 1665 (C=O), 1616 (C=C), 1170–1032 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 2.01, 2.25 (оба с, по 3H, 2 Me), 6.51 (с, 1H, H-3), 12.08 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 11.9 (Me), 17.2 (Me), 106.3 (C-5), 114.3 (C-3), 122.9 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 275.5), 140.3 (к, C-4, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 29.5), 146.7 (C-6), 160.8 (C-2). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 99.27 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено

$m/z$  192.0631  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_8H_9F_3NO$   $m/z$  192.0631. Найдено, %: С, 50.19; Н, 4.18; N, 7.29.  $C_8H_8F_3NO$ . Вычислено, %: С, 50.27; Н, 4.22; N, 7.33.

### 3.3 Синтез аминоциклогексенонов 2.10a–v и 2.14a–m (общая методика)

**Метод А:** К раствору соответствующих 3-оксоэфира **2.1a–e** (5 ммоль) и метилкетона **2.2a–c** (5 ммоль) в безводном этаноле (15 мл) добавляли цеолитный катализатор (молекулярные сита 3Å (1000 мг)). Затем добавляли амин (**2.9a–j** (5 ммоль) для **2.10a–r** и **2.14a–j** или **2.24a,b,e** (5 ммоль) для **2.10t–v** и **2.14l,m**).

**Метод Б:** К смеси соответствующего альдоля **2.4a–d** (5 ммоль) и цеолитного катализатора (молекулярные сита 3Å (1000 мг)) в безводном этаноле (15 мл) добавляли амин (**2.9a–c,f–k** (5 ммоль) для **2.10g–i,l,o** и **2.14b,c,e–g** или **2.24a** (5 ммоль) для **2.14k**).

Во всех случаях реакционную смесь перемешивали в течение 2–10 дней при комнатной температуре (25 °С). После завершения реакции (контроль методом ТСХ) реакционную смесь отфильтровывали для отделения цеолитного катализатора. Растворитель упаривали и остаток промывали диэтиловым эфиром (или гексаном) и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя (ацетонитрил, гексан, этанол, дихлорметан, этилацетат).

#### 5-Гидрокси-5-(трифторметил)-3-(циклогексиламино)циклогекс-2-ен-1-он (2.10a).

Выход по методу А 1.026 г (74%), белый порошок, т.пл. 234–236 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3274 (N–H, O–H), 3082–2858 (C–H), 1581 (C=O), 1525 (C=C), 1174–1102 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.10–1.23 (м, 3H,  $H^{cHex}$ ), 1.26–1.35 (м, 2H,  $H^{cHex}$ ), 1.54–1.59 (м, 1H,  $H^{cHex}$ ), 1.66–1.72 (м, 2H,  $H^{cHex}$ ), 1.83–1.86 (м, 2H,  $H^{cHex}$ ), 2.25 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{HH} = 16.3$ ,  $^4J_{HH} = 1.9$ ), 2.46 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{HH} = 16.3$ ), 2.50 (д, 1H, H-4B,  $^2J_{HH} = 16.3$ ), 2.68 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{HH} = 16.3$ ), 3.20 (м, 1H, NCH), 4.93 (с, 1H, H-2), 6.21 (с, 1H, OH), 7.07 (д, 1H, NH,  $^3J_{HH} = 7.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 24.1, 24.2, 25.1, 31.4 и 31.7 (5  $C^{cHex}$ ), 33.5 (C-4), 40.8 (C-6), 50.7 (NCH), 72.2 (к, C-5,  $^2J_{CF} = 28.0$ ), 93.3 (C-2), 125.8 (к,  $CF_3$ ,  $^1J_{CF} = 285.7$ ), 158.1 (C-3), 188.9 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.36 (с,  $CF_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  278.1362  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{13}H_{19}F_3NO_2$   $m/z$  278.1367. Найдено, %: С, 56.14; Н, 6.52; N, 5.04.  $C_{13}H_{18}F_3NO_2$ . Вычислено, %: С, 56.31; Н, 6.54; N, 5.05.

#### 5-Гидрокси-5-(трифторметил)-3-(циклопропиламино)циклогекс-2-ен-1-он (2.10b).

Выход по методу А 0.612 г (52%), белый порошок, т.пл. 217–219 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3318, 3227 (N–H, O–H), 3060–2828 (C–H), 1602 (C=O), 1573 (C=C), 1162–1100 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 0.41–0.48 (м, 2H,  $H^{cPr}$ ), 0.69–0.76 (м, 2H,  $H^{cPr}$ ), 2.27 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{HH} = 16.2$ ,  $^4J_{HH} = 1.8$ ), 2.35–2.41 (м, 2H, H-4B, NCH), 2.47 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{HH} = 16.2$ ), 2.68 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{HH} = 16.4$ ), 5.20 (с, 1H, H-2), 6.23 (с, 1H, OH), 7.42 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 6.1 и 6.3

(2 CH<sub>2</sub>), 24.0 (NCH), 32.9 (C-4), 40.9 (C-6), 72.4 (к, C-5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 28.2), 95.2 (C-2), 125.8 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 285.7), 160.4 (C-3), 189.3 (C-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 80.32 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 236.0895 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> *m/z* 236.0893. Найдено, %: С, 51.18; Н, 5.28; N, 5.90. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 51.07; Н, 5.14; N, 5.96.

**5-Гидрокси-3-(октиламино)-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.10с).** Выход по методу А 1.045 г (68%), белый порошок, т.пл. 150–151 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения, ν, см<sup>-1</sup>: 3227 (N–H, O–H), 3060–2856 (C–H), 1594 (C=O), 1552 (C=C), 1166–1103 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.86 (т, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9), 1.23–1.34 (м, 10H, 5 CH<sub>2</sub>), 1.51 (квинтет, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2), 2.26 (д.д, 1H, H-6B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0), 2.46 (д, 1H, H-6A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.3), 2.49 (д, 1H, H-4B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.3, перекрывается ДМСО), 2.70 (д, 1H, H-4A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.3), 2.98 (т.д, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4), 4.87 (с, 1H, H-2), 6.22 (с, 1H, OH), 7.19 (т, 1H, NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 13.9 (Me), 22.1, 26.5, 27.7, 28.6, 28.7 и 31.2 (6 CH<sub>2</sub>), 33.3 (C-4), 40.9 (C-6), 42.3 (NCH<sub>2</sub>), 72.3 (к, C-5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 28.1), 93.3 (C-2), 125.8 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 286.0), 159.4 (C-3), 188.9 (C-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 80.36 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 308.1830 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> *m/z* 308.1832. Найдено, %: С, 58.45; Н, 7.93; N, 4.56. C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 58.62; Н, 7.87; N, 4.56.

**5-Гидрокси-3-(додeciламино)-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.10d).**

Выход по методу А 1.145 г (63%), белый порошок, т.пл. 135–137 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения, ν, см<sup>-1</sup>: 3341, 3240 (N–H, O–H), 3083–2853 (C–H), 1593 (C=O), 1559 (C=C), 1174–1100 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.86 (т, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9), 1.21–1.32 (м, 20H, 10 CH<sub>2</sub>), 1.50 (квинтет, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1), 2.26 (д.д, 1H, H-6B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0), 2.45 (д, 1H, H-6A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2), 2.49 (д, 1H, H-4B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2, перекрывается ДМСО), 2.70 (д, 1H, H-4A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2), 2.97 (т.д, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2), 4.87 (с, 1H, H-2), 6.22 (с, 1H, OH), 7.18 (т, 1H, NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 13.92 (Me), 22.1, 26.5, 27.6, 28.7, 28.7, 28.9, 29.0, 29.0 и 31.3 (9 CH<sub>2</sub>), 33.3 (C-4), 40.9 (C-6), 42.3 (NCH<sub>2</sub>), 72.3 (к, C-5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 28.1), 93.3 (C-2), 125.8 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 285.7), 159.3 (C-3), 188.9 (C-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 80.37 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 364.2458 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> *m/z* 364.2458. Найдено, %: С, 58.44; Н, 7.85; N, 4.55. C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 58.62; Н, 7.87; N, 4.56.

**3-{[2-(Диметиламино)этил]амино}-5-гидрокси-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.10e).** Выход по методу А 0.785 г (59%), белый порошок, т.пл. 186–188 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения, ν, см<sup>-1</sup>: 3253 (N–H, O–H), 3097–2838 (C–H), 1609 (C=O), 1555 (C=C), 1178–1099 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.16 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.26 (д.д, 1H, H-6B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.0), 2.40 (т, 2H, H-3', <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4), 2.47

(д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ ), 2.53 (д.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ ), 2.70 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ ), 3.08 (д.т, 2H, H-2',  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ ), 4.91 (с, 1H, H-2), 6.23 (с, 1H, OH), 7.10 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 33.3 (C-4), 40.4 (C-2'), 40.9 (C-6), 45.1 (NMe $_2$ ), 56.7 (C-3'), 72.3 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ ), 93.5 (C-2), 125.8 (к, CF $_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.9$ ), 159.4 (C-3), 189.1 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.38 (с, CF $_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  267.1316 [M + H] $^+$ ; вычислено для C $_{11}$ H $_{18}$ F $_3$ N $_2$ O $_2$   $m/z$  267.1315. Найдено, %: C, 49.76; H, 6.57; N, 10.52. C $_{11}$ H $_{17}$ F $_3$ N $_2$ O $_2$ . Вычислено, %: C, 49.62; H, 6.44; N, 10.52.

**Кристаллографические данные для 2.10e** (из ацетонитрила). C $_{11}$ H $_{17}$ F $_3$ N $_2$ O $_2$ , M = 266.27, монокристаллы триклинные, пространственная группа P1,  $a = 7.0958(6)$  Å,  $b = 8.4262(7)$  Å,  $c = 11.3160(8)$  Å,  $\alpha = 87.424(6)^\circ$ ,  $\beta = 82.903(6)^\circ$ ,  $\gamma = 75.668(7)^\circ$ ,  $V = 650.44(9)$  Å $^3$ ,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.360$  г/см $^3$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.122$  см $^{-1}$ , F(000) = 280. Общее число отражений 5313, число независимых отражений 3488 ( $R_{\text{int}} = 0.0399$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  2016,  $R_1 = 0.0646$ ,  $wR_2 = 0.1552$  и GOOF = 1.002. Полные кристаллографические параметры соединения **2.10e** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1887247).

**3-(Бензиламино)-5-гидрокси-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.10f)**. Выход по методу А 0.813 г (57%), белый порошок, т.пл. 194–195 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3372, 3233 (N–H, O–H), 3076–2869 (C–H), 1590 (C=O), 1575 (C=C), 1170–1099 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.25 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ ), 2.46 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 2.57 (д.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ ), 2.80 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ ), 4.27 (д, 2H, NCH $_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ ), 4.90 (с, 1H, H-2), 6.26 (с, 1H, OH), 7.25–7.37 (м, 5H, Ph), 7.74 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 33.3 (C-4), 40.9 (C-6), 45.8 (NCH $_2$ ), 72.3 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 28.1$ ), 94.3 (C-2), 125.8 (к, CF $_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.6$ ), 127.1 (Cp), 127.3 (Co), 128.4 (Cm), 137.7 (Ci), 159.4 (C-3), 189.3 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.39 (с, CF $_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  286.1049 [M + H] $^+$ ; вычислено для C $_{14}$ H $_{15}$ F $_3$ NO $_2$   $m/z$  286.1049. Найдено, %: C, 58.67; H, 5.03; N, 4.98. C $_{14}$ H $_{14}$ F $_3$ NO $_2$ . Вычислено, %: C, 58.95; H, 4.95; N, 4.91.

**5-Гидрокси-5-(трифторметил)-3-[(4-фторбензил)амино]циклогекс-2-ен-1-он (2.10g)**. Выход по методу А 0.804 г (53%), выход по методу Б 1.35 г (89%), белый порошок, т.пл. 182–184 °С (этанол). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3321 (N–H, O–H), 3089–2798 (C–H), 1598 (C=O), 1574 (C=C), 1186–1104 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.26 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ ), 2.47 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ ), 2.56 (д.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ ), 2.80 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ ), 4.25 (д, 2H, NCH $_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ ), 4.90 (с, 1H, H-2), 6.27 (с, 1H, OH), 7.18 (т, 2H, Nm,  $^3J_{\text{HF}} = 8.9$ ), 7.35 (д.д, 2H, No,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 5.7$ ), 7.73 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 33.3 (C-4), 40.9 (C-6), 45.0 (NCH $_2$ ), 72.4 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 28.1$ ), 94.4 (C-2), 115.1 (д, Cm,  $^2J_{\text{CF}} = 21.7$ ),

125.8 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 285.7), 129.3 (д, Со, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 7.9), 133.9 (д, Сi, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 2.5), 159.3 (С-3), 161.3 (д, Ср, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 242.5), 189.4 (С-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 46.83 (т.т, 1F, CF, <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 8.9, <sup>4</sup>J<sub>FH</sub> = 5.7), 80.37 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 304.0958 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> *m/z* 304.0955. Найдено, %: С, 55.29; Н, 4.31; N, 4.54. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 55.45; Н, 4.32; N, 4.62.

**3-[(3,4-Диметоксибензил)амино]-5-гидрокси-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.10h).** Выход по методу А 0.708 г (41%), выход по методу Б 1.45 г (84%), белый порошок, т.пл. 164–165 °С (гексан). ИК спектр диффузного отражения, ν, см<sup>-1</sup>: 3617, 3368, 3190 (N–H, O–H), 3016–2840 (C–H), 1594 (C=O), 1569 (C=C), 1174–1101 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.26 (д, 1H, H-6B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2), 2.46 (д, 1H, H-6A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2), 2.56 (д, 1H, H-4B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2), 2.78 (д, 1H, H-4A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2), 3.73 (с, 3H, OMe), 3.74 (с, 3H, OMe), 4.17 (д, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2), 4.91 (с, 1H, H-2), 6.25 (с, 1H, OH), 6.83 (д.д, 1H, H-6', <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.1), 6.90–6.92 (м, 2H, H-2', H-5'), 7.64 (т, 1H, NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 33.3 (С-4), 40.9 (С-6), 45.7 (NCH<sub>2</sub>), 55.4 (OMe), 55.5 (OMe), 72.4 (к, С-5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 28.1), 94.3 (С-2), 111.3 (С-2'), 111.8 (С-5'), 119.5 (С-6'), 125.8 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 285.9), 129.9 (С-1'), 147.9 (С-4'), 148.8 (С-3'), 159.3 (С-3), 189.3 (С-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 80.43 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 346.1255 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> *m/z* 346.1261. Найдено, %: С, 55.54; Н, 5.24; N, 4.05. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 55.65; Н, 5.25; N, 4.06.

**5-Гидрокси-3-[(фуран-2-илметил)амино]-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.10i).** Выход по методу А 0.702 г (51%), выход по методу Б 1.197 г (87%), белый порошок, т.пл. 179–180 °С (дихлорметан). ИК спектр диффузного отражения, ν, см<sup>-1</sup>: 3390, 3224 (N–H, O–H), 3066–2860 (C–H), 1639 (C=O), 1616 (C=C), 1165–1099 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.26 (д.д, 1H, H-6B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8), 2.47 (д, 1H, H-6A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2, перекрывается ДМСО), 2.51 (д, 1H, H-4B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.4, перекрывается ДМСО), 2.73 (д, 1H, H-4A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.4), 4.24 (д, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.4), 5.05 (с, 1H, H-2), 6.25 (с, 1H, OH), 6.37 (уш. д, 1H, H-3', <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2), 6.42 (д.д, 1H, H-4', <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.9), 7.60–7.63 (м, 2H, H-5', NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 33.2 (С-4), 39.5 (NCH<sub>2</sub>, перекрывается ДМСО), 40.9 (С-6), 72.3 (к, С-5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 28.1), 94.3 (С-2), 108.0 (С-3'), 110.5 (С-4'), 125.8 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 285.5), 142.6 (С-5'), 150.6 (С-2'), 159.1 (С-3), 189.6 (С-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 80.39 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 276.0845 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> *m/z* 276.0842. Найдено, %: С, 52.27; Н, 4.38; N, 5.08. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 52.37; Н, 4.39; N, 5.09.

**5-Гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.10j).** Выход по методу А 0.897 г (72%), желтый порошок, т.пл. 238–240 °С (ацетонитрил). ИК спектр

диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3233, 3117 (N–H, O–H), 2935–2873 (C–H), 1596 (C=O), 1555 (C=C), 1188–1102 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.81–1.96 (м, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (д.д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ ), 2.43 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.67 (д.д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ ), 2.85 (д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.8$ ), 3.09–3.24 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.46 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.85 (с, 1H, H-2), 6.21 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 24.3 и 24.9 (2  $\text{CH}_2$ ), 32.4 (C-4), 40.3 (C-6), 47.6, 48.0 (2  $\text{NCH}_2$ ), 72.4 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ ), 95.8 (C-2), 125.8 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.7$ ), 157.8 (C-3), 188.1 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.39 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  250.1049  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$   $m/z$  250.1045. Найдено, %: C, 52.85; H, 5.64; N, 5.60.  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C, 53.01; H, 5.66; N, 5.62.

**5-Гидрокси-3-(пиперидин-1-ил)-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.10k).**

Выход по методу А 0.698 г (53%), белый порошок, т.пл. 187–189 °С (гексан). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3141 (N–H, O–H), 2951–2861 (C–H), 1580 (C=O), 1550 (C=C), 1181–1103 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.47–1.63 (м, 6H, 3  $\text{CH}_2$ ), 2.26 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ ), 2.46 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.67 (д.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ ), 2.72 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ ), 3.29–3.37 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ , перекрывается  $\text{H}_2\text{O}$ ), 5.16 (с, 1H, H-2), 6.20 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 23.7, 25.1 (3  $\text{CH}_2$ ), 31.7 (C-4), 40.0 (C-6), 47.3 (2  $\text{NCH}_2$ ), 72.5 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ ), 96.9 (C-2), 125.9 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.9$ ), 158.8 (C-3), 189.6 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.41 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  264.1208  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$   $m/z$  264,1206. Найдено, %: C, 54.64; H, 6.11; N, 5.31.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C, 54.75; H, 6.13; N, 5.32.

**5-(Дифторметил)-5-гидрокси-3-(циклогексиламино)циклогекс-2-ен-1-он (2.10l).**

Выход по методу А 0.803 г (62%), выход по методу Б 1.18 г (91%), белый порошок, т.пл. 196–197 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3223 (N–H, O–H), 3062–2857 (C–H), 1581 (C=O), 1547 (C=C), 1121–1028 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.10–1.24 (м, 3H,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 1.25–1.36 (м, 2H,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 1.54–1.60 (м, 1H,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 1.65–1.72 (м, 2H,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 1.83–1.86 (м, 2H,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 2.12 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ ), 2.30 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ ), 2.34 (д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ ), 2.54 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ ), 3.18 (м, 1H,  $\text{NCH}$ ), 4.89 (с, 1H, H-2), 5.47 (с, 1H, OH), 5.79 (т, 1H,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^2J_{\text{HF}} = 55.8$ ), 7.00 (д, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 24.2, 24.3, 25.2, 31.5 и 31.8 (5  $\text{CH}_2$ ), 33.7 (C-4), 41.5 (C-6), 50.7 ( $\text{NCH}$ ), 71.6 (т, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 20.6$ ), 93.7 (C-2), 116.8 (т,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 246.1$ ), 158.8 (C-3), 190.2 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 30.4 (м, АВ система, 2F,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $J_{\text{AB}} = 275.7$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.12$ ,  $^2J_{\text{FH}} = 55.8$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  260.1457  $[\text{M}$

+ H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> *m/z* 260.1460. Найдено, %: С, 60.07; Н, 7.38; N, 5.39. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 60.22; Н, 7.39; N, 5.40.

**5-(1,1-Дифторметил)-5-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)циклогекс-2-ен-1-он**

**(2.10m).** Выход по методу А 0.821 г (71%), желтый порошок, т.пл. 218–220 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3233, 3110 (N–H, O–H), 2987–2873 (C–H), 1592 (C=O), 1547 (C=C), 1124–1030 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.82–1.94 (м, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.12 (д.д, 1H, H-6B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.1, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8), 2.29 (д, 1H, H-6A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.1), 2.54 (д.д, 1H, H-4B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.9, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.8), 2.67 (д, 1H, H-4A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.9), 3.09–3.22 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.44 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.81 (с, 2H, H-2), 5.50 (с, 1H, OH), 5.82 (т, 1H, CF<sub>2</sub>H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 55.9). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 24.3 и 24.9 (2 CH<sub>2</sub>), 32.6 (т, C-4, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3.3), 40.7 (C-6), 47.5 и 47.9 (2 NCH<sub>2</sub>), 71.8 (т, C-5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 20.6), 96.2 (C-2), 116.8 (т, CF<sub>2</sub>H, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 246.5), 158.5 (C-3), 189.4 (C-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 30.6 (м, АВ система, 2F, CF<sub>2</sub>H, J<sub>AB</sub> = 275.0,  $\Delta_{AB}$  = 0.12, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> = 55.9). Масс-спектр: найдено *m/z* 232.1144 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> *m/z* 232.1137. Найдено, %: С, 57.04; Н, 6.53; N, 6.05. C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 57.13; Н, 6.54; N, 6.06.

**3-{[2-(Диметиламино)этил]амино}-5-гидрокси-5-(пентафторэтил)циклогекс-2-ен-**

**1-он (2.10n).** Выход по методу А 0.743 г (47%), белый порошок, т.пл. 223–224 °С с разл. (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3248 (N–H, O–H), 3090–2880 (C–H), 1610 (C=O), 1555 (C=C), 1173–1068 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (600 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.18 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.33 (д, 1H, H-6B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2), 2.42 (т, 2H, H-3', <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3), 2.50 (д, 1H, H-6A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2), 2.62 (д, 1H, H-4B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.3), 2.73 (д, 1H, H-4A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.3), 3.08 (д.т, 2H, H-2', <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2), 4.92 (с, 1H, H-2), 6.35 (с, 1H, OH), 7.14 (уш.т, 1H, NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 33.5 (C-4), 40.4 (C-2'), 40.9 (C-6), 45.1 (NMe<sub>2</sub>), 56.6 (C-3'), 73.5 (к, C-5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 22.6), 93.4 (C-2), 114.2 (т.к, CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 261.6, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 34.1), 119.2 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 288.3, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 36.6), 159.4 (C-3), 188.8 (C-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 38.69 (м, АВ система, 2F, CF<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 273.1,  $\Delta_{AB}$  = 0.9), 85.17 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 317.1286 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 317.1283. Найдено, %: С, 45.50; Н, 5.41; N, 8.85. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 45.57; Н, 5.42; N, 8.86.

**5-Гидрокси-5-(пентафторэтил)-3-(пирролидин-1-ил)циклогекс-2-ен-1-он (2.10o).**

Выход по методу А 0.793 г (53%), выход по методу Б 1.302 г (87%), белый порошок, т.пл. 230–231 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3115 (N–H, O–H), 2978–2877 (C–H), 1557 (C=O, C=C), 1211–1103 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.82–1.95 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (уш. д, 1H, H-6B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2), 2.47 (д, 1H, H-6A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2), 2.73 (д, 1H, H-4B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.7, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7), 2.89 (д, 1H, H-4A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.7), 3.10–3.25 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.45–3.48 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.87 (с, 1H, H-2), 6.34 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-



$d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 24.2 и 24.8 (2  $\text{CH}_2$ ), 32.4 (C-4), 40.5 (C-6), 47.5 и 48.0 (2  $\text{NCH}_2$ ), 73.5 (т, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 22.8$ ), 95.7 (C-2), 114.2 (т.к,  $\text{CF}_2$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 261.3$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 33.8$ ), 119.2 (к.т,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 288.2$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 36.6$ ), 157.7 (C-3), 187.8 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 38.06 (д,  $1\text{F}$ ,  $\text{CF}^{\text{B}}$ ,  $^2J_{\text{FF}} = 272.7$ ), 39.41 (д,  $1\text{F}$ ,  $\text{CF}^{\text{A}}$ ,  $^2J_{\text{FF}} = 272.7$ ), 85.27 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  300.1019  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{NO}_2$   $m/z$  300.1018. Найдено, %: С, 48.03; Н, 4.71; N, 4.67.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С, 48.17; Н, 4.72; N, 4.68.

**5-Гидрокси-5-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-3-(циклогексиламино)циклогекс-2-ен-1-он (2.10p).** Выход по методу А 0.912 г (59%), белый порошок, т.пл. 218–220 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3284 (N–H, O–H), 3077–2861 (C–H), 1585 (C=O), 1538 (C=C), 1135–1074 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.09–1.37 (м, 5H,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 1.55–1.60 (м, 1H,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 1.65–1.73 (м, 2H,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 1.83–1.87 (м, 2H,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 2.26 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 2.41 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 2.51 (д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ , перекрывается  $\text{DMCO}$ ), 2.64 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ ), 3.19 (м, 1H, NCH), 4.92 (с, 1H, H-2), 6.17 (с, 1H, OH), 6.55 (т.т, 1H,  $\text{H}(\text{CF}_2)_2$ ,  $^2J_{\text{HF}} = 52.1$ ,  $^3J_{\text{HF}} = 6.2$ ), 7.09 (д, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 24.2, 24.3, 25.2, 31.5 и 31.8 (5  $\text{CH}_2$ ), 33.5 (C-4), 40.9 (C-6), 50.7 (NCH), 72.9 (т, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 23.4$ ), 93.4 (C-2), 109.2 (т.т,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 248.3$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 30.9$ ), 116.1 (т.т,  $\text{CF}_2$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 256.4$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 23.6$ ), 158.4 (C-3), 189.3 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 26.28 (м, АВ система, 2F,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $J_{\text{AB}} = 301.0$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 1.13$ ,  $^2J_{\text{FH}} = 52.1$ ), 32.67 (м, АВ система, 2F,  $\text{CF}_2$ ,  $J_{\text{AB}} = 262.8$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 1.25$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  310.1425  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{NO}_2$   $m/z$  310.1424. Найдено, %: С, 54.25; Н, 6.18; N, 4.52.  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С, 54.36; Н, 6.19; N, 4.53.

**5-Гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)-5-(1,1,2,2-тетрафторэтил)циклогекс-2-ен-1-он (2.10q).** Выход по методу А 0.759 г (54%), белый порошок, т.пл. 219–221 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3228 (N–H, O–H), 3020–2881 (C–H), 1586 (C=O), 1558 (C=C), 1118–1065 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.82–1.96 (м, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.27 (уш.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ ), 2.38 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ ), 2.69 (уш.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ ), 2.80 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ ), 3.10–3.24 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.45 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.85 (с, 1H, H-2), 6.16 (с, 1H, OH), 6.60 (т.т, 1H,  $\text{H}(\text{CF}_2)_2$ ,  $^2J_{\text{HF}} = 51.9$ ,  $^3J_{\text{HF}} = 6.3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 24.3 и 24.9 (2  $\text{CH}_2$ ), 32.3 (к, C-4,  $^3J_{\text{CF}} = 3.1$ ), 40.5 (C-6), 47.5 и 47.9 (2  $\text{NCH}_2$ ), 73.1 (т, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 23.7$ ), 95.9 (C-2), 109.2 (т.т,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 248.7$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 30.7$ ), 116.1 (т.т,  $\text{CF}_2$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 257.2$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 22.9$ ), 158.0 (C-3), 188.5 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 25.72 (д.д.т,  $1\text{F}$ ,  $\text{CF}^{\text{B}}\text{H}$ ,  $^2J_{\text{FF}} = 300.9$ ,  $^2J_{\text{FH}} = 51.9$ ,  $^3J_{\text{FF}} = 7.8$ ), 27.20 (д.д.т,  $1\text{F}$ ,  $\text{CF}^{\text{A}}\text{H}$ ,  $^2J_{\text{FF}} = 300.6$ ,  $^2J_{\text{FH}} = 51.9$ ,  $^3J_{\text{FF}} = 7.2$ ), 32.81 (уш.к, 2F,  $\text{CF}_2$ ,  $^3J_{\text{FF}} = 7.5$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  282.1112  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{NO}_2$   $m/z$  282.1107. Найдено, %: С, 51.15; Н, 5.37; N, 4.97.  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С, 51.25; Н, 5.38; N, 4.98.

**5-(Гептафторпропил)-5-гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)циклогекс-2-ен-1-он**

**(2.10r).** Выход по методу А 0.367 г (21%), белый порошок, т.пл. 212 °С с разл. (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3094 (N–H, O–H), 2996–2874 (C–H), 1594 (C=O), 1558 (C=C), 1205–1100 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.80–1.94 (м, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.34 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.49 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ , перекрывается ДМСО), 2.76 (д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.7$ ), 2.92 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.7$ ), 3.10–3.25 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.43–3.49 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.87 (с, 1H, H-2), 6.41 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (151 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 24.3 и 24.9 (2 CH<sub>2</sub>), 32.5 (C-4), 40.5 (C-6), 47.5 и 48.1 (2 NCH<sub>2</sub>), 74.7 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 23.2$ ), 95.7 (C-2), 110.0 (т.м, CF<sub>2</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 267.8$ ), 115.6 (т.т, CF<sub>2</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 261.8$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 28.6$ ), 117.5 (к.т, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 288.1$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 33.9$ ), 157.7 (C-3), 187.8 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 39.63 (м, АВ система, 2F, CF<sub>2</sub>,  $J_{\text{AB}} = 289.9$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.84$ ), 42.10 (м, АВ система, 2F, CF<sub>2</sub>,  $J_{\text{AB}} = 278.8$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 1.16$ ), 82.52 (т, 3F, CF<sub>3</sub>,  $^3J_{\text{CF}} = 10.3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  350.2523 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>  $m/z$  350.2520. Найдено, %: C, 44.83; H, 4.05; N, 4.18. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 44.71; H, 4.04; N, 4.01.

**5-Гидрокси-3-[(3-гидроксипропил)амино]-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он**

**(2.10t).** Выход по методу А 0.620 г (49%), белый порошок, т.пл. 149–151 °С (этилацетат). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3239 (N–H, O–H), 2966–2914 (C–H), 1601 (C=O), 1520 (C=C), 1159–1072 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.67 (м, 2H, H-3'), 2.26 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ , 1.9), 2.46 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ ), 2.48 (д.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ , перекрывается ДМСО), 2.71 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ ), 3.05 (м, 2 H, H-2'), 3.46 (м, 2H, H-4'), 4.51 (т, 1H, OH,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ ), 4.89 (с, 1H, H-2), 6.22 (с, 1H, OH), 7.18 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 30.9 (C-3'), 33.4 (C-4), 39.4 (C-2'), 40.9 (C-6), 58.3 (C-4'), 72.4 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 28.1$ ), 93.4 (C-2), 125.9 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.7$ ), 159.5 (C-3), 189.1 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.37 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  254.1002 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  254.0999. Найдено, %: C, 47.29; H, 5.56; N, 5.51. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 47.43; H, 5.57; N, 5.53.

**5-Гидрокси-3-[(3-гидроксипропил)амино]-5-(пентафторэтил)циклогекс-2-ен-1-он**

**(2.10u).** Выход по методу А 0.425 г (28%), бежевый порошок, т.пл. 179–181 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3238 (N–H, O–H), 2957–2870 (C–H), 1595 (C=O), 1522 (C=C), 1266–1074 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.67 (м, 2H, H-3'), 2.33 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ ), 2.50 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ , перекрывается ДМСО), 2.57 (д.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ ), 2.75 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 3.05 (м, 2H, H-2'), 3.46 (м, 2H, H-4'), 4.52 (т, 1H, OH,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ ), 4.90 (с, 1H, H-2), 6.35 (с, 1H, OH), 7.23 (уш.т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 30.9 (C-3'), 33.5 (C-4), 39.4 (C-2'), 40.9 (C-6), 58.2 (C-4'), 73.4 (т, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 22.8$ ), 93.3 (C-2), 114.2 (т.к, CF<sub>2</sub>,  $^1J_{\text{CF}}$

= 261.2,  $^2J_{CF} = 33.8$ ), 119.2 (к.т,  $CF_3$ ,  $^1J_{CF} = 288.1$ ,  $^2J_{CF} = 36.7$ ), 159.3 (C-3), 188.7 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 38.69 (м, АВ система, 2F,  $CF_2$ ,  $J_{AB} = 273.0$ ,  $\Delta_{AB} = 0.88$ ), 85.16 (с,  $CF_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  304.0966  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{11}H_{15}F_5NO_3$   $m/z$  304.0967. Найдено, %: С, 43.26; Н, 4.54; N, 4.73.  $C_{11}H_{14}F_5NO_3$ . Вычислено, %: С, 43.57; Н, 4.65; N, 4.62.

**5-Гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.10v).** Выход по методу А 0.430 г (34%), белый порошок, т.пл. 146–148 °С (этилацетат). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3323, 3108 (О–Н), 2881 (C–Н), 1614 (C=O), 1579 (C=C), 1170–1050 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.25 (д.д, 1H, Н-6В,  $^2J_{HH} = 16.1$ ,  $^4J_{HH} = 1.2$ ), 2.43 (д, 1H, Н-6А,  $^2J_{HH} = 16.1$ ), 2.77 (м, АВ система, 2H, Н-4,  $J_{AB} = 16.8$ ,  $\Delta_{AB} = 0.05$ ), 2.92 (уш.с, 3H, NMe), 3.34–3.44 (м, 2H, 2'), 3.49–3.58 (м, 2H, Н-3'), 4.82 (т, 1H, OH,  $^3J_{HH} = 5.3$ ), 4.98 (с, 1H, Н-2), 6.19 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 31.5 (C-4), 38.5 (NMe), 40.1 (C-6), 53.6 (C-2'), 58.6 (C-3'), 72.4 (к, C-5,  $^2J_{CF} = 27.9$ ), 96.1 (C-2), 125.9 (к,  $CF_3$ ,  $^1J_{CF} = 285.9$ ), 159.9 (C-3), 188.8 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.43 (с,  $CF_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  254.0998  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{10}H_{15}F_3NO_3$   $m/z$  254.0999. Найдено, %: С, 47.18; Н, 5.43; N, 5.57.  $C_{10}H_{14}F_3NO_3$ . Вычислено, %: С, 47.43; Н, 5.57; N, 5.53.

**5-Гидрокси-2-метил-5-(трифторметил)-3-(циклогексиламино)циклогекс-2-ен-1-он (2.14a).** Выход по методу А 0.918 г (63%), белый порошок, т.пл. 223–225 °С (гексан). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3203 (О–Н, N–Н), 2937–2845 (C–Н), 1554 (C=O, C=C), 1176–1084 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.07 (м, 1H,  $H^{cHex}$ ), 1.25–1.41 (м, 4H,  $H^{cHex}$ ), 1.57–1.62 (м, 1H,  $H^{cHex}$ ), 1.60 (с, 3H, Me), 1.68–1.77 (м, 3H,  $H^{cHex}$ ), 1.82–1.84 (м, 1H,  $H^{cHex}$ ), 2.30 (д.д, 1H, Н-6В,  $^2J_{HH} = 16.1$ ,  $^4J_{HH} = 1.9$ , перекрывается ДМСО), 2.48 (д, 1H, Н-6А,  $^2J_{HH} = 16.1$ ), 2.72 (м, АВ система, 2H, Н-4,  $J_{AB} = 16.6$ ,  $\Delta_{AB} = 0.08$ ), 3.28–3.36 (м, 1H, NCH, перекрывается  $H_2O$ ), 5.94 (д, 1H, NH,  $^3J_{HH} = 9.0$ ), 6.14 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 8.2 (Me), 24.7, 24.8 и 24.9 (3  $CH_2$ ), 30.1 (C-4), 33.6 и 33.6 (2  $CH_2$ ), 40.1 (C-6), 51.6 (NCH), 71.6 (к, C-5,  $^2J_{CF} = 27.8$ ), 101.0 (C-2), 125.9 (к,  $CF_3$ ,  $^1J_{CF} = 286.2$ ), 155.1 (C-3), 186.9 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.34 (с,  $CF_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  292.1517  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{14}H_{21}F_3NO_2$   $m/z$  292.1519. Найдено, %: С, 57.89; Н, 6.94; N, 4.83.  $C_{14}H_{20}F_3NO_2$ . Вычислено, %: С, 57.72; Н, 6.92; N, 4.81.

**5-Гидрокси-2-метил-5-(трифторметил)-3-(циклопропиламино)циклогекс-2-ен-1-он (2.14b).** Выход по методу А 0.598 г (48%), выход по методу Б 1.209 г (97%), белый порошок, т.пл. 203–205 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3325, 3306, 3105 (N–Н, О–Н), 2962–2915 (C–Н), 1585 (C=O), 1538 (C=C), 1169–1075 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 0.63 (уш.с, 2H,  $H^{cPr}$ ), 0.71 (уш.с, 2H,  $H^{cPr}$ ), 1.56 (с, 3H, Me), 2.31

(д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ), 2.49 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ , перекрывается ДМСО), 2.62 (уш.с, 1H, NCH), 2.86 (д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.6$ ), 3.03 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.6$ ), 6.17 (с, 1H, OH), 6.66 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.4 и 7.6 (2 CH<sub>2</sub>), 8.1 (Me), 24.7 (NCH), 30.9 (C-4), 40.4 (C-6), 71.6 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 27.8$ ), 101.8 (C-2), 125.9 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.6$ ), 157.7 (C-3), 187.4 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.21 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  250.1050 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>  $m/z$  250.1049. Найдено, %: C, 52.21; H, 5.82; N, 5.73. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 53.01; H, 5.66; N, 5.62.

### 5-Гидрокси-2-метил-3-(октиламино)-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он

**(2.14c).** Выход по методу А 0.948 г (59%), выход по методу Б 1.462 г (91%), белый порошок, т.пл. 144–146 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3333 (N–H, O–H), 3064–2851 (C–H), 1608 (C=O), 1528 (C=C), 1181–1114 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.86 (т, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 1.23–1.30 (м, 10H, 5 CH<sub>2</sub>), 1.50 (квинтет, 2H, CH<sub>2</sub>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ), 1.59 (с, 3H, Me-C<sup>2</sup>), 2.30 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ ), 2.47 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.70 (м, АВ система, 2H, H-4,  $J_{\text{AB}} = 16.8$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.06$ ), 3.16 (т.д, 2H, NCH<sub>2</sub>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ ), 6.14 (с, 1H, OH), 6.42 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.1 (Me-C<sup>2</sup>), 13.9 (Me), 22.1, 26.2, 28.6 и 28.7 (4 CH<sub>2</sub>), 29.9 (C-4), 30.3 и 31.2 (2 CH<sub>2</sub>), 40.2 (C-6), 42.6 (NCH<sub>2</sub>), 71.6 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 27.9$ ), 101.0 (C-2), 125.9 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.9$ ), 156.4 (C-3), 186.7 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.23 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  322.1985 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>  $m/z$  322.1988. Найдено, %: C, 59.11; H, 8.28; N, 4.36. C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 59.80; H, 8.15; N, 4.36.

**3-{[2-(Диметиламино)этил]амино}-5-гидрокси-2-метил-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.14d).** Выход по методу А 0.897 г (64%), белый порошок, т.пл. 172–174 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3321, 3219 (N–H, O–H), 2970–2845 (C–H), 1581 (C=O), 1551 (C=C), 1182–1079 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.58 (с, 3H, C<sup>2</sup>-Me), 2.20 (с, 6H, NMe<sub>2</sub>), 2.31 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ ), 2.42 (уш. т, 2H, H-3',  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ), 2.48 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ , перекрывается ДМСО), 2.69 (д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.7$ ), 2.79 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.7$ ), 3.29 (к, 2H, H-2',  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ ), 6.17 (с, 1H, OH), 6.22 (уш. т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.8 (C<sup>2</sup>-Me), 30.1 (C-4), 40.2 (C-6), 40.3 (C-2'), 45.1 (NMe<sub>2</sub>), 58.8 (C-3'), 71.6 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 27.9$ ), 101.2 (C-2), 125.9 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.4$ ), 156.2 (C-3), 186.8 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.21 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  281.1471 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  281.1471. Найдено, %: C, 51.27; H, 6.81; N, 9.96. C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 51.42; H, 6.83; N, 9.99.

### 3-(Бензиламино)-5-гидрокси-2-метил-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он

**(2.14e).** Выход по методу А 0.584 г (39%), выход по методу Б 1.317 г (88%), белый порошок,

т.пл. 197–199 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3354 (N–H, O–H), 3085–2876 (C–H), 1607 (C=O), 1534 (C=C), 1130–1087 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.68 (с, 3H, Me), 2.32 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ , 1.6), 2.48 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ , перекрывается ДМСО), 2.54 (д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ ), 2.66 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ ), 4.46 (д, 2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ ), 6.16 (с, 1H, OH), 7.09 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ ), 7.24–7.29 (м, 3H, Ho, Hp), 7.34–7.37 (м, 2H, Nm). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.2 (Me), 30.2 (C-4), 40.3 (C-6), 45.7 ( $\text{NCH}_2$ ), 71.6 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 27.9$ ), 101.8 (C-2), 125.8 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.4$ ), 126.5 (Co), 126.9 (Cp), 128.5 (Cm), 139.7 (Ci), 156.4 (C-3), 187.2 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.19 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  300.1206 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$   $m/z$  300.1203. Найдено, %: C, 60.32; H, 5.40; N, 4.69.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C, 60.20; H, 5.39; N, 4.68.

**5-Гидрокси-2-метил-5-(трифторметил)-3-[(4-фторбензил)амино]циклогекс-2-ен-1-он (2.14f).** Выход по методу А 0.682 г (43%), выход по методу Б 1.491 г (94%), белый порошок, т.пл. 222–224 °С (этанол). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3339 (N–H, O–H), 3084–2679 (C–H), 1605 (C=O), 1526 (C=C), 1199–1087 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.67 (с, 3H, Me), 2.32 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ ), 2.48 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.55 (д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ ), 2.64 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ ), 4.44 (д, 2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ), 6.16 (с, 1H, OH), 7.07 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ), 7.19 (т, 2H, Nm,  $^3J_{\text{HF}} = 8.9$ ), 7.32 (д.д, 2H, Ho,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 5.6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.2 (Me), 30.2 (C-4), 40.2 (C-6), 44.9 ( $\text{NCH}_2$ ), 71.6 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 27.8$ ), 101.9 (C-2), 115.2 (д, Cm,  $^2J_{\text{CF}} = 21.3$ ), 125.8 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.7$ ), 128.5 (д, Co,  $^3J_{\text{CF}} = 8.1$ ), 135.9 (д, Ci,  $^4J_{\text{CF}} = 3.0$ ), 156.3 (C-3), 161.2 (д, Cp,  $^1J_{\text{CF}} = 242.5$ ), 187.2 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 46.56 (т.т, 1F, CF,  $^3J_{\text{FH}} = 8.9$ ,  $^4J_{\text{FH}} = 5.6$ ), 80.23 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  318.1109 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{NO}_2$   $m/z$  318.1112. Найдено, %: C, 56.89; H, 4.78; N, 4.42.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C, 56.78; H, 4.77; N, 4.41.

**5-Гидрокси-2-метил-5-(трифторметил)-3-[(фуран-2-илметил)амино]циклогекс-2-ен-1-он (2.14g).** Выход по методу А 0.448 г (31%), выход по методу Б 1.229 г (85%), белый порошок, т.пл. 192–193 °С (дихлорметан). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3290, 3205 (N–H, O–H), 1607 (C=O), 1524 (C=C), 1086–1176 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.61 (с, 3H, Me), 2.34 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ), 2.55 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ , перекрывается ДМСО), 2.70 (д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.8$ ), 2.81 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.8$ ), 4.37–4.47 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.18 (с, 1H, OH), 6.26 (уш.д, 1H, H-3',  $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ ), 6.42 (уш.т, 1H, H-4',  $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ ), 6.93 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ ), 7.61 (уш.с, 1H, H-5'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.1 (Me), 30.0 (C-4), 39.5 ( $\text{NCH}_2$ , перекрывается ДМСО), 40.3 (C-6), 71.6 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 27.9$ ), 102.1 (C-2), 106.9 (C-3'), 110.5 (C-4'), 125.8 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.1$ ), 142.4 (C-5'), 152.6 (C-2'), 156.0 (C-

3), 187.4 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.24 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  290.1001  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  290.0999. Найдено, %: С, 54.09; Н, 4.89; N, 4.85.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С, 53.98; Н, 4.88; N, 4.84.

**5-Гидрокси-2-метил-3-(пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.14h).** Выход по методу А 0.882 г (67%), белый порошок, т.пл. 216–218 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3208 (N–H, O–H), 2981–2873 (C–H), 1581 (C=O), 1535 (C=C), 1153–1094 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.70–1.79 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.83 (с, 3H, Me), 1.83–1.90 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ ), 2.48 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.80 (м, АВ система, 2H, H-4,  $J_{\text{AB}} = 17.3$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.04$ ), 3.46–3.50 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.53–3.58 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.11 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 12.0 (Me), 25.0 (2  $\text{CH}_2$ ), 34.0 (C-4), 40.4 (C-6), 50.9 (2  $\text{NCH}_2$ ), 70.9 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 27.9$ ), 102.9 (C-2), 125.8 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.7$ ), 156.8 (C-3), 189.2 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.34 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  264.1205  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$   $m/z$  264.1206. Найдено, %: С, 54.90; Н, 6.36; N, 5.27.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С, 54.75; Н, 6.13; N, 5.32.

**3-{[2-(Диметиламино)этил]амино}-5-гидрокси-2-пропил-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.14i).** Выход по методу А 0.494 г (32%), белый порошок, т.пл. 216–218 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3341, 3159 (N–H, O–H), 2960–2829 (C–H), 1598 (C=O), 1544 (C=C), 1186–1121 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.83 (т, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ), 1.23 (секстет, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ), 2.09–2.18 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18 (с, 6H, 2  $\text{NMe}_2$ ), 2.30 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ ), 2.38 (т, 2H, H-3',  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ ), 2.47 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.68 (д.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ ), 2.78 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.8$ ), 3.26 (к, 2H, H-2',  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ), 6.14 (с, 1H, OH), 6.26 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.9 (Me), 20.7 и 23.8 (2  $\text{CH}_2$ ), 30.0 (C-4), 40.3 (C-6, C-2'), 44.3 ( $\text{NMe}_2$ ), 57.9 (C-3'), 71.6 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 28.1$ ), 107.1 (C-2), 125.9 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.8$ ), 155.6 (C-3), 187.2 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.22 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  309.1785  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  309.1784. Найдено, %: С, 53.78; Н, 7.86; N, 9.06.  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 54.53; Н, 7.52; N, 9.09.

**5-Гидрокси-3-(пирролидин-1-ил)-2-пропил-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.14j).** (Метод В): Смесь пирролидиниума 5-гидрокси-2-пропил-5-(трифторметил)-циклогекс-1-он-3-олата **2.13** (0.467 г, 1.5 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) кипятили в течение 8 ч. Выход 0.428 г (98%), выход по методу А 0.524 г (36%), белый порошок, т.пл. 185–187 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3165 (N–H, O–H), 2962–2874 (C–H), 1591 (C=O), 1519 (C=C), 1158–1106 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.83 (т, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ), 1.12–1.40 (м, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Pr}}$ ), 1.74–1.91 (м, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 2.26 (м, 1H,

CH<sup>Pr</sup>), 2.32 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.40–2.48 (м, 2H, CH<sup>Pr</sup>, H-6A, перекрывается ДМСО), 2.81 (м, АВ система, 2H, H-4,  $J_{\text{AB}} = 17.3$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.05$ ), 3.42–3.54 (м, 4H, NCH<sub>2</sub>), 6.09 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 14.0 (Me), 23.3 (CH<sub>2</sub><sup>Pr</sup>), 25.1 (2 CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub><sup>Pr</sup>), 34.3 (C-4), 40.6 (C-6), 50.8 (2 NCH<sub>2</sub>), 70.9 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 27.9$ ), 108.5 (C-2), 125.9 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.6$ ), 155.7 (C-3), 189.4 (C-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 80.34 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  292.1522 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>  $m/z$  292.1519. Найдено, %: С, 57.60; Н, 6.91; N, 4.80. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 57.72; Н, 6.92; N, 4.81.

**5-Гидрокси-3-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-метил-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.14к).** Выход по методу Б 0.291 г (23%), белый порошок, т.пл. 159–161 °С (этилацетат). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3309 (N–H, O–H), 2966–2858 (C–H), 1602 (C=O), 1526 (C=C), 1188–1116 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.60 (с, 3H, Me), 2.31 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ ), 2.47 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ), 2.75 (м, АВ система, 2H, H-4,  $J_{\text{AB}} = 17.0$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.06$ ), 3.21–3.31 (м, 2H, H-2'), 3.44–3.53 (м, 2H, H-3'), 4.83 (т, 1H, OH,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ ), 6.13 (с, 1H, OH), 6.34 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.0 (Me), 30.1 (C-4), 40.2 (C-6), 45.1 (C-2'), 60.7 (C-3'), 71.6 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ ), 101.2 (C-2), 125.9 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.9$ ), 155.5 (C-3), 186.8 (C-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 80.22 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  254.1002 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  254.0999. Найдено, %: С, 47.29; Н, 5.55; N, 5.51. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 47.43; Н, 5.57; N, 5.53.

**5-Гидрокси-3-[(3-гидроксипропил)амино]-2-метил-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.14л).** Выход по методу А 0.695 г (52%), белый порошок, т.пл. 128–130 °С (этилацетат). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3431, 3336, 3265 (N–H, O–H), 3074–2873 (C–H), 1606 (C=O), 1526 (C=C), 1180–1115 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.59 (с, 3H, Me), 1.67 (м, 2H, H-3'), 2.30 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ ), 2.48 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ), 2.72 (м, АВ система, 2H, H-4,  $J_{\text{AB}} = 17.3$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.05$ ), 3.27 (м, 2H, H-2'), 3.48 (м, 2H, H-4'), 4.62 (т, 1H, OH,  $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ ), 6.14 (с, 1H, OH), 6.45 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.0 (Me), 29.9 (C-4), 33.1 (C-3'), 40.2 (C-6), 40.2 (C-2'), 58.4 (C-4'), 71.6 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 27.8$ ), 100.9 (C-2), 125.9 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.9$ ), 156.5 (C-3), 186.7 (C-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 80.23 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  268.1156 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  268.1155. Найдено, %: С, 49.29; Н, 6.01; N, 5.22. C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 49.44; Н, 6.03; N, 5.24.

**5-Гидрокси-3-[(3-гидроксипропил)амино]-2-пропил-5-(трифторметил)циклогекс-2-ен-1-он (2.14м).** Выход по методу А 0.842 г (57%), белый порошок, т.пл. 133–135 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3380, 3207 (O–H, N–H), 2964, 2870 (C–H), 1605 (C=O), 1541 (C=C), 1180–1083 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,

$J/\text{Гц}$ ): 0.83 (т, 3Н,  $\text{Me}^{\text{Pr}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ), 1.22 (м, 2Н,  $\text{CH}_2^{\text{Pr}}$ ), 1.66 (м, 2Н, Н-3'), 2.20–2.11 (м, 2Н,  $\text{CH}_2^{\text{Pr}}$ ), 2.29 (д.д, 1Н, Н-6В,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ ), 2.46 (д, 1Н, Н-6А,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.71 (м, АВ система, 2Н, Н-4,  $J_{\text{AB}} = 17.0$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.04$ ), 3.26 (м, 2Н, Н-2'), 3.43–3.52 (м, 2Н, Н-4'), 4.66 (т, 1Н, ОН,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ ), 6.12 (с, 1Н, ОН), 6.55 (т, 1Н, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.9 ( $\text{Me}^{\text{Pr}}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_2^{\text{Pr}}$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2^{\text{Pr}}$ ), 29.9 (С-4), 33.0 (С-3'), 40.2 (С-6), 40.3 (С-2'), 58.5 (С-4'), 71.6 (к, С-5,  $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ ), 106.4 (С-2), 125.9 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.1$ ), 155.9 (С-3), 186.8 (С-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.27 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  296.1470  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  296.1468. Найдено, %: С, 52.49; Н, 6.79; N, 5.05.  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С, 52.88; Н, 6.83; N, 4.74.

**Кристаллографические данные для 2.14m** (из этанола).  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ ,  $M = 295.30$ , монокристаллы моноклинные, пространственная группа  $Cc$ ,  $a = 15.5123(16) \text{ \AA}$ ,  $b = 9.4225(6) \text{ \AA}$ ,  $c = 10.3049(12) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 112.554(9)^\circ$ ,  $V = 1391.0(2) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.410 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.127 \text{ см}^{-1}$ ,  $F(000) = 624$ . Общее число отражений 4040, число независимых отражений 2213 ( $R_{\text{int}} = 0.0307$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1828,  $R_1 = 0.0478$ ,  $wR_2 = 0.1327$  и  $\text{GOOF} = 1.005$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.14m** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1974191).

### 3.4 Синтез аммонийных солей 3-гидрокси-5-оксо-3-(трифторметил)алканоатов 2.11a–с (общая методика)

Смесь соответствующих альдоля **2.4a,d** (3 ммоль) и амина **2.9a,k** (3 ммоль) в 95%-ном этаноле (15 мл) перемешивали в течение 2–3 дней при комнатной температуре (25 °С). После завершения реакции (контроль методом ТСХ) растворитель упаривали, остаток промывали гексаном и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

**Циклогексанаминиум 3-гидрокси-5-оксо-3-(трифторметил)гексаноат (2.11a).** Выход 0.620 г (66%), белый порошок, т.пл. 124–126 °С. ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3252 (N–H, O–H), 3005–2859 (C–H), 2582, 2526 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1703, 1658 (C=O), 1177–1156 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.18–1.29 (м, 5Н,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 1.57 (м, 1Н,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 1.66–1.92 (м, 4Н,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 2.11 (д, 1Н, Н-2В,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.17 (с, 3Н, Н-6), 2.34 (д, 1Н, Н-2А,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.37 (д, 1Н, Н-4В,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ), 2.72 (д, 1Н, Н-4А,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ), 2.92 (м, 4Н,  $\text{NCH}_2$ ), 7.98 (уш.с, 3Н,  $\text{NH}_3^+$ ), 10.63 (уш.с, 1Н, ОН). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 81.96 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  314.1576  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_4$   $m/z$  314.1574. Найдено, %: С, 49.73; Н, 7.05; N, 4.46.  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С, 49.83; Н, 7.08; N, 4.47.

**Циклогексанаминиум 3-гидрокси-5-оксо-3-(трифторметил)гептаноат (2.11b).** Выход 0.766 г (78%), белый порошок, т.пл. 156–158 °С. ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3235 (N–H, O–H), 3036–2859 (C–H), 1702, 1659 (C=O), 1175–1128 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$



(500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 0.88 (т, 3Н, Н-7, *J* = 7.2), 1.03–1.12 (м, 1Н, Н<sup>cHex</sup>), 1.19–1.29 (м, 4Н, Н<sup>cHex</sup>), 1.56–1.60 (м, 1Н, Н<sup>cHex</sup>), 1.68–1.73 (м, 2Н, Н<sup>cHex</sup>), 1.85–1.91 (м, 2Н, Н<sup>cHex</sup>), 2.11 (д, 1Н, Н-2В, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 16.0), 2.34 (д, 1Н, Н-4В, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 13.1), 2.41 (д.к, 1Н, Н-2А, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 16.0, <sup>4</sup>*J*<sub>НН</sub> = 1.2), 2.56 (к, 2Н, Н-6, *J* = 7.2), 2.73 (д, 1Н, Н-4А, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 13.1), 2.96 (м, 1Н, NCH), 8.01 (уш.с, 3Н, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 10.44 (уш.с, 1Н, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 7.4 (С-7), 23.8, 24.6 и 30.5 (3 CH<sub>2</sub>), 36.6 (С-2), 37.7 (С-6), 46.7 (С-4), 49.1 (NCH), 72.1 (к, С-3, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 27.2), 126.4 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 287.9), 173.3 (С-1), 207.9 (С-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 81.88 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 292.1520 [М-Н<sub>2</sub>O + Н]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> *m/z* 292.1519. Найдено, %: С, 51.26; Н, 7.37; N, 4.25. C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 51.37; Н, 7.39; N, 4.28.

**Пиперидиниум 3-гидрокси-5-оксо-3-(трифторметил)гексаноат (2.11с).** Выход 0.736 г (82%), белый порошок, т.пл. 108–109 °С. ИК спектр диффузного отражения, ν, см<sup>-1</sup>: 2960–2864 (С–Н), 2531, 2457 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1710, 1636 (С=О), 1192–1112 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 1.54–1.64 (м, 6Н, 3 CH<sub>2</sub>), 2.14 (д, 1Н, Н-2В, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 17.0), 2.17 (с, 3Н, Н-6), 2.38 (д, 1Н, Н-2А, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 17.0), 2.39 (д, 1Н, Н-4В, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 13.0), 2.73 (д, 1Н, Н-4А, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 13.0), 2.97 (м, 4Н, NCH<sub>2</sub>), 8.4–11.0 (3Н, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 21.8 и 22.2 (2 CH<sub>2</sub>), 32.3 (С-6), 36.7 (С-2), 43.5 (2 NCH<sub>2</sub>), 47.8 (С-4), 72.1 (к, С-3, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 27.3), 126.3 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 287.8), 173.3 (С-1), 205.6 (С-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 81.95 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 300.1419 [М + Н]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> *m/z* 300.1417. Найдено, %: С, 48.06; Н, 6.73; N, 4.67. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 48.16; Н, 6.74; N, 4.68.

### 3.5 Синтез диэтил-3,7-дигидрокси-5-оксо-3,7-бис(трифторметил)нонандиоата 2.12

К раствору ТФАУЭ **2.1а** (1.84 г, 10 ммоль) и ацетона **2.2а** (1.74 г, 30 ммоль) в 15 мл толуола добавляли L-пролин (0.012 г, 0.1 ммоль) и реакционную смесь кипятили в течение 2 дней. После завершения реакции (контроль методом ТСХ) растворитель отгоняли на ротационном испарителе и остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ). Первая фракция содержала продукт **2.4а**, а вторая фракция – продукт **2.12**.

Смесь диастереомеров **I:II** = 1:1. Выход 1.449 г (34%), коричневое масло. ИК спектр (НПВО), ν, см<sup>-1</sup>: 3441, 3290 (О–Н), 2990 (С–Н), 1714 (С=О), 1174–1122 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 1.29 (т, 6Н, 2 Me<sup>OEt</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>НН</sub> = 7.1), 2.75 и 2.76 (оба д, 2Н, 2 СН, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 15.9), 2.87 (д, 1Н, СН, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 15.9), 2.92 (д, 1Н, СН, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 15.9), 2.96 и 3.00 (оба д, 2Н, 2 СН, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 16.0), 3.13 и 3.14 (оба д, 2Н, 2 СН, <sup>2</sup>*J*<sub>НН</sub> = 16.0), 4.17–4.23 (м, 4Н, CH<sub>2</sub><sup>OEt</sup>), 5.56 (уш.с, 2Н, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 13.9 (Me<sup>OEt</sup>), 36.3 и 36.5 (С-2, С-8), 45.7 и 45.8 (С-4, С-6), 61.6 (CH<sub>2</sub><sup>OEt</sup>), 73.6 (к, С-3, С-7, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 29.2), 124.8 и 124.9 (оба к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 286.0), 170.8, 170.8 (С-1, С-9), 207.3, 206.7 (С-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.):

79.58 и 79.59 (оба с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  427.1186 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>O<sub>7</sub>  $m/z$  427.1185. Найдено, %: С, 42.21; Н, 4.75. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С, 42.26; Н, 4.73.

### 3.6 Синтез пирролидиниум 5-гидрокси-2-пропил-5-(трифторметил)циклогекс-1-он-3-олата 2.13

К раствору ТФАУЭ **2.1a** (0.552 г, 3 ммоль) и 2-гексанона **2.2c** (0.3 г, 3 ммоль) в 95%-ном этаноле (15 мл) добавляли пирролидин **2.9j** (0.213 г, 3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2–3 дней при комнатной температуре (25 °С). После завершения реакции (контроль методом ТСХ) растворитель отгоняли на ротационном испарителе и остаток промывали диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

Выход 0.278 г (30%), белый порошок, т.пл. 169–170 °С. ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3119 (N–H), 2958–2749 (C–H), 2583, 2462 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1605, 1575 (C=O), 1174–1092 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.78 (т, 3H, Me<sup>Pr</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3), 1.24 (секстет, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Pr</sup>), 1.75–1.82 (м, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.07 (м, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Pr</sup>), 2.24 (д, 2H, H-4B, H-6B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.3), 2.45 (д, 2H, H-4A, H-6A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.3), 2.96–3.04 (м, 4H, NCH<sub>2</sub>), 5.01–6.96 (NH<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 14.4 (Me), 21.9 (CH<sub>2</sub><sup>Pr</sup>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub><sup>Pr</sup>), 39.6 (C-4, C-6), 45.1 (NCH<sub>2</sub>), 71.8 (к, C-5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 27.4), 110.2 (C-2), 126.3 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 285.2), 182.3 (C-1, C-3). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц,  $\delta$ , м.д.): 80.25 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  308.1463 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  308.1468. Найдено, %: С, 54.25; Н, 7.16. C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 54.36; Н, 7.17.

**Кристаллографические данные для 2.13** (из ацетона). C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, M = 309.33, монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2<sub>1</sub>/c,  $a = 9.1257(9)$  Å,  $b = 21.064(2)$  Å,  $c = 8.9372(10)$  Å,  $\alpha = \gamma = 90$  °,  $\beta = 117.891(14)$  °,  $V = 1518.4(3)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.353$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.118$  см<sup>-1</sup>, F(000) = 656. Общее число отражений 9806, число независимых отражений 4151 ( $R_{\text{int}} = 0.0360$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  2105,  $R_1 = 0.0666$ ,  $wR_2 = 0.1804$  и GOOF = 1.003. Полные кристаллографические параметры соединения **2.13** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1887248).

### 3.7 Синтез 3-амино-5-трифторметилфенолов 2.15a–f (общая методика)

**Метод А:** Смесь соответствующего циклогексенона **2.10a-c,f,j** (1.5 ммоль) и моногидрата *n*-толуолсульфокислоты (0.285 г, 1.5 ммоль) в толуоле (100 мл) нагревали с насадкой Дина-Старка в течение 3–4 дней. После завершения реакции (контроль методом ТСХ) горячий раствор фильтровали и растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)).

**Метод Б:** Смесь циклогексенона **2.10d** (0.545 г, 1.5 ммоль) и 20% раствор серной кислоты (30 мл) нагревали в течение 3–4 дней. После завершения реакции (контроль методом

ТСХ) реакционную смесь охлаждали, выливали на воду (100 мл) и нейтрализовали до pH=7 гидрокарбонатом натрия. Смесь экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Растворитель отгоняли на ротационном испарителе и остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)).

**3-(Пропиламино)-5-(трифторметил)фенол (2.15a).** Выход по методу А 0.207 г (63%), белый порошок, т.пл. 65–66 °С. ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3396, 3340 (N–H, O–H), 3074–2879 (C–H), 1615, 1597 (C=C), 1180–1104 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.99 (т, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4), 1.65 (секстет, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4), 3.08 (т, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3), 4.88 (уш.с, 2H, NH, OH), 6.34 (уш.т, 1H, H-2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3), 6.45 (уш.т, 1H, H-6, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3), 6.49 (уш.т, 1H, H-4, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.3). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 98.57 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  220.0947 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO  $m/z$  220.0944. Найдено, %: C, 54.68; H, 5.51; N, 6.39. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO. Вычислено, %: C, 54.79; H, 5.52; N, 6.39.

**3-(Октиламино)-5-(трифторметил)фенол (2.15b).** Выход по методу А 0.321 г (74%), коричневое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3412, 3348 (N–H, O–H), 2956–2857 (C–H), 1621, 1605 (C=C), 1172–1127 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.88 (т, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0), 1.24–1.40 (м, 10H, 5 CH<sub>2</sub>), 1.61 (квинтет, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.5), 3.09 (т, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.2), 4.63 (уш.с, 2H, NH, OH), 6.28 (уш.с, 1H, H-2), 6.42 (уш.с, 1H, H-6), 6.45 (уш.с, 1H, H-4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 14.1 (Me), 22.6, 27.0, 29.0, 29.2, 29.3 и 31.78 (6 CH<sub>2</sub>), 44.5 (NCH<sub>2</sub>), 100.9 (к, C-6, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3.6), 102.7 (C-2), 103.1 (к, C-4, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3.9), 123.9 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 272.5), 132.7 (к, C-5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 32.0), 149.2 (C-3), 156.9 (C-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 98.61 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  290.1727 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO  $m/z$  290.1726. Найдено, %: C, 62.14; H, 7.65; N, 4.83. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO. Вычислено, %: C, 62.27; H, 7.66; N, 4.84.

**3-(Додециламино)-5-(трифторметил)фенол (2.15c).** Выход по методу Б 0.357 г (69%), белый порошок, т.пл. 59–61 °С. ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3292 (N–H, O–H), 3090–2853 (C–H), 1609 (C=C), 1181–1127 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.85 (т, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7), 1.21–1.37 (м, 18H, 9 CH<sub>2</sub>), 1.51 (квинтет, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1), 2.95 (уш.к, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.3), 5.94 (т, 1H, NH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7), 6.15–6.18 (м, 2H, H<sup>A</sup>), 6.28 (с, 1H, H<sup>A</sup>), 9.53 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (151 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 13.9 (Me), 22.1, 26.6, 28.4, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 29.0 и 31.3 (10 CH<sub>2</sub>), 42.6 (NCH<sub>2</sub>), 98.8 (к, C-4/6, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 4.0), 99.7 (к, C-6/4, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 4.0), 101.1 (C-2), 124.5 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 272.1), 130.4 (к, C-5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 3.7), 150.8 (C-3), 158.6 (C-1). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 100.96 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  346.4504 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>NO  $m/z$  346.4502. Найдено, %: C, 65.85; H, 8.99; N, 4.01. C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>NO. Вычислено, %: C, 66.06; H, 8.75; N, 4.05.

**5-(Трифторметил)-3-(циклогексиламино)фенол (2.15d).** Выход по методу А 0.296 г (76%), белый порошок, т.пл. 93–94 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3270 (N–H, O–H), 3081–2858 (C–H), 1582, 1575, 1536 (C=C), 1179–1114 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.11–1.41 (м, 5H,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 1.65–1.79 (м, 3H,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 2.00–2.05 (м, 2H,  $\text{H}^{\text{Hex}}$ ), 3.22 (т.т, 1H, NCH),  $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.8$ ), 3.5–5.2 (2H, OH, NH), 6.18 (т, 1H, H-2,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ ), 6.33 (уш.т, 1H, H-6,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ ), 6.38 (уш.т, 1H, H-4,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 24.9, 25.8, 33.2 ( $\text{C}^{\text{Hex}}$ ), 51.6 (NCH), 100.5 (к, C-6,  $^3J_{\text{CF}} = 3.8$ ), 102.0 (C-2), 102.9 (к, C-4,  $^3J_{\text{CF}} = 3.9$ ), 123.9 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 272.6$ ), 132.6 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 31.9$ ), 149.1 (C-3), 156.8 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 98.59 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  260.1257 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}$   $m/z$  260.1257. Найдено, %: C, 60.01; H, 6.21; N, 5.39.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$ . Вычислено, %: C, 60.22; H, 6.22; N, 5.40.

**3-(Бензиламино)-5-(трифторметил)фенол (2.15e).** Выход по методу А 0.261 г (65%), коричневое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3419 (N–H, O–H), 3065–2859 (C–H), 1622, 1606 (C=C), 1179–1114 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 4.31 (с, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.23, 5.02 (оба уш.с, 1H, NH, OH), 6.19 (уш.т, 1H, H-2,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ ), 6.39 (уш.с, 1H, H-6), 6.46 (уш.с, 1H, H-4), 7.27–7.37 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 48.1 ( $\text{NCH}_2$ ), 101.3 (к, C-6,  $^3J_{\text{CF}} = 3.5$ ), 102.0 (C-2), 102.8 (к, C-4,  $^3J_{\text{CF}} = 3.9$ ), 123.9 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 273.4$ ), 127.4 (Co), 125.5 (Cp), 128.8 (Cm), 123.6 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 32.1$ ), 138.4 (Ci), 149.8 (C-3), 156.8 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 98.60 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  268.0944 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$   $m/z$  268.0945. Найдено, %: C, 62.79; H, 4.52; N, 5.23.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$ . Вычислено, %: C, 62.92; H, 4.53; N, 5.24.

**3-(Пирролидин-1-ил)-5-(трифторметил)фенол (2.15f).** Выход по методу А 0.232 г (67%), бежевый порошок, т.пл. 143–145 °С. ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3163 (N–H, O–H), 3075–2885 (C–H), 1623 (C=C), 1168–1117 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.97–2.04 (м, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.23–3.30 (м, 4H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.95 (уш.с, 1H, OH), 6.14 (уш.т, 1H, H-2,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$ ), 6.34–6.36 (м, 2H, H-4, H-6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 47.7 ( $\text{NCH}_2$ ), 99.2 (к, C-6,  $^3J_{\text{CF}} = 3.8$ ), 101.1 (C-2), 101.4 (к, C-4,  $^3J_{\text{CF}} = 4.0$ ), 124.2 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 272.5$ ), 132.4 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 31.7$ ), 149.3 (C-3), 156.5 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 98.78 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  232.0944 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$   $m/z$  232.0941. Найдено, %: C, 57.08; H, 5.22; N, 6.09.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$ . Вычислено, %: C, 57.14; H, 5.23; N, 6.06.

### 3.8 Синтез гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов 2.17a,b и соединения 2.18 (общая методика)

К раствору ТФАУЭ **2.1a** (0.92 г, 5 ммоль) и 3-метилбутан-2-она **2.2d** (0.43 г, 5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), добавляли соответствующий диамин **2.16a,b** (5 ммоль) и реакционную

смесь перемешивали в течение 5–7 дней при комнатной температуре (25 °С). После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ ) в случае продукта **2.17a** растворитель упаривали, остаток растирали с диэтиловым эфиром, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Для продуктов **2.17b** и **2.18**: в ходе реакции выпадал осадок, который отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола, получали продукт **2.18**. Фильтрат упаривали, образовавшуюся твердь растирали с диэтиловым эфиром, отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила, получали продукт **2.17b**.

**(7R\*,8aS\*)-7-Гидрокси-8a-(пропан-2-ил)-7-(трифторметил)гексагидроимидазо[1,2-a]пиридин-5(1H)-он (2.17a)**. Выход 0.879 г (66%), белый порошок, т.пл. 197–199 °С. ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3310, 3238 (N–H, O–H), 2970–2903 (C–H), 1612 (C=O), 1148–1090 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.77 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ), 0.87 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ), 1.85–1.93 (м, 3H, H-8B,  $\text{H}^{\text{iPr}}$ ), 2.00 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.0$ ), 2.35 (д.д., 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ ), 2.48 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ , перекрывается ДМСО), 2.69 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ ), 2.98–2.95 (м, 1H, H-2B), 2.96–3.05 (м, 2H, H-2A, H-3B), 3.78–3.84 (м, 1H, H-3A), 6.43 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 16.2, 16.3 (2 Me), 29.4 (C-8), 31.9 ( $\text{C}^{\text{iPr}}$ ), 37.2 (C-6), 40.9 (C-2), 42.4 (C-3), 71.4 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.5$ ), 81.4 (C-8a), 125.5 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.9$ ), 164.3 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.71 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C, 49.60; H, 6.43; N, 10.51.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 49.62; H, 6.44; N, 10.52.

**(2R\*,7R\*,8aS\*)-7-гидрокси-2-метил-8a-(пропан-2-ил)-7-(трифторметил)-гексагидроимидазо[1,2-a]пиридин-5(1H)-он (2.17b<sup>цис,транс</sup>)**. Выход 0.603 г (43%), белый порошок, т.пл. 176–177 °С. ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3288, 3215 (N–H, O–H), 2961–2897 (C–H), 1632 (C=O), 1153–1109 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.76 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ), 0.88 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ), 1.09 (д, 3H, Me- $\text{C}^2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ ), 1.91 (м, АВ система, 2H, H-8,  $J_{\text{AB}} = 14.9$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.05$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ ), 1.93–1.98 (м, 1H,  $\text{H}^{\text{iPr}}$ ), 2.35 (д.д., 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ ), 2.40 (уш.д., 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ ), 2.47 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ , перекрывается ДМСО), 3.24–3.27 (м, 1H, H-3B), 3.35–3.42 (м, 2H, H-2, H-3A), 6.53 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ , ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 16.2, 16.3 (2 Me), 20.4 (Me- $\text{C}^2$ ), 28.7 (C-8), 32.8 ( $\text{C}^{\text{iPr}}$ ), 37.1 (C-6), 48.7 (C-2), 49.8 (C-3), 71.5 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.6$ ), 82.3 (C-8a), 125.4 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.9$ ), 164.4 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.60 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C, 51.37; H, 6.82; N, 10.00.  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 51.42; H, 6.83; N, 9.99.

**Кристаллографические данные для 2.17b<sup>цис,транс</sup>** (из ацетонитрила).  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M = 280.29$ , монокристаллы орторомбические, пространственная группа  $\text{P}2_12_12_1$ ,  $a = 6.0526(5)$  Å,

$b = 8.1592(9) \text{ \AA}$ ,  $c = 26.617(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ,  $V = 1314.5(2) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.416 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.124 \text{ см}^{-1}$ ,  $F(000) = 592$ . Общее число отражений 4976, число независимых отражений 2069 ( $R_{\text{int}} = 0.0475$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1462,  $R_1 = 0.0644$ ,  $wR_2 = 0.1742$  и  $\text{GOOF} = 1.039$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.17b**<sup>цис,транс</sup> депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1996531).

#### 4-[(1-Аммиопропан-2-ил)амино]-1,1,1-трифтор-4-оксобут-2-ен-2-олат (2.18).

Выход 0.297 г (28%), белый порошок. т.пл. 203–204 °С. ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3263 (N–H, O–H), 2987–2862 (C–H), 2526, 2546, 2020 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1638, 1619 (C=O, C–O), 1175–1080 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.12 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ ), 1.19–1.29 (м, 3H,  $\text{CH}_2$ , CH), 4.52 (с, 1H, CH), 7.90 (с, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 9.70 (т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 88.87 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C, 39.60; H, 5.22; N, 13.21.  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 39.63; H, 5.23; N, 13.20.

### 3.9 Синтез октагидропиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-онов 2.19а–г и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолин-9-онов 2.21а–f (общая методика)

К раствору соответствующих 3-оксоэфира **2.1a,c,e** (3 ммоль) и метилкетона **2.2a–c,f** (3 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли амин (**2.16c** (0.223 г, 3 ммоль) для **2.19a–g** или **2.20** (0.367 г, 3 ммоль) для **2.21a–f**) и реакционную смесь перемешивали в течение 6–10 дней при комнатной температуре (25 °С). После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ ) растворитель упаривали. Остаток растирали с диэтиловым эфиром, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя (ацетонитрил, бензол) или очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)).

(**8R\*,9aS\***)-8-Гидрокси-9а-метил-8-(трифторметил)октагидро-6H-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-он (**2.19a**<sup>транс</sup>). Выход 0.111 г (44%), белый порошок, т.пл. 188–189 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3309 (N–H, O–H), 3002–2961 (C–H), 1615 (C=O), 1163–1090 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.41 (к.т, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ ), 1.54 (д.м, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ ), 1.59 (с, 3H, Me), 1.90 (д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ ), 2.00 (д.д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.2$ ), 2.44 (д.д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.2$ ), 2.55 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ ), 2.69 (д.д.т, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ ), 2.87 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ ), 2.96–3.02 (м, 1H, H-2A), 4.47 (д.д.т, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ ,  $^1J_{\text{HH}} = 1.9$ ), 6.32 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 22.9 (Me), 26.8 (C-3), 35.3 (C-4), 37.1 (C-7), 37.9 (C-2), 39.4 (C-9, перекрывается ДМСО), 69.7 (C-9a), 70.1 (к, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ ), 125.5 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.4$ ), 163.0 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.53 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  253.1163 [M +

$\text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  253.1158. Найдено, %: С, 47.46; Н, 5.74; N, 10.96.  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 47.62; Н, 5.99; N, 11.11.

**Кристаллографические данные для 2.19a<sup>транс</sup>** (из ацетонитрила).  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M = 252.24$ , монокристаллы триклинные, пространственная группа  $P1$ ,  $a = 10.6005(9)$  Å,  $b = 11.0634(9)$  Å,  $c = 11.0988(7)$  Å,  $\alpha = 79.063(6)^\circ$ ,  $\beta = 78.490(6)^\circ$ ,  $\gamma = 65.953(8)^\circ$ ,  $V = 1156.18(15)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.449$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.133$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 528$ . Общее число отражений 11855, число независимых отражений 6268 ( $R_{\text{int}} = 0.0352$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  3434,  $R_1 = 0.0665$ ,  $wR_2 = 0.1745$  и  $\text{GOOF} = 1.025$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.19a<sup>транс</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2031905).

**(8R\*,9aR\*)-8-Гидрокси-9a-метил-8-(трифторметил)октагидро-6H-пиридо[1,2-a]пиримидин-6-он (2.19a<sup>транс</sup>)**. Выход 0.079 г (31%), белый порошок, т.пл. 161–163 °С (бензол). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3319, 3194 (N–H, O–H), 3009–2853 (C–H), 1621 (C=O), 1169–1100 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.31 (к.т, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ ), 1.48 (д.м, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ), 1.52 (с, 3H, Me), 2.00 (д.д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.7$ ), 2.10 (д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ ), 2.47 (д.д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.6$ ), 2.68 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.79 (д.м, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ ), 3.01 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ ), 3.04–3.15 (м, 2H, H-2A, NH), 4.50 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ ), 7.37 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 24.2 (Me), 26. (C-3), 36. (C-4), 38.1 (C-7), 38.4 (C-9), 39.2 (C-2), 70.1 (C-9a), 70.4 (к, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 29.0$ ), 124.9 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 284.9$ ), 163.9 (C-6). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 79.81 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  253.1159 [ $M + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  253.1158. Найдено, %: С, 47.57; Н, 5.98; N, 11.09.  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 47.62; Н, 5.99; N, 11.11.

**Кристаллографические данные для 2.19a<sup>транс</sup>** (из ацетонитрила).  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M = 252.24$ , монокристаллы орторомбические, пространственная группа  $Pca2_1$ ,  $a = 24.496(3)$  Å,  $b = 9.4480(9)$  Å,  $c = 9.8520(11)$  Å,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ,  $V = 2280.1(4)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 8$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.470$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.134$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 1056$ . Общее число отражений 7759, число независимых отражений 4509 ( $R_{\text{int}} = 0.0561$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  2205,  $R_1 = 0.0608$ ,  $wR_2 = 0.1270$  и  $\text{GOOF} = 1.002$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.19a<sup>транс</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2031915).

**(8R\*,9aR\*)-8-Гидрокси-8-(трифторметил)-9a-этилоктагидро-6H-пиридо[1,2-a]пиримидин-6-он (2.19b<sup>транс</sup>)**. Выход 0.615 г (77%), белый порошок, т.пл. 132–134 °С (бензол). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3285 (N–H, O–H), 2979–2889 (C–H), 1641 (C=O), 1169–1108 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.75 (т, 3H, Me<sup>Et</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ), 1.31 (к.т, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ ), 1.46 (уш.д, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ ), 1.71 (д.к,

1H, H-1B<sup>Et</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 14.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ), 1.83 (д.д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.7$ ), 2.01 (д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ ), 2.12 (д.к, 1H, H-1A<sup>Et</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 14.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ), 2.48 (д.д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.7$ ), 2.64 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 2.77 (д.м, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ ), 2.84 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.9$ ), 2.97–3.12 (м, 2H, H-2A, NH), 4.51 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ ), 7.29 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.4 (Me<sup>Et</sup>), 25.8 (C-3), 25.7 (CH<sub>2</sub><sup>Et</sup>), 35.2 (C-9), 35.8 (C-4), 37.9 (C-7), 38.8 (C-2), 70.4 (к, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 28.9$ ), 72.6 (C-9a), 125.1 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 284.9$ ), 164.5 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 79.91 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  267.1320 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  267.1315. Найдено, %: C, 49.66; H, 6.45; N, 10.53. C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 49.62; H, 6.44; N, 10.52.

**(8R\*,9aR\*)-9a-Бутил-8-гидрокси-8-(трифторметил)октагидро-6H-пиридо[1,2-а]пиримидин-6-он (2.19c<sup>мчс</sup>)**. Выход 0.609 г (69%), белый порошок, т.пл. 130–132 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3319, 3202 (N–H, O–H), 2967–2941 (C–H), 1618 (C=O), 1190–1107 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.89 (т, 3H, Me<sup>Bu</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 7.3$ ), 0.94–1.05 (м, 1H, H-2B<sup>Bu</sup>), 1.18–1.36 (м, 4H, H-2A<sup>Bu</sup>, H-3<sup>Bu</sup>, H-3B), 1.46 (д.м, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ), 1.67 (д.д.д, 1H, H-1B<sup>Bu</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 12.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ ), 1.86 (д.д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.7$ ), 2.03 (д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 14.1$ ), 2.09 (д.д.д, 1H, H-1A<sup>Bu</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 12.1$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ ), 2.47 (д.д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.7$ ), 2.64 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ), 2.77 (д.м, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ ), 2.85 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.9$ ), 2.99 (уш.с, 1H, NH), 3.08 (т.д, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ , 3.4), 4.51 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ ), 7.31 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.9 (C<sup>Bu</sup>), 22.1 (C<sup>Bu</sup>), 24.9 (C<sup>Bu</sup>), 25.7 (C-3), 33.7 (C<sup>Bu</sup>), 35.7 (C-9), 35.8 (C-4), 37.9 (C-7), 38.7 (C-2), 70.4 (к, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 28.8$ ), 72.2 (C-9a), 124.9 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.0$ ), 164.3 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 79.90 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  295.1627 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  295.1628. Найдено, %: C, 52.96; H, 7.36; N, 9.40. C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 53.05; H, 7.19; N, 9.52.

**(8R\*,9aS\*)-8-Гидрокси-8-(трифторметил)-9a-фенилоктагидро-6H-пиридо[1,2-а]пиримидин-6-он (2.19d<sup>мчс</sup>)**. Выход 0.499 г (53%), белый порошок, т.пл. 204–206 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3311 (N–H, O–H), 3004–2941 (C–H), 1628 (C=O), 1166–1086 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.32 (д.м, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ ), 1.42 (к.т, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 4.5$ ), 1.89 (д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.1$ ), 2.10 (д.д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 14.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.7$ ), 2.57 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.9$ ), 2.63 (д.д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.7$ ), 2.71–2.79 (м, 1H, H-2B), 2.89 (д.м, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ ), 2.95 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ), 3.63 (д.д, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ ), 4.54 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ ), 7.30–7.34 (м, 2H, H<sub>p</sub>, OH), 7.42–7.48 (м, 4H, H<sub>o</sub>, H<sub>m</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 26.1 (C-3), 37.9 (C-7), 38.1 (C-4), 40.2 (C-2), 41.9 (C-9), 70.9 (к, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 28.8$ ),



75.9 (C-9a), 124.8 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 285.5), 126.3 (Co), 127.4 (Cp), 129.1 (Cm), 142.9 (Ci), 165.3 (C-6). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 79.91 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 315.1321 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 315.1315. Найдено, %: С, 57.03; Н, 5.44; N, 9.02. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 57.32; Н, 5.45; N, 8.91.

**(8*R*\*,9*aS*\*)-8-(Дифторметил)-8-гидрокси-9*a*-метилоктагидро-6*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-он (2.19e<sup>транс</sup>).** Выход 0.393 г (56%), белый порошок, т.пл. 170–172 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения, ν, см<sup>-1</sup>: 3297, 3111 (N–H, O–H), 2995–2955 (C–H), 1629 (C=O), 1087–1042 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.39 (к.т, 1H, H-3B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9), 1.52 (д.м, 1H, H-3A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.9), 1.57 (с, 3H, Me), 1.71 (д, 1H, H-9B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.0), 1.89 (д.д, 1H, H-9A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.0), 2.27 (д.д, 1H, H-7B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.0, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.0), 2.38 (уш.с, 1H, NH), 2.41 (д, 1H, H-7A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.0), 2.68 (д.м, 1H, H-2B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.1), 2.85 (т.д, 1H, H-4B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.4, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.3), 2.98 (уш.т, 1H, H-2A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.1), 4.47 (д.м, 1H, H-4A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.4), 5.58 (с, 1H, OH), 5.75 (т, 1H, CF<sub>2</sub>H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 56.1). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 22.9 (Me), 26.8 (C-3), 35.2 (C-4), 37.1 (C-7), 37.9 (C-2), 40.1 (C-9), 69.2 (т, C-8, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 20.8), 69.8 (C-9a), 116.6 (т, CF<sub>2</sub>H, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 274.0), 164.1 (C-6). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 29.33 (д.д, 1F, CF<sup>B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 274.7, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> = 56.1), 30.50 (д.д, 1F, CF<sup>A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 274.7, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> = 56.1). Масс-спектр: найдено *m/z* 235.1257 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 235.1253. Найдено, %: С, 51.12; Н, 6.86; N, 11.92. C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 51.27; Н, 6.88; N, 11.96.

**(8*R*\*,9*aR*\*)-8-(дифторметил)-9*a*-этил-8-гидроксиоктагидро-6*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-он (2.19f<sup>мис</sup>).** Выход 0.357 г (48%), белый порошок, т.пл. 158–160 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения, ν, см<sup>-1</sup>: 3310 (N–H, O–H), 2978–2945 (C–H), 1620 (C=O), 1066–1014 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.74 (т, 3H, Me<sup>Et</sup>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3), 1.31 (к.т, 1H, H-3B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9), 1.44 (д.м, 1H, H-3A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.0), 1.64 (д.к, 1H, H-1B<sup>Et</sup>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3), 1.69 (д.д, 1H, H-9B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.5), 1.89 (д, 1H, H-9A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.2), 2.12 (д.к, 1H, H-1A<sup>Et</sup>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3), 2.33 (д.д, 1H, H-7B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.5), 2.43 (д, 1H, H-7A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.2), 2.76 (д.м, 1H, H-2B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.2), 2.80 (т.д, 1H, H-4B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.1), 2.95 (уш.с, 1H, NH), 3.07 (т.д, 1H, H-2A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.2, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.1), 4.51 (д.м, 1H, H-4A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3), 5.79 (т, 1H, CF<sub>2</sub>H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 55.8), 6.44 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.5 (Me<sup>Et</sup>), 25.9 (C-3), 26.8 (CH<sub>2</sub><sup>Et</sup>), 35.5 (C-9), 35.7 (C-4), 37.8 (C-7), 38.9 (C-2), 69.8 (т, C-8, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21.3), 72.6 (C-9a), 116.2 (т, CF<sub>2</sub>H, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 245.9), 165.4 (C-6). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 29.10 (д.д, 1F, CF<sup>A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 277.3, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> = 55.8), 29.81 (д.д, 1F, CF<sup>B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 277.3, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> = 55.8). Масс-спектр: найдено *m/z* 249.1407 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 249.1409. Найдено, %: С, 52.75; Н, 7.31; N, 11.19. C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 53.22; Н, 7.31; N, 11.28.

**(8R\*,9aS\*)-8-Гидрокси-9а-метил-8-пентафторэтилоктагидро-6H-пиридо[1,2-а]пиримидин-6-он (2.19g<sup>транс</sup>)**. Выход 0.308 г (34%), белый порошок, т.пл. 178–180 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3235 (N–H, O–H), 2993–2855 (C–H), 1626 (C=O), 1185–1053 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.41 (к.т, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ ), 1.54 (д.м, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ), 1.59 (с, 3H, Me), 1.93 (д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ ), 2.08 (д.д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ ), 2.48 (уш.с, 1H, NH, перекрывается ДМСО), 2.52 (д.д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ , перекрывается ДМСО), 2.61 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ ), 2.69 (д.м, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ), 2.88 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.2$ ), 3.00 (уш.т, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ), 4.47 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ ), 6.47 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 23.0 (Me), 26.7 (C-3), 35.2 (C-4), 37.2 (C-7), 37.8 (C-2), 39.5 (C-9, перекрывается ДМСО), 69.5 (C-9a), 71.2 (т, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 22.7$ ), 113.9 (т.к,  $\text{CF}_2$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 261.7$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 34.1$ ), 119.2 (к.т,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 288.2$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 37.0$ ), 162.9 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 37.86 (уш.с, 2F,  $\text{CF}_2$ ), 85.32 (уш.с, 3F,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  303.1129  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  303.1126. Найдено, %: C, 43.58; H, 4.99; N, 9.24.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 43.71; H, 5.00; N, 9.27.

**(5aR\*,7R\*)-7-Гидрокси-5а-метил-7-(трифторметил)-5а,6,7,8-тетрагидро-5H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9(11H)-он (2.21a<sup>транс</sup>)**. Выход 0.477 г (53%), белый порошок, т.пл. 199–201 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3251 (N–H, O–H), 3103–2981 (C–H), 1640 (C=O), 1613, 1596 (C=C), 1190–1121 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.48 (с, 3H, Me), 2.27 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.3$ ), 2.33 (д.д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 14.3$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.2$ ), 2.46 (д.д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.2$ ), 2.78 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 4.14 (д, 1H, H-11B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ ), 5.44 (д, 1H, H-11A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ ), 6.10 (с, 1H, NH), 6.36 (с, 1H, OH), 6.64 (д.д, 1H, H-4,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ ), 6.71 (т.д, 1H, H-2,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ ), 7.03 (т.д, 1H, H-3,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ ), 7.07 (уш.д, 1H, H-1,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 27.6 (Me), 36.6 (C-6), 37.7 (C-8), 38.6 (C-11), 67.1 (C-5a), 70.2 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.9$ ), 116.7 (C-4), 118.4 (C-2), 118.5 (C-11a), 125.1 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 284.9$ ), 126.4 (C-1), 127.2 (C-3), 141.3 (C-4a), 163.9 (C-9). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.79 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  301.1159  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  301.1158. Найдено, %: C, 55.83; H, 5.03; N, 9.30.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 56.00; H, 5.04; N, 9.33.

**(5aS\*,7R\*)-7-Гидрокси-5а-метил-7-(трифторметил)-5а,6,7,8-тетрагидро-5H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9(11H)-он (2.21a<sup>транс</sup>)**. Выход 0.198 г (22%), белый порошок, т.пл. 206–208 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3377, 3305 (N–H, O–H), 2987–2930 (C–H), 1630 (C=O), 1612, 1594 (C=C), 1190–1112 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.55 (с, 3H, Me), 2.10 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}}$

= 13.6), 2.35 (д.д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.3$ ), 2.52 (д.д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.3$ ), 2.75 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.7$ ), 4.10 (д, 1H, H-11B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.6$ ), 5.16 (д, 1H, H-11A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.6$ ), 6.33 (с, 1H, NH), 6.54 (с, 1H, OH), 6.57 (д.д, 1H, H-4,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ ), 6.66 (т.д, 1H, H-2,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ), 7.00 (т.д, 1H, H-3,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ ), 7.04 (д.д, 1H, H-1,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 26.7 (Me), 37.2 (C-6), 38.7 (C-8), 39.2 (C-11), 67.4 (C-5a), 69.9 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.5$ ), 114.9 (C-4), 117.1 (C-11a), 117.6 (C-2), 125.4 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.3$ ), 126.4 (C-1), 127.2 (C-3), 140.9 (C-4a), 163.9 (C-9). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.88 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  301.1162  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  301.1158. Найдено, %: C, 55.34; H, 5.02; N, 9.34.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 56.00; H, 5.04; N, 9.33.

**(5aR\*,7R\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)-5a-этил-5a,6,7,8-тетрагидро-5H-пиридо-[2,1-b]хиназолин-9(11H)-он (2.21b<sup>сис</sup>)**. Выход 0.462 г (49%), белый порошок, т.пл. 207–208 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3276 (N–H, O–H), 3012–2935 (C–H), 1635 (C=O), 1610, 1593 (C=C), 1192–1122 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.81 (т, 3H,  $\text{Me}^{\text{Et}}$ ,  $J = 7.2$ ), 1.72 (д.к, 1H, H-1B<sup>Et</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 14.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ), 1.81 (д.к, 1H, H-1A<sup>Et</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 14.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ), 2.14–2.20 (неразр.м, 2H, H-6), 2.48 (уш.д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ , перекрывается ДМСО), 2.76 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ ), 4.02 (д, 1H, H-11B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.2$ ), 5.40 (д, 1H, H-11A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.2$ ), 6.17 (уш.с, 1H, NH), 6.30 (с, 1H, OH), 6.63 (д, 1H, H-4,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ), 6.68 (т.д, 1H, H-2,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ ), 7.01 (т.д, 1H, H-3,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ ), 7.03 (д, 1H, H-1,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.1 ( $\text{Me}^{\text{Et}}$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2^{\text{Et}}$ ), 33.4 (C-6), 37.6 (C-8), 38.5 (C-11), 69.7 (C-5a), 70.2 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.8$ ), 116.1 (C-4), 117.9 (C-2), 118.2 (C-11a), 125.2 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.4$ ), 126.3 (C-1), 127.2 (C-3), 141.1 (C-4a), 164.5 (C-9). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.96 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  315.1320  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  315.1315. Найдено, %: C, 57.20; H, 5.50; N, 9.04.  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 57.32; H, 5.45; N, 8.91.

**Кристаллографические данные для 2.21b<sup>сис</sup>** (из ацетонитрила).  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M = 314.31$ , монокристаллы моноклинные, пространственная группа  $P2_1/n$ ,  $a = 10.1821(8)$  Å,  $b = 12.3980(7)$  Å,  $c = 11.9227(7)$  Å,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 102.392(7)^\circ$ ,  $V = 1470.03(17)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.420$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.114$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 656$ . Общее число отражений 10220, число независимых отражений 3968 ( $R_{\text{int}} = 0.0359$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  2482,  $R_1 = 0.0544$ ,  $wR_2 = 0.1541$  и  $\text{GOOF} = 1.005$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.21b<sup>сис</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2031917).

**(5aS\*,7R\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)-5a-этил-5a,6,7,8-тетрагидро-5H-пиридо-[2,1-b]хиназолин-9(11H)-он (2.21b<sup>транс</sup>)**. Выход 0.236 г (25%), белый порошок, т.пл. 165–167 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :

3311 (N–H, O–H), 2980–2958 (C–H), 1628 (C=O), 1477, 1430 (C=C), 1195–1112 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.82 (т, 3H, Me<sup>Et</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ), 1.86 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ ), 1.87 (д.к, 1H, H-1B<sup>Et</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ), 1.94 (д.к, 1H, H-1A<sup>Et</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ), 2.41 (д.д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ ), 2.57 (д.д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ ), 2.77 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.8$ ), 4.13 (д, 1H, H-11B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.7$ ), 5.10 (д, 1H, H-11A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.7$ ), 6.47 (с, 1H, NH), 6.50 (с, 1H, OH), 6.61 (уш.д, 1H, H-4,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ), 6.64 (т.д, 1H, H-2,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ ), 6.99 (т.д, 1H, H-3,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ ), 7.01 (уш.д, 1H, H-1,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 8.1 (Me<sup>Et</sup>), 28.5 (CH<sub>2</sub><sup>Et</sup>), 33.7 (C-6), 37.6 (C-8), 39.5 (C-11, перекрывается ДМСО), 69.9 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.5$ ), 70.0 (C-5a), 114.6 (C-4), 117.4 (C-2), 117.5 (C-11a), 125.5 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 286.4$ ), 126.3 (C-1), 127.2 (C-3), 140.8 (C-4a), 164.2 (C-9). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.09 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  315.1316 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  315.1315. Найдено, %: C, 57.37; H, 5.56; N, 8.80. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 57.32; H, 5.45; N, 8.91.

**Кристаллографические данные для 2.21b<sup>транс</sup>** (из этилацетата). C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 314.31, монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2<sub>1</sub>/c,  $a = 12.0109(6)$  Å,  $b = 28.4466(13)$  Å,  $c = 10.2652(7)$  Å,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 93.400(5)^\circ$ ,  $V = 3501.1(3)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.360$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.114$  см<sup>-1</sup>, F(000) = 1504. Общее число отражений 25823, число независимых отражений 8560 ( $R_{\text{int}} = 0.0547$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  4161,  $R_1 = 0.0669$ ,  $wR_2 = 0.1743$  и GOOF = 1.023. Полные кристаллографические параметры соединения **2.21b<sup>транс</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2031918).

**(5aR\*,7R\*)-5a-Бутил-7-гидрокси-7-(трифторметил)-5a,6,7,8-тетрагидро-5H-пиридо[2,1-b]хиназолин-9(11H)-он (2.21c<sup>транс</sup>)**. Выход 0.483 г (47%), белый порошок, т.пл. 171–173 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3243 (N–H, O–H), 3104–2942 (C–H), 1639 (C=O), 1613, 1597 (C=C), 1190–1118 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.83 (т, 3H, Me<sup>Bu</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ), 1.12–1.32 (м, 4H, H-2<sup>Bu</sup>, H-3<sup>Bu</sup>), 1.68 (д.д.д, 1H, H-1B<sup>Bu</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ ), 1.80 (д.д.д, 1H, H-1A<sup>Bu</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 11.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ ), 2.17–2.23 (неразр.м, 2H, H-6), 2.48 (уш.д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ , перекрывается ДМСО), 2.76 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ ), 4.02 (д, 1H, H-11B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.2$ ), 5.40 (д, 1H, H-11A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.2$ ), 6.16 (с, 1H, NH), 6.29 (с, 1H, OH), 6.63 (д.д, 1H, H-4,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ ), 6.68 (т.д, 1H, H-2,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ ), 7.01 (т.д, 1H, H-3,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ ), 7.04 (уш.д, 1H, H-1,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.9 (Me<sup>Bu</sup>), 22.1 (C-3<sup>Bu</sup>), 24.5 (C-2<sup>Bu</sup>), 33.9 (C-6), 37.6 (C-8), 38.2 (C-1<sup>Bu</sup>), 38.6 (C-11), 69.4 (C-5a), 70.2 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.7$ ), 116.1 (C-4), 117.9 (C-2), 118.2 (C-11a), 125.2 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.6$ ), 126.4 (C-1), 127.2 (C-3), 141.1 (C-4a), 164.4 (C-9). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.95 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  343.1626 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$

343.1628. Найдено, %: С, 59.13; Н, 6.25; N, 8.22.  $C_{17}H_{21}F_3N_2O_2$ . Вычислено, %: С, 59.64; Н, 6.18; N, 8.18.

**(5aS\*,7R\*)-5a-Бутил-7-гидрокси-7-(трифторметил)-5a,6,7,8-тетрагидро-5H-пиридо[2,1-b]хиназолин-9(11H)-он (2.21c<sup>тpанс</sup>)**. Выход 0.216 г (21%), белый порошок, т.пл. 172–174 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3255 (N–H, O–H), 2958–2942 (C–H), 1627 (C=O), 1597 (C=C), 1199–1120 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.78 (т, 3H, Me,  $^3J_{HH} = 7.1$ ), 1.08–1.26 (м, 3H, H-2B<sup>Bu</sup>, H-3<sup>Bu</sup>), 1.30–1.39 (м 1H, H-2A<sup>Bu</sup>), 1.81 (д.д.д, 1H, H-1B<sup>Bu</sup>,  $^2J_{HH} = 13.0$ ,  $^3J_{HH} = 12.3$ ,  $^3J_{HH} = 3.4$ ), 1.88 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{HH} = 14.0$ ), 1.94 (д.д.д, 1H, H-1A<sup>Bu</sup>,  $^2J_{HH} = 13.0$ ,  $^3J_{HH} = 11.5$ ,  $^3J_{HH} = 4.7$ ), 2.42 (д.д, 1H, H-6A,  $^2J_{HH} = 14.0$ ,  $^4J_{HH} = 2.5$ ), 2.57 (д.д, 1H, H-8B,  $^2J_{HH} = 16.9$ ,  $^4J_{HH} = 2.5$ ), 2.76 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{HH} = 16.9$ ), 4.13 (д, 1H, H-11B,  $^2J_{HH} = 17.7$ ), 5.10 (д, 1H, H-11A,  $^2J_{HH} = 17.7$ ), 6.43 (с, 1H, NH), 6.48 (с, 1H, OH), 6.60 (уш.д, 1H, H-4,  $^3J_{HH} = 7.8$ ), 6.63 (т.д, 1H, H-2,  $^3J_{HH} = 7.8$ ,  $^4J_{HH} = 1.1$ ), 6.99 (т.д, 1H, H-3,  $^3J_{HH} = 7.8$ ,  $^4J_{HH} = 1.1$ ), 7.02 (уш.д, 1H, H-1,  $^3J_{HH} = 7.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 13.9 (Me<sup>Bu</sup>), 22.1 (C-3<sup>Bu</sup>), 25.4 (C-2<sup>Bu</sup>), 34.5 (C-6), 35.8 (C-1<sup>Bu</sup>), 37.6 (C-8), 39.5 (C-11, перекрывается ДМСО), 69.6 (C-5a), 69.8 (к, C-7,  $^2J_{CF} = 28.5$ ), 114.5 (C-4), 117.3 (C-2), 117.4 (C-11a), 125.5 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 286.0$ ), 126.3 (C-1), 127.2 (C-3), 140.8 (C-4a), 164.2 (C-9). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.12 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  343.1631 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для  $C_{17}H_{22}F_3N_2O_2$   $m/z$  343.1628. Найдено, %: С, 58.88; Н, 6.21; N, 8.22.  $C_{17}H_{21}F_3N_2O_2$ . Вычислено, %: С, 59.64; Н, 6.18; N, 8.18.

**(5aS\*,7R\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)-5a-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-5H-пиридо[2,1-b]хиназолин-9(11H)-он (2.21d<sup>тpанс</sup>)**. Выход 0.630 г (58%), белый порошок, т.пл. 260–262 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3279 (N–H, O–H), 2959–2864 (C–H), 1638 (C=O), 1490–1402 (C=C), 1170–1118 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.21 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{HH} = 14.5$ ), 2.42 (д.д, 1H, H-6A,  $^2J_{HH} = 14.5$ ,  $^4J_{HH} = 3.3$ ), 2.62 (д.д, 1H, H-8B,  $^2J_{HH} = 16.4$ ,  $^4J_{HH} = 3.3$ ), 3.18 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{HH} = 16.4$ ), 3.45 (д, 1H, H-11B,  $^2J_{HH} = 16.8$ ), 5.34 (д, 1H, H-11A,  $^2J_{HH} = 16.8$ ), 6.53 (с, 1H, OH), 6.60 (т.д, 1H, H-2,  $^3J_{HH} = 7.5$ ,  $^4J_{HH} = 1.1$ ), 6.81–6.85 (м, 2H, H-1, H-4), 6.87 (с, 1H, NH), 7.02 (д.д.д, 1H, H-3,  $^3J_{HH} = 8.1$ ,  $^3J_{HH} = 7.3$ ,  $^4J_{HH} = 1.2$ ), 7.25–7.29 (м, 1H, H<sub>p</sub>), 7.35 (уш.т, 2H, H<sub>m</sub>,  $^3J_{HH} = 7.8$ ), 7.48 (д.д, 2H, H<sub>o</sub>,  $^3J_{HH} = 8.0$ ,  $^4J_{HH} = 1.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 37.7 (C-8), 39.6 (C-11), 39.9 (C-6, перекрывается ДМСО), 70.7 (к, C-7,  $^2J_{CF} = 28.7$ ), 72.4 (C-5a), 115.8 (C-4), 118.0 (C-2), 118.4 (C-11a), 125.0 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 285.9$ ), 126.3 (C<sub>o</sub> и C-1), 127.3 (C-3), 127.8 (C<sub>p</sub>), 128.8 (C<sub>m</sub>), 141.6 (C-4a), 145.0 (C<sub>i</sub>), 165.0 (C-9). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.86 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  363.1316 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для  $C_{19}H_{18}F_3N_2O_2$   $m/z$  363.1315. Найдено, %: С, 62.73; Н, 4.73; N, 7.59.  $C_{19}H_{17}F_3N_2O_2$ . Вычислено, %: С, 62.98; Н, 4.73; N, 7.73.

**(5aR\*,7R\*)-7-Гидрокси-7-(дифторметил)-5а-метил-5а,6,7,8-тетрагидро-5H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9(11H)-он (2.21e<sup>mmc</sup>)**. Выход 0.271 г (32%), белый порошок, т.пл. 180–181 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3254 (N–H, O–H), 2986–2907 (C–H), 1639 (C=O), 1612, 1597 (C=C), 1069–1037 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.46 (с, 3H, Me), 2.11 (д, 1H, H-6B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.4), 2.19 (д.д, 1H, H-6A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.4, 3.1), 2.33 (д.д, 1H, H-8B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.5, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.1), 2.58 (д, 1H, H-8A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.5), 4.12 (д, 1H, H-11B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.1), 5.45 (д, 1H, H-11A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.1), 5.72 (с, 1H, OH), 5.84 (т, 1H, CF<sub>2</sub>H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 55.8), 6.07 (с, 1H, NH), 6.64 (уш.д, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9), 6.72 (уш.т, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7), 7.02 (уш.т, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9), 7.06 (уш.д, 1H, H-1, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 27.6 (Me), 36.8 (C-6), 37.9 (C-8), 38.4 (C-11), 67.2 (C-5а), 69.5 (т, C-7, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21.3), 116.1 (т, CF<sub>2</sub>H, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 246.1), 116.9 (C-4), 118.5 (C-2), 118.9 (C-11а), 126.4 (C-1), 127.1 (C-3), 141.2 (C-4а), 164.8 (C-9). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 29.35 (м, АВ система, 2F, CF<sub>2</sub>H, J<sub>AB</sub> = 277.4,  $\Delta_{AB}$  = 1.07, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> = 55.8). Масс-спектр: найдено *m/z* 283.1253 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 283.1253. Найдено, %: C, 59.39; H, 5.69; N, 9.89. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 59.57; H, 5.71; N, 9.92.

**(5aR\*,7R\*)-7-Гидрокси-5а-метил-7-(пентафторэтил)-5а,6,7,8-тетрагидро-5H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-9(11H)-он (2.21f<sup>mmc</sup>)**. Выход 0.483 г (46%), белый порошок, т.пл. 236–237 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3228 (N–H, O–H), 3108–2998 (C–H), 1632 (C=O), 1612, 1595 (C=C), 1201–1118 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.49 (с, 3H, Me), 2.31 (д, 1H, H-6B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.3), 2.43 (д.д, 1H, H-6A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2), 2.54 (д.д, 1H, H-8B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.3, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2), 2.83 (д, 1H, H-8A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.3), 4.15 (д, 1H, H-11B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.1), 5.44 (д, 1H, H-11A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 17.1), 6.18 (с, 1H, NH), 6.51 (с, 1H, OH), 6.66 (уш.д, 1H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9), 6.73 (уш.т, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8), 7.04 (уш.т, 1H, H-3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.9), 7.08 (уш.д, 1H, H-1, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 27.2 (Me), 36.3 (C-6), 38.1 (C-8), 38.6 (C-11), 67.1 (C-5а), 71.3 (т, C-7, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 23.8), 113.5 (т.к, CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 260.6, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 34.3), 116.8 (C-4), 118.6, 118.7 (C-2, C-11а), 119.1 (к.т, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 287.8, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 36.6), 126.4 (C-1), 127.2 (C-3), 141.2 (C-4а), 163.9 (C-9). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 37.78 (м, АВ система, 2F, CF<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 274.7,  $\Delta_{AB}$  = 0.75), 85.13 (с, 3F, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 351.1130 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 351.1126. Найдено, %: C, 51.27; H, 4.31; N, 7.98. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 51.43; H, 4.32; N, 8.00.

### 3.10 Синтез буган-1,4-диаминиум бис(1,1,1-трифтор-4-этокси-4-оксобут-2-ен-2-олата) 2.22

К раствору ТФАУЭ **2.1a** (0.552 г, 3 ммоль) и ацетона **2.2a** (0.174 г, 3 ммоль) в 1,4-диоксане (или этаноле) (15 мл) добавляли 1,4-диаминобутан **2.16d** (0.264 г, 3 ммоль) и

реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре (25 °С). Образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

Выход в 1,4-диоксане 0.575 г (84%), выход в этаноле 0.527 г (77%), белый порошок, т.пл. 174–175 °С. ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2993–2783 (C–H), 2554–2552 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1688 (C=O), 1594 (N–H), 1209–1034 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.11 (т, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ), 1.59 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.78 (уш.т, 2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ), 3.89 (к, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ), 4.55 (с, 1H, CH), 8.05 (уш.с, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 88.47 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C, 41.97; H, 5.72; N, 6.07.  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: C, 42.11; H, 5.74; N, 6.14.

### 3.11 Синтез бис-аминоциклогексенонов 2.23а–с (общая методика)

К смеси альдоля **2.4a** (0.969 г, 4 ммоль) и цеолитного катализатора (молекулярные сита  $3\text{\AA}$  (1000 мг) в безводном этаноле (5 мл) добавляли соответствующий амин **2.16a–d** (2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8–10 дней при комнатной температуре (25 °С). После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ ) реакционную смесь отфильтровывали от цеолитного катализатора. Растворитель упаривали, остаток промывали диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из этанола.

**3,3'-(Бутан-1,4-диилдимино)бис(5-гидрокси-5-трифторметилциклогекс-2-ен-1-он) (2.23a)**. Выход 0.693 г (78%), светло-бежевый порошок, т.пл. 258–261 °С. ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3225 (N–H, O–H), 3050–2876 (C–H), 1596 (C=O), 1169–1104 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.55–1.61 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.26 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 2.47 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 2.48 (д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ , перекрывается ДМСО), 2.71 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 2.98–3.05 (м, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.92 (с, 1H, H-2), 6.24 (с, 1H, OH), 7.21 (уш.т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.3 (C-4), 40.9 (C-6), 41.9 ( $\text{NCH}_2$ ), 72.3 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 28.1$ ), 93.5 (C-2), 125.8 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.6$ ), 159.4 (C-3), 189.1 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.37 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  445.1550 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$   $m/z$  445.1557. Найдено, %: C, 47.93; H, 5.02; N, 6.32.  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C, 48.68; H, 4.99; N, 6.30.

**3,3'-(Гексан-1,6-диилдимино)бис(5-гидрокси-5-трифторметилциклогекс-2-ен-1-он) (2.23b)**. Выход 0.595 г (63%), светло-бежевый порошок, т.пл. 219–220 °С. ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3250 (N–H, O–H), 3082–2862 (C–H), 1531 (C=O), 1188–1090 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.31–1.38 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.48–1.55 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.26 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ , 1.9), 2.45 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 2.46–2.50 (м, 1H, H-4B, перекрывается ДМСО), 2.71 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 2.99 (т.д, 2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ ), 4.88 (с, 1H, H-2), 6.22 (с, 1H, OH), 7.19 (уш.т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 26.2, 27.6 (2  $\text{CH}_2$ ), 33.3 (C-4), 40.9 (C-6), 42.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 72.3

(к, C-5,  $^2J_{CF} = 28.1$ ), 93.3 (C-2), 125.8 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 285.6$ ), 159.4 (C-3), 189.0 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 80.37 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 473.1866 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> *m/z* 473.1870. Найдено, %: С, 49.01; Н, 5.37; N, 6.02. C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 50.85; Н, 5.55; N, 5.93.

**3,3'-(Октан-1,8-диилдимино)бис(5-гидрокси-5-трифторметилциклогекс-2-ен-1-он) (2.23с).** Выход 0.570 г (57%), светло-бежевый порошок, т.пл. 215–216 °С. ИК спектр диффузного отражения, ν, см<sup>-1</sup>: 3263 (N–H, O–H), 3084–2859 (C–H), 1583 (C=O), 1166–1099 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.26–1.36 (м, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 1.48–1.54 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.25 (уш.д, 1H, H-6B,  $^2J_{HH} = 16.2$ ), 2.46 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{HH} = 16.2$ ), 2.47–2.50 (м, 1H, H-4B, перекрывается ДМСО), 2.70 (д, 1H, H-4A,  $^2J_{HH} = 16.2$ ), 2.98 (т.д, 2H, NCH<sub>2</sub>,  $^3J_{HH} = 6.9$ , 5.2), 4.87 (с, 1H, H-2), 6.22 (с, 1H, OH), 7.19 (уш.т, 1H, NH,  $^3J_{HH} = 5.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 26.5, 27.6 и 28.7 (3 CH<sub>2</sub>), 33.3 (C-4), 40.9 (C-6), 42.3 (NCH<sub>2</sub>), 72.3 (к, C-5,  $^2J_{CF} = 28.1$ ), 93.3 (C-2), 125.8 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 285.4$ ), 159.4 (C-3), 189.0 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 80.36 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 501.2190 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 501.2183. Найдено, %: С, 52.53; Н, 5.88; N, 5.85. C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 52.80; Н, 6.04; N, 5.60.

### 3.12 Синтез гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-онов 2.25а–*i* и гексагидропиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-онов 2.26а–*g* (общая методика)

**Метод А:** К раствору соответствующих 3-оксоэфира **2.1а,с,е** (5 ммоль) и метилкетона (**2.2а–d** (5 ммоль) для **2.25** и **2.2а–с,ф** (5 ммоль) для **2.26**) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли соответствующий аминоспирт **2.24а–d** (5 ммоль).

**Метод Б:** К раствору соответствующих 3-оксоэфира **2.1а,с,е** (5 ммоль) и метилкетона **2.2а–с** (5 ммоль) в безводном этаноле (5 мл) добавляли соответствующий аминоспирт **2.24а,d** (5 ммоль).

**Метод В:** К смеси соответствующего альдоля **2.4а,б** (5 ммоль) и цеолитного катализатора (молекулярные сита 3Å (1000 мг)) в безводном этаноле (5 мл) добавляли аминоэтанол **2.24а** (0.305 г, 5 ммоль).

Во всех случаях реакционную смесь перемешивали в течение 3–12 дней при комнатной температуре (25 °С). После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ ) растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией в соответствующем элюенте (этилацетат, хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)) или перекристаллизовывали из соответствующего растворителя (ацетонитрил, диэтиловый эфир, бензол).

**(7R\*,8aR\*)-7-Гидрокси-8а-метил-7-(трифторметил)гексагидрооксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-он (2.25а<sup>транс</sup>).** Выход по методу А 0.909 г (76%), выход по методу Б 0.263 г (22%),



выход по методу В 0.215 г (18%), белый порошок, т.пл. 135–138 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3319 (О–Н), 2978–2906 (С–Н), 1627 (С=О), 1188–1136 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.48 (с, 3H, Me), 1.84 (д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ ), 2.32 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ ), 2.60 (м, АВ система, 2H, H-6,  $J_{\text{AB}} = 17.8$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.05$ ), 3.32–3.37 (м, 1H, H-3B), 3.86–3.93 (м, 2H, H-3A, H-2B), 3.96–4.01 (м, 1H, H-2A), 6.54 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 24.6 (Me), 37.4 (C-6), 38.7 (C-8), 41.6 (C-3), 62.0 (C-2), 70.5 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.6$ ), 90.9 (C-8a), 125.7 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.1$ ), 163.5 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.73 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  240.0846  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  240.0842. Найдено, %: С, 44.96; Н, 5.25; N, 5.64.  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С, 45.19; Н, 5.06; N, 5.86.

**Кристаллографические данные для 2.25a<sup>транс</sup>** (из ацетонитрила).  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ ,  $M = 239.20$ , монокристаллы триклинные, пространственная группа P1,  $a = 6.7761(9)$  Å,  $b = 8.524(2)$  Å,  $c = 9.6584(13)$  Å,  $\alpha = 71.996(16)^\circ$ ,  $\beta = 83.388(11)^\circ$ ,  $\gamma = 77.255(15)^\circ$ ,  $V = 516.80(16)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.537$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.148$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 248$ . Общее число отражений 2811, число независимых отражений 2097 ( $R_{\text{int}} = 0.0391$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1376,  $R_1 = 0.0725$ ,  $wR_2 = 0.1834$  и GOOF = 1.061. Полные кристаллографические параметры соединения **2.25a<sup>транс</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1974189).

**(7R\*,8aS\*)-7-Гидрокси-8a-метил-7-(трифторметил)гексагидрооксазоло[3,2-a]-пиридин-5-он(2.25a<sup>цис</sup>)**. Выход по методу Б 0.323 г (27%), выход по методу В 0.239 г (20%), белый порошок, т.пл. 168–170 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3214 (О–Н), 3002, 2907 (С–Н), 1658 (С=О), 1187–1120 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.38 (с, 3H, Me), 2.19 (д.д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ ), 2.30 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 14.8$ ), 2.34 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ ), 2.76 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 14.9$ ), 3.32–3.39 (м, 1H, H-3B), 3.83–3.88 (м, 2H, H-3A, H-2B), 3.91–3.97 (м, 1H, H-2A), 6.33 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 26.4 (Me), 37.2 (C-6), 40.2 (C-8), 41.8 (C-3), 62.1 (C-2), 70.9 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 29.0$ ), 90.5 (C-8a), 125.6 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.2$ ), 163.9 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.78 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  240.0846  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  240.0842. Найдено, %: С, 44.96; Н, 5.25; N, 5.64.  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С, 45.19; Н, 5.06; N, 5.86.

**Кристаллографические данные для 2.25a<sup>цис</sup>** (из этанола).  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ ,  $M = 239.20$ , монокристаллы триклинные, пространственная группа P1,  $a = 5.4380(4)$  Å,  $b = 8.7029(7)$  Å,  $c = 11.3063(13)$  Å,  $\alpha = 91.645(8)^\circ$ ,  $\beta = 101.072(8)^\circ$ ,  $\gamma = 91.818(7)^\circ$ ,  $V = 524.53(9)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.514$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.146$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 248$ . Общее число отражений 4592, число независимых отражений 2796 ( $R_{\text{int}} = 0.0177$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1997,  $R_1 = 0.0531$ ,  $wR_2$

= 0.1421 и GOOF = 1.009. Полные кристаллографические параметры соединения **2.25a<sup>trans</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1974190).

**(7R\*,8aR\*)-7-Гидрокси-8a-этил-7-(трифторметил)гексагидрооксазоло[3,2-a]-пиридин-5-он (2.25b<sup>trans</sup>)**. Выход по методу А 0.810 г (64%), выход по методу Б 0.291 г (27%), выход по методу В 0.265 г (21%), белый порошок, т.пл. 94–96 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3216 (О–Н), 2986, 2895 (С–Н), 1632 (С=О), 1192–1109 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.87 (т, 3H, Me<sup>Et</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ), 1.68 (д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ ), 1.74–1.90 (м, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Et</sup>), 2.37 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ ), 2.61 (с, 2H, H-6), 3.27–3.33 (м, 1H, H-3B, перекрывается H<sub>2</sub>O), 3.84–3.99 (м, 3H, H-2A, H-2B, H-3A), 6.52 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.9 (Me<sup>Et</sup>), 28.6 (CH<sub>2</sub><sup>Et</sup>), 35.8 (C-6), 37.9 (C-8), 42.4 (C-3), 62.3 (C-2), 70.4 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.6$ ), 93.2 (C-8a), 125.9 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.9$ ), 163.9 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.75 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  254.1002 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  254.0999. Найдено, %: C, 46.85; H, 5.72; N, 5.31. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 47.43; H, 5.57; N, 5.53.

**(7R\*,8aS\*)-7-Гидрокси-8a-этил-7-(трифторметил)гексагидрооксазоло[3,2-a]-пиридин-5-он (2.25b<sup>trans</sup>) (с примесью 2.25b<sup>trans</sup> 60%)**. Выход по методу Б 0.329 г (26%), бесцветное масло (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3308 (О–Н), 2979, 2898 (С–Н), 1665 (С=О), 1193–1122 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.82 (т, 3H, Me<sup>Et</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ), 1.57–1.73 (м, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Et</sup>), 2.09 (д.д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 15.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ ), 2.26 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.0$ ), 2.34 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ ), 2.67 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ ), 3.27–3.33 (м, 1H, H-3B, перекрывается H<sub>2</sub>O), 3.76–3.99 (м, 3H, H-2A, H-2B, H-3A), 6.34 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.82 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  254.1004 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  254.0999.

**(7R\*,8aR\*)-8a-Бутил-7-гидрокси-7-(трифторметил)гексагидрооксазоло[3,2-a]-пиридин-5-он (2.25c<sup>trans</sup>)**. Выход по методу А 0.942 г (67%), выход по методу Б 0.281 г (20%), белый порошок, т.пл. 96–98 °С (элюент – хлороформ). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3387 (О–Н), 2954–2874 (С–Н), 1641 (С=О), 1182–1120 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.88 (т, 3H, Me<sup>Bu</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 1.20–1.40 (м, 4H, 2 CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 1.70 (д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.8$ ), 1.75–1.88 (м, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 2.37 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.8$ ), 2.61 (с, 2H, H-6), 3.27–3.33 (м, 1H, H-3B), 3.83–3.90 (м, 2H, H-2B, H-3A), 3.93–3.98 (м, H, H-2A), 6.52 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.9 (Me<sup>Bu</sup>), 25.3 и 22.1 (2 CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 35.5 (CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 36.5 (C-8), 37.9 (C-6), 42.4 (C-3), 62.4 (C-2), 70.3 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.6$ ), 92.9 (C-8a), 125.9 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.9$ ), 163.8 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.75 (с, CF<sub>3</sub>).

Масс-спектр: найдено  $m/z$  282.1316  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{12}H_{19}F_3NO_3$   $m/z$  282.1312. Найдено, %: С, 51.31; Н, 6.44; N, 4.95.  $C_{12}H_{18}F_3NO_3$ . Вычислено, %: С, 51.24; Н, 6.45; N, 4.98.

**(7R\*,8aS\*)-8a-Бутил-7-гидрокси-7-(трифторметил)гексагидрооксазоло[3,2-a]-пиридин-5-он (2.25c<sup>мис</sup>)**. Выход по методу Б 0.436 г (31%), белый порошок, т.пл. 142–144 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3227 (О–Н), 2967–2872 (С–Н), 1657 (С=О), 1173–1121 (С–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 0.87 (т, 3Н, Me<sup>Bu</sup>,  $^3J_{HH} = 7.0$ ), 1.15–1.35 (м, 4Н, 2 CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 1.58–1.70 (м, 2Н, CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 2.11 (д.д, 1Н, Н-8В,  $^2J_{HH} = 14.9$ ,  $^4J_{HH} = 2.4$ ), 2.27 (д, 1Н, Н-8А,  $^2J_{HH} = 14.9$ ), 2.34 (д.д, 1Н, Н-6В,  $^2J_{HH} = 14.9$ ,  $^4J_{HH} = 2.4$ ), 2.68 (д, 1Н, Н-6А,  $^2J_{HH} = 14.9$ ), 3.27–3.32 (м, 1Н, Н-3В), 3.77–3.82 (м, 1Н, Н-2В), 3.88–3.96 (м, 2Н, Н-2А, Н-3А), 6.34 (с, 1Н, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 13.9 (Me<sup>Bu</sup>), 25.1 и 22.0 (2 CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 37.2 (С-6), 37.3 (С-8), 37.9 (CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 42.2 (С-3), 61.9 (С-2), 71.9 (к, С-7,  $^2J_{CF} = 28.9$ ), 92.5 (С-8а), 125.6 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 285.6$ ), 164.3 (С-5). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.84 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  282.1316  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{12}H_{19}F_3NO_3$   $m/z$  282.1312. Найдено, %: С, 51.22; Н, 6.43; N, 4.98.  $C_{12}H_{18}F_3NO_3$ . Вычислено, %: С, 51.24; Н, 6.45; N, 4.98.

**Кристаллографические данные для 2.25c<sup>мис</sup>** (из ацетонитрила).  $C_{12}H_{18}F_3NO_3$ ,  $M = 281.27$ , монокристаллы моноклинные, пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $a = 15.0946(13)$  Å,  $b = 5.4272(4)$  Å,  $c = 17.3979(11)$  Å,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 102.473(7)^\circ$ ,  $V = 1391.62(18)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{выч} = 1.343$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(MoK\alpha) = 0.121$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 592$ . Общее число отражений 9912, число независимых отражений 3771 ( $R_{int} = 0.0380$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  2064,  $R_1 = 0.0577$ ,  $wR_2 = 0.1586$  и  $GOOF = 1.020$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.25c<sup>мис</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1974192).

**(7R\*,8aS\*)-7-Гидрокси-8a-(пропан-2-ил)-7-(трифторметил)гексагидро-5H-[1,3]-оксазоло[3,2-a]пиридин-5-он (2.25d<sup>гранс</sup>)**. Выход по методу А 0.387 г (29%), белый порошок, т.пл. 124–126 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3268 (О–Н), 2960–2900, (С–Н), 1627 (С=О), 1160–1119 (С–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 0.84 (д, 3Н, Me,  $^3J_{HH} = 6.9$ ), 0.97 (д, 3Н, Me,  $^3J_{HH} = 6.9$ ), 1.78 (д, 1Н, Н-8В,  $^2J_{HH} = 14.5$ ), 2.21 (м, 1Н, Н-1'), 2.36 (д.д, 1Н, Н-8А,  $^2J_{HH} = 14.5$ ,  $^4J_{HH} = 2.2$ ), 2.61 (с, 2Н, Н-6), 3.14–3.20 (м, 1Н, Н-3В), 3.68–3.71 (м, 1Н, Н-3А), 3.98–4.03 (м, 2Н, Н-2), 6.53 (с, 1Н, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 15.9, 16.9 (2 Me), 33.5 (С-6), 36.9 (С-8), 38.7 (С-1'), 43.7 (С-3), 63.1 (С-2), 69.8 (к, С-7,  $^2J_{CF} = 29.4$ ), 95.4 (С-8а), 126.1 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 286.1$ ), 164.6 (С-5). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.13 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  268.1154  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{11}H_{16}F_3NO_3$   $m/z$  268.1155.

**(7R\*,8aS\*)-7-Гидрокси-8a-(пропан-2-ил)-7-(трифторметил)гексагидро-5H-[1,3]-оксазоло[3,2-a]пиридин-5-он (2.25d<sup>мис</sup>)**. Выход по методу А 0.775 г (58%), белый порошок,

т.пл. 139–141 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3288 (О–Н), 2966–2900 (С–Н), 1640 (С=О), 1177–1080 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.82 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ ), 0.87 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ ), 1.98–2.06 (м, 2H, H-8B, H-1'), 2.17 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ ), 2.36 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ ), 2.52 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.2$ , перекрывается ДМСО), 3.25–3.31 (м, 1H, H-3B), 3.73–3.77 (м, 1H, H-3A), 3.87–3.91 (м, 1H, H-2B), 4.04–4.08 (м, 1H, H-2A), 6.35 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 15.6, 16.6 (2 Me), 31.7 (C-1'), 33.9 (C-6), 37.1 (C-8), 42.1 (C-3), 61.5 (C-2), 70.9 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.5$ ), 95.1 (C-8a), 125.6 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.7$ ), 164.9 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.85 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  268.1157  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  268.1155.

**(7R\*,8aS\*)-7-Гидрокси-8a-фенил-7-(трифторметил)гексагидрооксазоло[3,2-a]-пиридин-5-он (2.25e<sup>мме</sup>)**. Выход по методу А 0.889 г (59%), выход по методу Б 0.798 г (53%), белый порошок, т.пл. 123–125 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3145 (О–Н), 2961–2839 (С–Н), 1646 (С=О), 1174–1132 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.28 (д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 15.0$ ), 2.47 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ ), 2.64 (д.д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ ), 2.80 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ ), 3.04 (д.д.д, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ ), 3.48 (т.д, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 8.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ), 3.92 (т.д, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 8.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ ), 4.07 (д.д.д, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ), 6.54 (с, 1H, OH), 7.33–7.44 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 37.6 (C-6), 39.9 (C-8), 42.1 (C-3), 61.9 (C-2), 71.2 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.9$ ), 93.3 (C-8a), 124.8 (Co), 125.3 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.9$ ), 128.3 (Cp), 128.8 (Cm), 142.6 (Ci), 165.7 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 80.65 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  302.1000  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  302.0999. Найдено, %: С, 54.79; Н, 4.58; N, 4.70.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С, 55.82; Н, 4.68; N, 4.65.

**(7R\*,8aR\*)-7-Гидрокси-8a-метил-7-(дифторметил)гексагидрооксазоло[3,2-a]-пиридин-5-он (2.25f<sup>гранс</sup>)**. Выход по методу А 0.597 г (54%), белый порошок, т.пл. 95–98 °С (диэтиловый эфир). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3360 (О–Н), 2990–2896 (С–Н), 1625 (С=О), 1169–1038 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.47 (с, 3H, Me), 1.72 (д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ ), 2.16 (д.д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ ), 2.43 (м, АВ система, 2H, H-6,  $J_{\text{AB}} = 17.7$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.08$ ), 3.30–3.35 (м, 1H, H-3B, перекрывается  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3.85–3.91 (м, 2H, H-3A, H-2B), 3.94–3.99 (м, 1H, H-2A), 5.79 (с, 1H, OH), 5.81 (т, 1H,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^2J_{\text{HF}} = 56.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 24.6 (Me), 37.4 (C-6), 38.7 (C-8), 41.5 (C-3), 61.8 (C-2), 69.6 (т, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 21.1$ ), 91.2 (C-8a), 116.6 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 246.9$ ), 164.4 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 30.21 (м, АВ система, 2F,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $J_{\text{AB}} = 249.6$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.71$ ,  $^2J_{\text{FH}} = 56.1$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  222.0936  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_3$   $m/z$

222.0936. Найдено, %: С, 48.98; Н, 6.03; N, 6.19.  $C_9H_{13}F_2NO_3$ . Вычислено, %: С, 48.87; Н, 5.92; N, 6.33.

**(7R\*,8aR\*)-7-Гидрокси-8a-метил-7-(пентафторэтил)гексагидрооксазоло[3,2-a]-пиридин-5-он (2.25g<sup>транс</sup>)**. Выход по методу А 0.564 г (39%), белый порошок, т.пл. 128–130 °С (диэтиловый эфир). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3307 (О–Н), 2990–2914 (С–Н), 1632 (C=O), 1209–1124 (С–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.49 (с, 3H, Me), 1.86 (д, 1H, H-8B,  $^2J_{HH} = 13.4$ ), 2.39 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{HH} = 13.4$ ), 2.66 (м, АВ система, 2H, H-6,  $J_{AB} = 17.7$ ,  $\Delta_{AB} = 0.07$ ), 3.32–3.37 (м, 1H, H-3B, перекрывается  $H_2O$ ), 3.88–4.02 (м, 3H, H-2A, H-2B, H-3A), 6.67 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 24.7 (Me), 37.5 (C-6), 38.5 (C-8), 41.5 (C-3), 61.9 (C-2), 71.6 (т, C-7,  $^2J_{CF} = 23.2$ ), 90.8 (C-8a), 114.1 (т.к,  $CF_2$ ,  $^1J_{CF} = 262.2$ ,  $^2J_{CF} = 33.8$ ), 119.1 (к.т,  $CF_3$ ,  $^1J_{CF} = 288.2$ ,  $^2J_{CF} = 36.8$ ), 163.4 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 38.48 (м, АВ система, 2F,  $CF_2$ ,  $J_{AB} = 273.1$ ,  $\Delta_{AB} = 0.67$ ), 85.35 (с, 3F,  $CF_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  290.0805  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_9H_{14}F_2NO_3$   $m/z$  290.0810. Найдено, %: С, 41.51; Н, 4.02; N, 4.95.  $C_{10}H_{12}F_5NO_3$ . Вычислено, %: С, 41.53; Н, 4.18; N, 4.84.

**(7R\*,8aR\*)-7-Гидрокси-8a-метил-7-(пентафторэтил)гексагидрооксазоло[3,2-a]-пиридин-5-он (2.25g<sup>мисс</sup>) (с примесью 2.25g<sup>транс</sup> 60%)**. Выход по методу Б 0.217 г (15%), белый порошок, т.пл. 103–107 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3308 (О–Н), 2989–2914 (С–Н), 1656, 1634 (C=O), 1211–1124 (С–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.39 (с, 3H, Me), 2.25 (уш.д, 1H, H-8B,  $^2J_{HH} = 14.7$ ), 2.35 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{HH} = 14.7$ ), 2.44 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{HH} = 14.9$ ,  $^4J_{HH} = 2.2$ ), 2.79 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{HH} = 14.9$ ), 3.31–3.38 (м, 1H, H-2B, перекрывается  $H_2O$ ), 3.82–4.02 (м, 3H, H-2A, H-2B, H-3A), 6.46 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 39.26 (м, АВ система, 2F,  $CF_2$ ,  $J_{AB} = 273.8$ ,  $\Delta_{AB} = 1.01$ ), 85.15 (с, 3F,  $CF_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  290.0808  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_9H_{14}F_2NO_3$   $m/z$  290.0810. Найдено, %: С, 41.41; Н, 4.17; N, 4.83.  $C_{10}H_{12}F_5NO_3$ . Вычислено, %: С, 41.53; Н, 4.18; N, 4.84.

**(3R\*,7R\*,8aS\*)-7-Гидрокси-3,8a-диметил-7-(трифторметил)гексагидро-5H-[1,3]-оксазоло[3,2-a]пиридин-5-он (2.25h<sup>мисс,мисс</sup>)**. Выход по методу А 0.430 г (34%), белый порошок, т.пл. 168–170 °С (элюент – этилацетат). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3254 (О–Н), 2993–2898 (С–Н), 1658 (C=O), 1189–1107 (С–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.27 (д, 3H, Me- $C^3$ ,  $^4J_{HH} = 6.2$ ), 1.44 (с, 3H, Me), 2.09 (уш.д, 1H, H-8B,  $^2J_{HH} = 14.9$ ), 2.29–2.33 (м, 2H, H-6B, H-8A), 2.78 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{HH} = 14.7$ ), 3.58–3.65 (м, 1H, H-2B), 4.05–4.12 (м, 2H, H-2A, H-3), 6.34 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 19.1 (Me- $C^3$ ), 27.4 (Me), 37.6 (C-6), 41.7 (C-8), 50.9 (C-3), 68.9 (C-2), 70.9 (к, C-7,  $^2J_{CF} = 29.3$ ), 91.2 (C-8a), 125.6 (к,  $CF_3$ ,  $^1J_{CF} = 285.1$ ), 164.2 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ,

м.д.): 80.79 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  254.0998 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  254.0999. Найдено, %: С, 46.86; Н, 5.44; N, 5.50. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 47.43; Н, 5.57; N, 5.53.

**(3S\*,7R\*,8aR\*)-7-Гидрокси-3,8a-диметил-7-(трифторметил)гексагидро-5H-[1,3]-оксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-он (2.25h<sup>транс,цис</sup>)**. Выход по методу А 0.355 г (28%), белый порошок, т.пл. 110–113 °С (элюент – этилацетат). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3227 (О–Н), 2989–2903 (С–Н), 1629 (С=О), 1171–1103 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.26 (д, 3H, Me-C<sup>3</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2), 1.54 (с, 3H, Me), 1.79 (д, 1H, H-8B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.6), 2.27 (д, 1H, H-8A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.6), 2.60 (м, АВ система, 2H, H-6, J<sub>AB</sub> = 17.7,  $\Delta_{AB}$  = 0.06), 3.60–3.69 (м, 1H, H-2B), 4.08–4.15 (м, 2H, H-2A, H-3), 6.54 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 19.0 (Me-C<sup>3</sup>), 27.6 (Me), 37.9 (C-6), 40.0 (C-8, перекрывается ДМСО), 50.9 (C-3), 68.6 (C-2), 70.4 (к, C-7, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 28.6), 91.6 (C-8a), 125.8 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 285.9), 164.2 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 79.60 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  254.0996 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  254.0999. Найдено, %: С, 47.28; Н, 5.54; N, 5.53. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 47.43; Н, 5.57; N, 5.53.

**(2R\*,7R\*,8aR\*)-7-Гидрокси-2-(гидроксиметил)-8a-метил-7-(трифторметил)гексагидро-5H-[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридин-5-он (2.25i<sup>транс,транс</sup>)**. Выход по методу А 0.390 г (29%), выход по методу Б 0.323 г (24%), белый порошок, т.пл. 175–176 °С (элюент – этилацетат). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3264, 3176 (О–Н), 2994, 2939, 2874 (С–Н), 1620 (С=О), 1170–1122 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.51 (с, 3H, Me), 1.91 (д, 1H, H-8B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3), 2.30 (уш.д, 1H, H-8A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.3), 2.56 (м, АВ система, 2H, H-6, J<sub>AB</sub> = 17.9,  $\Delta_{AB}$  = 0.04), 3.38 (д.д, 2H, H-1', <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.7), 3.40 (д.д, 1H, H-3B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8), 3.76 (д.д, 1H, H-3A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5), 4.25 (д.д.т, 1H, H-2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.7), 4.78 (т, 1H, OH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7), 6.51 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 25.2 (Me), 37.1 (C-6), 38.6 (C-8), 43.5 (C-3), 62.1 (C-1'), 70.6 (к, C-7, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 28.5), 74.4 (C-2), 91.5 (C-8a), 125.6 (к, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 285.9), 163.2 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 79.72 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  270.094 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>  $m/z$  270.0948. Найдено, %: С, 44.54; Н, 5.13; N, 5.24. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 44.61; Н, 5.24; N, 5.20.

**Кристаллографические данные для 2.25i<sup>транс,транс</sup>** (из ацетонитрила). C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>, M = 269.22, монокристаллы орторомбические, пространственная группа Pbc<sub>a</sub>,  $a = 13.0385(18)$  Å,  $b = 10.2262(13)$  Å,  $c = 17.446(3)$  Å,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ,  $V = 2326.1(6)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 8$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.537$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.147$  см<sup>-1</sup>, F(000) = 1120. Общее число отражений 7765, число независимых отражений 3138 ( $R_{\text{int}} = 0.0625$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1341,  $R_1 = 0.0652$ ,  $wR_2 = 0.1617$  и

GOOF = 1.000. Полные кристаллографические параметры соединения **2.25i<sup>транс,транс</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1974188).

**(2S\*,7R\*,8aS\*)-7-Гидрокси-2-(гидроксиметил)-8а-метил-7-(трифторметил)гексагидро-5H-[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридин-5-он (2.25i<sup>чист,транс</sup>)**. Выход по методу А 0.175 г (13%), выход по методу Б 0.215 г (16%), белый порошок, т.пл. 155–157 °С (элюент – этилацетат). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3453, 3181 (О–Н), 2999–2874 (С–Н), 1636 (С=О), 1186–1170 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.41 (с, 3H, Me), 2.26 (м, АВ система, 2H, Н-8,  $J_{AB} = 14.8$ ,  $\Delta_{AB} = 0.04$ ,  $^4J_{HH} = 2.2$ ), 2.35 (д.д, 1H, Н-6В,  $^2J_{HH} = 15.0$ ,  $^4J_{HH} = 2.2$ ), 2.75 (д, 1H, Н-6А,  $^2J_{HH} = 15.0$ ), 3.33–3.40 (м, 2H, Н-1'), 3.44 (д.д, 1H, Н-3В,  $^2J_{HH} = 11.3$ ,  $^3J_{HH} = 7.7$ ), 3.79 (д.д, 1H, Н-3А,  $^2J_{HH} = 11.3$ ,  $^3J_{HH} = 5.0$ ), 4.18 (д.к, 1H, Н-2,  $^3J_{HH} = 7.7$ ,  $^3J_{HH} = 5.0$ ), 4.70 (т, 1H, ОН,  $^3J_{HH} = 5.6$ ), 6.28 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 26.9 (Me), 37.2 (С-6), 39.1 (С-8, перекрывается ДМСО), 43.7 (С-3), 62.3 (С-1'), 71.1 (к, С-7,  $^2J_{CF} = 28.9$ ), 74.2 (С-2), 91.2 (С-8а), 125.5 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 285.1$ ), 164.1 (С-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 80.72 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  270.0946 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>  $m/z$  270.0948. Найдено, %: С, 44.48; Н, 5.22; N, 5.19. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 44.61; Н, 5.24; N, 5.20.

**(8R\*,9aR\*)-8-Гидрокси-9а-метил-8-(трифторметил)гексагидро-2H,6H-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-он (2.26a<sup>транс</sup>)**. Выход по методу А 0.696 г (55%), белый порошок, т.пл. 177–179 °С (бензол). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3175 (О–Н), 3012–2941 (С–Н), 1635, 1615 (С=О), 1166–1074 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.54–1.66 (м, 2H, Н-3), 1.72 (с, 3H, Me), 1.94 (д, 1H, Н-9В,  $^2J_{HH} = 13.7$ ), 2.18 (д.д, 1H, Н-9А,  $^2J_{HH} = 13.7$ ,  $^4J_{HH} = 3.2$ ), 2.48 (д.д, 1H, Н-7В,  $^2J_{HH} = 17.0$ ,  $^4J_{HH} = 3.2$ , перекрывается ДМСО), 2.70 (д, 1H, Н-7А,  $^2J_{HH} = 17.0$ ), 3.00 (д.д.д, 1H, Н-4В,  $^2J_{HH} = 13.5$ ,  $^3J_{HH} = 11.7$ ,  $^4J_{HH} = 4.0$ ), 3.68 (д.м, 1H, Н-2В,  $^2J_{HH} = 11.7$ ), 3.99 (т.д, 1H, Н-2А,  $^2J_{HH} = 11.7$ ,  $^4J_{HH} = 4.0$ ), 4.46 (д.м, 1H, Н-4А,  $^2J_{HH} = 13.5$ ), 6.47 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 25.2 (С-3), 34.1 (С-4), 37.1 (С-7), 39.4 (С-9), 58.8 (С-2), 69.4 (к, С-8,  $^2J_{CF} = 28.5$ ), 85.3 (С-9а), 125.3 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 286.0$ ), 163.4 (С-6). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 79.76 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  254.0998 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  254.0999.

**Кристаллографические данные для 2.26a<sup>транс</sup>** (из ацетонитрила). C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, M = 253.22, монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2<sub>1</sub>/n,  $a = 11.2813(15)$  Å,  $b = 5.7582(6)$  Å,  $c = 18.5460(18)$  Å,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 106.436(12)^\circ$ ,  $V = 1155.5(2)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.456$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.137$  см<sup>-1</sup>, F(000) = 528. Общее число отражений 6484, число независимых отражений 2837 ( $R_{\text{int}} = 0.0556$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1281,  $R_1 = 0.0563$ ,  $wR_2 = 0.1291$  и GOOF = 1.002. Полные кристаллографические параметры соединения **2.26a<sup>транс</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1974187).

**(8R\*,9aR\*)-8-Гидрокси-9a-этил-8-(трифторметил)гексагидро-2H,6H-пиридо[2,1-b][1,3]оксазин-6-он (2.26b<sup>транс</sup>)**. Выход по методу А 0.775 г (58%), белый порошок, т.пл. 144–145 °С (диэтиловый эфир). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3223 (О–Н), 2986–2928 (С–Н), 1630 (С=О), 1165–1108 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.83 (т, 3H, Me<sup>Et</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ), 1.52–1.65 (м, 2H, H-3), 1.69 (д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.1$ ), 1.93 (д.к, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Et</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 14.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ), 2.28 (д.д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 14.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.8$ ), 2.47–2.55 (м, 2H, H-2A, H-7B, перекрывается ДМСО), 2.71 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ ), 3.06 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.6$ ), 3.65 (д.м, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 11.9$ ), 3.81 (т.д, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 11.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.6$ ), 4.46 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ ), 6.42 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.4 (Me<sup>Et</sup>), 23.7 (C-1'), 24.7 (C-3), 33.9 (C-4), 37.4 (C-9), 58.6 (C-2), 69.3 (к, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 28.5$ ), 87.4 (C-9a), 125.4 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 286.2$ ), 163.9 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 79.98 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  274.1239 [M + Li]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>LiNO<sub>3</sub>  $m/z$  274.1237. Найдено, %: С, 49.29; Н, 6.01; N, 5.22. C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 49.44; Н, 6.03; N, 5.24.

**(8R\*,9aR\*)-9a-Бутил-8-гидрокси-8-(трифторметил)гексагидро-2H,6H-пиридо[2,1-b][1,3]оксазин-6-он (2.26c<sup>транс</sup>)**. Выход по методу А 0.915 г (62%), белый порошок, т.пл. 109–111 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3279 (О–Н), 2955–2874 (С–Н), 1636 (С=О), 1167–1074 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.91 (т, 3H, Me<sup>Bu</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ), 1.13–1.38 (м, 4H, 2 CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 1.53–1.65 (м, 2H, H-3), 1.72 (д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ ), 1.93 (д.д.д, 1H, H-1'B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 2.29 (д.д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 14.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ ), 2.39–2.45 (м, 1H, H-1'A), 2.51 (д.д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ , перекрывается ДМСО), 2.70 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.2$ ), 3.03–3.09 (м, 1H, H-4B), 3.65 (д.м, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 11.7$ ), 3.82 (т.д, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 11.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 4.45 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ ), 6.41 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.9 (Me<sup>Bu</sup>), 22.1 (CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 24.7 (C-3), 24.9 (CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 30.8 (CH<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 33.9 (C-4), 35.1 (C-9), 37.4 (C-7), 58.7 (C-2), 69.3 (к, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 28.6$ ), 87.1 (C-9a), 125.4 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.9$ ), 163.8 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 80.00 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  296.1466 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  296.1468. Найдено, %: С, 52.87; Н, 6.81; N, 4.79. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 52.88; Н, 6.83; N, 4.74.

**(8R\*,9aS\*)-8-Гидрокси-9a-фенил-8-(трифторметил)гексагидро-2H,6H-пиридо[2,1-b][1,3]оксазин-6-он (2.26d<sup>транс</sup>)**. Выход по методу А 0.725 г (46%), белый порошок, т.пл. 162–164 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3333 (О–Н), 2936–2881 (С–Н), 1640 (С=О), 1165–1066 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.36 (д.м, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ ), 1.69 (к.т, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ ), 1.94 (д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 14.6$ ), 2.33 (д.д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 14.6$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.5$ ), 2.54 (д.д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.5$ ),



2.70 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.8$ ), 2.88 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ), 3.74 (т.д, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ ), 3.85 (д.м, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ ), 4.55 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ ), 6.32 (с, 1H, OH), 7.34 (уш.д, 1H, Ho,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ), 7.37 (уш.т, 1H, Hp,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ), 7.48 (уш.т, 2H, Hm,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 24.7 (C-3), 36.9 (C-4), 37.7 (C-7), 42.4 (C-9), 62.1 (C-2), 70.3 (к, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 28.6$ ), 89.4 (C-9a), 125.1 (к, CF $_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.1$ ), 125.9 (Co), 128.1 (Cp), 129.3 (Cm), 141.5 (Ci), 166.2 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.99 (с, CF $_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  316.1160 [M + H] $^+$ ; вычислено для C $_{15}$ H $_{17}$ F $_3$ NO $_3$   $m/z$  316.1155. Найдено, %: C, 56.96; H, 5.10; N, 4.43. C $_{15}$ H $_{16}$ F $_3$ NO $_3$ . Вычислено, %: C, 57.14; H, 5.12; N, 4.44.

**(8R\*,9aR\*)-8-(1,1-Дифторметил)-8-гидрокси-9a-метилгексагидро-2H,6H-пиридо[2,1-b][1,3]оксазин-6-он (2.26e<sup>транс</sup>)**. Выход по методу А 0.364 г (31%), белый порошок, т.пл. 151–153 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3177 (O–H), 2979–2889 (C–H), 1629 (C=O), 1153–1069 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.52–1.64 (м, 2H, H-3), 1.70 (с, 3H, Me), 1.85 (д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.8$ ), 2.03 (д.д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ ), 2.32 (д.д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ ), 2.51 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ , перекрывается ДМСО), 2.99 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 4.2$ ), 3.67 (д.м, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ ), 3.98 (т.д, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.5$ ), 4.46 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ), 5.69 (с, 1H, OH), 5.80 (т, 1H, CF $_2$ H,  $^2J_{\text{HF}} = 55.6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 22.0 (Me), 25.3 (C-3), 34.0 (C-4), 37.4 (C-7), 40.0 (C-9), 58.8 (C-2), 68.5 (т, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 20.9$ ), 85.5 (C-9a), 116.3 (т, CF $_2$ H,  $^1J_{\text{CF}} = 246.3$ ), 164.4 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 29.31 (м, АВ система, 2F, CF $_2$ H,  $J_{\text{AB}} = 276.1$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.7$ ,  $^2J_{\text{FH}} = 55.6$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  236.1094 [M + H] $^+$ ; вычислено для C $_{10}$ H $_{16}$ F $_2$ NO $_3$   $m/z$  236.1093. Найдено, %: C, 50.91; H, 6.41; N, 5.93. C $_{10}$ H $_{15}$ F $_2$ NO $_3$ . Вычислено, %: C, 51.06; H, 6.43; N, 5.95.

**(8R\*,9aR\*)-8-Гидрокси-9a-метил-8-(пентафторэтил)гексагидро-2H,6H-пиридо[2,1-b][1,3]оксазин-6-он (2.26f<sup>транс</sup>)**. Выход по методу А 0.379 г (25%), белый порошок, т.пл. 158–160 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3227 (O–H), 2959–2885 (C–H), 1633 (C=O), 1189–1120 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.56–1.66 (м, 2H, H-3), 1.72 (с, 3H, Me), 1.96 (д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.7$ ), 2.45 (д.д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.1$ ), 2.56 (д.д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ ), 2.75 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ ), 3.01 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 4.1$ ), 3.69 (д.м, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ ), 4.00 (т.д, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.5$ ), 4.46 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ), 6.60 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 22.1 (Me), 25.1 (C-3), 33.9 (C-4), 37.2 (C-7), 39.4 (C-9), 58.7 (C-2), 70.5 (т, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 23.1$ ), 85.2 (C-9a), 113.8 (т.к, CF $_2$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 262.0$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 33.9$ ), 119.1 (к.т, CF $_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 287.3$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 37.5$ ), 163.2 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 38.00 (м, АВ система, 2F, CF $_2$ ,  $J_{\text{AB}} = 273.7$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.61$ ), 85.23 (с, 3F, CF $_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  304.0967

$[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{11}H_{15}F_5NO_3$   $m/z$  304.0967. Найдено, %: С, 43.52; Н, 4.63; N, 4.64.  $C_{11}H_{14}F_5NO_3$ . Вычислено, %: С, 43.57; Н, 4.65; N, 4.62.

### 3.13 Синтез этил-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-(2-оксоциклопентил)бутаноата 2.28a

В виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) загружали смесь ТФАУЭ **2.1a** (0.92 г, 5 ммоль) и циклопентанона **2.27a** (0.42 г, 5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), затем добавляли раствор водного аммиака **2.3a** (0.34 г, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 14 дней. После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}F$ ) растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – гексан).

Смесь диастереомеров **I:II** = 0.68:0.32. Выход 0.536 г (40%), желтое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3374 (O–H), 2983–2889 (C–H), 1725 (C=O), 1162–1109 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.17 (т, 3H, Me<sup>OEt</sup>,  $^3J_{HH} = 7.1$ , диастереомер **I**), 1.18 (т, 3H, Me<sup>OEt</sup>,  $^3J_{HH} = 7.1$ , диастереомер **II**), 1.62–1.73 (м, 1H, H-3'В, диастереомеры **I, II**), 1.89–1.97 (м, 1H, H-3'А, диастереомеры **I, II**), 2.04–2.28 (м, 4H, H-4', H-5', диастереомеры **I, II**), 2.74 (д, 1H, H-2В,  $^3J_{HH} = 15.1$ , диастереомер **II**), 2.82 (д, 1H, H-2В,  $^3J_{HH} = 15.1$ , диастереомер **I**), 2.94 (т, 1H, H-1', диастереомеры **I, II**), 3.02 (д, 1H, H-2А,  $^3J_{HH} = 15.1$ , диастереомер **II**), 3.53 (д.д, 1H, H-2А,  $^3J_{HH} = 15.1$ ,  $^4J_{HH} = 0.8$ , диастереомер **I**), 4.06 (к, 2H, CH<sub>2</sub><sup>OEt</sup>,  $^3J_{HH} = 7.1$ , диастереомеры **I, II**), 6.33 (д, 1H, OH,  $^4J_{HH} = 0.8$ , диастереомер **I**), 6.37 (с, 1H, OH, диастереомер **II**). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 13.87 (Me<sup>OEt</sup>, диастереомер **I**), 13.90 (Me<sup>OEt</sup>, диастереомер **II**), 19.49 (C-4', диастереомер **I**), 19.50 (C-4', диастереомер **II**), 24.94 (д, C-5',  $^4J_{CF} = 1.5$ , диастереомер **I**), 25.41 (д, C-5',  $^4J_{CF} = 1.5$ , диастереомер **II**), 36.82 (C-3', диастереомер **II**), 36.98 (C-3', диастереомер **I**), 38.68 (C-2, диастереомер **II**), 39.17 (C-2, перекрывается ДМСО, диастереомер **I**), 48.56 (C-1', диастереомер **I**), 50.55 (C-1', диастереомер **II**), 60.19 (CH<sub>2</sub><sup>OEt</sup>, диастереомер **I**), 60.27 (CH<sub>2</sub><sup>OEt</sup>, диастереомер **II**), 73.56 (к, C-3,  $^2J_{CF} = 27.7$ , диастереомер **I**), 74.37 (к, C-3,  $^2J_{CF} = 27.7$ , диастереомер **II**), 125.49 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 290.0$ , диастереомер **I**), 125.53 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 290.0$ , диастереомер **II**), 168.67 (C-2', диастереомеры **I, II**), 168.69 (C-1, диастереомеры **I, II**). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 86.23 (с, 3F, CF<sub>3</sub>, диастереомер **I**), 86.41 (с, 3F, CF<sub>3</sub>, диастереомер **II**). Масс-спектр: найдено  $m/z$  269.0996  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{11}H_{16}F_3O_4$   $m/z$  269.0995. Найдено, %: С, 49.80; Н, 5.63.  $C_{11}H_{15}F_3O_4$ . Вычислено, %: С, 49.26; Н, 5.64.

### 3.14 Синтез тетрагидроциклопента[*b*]пиридин-2-она 2.30a–с и тетрагидрохинолин-2-она 2.32a,с (общая методика)

**Метод А:** В виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) загружали смесь ТФАУЭ **2.1a** (5 ммоль) и соответствующего циклокетона **2.27a,b** (5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), затем добавляли ацетат аммония **2.3b** (0.385 г, 5 ммоль) и триэтиламин (0.505 г, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 15–18 ч. После завершения реакции

(контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ ) выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя (ацетонитрил, этанол).

**Метод Б:** В вials с герметичной винтовой крышкой (30 мл) загружали смесь альдоля **2.28** (0.242 г, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), затем добавляли ацетат аммония **2.3b** (0.077 г, 1 ммоль) и триэтиламин (0.101 г, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 15 ч. После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ ), растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ).

**Метод В:** Соответствующий циклопента[*b*]пиридин-2-он **2.29c,d** (1 ммоль) или хинолин-2-он **2.31c** (0.325 г, 1 ммоль) растворяли в хлороформе (10 мл), к раствору прикапывали пиридин (0.237 г, 3 ммоль) и тионилхлорид (0.354 г, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 0.5–3 ч (ход реакции контролировали с помощью ТСХ). Затем смесь выливали на воду, экстрагировали хлороформом (2×50 мл). Хлороформные вытяжки концентрировали на ротационном испарителе и остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – диэтиловый эфир).

**4-(Трифторметил)-1,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[*b*]пиридин-2-он (2.30a).**

Выход по методу А 0.680 г (67%), выход по методу Б 0.146 г (72%), белый порошок, т.пл. 148–150 °С (этанол). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3057–2871 (C–H), 1659 (C=O), 1608 (C=C), 1165–1109 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 2.07 (квинтет, 2H, H-6,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ), 2.73 (т, 2H, H-5,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ), 2.78 (т, 2H, H-7,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ), 6.45 (с, 1H, H-3), 12.26 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 22.0 (C-6), 27.9 (C-5), 30.9 (C-7), 112.6 (C-4a), 113.1 (C-3), 122.7 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 274.3$ ), 137.7 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 32.1$ ), 154.8 (C-7a), 162.4 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 97.39 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 204.0631 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>NO *m/z* 204.0632. Найдено, %: C, 53.49; H, 3.79; N, 7.02. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO. Вычислено, %: C, 53.21; H, 3.97; N, 6.89.

**1-Бензил-4-(трифторметил)-1,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[*b*]пиридин-2-он**

**(2.30b).** Выход по методу В 0.255 г (87%), коричневое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2957–2871 (C–H), 1667 (C=O), 1595, 1540 (C=C), 1126–1168 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 2.05 (квинтет, 2H, H-6,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 2.78 (т, 2H, H-5,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 2.91 (т, 2H, H-7,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 5.22 (с, 2H, H-1"), 6.67 (уш.д, 1H, H-3,  $^4J_{\text{HF}} = 0.7$ ), 7.21–7.36 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 97.32 (с, CF<sub>3</sub>).

**4-(Трифторметил)-1-(фуран-2-илметил)-1,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[*b*]пиридин-2-он (2.30c).** Выход по методу В 0.237 г (84%), коричневое масло. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2959–2870 (C–H), 1669 (C=O), 1595, 1539 (C=C), 1169–1128 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 2.11 (квинтет, 2H, H-6,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 2.79 (т, 2H, H-5,

$^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 3.11 (т, 2Н, Н-7,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 5.18 (с, 2Н, Н-1"), 6.40–6.43 (м, 2Н, Н-4', Н-3'), 6.61 (уш.д, 1Н, Н-3,  $^4J_{\text{HF}} = 0.7$ ), 7.59–7.60 (м, 1Н, Н-5'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 21.7 (С-6), 28.6 (С-5), 31.7 (С-7), 41.6 (С-1"), 109.2 (С-4'), 110.7 (С-3'), 112.7 (С-4а), 113.7 (к, С-3,  $^3J_{\text{CF}} = 5.2$ ), 122.5 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 274.7$ ), 137.0 (к, С-4,  $^2J_{\text{CF}} = 32.2$ ), 142.9 (С-5'), 148.9 (С-7а), 154.6 (С-2'), 160.9 (С-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 97.26 (с,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: С, 59.55; Н, 4.28; N, 4.96.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$ . Вычислено, %: С, 59.37; Н, 4.27; N, 4.95.

**4-(Трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1Н)-он (2.32а).** Выход по методу А 0.782 г (72%), белый порошок, т.пл. 204–205 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2944–2867 (С–Н), 1665 (С=О), 1618 (С=C), 1127–1077 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.66–1.71 (м, 4Н, Н-6, Н-7), 2.46 (неразр.т, 2Н, Н-5,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ ), 2.55 (неразр.т, 2Н, Н-8,  $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ ), 6.51 (с, 1Н, Н-3), 11.94 (уш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 20.5 (С-6/7), 21.5 (С-7/6), 22.3 (С-5), 26.8 (С-8), 107.4 (С-3), 115.5 (С-4а), 122.8 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 275.5$ ), 139.9 (к, С-4,  $^2J_{\text{CF}} = 29.7$ ), 146.4 (С-8а), 160.6 (С-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 99.12 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  218.0787 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}$   $m/z$  218.0789. Найдено, %: С, 55.16; Н, 4.45; N, 6.50.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ . Вычислено, %: С, 55.30; Н, 4.64; N, 6.45.

**1-Бензил-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1Н)-он (2.32с).** Выход по методу В 0.270 г (88%), бежевый порошок, т.пл. 77–79 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2948–2866 (С–Н), 1668 (С=О), 1594, 1497 (С=C), 1165–1122 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.59–1.69 (м, 4Н, Н-6, Н-7), 2.54 (неразр.т, 2Н, Н-5,  $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ ), 2.65 (неразр.т, 2Н, Н-8,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ), 5.34 (уш.с, 2Н, Н-1'), 6.80 (с, 1Н, Н-3), 7.11 (д, 2Н, Ph,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 7.25–7.28 (м, 1Н, Ph), 7.33–7.35 (м, 2Н, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 20.7 (С-6/7), 21.1 (С-7/6), 23.2 (д, С-5,  $^4J_{\text{CF}} = 2.3$ ), 26.9 (С-8), 45.9 (С-1'), 109.3 (С-4а), 115.2 (к, С-3,  $^3J_{\text{CF}} = 6.5$ ), 122.7 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 275.9$ ), 126.0 (См), 127.1 (Ср), 128.7 (Со), 136.2 (Сi), 138.7 (к, С-4,  $^2J_{\text{CF}} = 30.1$ ), 147.7 (С-8а), 160.6 (С-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 99.47 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  308.1257 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}$   $m/z$  308.1259. Найдено, %: С, 66.40; Н, 5.52; N, 4.87.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$ . Вычислено, %: С, 66.44; Н, 5.25; N, 4.56.

### 3.15 Синтез гексагидроциклопента[*b*]пиридин-2-онов 2.29b–d и гекса-, октагидрохинолин-2-онов 2.31b–d, 2.34a, 2.33a (общая методика)

**Метод А:** К раствору соответствующего амина **2.9f,i,n** (5 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли уксусную кислоту (0.3 г, 5 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут. В другую колбу загружали смесь ТФАУЭ **2.1a** (0.92 г, 5 ммоль) и соответствующего циклокетона **2.27a,b** (5 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл), затем добавляли триэтиламин (0.505 г, 5 ммоль). Растворы объединяли в виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2–7 дней. После завершения реакции (контроль методом

ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ ), реакционную смесь охлаждали, выливали на воду (100 мл) и нейтрализовали до  $\text{pH}=7$  гидрокарбонатом натрия. Смесь экстрагировали хлороформом ( $3 \times 50$  мл). Хлороформные вытяжки концентрировали на ротационном испарителе и остаток очищали колоночной хроматографией в соответствующем элюенте (дихлорметан, хлороформ, хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)) или перекристаллизовывали из соответствующего растворителя (ацетонитрил, этанол).

**Метод Б:** К раствору гексиламина **2.9n** (0.505 г, 5 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли уксусную кислоту (0.3 г, 5 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут. В другую колбу загружали смесь ТФАУЭ **2.1a** (0.92 г, 5 ммоль) и циклогексанона **2.27b** (0.49 г, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Растворы объединяли в виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $60\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 2–3 дней. После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ ), реакционную смесь охлаждали, выливали на воду (100 мл) и нейтрализовали до  $\text{pH}=7$  гидрокарбонатом натрия. Смесь экстрагировали хлороформом ( $3 \times 50$  мл). Хлороформные вытяжки концентрировали на ротационном испарителе и остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). Первая фракция содержала продукт **2.31b**, а вторая фракция – продукт **2.34a**.

**Метод В:** К раствору ТФАУЭ **2.1a** (0.92 г, 5 ммоль) и циклогексанона **2.27b** (0.49 г, 5 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли гексиламин **2.9n** (0.505 г, 5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 дней при комнатной температуре ( $25\text{ }^\circ\text{C}$ ). После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ ) выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

**1-Гексил-4-гидрокси-4-(трифторметил)-1,3,4,4а,5,6-гексагидро-2H-циклопента[b]-пиридин-2-он (2.29b).** Выход по методу А 1.052 г (69%), коричневое масло (элюент – дихлорметан). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3331 (O–H), 2956–2857 (C–H), 1631 (C=O), 1159–1091 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.86 (неразр.т, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ ), 1.19–1.32 (м, 6H, H-5', H-4', H-3'), 1.44–1.51 (м, 2H, H-2'), 1.83–1.88 (м, 1H, H-5B), 1.92–2.03 (м, 1H, H-5A), 2.29–2.32 (м, 2H, H-6), 2.59 (д, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ ), 2.85 (д, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ ), 3.14 (д.д.д, 1H, H-4a,  $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ ), 3.51–3.63 (м, 2H, H-1'), 5.04 (д.д, 1H, H-7,  $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ ), 6.36 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 83.25 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  306.1675 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_2$   $m/z$  306.1676. Найдено, %: C, 59.24; H, 7.29; N, 4.62.  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C, 59.00; H, 7.26; N, 4.59.

**1-Бензил-4-гидрокси-4-(трифторметил)-1,3,4,4а,5,6-гексагидро-2H-циклопента[b]-пиридин-2-он (2.29c).** Выход по методу А 0.995 г (64%), белый порошок, т.пл.  $136\text{--}137\text{ }^\circ\text{C}$  (элюент – дихлорметан). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3264 (O–H), 2980–2862 (C–H), 1632 (C=O),

1181–1129 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.83–1.87 (м, 1H, H-5B), 1.95–2.03 (м, 1H, H-5A), 2.22–2.23 (м, 2H, H-6), 2.72 (д, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ ), 3.04 (д, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ ), 3.24 (д.д.д, 1H, H-4a,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ ), 4.81 (д, 1H, H-1'B,  $^2J_{\text{HH}} = 15.8$ ), 4.90 (д, 1H, H-1'A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.8$ ), 4.92 (уш.к, 1H, H-7,  $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ ), 6.53 (с, 1H, OH), 7.20–7.25 (м, 3H, Ph), 7.28–7.31 (м, 2H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 23.2 (C-5), 28.9 (C-6), 38.4 (C-3), 44.7 (C-4a), 45.8 (C-1'), 69.9 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 27.7$ ), 105.5 (C-7), 123.3 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.7$ ), 126.6 (Cm), 126.7 (Cp), 128.2 (Co), 136.9 (Ci), 139.3 (C-7a), 165.4 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 83.36 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  312.1206  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$   $m/z$  312.1207. Найдено, %: C, 61.55; H, 8.09; N, 4.48.  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C, 61.73; H, 5.18; N, 4.50.

**4-Гидрокси-1-[(фуран-2-ил)метил]-4-(трифторметил)-1,3,4,4а,5,6-гексагидро-2H-циклопента[*b*]пиридин-2-он (2.29d).** Выход по методу А 1.008 г (67%), бежевый порошок, т.пл. 119–120 °С (элюент – хлороформ). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3285 (O–H), 2993–2847 (C–H), 1635 (C=O), 1175–1095 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.83–1.88 (м, 1H, H-5B), 1.94–2.03 (м, 1H, H-5A), 2.27–2.30 (м, 2H, H-6), 2.67 (д, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ ), 2.95 (д, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ ), 3.17–3.21 (д.д.д, 1H, H-4a,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ ), 4.82 (м, АВ система, 2H, H-1",  $J_{\text{AB}} = 15.8$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.04$ ), 5.17 (уш.к, 1H, H-7,  $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ ), 6.29 (д, 1H, H-4',  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ ), 6.38 (д.д, 1H, H-3',  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ ), 6.45 (с, 1H, OH), 7.55 (д, 1H, H-5',  $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 23.1 (C-5), 28.9 (C-6), 38.4 (C-3), 39.4 (C-1", перекрывается ДМСО), 44.7 (C-4a), 69.7 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 27.7$ ), 105.3 (C-7), 107.9 (C-4'), 110.4 (C-3'), 125.4 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.9$ ), 138.8 (C-7a), 142.1 (C-5'), 150.2 (C-2'), 164.9 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 83.33 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  302.0999  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  302.0998. Найдено, %: C, 55.66; H, 4.65; N, 4.68.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C, 55.82; H, 4.68; N, 4.65.

**1-Гексил-4-гидрокси-4-(трифторметил)-3,4,4а,5,6,7-гексагидрохинолин-2(1H)-он (2.31b).** Выход по методу А 0.702 г (44%), выход по методу Б 0.463 г (29%), бежевый порошок, т.пл. 74–76 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3336 (O–H), 2932–2860 (C–H), 1622 (C=O), 1188–1126 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.86 (т, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ), 1.26–1.35 (м, 7H, 3  $\text{CH}_2$ , H-6B), 1.41–1.47 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.67–1.81 (м, 3H, H-5, H-6A), 2.01–2.17 (м, 2H, H-7), 2.56 (д, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ ), 2.73–2.75 (м, 1H, H-4a), 2.78 (д, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ ), 3.49–3.56 (м, 1H, H-1'B), 3.68–3.75 (м, 1H, H-1'A), 5.32 (уш.т, 1H, H-8,  $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ ), 6.26 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 85.81 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  320.1832  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_2$   $m/z$  320.1836. Найдено, %: C, 59.89; H, 7.61; N, 4.18.  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C, 60.17; H, 7.57; N, 4.39.

**1-Бензил-4-гидрокси-4-(трифторметил)-3,4,4а,5,6,7-гексагидрохинолин-2(1H)-он (2.31c).** Выход по методу А 0.959 г (59%), белый порошок, т.пл. 174–175 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3341 (О–Н), 3069–2833 (С–Н), 1636 (С=О), 1176–1151 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.23–1.33 (м, 1H, H-6B), 1.65–1.73 (м, 2H, H-6A, H-5B), 1.79–1.82 (м, 1H, H-5A), 1.89–2.01 (м, 2H, H-7), 2.72 (д, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ ), 2.90 (уш.т.д, 1H, H-4a,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ ), 2.98 (д, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ ), 4.63 (д, 1H, H-1'B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 5.13 (неразр.т, 1H, H-8,  $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ ), 5.23 (д, 1H, H-1'A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 6.48 (с, 1H, OH), 7.19–7.22 (м, 3H, Ph), 7.28–7.31 (м, 2H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 20.5 (С-6), 22.5 (С-5), 23.4 (С-7), 38.7 (С-3), 39.2 (С-4а, перекрывается ДМСО), 45.4 (С-1'), 71.6 (к, С-4,  $^2J_{\text{CF}} = 27.0$ ), 108.1 (С-8), 125.7 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 288.2$ ), 126.0 (См), 126.5 (Ср), 128.3 (Со), 133.9 (Сi), 137.3 (С-8а), 164.8 (С-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 85.95 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  326.1362  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2$   $m/z$  326.1368. Найдено, %: С, 62.65; Н, 5.59; N, 4.48.  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С, 62.76; Н, 5.58; N, 4.31.

**Кристаллографические данные для 2.31c** (из ацетонитрила).  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$ ,  $M = 325.32$ , монокристаллы триклинные, пространственная группа P-1,  $a = 5.6830(8)$  Å,  $b = 11.9602(12)$  Å,  $c = 12.1122(17)$  Å,  $\alpha = 68.213(11)$  °,  $\beta = 88.314(11)$  °,  $\gamma = 85.660(9)$  °,  $V = 762.27(18)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.417$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.117$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 340$ . Общее число отражений 5486, число независимых отражений 3316 ( $R_{\text{int}} = 0.0454$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1658,  $R_1 = 0.0751$ ,  $wR_2 = 0.1811$  и GOOF = 1.015. Полные кристаллографические параметры соединения **2.31c** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2240616).

**4-Гидрокси-1-[(фуран-2-ил)метил]-4-(трифторметил)-3,4,4а,5,6,7-гексагидрохинолин-2(1H)-он (2.31d).** Выход по методу А 0.803 г (51%), белые кристаллы, т.пл. 157–159 °С (этанол). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3296 (О–Н), 2947–2836 (С–Н), 1624 (С=О), 1185–1092 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.23–1.35 (м, 1H, H-6B), 1.65–1.80 (м, 3H, H-6A, H-5), 1.98–2.11 (м, 2H, H-7), 2.65 (д, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ ), 2.81–2.83 (м, 1H, H-4a), 2.89 (д, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.1$ ), 4.68 (д, 1H, H-1'B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ), 5.07 (д, 1H, H-1'A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ), 5.42–5.44 (м, 1H, H-8), 6.21 (д.д, 1H, H-3',  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ ), 6.36 (с, 1H, OH), 6.38 (д.д, 1H, H-4',  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 1.8$ ), 7.54 (м, 1H, H-5'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 20.5 (С-6), 22.5 (С-5), 23.4 (С-7), 38.6 (С-3), 39.0, 39.4 (С-4а, С-1", перекрываются ДМСО), 71.4 (к, С-4,  $^2J_{\text{CF}} = 26.6$ ), 107.3 (С-4'), 107.9 (С-8), 110.4 (С-3'), 125.6 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 288.2$ ), 133.6 (С-8а), 141.8 (С-5'), 150.7 (С-2'), 164.4 (С-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 85.87 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  316.1155  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  316.1160. Найдено, %: С, 57.31; Н, 5.13; N, 4.45.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С, 57.14; Н, 5.12; N, 4.44.

**1-Гексил-4,8а-дигидрокси-4-(трифторметил)октагидрохинолин-2(1H)-он (2.33а).**

Выход по методу В 0.522 г (31%), белый порошок, т.пл. 142–144 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3449, 3127 (О–Н), 2990–2860 (С–Н), 1627 (С=О), 1167–1100 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.86 (т, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ ), 1.24–1.38 (м, 8H, 4  $\text{CH}_2$ ), 1.40–1.47 (м, 1H, H-7B), 1.52–1.75 (м, 6H, H-5, H-6, H-7A, H-8B), 2.04 (д.д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ ), 2.11 (д.м, 1H, H-4a,  $^3J_{\text{HH}} = 12.4$ ), 2.69 (с, 2H, H-3), 3.16–3.21 (м, 1H, H-1'B), 3.36–3.42 (м, 1H, H-1'A), 5.37 (с, 1H, OH), 6.88 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.8 (Me), 21.4 (C-5'), 21.9 (C-4'), 22.2 (C-3'), 24.2 (C-2'), 26.3 (C-7), 29.2 (C-5), 30.9 (C-6), 36.3 (C-8), 39.9 (C-3, перекрывается ДМСО), 40.5 (C-4a), 43.8 (C-1'), 72.8 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 27.4$ ), 85.4 (C-8a), 125.3 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 287.5$ ), 165.4 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 84.28 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  338.1938  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  338.1936. Найдено, %: С, 57.13; Н, 7.79; N, 4.16.  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С, 56.96; Н, 7.77; N, 4.15.

**1-Гексил-4-гидрокси-4-(трифторметил)-3,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2(1H)-он**

**(2.34а).** Выход по методу Б 0.223 г (14%), коричневое масло, (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3332 (О–Н), 2932–2860 (С–Н), 1649 (С=О), 1152–1131 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.85 (т, 3H, Me,  $J = 6.9$ ), 1.24–1.33 (м, 8H, 4  $\text{CH}_2$ ), 1.46–1.73 (м, 4H, H-6, H-7), 2.02–2.31 (м, 4H, H-5, H-8), 2.73 (м, АВ система, 2H, H-3,  $J_{\text{AB}} = 16.1$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.09$ ), 3.21–3.29 (м, 1H, H-1'B), 3.66–3.74 (м, 1H, H-1'A), 6.33 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 82.38 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  320.1832  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_2$   $m/z$  320.1835. Найдено, %: С, 59.54; Н, 7.74; N, 4.35.  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С, 60.17; Н, 7.57; N, 4.39.

**3.16 Синтез октагидроциклопента[b]имидазо[1,2-а]пиридин-5-онов 2.36, октагидроимидазо[2,1-*j*]хинолин-5-онов 2.37, декагидроциклопента[2,3]пиридо[1,2-а]пиримидин-6-онов 2.38, декагидропиримидо[2,1-*j*]хинолин-6-онов 2.39, октагидроциклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*]хиназолин-6-онов 2.40 и октагидрохинолино[8а,1-*b*]хиназолин-7-онов 2.41 (общая методика)**

В виалу с крышкой (силикон/ПТФЭ) (35 мл) загружали смесь ТФАУЭ **2.1а** (0.92 г, 5 ммоль) и соответствующего кетона **2.27а,б** (5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), затем добавляли амин **2.16а,с** или **2.20** (5 ммоль). Виалу помещали в микроволновую установку и облучали при 60 °С (50 Вт) при перемешивании в течение 1–5 ч. После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ ) растворитель упаривали, остаток промывали диэтиловым эфиром (или гексаном), образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из ацетонитрила или колоночной хроматографией в соответствующем элюенте (этилацетат, этилацетат:гексан (4:1)).



**(7S\*,7aS\*,10aR\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)октагидро-1H,5H-циклопента[b]-имидазо[1,2-a]пиридин-5-он (2.36<sup>транс,цис</sup>)**. Выход 0.766 г (58%), бежевый порошок, т.пл. 159–160 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3264 (N–H), 3208 (O–H), 2970–2889 (C–H), 1639 (C=O), 1169–1075 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.29–1.44 (м, 2H, H-9B, H-10B), 1.56–1.66 (м, 2H, H-8B, H-9A), 1.78–1.84 (м, 1H, H-8A), 1.87–1.92 (м, 1H, H-10A), 2.24 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ ), 2.29 (д.д.д, 1H, H-7a,  $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ ), 2.59 (уш.д.д, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 11.1$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ), 2.75 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.1$ ), 2.86–2.97 (м, 1H, H-2B), 3.07–3.18 (м, 2H, H-2A, H-3B), 3.45–3.52 (м, 1H, H-3A), 6.22 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 23.5 (C-9), 27.9 (к, C-8,  $^4J_{\text{CF}} = 2.4$ ), 34.4 (C-6), 39.6 (C-10), 41.6 (C-2), 42.9 (C-3), 46.8 (C-7a), 73.5 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 27.8$ ), 85.8 (C-10a), 125.6 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.4$ ), 163.1 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 84.87 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  265.1163  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  265.1158. Найдено, %: C, 49.86; H, 5.69; N, 10.03.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 50.00; H, 5.72; N, 10.60.

**(7S\*,7aR\*,10aS\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)октагидро-1H,5H-циклопента[b]-имидазо[1,2-a]пиридин-5-он (2.36<sup>цис,транс</sup>)**. Выход 0.290 г (22%), бежевый порошок, т.пл. 172–174 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3233 (N–H), 3077 (O–H), 2985–2837 (C–H), 1646 (C=O), 1194–1070 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.41–1.55 (м, 2H, H-9B, H-10B), 1.60–1.66 (м, 1H, H-9A), 1.77–1.84 (м, 2H, H-8B, H-10A), 1.91–1.99 (м, 1H, H-8A), 2.28 (д.д, 1H, H-7a,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ), 2.41 (уш.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 2.62 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.4$ ), 2.70 (уш.т, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ), 2.86–2.94 (м, 1H, H-2B), 3.00–3.08 (м, 2H, H-2A, H-3B), 3.49–3.55 (м, 1H, H-3A), 6.35 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 22.5 (C-9), 24.8 (C-8), 36.7 (C-10), 37.2 (C-6), 41.6 (C-2), 42.9 (C-3), 44.3 (C-7a), 72.8 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 26.6$ ), 86.3 (C-10a), 126.2 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 287.5$ ), 163.9 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 83.38 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  265.1159  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  265.1158. Найдено, %: C, 49.87; H, 5.60; N, 10.73.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 50.00; H, 5.72; N, 10.60.

**(7aS\*,7aR\*,11aR\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)октагидро-1H-имидазо[2,1-j]хинолин-5(6H)-он (2.37<sup>цис,цис</sup>)**. Выход 1.016 г (73%), белый порошок, т.пл. 188–190 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3335 (N–H), 3099 (O–H), 2978–2858 (C–H), 1637 (C=O), 1178–1070 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.21 (т.д, 1H, H-11B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 1.25–1.35 (м, 1H, H-9B), 1.52 (д.м, 1H, H-10B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ ) 1.66 (к.т, 1H, H-10A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 1.70–1.82 (м, 3H, H-8, H-9A), 1.95 (д.т, 1H, H-11A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ ), 2.29 (д.д, 1H, H-7a,  $^3J_{\text{HH}} = 11.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ ), 2.47 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ , перекрывается ДМСО), 2.83 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.1$ ), 2.84–2.95 (м, 2H, H-2), 3.10 (д.д.д, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ ), 3.25 (д.д, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ ), 4.13 (д.д.д,

1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ ), 7.4 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 21.6 (C-10), 22.6 (уш.к, C-8,  $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ ), 24.8 (C-9), 33.4 (C-11), 40.1 (C-2), 41.1 (C-6), 41.3 (C-3), 41.6 (C-7a), 73.4 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 27.4$ ), 79.7 (C-11a), 125.0 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 287.5$ ), 167.6 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 85.60 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  279.1319  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  279.1315. Найдено, %: C, 51.69; H, 6.15; N, 10.05.  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 51.79; H, 6.16; N, 10.07.

**Кристаллографические данные для 2.37<sup>цис,цис</sup>** (из ацетонитрила).  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M = 278.276$ , монокристаллы орторомбические, пространственная группа  $\text{P}2_12_12_1$ ,  $a = 5.5102(5)$  Å;  $b = 9.0870(9)$  Å;  $c = 25.588(3)$  Å;  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ;  $V = 1281.2(2)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.443$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.127$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 584$ . Общее число отражений 5041, число независимых отражений 2039 ( $R_{\text{int}} = 0.0401$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1458,  $R_1 = 0.0570$ ,  $wR_2 = 0.1429$  и  $\text{GOOF} = 1.012$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.37<sup>цис,цис</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2107621).

**(8S\*,8aS\*,11aR\*)-8-Гидрокси-8-(трифторметил)декагидро-6H-циклопента[2,3]пиридо[1,2-a]пиримидин-6-он (2.38<sup>транс,цис</sup>)**. Выход 0.876 г (63%), белый порошок, т.пл. 190–192 °С (элюент – этилацетат). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3311 (N–H), 3163 (O–H), 2957–2844 (C–H), 1614 (C=O), 1182–1066 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.33 (т.к, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ ), 1.46–1.66 (м, 4H, H-3A, H-9B, H-10), 1.74–1.79 (м, 1H, H-9A), 1.86 (д.д.д, 1H, H-11B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ), 2.12 (д.д.д, 1H, H-8a,  $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ ), 2.14–2.19 (м, 1H, H-11A), 2.44 (д.д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.6$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ ), 2.68 (уш.д, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 10.8$ ), 2.75 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.6$ ), 2.80 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ ), 2.86–2.94 (м, 2H, H-2), 4.55 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ ), 6.86 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 22.9 (C-10), 26.7 (C-3), 26.9 (к, C-9,  $^4J_{\text{CF}} = 1.8$ ), 33.9 (C-7), 36.0 (C-11), 36.7 (C-4), 41.3 (C-2), 48.9 (C-8a), 72.2 (к, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 28.3$ ), 81.3 (C-11a), 125.1 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 286.2$ ), 162.6 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 83.01 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  279.1317  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  279.1315. Найдено, %: C, 51.56; H, 6.09; N, 10.16.  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 51.79; H, 6.16; N, 10.07.

**Кристаллографические данные для 2.38<sup>транс,цис</sup>** (из этилацетата).  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M = 278.27$ , монокристаллы орторомбические, пространственная группа  $\text{P}bca$ ,  $a = 12.8729(14)$  Å;  $b = 12.6636(14)$  Å;  $c = 15.6817(15)$  Å;  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ;  $V = 2556.4(5)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 8$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.446$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.127$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 1168$ . Общее число отражений 8484, число независимых отражений 3475 ( $R_{\text{int}} = 0.0454$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1684,  $R_1 = 0.0584$ ,  $wR_2 = 0.1554$  и  $\text{GOOF} = 1.008$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.38<sup>транс,цис</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2107622).

**(8S\*,8a\*R,12aS\*)-8-Гидрокси-8-(трифторметил)декагидропиримидо[2,1-*j*]хинолин-6(7H)-он (2.39<sup>шис,шис</sup>)**. Выход 1.198 г (82%), белый порошок, т.пл. 182–183 °С (элюент – этилацетат:гексан (4:1)). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3336 (N–H), 3118 (O–H), 2982–2853 (C–H), 1621 (C=O), 1170–1071 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.11–1.19 (м, 1H, H-12B), 1.21–1.31 (м, 1H, H<sup>Hex</sup>), 1.36 (к.т, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ ), 1.46 (д.м, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ ), 1.51–1.56 (м, 2H, H<sup>Hex</sup>), 1.61 (д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ), 1.71 (д.м, 1H, H<sup>Hex</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ ), 1.86 (к.д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 2.09 (д.д, 1H, H-8a,  $^3J_{\text{HH}} = 12.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.9$ ), 2.52 (д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ , перекрывается ДМСО), 2.70 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ ), 2.78 (д, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ ), 2.88–2.97 (м, 2H, H-2A, H-12A), 3.12 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ ), 3.27 (уш.д, 1H, NH,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ), 4.47 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ ), 7.77 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 20.4 (C-10/11), 20.7 (уш.к, C-9,  $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ ), 24.5 (C-11/10), 25.9 (C-3), 31.0 (C-12), 35.9 (C-4), 37.9 (C-2), 41.0 (C-7), 43.7 (C-8a), 72.7 (C-12a), 73.1 (к, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 27.3$ ), 125.0 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 287.3$ ), 164.9 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 85.41 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  293.1477 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  293.1471. Найдено, %: C, 53.31; H, 6.58; N, 9.70. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 53.42; H, 6.55; N, 9.58.

**Кристаллографические данные для 2.39<sup>шис,шис</sup>** (из ацетонитрила). C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 292.30, монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2<sub>1</sub>/c,  $a = 6.6874(6)$  Å;  $b = 17.3402(14)$  Å;  $c = 11.9242(11)$  Å;  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ;  $\beta = 96.885(8)^\circ$ ;  $V = 1372.8(2)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.414$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.122$  см<sup>-1</sup>, F(000) = 616. Общее число отражений 9635, число независимых отражений 3688 ( $R_{\text{int}} = 0.0390$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  2056,  $R_1 = 0.0645$ ,  $wR_2 = 0.1707$  и GOOF = 1.006. Полные кристаллографические параметры соединения **2.39<sup>шис,шис</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2107623).

**(3aS\*,4S\*,13aR\*)-4-Гидрокси-4-(трифторметил)-1,2,3,3a,4,5,8,13-октагидро-6H-циклопента[2,3]пиридо[2,1-*b*]хиназолин-6-он (2.40<sup>гранс,шис</sup>)**. Выход 0.930 г (57%), белый порошок, т.пл. 208–210 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3226 (N–H), 3208 (O–H), 2992–2880 (C–H), 1611 (C=O), 1167–1068 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.62–1.71 (м, 3H, H-2, H-3B), 1.79–1.89 (м, 3H, H-1, H-3A), 2.43–2.47 (м, 1H, H-3a), 2.45 (д.д, 1H, H-5B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ , 2.0), 2.85 (д, 1H, H-5A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.0$ ), 4.09 (д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ ), 5.29 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ ), 6.21 (с, 1H, NH), 6.23 (с, 1H, OH), 6.62 (д.д, 1H, H-12,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ ), 6.68 (т.д, 1H, H-10,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ ), 7.00 (уш.т, 1H, H-11,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ), 7.06 (уш.д, 1H, H-9,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 22.5 (C-2), 27.3 (C-3), 34.0 (C-5), 39.1 (C-8), 40.9 (C-1), 47.8 (C-3a), 71.9 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 28.1$ ), 77.5 (C-13a), 116.0 (C-12), 118.0 (C-10), 118.9 (C-8a), 125.3 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 286.5$ ), 126.5 (C-9), 127.0 (C-11), 141.8 (C-12a), 163.1 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 83.30 (с, CF<sub>3</sub>).

Масс-спектр: найдено  $m/z$  327.1317  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{16}H_{18}F_3N_2O_2$   $m/z$  327.1315. Найдено, %: С, 59.02; Н, 5.44; N, 8.76.  $C_{16}H_{17}F_3N_2O_2$ . Вычислено, %: С, 58.89; Н, 5.25; N, 8.58.

**(3aR\*,4S\*,13aS\*)-4-Гидрокси-4-(трифторметил)-1,2,3,3a,4,5,8,13-октагидро-6H-циклопента[2,3]пиридо[2,1-b]хиназолин-6-он (2.40<sup>цис,транс</sup>)**. Выход 0.538 г (33%), белый порошок, т.пл. 213–215 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3392 (N–H), 3019 (O–H), 2992–2880 (C–H), 1639 (C=O), 1189–1066 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.56–1.72 (м, 3H, H-1B, H-2), 1.83–1.89 (м, 1H, H-3B), 1.98–2.10 (м, 2H, H-1A, H-3A), 2.36 (т, 1H, H-3a,  $^3J_{HH} = 8.5$ ), 2.62 (м, АВ система, 2H, H-5,  $J_{AB} = 16.1$ ,  $\Delta_{AB} = 0.02$ ), 4.08 (д, 1H, H-8B,  $^2J_{HH} = 16.7$ ), 5.39 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{HH} = 16.7$ ), 6.49 (с, 2H, NH, OH), 6.57 (д.д, 1H, H-12,  $^3J_{HH} = 8.0$ ,  $^4J_{HH} = 1.1$ ), 6.65 (т.д, 1H, H-10,  $^3J_{HH} = 7.6$ ,  $^4J_{HH} = 1.1$ ), 6.98 (т.д, 1H, H-11,  $^3J_{HH} = 7.6$ ,  $^4J_{HH} = 1.3$ ), 7.01 (уш.д, 1H, H-9,  $^3J_{HH} = 7.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 22.3 (C-2), 24.6 (C-3), 37.2 (C-5), 38.3 (C-1), 39.9 (C-8, перекрывается ДМСО), 46.5 (C-3a), 70.9 (к, C-4,  $^2J_{CF} = 27.2$ ), 77.6 (C-13a), 115.5 (C-12), 117.6 (C-10), 118.1 (C-8a), 125.6 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 287.8$ ), 126.4 (C-9), 129.9 (C-11), 141.9 (C-12a), 165.2 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 83.20 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  327.1317  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{16}H_{18}F_3N_2O_2$   $m/z$  327.1315. Найдено, %: С, 58.91; Н, 5.49; N, 8.73.  $C_{16}H_{17}F_3N_2O_2$ . Вычислено, %: С, 58.89; Н, 5.25; N, 8.58.

**(4aS\*,5S\*,14aR\*)-5-Гидрокси-5-(трифторметил)-2,3,4,4a,5,6,9,14-октагидрохинолино[8a,1-b]хиназолин-7(1H)-он (2.41<sup>транс,цис</sup>)**. Выход 0.374 г (22%), белый порошок, т.пл. 248–249 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3296 (N–H), 3093 (O–H), 2954–2863 (C–H), 1639 (C=O), 1187–1086 (C–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.15–1.23 (м, 1H, H-2B), 1.33 (к.т, 1H, H-4B,  $^2J_{HH} = 12.6$ ,  $^3J_{HH} = 3.5$ ), 1.41–1.51 (м, 2H, H-1B, H-3B), 1.54 (д.м, 1H, H-2A,  $^2J_{HH} = 13.0$ ), 1.75 (д.м, 1H, H-4A,  $^2J_{HH} = 12.6$ ), 1.82 (д.м, 1H, H-3A,  $^2J_{HH} = 13.7$ ), 2.36–2.43 (м, 2H, H-1A, H-4a), 2.46 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{HH} = 17.4$ ,  $^4J_{HH} = 1.6$ ), 3.06 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{HH} = 17.4$ ), 4.04 (д, 1H, H-9B,  $^2J_{HH} = 17.0$ ), 5.58 (д, 1H, H-9A,  $^2J_{HH} = 17.0$ ), 6.54 (с, 1H, NH), 6.72 (уш.д, 1H, H-13,  $^3J_{HH} = 7.9$ ), 6.82 (т.д, 1H, H-11,  $^3J_{HH} = 7.5$ ,  $^4J_{HH} = 1.0$ ), 7.06–7.10 (м, 2H, H-10, H-12), 7.89 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 20.0 (C-2), 24.1 (C-4), 24.2 (C-3), 34.9 (C-1), 36.5 (C-6), 38.4 (C-9), 40.9 (C-4a), 70.8 (C-14a), 74.5 (к, C-5,  $^2J_{CF} = 27.7$ ), 118.1 (C-13), 120.0 (C-11), 120.5 (C-9a), 124.8 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 285.9$ ), 126.5 (C-10), 127.3 (C-12), 140.2 (C-13a), 166.5 (C-7). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 85.27 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  341.1469  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{17}H_{20}F_3N_2O_2$   $m/z$  341.1471. Найдено, %: С, 59.85; Н, 5.47; N, 8.39.  $C_{17}H_{19}F_3N_2O_2$ . Вычислено, %: С, 59.99; Н, 5.63; N, 8.23.

**Кристаллографические данные для 2.41<sup>транс,цис</sup>** (из ацетонитрила).  $C_{17}H_{19}F_3N_2O_2$ ,  $M = 340.34$ , монокристаллы триклинные, пространственная группа P1,  $a = 11.7168(10)$  Å;  $b =$

11.9298(13) Å;  $c = 12.1371(12)$  Å;  $\alpha = 70.519(9)^\circ$ ;  $\beta = 89.748(7)^\circ$ ;  $\gamma = 79.574(8)^\circ$ ;  $V = 1570.1(3)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.440$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.119$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 712$ . Общее число отражений 12701, число независимых отражений 7528 ( $R_{\text{int}} = 0.0657$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  2835,  $R_1 = 0.0742$ ,  $wR_2 = 0.1604$  и  $\text{GOOF} = 0.984$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.41**<sup>транс,цис</sup> депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2107624).

**(4aR\*,5S\*,14aS\*)-5-Гидрокси-5-(трифторметил)-2,3,4,4a,5,6,9,14-октагидрохинолино[8a,1-b]хиназолин-7(1H)-он (2.41<sup>цис,транс</sup>)**. Выход 0.919 г (54%), белый порошок, т.пл. 231–232 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3431 (N–H), 3176 (O–H), 2974–2859 (C–H), 1627 (C=O), 1191–1091 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.34–1.51 (м, 3H, H-2, H-3B), 1.74–1.85 (м, 1H, H-3A), 1.93–2.11 (м, 4H, H-1, H-4), 2.13–2.17 (м, 1H, H-4a), 2.61 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.7$ ), 2.78 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.7$ ), 4.12 (д, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.6$ ), 5.27 (д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.6$ ), 6.22 (с, 1H, NH), 6.54 (с, 1H, OH), 6.65 (т, 1H, H-11,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 6.82 (д, 1H, H-13,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ), 6.99–7.03 (м, 2H, H-10, H-12). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 20.1 (C-3), 20.9 (C-2), 22.4 (C-4), 30.0 (C-1), 38.6 (C-9), 40.0 (C-6), 40.3 (C-4a), 69.9 (C-14a), 73.4 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 26.4$ ), 115.7 (C-13), 117.3 (C-9a), 117.6 (C-11), 125.6 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 288.9$ ), 126.1 (C-10), 127.0 (C-12), 140.5 (C-13a), 163.4 (C-7). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 85.35 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  341.1471 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  341.1471. Найдено, %: C, 59.79; H, 5.54; N, 8.45. C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 59.99; H, 5.63; N, 8.23.

**Кристаллографические данные для 2.41<sup>цис,транс</sup>** (из ацетонитрила). C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,  $M = 340.34$ , монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2<sub>1</sub>/c,  $a = 10.2653(9)$  Å;  $b = 9.7195(12)$  Å;  $c = 19.2671(17)$  Å;  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ;  $\beta = 104.837(9)^\circ$ ;  $V = 1858.3(3)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.363$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.110$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 800$ . Общее число отражений 11434, число независимых отражений 4978 ( $R_{\text{int}} = 0.0537$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  2208,  $R_1 = 0.0635$ ,  $wR_2 = 0.1454$  и  $\text{GOOF} = 1.0099$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.41<sup>цис,транс</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2107625).

**3.17 Синтез гексагидроциклопента[b]пиридин-2-онов 2.29e,f, тетрагидроциклопента[b]пиридин-2-онов 2.30d,e, октагидрохинолин-5-онов 2.33b,c, октагидроциклопента[b]оксазоло[3,2-a]пиридин-5-онов 2.42, октагидрооксазоло[2,3-j]хинолин-5-онов 2.43, октагидроциклопента[2,3]пиридо[2,1-b][1,3]оксазин-6-онов 2.44, октагидро[1,3]оксазино[2,3-j]хинолин-6-онов 2.45, этил 4,4,4-трифтор-3-[(3-гидроксипропил)амино]бут-2-еноата 2.46 (общая методика)**

**Метод А:** К раствору ТФАУЭ **2.1a** (0.92 г, 5 ммоль) и соответствующего кетона **2.27a,b** (5 ммоль) в дихлорэтаноле (5 мл) добавляли соответствующий аминспирт **2.24a,b** (5 ммоль) и

4-ДМАП (0.061 г, 0.5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20–30 дней при комнатной температуре (25 °С). После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F) растворитель упаривали, остаток промывали диэтиловым эфиром (или гексаном), образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из ацетонитрила или колоночной хроматографией в соответствующем элюенте (дихлорметан, дихлорметан:диэтиловый эфир (4:1), дихлорметан:диэтиловый эфир (2:1)).

**Метод Б:** В вials с крышкой (силикон/ПТФЭ) (35 мл) загружали смесь ТФАУЭ **2.1a** (0.92 г, 5 ммоль) и соответствующего кетона **2.27a,b** (5 ммоль) в дихлорэтаноле (5 мл), затем добавляли соответствующий аминспирт **2.24a,b** (5 ммоль) и 4-ДМАП (0.061 г, 0.5 ммоль). Вials помещали в микроволновую установку и облучали при 60 °С (50 Вт) при перемешивании в течение 3–5 ч. После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F) растворитель упаривали, остаток очищали перекристаллизацией из ацетонитрила или колоночной хроматографией в соответствующем элюенте (дихлорметан, дихлорметан:диэтиловый эфир (4:1), дихлорметан:диэтиловый эфир (2:1)).

**Метод В:** Смесь диастереомеров соединения **2.42** (или **2.44**) (1 ммоль) в серной кислоте (20 % раствор, 20 мл) нагревали при 100 °С в течение 2–3 дней. После завершения реакции (контроль методом ТСХ), реакционную смесь охлаждали, выливали на воду (100 мл) и нейтрализовали до pH=7 гидрокарбонатом натрия. Смесь экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Хлороформные вытяжки концентрировали на ротационном испарителе и остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – дихлорметан:диэтиловый эфир (4:1)).

**Метод Г:** К смеси соединения **2.33c** (или **2.29f**) (0.5 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли цеолитный катализатор (молекулярные сита 4Å (270 мг)) и реакционную смесь нагревали в течение 3 дней. После завершения реакции (контроль методом ТСХ), реакционную смесь отфильтровывали от цеолитного катализатора. Растворитель упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – дихлорметан:диэтиловый эфир (4:1)).

**4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4-(трифторметил)-1,3,4,4a,5,6-гексагидро-2H-циклопента[b]пиридин-2-он (2.29e).** Выход по методу А 0.186 г (14%), выход по методу Б 0.424 г (32%), белый порошок, т.пл. 108–110 °С (элюент – дихлорметан:диэтиловый эфир (2:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3512, 3414, 3265, 3132 (О–Н), 2944, 2868 (С–Н), 1633 (С=О), 1181–1102 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.82–1.88 (м, 1H, H-5B), 1.93–2.02 (м, 1H, H-5A), 2.28–2.31 (м, 2H, H-6), 2.59 (д, 1H, H-3B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.9), 2.85 (д, 1H, H-3A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.9), 3.12–3.17 (м, 1H, H-4a), 3.40–3.50 (м, 2H, H-2'), 3.60 (д.д.д, 1H, H-1'B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7), 3.74 (д.д.д, 1H, H-1'A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 13.1, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2), 4.69 (т, 1H, OH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9), 5.09 (к, 1H, H-7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4), 6.38 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 23.1 (C-5), 28.9 (C-6), 38.4 (C-3), 44.7 (C-4a), 45.0 (C-1'), 57.1 (C-2'), 69.7 (к, C-

4,  $^2J_{CF} = 27.6$ ), 104.6 (C-7), 125.5 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 286.8$ ), 139.4 (C-7a), 165.0 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 83.21 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  266.1002 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  266.0999. Найдено, %: С, 49.74; Н, 5.31; N, 5.27. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 49.81; Н, 5.32; N, 5.28.

**4-Гидрокси-1-(3-гидроксипропил)-4-(трифторметил)-1,3,4,4а,5,6-гексагидро-2H-циклопента[*b*]пиридин-2-он (2.29f).** Выход по методу А 0.223 г (16%), выход по методу В 0.363 г (26%), кремовый порошок, т.пл. 104–106 °С (элюент – дихлорметан:диэтиловый эфир (4:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3264, 3134 (О–Н), 2981–2858 (С–Н), 1626 (С=О), 1155–1103 (С–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.,  $J/G\psi$ ): 1.64 (квинтет, 2H, H-2',  $^3J_{HH} = 6.9$ ), 1.83–1.88 (м, 1H, H-5B), 1.94–2.02 (м, 1H, H-5A), 2.29–2.32 (м, 2H, H-6), 2.59 (д, 1H, H-3B,  $^2J_{HH} = 16.9$ ), 2.87 (д, 1H, H-3A,  $^2J_{HH} = 16.9$ ), 3.13–3.17 (м, 1H, H-4a), 3.39–3.41 (м, 2H, H-3'), 3.59–3.69 (м, 2H, H-1'), 4.46 (т, 1H, OH,  $^3J_{HH} = 5.2$ ), 5.09 (уш.к, 1H, H-7,  $^3J_{HH} = 2.4$ ), 6.39 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.,  $J/G\psi$ ): 23.2 (C-5), 29.0 (C-6), 29.9 (C-2'), 38.4 (C-3), 40.24 (C-1'), 44.7 (C-4a), 58.5 (C-3'), 69.7 (к, C-4,  $^2J_{CF} = 27.7$ ), 104.5 (C-7), 125.5 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 286.8$ ), 139.2 (C-7a), 164.9 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 83.27 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  280.1154 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  280.1155. Найдено, %: С, 51.57; Н, 5.97; N, 5.12. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С, 51.61; Н, 5.78; N, 5.02.

**1-(2-Гидрокисэтил)-4-(трифторметил)-1,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[*b*]пиридин-2-он (2.30d).** Выход по методу А 0.099 г (8%), выход по методу В 0.297 г (24%), выход по методу В 0.192 г (78%), белый порошок, т.пл. 92–94 °С (элюент – дихлорметан:диэтиловый эфир (2:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3456, 3268 (О–Н), 2960–2872 (С–Н), 1660 (С=О), 1571, 1542 (С=C), 1165–1130 (С–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.,  $J/G\psi$ ): 2.08 (квинтет, 2H, H-6,  $^3J_{HH} = 7.6$ ), 2.79 (т, 2H, H-7,  $^3J_{HH} = 7.6$ ), 3.08 (т, 2H, H-5,  $^3J_{HH} = 7.6$ ), 3.64 (к, 2H, H-2',  $^3J_{HH} = 5.6$ ), 3.96 (д, 1H, H-1',  $^3J_{HH} = 5.6$ ), 4.94 (т, 1H, OH,  $^3J_{HH} = 5.6$ ), 6.55 (уш.с, 1H, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.,  $J/G\psi$ ): 21.7 (C-6), 28.7 (C-5), 32.1 (C-7), 48.9 (C-1'), 50.0 (C-2'), 112.2 (C-4a), 113.2 (к, C-3,  $^3J_{CF} = 5.1$ ), 122.6 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 274.5$ ), 136.6 (к, C-4,  $^2J_{CF} = 32.3$ ), 155.9 (C-7a), 161.2 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}F$  (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 97.33 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  249.0973 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>  $m/z$  249.0971. Найдено, %: С, 53.43; Н, 4.98; N, 5.77. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 53.44; Н, 4.89; N, 5.67.

**1-(3-Гидроксипропил)-4-(трифторметил)-1,4а,5,6-тетрагидро-2H-циклопента[*b*]пиридин-2-он (2.30e).** Выход по методу А 0.157 г (12%), выход по методу В 0.144 г (11%), выход по методу В 0.180 г (69%), желтое масло (элюент – дихлорметан:диэтиловый эфир (4:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3399 (О–Н), 2957, 2872 (С–Н), 1663 (С=О), 1580, 1541 (С=C), 1168–1127 (С–F). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.,  $J/G\psi$ ): 1.73–1.79 (м, 2H, H-2'), 2.10 (квинтет, 2H, H-6,  $^3J_{HH} = 7.5$ ), 2.79 (т, 2H, H-5,  $^3J_{HH} = 7.5$ ), 3.04 (т, 2H, H-7,  $^3J_{HH} = 7.5$ ), 3.41–

3.45 (м, 2Н, Н-3'), 3.95–3.98 (м, 2Н, Н-1'), 4.62 (т, 1Н, ОН,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ ), 6.56 (уш.с, 1Н, Н-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 21.8 (С-6), 28.6 (С-5), 30.7 (С-2'), 31.4 (С-7), 43.6 (С-1'), 58.0 (С-3'), 112.5 (С-4а), 113.3 (к, С-3,  $^3J_{\text{CF}} = 5.1$ ), 122.6 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 274.2$ ), 136.6 (к, С-4,  $^2J_{\text{CF}} = 32.2$ ), 154.9 (С-7а), 161.2 (С-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 97.31 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  262.1050  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$   $m/z$  262.1049. Найдено, %: С, 55.06; Н, 5.39; N, 5.35.  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ . Вычислено, %: С, 55.17; Н, 5.40; N, 5.36.

**4,8а-Дигидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-4-(трифторметил)октагидрохиолин-5(6Н)-он (2.33б).** Выход по методу Б 0.223 г (15%), белый порошок, т.пл. 165–167 °С (элюент – дихлорметан:диэтиловый эфир (4:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3308, 3189 (О–Н), 2993–2868 (С–Н), 1618 (С=О), 1170–1120 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.19–1.29 (м, 1Н, Н-6В), 1.39–1.46 (м, 1Н, Н-8В), 1.53–1.59 (м, 2Н, Н-7), 1.64–1.74 (м, 3Н, Н-5, Н-6А), 2.04 (д.д, 1Н, Н-4а,  $^3J_{\text{HH}} = 11.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.1$ ), 2.14 (т.д, 1Н, Н-8А,  $^2J_{\text{HH}} = 12.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ ), 2.70 (с, 2Н, Н-3), 3.33–3.39 (м, 2Н, Н-1'В, Н-2'В), 3.44–3.51 (м, 2Н, Н-1'А, Н-2'А), 4.75 (уш.с, 1Н, НО-С $^2$ ), 5.41 (с, 1Н, НО-С $^{8a}$ ), 6.83 (с, 1Н, НО-С $^4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 21.4 (С-7), 22.2 (С-5), 24.2 (С-6), 36.5 (С-8), 39.9 (С-3), 42.6 (С-1'), 43.8 (С-4а), 59.2 (С-2'), 72.7 (к, С-4,  $^2J_{\text{CF}} = 27.3$ ), 85.2 (С-8а), 125.3 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 287.4$ ), 166.1 (С-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 84.09 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  298.1263  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  298.1261. Найдено, %: С, 48.52; Н, 6.29; N, 4.81.  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С, 48.48; Н, 6.10; N, 4.71.

**4,8а-Дигидрокси-1-(3-гидроксипропил)-4-(трифторметил)октагидрохиолин-2(1Н)-он (2.33с).** Выход по методу А 0.265 г (17%), выход по методу Б 0.763 г (49%), белый порошок, т.пл. 170–173 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3293, 3083 (О–Н), 2944, 2868 (С–Н), 1638, 1622 (С=О), 1183–1124 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.20–1.30 (м, 1Н, Н-7В), 1.40–1.59 (м, 4Н, Н-6, Н-8В, Н-2'В), 1.63–1.79 (м, 4Н, Н-5, Н-7А, Н-2'А), 2.05 (д.д, 1Н, Н-4а,  $^3J_{\text{HH}} = 11.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ ), 2.16 (д.т, 1Н, Н-8А,  $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ ), 2.70 (с, 2Н, Н-3), 3.30–3.47 (м, 4Н, Н-1', Н-3'), 4.44 (т, 1Н, НО-С $^3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ ), 5.38 (уш.д, 1Н, НО-С $^{8a}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ ), 6.90 (с, 1Н, НО-С $^4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 21.4 (С-6/7), 22.2 (С-5), 24.2 (С-7/6), 32.6 (С-2'), 36.3 (С-8), 38.1 (С-1'), 39.9 (С-3, перекрывается ДМСО), 43.8 (С-4а), 58.8 (С-3'), 72.8 (к, С-4,  $^2J_{\text{CF}} = 26.9$ ), 85.6 (С-8а), 125.3 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 289.7$ ), 165.7 (С-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 84.30 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  312.1410  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_4$   $m/z$  312.1417. Найдено, %: С, 50.01; Н, 6.46; N, 4.49.  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С, 50.16; Н, 6.48; N, 4.50.

**Кристаллографические данные для 2.33с** (из ацетонитрила).  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4$ ,  $M = 311.30$ , монокристаллы моноклинные, пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $a = 13.671(2)$  Å;  $b =$



5.8015(8) Å;  $c = 18.074(2)$  Å;  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ;  $\beta = 93.430(14)^\circ$ ;  $V = 1430.9(4)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.445$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.130$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 656$ . Общее число отражений 9774, число независимых отражений 3846 ( $R_{\text{int}} = 0.0643$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1635,  $R_1 = 0.0703$ ,  $wR_2 = 0.1661$  и  $\text{GOOF} = 1.002$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.33c** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2107629).

**(7S\*,7aR\*,10aS\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)октагидро-5H-циклопента[b]оксазол[3,2-a]пиридин-5-он (2.42<sup>транс,цис</sup>)**. Выход по методу А 0.199 г (15%), выход по методу В 0.119 г (9%), белый порошок, т.пл. 209–211 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3228 (О–Н), 2991–2881 (С–Н), 1652 (С=О), 1188–1060 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.34–1.46 (м, 2H, H-9B, H-10B), 1.53–1.70 (м, 2H, H-8B, H-9A), 1.80–1.87 (м, 1H, H-8A), 2.05–2.13 (м, 1H, H-10A), 2.26 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 15.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ ), 2.45 (д.д.д, 1H, H-7a,  $J = 10.9$ , 8.2,  $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ ), 2.76 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.0$ ), 3.29 (д.д.д, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ ), 3.76 (д.т, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ), 3.86 (уш.к, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 8.2$ ), 3.94 (т.д, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 8.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ ), 6.24 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 23.1 (C-9), 27.3 (C-8), 34.6 (C-6), 38.8 C-10), 41.95 (C-3), 48.0 (C-7a), 61.7 (C-2), 73.0 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ ), 100.3 (C-10a), 125.6 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 286.3$ ), 163.7 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 85.38 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  266.0998 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  266.0999. Найдено, %: C, 49.71; H, 5.39; N, 5.35. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 49.81; H, 5.32; N, 5.28.

**(7S\*,7aS\*,10aR\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)октагидро-5H-циклопента[b]оксазол[3,2-a]пиридин-5-он (2.42<sup>цис,транс</sup>)**. Выход по методу А 0.570 г (43%), выход по методу В 0.146 г (11%), белый порошок, т.пл. 103–104 °С (элюент – дихлорметан). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3195 (О–Н), 2971–2884 (С–Н), 1636 (С=О), 1158–1003 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.41–1.55 (м, 2H, H-9B, H-10B), 1.65–1.71 (м, 1H, H-9A), 1.88 (т.д, 2H, H-8,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ ), 2.01–2.05 (м, 1H, H-10A), 2.44 (т, 1H, H-7a,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ ), 2.45 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ ), 2.71 (д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ), 3.22–3.27 (м, 1H, H-3B), 3.78–3.90 (м, 3H, H-2, H-3A), 6.49 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 22.3 (C-9), 25.2 (C-8), 36.6 (C-6), 36.9 C-10), 41.7 (C-3), 45.1 (C-7a), 61.6 (C-2), 72.0 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 27.4$ ), 100.6 (C-10a), 126.0 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 287.5$ ), 164.4 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 82.99 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  266.1001 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  $m/z$  266.0999. Найдено, %: C, 49.71; H, 5.39; N, 5.35. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 49.81; H, 5.32; N, 5.28.

**Кристаллографические данные для 2.42<sup>цис,транс</sup>** (из ацетонитрила). C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>,  $M = 265.23$ , монокристаллы триклинные, пространственная группа P1,  $a = 5.4368(6)$  Å;  $b = 8.6060(7)$  Å;  $c = 12.6785(11)$  Å;  $\alpha = 93.198(7)^\circ$ ;  $\beta = 100.084(8)^\circ$ ;  $\gamma = 92.872(8)^\circ$ ;  $V = 582.06(10)$

$\text{\AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.513 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.140 \text{ см}^{-1}$ ,  $F(000) = 276$ . Общее число отражений 5258, число независимых отражений 3141 ( $R_{\text{int}} = 0.0405$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1715,  $R_1 = 0.0564$ ,  $wR_2 = 0.1207$  и  $\text{GOOF} = 1.011$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.42<sup>цис,транс</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2107626).

**(7S\*,7aS\*,11aR\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)октагидрооксазоло[2,3-*j*]хинолин-5(6H)-он (2.43<sup>цис,транс</sup>)**. Выход по методу А 0.851 г (61%), выход по методу Б 0.363 г (26%), белый порошок, т.пл. 147–148 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3194 (О–Н), 2965–2878 (С–Н), 1648 (С=О), 1182–1107 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.38–1.51 (м, 2H, H-9B, H-10B), 1.59 (д.м, 1H, H-10A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ ), 1.65–1.75 (м, 2H, H-8B, H-9A), 1.77–1.86 (м, 2H, H-11), 1.88 (д.м, 1H, H-7a,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ ), 2.01 (д.м, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ ), 2.65 (м, АВ система, 2H, H-6,  $J_{\text{AB}} = 17.1$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.06$ ), 3.36 (д.д.д, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 10.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ ), 3.83 (д.д.д, 1H, H-3A,  $^2J_{\text{HH}} = 10.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ ), 3.90 (т.д, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 8.1$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ ), 3.96 (д.д.д, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 8.1$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ ), 6.48 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 20.6 (С-9), 21.7 (С-10), 23.6 (С-8), 30.2 (С-11), 39.7 (С-6, перекрывается ДМСО), 41.6 (С-7a), 42.2 (С-3), 62.1 (С-2), 73.1 (к, С-7,  $^2J_{\text{CF}} = 26.7$ ), 92.1 (С-11a), 126.3 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 288.0$ ), 163.2 (С-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 82.15 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  280.1156  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  280.1155. Найдено, %: С, 51.66; Н, 5.82; N, 5.08.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С, 51.61; Н, 5.78; N, 5.02.

**Кристаллографические данные для 2.43<sup>цис,транс</sup>** (из ацетонитрила).  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ ,  $M = 279.26$ , монокристаллы моноклинные, пространственная группа  $\text{C}2/c$ ,  $a = 17.7173(16) \text{ \AA}$ ;  $b = 5.9455(8) \text{ \AA}$ ;  $c = 24.594(3) \text{ \AA}$ ;  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ;  $\beta = 101.644(10)^\circ$ ;  $V = 2537.3(5) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 8$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.462 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.132 \text{ см}^{-1}$ ,  $F(000) = 1168$ . Общее число отражений 7899, число независимых отражений 2593 ( $R_{\text{int}} = 0.0708$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1586,  $R_1 = 0.0642$ ,  $wR_2 = 0.1575$  и  $\text{GOOF} = 1.034$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.43<sup>цис,транс</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2107627).

**(7S\*,7aR\*,11aS\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)октагидрооксазоло[2,3-*j*]хинолин-5(6H)-он (2.43<sup>транс,цис</sup>)**. Выход по методу А 0.168 г (12%), выход по методу Б 0.433 г (31%), белый порошок, т.пл. 170–171 °С (элюент – дихлорметан). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3174 (О–Н), 2981–2858 (С–Н), 1650 (С=О), 1171–1109 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.29–1.37 (м, 2H, H-10B, H-11B), 1.47–1.61 (м, 2H, H-9), 1.72–1.77 (м, 2H, H-8B, H-10A), 1.91 (к.д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ ), 2.02 (д.т, 1H, H-11A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ ), 2.36 (д.д, 1H, H-7a,  $^3J_{\text{HH}} = 12.8$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 2.8$ ), 2.43 (д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 15.7$ ), 2.83 (д.д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 15.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ ), 3.31 (д.д.д, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 3.63 (д.т, 1H, H-

2В,  $^2J_{\text{HH}} = 8.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ ), 3.73 (д.д.д, 1Н, Н-2А,  $^2J_{\text{HH}} = 8.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ ), 4.31 (д.д.д, 1Н, Н-3А,  $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ ), 5.81 (д, 1Н, ОН,  $^3J_{\text{HH}} = 1.3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 21.8 (С-9), 22.3 (С-8), 24.7 (С-10), 34.1 (С-11), 40.4 (С-6), 41.6 (С-7а), 41.5 (С-3), 42.5 (С-7а), 62.2 (С-2), 72.7 (к, С-7,  $^2J_{\text{CF}} = 27.0$ ), 93.1 (С-11а), 125.2 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 288.2$ ), 168.5 (С-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 85.55 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  280.1157  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  280.1155. Найдено, %: С, 51.60; Н, 5.89; N, 5.13.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С, 51.61; Н, 5.78; N, 5.02.

**(8S\*,8aS\*,11aR\*)-8-Гидрокси-8-(трифторметил)октагидро-2H,6H-циклопента[2,3]-пиридо[2,1-b][1,3]оксазин-6-он (2.44<sup>цис,транс</sup>)**. Выход по методу А 0.600 г (43%), выход по методу Б 0.084 г (6%), выход по методу Г 0.102 г (73%), белый порошок, т.пл. 199–201 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3172 (О–Н), 2991–2885 (С–Н), 1644 (С=О), 1177–1070 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.42–1.50 (м, 3Н, Н-3В, Н-10В, Н-11В), 1.56–1.70 (м, 2Н, Н-3А, Н-10А), 1.76–1.82 (м, 1Н, Н-9В), 1.95–2.03 (м, 1Н, Н-9А), 2.21 (уш.т, 1Н, Н-8а,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ ), 2.62 (м, АВ система, 2Н, Н-7,  $J_{\text{AB}} = 16.7$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.03$ ), 2.81–2.88 (м, 1Н, Н-11А), 2.97 (т.д, 1Н, Н-4В,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ ), 3.69 (д.м, 1Н, Н-2В,  $^2J_{\text{HH}} = 12.3$ ), 3.98 (т.д, 1Н, Н-2А,  $^2J_{\text{HH}} = 12.3$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ ), 4.43 (д.м, 1Н, Н-4А,  $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ ), 6.42 (с, 1Н, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 22.0 (С-10), 23.4 (С-9), 24.9 (С-3), 32.1 (С-11), 36.7 (С-4), 37.1 (С-7), 47.2 (С-8а), 59.9 (С-2), 70.7 (к, С-8,  $^2J_{\text{CF}} = 27.0$ ), 95.8 (С-11а), 125.5 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 288.0$ ), 164.4 (С-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 83.53 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  280.1156  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  280.1155. Найдено, %: С, 51.47; Н, 5.65; N, 5.22.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С, 51.61; Н, 5.78; N, 5.02.

**(8S\*,8aR\*,11aS\*)-8-Гидрокси-8-(трифторметил)октагидро-2H,6H-циклопента[2,3]-пиридо[2,1-b][1,3]оксазин-6-он (2.44<sup>транс,цис</sup>)**. Выход по методу Б 0.419 г (30%), белый порошок, т.пл. 128–132 °С (элюент – дихлорметан:диэтиловый эфир (4:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3390 (О–Н), 2964–2885 (С–Н), 1672 (С=О), 1121–1107 (С–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.40 (д.м, 1Н, Н-3В,  $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ ), 1.54 (д.д.д, 1Н, Н-11В,  $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ ), 1.64–1.82 (м, 4Н, Н-3А, Н-9В, Н-10), 1.84–1.94 (м, 1Н, Н-9А), 2.45 (д.д, 1Н, Н-8а,  $^3J_{\text{HH}} = 12.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ ), 2.53 (д, 1Н, Н-7В,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ , перекрывается ДМСО), 2.76–2.80 (м, 1Н, Н-11А), 2.79 (д, 1Н, Н-7А,  $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ ), 3.07 (т.д, 1Н, Н-4В,  $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ ), 3.86 (д.д.т, 1Н, Н-2В,  $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ ), 4.07 (т.д, 1Н, Н-2А,  $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ ), 4.27 (д.д.т, 1Н, Н-4А,  $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ ), 5.56 (с, 1Н, ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 19.0 (С-10), 20.4 (С-9), 24.6 (С-3), 29.4 (С-11), 39.1 (С-4), 40.7 (С-7), 44.5 (С-8а), 60.9 (С-2), 71.9 (к, С-8,  $^2J_{\text{CF}} = 28.3$ ), 94.7 (С-11а), 124.8 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.6$ ), 168.4 (С-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 81.89 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр:

найдено  $m/z$  280.1157  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{12}H_{17}F_3NO_3$   $m/z$  280.1155. Найдено, %: С, 51.69; Н, 5.97; N, 5.12.  $C_{12}H_{16}F_3NO_3$ . Вычислено, %: С, 51.61; Н, 5.78; N, 5.02.

**Кристаллографические данные для 2.44<sup>транс,цис</sup>** (из ацетонитрила).  $C_{12}H_{16}F_3NO_3$ ,  $M = 279.26$ , монокристаллы триклинные, пространственная группа  $P1$ ,  $a = 5.6852(3)$  Å;  $b = 9.4367(4)$  Å;  $c = 12.6134(6)$  Å;  $\alpha = 77.963(4)^\circ$ ;  $\beta = 77.679(4)^\circ$ ;  $\gamma = 76.073(4)^\circ$ ;  $V = 632.80(5)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.466$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.133$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 292$ . Общее число отражений 5210, число независимых отражений 2929 ( $R_{\text{int}} = 0.0212$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1854,  $R_1 = 0.0501$ ,  $wR_2 = 0.1116$  и  $\text{GOOF} = 1.001$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.44<sup>транс,цис</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2107628).

**(8S\*,8aS\*,12aR\*)-8-Гидрокси-8-(трифторметил)октагидро-2H-[1,3]оксазино[2,3-j]хинолин-6(7H)-он (2.45<sup>цис,транс</sup>)**. Выход по методу А 0.939 г (64%), белый порошок, т.пл. 213–215 °С (ацетонитрил). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3228 (О–Н), 2977–2884 (С–Н), 1635 (С=О), 1183–1077 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.23–1.85 (м, 8H, H-3, H-9, H-10, H-11), 1.94–2.01 (м, 2H, H-8A, H-12B), 2.54 (д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.2$ ), 2.71 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.2$ ), 2.69–2.74 (м, 1H, H-12A), 3.05 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 3.68–3.72 (м, 1H, H-2B), 3.92 (т.д, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 11.7$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 4.43–4.48 (м, 1H, H-4A), 6.42 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 20.2 (C-10/11), 20.9 (C-11/10), 22.8 (C-9), 24.9 (C-3), 25.4 (C-12), 33.4 (C-4), 39.9 (C-7, перекрывается ДМСО), 41.6 (C-8a), 58.0 (C-2), 72.6 (к, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 26.7$ ), 86.5 (C-12a), 125.6 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 289.0$ ), 163.1 (C-6). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 84.72 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  294.1314  $[M + H]^+$ ; вычислено для  $C_{13}H_{19}F_3NO_3$   $m/z$  294.1312. Найдено, %: С, 53.13; Н, 6.18; N, 4.77.  $C_{13}H_{18}F_3NO_3$ . Вычислено, %: С, 53.24; Н, 6.19; N, 4.78.

**(8S\*,8aR\*,12aS\*)-8-Гидрокси-8-(трифторметил)октагидро-2H-[1,3]оксазино[2,3-j]хинолин-6(7H)-он (2.45<sup>транс,цис</sup>)**. Выход по методу Г 0.092 г (63%), белый порошок, т.пл. 132–134 °С (элюент – дихлорметан:диэтиловый эфир (4:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3320 (О–Н), 2952–2887 (С–Н), 1633 (С=О), 1183–1127 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.24–1.41 (м, 3H, H-10B, H-11B, H-12B), 1.45 (д.м, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ ), 1.56–1.75 (м, 4H, H-3A, H-9B, H-10A, H-11A), 1.83 (к.д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 2.25 (д.д, 1H, H-8a,  $^3J_{\text{HH}} = 12.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ ), 2.49 (д, 1H, H-7B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ , перекрывается ДМСО), 2.72 (д, 1H, H-7A,  $^2J_{\text{HH}} = 1.63$ ), 3.08 (д.м, 1H, H-12A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ ), 3.28 (т.д, 1H, H-4B,  $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ ), 3.79 (д.д.м, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ ), 3.97 (т.д, 1H, H-2A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 3.0$ ), 4.45 (д.д.т, 1H, H-4A,  $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ ), 5.59 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 20.5 (C-11), 20.9 (C-9), 24.2 (C-10), 24.9 (C-3), 30.2 (C-12), 34.9 (C-4), 40.7 (C-7), 43.9 (C-8a), 59.7 (C-2), 72.8 (к, C-8,  $^2J_{\text{CF}} = 27.1$ ), 87.0 (C-12a), 125.1 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}}$

= 287.4), 165.7 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 85.32 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  294.1313  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$   $m/z$  294.1312. Найдено, %: С, 53.18; Н, 6.18; N, 4.79.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С, 53.24; Н, 6.19; N, 4.78.

**Этил-4,4,4-трифтор-3-[(3-гидроксипропил)амино]бут-2-еноат (2.46).** Выход по методу Б 0.241 г, (20%), элюент – дихлорметан:диэтиловый эфир (2:1), физико-химические характеристики соответствует приведенным в литературе [303].

### 3.18 Синтез солей 2.47, 2.48 (общая методика)

Смесь соединения **2.36** (или **2.37**) (1 ммоль) и моногидрата *n*-толуолсульфокислоты (0.247 г, 1.3 ммоль) в толуоле (50 мл) кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 1–2 дней. После завершения реакции (контроль методом ТСХ), реакционную смесь охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим ацетонитрилом.

**2-[2-Оксо-4-(трифторметил)-2,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-1-ил]-этан-1-аминиум 4-метилбензол-1-сульфонат (2.47).** Выход 0.385 г (92%), белый порошок, т.пл. 191–193 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3060–2867 (C–H), 1672 (C=O), 1601, 1544 (C=C), 1170–1123 (C–F, S=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.11 (квинтет, 2H, H-6,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ), 2.29 (с, 3H, Me), 2.80 (уш.т, 2H, H-5,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ), 3.02 (уш.т, 2H, H-7,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ ), 3.13 (т, 2H, H-2',  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ ), 4.14 (т, 2H, H-1',  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ ), 6.62 (с, 1H, H-3), 7.11 (д, 2H, Ts,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ), 7.48 (д, 2H, Ts,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ), 7.83 (уш.с, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 20.7 (Me), 21.7 (C-6), 28.7 (C-5), 31.5 (C-7), 37.1 (C-1'), 43.8 (C-2'), 113.0 (C-4a), 113.6 (к, C-3,  $^3J_{\text{CF}} = 5.0$ ), 122.5 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 274.6$ ), 125.5 (Co, Ts), 128.1 (Cm, Ts), 137.0 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 32.1$ ), 137.7 (Ci, Ts), 145.5 (Cp, Ts), 154.9 (C-7a), 161.9 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 97.25 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  247.1052  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $m/z$  247.1053. Найдено, %: С, 51.66; Н, 5.28; N, 6.69.  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С, 51.67; Н, 5.06; N, 6.69.

**2-[2-Оксо-4-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-1(2H)-ил]этан-1-аминиум 4-метилбензол-1-сульфонат (2.48).** Выход 0.376 г (87%), белый порошок, т.пл. 235–236 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3070–2867 (C–H), 1674 (C=O), 1594, 1530 (C=C), 1199–1073 (C–F, S=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.64–1.79 (м, 4H, H-6, H-7), 2.29 (с, 3H, Me), 2.54 (т, 2H, H-5,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ ), 2.76 (т, 2H, H-8,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ ), 3.08 (т, 2H, H-2',  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ ), 4.22 (т, 2H, H-1',  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ ), 6.73 (с, 1H, H-3), 7.12 (д, 2H, Ts,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ), 7.48 (д, 2H, Ts,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ ), 7.85 (уш.с, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 20.68 (C-7/6), 20.74 (Me), 21.3 (C-6/7), 23.4 (C-5), 26.9 (C-8), 36.9 (C-1'), 41.1 (C-2'), 109.5 (C-4a), 115.2 (к, C-3,  $^3J_{\text{CF}} = 6.1$ ), 122.8 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 274.8$ ), 125.5 (Co, Ts), 128.0 (Cm, Ts), 137.6 (Ci, Ts), 138.8 (к, C-4,  $^2J_{\text{CF}} = 29.5$ ), 145.6 (Cp, Ts), 147.6 (C-8a), 160.8 (C-2). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 99.37 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  261.1211  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено

для  $C_{12}H_{16}F_3N_2O$   $m/z$  261.1209. Найдено, %: С, 52.57; Н, 5.14; N, 6.56.  $C_{19}H_{23}F_3N_2O_4S$ . Вычислено, %: С, 52.77; Н, 5.36; N, 6.48.

### 3.19 Синтез гекса- и тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5-онов **2.51a**, **2.53a–g**, окта- и гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-карбоксилатов **2.52a,b**, **2.54a** (общая методика)

**Метод А:** В одnogорлую плоскодонную колбу загружали смесь соответствующих 3-оксоэфира **2.1a–d** (5 ммоль) и альдегида **2.49a,b** (10 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и охлаждали на бане со льдом. В другую колбу загружали смесь этилендиамина **2.16a** (0.3 г, 5 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), охлаждали на ледяной бане и добавляли в колбу с эфиром **2.1a–d** и альдегидом **2.49a,b**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 1–4 дней. После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}F$ ) растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)).

**Метод Б:** В одnogорлую плоскодонную колбу загружали смесь 3-оксоэфира **2.1a–f** (5 ммоль) и кротонового альдегида **2.50a** (5 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и охлаждали на бане со льдом. В другую колбу загружали смесь этилендиамина **2.16a** (0.3 г, 5 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), охлаждали на ледяной бане и добавляли в колбу с эфиром **2.1a–f** и альдегидом **2.50a**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 1–2 дней. После завершения реакции (контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}F$ ) выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовали из соответствующего растворителя (гексан, диэтиловый эфир, ацетонитрил) и получали продукты **2.53a<sup>цис</sup>**, **2.53b<sup>цис</sup>**, **2.53d<sup>цис</sup>**. Из фильтрата перекристаллизацией из соответствующего растворителя (ацетонитрил, гексан) или колоночной хроматографией (элюент – хлороформ или хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)) получали продукты **2.51a**, **2.52a**, **2.52b**, **2.53a<sup>транс</sup>**, **2.53b<sup>транс</sup>**, **2.53c<sup>транс</sup>**, **2.53e**, **2.53f**, **2.53g** и **2.54a**.

**Метод В:** В виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) загружали смесь имидазо[1,2-*a*]пиридина **2.53a<sup>цис</sup>** (или **2.53c<sup>цис</sup>**) (1 ммоль) и триэтиламина (0.033 г, 1 ммоль) в 95%-ном этаноле (5 мл). Реакционную массу перемешивали при 80 °С в течение 4–6 ч. Далее реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Получали продукты **2.53a<sup>транс</sup>** и **2.53c<sup>транс</sup>**.

**Метод Г:** В одnogорлую плоскодонную колбу загружали смесь 3-оксоэфира **2.1a** (0.92 г, 5 ммоль) и пропиональдегида **2.49b** (0.58 г, 10 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и охлаждали на бане со льдом. В другую колбу загружали смесь этилендиамина **2.16a** (0.3 г, 5 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), охлаждали на ледяной бане и добавляли в колбу с эфиром **2.1a** и альдегидом **2.49b**. Реакционную массу перемешивали при 60 °С в течение 6 ч. После завершения реакции

(контроль методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ ) растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)).

**(7R\*,8aS\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)гексагидроимидазо[1,2-а]пиридин-5(1H)-он (2.51<sup>транс</sup>)**. Выход по методу А 0.482 г (43%), белый порошок, т.пл. 190–191 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр диффузного отражения,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3249, 3175 (О–Н, N–Н), 3001–2978 (C–Н), 1631 (C=O), 1181–1114 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.68 (д.д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ ), 2.28 (д.д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ ), 2.41 (с, 2H, H-6), 2.81–2.87 (м, 1H, H-2B), 2.90 (уш.с, 1H, NH), 3.13–3.21 (м, 2H, H-2A, H-3B), 3.29–3.36 (м, 1H, H-3A, перекрывается ДМСО), 4.22 (д.д, 1H, H-8a,  $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ ), 6.49 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 31.6 (C-8), 37.1 (C-6), 43.7 (C-2), 43.8 (C-3), 69.5 (C-8a), 70.4 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 28.8$ ), 125.6 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.5$ ), 162.9 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.86 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  225.0847  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  225.0845. Найдено, %: С, 42.72; Н, 4.84; N, 12.39.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 42.86; Н, 4.95; N, 12.50.

**Этил-(5R\*,6R\*,7S\*,8aS\*)-5-гидрокси-7-метил-5-(трифторметил)октагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат (2.52a<sup>цис, транс, цис</sup>)**. Выход по методу А 0.429 г (29%), выход по методу Б 1.244 г (84%), белый порошок, т.пл. 97–98 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3300 (О–Н, N–Н), 2968–2874 (C–Н), 1740 (C=O), 1151–1074 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.89 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ ), 1.02 (т.д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 11.1$ ), 1.19 (т, 3H, Me<sup>OEt</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ), 1.91 (д.т, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 12.1$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ ), 2.11–2.20 (м, 1H, H-7), 2.26 (уш.с, 1H, NH), 2.34 (д, 1H, H-6,  $^3J_{\text{HH}} = 11.7$ ), 2.69–2.86 (м, 3H, H-3, H-2B), 2.96–3.02 (м, 1H, H-2A), 3.40 (д.д, 1H, H-8a,  $^3J_{\text{HH}} = 11.1$ , 3.0), 4.12 (к, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{OEt}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ), 5.98 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 13.8 (Me), 19.2 (Me<sup>OEt</sup>), 29.8 (C-8), 36.7 (C-3), 39.6 (C-7, перекрывается ДМСО), 43.2 (C-2), 52.7 (C-6), 60.3 ( $\text{CH}_2^{\text{OEt}}$ ), 71.1 (C-8a), 84.6 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 27.7$ ), 124.1 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 290.0$ ), 172.4 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 85.86 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  297.1422  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $m/z$  297.1421. Найдено, %: С, 48.80; Н, 6.50; N, 9.53.  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С, 48.65; Н, 6.46; N, 9.45.

**Этил-5-гидрокси-8-метил-7-этил-5-(перфторэтил)октагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат (2.52b<sup>цис, транс, транс, транс</sup>)**. Выход по методу А 0.908 г (56%), выход по методу Д 0.616 г (38%), белый порошок, т.пл. 78–80 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3036 (О–Н, N–Н), 2974–2854 (C–Н), 1686 (C=O), 1140–1084 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.77 (т, 3H, Me<sup>Et</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ), 0.94 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ), 1.12 (д.к.д, 1H, H-1B<sup>Et</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 14.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ ), 1.18 (т, 3H, Me<sup>OEt</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ), 1.34 (д.д.к, 1H, H-8,  $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ), 1.62 (д.к.д, 1H, H-1A<sup>Et</sup>,  $^2J_{\text{HH}}$

= 14.9,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 1.89 (уш.т.т, 1H, H-7,  $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 2.28 (уш.с, 1H, NH), 2.67 (д, 1H, H-6,  $^3J_{\text{HH}} = 12.1$ ), 2.71 (т.д, 1H, H-2B,  $^2J_{\text{HH}} = 10.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 2.76–2.82 (м, 1H, H-3B), 2.84–2.89 (м, 1H, H-3A), 2.96 (д.д.д, 1H, H-2A,  $J = 10.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ), 3.16 (д, 1H, H-8a,  $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ ), 4.08 (д.к, 2H, H-1B<sup>OEt</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 10.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ), 4.14 (д.к, 2H, H-1A<sup>OEt</sup>,  $^2J_{\text{HH}} = 10.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ), 5.94 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 6.7 (Me<sup>Et</sup>), 13.7 (Me), 14.5 (Me<sup>OEt</sup>), 19.9 (CH<sub>2</sub><sup>Et</sup>), 35.6 (C-8), 39.4 (C-7, перекрывается ДМСО), 42.9 (C-2), 44.2 (уш.с, C-3), 48.5 (C-6), 60.3 (CH<sub>2</sub><sup>OEt</sup>), 76.4 (C-8a), 84.5 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 27.9$ ), 124.1 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 289.4$ ), 172.3 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 85.85 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  325.1732 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  $m/z$  325.1734. Найдено, %: C, 51.79; H, 7.10; N, 8.43. C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 51.84; H, 7.15; N, 8.48.

**(6S\*,7S\*)-7-Метил-6-(2,2,3,3-тетрафтор-1-гидроксипропил)-2,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5(3H)-он (2.53a<sup>транс</sup>)**. Выход по методу А 0.635 г (45%), выход по методу В 0.248 г (88%), белый порошок, т.пл. 193–195 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3078–2969 (C–H), 2743–2675 (O–H), 1683 (C=O), 1643 (C=N), 1125–1081 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.96 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ ), 2.39 (д.д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ ), 2.44–2.49 (м, 1H, H-7), 2.53 (уш.т, 1H, H-6,  $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ ), 2.88 (д.м, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.2$ ), 3.57–3.87 (м, 4H, H-3, H-2), 4.40 (д.м, 1H, H-1',  $^3J_{\text{HF}} = 21.9$ ), 6.55 (д.д.д.д, 1H, HCF<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HF}} = 52.8$ ,  $^2J_{\text{HF}} = 51.5$ ,  $^3J_{\text{HF}} = 9.5$ ,  $^3J_{\text{HF}} = 1.9$ ), 6.57 (д, 1H, OH,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 20.2 (Me), 25.3 (д, C-7,  $^4J_{\text{CF}} = 2.0$ ), 29.2 (C-8), 42.7 (C-3), 47.8 (C-6), 52.4 (C-2), 68.0 (д.д, C-1',  $^2J_{\text{CF}} = 27.2$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 21.5$ ), 109.4 (д.д.д.д, CF<sub>2</sub>H,  $^1J_{\text{CF}} = 248.2$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 246.6$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 37.9$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 23.4$ ), 116.5 (т.д.д, CF<sub>2</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 254.3$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 26.9$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 22.3$ ), 156.2 (C-8a), 167.1 (C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 19.73 (д.д.м, 1F, CF<sup>B</sup>H,  $^2J_{\text{FF}} = 297.7$ ,  $^2J_{\text{FH}} = 52.8$ ), 25.62 (д.д.д, 1F, CF<sup>A</sup>H,  $^2J_{\text{FF}} = 297.7$ ,  $^2J_{\text{FH}} = 51.5$ ,  $^3J_{\text{FF}} = 11.4$ ), 33.96 (д.м, 1F, CF<sup>B</sup>,  $^2J_{\text{FF}} = 265.3$ ), 35.49 (д.м, 1F, CF<sup>A</sup>,  $^2J_{\text{FF}} = 265.3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  283.1062 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  283.1064. Найдено, %: C, 46.76; H, 5.04; N, 9.97. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 46.81; H, 5.00; N, 9.93.

**(6S\*,7R\*)-7-Метил-6-(2,2,3,3-тетрафтор-1-гидроксипропил)-2,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5(3H)-он (2.53a<sup>мис</sup>)**. Выход по методу В 1.157 г (82%), белый порошок, т.пл. 162–163 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3052 (O–H), 2984–2881 (C–H), 1697 (C=O), 1639 (C=N), 1117–1042 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.97 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ), 2.39 (д.д, 1H, H-8B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 2.46–2.52 (м, 1H, H-7, перекрывается ДМСО), 2.63 (д.д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ ), 2.85 (уш.т, 1H, H-6,  $^3J_{\text{HH}} = 3.0$ ), 3.59–3.64 (м, 2H, H-3), 3.71–3.75 (м, 2H, H-2), 4.20 (д.м, 1H, H-1',  $^3J_{\text{HF}} = 22.7$ ), 6.30 (д, 1H, OH,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ ), 6.56 (т.т, 1H, CF<sub>2</sub>H,  $^2J_{\text{HF}} = 52.4$ ,  $^3J_{\text{HF}} = 6.0$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 15.8 (Me), 28.2 (C-6), 29.8 (C-7), 42.4 (C-8), 45.8 (C-3), 52.5 (C-2), 65.7



(т, C-1',  $^2J_{CF} = 25.6$ ), 109.4 (т.т, CF<sub>2</sub>H,  $^1J_{CF} = 248.0$ ,  $^2J_{CF} = 31.1$ ), 116.1 (т.д.д, CF<sub>2</sub>,  $^1J_{CF} = 254.3$ ,  $^2J_{CF} = 26.0$ ,  $^2J_{CF} = 22.0$ ), 156.7 (C-8a), 166.8 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 20.34 (д.м, 1F, CF<sup>B</sup>H,  $^2J_{FF} = 301.3$ ), 26.04 (д.д, 1F, CF<sup>A</sup>H,  $^2J_{FF} = 301.3$ ,  $^2J_{FH} = 52.4$ ), 34.28 (д.м, 1F, CF<sup>B</sup>,  $^2J_{FF} = 262.5$ ), 36.22 (д.м, 1F, CF<sup>A</sup>,  $^2J_{FF} = 262.5$ ). Масс-спектр: найдено *m/z* 283.1066 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 283.1064. Найдено, %: С, 46.78; Н, 5.01; N, 9.95. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 46.81; Н, 5.00; N, 9.93.

**(6S\*,7S\*)-7-Метил-6-(2,2,3,3,3-пентафтор-1-гидроксипропил)-2,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5(3*H*)-он (2.53b<sup>транс</sup>)**. Выход по методу А 0.630 г (42%), белый порошок, т.пл. 204–205 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО), ν, см<sup>-1</sup>: 3036–2854 (C–H), 2693–2543 (O–H), 1686 (C=O), 1649 (C=N), 1205–1120 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 0.98 (д, 3H, Me,  $^3J_{HH} = 6.6$ ), 2.40–2.45 (м, 2H, H-8B, H-7), 2.58 (уш.т, 1H, H-6,  $^3J_{HH} = 3.8$ ), 2.88 (д.м, 1H, H-8A,  $^2J_{HH} = 16.0$ ), 3.58–3.81 (м, 4H, H-3, H-2), 4.64 (д.м, 1H, H-1',  $^3J_{HF} = 24.0$ ), 6.77 (д, 1H, OH,  $^3J_{HH} = 7.6$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 20.1 (д, Me,  $^5J_{CF} = 1.5$ ), 25.3 (д, C-7,  $^4J_{CF} = 2.0$ ), 29.3 (C-8), 42.8 (C-3), 47.9 (C-6), 52.4 (C-2), 67.6 (д.д, C-1',  $^2J_{CF} = 27.1$ ,  $^2J_{CF} = 20.6$ ), 114.31 (д.д.к, CF<sub>2</sub>,  $^1J_{CF} = 260.86$ ,  $^1J_{CF} = 257.2$ ,  $^2J_{CF} = 35.1$ ), 118.8 (к.д.д, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 287.4$ ,  $^2J_{CF} = 37.8$ ,  $^2J_{CF} = 35.1$ ), 156.1 (C-8a), 166.7 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 34.19 (д.д, 1F, CF<sup>B</sup>,  $^2J_{FF} = 272.1$ ,  $^3J_{FH} = 24.0$ ), 43.83 (д.д, 1F, CF<sup>A</sup>,  $^2J_{FF} = 272.1$ ,  $^3J_{FF} = 5.6$ ), 81.3 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 301.0971 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 301.0970. Найдено, %: С, 43.98; Н, 4.22; N, 9.69. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 44.01; Н, 4.36; N, 9.93.

**(6S\*,7R\*)-7-Метил-6-(2,2,3,3,3-пентафтор-1-гидроксипропил)-2,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5(3*H*)-он (2.53b<sup>мис</sup>)**. Выход по методу Б 1.156 г (77%), белый порошок, т.пл. 200–202 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО), ν, см<sup>-1</sup>: 3035 (O–H), 2985–2889 (C–H), 1690 (C=O), 1654 (C=N), 1213–1109 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 0.99 (д, 3H, Me,  $^3J_{HH} = 6.8$ ), 2.38 (д.к.т, 1H, H-7,  $^3J_{HH} = 10.7$ ,  $^3J_{HH} = 6.8$ ,  $^3J_{HH} = 4.0$ ), 2.49 (д.д.д, 1H, H-8B,  $^2J_{HH} = 16.7$ ,  $^3J_{HH} = 10.7$ ,  $^4J_{HH} = 2.0$ , перекрывается ДМСО), 2.62 (д.д, 1H, H-8A,  $^2J_{HH} = 16.7$ ,  $^3J_{HH} = 4.0$ ), 2.88 (уш.с, 1H, H-6), 3.59–3.74 (м, 4H, H-3, H-2), 4.38 (д.м, 1H, H-1',  $^3J_{HF} = 23.7$ ), 6.48 (д, 1H, OH,  $^3J_{HH} = 6.5$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 15.9 (Me), 28.3 (C-7), 29.5 (C-8), 42.5 (C-3), 45.7 (C-6), 52.5 (C-2), 64.6 (т, C-1',  $^2J_{CF} = 22.7$ ), 113.8 (т.к, CF<sub>2</sub>,  $^1J_{CF} = 263.9$ ,  $^2J_{CF} = 34.2$ ), 118.9 (к.т, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{CF} = 287.7$ ,  $^2J_{CF} = 35.45$ ), 158.8 (C-8a), 166.1 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 33.36 (д.д, 1F, CF<sup>B</sup>,  $^2J_{FF} = 272.4$ ,  $^3J_{FH} = 22.2$ ), 44.62 (д, 1F, CF<sup>A</sup>,  $^2J_{FF} = 272.4$ ), 81.90 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 301.0972 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 301.0970. Найдено, %: С, 43.99; Н, 4.32; N, 9.86. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 44.01; Н, 4.36; N, 9.93.

**(6S\*,7S\*)-6-(2,2,3,3,4,4,4-Гептафтор-1-гидроксибутил)-7-метил-2,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-5(3H)-он (2.53с<sup>транс</sup>)**. Выход по методу А 0.665 г (38%), выход по методу В 0.298 г (85%), белый порошок, т.пл. 200–202 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3040–2960 (С–Н), 2692–2593 (О–Н), 1681 (С=О), 1649 (С=N), 1143–1103. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 0.98 (д, 3H, Me, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.6), 2.42 (д.д, 1H, H-8B, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 17.2, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 4.5), 2.44–2.47 (м, 1H, H-7), 2.59 (уш.с, 1H, H-6), 2.89 (д.м, 1H, H-8A, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 17.2), 3.59–3.82 (м, 4H, H-2, H-3), 4.72 (д.м, 1H, H-1', <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> = 24.5), 6.80 (д, 1H, OH, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 20.2 (Me), 25.3 (д, C-6, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 1.7), 29.4 (C-7), 42.8 (C-8), 48.0 (C-3), 52.5 (C-2), 67.8 (д.д, C-1', <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 27.0, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 20.4), 108.9 (т.к,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 267.6, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 37.4), 115.9 (т.м,  $\alpha$ -CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 264.6), 117.5 (к.т, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 287.5, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 34.1), 156.1 (C-8a), 166.7 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 35.98 (д.д.м, 1F,  $\beta$ -CF<sup>B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>FF</sub> = 289.5, <sup>3</sup>*J*<sub>FF</sub> = 11.4), 37.95 (д.м, 1F,  $\beta$ -CF<sup>A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>FF</sub> = 289.5), 38.11 (д.м, 1F,  $\alpha$ -CF<sup>B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>FF</sub> = 278.5), 46.03 (д.м, 1F,  $\alpha$ -CF<sup>A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>FF</sub> = 278.5), 82.45 (д.д, 3F, CF<sub>3</sub>, <sup>3</sup>*J*<sub>FF</sub> = 11.2, <sup>3</sup>*J*<sub>FF</sub> = 8.9). Масс-спектр: найдено *m/z* 351.0940 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 351.0938. Найдено, %: С, 41.00; Н, 3.80; N, 8.01. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 41.15; Н, 3.74; N, 8.00.

**Кристаллографические данные для 2.53с<sup>транс</sup>** (из ацетонитрила). C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 350.24, монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2<sub>1</sub>/n, *a* = 13.4839(14) Å; *b* = 7.0916(8) Å; *c* = 16.4879(18) Å;  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 111.093(10)^\circ$ , *V* = 1471.0(3) Å<sup>3</sup>, *Z* = 4, *d*<sub>выч</sub> = 1.582 г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.166 \text{ см}^{-1}$ , F(000) = 712. Общее число отражений 7842, число независимых отражений 2907 (*R*<sub>int</sub> = 0.0417), число отражений с *I* ≥ 2σ(*I*) 1197, *R*<sub>1</sub> = 0.0450, *wR*<sub>2</sub> = 0.0907 и GOOF = 1.001. Полные кристаллографические параметры соединения **2.53с<sup>транс</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2121307).

**(6S\*,7R\*)-6-(2,2,3,3,4,4,4-Гептафтор-1-гидроксибутил)-7-метил-2,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-5(3H)-он (2.53с<sup>транс</sup>)**. Выход по методу Б 1.313 г (75%), белый порошок, т.пл. 197–199 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3061–2893 (С–Н), 2711–2684 (О–Н), 1695 (С=О), 1650 (С=N), 1217–1110 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 1.00 (д, 3H, Me, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 6.8), 2.36–2.43 (м, 1H, H-7), 2.48–2.54 (м, 1H, H-8B, перекрывается ДМСО), 2.61 (д.д, 1H, H-8A, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 16.4, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 4.3), 2.89 (уш.с, 1H, H-6), 3.57–3.74 (м, 4H, H-2, H-3), 4.46 (д.м, 1H, H-1', <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> = 23.8), 6.51 (д, 1H, OH, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.0). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 15.9 (Me), 28.4 (C-6), 29.4 (C-7), 42.5 (C-8), 45.7 (C-3), 52.4 (C-2), 64.7 (т, C-1', <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 24.2), 109.1 (т.к,  $\beta$ -CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 266.2, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 36.6), 115.3 (т.м,  $\alpha$ -CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 255.0), 117.6 (к.т, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 288.2, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 33.9), 156.9 (C-8a), 165.9 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 36.47 (д.м, 1F,  $\beta$ -CF<sup>B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>FF</sub> = 288.5, <sup>3</sup>*J*<sub>FF</sub> = 13.0), 37.45 (д.м, 1F,  $\alpha$ -CF<sup>B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>FF</sub> = 279.9), 38.51 (д.м, 1F,  $\beta$ -CF<sup>A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>FF</sub> = 288.5), 46.79 (д.м, 1F,  $\alpha$ -CF<sup>A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>FF</sub> =

279.9), 82.43 (д.д, 3F, CF<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 11.6, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 8.7). Масс-спектр: найдено *m/z* 351.0943 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 351.0938. Найдено, %: С, 41.10; Н, 3.53; N, 8.02. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 41.15; Н, 3.74; N, 8.00.

**Кристаллографические данные для 2.53c<sup>мис</sup>** (из ацетонитрила). C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 350.24, монокристаллы моноклинные, пространственная группа P2<sub>1</sub>/c, *a* = 14.9629(10) Å; *b* = 7.5971(4) Å; *c* = 14.5924(9) Å; α = γ = 90°, β = 117.306(8)°, V = 1473.95(15) Å<sup>3</sup>, Z = 4, *d*<sub>выч</sub> = 1.578 г/см<sup>3</sup>, μ(МоК $\alpha$ ) = 0.166 см<sup>-1</sup>, F(000) = 712. Общее число отражений 6434, число независимых отражений 3613 (*R*<sub>int</sub> = 0.0220), число отражений с *I* ≥ 2σ(*I*) 1914, *R*<sub>1</sub> = 0.0559, *wR*<sub>2</sub> = 0.1553 и GOOF = 1.004. Полные кристаллографические параметры соединения 2.53c<sup>мис</sup> депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2121306).

**(6S\*,7R\*)-7-Метил-6-(2,2,3,3,4,4,5,5,5-нонафтор-1-гидроксипропил)-2,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5(3*H*)-он (2.53d<sup>мис</sup>)**. Выход по методу Б 1.361 г (68%), белый порошок, т.пл. 192–193 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО), ν, см<sup>-1</sup>: 3064–2893 (С–Н), 2733 (О–Н), 1697 (С=О), 1646 (С=N), 1219–1122 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 1.00 (д, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8), 2.36–2.42 (м, 1H, H-7), 2.35–2.43 (м, 1H, H-8B, перекрывается ДМСО), 2.61 (д.д, 1H, H-8A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 16.8, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 4.1), 2.89 (уш.с, 1H, H-6), 3.59–3.75 (м, 4H, H-2, H-3), 4.48 (д.м, 1H, H-1', <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 23.8), 6.52 (д, 1H, OH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 15.9 (Me), 28.4 (C-6), 29.4 (C-8), 42.5 (C-7), 45.7 (C-3), 52.4 (C-2), 64.9 (т, C-1', <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 25.0), 108.4 (т.д.д, γ-CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 269.7, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 38.5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 33.5), 110.8 (т.т.м, β-CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 267.8, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 30.4), 115.7 (т.т, α-CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 257.4, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 28.9), 117.0 (к.т, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 288.2, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 33.5), 156.9 (C-8a), 165.9 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 36.17 (д.м, 1F, γ-CF<sup>B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 284.7, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 6.8), 37.96 (т.м, 2F, β-CF<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 292.3), 40.84 (д.д, 2F, α-CF<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 297.5), 47.04 (д, 1F, γ-CF<sup>A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 284.7), 82.20 (т, 3F, CF<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 9.5). Масс-спектр: найдено *m/z* 401.0911 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 401.0906. Найдено, %: С, 38.97; Н, 3.25; N, 6.99. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 39.01; Н, 3.27; N, 7.00.

**(6S\*,7R\*,8R\*)-8-Метил-7-этил-6-(2,2,3,3-тетрафтор-1-гидроксипропил)-2,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5(3*H*)-он (2.53e<sup>мис,транс</sup>)**. Выход по методу А 0.915 г (59%), белый порошок, т.пл. 129–131 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр (НПВО), ν, см<sup>-1</sup>: 3067–2881 (С–Н), 2728 (О–Н), 1698 (С=О), 1631 (С=N), 1120–1044 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 0.86 (т, 3H, Me<sup>Et</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3), 1.24 (д, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8), 1.27–1.31 (м, 1H, H-1B<sup>Et</sup>), 1.46–1.65 (неразр.м, 1H, H-1A<sup>Et</sup>), 1.79–1.85 (м, 1H, H-7), 2.75 (м, 1H, H-8), 2.91 (уш.т, 1H, H-6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 2.5), 3.58–3.79 (м, 4H, H-3, H-2), 4.15–4.22 (м, 1H, H-1'), 6.38 (с, 1H, OH), 6.59 (т.т, 1H, CF<sub>2</sub>H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 51.7, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 4.8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 10.9 (Me<sup>Et</sup>), 15.9 (Me), 20.7 (CH<sub>2</sub><sup>Et</sup>), 31.9 (C-8), 41.6 (C-7), 42.3 (C-6), 43.1 (C-3), 52.4 (C-2), 65.4 (т, C-1', <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 24.6), 109.4 (т.т, CF<sub>2</sub>H, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 248.5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 31.2),

116.1 (т.т, CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 255.7, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 23.9), 161.0 (C-8a), 166.4 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 20.84 (д.м, 1F, CF<sup>B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 262.0), 26.46 (д, 1F, CF<sup>B</sup>H, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 305.1, <sup>2</sup>J<sub>FN</sub> = 51.7), 35.90 (м, 1F, CF<sup>A</sup>H), 36.71 (д.м, 1F, CF<sup>A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 262.0). Масс-спектр: найдено *m/z* 311.1376 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 311.1377. Найдено, %: C, 50.28; H, 5.92; N, 9.09. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 50.32; H, 5.85; N, 9.03.

**(6S\*,7R\*,8R\*)-8-Метил-7-этил-6-(2,2,3,3,3-пентафтор-1-гидроксипропил)-2,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5(3*H*)-он (2.53f<sup>мис,транс</sup>)**. Выход по методу А 0.853 г (52%), белый порошок, т.пл. 144–147 °С (элюент – хлороформ:диэтиловый эфир (1:1)). ИК спектр (НПВО), ν, см<sup>-1</sup>: 2978–2885 (C–H), 2668 (O–H), 1702 (C=O), 1641 (C=N), 1206–1106 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.85 (т, 3H, Me<sup>Et</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3), 1.24 (д, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8), 1.24–1.32 (м, 1H, H-1B<sup>Et</sup>), 1.54–1.69 (неразр.м, 1H, H-1A<sup>Et</sup>), 1.85 (т.т, 1H, H-7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9), 2.71–2.75 (м, 1H, H-8), 2.94 (уш.с, 1H, H-6), 3.60–3.77 (м, 4H, H-3, H-2), 4.34 (д.м, 1H, H-1', <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 23.9), 6.57 (д, 1H, OH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10.9 (Me<sup>Et</sup>), 15.8 (Me), 20.7 (CH<sub>2</sub><sup>Et</sup>), 31.8 (C-8), 41.6 (C-7), 42.3 (C-6), 43.1 (C-3), 52.4 (C-2), 64.2 (м, C-1', <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 22.3), 113.6 (т.к, CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 265.1, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 23.5), 118.9 (к.т, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 287.5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 36.2), 161.1 (C-8a), 165.6 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 32.76 (д.м, 1F, CF<sup>B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 276.1), 45.05 (д, 1F, CF<sup>A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 257.4), 81.72 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено *m/z* 329.1284 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 329.1283. Найдено, %: C, 47.38; H, 5.29; N, 8.59. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 47.56; H, 5.22; N, 8.53.

**(6S\*,7R\*,8R\*)-7-Этил-6-(2,2,3,3,4,4,4-гептафтор-1-гидроксипропил)-8-метил-2,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-5(3*H*)-он (2.53g<sup>мис,транс</sup>)**. Выход по методу Б 0.832 г (44%), белый порошок, т.пл. 146–148 °С (ацетонитрил). ИК спектр (НПВО), ν, см<sup>-1</sup>: 3064–2889 (C–H), 2677 (O–H), 1701(C=O), 1644 (C=N), 1229–1114 (C–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.85 (т, 3H, Me<sup>Et</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.4), 1.23 (д, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8), 1.25–1.35 (м, 1H, H-1B<sup>Et</sup>), 1.51–1.76 (неразр.м, 1H, H-1A<sup>Et</sup>), 1.85 (т.т, 1H, H-7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.9), 2.72–2.79 (м, 1H, H-8), 2.95 (уш.с, 1H, H-6), 3.58–3.79 (м, 4H, H-2, H-3), 4.42 (д.д, 1H, H-1', <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 24.5, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 6.2), 6.57 (д, 1H, OH, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 10.9 (Me<sup>Et</sup>), 15.8 (Me), 20.6 (CH<sub>2</sub><sup>Et</sup>), 31.8 (C-8), 41.6 (C-7), 42.3 (C-6), 43.2 (C-3), 52.4 (C-2), 64.3 (уш.с, C-1'), 109.1 (т.м, β-CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 266.4), 115.3 (т.м, α-CF<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 262.5), 117.6 (к.т, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 288.5, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 34.3), 161.1 (C-8a), 165.6 (C-5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (470 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 36.31 (д.м, 1F, γ-CF<sub>B</sub>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 288.0, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 6.8), 36.37 (уш.д, 1F, β-CF<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 284.0), 38.36 (уш.д, 1F, α-CF<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 288.0), 47.48 (уш.д, 1F, γ-CF<sub>A</sub>, <sup>2</sup>J<sub>FF</sub> = 284.0), 82.44 (д.д, 3F, CF<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 11.9, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 8.5). Масс-спектр: найдено *m/z* 379.1257 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *m/z* 379.1251. Найдено, %: C, 44.42; H, 4.54; N, 7.39. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 44.45; H, 4.53; N, 7.41.

**Кристаллографические данные для 2.53g<sup>цис,транс</sup>** (из ацетонитрила).  $C_{14}H_{17}F_7N_2O_2$ ,  $M = 378.30$ , монокристаллы триклинные, пространственная группа  $P1$ ,  $a = 7.7269(10) \text{ \AA}$ ;  $b = 8.5501(14) \text{ \AA}$ ;  $c = 13.149(2) \text{ \AA}$ ;  $\alpha = 105.611(14)^\circ$ ,  $\beta = 91.614(12)^\circ$ ,  $\gamma = 97.819(12)^\circ$ ,  $V = 827.0(2) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.519 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.154 \text{ см}^{-1}$ ,  $F(000) = 388$ . Общее число отражений 5788, число независимых отражений 4008 ( $R_{\text{int}} = 0.0356$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1509,  $R_1 = 0.0627$ ,  $wR_2 = 0.1250$  и  $\text{GOOF} = 0.999$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.53g<sup>цис,транс</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2121308).

**Этил-(7S\*,8S\*,8aS\*)-8-метил-7-этил-5-(трифторметил)гексагидроимидазо[1,2-a]-пиридин-6-карбоксилат (2.54a<sup>транс,транс</sup>)**. Выход по методу Г 0.184 г (12%), белый порошок, т.пл. 144–147 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3318 (N–H), 2969–2882 (C–H), 1717 (C=O), 1633 (C=C), 1173–1093 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.72 (т, 3H,  $\text{Me}^{\text{Et}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ), 0.96 (д, 3H,  $\text{Me}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ), 1.19 (т, 3H,  $\text{Me}^{\text{OEt}}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ), 1.30 (т.к, 1H, H-8,  $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ ), 1.46 (д.к.д, 1H, H-1B $^{\text{Et}}$ ,  $^2J_{\text{HH}} = 14.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ ), 1.61 (д.к.д, 1H, H-1A $^{\text{Et}}$ ,  $^2J_{\text{HH}} = 14.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ ), 2.23 (д.т.к, 1H, H-7,  $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ ), 2.91 (д.т, 1H, H-3B,  $^2J_{\text{HH}} = 8.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ ), 2.99 (т, 1H, H-2,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ ), 3.11 (уш.с, 1H, NH), 3.24–2.29 (м, 1H, H-3A), 3.70 (д, 1H, H-8a,  $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ ), 4.07 (д.к, 1H, H-B $^{\text{OEt}}$ ,  $^2J_{\text{HH}} = 10.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ), 4.13 (д.к, 1H, H-A $^{\text{OEt}}$ ,  $^2J_{\text{HH}} = 10.8$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.7 ( $\text{Me}^{\text{Et}}$ ), 13.7 ( $\text{Me}^{\text{OEt}}$ ), 15.5 (Me), 21.1 ( $\text{CH}_2^{\text{Et}}$ ), 32.3 (C-8), 41.9 (C-7), 44.5 (C-2), 48.6 (C-3), 60.3 ( $\text{CH}_2^{\text{OEt}}$ ), 77.5 (C-8a), 113.6 (C-6), 121.0 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 276.5$ ), 132.1 (к, C-5,  $^2J_{\text{CF}} = 31.6$ ), 167.7 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 101.24 (с,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  307.1629  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $C_{14}H_{22}F_3N_2O_2$   $m/z$  307.1628. Найдено, %: C, 54.80; H, 6.81; N, 9.03.  $C_{14}H_{21}F_3N_2O_2$ . Вычислено, %: C, 54.89; H, 6.92; N, 9.15.

**3.20 Синтез гексагидропиридо[1,2-a]пиримидин-6-онов 2.55, 4,4,4-трифтор-3-гидрокси-2-(1-(3,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-ил)-пропан-2-ил)бутаноата 2.56, тетра- и гексагидропиридо[2,1-b]хиназолин-9-онов 2.57, 2.58 (общая методика)**

**Метод А:** В виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) загружали смесь ТФАУЭ **2.1a** (0.92 г, 5 ммоль) и ацетальдегида **2.49a** (0.35 мл, 10 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и охлаждали на бане со льдом. В другую колбу загружали смесь соответствующего амина **2.16с**, **2.20** (5 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), охлаждали на ледяной бане и добавляли в колбу с эфиром **2.1a** и альдегидом **2.49a**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 1–3 дней. Ход реакции контролировали методом ТСХ и спектроскопии ЯМР  $^{19}\text{F}$ .

○ Продукт **2.56** в реакционной массе выпадал в осадок, который отфильтровывали и промывали горячим этанолом. Продукт **2.55<sup>цис</sup>** выделяли из фильтрата, который упаривали и промывали несколько раз горячим ацетонитрилом, продукт **2.55<sup>транс</sup>** после охлаждения

ацетонитрильного фильтрата выпадал в осадок, который повторно перекристаллизовывали из ацетонитрила.

○ Продукт **2.57<sup>чис</sup>** в реакционной массе выпадал в осадок, который отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Фильтраты объединяли, упаривали, образовавшуюся твердь промывали этанолом, получали **2.57<sup>транс</sup>**. Продукт **2.58<sup>транс</sup>** получали из остатков колоночной хроматографией (элюент – этилацетат).

**Метод Б:** В виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) загружали смесь ТФАУЭ **2.1a** (0.92 г, 5 ммоль) и кротонового альдегида **2.50a** (5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и охлаждали на бане со льдом. В другую колбу загружали смесь соответствующего амина **2.16b**, **2.20** (5 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), охлаждали на ледяной бане и добавляли в колбу с эфиром **2.1a** и альдегидом **2.50a**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре (25 °С) в течение 1–2 дней. Ход реакции контролировали методом ТСХ и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F.

○ Продукт **2.55<sup>транс</sup>** в реакционной массе выпадал в осадок, который отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Фильтраты объединяли, упаривали, образовавшуюся твердь промывали горячим этанолом, получали соль **2.56**.

○ Продукт **2.57<sup>чис</sup>** в реакционной массе выпадал в осадок, который отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Фильтраты объединяли, упаривали, образовавшуюся твердь промывали этанолом, получали **2.57<sup>транс</sup>**.

**Метод В:** В виалу с герметичной винтовой крышкой (30 мл) загружали смесь ТФАУЭ **2.1a** (0.92 г, 5 ммоль) и кротонового альдегида **2.50a** (5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и охлаждали на бане со льдом. В другую колбу загружали смесь соответствующего амина **2.16b**, **2.20** (5 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл), охлаждали на ледяной бане и добавляли в колбу с эфиром **2.1a** и альдегидом **2.50a**. Реакционную массу перемешивали при 60 °С в течение 11–19 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ и спектроскопии ЯМР <sup>19</sup>F.

○ Продукт **2.55<sup>чис</sup>** в реакционной массе выпадал в осадок, который отфильтровывали и промывали горячим диэтиловым эфиром. Продукт **2.55<sup>транс</sup>** выделяли из эфирного фильтрата, который упаривали и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

**(7S\*,8S\*)-8-Метил-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-2,3,4,7,8,9-гексагидро-6H-пиридо[1,2-a]пиримидин-6-он (2.55<sup>транс</sup>)**. Выход по методу А 0.819 г (62%), выход по методу Б 0.937 г (71%), выход по методу В 0.713 г (54%), белый порошок, т.пл. 152–154 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2940–2872 (С–Н), 2659–2530 (О–Н), 1685 (С=О), 1631 (С=N), 1168–1090 (С–F). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.99 (д, 3H, Me, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0), 1.67–1.80 (м, 2H, H-3), 2.24 (д.д, 1H, H-9B, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.5), 2.29–2.34 (м, 1H, H-8), 2.53 (т, 1H, H-7, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.5), 2.79 (д.м, 1H, H-9A, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.2), 3.30 (т, 2H, H-4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.3, перекрывается H<sub>2</sub>O),

3.52–3.64 (м, 2H, H-2), 4.54–4.62 (м, 1H, H-1'), 6.70 (д, 1H, OH,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 20.0 (Me), 20.8 (C-3), 23.9 (C-8), 36.7 (C-9), 39.6 (C-7, перекрывается ДМСО), 43.9 (C-4), 48.9 (C-2), 69.3 (к, C-1',  $^2J_{\text{CF}} = 30.0$ ), 125.5 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 283.2$ ), 148.9 (C-9a), 169.0 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 87.90 (д,  $\text{CF}_3$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 8.7$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  265.1158  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  265.1159. Найдено, %: С, 49.92; Н, 5.45; N, 10.60.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 50.00; Н, 5.72; N, 10.60.

**Кристаллографические данные для 2.55<sup>транс</sup>** (из ацетонитрила).  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M = 264.25$ , монокристаллы моноклинные, пространственная группа  $\text{P}2_1/\text{n}$ ,  $a = 10.2180(12)$  Å,  $b = 7.4924(7)$  Å,  $c = 16.8623(18)$  Å,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 104.927(12)^\circ$ ,  $V = 1247.4(2)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.407$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.127$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 552$ . Общее число отражений 8544, число независимых отражений 3369 ( $R_{\text{int}} = 0.0514$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1487,  $R_1 = 0.0652$ ,  $wR_2 = 0.1723$  и  $\text{GOOF} = 1.024$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.55<sup>транс</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2194819).

**(7S\*,8R\*)-8-Метил-7-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-2,3,4,7,8,9-гексагидро-6H-пиридо[1,2-a]пиримидин-6-он (2.55<sup>мис</sup>)**. Выход по методу А 0.251 г (19%), выход по методу В 0.383 г (29%), бесцветный порошок, т.пл. 204–207 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2966–2858 (C–H), 2656–2573 (O–H), 1694 (C=O), 1642 (C=N), 1170–1098 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.95 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 1.68–1.73 (м, 2H, H-3), 2.24–2.32 (м, 1H, H-8), 2.46 (д.д.т, 1H, H-9B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ , перекрывается ДМСО), 2.53 (д.д.д, 1H, H-9A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ , перекрывается ДМСО), 2.83 (т, 1H, H-7,  $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ ), 3.23–3.34 (м, 2H, H-4, перекрывается H<sub>2</sub>O), 3.48–3.53 (м, 1H, H-2B), 3.57–3.63 (м, 1H, H-2A), 4.24–4.31 (м, 1H, H-1'), 6.51 (д, 1H, OH,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 15.8 (Me), 20.8 (C-3), 26.9 (C-8), 36.5 (C-9), 39.2 (C-7, перекрывается ДМСО), 43.9 (C-4), 47.0 (C-2), 66.4 (к, C-1',  $^2J_{\text{CF}} = 30.4$ ), 125.3 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 283.6$ ), 149.5 (C-9a), 168.1 (C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 87.30 (д,  $\text{CF}_3$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 8.4$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  265.1158  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  265.1159. Найдено, %: С, 49.91; Н, 5.54; N, 10.54.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 50.00; Н, 5.72; N, 10.60.

**Кристаллографические данные для 2.55<sup>мис</sup>** (из метанола).  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M = 264.25$ , монокристаллы моноклинные, пространственная группа  $\text{P}2_1/\text{n}$ ,  $a = 7.0474(5)$  Å,  $b = 8.4149(7)$  Å,  $c = 20.1243(19)$  Å,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 97.043(8)^\circ$ ,  $V = 1184.43(17)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.482$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.133$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 552$ . Общее число отражений 7646, число независимых отражений 3296 ( $R_{\text{int}} = 0.0411$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1793,  $R_1 = 0.0535$ ,  $wR_2 = 0.1321$  и  $\text{GOOF} = 0.994$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.55<sup>мис</sup>** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2194820).

**4,4,4-Трифтор-3-гидрокси-2-(1-(3,4,5,6-тетрагидропиримидин-1-ил)-2-ил)пропан-2-ил)бутаноат (2.56).** Выход по методу А 0.185 г (13%), выход по методу Б 0.113 г (8%), бесцветный порошок, т.пл. 220 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3185, 3099 (N–H), 3014–2882 (C–H), 2769 (O–H), 1655 (C=O), 1568 (C=N), 1161–1086 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.05 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ ), 1.94–1.99 (м, 2H, H-5"), 2.34–2.45 (м, 2H, H-1'В, H-2'), 2.63 (д.д, 1H, H-2,  $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ ), 2.70 (д.д, 1H, H-1'А,  $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ ), 3.41 (уш.т, 4H, H-4", H-6"), 4.26–4.32 (м, 1H, H-3). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 19.5 (Me), 20.2 (C-5"), 32.5 (C-2'), 37.7 (C-1'), 41.3 (C-4", C-6"), 55.2 (C-2), 71.6 (к, C-3,  $^2J_{\text{CF}} = 29.7$ ), 128.0 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 282.7$ ), 165.8 (C-2"), 179.7 (C-1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 84.78 (д,  $\text{CF}_3$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 6.5$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  283.1272  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $m/z$  283.1264. Найдено, %: С, 46.36; Н, 5.90; N, 9.81.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С, 46.81; Н, 6.07; N, 9.92.

**Кристаллографические данные для 2.56** (из воды).  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $M = 282.26$ , монокристаллы моноклинные, пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $a = 9.0730(11)$  Å,  $b = 12.4735(11)$  Å,  $c = 12.1413(14)$  Å,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 104.059(12)^\circ$ ,  $V = 1332.9(3)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.407$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.129$  см<sup>-1</sup>,  $F(000) = 592$ . Общее число отражений 10309, число независимых отражений 3602 ( $R_{\text{int}} = 0.0487$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  1754,  $R_1 = 0.0589$ ,  $wR_2 = 0.1276$  и  $\text{GOOF} = 1.024$ . Полные кристаллографические параметры соединения **2.56** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2194821).

**(7S\*,8S\*)-7-Метил-8-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-6,7,8,11-тетрагидро-9H-пиридо[2,1-b]хиназолин-9-он (2.57<sup>транс</sup>).** Выход по методу А 0.452 г (29%), выход по методу Б 0.421 г (27%), выход по методу В 0.530 г (34%), бежевый порошок, т.пл. 157–159 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3079–2968 (C–H), 2744 (O–H), 1681 (C=O), 1616 (C=N), 1602, 1581 (C=C), 1171–1106 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.05 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ ), 2.40–2.47 (м, 1H, H-7), 2.54 (д.д, 1H, H-6В,  $^2J_{\text{HH}} = 15.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ , перекрывается ДМСО), 2.70 (т, 1H, H-8,  $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ ), 2.96 (д.д, 1H, H-6А,  $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ ), 4.58–4.65 (м, 1H, H-1'), 4.80 (м, АВ система, 2H, H-11,  $J_{\text{AB}} = 17.6$ ,  $\Delta_{\text{AB}} = 0.03$ ), 6.78 (д, 1H, OH,  $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ ), 7.10–7.15 (м, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.19–7.25 (м, 2H, H<sup>Ar</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 20.0 (Me), 23.6 (C-7), 36.1 (C-6), 42.0 (C-8), 49.1 (C-11), 69.1 (к, C-1',  $^2J_{\text{CF}} = 30.3$ ), 122.7 (C-11а), 124.7 (C<sup>Ar</sup>), 125.4 (к,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 285.3$ ), 126.1 (C<sup>Ar</sup>), 126.2 (C<sup>Ar</sup>), 128.2 (C<sup>Ar</sup>), 139.3 (C-4а), 150.9 (C-5а), 169.2 (C-9). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (470 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 87.85 (д,  $\text{CF}_3$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 8.3$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  313.1163  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $m/z$  313.1158. Найдено, %: С, 57.52; Н, 4.83; N, 8.95.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С, 57.69; Н, 4.84; N, 8.97.

**(7R\*,8S\*)-7-Метил-8-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-6,7,8,11-тетрагидро-9H-пиридо[2,1-b]хиназолин-9-он (2.57<sup>мис</sup>).** Выход по методу А 0.655 г (42%), выход по методу Б



0.905 г (58%), выход по методу В 0.717 г (46%), светло-желтый порошок, т.пл. 212–213 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3079–2969 (C–H), 2753, 2699 (O–H), 1699 (C=O), 1614 (C=N), 1599, 1579 (C=C), 1170–1075 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.03 (д, 3H, Me,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ ), 2.39–2.46 (м, 1H, H-7), 2.67 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ ), 2.81 (д.д, 1H, H-6A,  $^2J_{\text{HH}} = 17.6$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ ), 2.94 (т, 1H, H-8,  $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ ), 4.32–4.36 (м, 1H, H-1'), 4.60 (д, 1H, H-11B,  $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ ), 4.97 (д, 1H, H-11A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ ), 6.66 (д, 1H, OH,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ ), 7.05–7.13 (м, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.17–7.23 (м, 2H, H<sup>Ar</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 15.8 (Me), 26.3 (C-7), 35.7 (C-6), 41.6 (C-8), 47.2 (C-11), 65.6 (к, C-1',  $^2J_{\text{CF}} = 30.4$ ), 122.6 (C-11a), 124.3 (C<sup>Ar</sup>), 125.2 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 283.2$ ), 125.8 (C<sup>Ar</sup>), 125.9 (C<sup>Ar</sup>), 128.1 (C<sup>Ar</sup>), 139.7 (C-4a), 151.9 (C-5a), 168.4 (C-9). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 87.07 (д, CF<sub>3</sub>,  $^3J_{\text{FH}} = 7.9$ ). Масс-спектр: найдено  $m/z$  313.1161 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  313.1158. Найдено, %: C, 57.64; H, 4.94; N, 8.95. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 57.69; H, 4.84; N, 8.97.

**Кристаллографические данные для 2.57<sup>мисс</sup>** (из этанола). C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, M = 312.29, монокристаллы моноклинные, пространственная группа Cc,  $a = 20.875(2)$  Å,  $b = 26.396(2)$  Å,  $c = 7.9690(7)$  Å,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 106.688(10)^\circ$ ,  $V = 4206.0(7)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 12$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.480$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.126$  см<sup>-1</sup>, F(000) = 1944. Общее число отражений 11735, число независимых отражений 6751 ( $R_{\text{int}} = 0.0413$ ), число отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$  4555,  $R_1 = 0.0573$ ,  $wR_2 = 0.1254$  и GOOF = 1.032. Полные кристаллографические параметры соединения 2.57<sup>мисс</sup> депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2239718).

**(5aS\*,7R\*)-7-Гидрокси-7-(трифторметил)-5,5a,6,7,8,11-гексагидро-9H-пиридо[2,1-b]хиназолин-9-он (2.58<sup>гранс</sup>)**. Выход по методу А 0.215 г (15%), белый порошок, т.пл. 213–215 °С. ИК спектр (НПВО),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3322 (NH), 3106 (OH), 2982–2821 (C–H), 1625 (C=O), 1617, 1595 (C=C), 1190–1117 (C–F). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.90 (д.д, 1H, H-6B,  $^2J_{\text{HH}} = 12.9$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ ), 2.41–2.47 (м, 2H, H-6A, H-8B), 2.79 (д, 1H, H-8A,  $^2J_{\text{HH}} = 16.5$ ), 4.19 (д, 1H, H-11B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ ), 4.70 (д.д, 1H, H-5a,  $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ ), 4.88 (д, 1H, H-11B,  $^2J_{\text{HH}} = 17.4$ ), 6.29 (с, 1H, OH), 6.61 (с, 1H, NH), 6.65 (д, 1H, H<sup>Ar</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ), 6.69 (т.д, 1H, H<sup>Ar</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ ), 7.01 (т.д, 1H, H<sup>Ar</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ ), 7.06 (д, 1H, H<sup>Ar</sup>,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 32.3 (C-6), 37.5 (C-8), 42.4 (C-11), 62.2 (C-5a), 69.8 (к, C-7,  $^2J_{\text{CF}} = 29.1$ ), 114.8 (C<sup>Ar</sup>), 118.3 (C<sup>Ar</sup>), 118.4 (C<sup>Ar</sup>), 125.3 (к, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{\text{CF}} = 285.4$ ), 126.8 (C<sup>Ar</sup>), 127.0 (C<sup>Ar</sup>), 143.0 (C-4a), 164.9 (C-9). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 79.91 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр: найдено  $m/z$  287.0999 [M + H]<sup>+</sup>; вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $m/z$  287.1002. Найдено (%): C, 54.55; H, 4.58; N, 9.79. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): C, 54.39; H, 4.57; N, 9.76.

### Заключение

В результате проведенных исследований разработан новый простой мультикомпонентный синтетический подход, основанный на автокатализируемой одnoreакторной циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров с  $\alpha$ -метилкарбонильными соединениями и аминами, позволяющий получать широкий ряд полифторалкилсодержащих шестичленных карбоциклов и разнообразных производных 2-пиридона. В большинстве случаев циклизации проходят с образованием диастереомерных продуктов, которые были выделены и охарактеризованы с применением методов спектроскопии ЯМР и РСА.

1. Показано, что трехкомпонентные реакции с  $\alpha$ -метилкетонами характерны только для фторсодержащих 3-оксоэфиров, которые способны присоединять такие кетоны по полифторацильной группе с генерированием гидроксикетоэфиров как ключевых интермедиатов, вступающих далее во взаимодействие с аминами с участием сложноэфирного фрагмента. Найдено, что реакции полифторалкил-3-оксоэфиров и  $\alpha$ -метилкетонов:

- с ацетатом аммония являются новым методом синтеза замещенных пиридонов с различными вариантами заместителей при C4, C5 и C6, среди которых обнаружены эффективные анальгетические, противоопухолевые и противогонорейные агенты;

- с моноаминами позволяют синтезировать в безводных условиях 3-алкил(гетерил)-амино-5-полифторалкилциклогекс-2-ен-1-оны с возможностью варьирования заместителей при C2, C3 и C5, а в присутствии воды – алкиламмониевые соли гидроксикетокрбоксилатов. Аминоциклогексеноны дегидратированы до 3-амино-5-трифторметиламинофенолов, проявивших антимиотическое действие;

- с 1,2- и 1,3-диаминами приводят к пиридонам, конденсированным с гексагидроимидазольным, октагидропиримидиновым или тетрагидрохиназолиновым циклом, среди которых выявлены противовирусные агенты. В отличие от этого диамины, имеющие в алкильной цепи более трех метиленовых групп, реагируют только с гидроксикетоэфирами как моноамины с образованием *бис*-циклогексенонов, связанных алифатическим линкером;

- с 1,2- и 1,3-аминосспиртами в зависимости от условий могут давать два типа продуктов: гексагидрооксазоло- и гексагидрооксазиноконденсированные пиридоны или циклогексеноны, функционализированные аминосспиртовым фрагментом.

2. Найдено, что замена метилкетонов на циклокетоны в циклизациях с трифторацетоуксусным эфиром и аминами создает возможность синтеза би-, три- и тетрациклических карбоаннелированных пиридонов, при этом:

- превращения с аммиаком и моноаминами являются новым способом получения производных циклопентапиридонов и хинолонов, среди которых найдены соединения с анальгезирующим, противогриппозным и противоопухолевым действием;

- реакциями с 1,2-, 1,3-диаминами и 1,2-, 1,3-аминоспиртами синтезировано десять различных типов полициклических пиридоновых производных, включая восемь ранее неизвестных структур. Использование различных динуклеофильных и циклокетонных реагентов позволяет варьировать гетероциклический и карбоциклический фрагменты. Превращения с аминспиртами отличаются возможностью образования карбоаннелированных пиридонов с гидроксильным заместителем при атоме азота. В ряду синтезированных соединений найдены вещества с перспективными анальгетическими, противогриппозными и противоопухолевыми свойствами.

3. Установлено, что циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров с  $\alpha$ -метиленальдегидами и 1,2- и 1,3-диаминами также приводят к замещенным окта-, гекса- и тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридинам, гексагидропиридо[1,2-*a*]пиримидинам и тетрагидропиридо[2,1-*b*]хиназолинам. Однако для них характерны альтернативные пути циклообразования в отличие от превращений с  $\alpha$ -метиленкетонами, при этом найдено всего два случая аналогичных циклизаций с участием 1,3-дикарбонильного фрагмента. В большинстве других примеров образование гетероаннелированного пиридонового скелета проходит по *мезо*-положению и одной из карбонильных групп 3-оксоэфира в зависимости от его полифторалкильного заместителя. Показано, что такие циклизации являются четырехкомпонентными, так как  $\alpha$ -метиленальдегиды претерпевают альдольно-кетоновую конденсацию в  $\alpha,\beta$ -непредельные альдегиды, что подтверждено введением кетонового альдегида в трехкомпонентные циклизации с 3-оксоэфирами и диаминами. В ряду имидазо[1,2-*a*]пиридинов выявлены вещества обладающие противогриппозным действием.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Предложенный в работе подход, основанный на циклизации полифторалкил-3-оксоэфиров,  $\alpha$ -метиленкарбонильных соединений и аминов имеет большие перспективы и за счет варьирования всех трех компонент может служить основой для синтеза широкого ряда новых соединений. Выявленная биологическая активность послужит базой для дальнейшего поиска новых и эффективных лекарственных препаратов. Модификация синтезированных в работе гетероциклов и карбоциклов, путем введения фармакофорных групп, имеет перспективы развития с целью создания биоактивных молекул.

### Список сокращений и условных обозначений

МКР	Мультикомпонентные реакции
ИК	Инфракрасная спектроскопия
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
ГХ-МС	Газовая хроматография масс-спектрометрия
РСА	Рентгеноструктурный анализ
ЦКП «САОС»	Центр коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений»
ИОС УрО РАН	Институт органического синтеза Уральского отделения Российской академии наук
АУЭ	Ацетоуксусный эфир
ТФАУЭ	Трифторацетоуксусный эфир
ДМФА	<i>N,N</i> -Диметилформаид
[Bpy][HSO <sub>4</sub> ] <sub>2</sub>	Гидросульфат 1-бутиленбиспиридиния
ДМСО	Диметилсульфоксид
[BmIm][BF <sub>4</sub> ]	1-бутил-3-метилимидазолиум тетрафторборат
MW	Микроволновое облучение
[HNMP][HSO <sub>4</sub> ]	Гидросульфат <i>N</i> -метил-2-пирролидона
ПЭГ-400	Полиэтиленгликоль-400
TMSCF <sub>3</sub>	Трифторметилтриметилсилан
ТФЭ	Трифторэтанол
ГФИП	Гексафторизопропанол
δ	Химический сдвиг
м.д.	Миллионная доля
ЛФОС	Лаборатория фторорганических соединений
ТГФ	Тетрагидрофуран
ЯЭО	Ядерный эффект Оверхаузера
4-ДМАП	4-Диметиламинопиридин
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney cells – клетки почек собак Madin-Darby, модельная клеточная линия млекопитающих, используемая в биомедицинских исследованиях
CC <sub>50</sub>	Цитотоксическая концентрация, вызывающая гибель 50% клеток
IC <sub>50</sub>	Ингибирующая концентрация, снижающая продукцию вируса на 50% при исследовании противовирусной активности
SI	Индекс селективности, отношение CC <sub>50</sub> к IC <sub>50</sub>
МИК	Минимальная ингибирующая концентрация

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Three-component synthesis of 7-hydroxy-7-polyfluoroalkylhexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-5(1*H*)-ones / M. V. Goryaeva, Ya. V. Burgart, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, P. A. Slepukhin, V. I. Saloutin // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – Pp. 6306–6314.
2. Synthesis of pyridone derivatives from 7-hydroxy-7-polyfluoroalkylhexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-5-ones / M. V. Goryaeva, Ya. V. Burgart, Yu. S. Kudyakova, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. I. Saloutin // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – Pp. 3986–3991.
3. Multicomponent reactions in organic synthesis / Eds. J. Zhu, Q. Wang, M.-X. Wang. – Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany. – 2014. – 493 p.
4. Ganem, B. Strategies for innovation in multicomponent reaction design / B. Ganem // *Accounts of Chemical Research*. – 2009. – V. 42. – Pp. 463–472.
5. Domling, A. Chemistry and biology of multicomponent reactions / A. Domling, W. Wang, K. Wang // *Chemical Reviews*. – 2012. – V. 112. – Pp. 3083–3135.
6. Strecker, A. Ueber die künstliche bildung der milchsäure und einen neuen, dem glycocoll homologen körper / A. Strecker // *Liebigs Annalen der Chemie*. – 1850. – V. 75, Is. 1. – Pp. 27–45.
7. Hantzsch, A. Stereochemical arrangement of atoms in molecules containing nitrogen / A. Hantzsch // *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. – 1890. – V. 23. – P. 1474.
8. Biginelli, P. Ethyl acetoacetate aldehydeuramide / P. Biginelli // *Chemische Berichte*. – 1891. – V. 24. – Pp. 1317–1319.
9. Multicomponent reactions for the synthesis of bioactive compounds: a review / C. S. Graebin, F. V. Ribeiro, K. R. Rogerio, A. E. Kummerle // *Current Organic Synthesis*. – 2019. – V. 16. – Pp. 855–899.
10. Synthesis of biologically active molecules through multicomponent reactions / D. Insuasty, J. Castillo, D. Becerra, H. Rojas, R. Abonia // *Molecules*. – 2020. – V. 25, Is. 3. – 505.
11. Multicomponent reactions (MCR) in medicinal chemistry: a patent review (2010-2020) / H. A. Younus, M. Al-Rashida, A. Hameed, M. Uroos, U. Salar, S. Rana, K. M. Khan // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. – 2021. – V. 31, Is. 3. – Pp. 267–289.
12. Costanzo, P. Similarity and competition between Biginelli and Hantzsch reactions: an opportunity for modern medicinal chemistry / P. Costanzo, M. Nardi, M. Oliverio // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – Pp. 3954–3964.
13. Green chemistry in the synthesis of pharmaceuticals / S. Kar, H. Sanderson, K. Roy, E. Benfenati, J. Leszczynski // *Chemical Reviews*. – 2022. – V. 122, Is. 3. – Pp. 3637–3710.
14. A systematic review on 1,4-dihydropyridines and its analogues: an elite scaffold / A. R. Ninan, R. Babbar, S. Dhiman, T. G. Singh, K. Kaur, V. Dhiwan // *Biointerface Research in Applied Chemistry*. – 2022. – V. 12, Is. 3. – Pp. 3117–3134.

15. Monastrol mimic Biginelli dihydropyrimidinone derivatives: synthesis, cytotoxicity screening against HepG2 and HeLa cell lines and molecular modeling study / U. Soumyanarayanan, V. G. Bhat, S. S. Kar, J. A. Mathew // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – V. 2. – 23.
16. 1,3-Dicarbonyl compounds in stereoselective domino and multicomponent reactions / D. Bonne, Y. Coquerel, T. Constantieux, J. Rodriguez // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2010. – V. 21. – Pp. 1085–1109.
17. 1,3-Dicarbonyls in multicomponent reactions / X. Bugaut, T. Constantieux, Y. Coquerel, J. Rodriguez // *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*: Eds. J. Zhu, Q. Wang, M.-X. Wang. – Wiley-VCH Verlag, Weinheim, GMBH, Germany. – 2014. – Pp. 109–151.
18. Organocatalytic multicomponent reactions of 1,3-dicarbonyls for the synthesis of enantioenriched heterocycles / H. Du, Y. Dudognon, M. D. S. Duque, S. Gouedranche, D. Bonne, J. Rodriguez, X. Bugaut, T. Constantieux // *Synthesis*. – 2016. – V. 48. – Pp. 3479–3503.
19. Sikandar, S. Synthesis of pyrano[2,3-*c*]pyrazoles: a review / S. Sikandar, A. F. Zahoor // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2021. – V. 58. – Pp. 685–705.
20. The Hantzsch pyrrole synthesis: non-conventional variations and applications of a neglected classical reaction / M. Leonardi, V. Estevez, M. Villacampa, J. C. Menendez // *Synthesis*. – 2019. – V. 51. – Pp. 816–828.
21. Ghandi, M. A combined multicomponent-acid catalyzed cyclization reaction as an efficient route to novel tricyclic pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline derivatives / M. Ghandi, M. Khodadadi, A. Abbasi // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2021. – V. 58. – Pp. 478–487.
22. 2,3-Dihydro-1,2,6-thiadiazine 1-oxides by Biginelli-type reactions with sulfonimidamides under mechanochemical conditions / F. Krauskopf, K.-N. Truong, K. Rissanen, C. Bolm // *Organic Letters*. – 2021. – V. 23, Is. 7. – Pp. 2699–2703.
23. Domino reaction of 2,4-diyne-1-ols with 1,3-dicarbonyl compounds: direct access to aryl/heteroaryl-fused benzofurans and indoles / C. R. Reddy, M. Aila, M. Subbarao, K. Warudikar, R. Grée // *Organic Letters*. – 2021. – V. 23. – Pp. 4882–4887.
24. Isoquinolone-4-carboxylic acids by ammonia-Ugi-4CR and copper-catalyzed domino reaction / Q. Wang, K. C. Mgimpatsang, X. Li, A. Dömling // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – V. 86, Is. 14. – Pp. 9771–9780.
25. Реакция фторсодержащих 3-оксоэфиров с бензальдегидом / М. В. Прядеина, О. Г. Кузюева, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // *Журнал органической химии*. – 2002. – Т. 38, № 2. – С. 244–252.
26. Ethyl-4,4,4-trifluoroacetoacetate (ETFAA), a powerful building block for enantiopure chiroins in trifluoromethyl- $\beta$ -amino acid series / V. Michaut, F. Metz, J.-M. Paris, J.-C. Plaquevent // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2007. – V. 128, Is. 8. – Pp. 889–895.

27. Synthesis of  $\beta$ -trifluoromethylated enones: an unexpected reactivity of trifluoromethylated Weinreb enamides towards organolithium species / O. Marrec, J. Borrini, T. Billard, B. R. Langlois // *Synlett.* – 2009. – Is. 8. – Pp. 1241–1244.
28. Polyfluoroalkylated 2-ethoxymethylene-3-oxo esters: synthesis and chemical properties overview / V. I. Saloutin, Yu. S. Kudyakova, M. V. Goryaeva Ya. V. Burgart, O. N. Chupakhin // *Pure and Applied Chemistry.* – 2017. – V. 89, Is. 8. – Pp. 1209–1222.
29. Применение 2-(1-алкоксиалкилиден)-1,3-дикарбонильных соединений в органическом синтезе / Ю. С. Кудякова, Д. Н. Бажин, М. В. Горяева, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // *Успехи химии.* – 2014. – Т. 83, № 2. – С. 120–142.
30. 2-(Гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения в органическом синтезе / Е. В. Щегольков, Я. В. Бургарт, О. Г. Худина, В. И. Салоутин, О. Н. Чупахин // *Успехи химии.* – 2010. – Т. 79, № 1. – С. 33–64.
31. Перспективные точки роста и вызовы фторорганической химии / Л. В. Политанская, Г. А. Селиванова, Е. В. Пантелеева, Е. В. Третьяков, В. Е. Платонов, П. В. Никульшин, А. С. Виноградов, Я. В. Зонов, В. М. Карпов, Т. В. Меженкова, А. В. Васильев, А. Б. Колдобский, О. С. Шилова, С. М. Морозова, Я. В. Бургарт, Е. В. Щегольков, В. И. Салоутин, В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, В. Г. Ненайденко, М. Ю. Москалик, В. В. Астахова, Б. А. Шаинян, А. А. Таболин, С. Л. Иоффе, В. М. Музалевский, Е. С. Баленкова, А. В. Шастин, А. А. Тютюнов, В. Э. Бойко, С. М. Игумнов, А. Д. Дильман, Н. Ю. Адонин, В. В. Бардин, С. М. Масоуд, Д. В. Воробьева, С. Н. Осипов, Э. В. Носова, Г. Н. Липунова, В. Н. Чарушин, Д. О. Прима, А. Г. Макаров, А. В. Зибарев, Б. А. Трофимов, Л. Н. Собенина, К. В. Беляева, В. Я. Сосновских, Д. Л. Обыденнов, С. А. Усачев // *Успехи химии.* – 2019. – Т. 88, № 5. – С. 425–569.
32. Взаимодействие фторалкилсодержащих 1,3-дикарбонильных соединений с бензилиденацетоном / Я. В. Бургарт, А. С. Фокин, И. Т. Базыль, В. И. Салоутин. // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 1997. – № 5. – С. 992–994.
33. Recent progress on the synthesis of trifluoromethylated heterocyclic compounds based on ethyl 4,4,4-trifluoroacetoacetate and its derivatives / S. Zhu, L. Song, G. Jin, B. Dai, J. Hao // *Current Organic Chemistry.* – 2009. – V. 13, Is. 10. – Pp. 1015–1027.
34. The first synthesis of 4-unsubstituted 3-(trifluoroacetyl)coumarins by the Knoevenagel condensation of salicylaldehydes with ethyl trifluoroacetoacetate followed by chromene-coumarin recyclization / D. L. Chizhov, V. Y. Sosnovskikh, M. V. Pryadeina, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin, V. N. Charushin // *Synlett.* – 2008. – № 2. – Pp. 281–285.
35. Новый одnoreакторный метод синтеза 4-гидроксиимино-5-полифторалкил-пиразол-3-онов, их строение и биологическая активность / Я. В. Бургарт, Н. А. Агафонова, Е. В.

- Щегольков, В. В. Маслова, Г. А. Триандафилова, С. Ю. Солодников, О. П. Красных, В. И. Салоутин // *Химия Гетероциклических Соединений*. – 2019. – Т. 55, № 1. – С. 52–59.
36. Deazapurine analogues bearing a 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3(2*H*)-one core: synthesis and biological activity / L. Supe, S. Afzal, A. Mahmood, S. A. Ejaz, M. Hein, V. O. Iaroshenko, A. Villinger, J. Lecka, J. Sévigny, J. Iqbal, P. Langer // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – Pp. 2629–2644.
37. Progress of trifluoroacetoacetate in the synthesis of agrochemicals and medicines with fluorine / Y. C. Wu, Y. L. Wang, M. P. He, X. H. Tao, J. G. Li, D. P. Shan, L. Lv // *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. – 2017. – V. 14, Is. 5. – Pp. 350–356.
38. Antibacterial activity of new substituted 4-*N*-alkylated-2-trifluoromethylquinoline analogues against sensitive and resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains / E. T. da Silva, G. F. de Andrade, A. da S. Araújo, M. C. S. Lourenço, M. V. N. de Souza // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2021. – V. 157. – 105596.
39. Organocatalytic asymmetric Strecker reaction of di- and trifluoromethyl ketoimines. Remarkable fluorine effect / Y. L. Liu, T. D. Shi, F. Zhou, X. L. Zhao, X. Wang, J. Zhou // *Organic Letters*. – 2011. – V. 13, Is. 15. – Pp. 3826–3829.
40. O'Hagan, D. Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C-F bond / D. O'Hagan // *Chemical Society Reviews*. – 2008. – V. 37, Is. 2. – Pp. 308–319.
41. Rahman, A. Organocatalytic asymmetric synthesis of benzazepinoindole derivatives with trifluoromethylated quaternary stereocenters by chiral phosphoric acid catalysts / A. Rahman, E. Xie, X. Lin // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2018. – V. 16, Is. 8. – Pp. 1367–1374.
42. Reducing the lipophilicity of perfluoroalkyl groups by CF<sub>2</sub>-F/CF<sub>2</sub>-Me or CF<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub> exchange / B. Jeffries, Z. Wang, J. Graton, S. D. Holland, T. Brind, R. D. R. Greenwood, J.-Y. Le Questel, J. S. Scott, E. Chiarparin, B. Linclau // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – V. 61, Is. 23. – Pp. 10602–10618.
43. Fluorine in pharmaceutical and medicinal chemistry: from biophysical aspects to clinical applications / Eds. V. Gouverneur, K. Müller. – World Scientific Publishing Company, London, UK. – 2012. – 546 p.
44. Fluorine in life sciences: pharmaceuticals, medicinal diagnostics, and agrochemicals / Eds. G. Haufe, F. R. Leroux. – Academic Press, London, UK. – 2019. – 686 p.
45. Selective inhibition of COX-2 improves cutaneous wound healing of pressure ulcers in mice through reduction of iNOS expression / B. Romana-Souza, J. Salles dos Santos, L. G. Bandeira, A. Monte-Alto-Costa // *Life sciences*. – 2016. – V. 153. – Pp. 82–92.



46. Sthalam, V. K. An integrated continuous flow micro-total ultrafast process system ( $\mu$ -TUFPS) for the synthesis of celecoxib and other cyclooxygenase inhibitors / V. K. Sthalam, A. K. Singh, S. Pabbaraja // *Organic Process Research and Development*. – 2019. – V. 23, Is. 9. – Pp. 1892–1899.
47. Balicki, R. Synthesis of 2,6-bis(trifluoromethyl)-1,4-dihydropyridine derivatives / R. Balicki, P. Nantka-Namirski // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 1974. – V. 31, Is. 2. – Pp. 261–263.
48. Balicki, R. Bipyridines. Part xiv. Preparation of novel piperidine derivatives containing trifluoromethyl groups / R. Balicki, P. Nantka-Namirski // *Polish Journal of Chemistry*. – 1981. – V. 55. – P. 2439.
49. Singh, B. Reinvestigation of the reaction of ethyl 4,4,4-trifluoroacetoacetate with aldehydes and ammonia / B. Singh, G. Y. Leshner // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1980. – V. 17, Is. 5. – Pp. 1109–1110.
50. Kim, D. H. Synthesis of 4-aryl-1,4-dihydro-2,6-bis(trifluoromethyl)-3,5-pyridinedicarboxylates / D. H. Kim // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1986. – V. 23, Is. 5. – Pp. 1523–1525.
51. McInally, T. A novel, base-induced fragmentation of Hantzsch-type 4-aryl-1,4-dihydropyridines / T. McInally, A. C. Tinker // *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 1*. – 1988. – Pp. 1837–1844.
52. Shashi, R. One-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives and their X-ray crystal structures: role of fluorine in weak interactions / R. Shashi, N. L. Prasad, N. S. Begum // *Journal of Structural Chemistry*. – 2020. – V. 61, Is. 6. – Pp. 938–947.
53. Anti-proliferative 1,4-dihydropyridine and pyridine derivatives synthesized through a catalyst-free, one-pot multi-component reaction / M. G. Sharma, R. M. Vala, D. M. Patel, I. Lagunes, M. X. Fernandes, J. M. Padrón, H. M. Patel // *ChemistrySelect*. – 2018. – V. 3. – Pp. 12163–12168.
54.  $K_2CO_3$ -assisted one-pot sequential synthesis of 2-trifluoromethyl-6-difluoromethylpyridine-3,5-dicarboxylates under solvent-free conditions / L. Shen, S. Cao, J. Wu, H. Li, J. Zhang, M. Wu, X. Qian // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – V. 51, Is. 37. – Pp. 4866–4869.
55. An efficient three-component domino synthesis of difluoromethyl-containing 1,4-dihydropyridines under solvent and catalyst free conditions / H. Li, J. Yu, S. Cao, L. Shen, M. Wu, J. Cheng, X. Qian // *Science China Chemistry*. – 2010. – V. 53. – Pp. 1509–1513.
56. Convenient one-pot synthesis of fluorinated DHPs derivatives and their further transformations / P. Wang, L. Song, H. Yi, M. Zhang, S. Zhu, H. Deng, M. Shao // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – V. 51, Is. 30. – Pp. 3975–3977.
57. Microwave-assisted synthesis of novel pyrazole clubbed polyhydroquinolines in an ionic-liquid and their biological perspective / J. D. Bhatt, T. S. Patel, C. J. Chudasama, K. D. Patel // *ChemistrySelect*. – 2018. – V. 3, Is. 13. – Pp. 3632–3640.

58. Iodine catalyzed one-pot multi-component reaction to CF<sub>3</sub>-containing spiro[indene-2,3'-piperidine] derivatives / B. Dai, Y. Duan, X. Liu L. Song, M. Zhang, W. Cao, S. Zhu, H. Deng, M. Shao // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2012. – V. 133. – Pp. 127–133.
59. A one-pot, multicomponent synthesis of trifluoromethylated spiropiperidines under catalyst-free conditions / L. Song, W. Shi, Y. Wang, Y. Zhu, M. Zhang, H. A. Deng // *Synthesis*. – 2016. – V. 48, Is. 20. – Pp. 3527–3536.
60. Convenient one-pot MCRs to trifluoromethylated spiropiperidine under catalyst-free conditions / L. Zhou, F. Yuan, Y. Zhou, W. Duan, M. Zhang, H. Deng, L. Song // *Tetrahedron*. – 2018. – V. 74, Is. 27. – Pp. 3761–3769.
61. Metal-free Michael addition initiated multicomponent oxidative cyclodehydration route to polysubstituted pyridines from 1,3-dicarbonyls / F. Liéby-Muller, C. Allais, T. Constantieux, J. Rodriguez // *Chemical Communications*. – 2008. – Pp. 4207–4209.
62. Rajkumar, K. Facile construction of novel heterocyclic compounds: three-component, one-pot synthesis of 2-hydroxybenzoyl-1,2-dihydropyridine-3-carboxylates, ketones, pyridone-3-carboxylates and benzopyrido-1,3-oxazole-4-carboxylates / K. Rajkumar, P. Suman, B.C. Raju // *RSC Advances*. – 2015. – V. 5, Is. 90. – Pp. 73850–73858.
63. An environmentally benign multi-component reaction: regioselective synthesis of fluorinated 2-aminopyridines using diverse properties of nitro group / X.-X. Du, Q.-X. Zi, Y.-M. Wu, Y. Jin, J. Lin, S.-J. Yan // *Green Chemistry*. – 2019. – V. 21, Is. 6. – Pp. 1505–1516.
64. Unexpected straightforward formation of trifluoromethylated pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives via one-pot, MCRs / Y. Wang, L. Zhou, Y. Zhu, M. Zhang, L. Song, H. Deng // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2017. – V. 200. – Pp. 162–168.
65. Fan, L. Three-component synthesis of new *o*-hydroxyphenyl-substituted pyrazolo[3,4-*b*]pyridines promoted by FeCl<sub>3</sub> / L. Fan, C. Yao, M. Shu // *Heterocyclic Communications*. – 2016. – V. 22, Is. 2. – Pp. 63–67.
66. Rutter, H. A. Synthesis of some 2-oxo-4-aryl-5-carbethoxy-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines / H. A. Rutter, L. O. Gustafson // *Journal of The Franklin Institute*. – 1954. – V. 258, Is. 5. – Pp. 413–514.
67. Kappe, C. O. Polyphosphate ester-mediated synthesis of dihydropyrimidines. improved conditions for the Biginelli reaction / C. O. Kappe, S. F. Falsone // *Synlett*. – 1998. – Pp. 718–720.
68. Isolation, conformational analysis and x-ray structure determination of a trifluoromethyl-stabilized hexahydropyrimidine - an intermediate in the Biginelli reaction / C. O. Kappe, S. F. Falsone, W. M. F. Fabian, F. Belaj // *Heterocycles*. – 1999. – V. 51, Is. 1. – Pp. 77–84.
69. Preyssler heteropoly acids encapsulated in a silica framework for an efficient preparation of fluorinated hexahydropyrimidine derivatives under solvent-free conditions / A. G. Sathicq, G.

Romanelli, D. M. Ruiz T. Constantieux, J. Rodriguez, G. P. Romanelli // *Synlett.* – 2014. – V. 25, Is. 06. – Pp. 881–883.

70. Bose, D.S. An efficient and high yielding protocol for the synthesis of substituted dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and spiro-fused heterocycles by involving tandem reactions / D. S. Bose, M. Idrees // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2007. – V. 44. – Pp. 211–214.

71. Synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of some fluorinated hexahydropyrimidine derivatives / O. C. Agbaje, O. O. Fadeyi, S. A. Fadeyi, L. E. Myles, C. O. Okoro // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* – 2011. – V. 21, Is. 3. – Pp. 989–992.

72. Dehydration of xylose to furfural and its valorization via different multicomponent reactions using sulfonated silica with magnetic properties as recyclable catalyst / J. J. Martínez, E. Nope, H. Rojas, J. Cubillos, Á. G. Sathicq, G. P. Romanelli // *Catalysis Letters.* – 2014. – V. 144, Is. 7. – Pp. 1322–1331.

73. New vanadium keggin heteropolyacids encapsulated in a silica framework: recyclable catalysts for the synthesis of highly substituted hexahydropyrimidines under suitable conditions / V. Palermo, Á. Sathicq, T. Constantieux, J. Rodríguez, P. Vázquez, G. Romanelli // *Catalysis Letters.* – 2015. – V. 145. – Pp. 1022–1032.

74. Zohdi, H. F. Green synthesis and antimicrobial evaluation of some new trifluoromethyl-substituted hexahydropyrimidines by grinding / H. F. Zohdi, N. M. Rateb, S. M. Elnagdy // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2011. – V. 46. – Pp. 5636–5640.

75. Катализируемый ионной жидкостью [BMIm][BF<sub>4</sub>] одностадийный синтез фторалкильных производных 4-гидрокси-2-оксо(тиоксо)-гексагидропиримидина в отсутствие растворителя / Е. С. Путилова, Н. А. Троицкий, С. Г. Злотин, О. Г. Худина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, О. Н. Чупахин // *Журнал органической химии.* – 2006. – Т. 42, № 9. – С. 1407–1410.

76. Multicomponent synthesis and anticancer activity studies of novel 6-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate derivatives / A. Valeru, Z.-B. Luo, I. Khan, B. Liu, B. Sngapu, N. R. Godumagadda, Y. Xu, J. Xie // *Synthetic Communications.* – 2018. – V. 48, Is. 17. – Pp. 2226–2231.

77. Structure based virtual screening-driven identification of monastrol as a potent urease inhibitor / U. Rashid, I. Batool, A. Wadood, A. Khan, Z. ul-Haq, M. I. Chaudhary, F. L. Ansari // *Journal of Molecular Graphics and Modelling.* – 2013. – V. 43. – Pp. 47–57.

78. Ahmed, N. TaBr<sub>5</sub>-catalyzed Biginelli reaction: one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones/thiones under solvent-free conditions / N. Ahmed, J. E. van Lier // *Tetrahedron Letters.* – 2007. – V. 48. – Pp. 5407–5409.

79. Solvent-free Biginelli reactions catalyzed by hierarchical zeolite utilizing a ball mill technique: a green sustainable process / A. Shahid, N. S. Ahmed, T. S. Saleh, S. A. Al-Thabaiti, S. N. Basahel, W. Schwieger, M. Mokhtar // *Catalysts*. – 2017. – V. 7, Is. 3. – Pp. 84.
80. Biginelli condensations of fluorinated 3-oxo esters and 1,3-diketones / V. I. Saloutin, Ya. V. Burgart, O. G. Kuzueva, C. O. Kappe, O. N. Chupakhin // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2000. – V. 103, Is. 1. – Pp. 17–23.
81. Фторсодержащие 1,3-дикарбонильные соединения в синтезе производных пиримидина / Я. В. Бургарт, О. Г. Кузюева, М. В. Прядеина, С. О. Каппе, В. И. Салоутин // *Журнал органической химии*. – 2001. – Т. 37, № 6. – С. 915–926.
82. Solvent-free synthesis of 2-(phenylamino)-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidine derivatives catalyzed by sulfamic acid / S. Shen, W. Yang, C. Yu, T. Li, C. Yao // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2012. – V. 49, Is. 5. – Pp. 1033–1037.
83. Синтез 7-алкил(арил)-6-алкоксикарбонил-5-фторалкил-1,2,4-три(тетр)азоло[1,5-*a*]пиримидинов / М. В. Прядеина, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин, М. И. Кодесс, Е. Н. Уломский, В. Л. Русинов // *Журнал органической химии*. – 2004. – Т. 40, № 6. – С. 938–943.
84. A facile one-pot three-component synthesis of 5-(trifluoromethyl)-4,7-dihydro-[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives in ionic liquid / T. Li, C. Yao, S. Lei, C. Yu, S. Tu // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2011. – V. 29. – Pp. 2427–2732.
85. In water multicomponent synthesis of low-molecular-mass 4,7-dihydro-tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines / I. G. Tkachenko, S. A. Komykhov, V. I. Musatov, S. V. Shishkina, V. V. Dyakonenko, V. N. Shvets, M. V. Diachkov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – V. 15. – Pp. 2390–2397.
86. Acetic aldehyde in multicomponent synthesis of azolopyrimidine derivatives in water / I. G. Tkachenko, S. A. Komykhov, E. S. Gladkov, V. I. Musatov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2019. – V. 55, Is. 4/5. – Pp. 392–396.
87. The first example of a regioselective Biginelli-like reaction based on 3-alkylthio-5-amino-1,2,4-triazole / Q. Chen, L.-L. Jiang, C.-N. Chen, G.-F. Yang // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2009. – V. 46, Is. 2. – Pp. 139–148.
88. Clean synthesis in water: uncatalyzed three-component condensation reaction of 3-amino-1,2,4-triazole or 2-aminobenzimidazole with aldehyde in the presence of activated CH-acids / A. Shaabani, A. Rahmati, A. H. Rezayan, M. Darvishi, Z. Badri, A. Sarvari // *QSAR and Combinatorial Science*. – 2007. – V. 26, Is. 9. – Pp. 973–979.
89. Rahmati, A. A regio- and stereoselective three-component synthesis of 5-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives under solvent-free conditions / A. Rahmati // *Chemical Papers*. – 2011. – V. 65, Is. 4. – Pp. 536–541.

90. Boric acid promoted an efficient and practical synthesis of fused pyrimidines in aqueous media / H. M. Meshram, A. S. Kumar, G. S. Kumar, A. Swetha, B C. Reddy, P. Ramesh // *Der Pharma Chem.* – 2012. – V. 4, Is. 3. – Pp. 956–960.
91. Atar, A. B. FeF<sub>3</sub> catalyzed cascade C-C and C-N bond formation: synthesis of differentially substituted triheterocyclic benzothiazole functionalities under solvent-free condition / A. B. Atar, Y. T. Jeong // *Molecular Diversity.* – 2014. – V. 18. – Pp. 389–401.
92. A stereoselective three-component reaction: the facile synthesis of fluorinated tetrahydropyrimido[1,2-*b*]benzothiazoles / A. Shaabani, A. Rahmati, A. H. Rezayan, H. R. Khavasi // *Journal of the Iranian Chemical Society.* – 2011. – V. 8, Is. 1. – Pp. 24–30.
93. Reaction of trifluoromethyl 1,3-dicarbonyl compounds with formaldehyde and esters of natural  $\alpha$ -aminoacids / N. N. Gibadullina, D. R. Latypova, R. A. Novikov, Y. V. Tomilov, V. A. Dokicheva // *Arkivoc.* – 2017. – iv. – Pp. 222–235.
94. One-pot synthesis of trifluoromethyl-containing pyrazoles via sequential Yb(PFO)<sub>3</sub>-catalyzed three-component reaction and IBX-mediated oxidation / S. Cao, X. Qian, L. Shen, J. Zhang, J. Yu, N. Liu // *Synlett.* – 2008. – Is. 19. – Pp. 3058–3062.
95. CeCl<sub>3</sub>-promoted one-pot synthesis of multisubstituted bispyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives / K. Ablajan, L.-J. Wang, Z. Maimaiti, Y.-T. Lu // *Monatshefte für Chemie.* – 2014. – V. 145, Is. 3. – Pp. 491–496.
96. Three-component synthesis of novel trifluoromethyl-containing tetrahydropyran derivatives / J. Zhang, M. Zhang, W. Cao, L. Song, Q. Qian, J. Tan, M. Shao // *Journal of Fluorine Chemistry.* – 2009. – V. 130, Is. 5. – Pp. 488–492.
97. Shirole, G. D. Ionic liquid catalyzed one pot green synthesis of isoxazolone derivatives via multicomponent reaction / G. D. Shirole, A. S. Tambea, S. N. Shelke // *Indian Journal of Chemistry.* – 2020. – V. 59B. – Pp. 459–464.
98. First synthesis of unexpected functionalized trifluoromethylated 8-oxa-2,4-diazaspiro[5.5]-undecanes via one-pot MCRs / J. Li, W. Shi, W. Yang, Z. Kang, M. Zhang, L. Song // *RSC Advances.* – 2014. – V. 4. – Pp. 29549–29554.
99. A facile synthesis and ring-opening reactions of novel 2-ferrocenyl-3,4-dihydropyrans / L. Han, Y. Du, H. Qiao, N. Zhu, Q. Suo // *Heterocycles.* – 2014. – V. 89, Is. 6. – Pp. 1463–1471.
100. Unexpected formation of fluorine-containing tetrahydrocarbazole during the reaction of indole, paraformaldehyde, and fluorine-containing  $\beta$ -ketoesters / W. Pang, Y. Xin, S. Zhu, H. Jiang, S. Zhu // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67, Is. 34. – Pp. 6334–6339.
101. Expedient stereoselective synthesis of new dihydropyrano- and dihydrofuranonaphthoquinones / T. A. Dang Thi, Y. Depetter, K. Mollet, H. Thi Phuong, D. Vu Ngoc,

- C. Pham The, H. T. Nguyen, T. H. Nguyen Thi, H. H. Nguyen, M. D'hooghe, T. Van Nguyen // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – V. 56, Is. 19. – Pp. 2422–2425.
102. Convenient one-pot three-component synthesis of trifluoromethylated tetrahydrobenzo[*g*]chromene derivatives / L. Song, Y. Duan, X. Wang, X. Xu, Z. Kang, M. Zhang, H. Deng // *Synthesis*. – 2013. – V. 45. – Pp. 2193–2200.
103. Convenient MCRs synthesis of trifluoromethylated pyrano[4,3-*b*]pyrans and their further transformation / W. Wang, J. Li, L. Zhang, L. Song, M. Zhang, W. Cao, H. Deng, M. Shao // *Synthesis*. – 2012. – V. 44. – Pp. 1686–1692.
104. Simple synthesis of 6-(trifluoromethyl)-2,4,5,6-tetrahydropyrazolo[3,4-*b*]pyran derivatives by one-pot, three-component reactions / D.-M. Li, L.-P. Song, X.-F. Li, C.-H. Xing, W.-M. Peng, S.-Z. Zhu // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – Pp. 3520–3525.
105. Regioselective synthesis of 6-trifluoromethyl-1,4,5,6-tetrahydropyrazolo[3,4-*b*]pyran derivatives / D. Li, L. Song, S. Song, S. Zhu // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2007. – V. 128. – Pp. 952–957.
106. Facile one-pot three-component reaction to synthesize trifluoromethylated cyclopenta[*b*]pyran derivatives and their further transformation / J. Liu, J. Li, L. Zhang, L. Song, M. Zhang, W. Cao, S. Zhu, H. Deng, M. Shao // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – V. 53. – Pp. 2469–2472.
107. A convenient one-pot synthesis of 2-(trifluoromethyl)-3,4,7,8-tetrahydro-2*H*-chromen-5(6*H*)-one derivatives and their further transform / S. Song, L. Song, B. Dai, H. Yi, G. Jin, S. Zhu, M. Shao // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 64, Is. 24. – Pp. 5728–5735.
108. A selective three-component, one-pot approach for the synthesis of 1,2-dihydroquinazolines and quinazolines / C. Dayakar, B. Raju // *ChemistrySelect*. – 2018. – V. 3, Is. 32. – Pp. 9388–9392.
109. A facile and convenient way to functionalized trifluoromethylated spirocyclic[indole-3,4-pyrano[2,3-*c*]pyrazole] derivatives / X. Liu, X. Xu, X. Wang, W. Yang, Q. Qian, M. Zhang, M. Shao // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – V. 54, Is. 33. – Pp. 4451–4455.
110. A novel one pot four-component reaction for the efficient synthesis of spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-*c*]pyrazole]-3'-carboxylate and trifluoromethylated spiro[indole-3,4'-pyrano[2,3-*c*]pyrazole] derivatives using recyclable PEG-400 / K. Karnakar, K. Ramesh, K. H. V. Reddy, B. S. P. Anil Kumar, J. B. Nanubonula, Y. V. D. Nageswar // *New Journal of Chemistry*. – 2015. – V. 39, Is. 11. – Pp. 8978–8983.
111. Concise synthesis of trifluoromethylated spiro[indoline-3,4'-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine] derivatives via one-pot MCRs / Z. Li, Y. Liu, Y. Zhang, W. Duan, Y. Wang, M. Zhang, H. Deng, L. Song // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2021. – V. 247. – 109800.
112. Three-component stereoselective synthesis of spirooxindole derivatives / F. Yu, R. Huang, H. Ni, J. Fan, S. Yan, J. Lin // *Green Chemistry*. – 2013. – V. 15. – Pp. 453–462.

113. Fan, L. FeCl<sub>3</sub>-catalyzed multicomponent synthesis of 8-alkoxycarbonylnaphthyl-functionalized pyrazolo[3,4-*b*]pyridines involving C-C bond cleavage / L. Fan, C. Yao, X. Wei // *Monatshefte Fur Chemie - Chemical Monthly*. – 2016. – V. 147, Is. 9. – Pp. 1597–1603.
114. Highly diastereoselective convergent synthesis of polycyclic pyrroles with consecutive quaternary stereocentres: cascade construction of multiple C-C and C-hetero bonds / X.-B. Chen, Z.-C. Liu, X.-R. Lin, R. Huang, S.-J. Yan, J. Lin // *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*. – 2014. – V. 2, Is 10. – Pp. 2391–2398.
115. Многокомпонентные реакции трифторацетоуксусного эфира с карбонильными и нуклеофильными реагентами как перспективный инструмент органического синтеза / С. О. Куц, М. В. Горяева, Я. В. Бургарт, В. И. Салютин // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2023. – Т. 72, № 1. – С. 103–129.
116. Transition metal catalysed direct C-H bond functionalizations of 2-pyridone beyond C3-selectivity / A. Biswas, S. Maity, S. Pan, R. Samanta // *Chemistry – An Asian Journal*. – 2020. – V.15, Is. 14. – Pp. 2092–2109.
117. Torres, M. New synthetic methods to 2-pyridone rings / M. Torres, S. Gil, M. Parra // *Current Organic Chemistry*. – 2005. – V. 9, Is. 17. – Pp. 1757–1779.
118. Developments in the chemistry of 2-pyridone / W. S. Hamama, M. Waly, I. El-Hawary, H. H. Zoorob // *Synthetic Communications*. – 2014. – V. 44, Is. 12. – Pp. 1730–1759.
119. Ligand-accelerated non-directed C-H functionalization of arenes / P. Wang, P. Verma, G. Xia, J. Shi, J. X. Qiao, S. Tao, P. T. W. Cheng, M. A. Poss, M. E. Farmer, K.-S. Yeung, J.-Q. Yu // *Nature*. – 2017. – V. 551. – Pp. 489–493.
120. Overcoming the limitations of  $\gamma$ , and  $\delta$ -C-H arylation of amines through ligand development / Y.-Q. Chen, Z. Wang, Y. Wu, S. R. Wisniewski, J. X. Qiao, W. R. Ewing, M. D. Eastgate, J.-Q. Yu // *Journal of the American Chemical Society*. – 2018. – V. 140. – Pp. 17884–17894.
121. Liu, L.-Y. Ligand-promoted non-directed C-H cyanation of arenes / L.-Y. Liu, K.-S. Yeung, J.-Q. Yu // *Chemistry - A European Journal*. – 2019. – V. 25, Is. 9. – P. 2199–2202.
122. Biosynthesis of calipyridone a represents a fungal 2-pyridone formation without ring expansion in *Aspergillus californicus* / Y. Guo, F. J. Contesini, X. Wang, S. Ghidinelli, D. S. Tornby, T. E. Andersen, U. H. Mortensen, T. O. Larsen // *Organic Letters*. – 2022. – V. 24, Is. 3. – Pp. 804–808.
123. Divergent total synthesis of the lycopodium alkaloids huperzine A, huperzine B, and huperzine U / R. Ding, J.-G. Fu, G.-Q. Xu, B.-F. Sun, G.-Q. Lin // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – V. 79. – Pp. 240–250.

124. Vodolazhenko, M. A. Synthesis of highly substituted 2-pyridones (microreview) / M. A. Vodolazhenko, N. Yu. Gorobets // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2016. – V. 52, Is. 11. – Pp. 894–896.
125. Identification of *N*-acyl 4-(3-pyridonyl)phenylalanine derivatives and their orally active prodrug esters as dual acting  $\alpha 4\beta 1$  and  $\alpha 4\beta 7$  receptor antagonists / J. W. Tilley, A. Sidduri, J. Lou G. Kaplan, N. Tare, G. Cavallo, K. Frank, A. Pamidimukkala, D. S. Choi, L. Gerber, A. Railkar, L. Renzetti // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2013. – V. 23, Is. 4. – Pp. 1036–1040.
126. Amrinone, a phosphodiesterase III inhibitor, and arachidonic acid metabolism in humans / T. Kertulla, J. Alanko, E. Seppaelae, A. Riutta, I. Mucha, E. Sievi, S. Kaukinen // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 1999. – V. 33, Is. 1. – Pp. 140–143.
127. Effect of milrinone analogues on intracellular calcium increase in single living H9C2 cardiac cells / T. Pietrangelo, L. Giampietro, B. De Filippis, R. La Rovere, S. Fulle, R. Amoroso // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 45, Is. 11. – Pp. 4928–4933.
128. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models / C. J. Schaefer, D. W. Ruhmund, L. Pan, S. D. Seiwert, K. Kossen // *European Respiratory Journal*. – 2011. – V. 20, Is. 120. – Pp. 85–97.
129. Rogawski, M. A. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist / M. A. Rogawski, T. Hanada // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2013. – V. 127. – Pp. 19–24.
130. Pharmacological evaluation of ricinine, a central nervous system stimulant isolated from *Ricinus communis* / A. C. Ferraz, M. E. M. Angelucci, M. L. Da Costa, I. R. Batista, B. H. De Oliveira, C. Da Cunha // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 1999. – V. 63, Is. 3. – Pp. 367–375.
131. Gupta, A. K. *In vitro* susceptibility testing of ciclopirox, terbinafine, ketoconazole and itraconazole against dermatophytes and nondermatophytes, and *in vitro* evaluation of combination antifungal activity / A. K. Gupta, Y. Br. Kohli // *British Journal of Dermatology*. – 2003. – V. 149. – Pp. 296–305.
132. Design, synthesis and biological evaluation of novel acetamide-substituted doravirine and its prodrugs as potent HIV-1 NNRTIs / Z. Wang, Z. Yu, D. Kang, J. Zhang, Y. Tian, D. Daelemans, E. De Clercq, C. Pannecouque, P. Zhan, X. Liu // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2019. – V. 27. – Pp. 447–456.
133. Design, synthesis and structure-activity evaluation of novel 2-pyridone-based inhibitors of  $\alpha$ -synuclein aggregation with potentially improved BBB permeability / A. Mahía, S. Peña-Díaz, S. Navarro, J. J. Galano-Frutos, I. Pallarés, J. Pujols, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, S. Ventura, J. Sancho // *Bioorganic Chemistry*. – 2021. – V. 117 – 105472.



134. Zhang, H.-H. Cycloadditions between methyl (*Z*)-2-bromo-4,4,4-trifluoro-2-butenolate and various tosylacetamides: synthesis of trifluoromethylated pyroglutamates and 2-pyridones derivatives / H.-H. Zhang, W. Shen, L. Lu // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – V. 59. – Pp. 1042–1045.
135. Redox-divergent synthesis of fluoroalkylated pyridines and 2-pyridones through Cu-catalyzed N-O cleavage of oxime acetates // D. Bai, X. Wang, G. Zheng, X. Li // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2018. – V. 130, Is. 22. – Pp. 6743–6747.
136. One-pot sequential multistep transformation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated trifluoromethyl ketones: facile synthesis of trifluoromethylated 2-pyridones / F.-G. Zhang, J.-A. Ma, N. Lv, Y.-Q. Tian // *Synlett*. – 2019. – V. 30. – Pp. 605–609.
137. Beulah, K. Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole-pyridine-piperidine hybrids as a new class of potent antimicrobial agents / K. Beulah, A. R. Kumara, B. P. Venkat Lingaiah, P. Shanthan Rao, B. Narsaiah, S. Kumar Reddy, U. S. Narayana Murty // *Letters in Drug Design and Discovery*. – 2015. – V. 12, Is. 1. – Pp. 38–45.
138. Простой синтез 6-органил-4-(трифторметил)пиридин-2(1*H*)-онон и их полифторалкилсодержащих аналогов / С. О. Куц, М. В. Горяева, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2022. – № 8. – С. 1687–1700.
139. Syntheses of new 4-trifluoromethylated 1,3-oxazin-6-ones from the enamine of ethyl trifluoroacetoacetate / M.-A. Decock-Plancquaert, F. Evariste, N. Guillot, Z. Janousek, C. Maliverney, R. Merényi, H. G. Viehe // *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*. – 1992. – V. 101, Is. 4. – Pp. 313–231.
140. Pitman-Dunn, S. P. Fluorinated nitrogen heterocycles via cyclization. III. 3-Trifluoromethyl-1-(4-trifluoromethyl-2-pyridyl)-pyrazoles from fluorinated 1,3-diketones and 4-trifluoromethyl-2-hydrazinopyridines / S. P. Pitman-Dunn // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1969. – V. 6, Is. 2. – Pp. 223–228.
141. Portnoy, S. Fluorinated nitrogen heterocycles via cyclization. I. Trifluoromethyl-2-pyridones from fluorinated 1,3-dicarbonyls and cyanoacetamide / S. Portnoy // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1965. – V. 30, Is. 10. – Pp. 3377–3380.
142. Synthesis and docking studies of new 1,4-dihydropyridines containing 4-(5)-chloro-2-ethyl-5-(4)-imidazolyl substituent as novel calcium channel agonist / A. Davood, A. Nematollahi, M. Iman, A. Shafiee // *Archives of Pharmacal Research*. – 2009. – V. 32, Is. 4. – Pp. 481–487.
143. A high-affinity fluorescent  $Zn^{2+}$  sensor improved by the suppression of pyridine-pyridone tautomerism and its application in living cells / M. Hagimori, T. Temma, N. Mizuyama, T. Uto, Y. Yamaguchi, Y. Tominaga, T. Mukai, H. Saji // *Sensors and Actuators B: Chemical*. – 2015. – V. 213. – Pp. 45–52.

144. Reinvestigation of the tautomerism of some substituted 2-hydroxypyridines / L. Forlani, G. Cristoni, C. Boga, P. E. Todesco, E. Del Vecchio, S. Selva, M. Monari // *Arkivoc.* – 2002. – xi. – Pp. 198–215.
145. Преч, Э. Определение строения органических соединений / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. – перевод с англ. Б. Н. Тарасевича. – М. : Мир : Бином. Лаборатория знаний. – 2006. – 302 с.
146. Kokotos, Ch. G. Construction of tertiary alcohols bearing perfluoroalkyl chains catalyzed by prolinamide-thioureas / Ch. G. Kokotos // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2012. – V. 77. – Pp. 1131–1135.
147. Organocatalyzed asymmetric aldol reactions of ketones and  $\beta,\gamma$ -unsaturated  $\alpha$ -ketoesters and phenylglyoxal hydrates / S. Konda, Q.-S. Guo, M. Abe, H. Huang, H. Arman, J. C.-G. Zhao // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2015. – V. 80, Is. 2. – Pp. 806–815.
148. Xu, B. A chiral primary-tertiary-1,2-diamine as an efficient catalyst in asymmetric aldehyde-ketone or ketone–ketone aldol reactions / B. Xu, L. Li, S. Gou // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2013. – V. 24, Is. 24. – Pp. 1556–1561.
149. Highly enantioselective organocatalyzed construction of quaternary carbon centers *via* cross-aldol reaction of ketones in water / C. Zheng, Y. Wu, X. Wang, G. Zhao // *Advanced Synthesis and Catalysis.* – 2008. – V. 350, Is. 17. – Pp. 2690–2694.
150. Asymmetric organocatalytic direct aldol reactions of ketones with  $\alpha$ -keto acids and their application to the synthesis of 2-hydroxy- $\gamma$ -butyrolactones / X.-Y. Xu, Z. Tang, Y.-Z. Wang, S.-W. Luo, L.-F. Cun, L.-Z. Gong // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2007. – V. 72, Is. 26. – Pp. 9905–9913.
151. Enantioselective catalysis of ketoester-ene reaction of silyl enol ether to construct quaternary carbons by chiral dicationic palladium(II) complexes / K. Mikami, Y. Kawakami, K. Akiyama, K. Aikawa // *Journal of the American Chemical Society.* – 2007. – V. 129, Is. 43. – Pp. 12950–12951.
152. Design of highly enantioselective organocatalysts based on molecular recognition / Z. Tang, L.-F. Cun, X. Cui [et al.] // *Organic Letters.* – 2006. – V. 8, Is. 7. – Pp. 1263–1266.
153. Two-step synthesis and biological evaluation of calyxamines A and B / R.-L. Meza-León, A. Dávila-García, F. Sartillo-Piscil, L. Quintero, M. S. Rivadeneyra, S. Cruz-Gregorio // *Tetrahedron Letters.* – 2013. – V. 54. – Pp. 6852–6854.
154. Synthesis and anticonvulsant activity of enamionones: Part 7. Synthesis and anticonvulsant evaluation of ethyl 4-[(substituted phenyl)amino]-6-methyl-2-oxocyclohex-3-ene-1-carboxylates and their corresponding 5-methylcyclohex-2-enone derivatives / N. D. Eddington, D. S. Cox, M. Khurana, N. N. Salama, J. P. Stables, S. J. Harrison, A. Negussie, R. S. Taylor, U. Q. Tran, J. A. Moore, J. C. Barrow, K. R. Scott // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2003. – V. 38, Is. 1. – Pp. 49–64.

155. Enaminones: exploring additional therapeutic activities / I. O. Edafiogho, S. B. Kombian, K. V. V. Ananthalakshmi, N. N. Salama, N. D. Eddington, T. L. Wilson, M. S. Alexander, P. L. Jackson, C. D. Hanson, K. R. Scott // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2007. – V. 96, Is. 10. – Pp. 2509–2531.
156. Apraku, J. Design, synthesis and anticonvulsant evaluation of fluorinated benzyl amino enaminones / J. Apraku, C. O. Okoro // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2019. – V. 27, Is. 1. – Pp. 161–166.
157. Design, synthesis and biological evaluation of piperazino-enaminones as novel suppressants of pro-inflammatory cytokines / O. M. Ghoneim, A. Bill, J. Dhuguru, D. E. Szollosi, I. O. Edafiogho // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2018. – V. 26, Is. 14. – Pp. 3890–3898
158. Synthesis, structure–activity relationship studies, and ADMET properties of 3-aminocyclohex-2-en-1-ones as chemokine receptor 2 (CXCR2) antagonists / W. Dai, W. Chen, B. Debnath, Y. Wu, N. Neamati // *ChemMedChem*. – 2018. – V. 13, Is. 9. – Pp. 916–930.
159. Novel piperazino-enaminones suppress pro-inflammatory cytokines and inhibit chemokine receptor CCR2 / D. E. Szollosi, O. A. M. Ghoneim, M. K. Manzoor, J. Dhuguru, I. O. Edafiogho // *Inflammation*. – 2016. – V. 39, Is. 6. – Pp. 2053–2061.
160. A substituted anilino enaminone acts as a novel positive allosteric modulator of GABA<sub>A</sub> receptors in the mouse brain / Z.-J. Wang, L. Sun, P. L. Jackson, K. R. Scott, T. Heinbockel // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2010. – V. 336, Is. 3. – Pp. 916–924.
161. Heinbockel, T. Allosteric modulation of GABA<sub>A</sub> receptors by an anilino enaminone in an olfactory center of the mouse brain / T. Heinbockel, Z.-J. Wang, P. L. Jackson-Ayotunde // *Pharmaceuticals*. – 2014. – V. 7. – Pp. 1069–1090.
162. Sarkar, R. Cu catalyzed cross-dehydrogenative coupling reaction for the synthesis of 3-hydroxy-2-pyrrolidinones / R. Sarkar, C. Mukhopadhyay // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – V. 59, Is. 32. – Pp. 3069–3076.
163. Synthesis, spectral and structural characterization of cobalt(III) dithiocarbamate complexes: catalytic application for the solvent free enamination reaction / P. Bharati, A. Bharti, P. Nath, M. K. Bharty, R. J. Butcher, N. K. Singh // *Polyhedron*. – 2015. – V. 102. – Pp. 375–385.
164. Mild and efficient method for synthesis of enaminones using ytterbium triflate as catalyst / R. Chen, P. Li, J. Li, W. Su // *Synthetic Communications*. – 2010. – V. 40, Is. 17. – Pp. 2506–2512.
165. P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/SiO<sub>2</sub> as a new, efficient, and reusable catalyst for preparation of β-enaminones under solvent-free conditions / M. R. Mohammadzadeh, A. Hasaninejad, M. Bahramzadeh, Z. S. Khanjarlou // *Synthetic Communications*. – 2009. – V. 39, Is. 7. – Pp. 1152–1165.
166. Ytterbium triflate catalyzed synthesis of β-enaminones / F. Epifano, S. Genovese, M. Curinib // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – V. 48, Is. 15. – Pp. 2717–2720.

167. Phosphomolybdic acid (PMA) catalyzed highly efficient and rapid synthesis of  $\beta$ -enaminones / K. Nagaiah, K. V. Purnima, D. Sreenu // *Synthetic Communications*. – 2012. – V. 42, Is. 4. – Pp. 461–468.
168. Yu, Y.-Y. Transition metal-free direct trifluoromethylation of 2,3-dihydropyridin-4(1*H*)-ones at room temperature / Y.-Y. Yu, A. R. Ranade, G. I. Georg // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2014. – V. 356, Is. 17. – Pp. 3510–3518.
169. Synthesis of fluorinated cyclic *s-trans* vinylogous acid and amide ester derivatives / C. O. Okoro, O. O. Fadeyi, P. L. Jackson, R. L. Richmond, T. Farmer // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – V. 47, Is. 42. – Pp. 7451–7454.
170. Fadeyi, O. O. Synthesis of 5-(trifluoromethyl)cyclohexane-1,3-dione and 3-amino-5-(trifluoromethyl)cyclohex-2-en-1-one: new trifluoromethyl building block / O. O. Fadeyi, C. O. Okoro // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – V. 49, Is. 32. – Pp. 4725–4727.
171. Autocatalyzed three-component cyclization of polyfluoroalkyl-3-oxo esters, methyl ketones and alkyl amines: a novel approach to 3-alkylamino-5-hydroxy-5-polyfluoroalkylcyclohex-2-en-1-ones / M. V. Goryaeva, S. O. Kushch, O. G. Khudina, Ya. V. Burgart, Yu. S. Kudyakova, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, P. A. Slepukhin, L. Sh. Sadretdinova, N. P. Evstigneeva, N. A. Gerasimova, V. I. Saloutin // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2019. – V. 17, Is. 17. – Pp. 4273–4280.
172. Saoudi, A. A simple and inexpensive method for the preparation of imines and azadienes / A. Saoudi, A. Benguedach, H. Benhaoua // *Synthetic Communications*. – 1995. – V. 25, Is. 16. – Pp. 2349–2354.
173. Ecofriendly and facile nano ZnO catalyzed solvent-free enamination of 1,3-dicarbonyls / U. U. Indulkar, S. R. Kale, M. B. Gawande, R. V. Jayaram // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – V. 53. – Pp. 3857–3860.
174. Kamble, V.T. Cyanuric chloride catalysed rapid conversion of  $\beta$ -ketoesters into  $\beta$ -enaminoesters under mild and solvent-free conditions / V. T. Kamble, N. S. Joshi, S. T. Atkore // *Journal of the Iranian Chemical Society*. – 2011. – V. 8, Is. 3. – Pp. 616–621.
175. Short and tandem syntheses of spiro[2.5]octane-5,7-dione and spiro[3.5]nonane-6,8-dione via diethyl acetonedicarboxylate / X. Jin, W. Xu, J. Yang, J. Lu, Y. Fu, L. Xie, Q. Zhu, W. Dong // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – V. 56, Is. 45. – Pp. 6287–6289.
176. Enamine-based organocatalysis with proline and diamines: the development of direct catalytic asymmetric aldol, Mannich, Michael, and Diels-Alder reactions / W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas // *Accounts of Chemical Research*. – 2004. – V. 37, Is. 8. – Pp. 580–591
177. Qurban, J. Electron-deficient chiral lactic acid-based hypervalent iodine reagents / J. Qurban, M. Elsherbini, T. Wirth // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – V. 82, Is. 22. – Pp. 11872–11896.

178. Patent WO 2014118093 A2. Dye composition comprising at least one particular lipophilic meta-aminophenol coupler in a medium rich in fatty substances, processes and devices / A. Lagrange, M. Mignon; заявл. 29.01.2013; опублик. 07.08.2014.
179. Su, W.-Q. Novel highly selective fluorescent chemosensors for Hg(II) / W.-Q. Su, B.-Q. Yang // *Chemical Research in Chinese Universities*. – 2013. – V. 29, Is. 4. – Pp. 657–662.
180. Polyalkoxy substituted 4*H*-chromenes: synthesis by domino reaction and anticancer activity / A. M. Shestopalov, Yu. M. Litvinov, L. A. Rodinovskaya, O. R. Malyshev, M. N. Semenova, V. V. Semenov // *ACS Combinatorial Science*. – 2012. – V. 14, Is. 8. – Pp. 484–490.
181. Amine and ammonium functionalization of chloromethylsilane-ended dendrimers. Antimicrobial activity studies / P. Ortega, J. L. Copa-Patino, M. A. Munoz-Fernandez J. Soliveri, R. Gomez, F. J. de la Mata // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2008. – V. 6. – Pp. 3264–3269.
182. Synthesis and antioxidant activity of some 2-amino-4-aryl-3-cyano-7-(dimethylamino)-4*H*-chromenes / A. Foroumadi, G. Dehghan, A. Samzadeh-Kermani, F. Arabsorkhi, M. Sorkhi, A. Shafiee, M. Abdollahi // *Asian Journal of Chemistry*. – 2007. – V. 19, Is. 2. – Pp. 1391–1396.
183. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines: a decade update / A. K. Bagdi, S. Santra, K. Monir, A. Hajra // *Chemical Communications*. – 2015. – V. 51, Is. 9. – Pp. 1555–1575.
184. Enguehard-Gueiffier, C. Recent progress in the pharmacology of imidazo[1,2-*a*]pyridines / C. Enguehard-Gueiffier, A. Gueiffier // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2007. – V. 7, Is. 9. – Pp. 888–899.
185. Neoxaline, a new alkaloid produced by *aspergillus japonicus* production, isolation and properties / A. Hirano, Y. Iwai, R. Masuma, K. Tei, S. Omura // *The Journal of Antibiotics*. – 1979. – V. 32, Is. 8. – Pp. 781–785.
186. Oxaline and neoxaline / Y. Konda, M. Onda, A. Hirano, S. Omura // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1980. – V. 28, Is. 10. – Pp. 2987–2993.
187. Synthesis of 4-trifluoromethylpyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-ones utilizing activated alkynoates / G. C. B. Harriman, S. Chi, M. Zhang, A. Crowe, R. A Bennett, I. Parsons // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – V. 44, Is. 18. – Pp. 3659–3662.
188. Flow chemistry synthesis of zolpidem, alpidem and other GABA<sub>A</sub> agonists and their biological evaluation through the use of in-line frontal affinity chromatography / L. Guetzoyan, N. Nikbin, I. R. Baxendale, S. V. Ley // *Chemical Science*. – 2013. – V. 4, Is. 2. – Pp. 764–769.
189. Sieghart, W. Anxiolytic anxiolytics: additional perspective / W. Sieghart // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2013. – V. 34, Is. 3. – Pp. 145–146.
190. Patent EP 0430738 A2. Use of an imidazopyridine for the manufacture of anesthetic medicaments / H. Depoortere, P. George; заявл. 30.11.1989; опублик. 05.06.1991.

191. US 20120095104 A1. Use of vasoconstrictors / O. Zachar; заявл. 30.11.2008; опубл. 19.04.2012.
192. Harrison T. S. Extended-release carbamazepine capsules: In bipolar I disorder / T. S. Harrison, G. M. Keating. // *CNS Drugs*. – 2005. – V. 19, Is. 8. – Pp. 709–716.
193. Aanandhi, M. V. Synthesis, docking and biological activity of various substituted zolpidem based GABA<sub>A</sub> inhibitors endowed potent hypnotic and sedative activity / M. V. Aanandhi, D. Bhattacharjee, R. Kamalraj // *Inventi Rapid: Med Chem*. – 2014. – V. 2014, Is. 2. – Pp. 1–8.
194. Pharmacokinetic study of loprinone hydrochloride, a new cardiotonic agent, in beagle dogs / Y. Uemura, S. Tanaka, S. Ida, T. Yuzuriha // *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*. – 1993. – V. 45, Is. 12. – Pp. 1077–1081.
195. Population pharmacokinetics of olprinone in healthy male volunteers / T. Kunisawa, H. Kasai, M. Suda, M. Yoshimura, A. Sugawara, Y. Izumi, T. Iida, A. Kurosawa, H. Iwasaki // *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. – 2014. – V. 6. – Pp. 43–50.
196. Sorbera, L. A. Minodronic Acid / L. A. Sorbera, J. Castañer, P. A. Leeson // *Drugs of the Future*. – 2002, – V. 27, Is. 10. – Pp. 935–941.
197. Tanishima, S. A review of minodronic acid hydrate for the treatment of osteoporosis / S. Tanishima, Y. Morio // *Clinical Interventions in Aging*. – 2013. – V. 8. – Pp. 185–189.
198. Pharmacology of zolimidine-interference with the prostaglandin system / G. M. Carminati, A. M. Borghi, R. Guerci // *Drugs Under Experimental and Clinical Research*. – 1983. – V. 9, Is. 3. – Pp. 249–253.
199. A highly active and easily recoverable chitosan@copper catalyst for the C-S coupling and its application in the synthesis of zolimidine / C. Shen, J. Xu, W. Yu, P. Zhang // *Green Chemistry*. – 2014. – V. 16, Is. 6. – Pp. 3007–3012.
200. A new immunomodulator, FR-900494: taxonomy, fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics / M. Iwami, O. Nakayama, H. Terano M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka // *The Journal of Antibiotics*. – 1987. – V. 40, Is. 5. – Pp. 612–622.
201. A practical synthesis of kifunensine analogues as inhibitors of endoplasmic reticulum  $\alpha$ -mannosidase I / K. W. Hering, K. Karaveg, K. W. Moremen, W. H. Pearson // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2005. – V. 70, Is. 24. – Pp. 9892–9904.
202. Smith, R. L. Neurochemical and behavioral evidence that quipazine-ketanserin discrimination is mediated by serotonin 2A receptor / R. L. Smith, R. J. Barrett, E. Sanders-Bush // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1995. – V. 275, Is. 5. – Pp. 1050–1057.
203. Meltzer, H. Y. Effects of pirenperone and ketanserin on rat prolactin secretion *in vivo* and *in vitro* / H. Y. Meltzer, M. Simonovic, G. A. Gudelsky // *European Journal of Pharmacology*. – 1983. – V. 92. – Pp. 83–89.

204. Oral antiallergic activity in ascaris hypersensitive dogs: a study of known antihistamines and of the new compounds ramastine (R 57 959) and levocabastine (R 50 547) / F. Awouters, J. Vermeire, F. Smeyers, P. Vermote, R. van Beek, C. J. E. Niemegeers // *Drug Development Research*. – 1986. – V. 8. – Pp. 95–102.
205. Patent EP 0329126 A1. Preparation and formulation of pyrido[1,2-*a*]pyrimidine, quinolizin-4-ones, and pyrazino[1,2-*a*]pyrimidines as antiulcer agents / S. Matsutani, Y. Mizushima; заявл. 18.02.1988; опубли. 23.08.1989.
206. Immunopharmacological studies on TBX, a new antiallergic drug. (1). Inhibitory effects on passive cutaneous anaphylaxis in rats and guinea pigs / Y. Yanagihara, H. Kasai, T. Kawashima, T. Shida // *The Japanese Journal of Pharmacology*. – 1988. – V. 48, Is. 1. – Pp. 91–101.
207. Tricyclic quinazoline alkaloids: isolation, synthesis, chemical modification, and biological activity / K. M. Shakhidoyatov, B. Z. Elmuradov // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2014. – V. 50, Is. 5. – Pp. 781–800.
208. Kshirsagar, U. A. Recent developments in the chemistry of quinazolinone alkaloids / U. A. Kshirsagar // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2015. – V. 13, Is. 36. – Pp. 9336–9352.
209. Annulation of imidazolines with bis-electrophiles: Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines / R. C. F. Jones, P. Patel, S. C. Hirst, M. J. Smallridge // *Tetrahedron*. – 1998. – V. 54, Is. 22. – Pp. 6191–6200.
210. Zhang, J.-H. The aza-ene reaction of heterocyclic ketene amins with enones: an efficient and simple synthetic route to fused di- and tri-heterocycles / J.-H. Zhang, M.-X. Wang, Z.-T. Huang // *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 1*. – 1999. – V. 15. – Pp. 2087–2094.
211. Shin, J. Approaches to the syntheses of partially reduced imidazo[1,2-*a*]pyridines / J. Shin, Y. C. Nho, A. S. Howard // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. – 2008. – V. 29, Is. 10. – Pp. 1998–2004.
212. Cascade reaction synthesis of multisubstituted bicyclic pyridine derivatives / X. Chen, D. Zhu, X. Wang, S. Yan, J. Lin // *Tetrahedron*. – 2013. – V. 69, Is. 44. – Pp. 9224–9236.
213. The 2: 2 adducts from glutaraldehyde and 1-substituted ethylenediamines / T. Okawara, S. Ehara, S. Matsumoto, Y. Okamoto, M. Furukawa // *Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 1*. – 1990. – V. 7. – Pp. 2160–2162.
214. Novel reductive amination of nitriles: an efficient route to 5-hydroxypiperidone-derived *N,N*-acetals / M. K. S. Vink, C.A. Schortinghuis, A. Mackova-Zabelinskaja, M. Fechter, P. Pöchlauer, A. M. C. F. Castelijns, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, H. Griengl, H. E. Schoemaker, F. P. J. T. Rutjes // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2003. – V. 345, Is. 4. – Pp. 413–536.
215. Synthesis of diazabicyclo compounds possessing an  $\alpha$ -nitrolactam framework / H. Asahara, S. Takeda, K. Saigo, N. Nishiwaki // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – V. 56, Is. 19. – Pp. 2504–2507.

216. Bronsted acid-catalyzed four-component cascade reaction: facile synthesis of hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridines / R.-L. Wang, P. Zhu, Y. Lu, F.-P. Huang, X.-P. Hui // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2013. – V. 355, Is. 1. – Pp. 87–92.
217. Krasovsky, A. L. A facile access to 2-CF<sub>3</sub>-imidazo[1,2-*a*]pyridines / A. L. Krasovsky, V. G. Nenajdenko, E. S. Balenkova // *Synthesis*. – 2002. – Is. 10. – Pp. 1379–1384.
218. A novel 3-(8-chloro-6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-yl)phenyl acetate skeleton and pharmacophore model as glucagon-like peptide 1 receptor agonists / Y.-D. Gong, H. G. Cheon, T. Lee, N. S. Kang // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. – 2010. – V. 31, Is. 12. – Pp. 3760–3764.
219. New trifluoromethyl-substituted heterocycles by multicomponent reactions of siloxycyclopropanes / D. Gladow, D. Senf, J. Wiecko, D. Lentz, R. Zimmer, H.-U. Reissig // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – V. 53, Is. 4. – Pp. 416–421.
220. Three-component solvent-free synthesis of highly substituted bicyclic pyridines containing a ring-junction nitrogen / S. Yan, Y. Chen, L. Liu, N. Hea, J. Lin // *Green Chemistry*. – 2010. – V. 12, Is. 11. – Pp. 2043–2052.
221. Особенности трехкомпонентной циклизации этил-4,4,4-трифторацетоацетата и 1,2-этандиаминов с 3-метилбутан-2-оном / М. В. Горяева, С. О. Куш, Я. В. Бургарт, В. И. Салютин // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2020. – № 11. – С. 2163–2166.
222. New multicomponent approach to polyfluoroalkylated pyrido[1,2-*a*]pyrimidine derivatives and *bis*-cyclohexenones / M. V. Goryaeva, S. O. Kushch, O. G. Khudina, Ya. V. Burgart, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, P. A. Slepukhin, A. S. Volobueva, A. V. Slita, Ia. L. Esaulkova, M. A. Misiurina, V. V. Zarubaev, V. I. Saloutin // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2021. – V. 241. – 109686.
223. Karimiyan, A. An efficient route to imidazo[1,2-*a*]pyridines and pyrido[1,2-*a*]pyrimidines via one-pot four-component reaction using Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-GO-SO<sub>3</sub>H / A. Karimiyan, S. Rostamizadeh // *Polycyclic Aromatic Compounds*. – 2019. – V. 41, Is. 7. – Pp. 1483–1494.
224. Bayat, M. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridine, pyrido[1,2-*a*]pyrimidine, and 3-cyanocoumarin / M. Bayat, M. Rezaei // *Monatshefte für Chemie*. – 2017. – V. 148. – Pp. 2097–2106.
225. Rezvanian, A. Metal-free assemblage of four C-N and two C-C bonds via a cascade five component diastereoselective synthesis of pyrido[1,2-*a*]pyrimidines / A. Rezvanian, F. Alinaghian, M. M. Heravi // *ChemistrySelect*. – 2018. – V. 3, Is. 41. – Pp. 11565–11568.
226. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines and pyrido[1,2-*a*]pyrimidines in water and their S<sub>N</sub>Ar cyclizations / L. G. Chanu, T. P. Singh, Y. J. Jang, Y.-J. Yoon, O. M. Singh, S.-G. Lee // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. – 2014. – V. 35, Is. 4. – Pp. 994–1000.



227. A domino desulfurative coupling-acylation-hydration-Michael addition process for the synthesis of polysubstituted tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidines / Z. F. Yan, Z. J. Quan, Y. X. Da, Z. Zhang, X. C. Wang // *Chemical Communications*. – 2014. – V. 50. – Pp. 13555–13558.
228. Sivakumar, S. Domino Knoevenagel condensation/Aza-Ene addition/*N*-cyclization route to functionalized imidazo[1,2-*a*]pyridines and pyrido[1,2-*a*]pyrimidines / S. Sivakumar, R. R. Kumar // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – V. 3, Is. 9. – Pp. 974–983.
229. Synthesis of fused pyrimidinone and quinolone derivatives in an automated high-temperature and high-pressure flow reactor / J. Tsoung, A. R. Bogdan, S. Kantor, Y. Wang, M. Charaschanya, S. W. Djuric // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – V. 82, Is. 2. – Pp. 1073–1084.
230. Copper-catalyzed [4+2] cycloaddition using *N*-(2-pyridyl)ketimines and terminal alkynes / K. Tatsumi, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji // *Advanced Synthesis and Catalysis* – 2018. – V. 360. – Pp. 3245–3248.
231. Synthesis and evaluation of the anticoccidial activity of trifluoropyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-one derivatives / L. Silpa, A. Niepceron, F. Laurent, F. Brossier, M. Pénichon, C. Enguehard-Gueiffier, M. Abarbri, A. Silvestre, J. Petriguet // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – V. 26, Is. 1. – Pp. 114–120.
232. Synthesis of substituted pyrido[1,2-*a*]pyrimidines from 2-(arylmethylidene)-3-(fluoroalkyl)-3-oxopropionates / M. V. Pryadeina, Ya. V. Burgart, M. I. Kodess, V. I. Saloutin // *Russian Chemical Bulletin*. – 2005. – V. 54. – Pp. 2841–2845.
233. Heterocyclization of 2-chloro-1-cyano-1-diethoxyphosphoryl-2-trifluoromethylethylene and 2-chloro-2-chlorodifluoromethyl-1-cyano-1-diethoxyphosphorylethylene / A. F. Shidlovskii, A. S. Peregudov, B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin, N. D. Chkanikov // *Russian Chemical Bulletin*. – 2004. – V. 53. – Pp. 2060–2070.
234. Chalcogenation/pyrrolo(pyrido)annulation of 2-(3-butenyl)quinazolin-4(3*H*)-ones by arylsulfenyl(selenyl) chlorides / A. I. Vaskevych, N. O. Savinchuk, R. I. Vaskevych, E. B. Rusanov, M. V. Vovk // *Tetrahedron*. – 2022. – V. 111. – 132722.
235. Lee, E. S. A facile synthesis of simple alkaloids - synthesis of 2,3-polymethylene-4(3*H*)-quinazolinones and related alkaloids / E. S. Lee, J.-G. Park, Y. Jahng // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – V. 44, Is. 9. – Pp. 1883–1886.
236. Chavan S. P. A facile total synthesis of rutaecarpine / S. P. Chavan, R. Sivappa // *Tetrahedron Letters*. – 2004. – V. 45, Is. 5. – Pp. 997–999.
237. Studies on quinazolines. VII. Reactions of anthranilamide with  $\beta$ -diketones; new approaches toward the synthesis of tetrahydropyrido[2,1-*b*]quinazolin-11-one derivatives / J.-W. Chern, H.-T. Chen, N.-Y. Lai, K.-R. Wu, Y.-C. Chern // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1998. – V. 46, Is. 6. – Pp. 928–933.

238. Palladium-catalyzed domino cycloisomerization/double condensation of acetylenic acids with dinucleophiles / N. Conde, M. T. Herrero, G. Urgoitia, R. SanMartin // *Catalysts*. – 2022. – V. 12. – Pp. 127–140.
239. Self-catalyzed phototandem perfluoroalkylation/cyclization of unactivated alkenes: synthesis of perfluoroalkyl-substituted quinazolinones / B. Sun, P. Huang, Z. Yan, X. Shi, X. Tang, J. Yang, C. Jin // *Organic Letters*. – 2021. – V. 23, Is. 3. – Pp. 1026–1031.
240. Electrosynthesis of CF<sub>3</sub>-substituted polycyclic quinazolinones via cascade trifluoromethylation/cyclization of unactivated alkene / L. Lei, W. Zhang, C. Xu, J. He, Z. Xu, Z. Yang, F. Ling, W. Zhong // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2022. – V. 364, Is. 7. – Pp. 1319–1325.
241. Эмсли, Дж. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса высокого разрешения / Дж. Эмсли, Дж. Финей, Л. Сатклиф. – перевод с англ. Ю. С. Константинова, В. С. Петросяна, Ю. А. Устынюка, Э. И. Федина; под. ред. В. Ф. Быстрова, Ю. Н. Шейнкера. – М. : Мир. – 1969. – Т. 2. – 468 с.
242. Absolute configuration of kigamicins A, C and D / T. Someno, S. Kunimoto, H. Nakamura, H. Naganawa, D. Ikeda // *The Journal of Antibiotics*. – 2005. – V. 58, Is. 1. – Pp. 56–60.
243. Kigamicins, novel antitumor antibiotics: I. Taxonomy, isolation, physico-chemical properties and biological activities / S. Kunimoto, J. Lu, H. Esumi, Y. Yamazaki, N. Kinoshita, Y. Honma, M. Hamada, M. Ohsono, M. Ishizuka, T. Takeuchi // *The Journal of Antibiotics*. – 2003. – V. 56, Is. 12. – Pp. 1004–1011.
244. Evaluation of the effects of several zoanthamine-type alkaloids on the aggregation of human platelets / R. M. Vilar, J. Gil-Longo, A. H. Daranas, M. L. Souto, J. J. Fernandez, S. Peixinho, M. A. Barral, G. Santafe, J. Rodriguez, C. Jimenez // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2003. – V. 11. – Pp. 2301–2306.
245. New naphthyridinomycin-type antibiotics, aclidinomycins A and B, from *Streptomyces halstedii* / S. Gang, S. Ohta, H. Chiba, O. Johdo, H. Nomura, Y. Nagamatsu, A. Yoshimoto // *The Journal of Antibiotics*. – 2001. – V. 54, Is. 3. – Pp. 304–307.
246. TMC-66, a new endothelin converting enzyme inhibitor produced by *Streptomyces* sp. A5008 / Y. Asai, N. Nonaka, S.-I. Suzuki, M. Nishio, K. Takahashi, H. Shima, K. Ohmori, T. Ohnuki, S. Komatsubara // *The Journal of Antibiotics*. – 1999. – V. 52, Is. 7. – Pp. 607–612.
247. Antihypertensive activity of substituted 2,3,8,8a-tetrahydro-7H-oxazolo[3,2-a]pyridinedicarboxylate enantiomers / E. Martin, A. Moran, M. L. Martin, L. S. Roman, P. Puebla, M. Medarde, E. Caballero, A. S. Feliciano // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2000. – V. 10. – Pp. 319–322.

248. Synthesis and pharmacological activities of some pyrido[2,1-*b*]oxazines / A. San Feliciano, E. Caballero, P. Puebla, J. A. P. Pereira, J. Gras, C. Valenti // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 1992. – V. 27. – Pp. 527–535.
249. Antihypertensive effect of some oxazolo[3,2-*a*]pyridines, thiazolo[3,2-*a*]pyridines and pyrido[2,1-*b*]oxazines in conscious spontaneously hypertensive rats / A. Moran, E. Martin, C. Velasco, M. L. Martin, L. S. Roman, E. Caballero, P. Puebla, M. Medarde, A. S. Feliciano // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1997. – V. 49, Is. 4. – Pp. 421–425.
250. Amat, M. Enantioselective synthesis of indole alkaloids from chiral lactams / M. Amat, M. Pérez, J. Bosch // *Synlett*. – 2011. – Is. 2. – Pp. 143–160.
251. Dwyer, M. P. Synthesis of enantiomerically pure *cis*-2,4-disubstituted piperidines: extension of chiral homoenolate alkylations toward the preparation of nitrogen heterocycles / M. P. Dwyer, J. E. Lamar, A. I. Meyers // *Tetrahedron Letters*. – 1999. – V. 40. – Pp. 8965–8968.
252. Escolano, C. Chiral oxazolopiperidone lactams: versatile intermediates for the enantioselective synthesis of piperidine-containing natural products / C. Escolano, M. Amat, J. Bosch // *Chemistry-A European Journal*. – 2006. – V. 12. – Pp. 8198–8207.
253. Groaning, M. D. Chiral non-racemic bicyclic lactams. Auxiliary-based asymmetric reactions / M. D. Groaning, A. I. Meyers // *Tetrahedron*. – 2000. – V. 56. – Pp. 9843–9873.
254. Enantioselective synthesis of alkaloids from phenylglycinol-derived lactams / M. Amat, N. Llor, R. Grier, M. Perez, J. Bosch // *Natural Product Communications*. – 2011. – V. 6, Is. 4. – Pp. 515–526.
255. Aeberli, P. Heterocycles from keto acids with amino alcohols, diamines, and mercaptoamines / P. Aeberli, W. J. Houlihan // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1969. – V. 34, Is. 1. – Pp. 165–170.
256. Synthesis and central nervous system depressant activity of some bicyclic amides / P. Aeberli, J. H. Gogerty, W. J. Houlihan, L. C. Iorio // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1976. – V. 19, Is. 3. – Pp. 436–438.
257. Meyers, A. I. The asymmetric total synthesis of (–)-dehydrovomifoliol. The penultimate precursor to (–)-abscisic acid (ABA) / A. I. Meyers, M. A. Sturgess // *Tetrahedron Letters*. – 1989. – V. 30, Is. 14. – Pp. 1741–1744.
258. Solvent-free microwave-assisted Meyers' lactamization / M. Jida, R. Deprez-Poulain, S. Malaquin, P. Roussel, F. Agbossou-Niedercorn, B. Deprez, G. Laconde // *Green Chemistry*. – 2010. – V. 12. – Pp. 961–964.
259. Water-based conditions for the microscale parallel synthesis of bicyclic lactams / S. Malaquin, M. Jida, J. Courtin, G. Laconde, N. Willand, B. Deprez, R. Deprez-Poulain // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – V. 54, Is. 6. – Pp. 562–567.

260. Stereoselective synthesis of the indolizinoindole ring system / S. M. Allin, C. I. Thomas, J. E. Allard, M. Duncton, M. R. J. Elsegood, M. Edgar // *Tetrahedron Letters*. – 2003. – V. 44, Is. 11. – Pp. 2335–2337.
261. Towards a total synthesis of the manadomanzamine alkaloids: the first asymmetric construction of the pentacyclic indole core / S. M. Allin, L. J. Duffy, P. C. Bulman Page, V. McKee, M. J. McKenzie // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – V. 48, Is. 27. – Pp. 4711–4714.
262. Biogenetically inspired enantioselective approach to indolo[2,3-*a*]- and benzo[*a*]quinolizidine alkaloids from a synthetic equivalent of secologanin / O. Bassas, N. Llor, M. M. M. Santos, R. Grier, E. Molins, M. Amat, J. Bosch // *Organic Letters*. – 2005. – V. 7, Is. 14. – Pp. 2817–2820.
263. Straightforward methodology for the enantioselective synthesis of benzo[*a*]- and indolo[2,3-*a*]quinolizidines / M. Amat, M. M. M. Santos, O. Bassas, N. Llor, C. Escolano, A. Gomez-Esque, E. Molins, S. M. Allin, V. McKee, J. Bosch // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – V. 72, Is. 14. – Pp. 5193–5201.
264. Hubert, J. C. NaBH<sub>4</sub> reduction of cyclic imides / J. C. Hubert, J. B. P. A. Wijnberg, W. N. Speckamp // *Tetrahedron*. – 1975. – V. 31, Is. 11–12. – Pp. 1437–1441.
265. Amat, M. Chiral precursors for the synthesis of enantiomerically pure piperidines. Total synthesis of (*R*)-(-)-coniine / M. Amat, N. Llor, J. Bosch // *Tetrahedron Letters*. – 1994. – V. 35, Is. 14. – Pp. 2223–2226.
266. Four-component reactions toward fused heterocyclic rings / E. Airiau, N. Girard, A. Mann, J. Salvadori, M. Taddei // *Organic Letters*. – 2009. – V. 11, Is. 22. – Pp. 5314–5317.
267. Rhodium-catalyzed multicomponent synthesis of chiral oxazolopiperidines / J. Salvadori, E. Airiau, N. Girard, A. Mann, M. Taddei // *Tetrahedron*. – 2010. – V. 66, Is. 21. – Pp. 3749–3753.
268. Oxazolopiperidin-2-ones as type II'β-turn mimetics: synthesis and conformational analysis / M. A. Estiarte, M. Rubiralta, A. Diez, M. Thormann, E. Giralt // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2000. – V. 65, Is. 21. – Pp. 6992–6999.
269. Bispalladacycle-catalyzed Bronsted acid/base-promoted asymmetric tandem azlactone formation – Michael addition / M. Weber, S. Jautze, W. Frey, R. Peters // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – V. 132, Is. 35. – Pp. 12222–12225.
270. Asymmetric synthesis of chiral, nonracemic trifluoromethyl-substituted piperidines and decahydroquinolines / J. Jiang, R. J. DeVita, G. A. Doss, M. T. Goulet, M. J. Wyvrat // *Journal of the American Chemical Society*. – 1999. – V. 121, Is. 3. – Pp. 593–594.
271. Competitive ways for three-component cyclization of polyfluoroalkyl-3-oxo esters, methyl ketones and amino alcohols / V. I. Saloutin, M. V. Goryaeva, S. O. Kushch, O. G. Khudina, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, P. A. Slepukhin, Ya. V. Birgart // *Pure and Applied Chemistry* – 2020. – V. 92, Is. 8. – Pp. 1265–1275.

272. Synthesis of heterocycles on the base of trifluoroacetoacetate, methyl ketones and diamines / M. V. Goryaeva, S. O. Kushch, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin // AIP Conference Proceedings. – 2022. – V. 2390, Is. 1. – 020021.
273. Khodaei, M. M. A novel enamination of  $\beta$ -dicarbonyl compounds catalyzed by  $\text{Bi}(\text{TFA})_3$  immobilized on molten TBAB / M. M. Khodaei, A. R. Khosropour, M. Kookhazadeh // Canadian Journal of Chemistry. – 2005. – V. 83. – Pp. 209–212.
274. Selective activation of apoptosis by a novel set of 4-aryl-3-(3-aryl-1-oxo-2-propenyl)-2(1*H*)-quinolinones through a Myc-dependent pathway / G. Claassen, E. Brin, C. Crogan-Grundy, M. T. Vaillancourt, H. Z. Zhang, S. X. Cai, J. Drewe, B. Tseng, S. Kasibhatla // Cancer Letters. – 2009. – V. 274, Is. 2. – Pp. 243–249.
275. Synthesis and in vitro anti-hepatitis B virus activities of 4-aryl-6-chloro-quinolin-2-one and 5-aryl-7-chloro-1,4-benzodiazepine derivatives / P. Cheng, Q. Zhang, Y.-B. Ma, Z.-Y. Jiang, F.-X. Zhang, J.-J. Chen // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2008. – V. 18, Is. 13. – Pp. 3787–3789.
276. 2-Quinolone-based derivatives as antibacterial agents: a review / O. Moussaoui, S. Chakroune, Y. K. Rodi, E. M. E. Hadrami // Mini-Reviews in Organic Chemistry. – 2022. – V. 19, Is. 3. – Pp. 331–351.
277. Bicyclic amidine inhibitors of nitric oxide synthase: discovery of perhydro-iminopyrindine and perhydro-iminoquinoline as potent, orally active inhibitors of inducible nitric oxide synthase / R. N. Guthikonda, S. K. Shah, S. G. Pacholok, J. L. Humes, R. A. Mumford, S. K. Grant, R. M. Chabin, B. G. Green, N. Tsou, R. Ball, D. S. Fletcher, S. Liell, D. E. MacIntyre, M. MacCoss // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2005. – V. 15. – Pp. 1997–2001.
278. Development of a practical process for the large-scale preparation of the chiral pyridyl-backbone for the Crabtree/Pfaltz-type iridium complex used in the industrial production of the novel fungicide inpyrfluxam / M. Jones, D. Harris, J. Struble, M. Hayes, K. Koeller, K. C. Ozgun, H. Schirmer, J. Heinrich, F. Baechle, S. Goudedranche, C. Schotes // Organic Process Research and Development. – 2022. – V. 26, Is. 8. – Pp. 2407–2414.
279. Synthesis of methylpyridine derivatives. XXXIV. Condensation of acetoacetamide with ketones to form pyridone derivatives / T. Kato, M. Sato, M. Nona, T. Iton // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1980. – V. 28, Is. 7. – Pp. 2244–2247.
280. Guan, H.-P. Reaction of active methylene compounds with  $\alpha$ -fluoroalkyl ketones or esters: a convenient synthesis of 4-trifluoromethylpyridines and *meta*-trifluoromethylphenols / H.-P. Guan, C.-M. Hu // Synthesis. – 1996. – V. 11. – Pp. 1363–1370.

281. Synthesis of substituted 3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one derivatives by sequential Ugi/acrylanilide [6 $\pi$ ]-photocyclizations / I. Akritopoulou-Zanze, A. Whitehead, J. E. Waters, R. F. Henry, S. W. Djuric // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – V. 48. – Pp. 3549–3552.
282. New potential biologically active compounds: design and an efficient synthesis of *N*-substituted 4-aryl-4,6,7,8-tetrahydroquinoline-2,5(1*H*,3*H*)-diones under microwave irradiation / S. Tu, X. Zhu, J. Zhang, J. Xu, Y. Zhang, Q. Wang, R. Jia, B. Jiang, J. Zhang, C. Yao // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2006. – V. 16. – Pp. 2925–2928.
283. Song, S.-J. One-pot synthesis of hexahydroquinolines via Hantzsch four-component reaction catalyzed by a cheap amino alcohol / S.-J. Song, Z.-X. Shan, Y. Jin // *Synthetic Communications*. – 2010. – V. 40 – Pp. 3067–3077.
284. Highly diastereoselective synthesis of quinoline-2,5-diones and pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-6(7*H*)-ones under microwave irradiation / B. Jiang, Y.-B. Liang, L.-F. Kong, X.-J. Tu, W.-J. Hao, Q. Ye, S.-J. Tu // *RSC Advances*. – 2014. – V. 4, Is. 97. – Pp. 54480–54486.
285. New cross-linking quinoline and quinolone derivatives for sensitive fluorescent labeling / S. Pillai, M. Kozlov, S. A. E. Marras, L. N. Krasnoperov, A. Mustaev // *Journal of Fluorescence*. – 2012. – V. 22. – Pp. 1021–1032.
286. Fluorescent retinoid X receptor ligands for fluorescence polarization assay / S. Yamada, F. Ohsawa, S. Fujiia, R. Shinozaki, M. Makishima, H. Naitou, S. Enomoto, A. Tai, H. Kakuta // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – V. 20. – Pp. 5143–5146.
287. Isothiourea and bronsted acid cooperative catalysis: enantioselective construction of dihydropyridinones / Y.-C. Zhang, R.-L. Geng, J. Song, L.-Z. Gong // *Organic Letters*. – 2020. – V. 22, Is. 6. – Pp. 2261–2265.
288. Linsenmeier, A. M. Efficient one-pot synthesis of dihydroquinolinones in water at room temperature / A. M. Linsenmeier, W. M. Braje // *Tetrahedron*. – 2015. – V. 71, Is. 38. – Pp. 6913–6919.
289. Erbium(III) triflate: a valuable catalyst for the synthesis of aldimines, ketimines, and enamines / R. Dalpozzo, A. D. Nino, M. Nardi, B. Russo, A. Procopio // *Synthesis*. – 2006. – Is. 7. – P. 1127–1132.
290. Menna, M. Alkaloids from marine ascidians / M. Menna, E. Fattorusso, C. Imperatore // *Molecules*. – 2011. – V. 16, Is. 10. – Pp. 8694–8732.
291. Cylindricines A and B, novel alkaloids from the ascidian *clavelina cylindrica* / A. J. Blackman, C. Li, D. C. R. Hockless, B. W. Skelton, A. H. White // *Tetrahedron*. – 1993. – V. 49, Is. 38. – Pp. 8645–8656.
292. Polycitorols A and B, new tricyclic alkaloids from an ascidian / H. H. Issa, J. Tanaka, R. Rachmat, A. Setiawan, A. Trianto, T. Higa // *Marine Drugs*. – 2005. – V. 3, Is. 3. – Pp. 78–83.

293. Lepadiformine, a new marine cytotoxic alkaloid from *Clavelina lepadiformis* Müller / J. F. Biard, S. Guyot, C. Roussakis, J. F. Verbist, J. Vercauteren, J. F. Weber, K. Boukef // *Tetrahedron Letters*. – 1994. – V. 35, Is. 17. – Pp. 2691–2694.
294. Fascicularin, a novel tricyclic alkaloid from the ascidian *Nephteis fascicularis* with selective activity against a DNA repair-deficient organism / A. D. Patil, A. J. Freyer, R. Reichwein, B. Carte, L. B. Killmer, L. Faucette, R. K. Johnson, D. J. Faulkner // *Tetrahedron Letters*. – 1997. – V. 38, Is. 3. – Pp. 363–364.
295. Studies on the synthesis of phlegmarine-type lycopodium alkaloids: enantioselective synthesis of (–)-cermizine B, (+)-serratezomine E, and (+)-luciduline / A. Pinto, M. Picciche, R. Grieria, E. Molins, J. Bosch, M. Amat // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2018. – V. 83, Is. 15. – Pp. 8364–8375.
296. Enantioselective total synthesis of (+)-gephyrotoxin 287C / M. Picciche, A. Pinto, R. Grieria, J. Bosch, M. Amat // *Organic Letters*. – 2017. – V. 19, Is. 24. – Pp. 6654–6657.
297. Access to enantiopure 5-, 7-, and 5,7-substituted *cis*-decahydroquinolines: enantioselective synthesis of (–)-cermizine B / A. Pinto, R. Grieria, E. Molins // *Organic Letters*. – 2017. – V. 19, Is. 7. – Pp. 1714–1717.
298. Enantioselective synthesis of lepadins A-D from a phenylglycinol-derived hydroquinolone lactam / M. Amat, A. Pinto, R. Grieria, J. Bosch // *Chemistry - A European Journal*. – 2015. – V. 21, Is. 36. – Pp. 12804–12808.
299. Stereoselective synthesis of (–)-lepadins A–C / M. Amat, A. Pinto, R. Grieria, J. Bosch // *Chemical Communications*. – 2013. – V. 49, Is. 94. – Pp. 11032–11034.
300. Enantio- and diastereoconvergent cyclocondensation reactions: synthesis of enantiopure *cis*-decahydroquinolines / M. Amat, E. Ghirardi, L. Navío, R. Grieria, N. Llor, E. Molins, J. Bosch // *Chemistry - A European Journal*. – 2013. – V. 19, Is. 47. – Pp. 16044–16049.
301. Asymmetric synthesis of tetracyclic benzo[*a*]quinolizidine targets / S. M. Allin, S. N. Gaskell, M. R. J. Elsegood, W. P. Martin // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – V. 73, Is. 16. – Pp. 6448–6451.
302. New heteroanalogs of tricyclic ascidian alkaloids: synthesis and biological activity / M. V. Goryaeva, S. O. Kushch, Ya. V. Burgart, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, P. A. Slepukhin, G. A. Triandafilova, O. P. Krasnykh, E. I. Yakovleva, V. V. Zarubaev, E. O. Sinegubova, Ia. L. Esaulkova, A. A. Shtro, A. V. Galochkina, Yu. V. Nikolaeva, V. I. Saloutin // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2021. – V. 19. – Pp. 9925–9935.
303. A new synthesis of optically active 3-substituted (3*S*)-3,4-dihydro-5-(perfluoroalkyl)-2*H*-[1,4]oxazepin-7-ones / S. Richard, G. Prie, A. Guignard, J. Thibonnet, J.-L. Parrain, A. Duchene, M. Abarbri // *Helvetica Chimica Acta*. – 2003. – V. 86, Is. 3 – Pp. 726–732.

304. Multicomponent domino reactions for the synthesis of variable hydrogenated imidazo[1,2-*a*]pyridines / S. O. Kushch, M. V. Goryaeva, E. A. Surnina, Ya. V. Burgart, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, P. A. Slepukhin, V. I. Saloutin // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – V. 11, Is. 2. – e202100709.
305. Tan, H. Facile synthesis of novel hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives by one-pot, multicomponent reaction under ambient conditions / H. Tan, Y. Wang // *ACS Combinatorial Science*. – 2020. – V. 22, Is. 9. – Pp. 468–474.
306. Bagley, M. Microwave-assisted oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydro-pyridines using manganese dioxide / M. Bagley, M. Lubinu // *Synthesis*. – 2006. – Is. 8. – Pp. 1283–1288.
307. A Magnetic particle-supported sulfonic acid catalyst: tuning catalytic activity between homogeneous and heterogeneous catalysis / N. Koukabi, E. Kolvari, M. A. Zolfigol, A. Khazaei, B. S. Shaghasemi, B. Fasahati // *Advanced Synthesis and Catalysis*. – 2012. – V. 354, Is. 10. – Pp. 2001–2008.
308. Lei, M. Thiamine hydrochloride-catalyzed one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives under solvent-free conditions / M. Lei, L. Ma, L. Hu // *Synthetic Communications*. – 2011. – V. 41, Is. 13. – Pp. 1969–1976.
309. Tamaddon, F. Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and 1,4-dihydropyridines using ammonium carbonate in water / F. Tamaddon, Z. Razmi, A. A. Jafari // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – V. 51, Is. 8. – Pp. 1187–1189.
310. Atar, A. B. Iron fluoride: the most efficient catalyst for one-pot synthesis of 4*H*-pyrimido[2,1-*b*]benzothiazoles under solvent-free conditions / A. B. Atar, Y. S. Jeong, Y. T. Jeong // *Tetrahedron*. – 2014. – V. 70, Is. 34. – Pp. 5207–5213.
311. Reactions of fluorine-containing 3-oxo esters with aldehydes / M. V. Pryadeina, O. G. Kuzueva, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin, K. A. Lyssenko, M. Yu. Antipin // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2002. – V. 117, Is. 1. – Pp. 1–7.
312. Hill, R. K. Acid-catalyzed 1,5-hydride transfer in acyclic molecules. Mechanism and stereochemistry / R. K. Hill, R. M. Carlson // *Journal of the American Chemical Society*. – 1965. – V. 87, Is. 12. – Pp. 2772–2773.
313. Atkinson, R. S. 1,5-Hydride transfer in acyclic molecules / R. S. Atkinson // *Chemical Communications*. – 1969. – P. 735.
314. Peng, B. The redox-neutral approach to CH functionalization / B. Peng, N. Maulide // *Chemistry-A European Journal*. – 2013. – V. 19, Is. 40. – Pp. 13274–13287.
315. Haibach, M. C. C-H bond functionalization through intramolecular hydride transfer / M. C. Haibach, D. Seidel // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – V. 53, Is. 20. – Pp. 5010–5036.



316. Selective CB2 agonists with anti-pruritic activity: discovery of potent and orally available bicyclic 2-pyridones / K. I. Kusakabe, Y. Iso, Y. Tada, M. Sakagami, Y. Morioka, N. Chomei, S. Shinonome, K. Kawamoto, H. Takenaka, K. Yasui, H. Hamana, K. Hanasaki // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 21, Is. 11. – Pp. 3154–3163.
317. A pyridone analogue of traditional cannabinoids. A new class of selective ligands for the CB2 receptor / J. W. Huffman, J. Lu, G. Hynd, J. L. Wiley, B. R. Martin // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2001. – V. 9, Is. 11. – Pp. 2863–2870.
318. New pyridone-based derivatives as cannabinoid receptor type 2 agonists / M. Faúndez-Parraguez, C. Alarcón-Miranda, Y. H. Cho, H. Pessoa-Mahana, C. Gallardo-Garrido, H. Chung, M. Faúndez, D. Pessoa-Mahana // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – V. 22, Is. 20. – 11212.
319. Analgesic and anti-inflammatory effects of perampanel in acute and chronic pain models in mice: interaction with the cannabinergic system / C. De Caro, C. Cristiano, C. Avagliano, M. Cuozzo, G. La Rana, G. Aviello, G. De Sarro, A. Calignano, E. Russo, R. Russo // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – V. 11. – 620221.
320. Novel approaches, drug candidates, and targets in pain drug discovery / S. Obeng, T. Hiranita, F. León, L. R. McMahon, C. R. McCurdy // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – V. 64, Is. 10. – Pp. 6523–6548.
321. Discovery of natural anti-inflammatory alkaloids: Potential leads for the drug discovery for the treatment of inflammation / R. Bai, C. Yao, Z. Zhong, J. Ge, Z. Bai, X. Ye, T. Xie, Y. Xie // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – V. 213. – 113165.
322. OECD. Guideline 423: Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method // *OECD Guidelines for Testing Chemicals*. Paris. – 2001.
323. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Ред. А. Н. Миронов, В. И. Петров, В. А. Меркулов, Н. Д. Бунатян и др. – Москва : Гриф и К. – 2012. – 944 с.
324. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies of new 1,3,4-oxadiazole- and 1,3,4-thiadiazole-substituted 4-oxo-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidines as anti-HIV-1 agents / Z. Hajimahdi, A. Zarghi, R. Zabihollahi, M.R. Aghasadeghi // *Medicinal Chemistry Research*. – 2013. – V. 22. – Pp. 2467–2475.
325. Kaur, R. Synthetic and medicinal perspective of quinolines as antiviral agents / R. Kaur, K. Kumar // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – V. 215. – 113220.
326. Quinolizidine alkaloids derivatives from *Sophora alopecuroides* Linn: Bioactivities, structure-activity relationships and preliminary molecular mechanisms / Y. Li, G. Wang, J. Liu, L. Ouyang // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – V. 188 – 111972.

327. Recent advances in chemistry and pharmacological aspects of 2-pyridone scaffolds / M. M. K. Amer, M. A. Aziz, W. S. Shehab, M. H. Abdellattif, S. M. Mouneir // *Journal of Saudi Chemical Society*. – 2021. – V. 25, Is. 6. – 101259.
328. DNA damage by fascicularin / S. Dutta, H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, K. S. Gates // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – V. 127, Is. 43. – Pp. 15004–15005.
329. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays / T. Mosmann // *Journal of Immunological Methods*. – 1983. – V. 65, Is. 1–2. – Pp. 55–63.
330. Synthesis and SAR studies of phenanthroindolizidine and phenanthroquinolizidine alkaloids as potent anti-tumor agents / Z. Wang, M. Wu, Y. Wang, Z. Li, L. Wang, G. Han, F. Chen, Y. Liu, K. Wang, A. Zhang, L. Meng, Q. Wang // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – V. 51. – Pp. 250–258.
331. How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidiaforming dermatophytes following the new reference EUCAST method E.Def 11.0, exemplified by *Trichophyton* / M. C. Arendrup, G. Kahlmeter, J. Guinea, J. Meletiadis // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2021. – V. 27, Is. 1. – Pp. 55–60.
332. Sheldrick G. M. Programs for Crystal Structure Solution and Refinement SHELXS 97 And SHELXL 97 / Sheldrick G. M. – University of Gottingen. – Germany. – 1997.
333. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann // *Journal of Applied Crystallography*. – 2009. – V. 42, Is. 2. – Pp. 339–341.
334. Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallographica. Section C. Structural Chemistry*. – 2015. – V. 71. – Pp. 3–8.
335. Hauptschein, M. The reaction of ethyl perfluorobutyrate with sodium. An improved synthesis of perfluoroheptan-4-one / M. Hauptschein, R. A. Braun // *Journal of the American Chemical Society*. – 1955. – V. 77, Is. 18. – Pp. 4930–4931.
336. The alkaline condensation of fluorinated esters with esters and ketones / A. L. Henne, M. S. Newman, L. L. Quill, R. A. Staniforth // *Journal of the American Chemical Society*. – 1947. – V. 69, Is. 7. – Pp. 1819–1820.