

На правах рукописи



ТУМСКИЙ РОМАН СЕРГЕЕВИЧ

**ОДНОРЕАКТОРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ
ПОЛИГЕТЕРОАТОМНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОАЗОЛОВЫХ
И -АЗИНОВЫХ РЯДОВ**

02.00.03 – органическая химия

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

Саратов – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Клочкова Ираида Николаевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Великородов Анатолий Валериевич
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», заведующий кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии

кандидат химических наук, доцент
Осипов Дмитрий Владимирович
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
доцент кафедры органической химии

Ведущая организация: **ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева » (г. Самара)**

Защита состоится «23» декабря 2019 года в 16:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.243.07 ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, Институт химии.

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

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук



Русанова Т.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Насыщенные аналоги гетероциклов азоловых и азиновых рядов как природного, так и синтетического происхождения являются структурной основой эндогенных регуляторов клеточного метаболизма, участвующих в осуществлении важнейших процессов жизнедеятельности, в том числе, синтезе белка, формировании иммунной системы, реализации механизмов передачи наследственности растительных и животных организмов.

Синтетические представители гидроазоловых и -азиновых рядов позволяют расширить медико-биологические возможности природных биорегуляторов. Получены соединения потенциально перспективные как иммуномодуляторы, регуляторы ферментативной активности и растительного морфогенеза, антимикробные, фунгицидные, антиоксидантные препараты.

Данные виды биологической активности указывают на **приоритетность** направления по созданию новых лекарств, а также средств защиты растений и животных. В связи с дестабилизацией экологической обстановки и полирезистентностью различных патогенов возрастает потребность в пестицидах нового поколения, что определяет **актуальность** данной работы, направленной на разработку одnoreакторных методов получения синтетических аналогов природных биорегуляторов.

Перспективными субстратами синтеза новых сложно построенных представителей гидроазоловых и -азиновых рядов являются синтетически доступные, насыщенные и сопряженные (амино)карбонильные и (тио)карбамидные производные различных рядов как мультицентровые соединения, позволяющие осуществлять молекулярное моделирование посредством реакций циклоконденсации и циклоприсоединения, что свидетельствует о целесообразности данного исследования.

Реакции циклоприсоединения кросс-сопряженных моноенов и диенов симметричного строения широко представлены в литературе, однако, теоретические аспекты этих взаимодействий, включая регио- и стереохимию процесса, изучены недостаточно. Кроме того, в случае циклоприсоединения диенов с разными периферическими заместителями вопрос о регио- и стереохимии ставится особенно остро по причине наличия двух неэквивалентных реакционных центров у исходных диполярофилов. В литературе имеются лишь единичные примеры подобных взаимодействий. Также ограниченно представлены данные об использовании диполярофилов, генерирующихся непосредственно в ходе циклоприсоединения из насыщенных и сопряженных β -аминокетонов. Настоящее исследование выполнено в русле указанных проблем, что определяет его **актуальность**.

В связи с этим, изучение химического поведения полифункциональных сопряженных и насыщенных (амино)кетонв и тиокарбамидов с получением ранее неизвестных сложно построенных гетероциклических систем, а также

исследование реакции кросс-сопряженных моно- и диенонов несимметричного строения с циклическими (тио)карбамидными производными ((тио)барбитуровая кислота) в условиях реакции Михаэля, разработка препаративной методики синтеза производных пиримидинтионового ряда посредством трёхкомпонентной конденсации между кетонами Манниха, тиомочевинной и ароматическими альдегидами в условиях апротонного кислотного катализа и изучение реакции циклоприсоединения моно- и диенонов (не)симметричного строения, насыщенных и сопряженных β -аминокетонов к различным азометин-илидам представляет научный и практический интерес.

Цель диссертационной работы – разработка методик регио- и стереонаправленного синтеза сложно построенных потенциально биологически активных гетероциклических систем гидроазоловых и -азиновых рядов посредством взаимодействия насыщенных и сопряженных карбонильных субстратов с нуклеофилами различной природы, а также с азометин-илидами в качестве 1,3-диполей.

Для достижения этой цели были поставлены и решены следующие **задачи**:

Осуществление реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду сопряженных моно- и диенонов различного строения, а также кетонов Манниха, приводящих к синтезу производных (спиро)пирролидинового ряда;

Решение вопросов стерео- и региоселективности реакций циклоприсоединения;

Установление схем циклоприсоединения, объясняющих реализацию определённого стерео- и региохимического результата;

Разработка оптимальных условий синтеза дигидропиримидинов путём взаимодействия 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-онов с С-нуклеофилами;

Получение производных пиримидинтионового ряда посредством одnoreакторного взаимодействия кетонов Манниха, ароматических альдегидов и тиомочевинны;

Идентификация, установление тонкой структуры синтезированных соединений, стереохимические отнесения с помощью методов ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C (в том числе с применением двумерной спектроскопии HSQC, HMBC, COSY, NOESY), а также рентгеноструктурного анализа;

Изучение некоторых аспектов биоактивности синтезированных соединений, в том числе с применением виртуального скрининга.

Научная новизна. Впервые в качестве субстратов 1,3-диполярного циклоприсоединения использованы 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-оны и 3-арил-1-(пиридин-3-ил)-2-пропен-1-оны, (не)симметричные биарилметиленциклогексаноны, а также насыщенные и сопряженные кетоны Манниха. На основании анализа тонкой структуры продуктов установлена стереоселективность и регионаправленность взаимодействия, протекающего как тандемный синхронный процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения. Показано, что в зависимости от типа азометин-илида

присоединение к данным субстратам приводит к разному региохимическому результату. Выявлено влияние природы и положения заместителей в арильной части диполярофилов на соотношение мажорных и минорных региоизомеров.

Впервые осуществлено взаимодействие моно- и диенонов несимметричного строения с (тио)барбитуровой кислотой, протекающее в условиях реакции Михаэля с получением ранее неизвестных производных гидропиримидинового и гидропиримидинтионового ряда, в том числе спиросочлененных. Установлено, что при синтезе данных систем конкурирующая реакция Кневенагеля не имеет места, а для продуктов присоединения (тио)барбитуровой кислоты к моноенонам характерна кето-енольная таутомерия. Для синтеза гидропиримидинтионов предложено альтернативное трехкомпонентное взаимодействие посредством каскада реакций Кневенагель-Дильс-Альдер, приводящее к высоким выходам целевых продуктов.

Впервые проведены реакции между насыщенными β -аминокетонами алициклического и алифатического рядов, ароматическими альдегидами и тиокарбамидами в условиях апротонного кислотного катализа с образованием ранее неизвестных функционально замещенных циклических тиокарбамидов дигидропиримидинового ряда.

Химическое и пространственное строение новых сложно построенных гетероциклических соединений и полиядерных молекулярных ансамблей гидроазоловых и -азиновых рядов, а также схемы реакций и механизмы их реализации представлены на основании данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , в том числе с применением двумерной гомо- и гетероядерной спектроскопии (HSQC, HMBC, COSY, NOESY 2D), а также рентгеноструктурного анализа.

Полученные новые данные расширяют известные представления о химии многоцентровых карбонильных, аминокарбонильных и тиокарбамидных соединений.

Практическая значимость. Предложены эффективные, доступные и экологичные способы получения новых полизамещенных, в том числе спиросочлененных производных гидроазоловых и гидроазиновых рядов, представляющих интерес для дальнейшего изучения в качестве потенциальных регуляторов растительного морфогенеза, цитотоксикантов и антимикробных средств.

Впервые проведена экотоксикологическая оценка новых соединений гидроазиновых рядов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработка препаративных и теоретических аспектов синтеза полизамещенных, конденсированных и спиросочлененных пирролидинов в зависимости от природы карбонильного субстрата и 1,3-диполя;
2. Выявление особенностей химического поведения кетонов Манниха и азахалконов в реакциях 1,3-циклоприсоединения;

3. Разработка оптимальной методики синтеза дигидропиримидинов в условиях реакции Михаэля посредством взаимодействия 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-онов с С-нуклеофилами;

4. Установление нового направления химии кетонов Манниха как эффективных субстратов трехкомпонентного синтеза производных пиримидинтионового ряда в условиях апротонного кислотного катализа;

5. Идентификация и установление тонкой структуры синтезированных соединений, с помощью методов ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии (в том числе с применением двумерной корреляционной спектроскопии HSQC, HMBC, COSY, NOESY), а также рентгеноструктурного анализа;

6. Выявление в рядах синтезированных соединений эффективных и экологически безопасных регуляторов растительного морфогенеза, перспективных в плане дальнейшего изучения цитотоксикантов и противоопухолевых препаратов.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на международных и российских научных конференциях: Всероссийской интерактивной (с международным участием) конференции молодых ученых “Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии” (Саратов, 2016, 2017, 2018 гг.), XX, XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016, Санкт-Петербург, 2019), Международном молодежном научном форуме “Ломоносов” (Москва, 2015, 2016, 2017, 2019 гг.), молодежной школе-конференции (Санкт-Петербург, Репино, 2016 г.), Всероссийской научной конференции с международным участием “Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии” (Астрахань, 2017 г.).

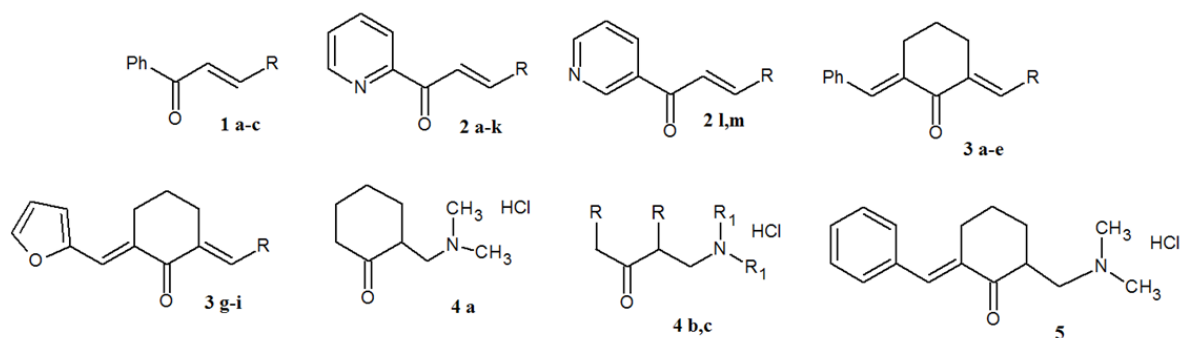
Публикации по теме работы. По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 6 статей в журналах перечня ВАК, в том числе 2 статьи зарегистрированы в библиографической базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, посвященного рассмотрению синтеза гидроазолов и –азинов, в том числе методами мультикомпонентного взаимодействия, обсуждения результатов исследований, экспериментальной части, выводов и библиографического списка, состоящего из 120 наименований. Работа изложена на 155 страницах, включает 31 таблицу, 30 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез исходных карбонильных соединений

В качестве субстратов использовались моно- и диеноны ациклического и циклического строения **1-3**, содержащие в своей структуре карбо- и гетероциклические заместители, а также насыщенные **4** и сопряженные **5** кетоны Манниха.



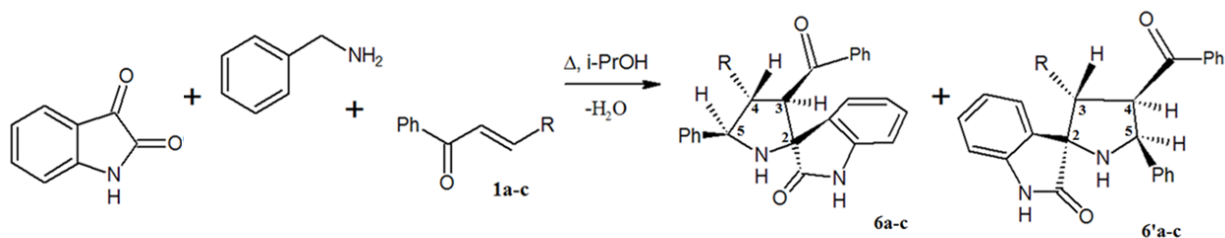
1: R = C₆H₅ (a); R = 2-MeOC₆H₄ (b); R = 4-O₂NC₆H₄ (c); **2:** R = 2-Cl-C₆H₄ (a); R = 4-MeO-C₆H₄ (b); R = 2-MeO-C₆H₄ (c); R = 2,4-Cl₂-C₆H₃ (d); R = 2-Thienyl (e); R = 3-O₂N-C₆H₄ (f); R = C₆H₅ (g); R = 3-Br-C₆H₄ (h); R = 4-(Me)₂N-C₆H₄ (i); R = -CH=CH-C₆H₅ (j); R = 3-Pyridyl (k); R = 2-O₂N-C₆H₄ (l); R = 4-(Me)₂N-C₆H₄ (m); **3:** R = C₆H₅ (a); R = 3-O₂N-C₆H₄ (b); R = 4-F-C₆H₄ (c); R = 2-Cl-C₆H₄ (d); R = 4-Cl-C₆H₄ (e); R = 4-NO₂C₆H₄ (f); R = C₆H₅ (g); R = 4-Cl-C₆H₄ (h); R = 4-(Me)₂N-C₆H₄ (i); **4:** R = H, R₁ = Me (b), R = H, R₁ + R₁ = -(CH₂)₂O(CH₂)₂ (c).

2. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду сопряженных моноенонов

2.1 Синтез региоизомерных спиропирролидинов

В качестве субстратов использовались 3-арил-1-фенил-2-пропен-1-оны (классические халконы), выбор которых обусловлен ограниченным характером информации о регио- и стереохимических особенностях циклоприсоединения. 3-Арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-оны (азахалконы) в качестве диполярофилов ранее не изучались.

Установлено, что взаимодействие эквимольных количеств моноенонов, изатина и бензиламина в абсолютном изопропиловом спирте приводит к региоизомерным спиропирролидинам **6** и **6'a-c** с выходами до 77%.



6: R = C₆H₅ (a); R = 2-OMeC₆H₄ (b); R = 4-O₂NC₆H₄ (c).

Структура полученных соединений **6,6'a-c** подтверждена данными ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии.

Пространственное строение спиропирролидинов **6** и **6'a-c** было однозначно установлено с помощью двумерной корреляционной спектроскопии (NOESY 2D, COSY, HMBC). Так, в спектре HMBC соединения **6a** отмечены кросс-пики 4.00/197.5 м.д. (H-C₄/C=O_{benzoyl}), 4.59/182.2 м.д. (H-C₃/C=O_{oxindol}).

Ключевые кросс-пики в NOESY указывают на пространственную близость протонов H-C₃, H-C₅ между собой и углеродных атомов

ароматического заместителя, а также атомов бензольного кольца при атоме С-4, что подтверждает строение мажорного региоизомера **6a** (рис. 1).

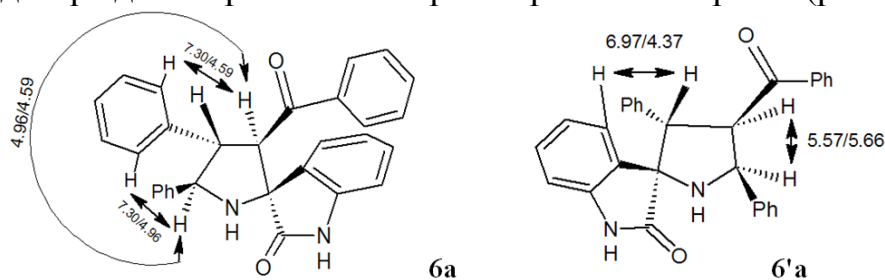


Рис.1. Ключевые NOE-контакты региоизомеров **6a** и **6'a**

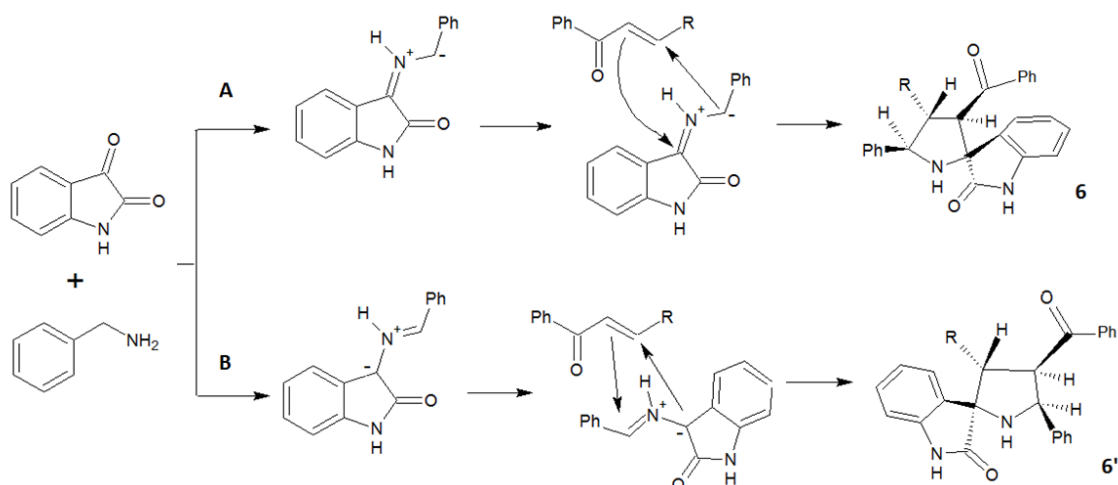
В спектре COSY циклоаддукта **6'a** ключевым является кросс-пик 5.66/5.57 м.д. (H-C₄/H-C₅), который подтверждает *цис*-конфигурацию протонов при атомах С-4 и С-5. Кросс-пики в NOESY указывают на сближенность в пространстве протонов H-C₄, H-C₅ между собой и протона H-C₃ с протоном оксиндольного кольца, что дополнительно доказывает строение минорного региоизомера **6'a**.

Соотношение мажорных и минорных региоизомеров **6** и **6'a-c** представлено в таблице 1. Необходимо отметить корреляцию между соотношением региоизомеров **6** и **6'** и природой заместителя в бензольном кольце халкона. Присутствие электронодонорного заместителя увеличивает долю мажорного изомера **6**, электроноакцепторное замещение, напротив, увеличивает выход минорного изомера **6'**.

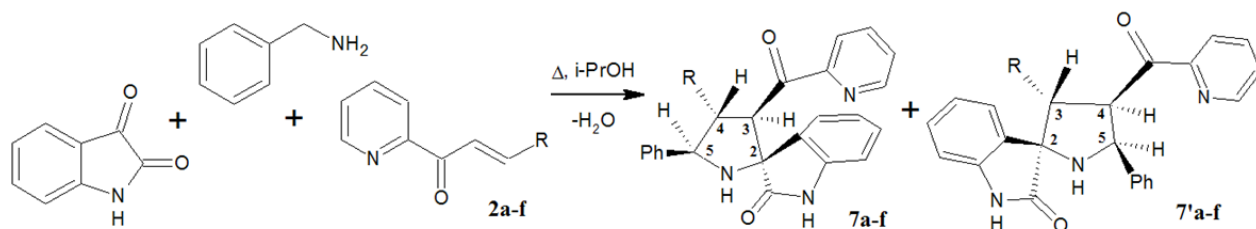
Таблица 1. Соотношение региоизомеров **6** и **6'**

№	Соотношение региоизомеров
6a/6'a	87/13
6b/6'b	89/11
6c/6'c	76/24

Отсутствие региоспецифичности взаимодействия в данной реакции может быть объяснено несколькими причинами. Основной причиной является взаимодействие двух резонансных форм азометин-илида с диполярофилом. В реакции участвует исключительно азометин-илид Z1, образование которого энергетически более выгодно. Однако, данный илид способен существовать в виде двух резонансных структур (А и В), так как построен по типу 1,3-диполя. По причине вклада двух резонансных форм азометин-илида Z1 в реакцию циклоприсоединения наблюдается образование пары региоизомеров **6,6'**.



При использовании 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-онов **2a-f** в качестве диполярофилов взаимодействие проводилось в аналогичных условиях. В результате реакции с выходами до 78% были получены спиропирролидины **7,7'a-f** в виде пары региоизомеров.



7: R = 2-Cl-C₆H₄ (a); R = 4-MeO-C₆H₄ (b); R = 2-MeO-C₆H₄ (c); R = 2,4-Cl₂-C₆H₃ (d); R = 2-Thienyl (e); R = 3-NO₂-C₆H₄ (f)

Структура спиропирролидинов **7,7'a-f** подтверждена данными ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии. Пространственное строение спиропирролидинов **7** и **7'a-f** было изучено с помощью двумерной гомо- и гетероядерной корреляционной спектроскопии (рис. 2).

Так, в спектре НМВС соединения **7b** отмечен ключевой кросс-пик 3.90/200.0 м.д. (H-C₄/C=O_{picol}). В спектре COSY продукта **7b** отсутствуют корреляции между соседними протонами при атомах C-3, C-4, C-5 в пирролидиновом кольце, что доказывает их взаимное *транс*-расположение. Соотношение региоизомеров представлено в таблице 2.

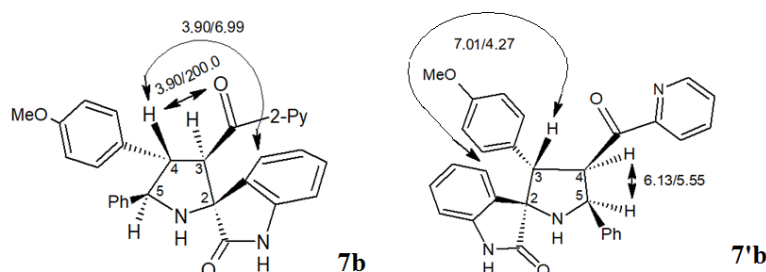


Рис. 2. Ключевые NOE-контакты региоизомеров **7b** и **7'b**

Таблица 2. Соотношение региоизомеров **7,7'**

№	Соотношение
7a/7'a	86/14
7b/7'b	68/32
7c/7'c	81/19
7d/7'd	87/13
7e/7'e	60/40
7f/7'f	31/69

Окончательное доказательство строения мажорного региоизомера **7b** установлено с применением PCA (рис.3).

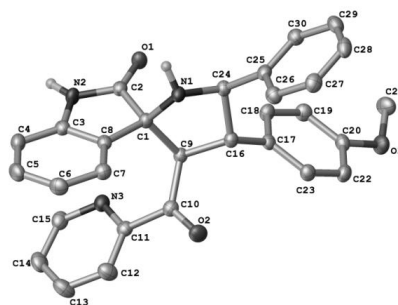
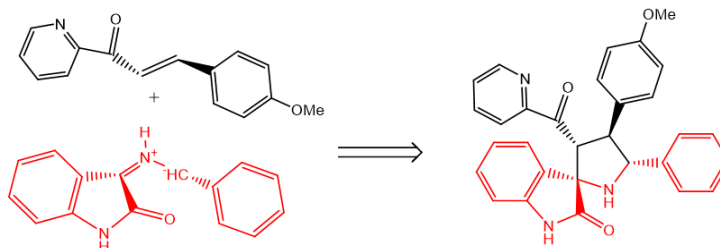


Рис. 3. Общий вид соединения **7b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний ($p=50\%$).

По данным РСА торсионный угол $N(1)-C(1)-C(8)-C(7)$ между пирролидиновым и оксиндольным фрагментом составляет $-51.7(2)^\circ$; валентные углы $C(24)-N(1)-C(1)$ и $C(1)-C(9)-C(16)$ равны $107.3(1)^\circ$, $104.8(1)^\circ$, соответственно. Торсионный угол между заместителями $C(10)-C(9)-C(16)-C(17)$ пирролидинового кольца равен $92.9(2)^\circ$, что подтверждает их *транс*-расположение и говорит об согласованном процессе *эндо*-циклоприсоединения бензиламинового ильда к диполярофилу.

Данные ЯМР спектроскопии о пространственном строении мажорного изомера полностью подтверждаются данными РСА: все протоны пирролидинового фрагмента находятся в *транс*-положениях, что является логичным, учитывая *транс*-положение протонов реагирующего диполярофила, при реализации согласованного механизма циклоприсоединения. При этом нужно отметить *транс*-расположение карбонильных групп оксиндольного и пиколиноильного фрагментов. В свою очередь, это указывает на схему *эндо*-циклоприсоединения относительно карбонильной группы диполярофила и бензольного кольца диполя:

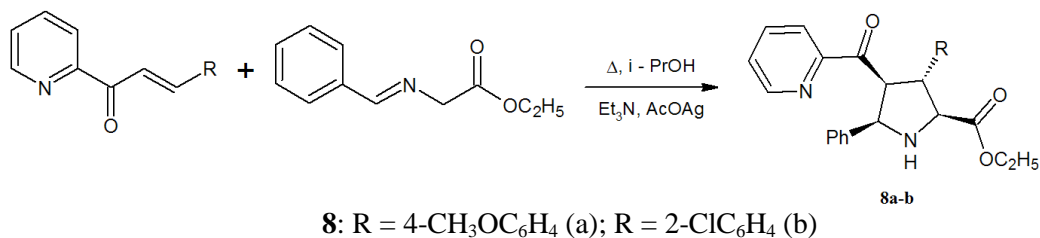


Таким образом, установлено, что взаимодействие протекает региоселективно и приводит к образованию смеси региоизомеров, соотношение которых зависит от природы и положения заместителей в ароматическом фрагменте исходных диполярофилов. Предположено, что образование региоизомерной смеси продуктов с высокой вероятностью связано с участием двух резонансных форм азометин-ильда в реакции циклоприсоединения.

2.2 Синтез тетразамещенных пирролидинов

1,3-Диполярное циклоприсоединение между 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-онами и этиловым эфиром N-бензилиденглицина в рамках концепций “зелёной химии” осуществлялось при кипячении эквимольных

их количеств в абсолютном изопропанол в присутствии каталитических количеств ацетата серебра и триэтиламина. В результате реакции с выходами до 75% были синтезированы пирролидины **8a-b**.



Структура пирролидинов **8a-b** подтверждена данными ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектроскопии. Пространственное строение пирролидинов **8a-b** было установлено с помощью двумерной гетероядерной корреляционной спектроскопии NOESY 2D (рис. 4). На основании данных NOESY 2D можно предположить, что реакция циклоприсоединения между 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-онами и этиловым эфиром N-бензилиденглицина протекает региоспецифично, стереоселективно и согласованно по *эндо*-циклоприсоединению. Следует отметить трансoidalное расположение протонов в положении C-3 и C-4 пирролидинового цикла, соответствующее конфигурации исходных 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-онов.

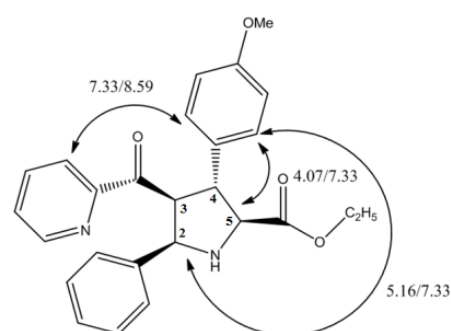
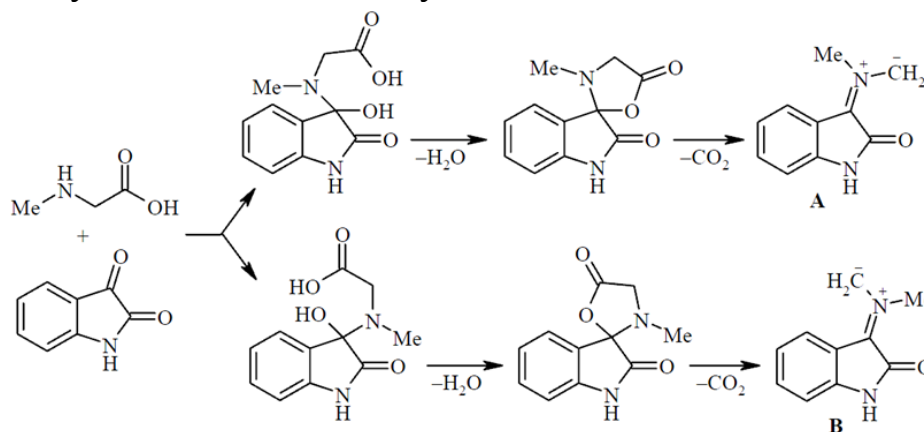


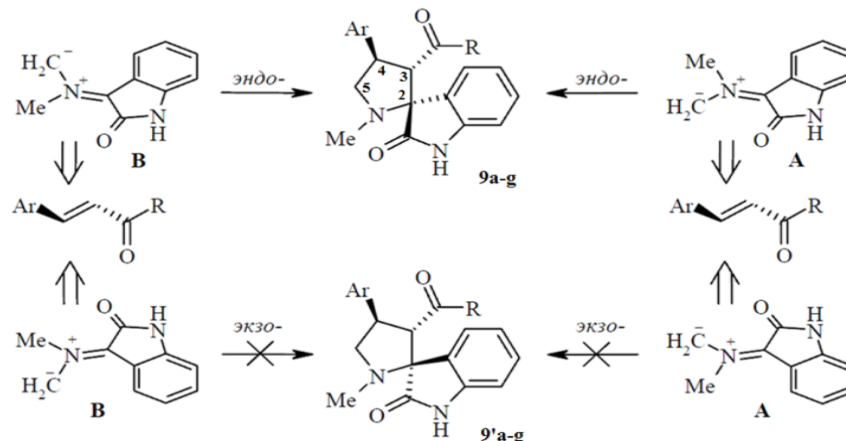
Рис. 4. Ключевые NOE-контакты для продукта **8a**

2.3 Циклоприсоединение саркозинового илida к сопряженным моноенонам. Стереоселективный синтез спиропирролидинов

Известно, что 1,3-диполь способен генерироваться *in situ* при конденсации изатина и саркозина с дальнейшей дегидратацией и декарбоксилированием, что приводит к образованию двух типов диполей: S-сочленённому **A** и W-сочленённому **B**.



Согласованная атака диполей **A** и **B** на двойную связь субстратов через переходные *эндо*- и *экзо*-состояния может приводить к различным диастереомерам **9** и **9'**, соответственно, которые отличаются конфигурацией спиро-узла. Таким образом, существует вероятность протекания селективного и неселективного процессов *эндо*- и *экзо*-циклоприсоединения с образованием смеси диастереомеров **9,9'**.



9: R = 2-Pyridyl, Ar = C₆H₅ (a); R = 2-Pyridyl, Ar = 3-Br-C₆H₄ (b); R = 2-Pyridyl, Ar = 3-Pyridyl (c); R = 2-Pyridyl, Ar = 2-Thienyl (d); R = 2-Pyridyl, Ar = 2,4-Cl₂-C₆H₃ (e); R = 3-Pyridyl, Ar = 2-O₂N-C₆H₄ (f); R = 3-Pyridyl, Ar = 4-(Me)₂N-C₆H₄ (g)

Реакцию осуществляли путем кипячения эквимольных количеств моноенонов, изатина (индол-2,3-диона) и саркозина в этиловом спирте. В результате взаимодействия были синтезированы спиропирролидины **9a-g** с выходами до 81%.

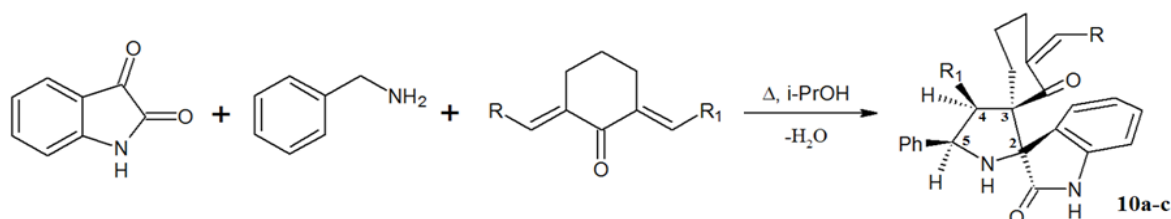
Пространственное строение спиропирролидинов **9a-g** было определено с помощью двумерной корреляционной спектроскопии (NOESY 2D, COSY, HMBC). Так, в спектре HMBC соединения **9e** отмечены кросс-пики 5.03/197.8 м.д. (H-C₄/C=O_{picol}), 5.18/180.6 м.д. (H-C₃/C=O_{oxindol}). В спектре COSY циклоаддукта **9e** отсутствует корреляция между протонами H-C₃/H-C₄, что подтверждает их взаимное *транс*-расположение по отношению друг к другу. Кросс-пики в спектре NOESY доказывают сближенность в пространстве протона пирролидинового кольца H-C₄ с протоном оксиндольного фрагмента, а также протона пирролидинового кольца H-C₃ с протоном в *орто*-положении ароматического заместителя при C-4.

2.4 Циклоприсоединение бензиламинового илида к (не)симметрично построенным диенонам. Синтез диспиропирролидинов

В роли диполярофилов были выбраны (не)симметрично построенные диеноны, а именно биарилметиленциклогексаноны. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения бензиламинового (саркозинового) илида к подобным карбонильным субстратам, имеющим различные периферические заместители, не описаны в литературе. В результате таких взаимодействий имеет место образование диспиропирролидинов, регио- и стереостроение которых должно быть однозначно установлено, особенно учитывая наличие дополнительных реакционных центров в исходных несимметричных

диенонах. Для сравнения регио- и стереохимии процесса в качестве диполярофила дополнительно был взят симметричный дибензилиденциклогексанон, наряду с несимметричными биарилметиленциклогексанонами.

Реакцию между изатином, бензиламином и биарилметиленциклогексанонами проводили путем кипячения их эквимольных количеств в абсолютном изопропиловом спирте. В результате были выделены диспиропирролидины **10a-c** с выходами до 70%.



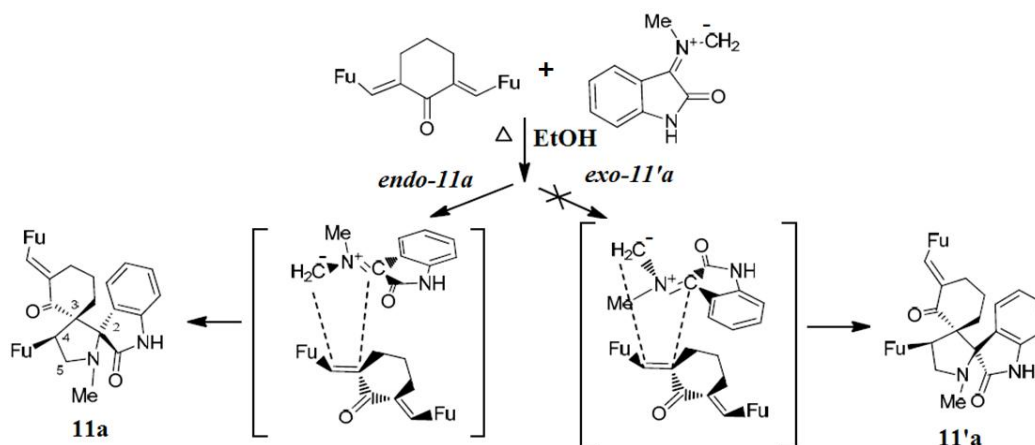
10: R, R₁ = C₆H₅ (a); R = C₆H₅, R₁ = 3-O₂N-C₆H₄ (b); R = C₆H₅, R₁ = 4-F-C₆H₄ (c)

Пространственное строение диспиропирролидинов **10a-c** было установлено с помощью двумерной корреляционной спектроскопии (NOESY 2D, COSY, HMBC). В спектре NOESY отмечена ключевая корреляция между протонами H-C₄/H-C₅ (4.75/5.45 м.д.), дополнительно доказывающая их *цис*-конфигурацию.

Было установлено, что независимо от типа замещения в арильном фрагменте исходных диполярофилов реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения между бензиламиновым илидом и биарилметиленциклогексанонами протекает региоспецифично и стереоселективно через стадию образования *эндо*-аддукта.

2.5 Циклоприсоединение саркозинового илида к симметрично построенным диенонам. Региоспецифический синтез биспиропирролидинов

Данное взаимодействие изучено на примере дифурфуриденциклогексанона:



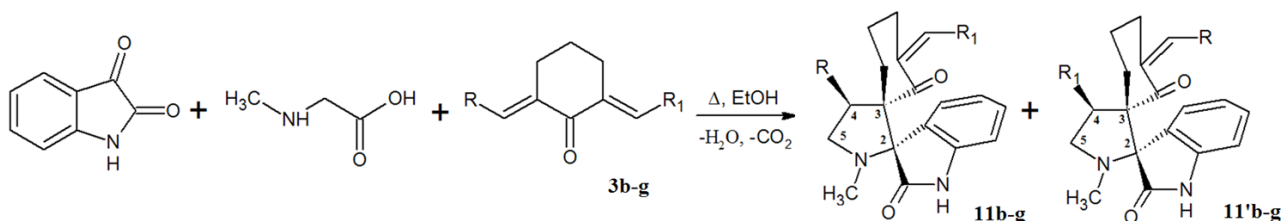
В спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C продукта **11a** обнаружены ключевые сигналы протонов и углеродных атомов пирролидинового кольца.

Конфигурация стереогенных центров диспиропирролидина **11a** была установлена с помощью спектроскопии NOESY. Отмечена пространственная близость протона Н-С₄ с протоном Н-С₅ (4.71/3.50 м.д.), что подтверждает их *цис*-конфигурацию. Кроме того, обнаружен кросс-пик 4.71/7.08 м.д., подтверждающий сближенность протона Н-С₄ с протоном оксиндольного фрагмента в пространстве, что доказывает конфигурацию спироатома С-2.

Установлено, что образование диспиропирролидина **11a** протекает региоспецифично и стереоселективно путём *эндо*-циклоприсоединения саркозинового илида к дифурфуриденциклогексанону.

2.6 Взаимодействие саркозинового илида с несимметричными биарилметиленциклогексанонами. Региоселективный синтез диспиропирролидинов

С целью изучения вопросов регио- и стереонаправленности взаимодействия между саркозиновым илидом и несимметричными биарилметиленциклогексанонами был проведен синтез диспиропирролидинов **11,11'b-g**.



3,11: R = C₆H₅, R₁ = 2-Cl-C₆H₄ (b); R = C₆H₅, R₁ = 4-Cl-C₆H₄ (c); R = C₆H₅, R₁ = 4-NO₂-C₆H₄ (d); R = 2-Furyl, R₁ = C₆H₅ (e); R = 2-Furyl, R₁ = 4-Cl-C₆H₄ (f); R = 2-Furyl, R₁ = 4-(Me)₂N-C₆H₄ (g)

В спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C продуктов **11** и **11'b-g** обнаружены ключевые сигналы двух региоизомеров. Идентификация структуры диспиропирролидинов **11,11'b-g** была проведена с помощью двумерной корреляционной спектроскопии HMBC и NOESY 2D (рис. 5).

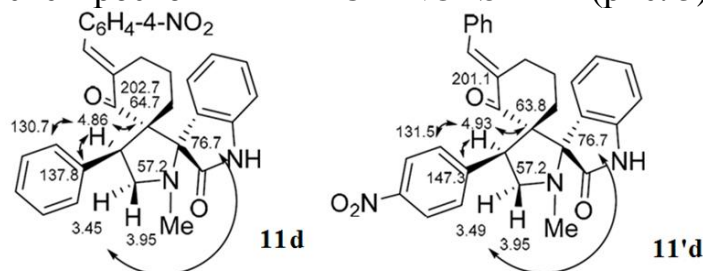


Рис. 5. Ключевые HMBC-контакты продуктов **11,11'd**

Соотношение региоизомеров **11,11'b-g** представлено в таблице 3. Значительное преобладание региоизомеров **11e-g** над минорными изомерами, вероятно, объясняется большей стерической доступностью фурилметиленового фрагмента в диполярфилах **3e-g** для атаки азометин-илида.

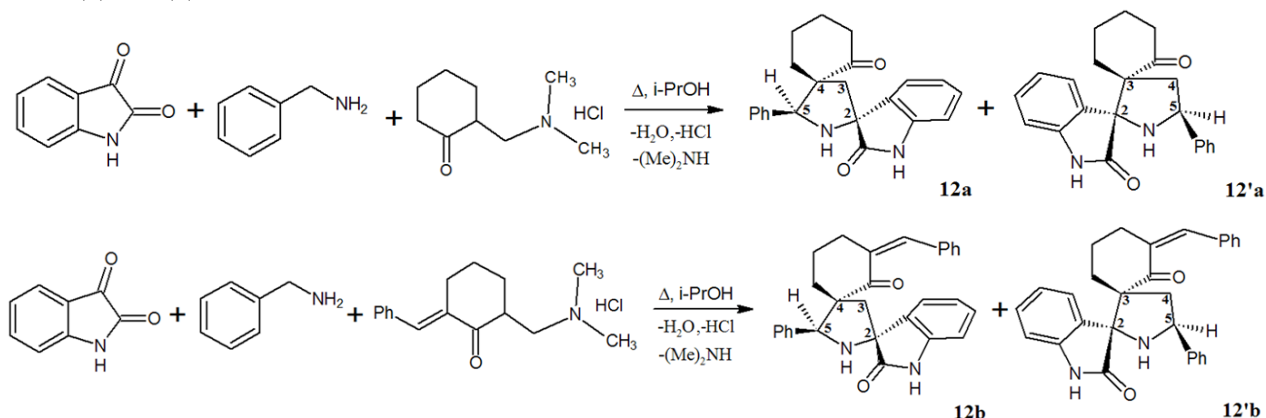
Таблица 3. Соотношение региоизомеров 11,11'a-g

№	Соотношение региоизомеров
11a/11'a	100/0
11b/11'b	40/60
11c/11'c	45/55
11d/11'd	30/70
11e/11'e	80/20
11f/11'f	80/20
11g/11'g	75/25

Было обнаружено, что региоселективность не зависит от природы заместителя в реакционных центрах диполярофила, так как все диспиропирролидины **11,11'a-g** являются продуктами *эндо*-циклоприсоединения.

2.7 Циклоприсоединение бензиламинового (саркозинового) илида к кетонам Манниха

Кетоны Манниха алициклического строения, как эквиваленты α,β -ненасыщенных кетонов в качестве диполярофилов использованы впервые. Взаимодействие проводили путём кипячения эквимольных количеств изатина, бензиламина и кетонов Манниха в абсолютном изопропанол. Были выделены диспиропирролидины **12,12'a-b** в виде смеси региоизомеров с выходами до 72%.

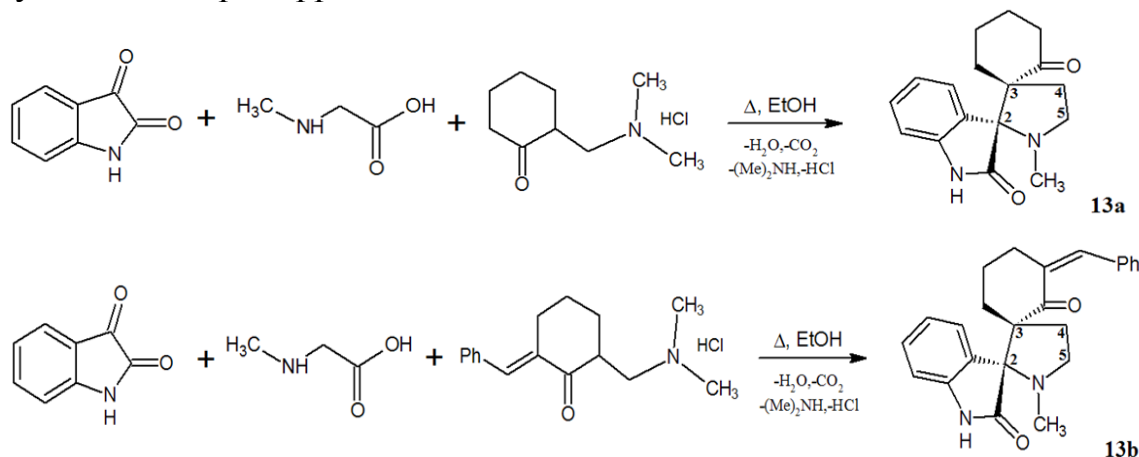


В спектре COSY региоизомера **12'b** ключевым является кросс-пик 2.79/5.29 м.д. (H-C₅/H-C₄). В спектре HSQC соединения **12'b** обнаружен сигнал протона арилилиденового фрагмента при 7.46 м.д., наличие которого подтверждает протекание циклоприсоединения с участием только аминотметиленового центра. Корреляция в NOESY (2.79/7.24 м.д.) подтверждает близость в пространстве протона H-C₅ с протоном бензольного кольца, находящегося в фенилметиленовом фрагменте. Ключевой кросс-пик (7.05/2.79 м.д.) в NOESY указывает на пространственную близость протона H-C₅ и протона оксиндольного фрагмента.

Установлено, что взаимодействие между бензиламиновым илидом и кетонами Манниха протекает региоселективно с образованием

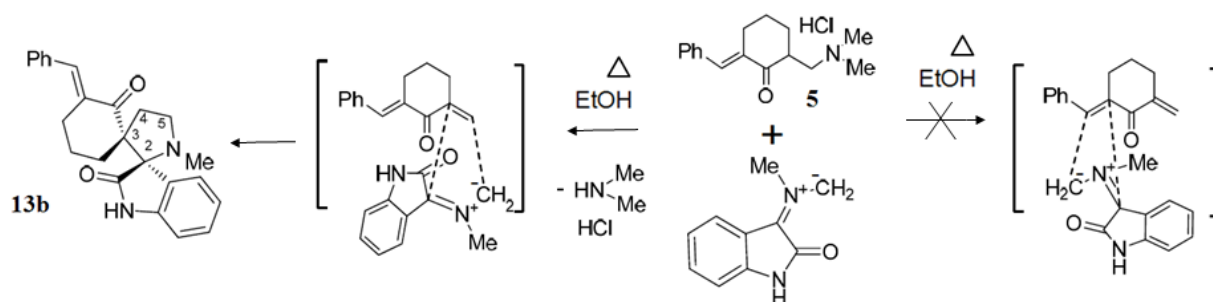
региоизомерной смеси диспиропирролидинов **12,12'a-b**, в которой мажорный изомер образуется по схеме *эндо*-циклоприсоединения.

При использовании саркозинового илида в роли 1,3-диполя реакцию проводили посредством кипячения эквимольных количеств изатина, саркозина и кетонов Манниха в этиловом спирте. В результате были получены диспиропирролидины **13a-b** с выходами до 84%.



Структура диспиропирролидинов **13a-b** подтверждена данными ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии. Пространственное строение диспиропирролидинов **13a-b** было установлено на основании данных экспериментов NOESY 2D, COSY, HSQC, HMBC. Так, с помощью спектров COSY, HSQC соединения **13b** были определены химические сдвиги диастереотопных протонов при C-4 (2.17-2.51 м.д.), а также химический сдвиг протона илиденового фрагмента при 7.42 м.д., который подтверждает протекание циклоприсоединения с участием только аминометиленового центра.

Исходя из данных NOESY 2D, следует заключить, что циклоаддукт **13b** с высокой вероятностью является результатом *эндо*-циклоприсоединения саркозинового илида к диполярофилу **5**:

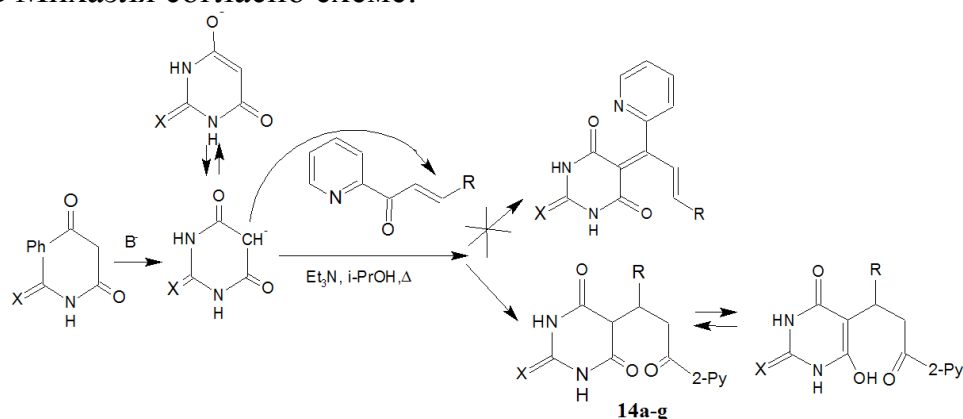


Таким образом, взаимодействие между саркозиновым илидом и кетонами Манниха **4-5** протекает стереоселективно, региоспецифично, и приводит к получению диспиропирролидинов **13a-b** через стадию *эндо*-циклоприсоединения. При этом азометин-илид атакует исключительно наиболее стерически доступный и электрофильный центр диполярофила, возникающий в результате дезаминирования кетонов Манниха.

3. Взаимодействие карбонильных субстратов с (тио)барбитуровыми кислотами

3.1. Синтез полизамещенных циклических (тио)карбамидов гидропиримидинового ряда

Реакцию проводили путём кипячения эквимольных количеств моноенонов с (тио)барбитуровой кислотой в изопропиловом спирте в присутствии каталитических количеств триэтиламина. В результате были получены 5-[1-(гет)арил-3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропил]-2-(тио)оксидигидропиримидин-4,6(1H,5H)-дионы **14a-g** с выходами до 83%. В присутствии органического основания происходит ионизация (тио)барбитуровой кислоты с генерацией мезомерно стабилизированного аналога, который реагирует с сопряженным субстратом по реакции 1,4-присоединения с образованием аддуктов Михаэля согласно схеме:



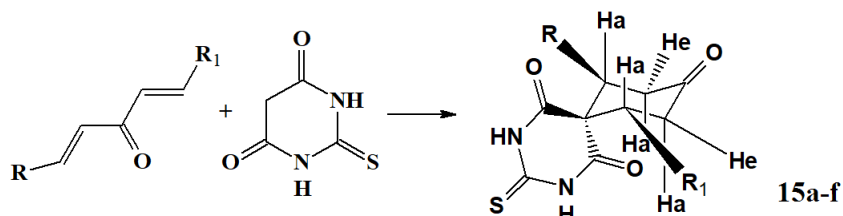
14: X = O: R = C_6H_5 (a); R = 2-Thienyl (b); R = 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (c); X = S: R = 2- $\text{Cl-C}_6\text{H}_4$ (d); R = 4- $\text{MeO-C}_6\text{H}_4$ (e); R = 2- $\text{MeO-C}_6\text{H}_4$ (f); R = 2-Thienyl (g)

Структура соединений **14a-g** подтверждена методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии.

Обнаружено, что для продуктов **14a-g** характерна кето-енольная таутомерия. По данным ИК-спектроскопии, в твердом состоянии реализуется кетонная форма, а в растворах ДМСО преобладает енольная. При изучении двумерных спектров гомо- и гетерокорреляции соединений **14a-g** отмечены корреляционные взаимодействия диастереотопных протонов при атоме С-5 с sp^2 -гибридизованными атомами углерода карбонильной группы и кратной связи, что свидетельствует о пространственном сближении этих фрагментов.

3.2. Синтез спиросочлененных гидропиримидинтионов

Впервые изучено химическое поведение несимметричных диарилметиленалканонов с тиобарбитуровой кислотой в условиях реакции Михаэля. Взаимодействие проводили в изопропиловом спирте при кипячении либо при комнатной температуре в смеси ДМФА—ацетонитрил 1:1, при перемешивании в присутствии триэтиламина в течение 3—10 часов. В результате было установлено, что в данных условиях реакция протекает региоспецифично по схеме двойного присоединения по Михаэлю с образованием неизвестных ранее спиросоединений **15a-f**:



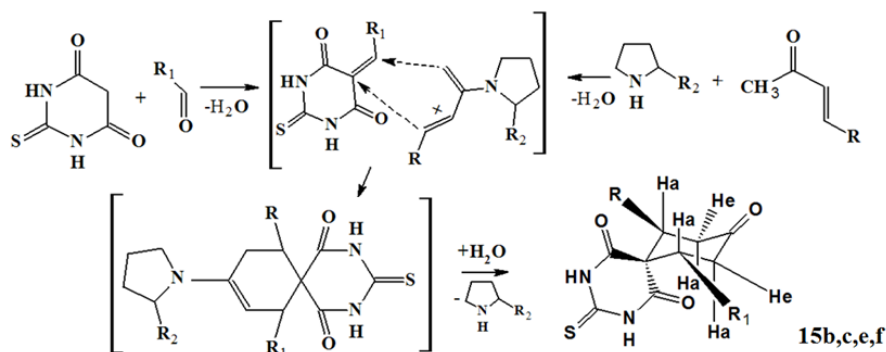
15: R = Ph, R₁ = 3-NO₂C₆H₄ (a); R = Ph, R₁ = 4-ClC₆H₄ (b); R = Ph, R₁ = 2-ClC₆H₄ (c); R = Ph, R₁ = 4-Me₂NC₆H₄ (d); R = 2-фурил, R₁ = 3-NO₂C₆H₄ (e); R = 2-фурил, R₁ = 4-ClC₆H₄ (f)

Структура соединений **15a-f** подтверждена методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии. Установлено, что реакция протекает стереонаправленно, с образованием 1,3-*цис*-изомеров **15a-f** с диэкваториальным расположением ароматических заместителей.

С целью поиска альтернативных путей синтеза, а также оптимизации процесса путём сокращения числа стадий нами был осуществлен трехкомпонентный синтез спиросоединений **15b,c,e,f** в присутствии пирролидина как органического основания. В качестве исходных соединений использовали альдегиды, фенил(фурил)метилендацетоны и тиобарбитуровую кислоту, при этом исключая стадию получения исходных диенонов. В результате с выходами до 53% были выделены спиросоединения **15b,c,e,f**.

Реакцию проводили при кипячении эквимольных количеств тиобарбитуровой кислоты, альдегида, двукратного избытка енона и пирролидина в количестве 20% (моль) по схеме тандемных превращений.

Следует отметить, что физико-химические характеристики соединений, синтезированных посредством домино-процесса, идентичны с таковыми для веществ, полученных взаимодействием диенонов с тиобарбитуровой кислотой, что однозначно свидетельствует о региоспецифичности и стереоселективности трехкомпонентного взаимодействия.

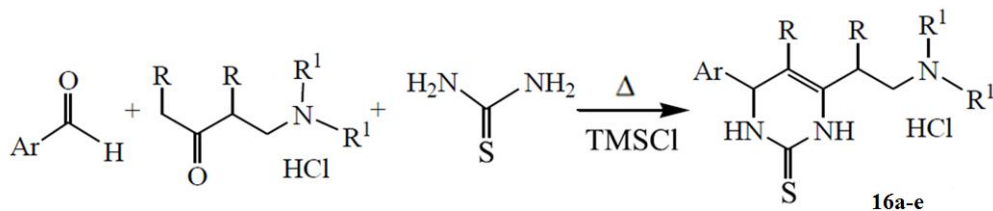


Таким образом, нами предложен альтернативный способ синтеза спиросочлененных пиримидинтионов на основе методологии каскадных процессов с выходами, приближающимися к таковым при использовании постадийного синтеза.

4. Трёхкомпонентный синтез производных пиримидинтионового ряда

Разработана методика синтеза производных пиримидинтионового ряда посредством трёхкомпонентной конденсации кетонов Манниха,

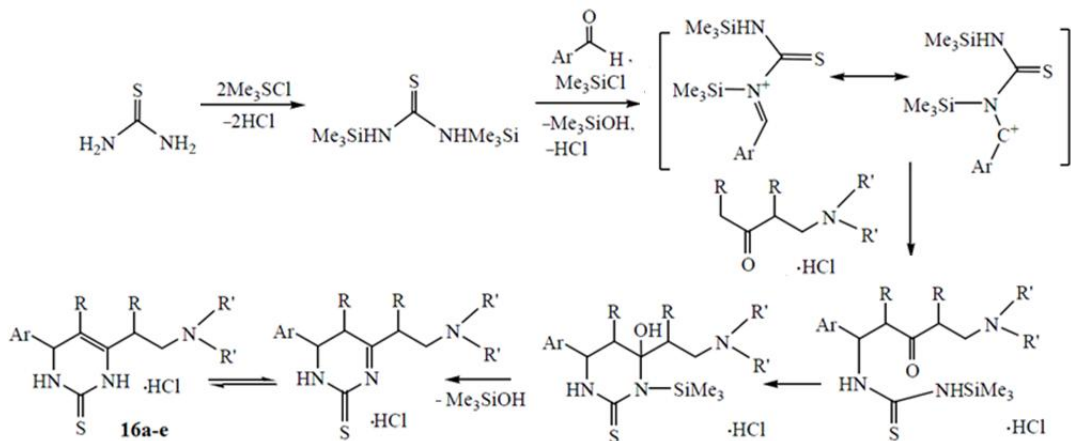
тиомочевины и ароматических альдегидов, взятых в эквимольном соотношении. Взаимодействие проводилось в присутствии катализатора триметилсилилхлорида (TMSCl) при нагревании в среде ацетонитрила. В результате с выходом до 72% были получены пиримидинтионы **16a-e**.



16: R = H, R¹ = Me, Ar = 2-Cl-C₆H₄ (a); R = H, R¹ = Me, Ar = 4-Cl-C₆H₄ (b); R = H, R¹ = Me, Ar = 3-O₂N-C₆H₄ (c); R = H, R¹ + R¹ = -(CH₂)₂O(CH₂)₂, Ar = 2-Cl-C₆H₄ (d); R = H, R¹ = Me, Ar = 4-(Me)₂N-C₆H₄ (e)

В ЯМР ¹H спектрах продуктов пиримидинтионов **16a-e** отмечены ключевые дублетные сигналы метинового C-H протона пиримидинового кольца в области 5.19-5.47 м.д., при этом мультиплетность данного сигнала однозначно подтверждает енаминовую форму продуктов **16a-e**, а также сигнал протона при эндоциклической кратной связи =CH в области 4.72-4.83 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C присутствуют сигналы углеродных атомов енаминового (112.3-113.1, 147.5-149.7 м.д.) и тиокарбамидного фрагментов в области 176.4-181.1 м.д.

Вероятно, что механизм данного взаимодействия, катализируемого кислотой Льюиса, предполагает образование мезомерно стабилизируемого ключевого карбамоилиминиевого интермедиата, трансформирующегося через стадию внутримолекулярной дегидратации в дигидропиримидины **16a-e**.



Таким образом, предложена новая препаративная методика получения производных пиримидинтионового ряда.

Биологическая активность некоторых карбонильных субстратов и продуктов их гетероциклизации

Исследование антимикробной активности *in vitro* азахалконов **2a-k** и 5-[1-(гет)арил]-3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропил]-2-(тио)оксодигидропиримидин-4,6(1H, 5H)-дионов **14a-g** проводилось на грамотрицательном штамме кишечной палочки *E. coli* K-12 в диапазоне концентраций от 10 до 120 мкг/мл. В качестве положительного контроля использовался гентамицина-2,5-дисульфат. Установлено, что наибольшей бактериостатической

активностью обладают кетоны **2a,d,h**, что может быть связано с включением в состав данных соединений атомов галогенов в качестве заместителей в арильной части, это приводит к увеличению токсичности и липофильности молекулы. Продукты **14a-g** слабо активны в отношении грамотрицательного штамма *E. coli* K-12. Полученные результаты, характеризующие умеренную антимикробную активность азахалконов **2a-k**, свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований соединений данного ряда в отношении других классов патогенов.

Проведен первичный скрининг *in vitro* полученных соединений **7a-d,f** и **14a-g** на цитотоксический эффект в отношении нормальной клеточной линии Vero и раковой клеточной линии HeLa в диапазоне концентраций от 8 до 110 мкг/мл. Отмечены некоторые корреляции структура-свойство в рядах изучаемых соединений.

Обнаружено, что наибольшей цитотоксичностью для обеих клеточных линий обладает спиропирролидин **7d**. Видимо, этот эффект связан с присутствием в соединении **7d** двух атомов хлора в *орто*- и *пара*-положении в бензольном кольце при атоме С-4. Наличие атомов хлора определяет токсичность молекулы и повышает её липофильность. Гораздо менее токсичным и наиболее селективным оказалось соединение **7a**, содержащее атом хлора в *орто*-положении в бензольном кольце при С-4, $IC_{50} = 70$ мкг/мл (для HeLa). При этом спиропирролидин **7a** оказался в три раза более токсичен для раковых клеток, чем для нормальной клеточной линии.

Для нетоксичных соединений **14a,b,e-g** была исследована рострегулирующая активность, а также проведена экотоксикологическая оценка безопасности применения в качестве регуляторов растительного морфогенеза. Рострегулирующая активность продуктов **14a,b,e-g** (всхожесть и ростовые характеристики) была изучена на некоторых зерновых и овощных культурах. В результате был установлен немонотонный характер рострегулирующего эффекта, который позволяет воздействовать на показатели развития и роста растений путем изменения концентрации биостимуляторов. Данное воздействие способно приводить к положительному морфогенезу по причине стимуляции процессов клеточного метаболизма.

Для экотоксикологической оценки исследовано влияние соединений **14a,b,e-g** на простейших представителей экосистемы. В качестве тест-объектов использовались дафния *Daphnia magna* и водоросли *Scenedesmus quadricauda*. Установлено, что отсутствие выраженного отрицательного эффекта на жизнедеятельность простейших организмов данных видов для соединений гидропиримидинового ряда характерно для широкого интервала концентраций (10^{-11} - 10^{-2} г/л).

Заключение

1. Разработаны методики регио- и стереонаправленного синтеза тетразамещенных пирролидинов, функционализированных спиро- и диспиропирролидинов посредством одnoreакторного 1,3-диполярного

циклоприсоединения моно- и диенонов различного строения с диполями, генерированными на основе изатина, саркозина, бензиламина, а также этилового эфира N-бензилиденглицина.

2. В качестве карбонильных субстратов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения наряду с классическими халконами впервые использованы пиридинил-2(3)-пропеноны, а также насыщенные и сопряженные кетоны Манниха.

3. На основании анализа тонкой структуры продуктов присоединения саркозинового илида установлена стереоселективность и регионаправленность взаимодействия, протекающего как тандемный синхронный процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения. Для моноеноновых субстратов реакция является региоспецифичной и приводит к полизамещенным и спиросочлененным пирролидинам с выходом до 81%. Диеноновые сопряженные субстраты реагируют региоселективно с образованием смеси региоизомерных диспиропирролидинов.

4. Установлено влияние природы и положения заместителя в арильном фрагменте исходных сопряженных моноенонов на стерео- и региохимический результат циклоприсоединения бензиламинового азометинилида.

5. Предложены и обоснованы на основе данных корреляционной спектроскопии схемы образования полизамещенных спиро- и диспиропирролидинов.

6. Установлено, что соотношение региоизомеров определяется электронными и стерическими особенностями структуры исходных моно- и диеноновых субстратов.

7. Найдены условия регионаправленного синтеза (тио)карбамидов гидропиримидинового ряда с выходами до 83% при взаимодействии 3-арил-1-(пиридин-2-ил)-2-пропен-1-онов с (тио)барбитуровой кислотой. Обнаружено, что для дигидропиримидинов характерна кето-енольная таутомерия и в растворах ДМСО они существуют в енольной форме. В твердом состоянии реализуются карбонильные формы таутомеров.

8. Установлено, что в условиях мягкого основного катализа взаимодействие кросс-сопряженных диенонов с тиобарбитуровой кислотой протекает региоселективно по схеме двойного присоединения по Михаэлю с образованием неизвестных ранее спиропиримидинтионов.

9. Обнаружен альтернативный способ синтеза спиросочлененных пиримидинтионов на основе методологии каскадных процессов.

10. Предложена новая препаративная методика получения производных пиримидинтионового ряда в условиях трехкомпонентного взаимодействия кетонов Манниха, ароматических альдегидов и тиомочевины с использованием апротонного кислотного катализа.

11. Выявлены некоторые аспекты биологической активности синтезированных соединений посредством лабораторных экспериментов и

виртуального скрининга. Проведена экотоксикологическая оценка новых препаратов гетероциклических рядов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи в журналах, входящих в перечень ВАК

1. А. А. Аниськов, И. Н. Ключкова, М. П. Щекина, К. А. Андреев, Р. С. Тумский. Стереохимические аспекты реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения в ряду сопряженных енонов // Журнал "Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология". – 2016. – Том 16. – Вып. 1. – С. 35-42.
2. И. Н. Ключкова, А. А. Аниськов, М. П. Щекина, Р. С. Тумский. Синтез спиросочлененных гидропиримидинтионов с использованием тиобарбитуровой кислоты // Журнал "Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология". – 2016. – Том 16. – Вып. 1. – С. 43-47.
3. Anis'kov A.A., Klochkova I.N., Tumskiy R.S., Yegorova A.Y. A diastereoselective synthesis of dispiro[oxindole cyclohexanone]pyrrolidines by 1,3-dipolar cycloaddition // Molecules. – 2017. – Vol. 22. – P. 2134.
4. М.П. Щекина, Р.С. Тумский, И.Н. Ключкова, А.А. Аниськов. Синтез пиримидинтионов и спиропиранов на основе кетонов Манниха // Журнал органической химии. – 2017. – Т.53. – Вып. 2. – С. 265-270.
5. Губина Т. И., Ухова А. А., Исаева С. В., Тумский Р. С., Аниськов А. А., Ключкова И. Н. Определение характера биологического действия новых полигетероциклических соединений на растения и оценка экологической безопасности их применения // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. – 2017. – Т. 17. – Вып. 3. – С. 267–273.
6. Tumskiy R.S., Burygin G. L., Anis'kov A.A., Klochkova I. N. Synthesis of novel spirooxindole-pyrrolidines and evaluation of their cytotoxic activity // Pharmacological Reports. – 2019. – Vol. 71. – P. 357–360.

Статьи в научных сборниках и тезисы докладов конференций

7. Аниськов А.А., Щекина М.П., Тумский Р.С., Андреев К.А., Ключкова И.Н. Синтез и биологическая активность конденсированных и спиросочлененных производных тиазолового и тиадиазолинового рядов // Межвузовский сборник научных трудов X Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (с международным участием). Саратов: Издательство "Саратовский источник". – 2015. – С. 7-10.
8. Тумский Р.С., Сухарев Н.А., Щекина М.П. Трёхкомпонентный синтез спирооксоиндолпирролизидинов // Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2015» - М.: Макс Пресс. – 2015.
9. Чувайкина С.В., Голубева Ю.С., Тумский Р.С., Щекина М.П. Трёхкомпонентный стереоселективный синтез спироаногидапиримидинов // Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2015» - М.: Макс Пресс. – 2015.
10. Тумский Р.С., Борисова С.В., Полякова М.А., Щекина М.П. Синтез и экотоксикологическая оценка тиокарбамидных производных гидропиримидинового ряда // Материалы VII научной конференции молодых ученых "Инновации в химии: достижения и перспективы - 2016". – М.: Издательство «Перо», 2016. – С. 576.
11. Ключкова И.Н., Аниськов А.А., Тумский Р.С., Щекина М.П. Однореакторные взаимодействия в синтезе полигетероатомных гидроазолов и гидроазинов //

Материалы XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Екатеринбург 26–30 сентября.– 2016. – Т.1. – С. 438.

12. Аниськов А. А., Щекина М. П., Тумский Р. С., Полякова М. А., Бирюкова Е. А., Клочкова И. Н. Стереоселективный синтез спирооксоиндолпирролизидинов // Тезисы докладов конференции "Успехи химии гетероциклических соединений" (Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016»). Санкт-Петербург (пос. Репино). 27 июля – 1 июля 2016 г. – СПб.: Изд-во ВВМ, 2016. – С. 506.

13. Щекина М.П., Аниськов А.А., Тумский Р.С., Аль-Шемали А., Полякова М.С., Клочкова И.Н. Реакции гетероциклизации оснований Манниха в условиях кислотного катализа // Межвузовский сборник научных трудов XI Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (с международным участием). Саратов: Издательство "Саратовский источник". – 2016. – С. 28-30.

14. Клочкова И.Н., Аниськов А.А., Тумский Р.С., Полякова М.С., Бирюкова Е.А. Мультикомпонентные реакции в стерео- и регионаправленном синтезе биологически активных гидроазолов и гидроазинов // Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии: сборник материалов I Всерос. научной конф. с международным участием. – Астрахань, 2017. – С.43-44.

15. Аниськов А. А., Тумский Р.С., Аль-Шемали Аммар Радхи Обейд, Губина Т. И., Ухова А. А., Исаева С. В., Клочкова И. Н. Синтез и экотоксикологическая оценка тиокарбамидных производных гидропиримидинового ряда // Межвузовский сборник научных трудов XII Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (с международным участием). Саратов: Издательство "Саратовский источник". – 2017. – С. 34-36.

16. Тумский Р. С., Аниськов А.А., Аверкиев Р.О., Клочкова И.Н. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в ряду β -аминокетонов // Межвузовский сборник научных трудов XII Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (с международным участием). Саратов: Издательство "Саратовский источник". – 2017. – С. 61-65.

17. Устинова Е.Н., Тумский Р.С., Аниськов А.А., Клочкова И.Н. Синтез полизамещенных гидропиримидинов на основе сопряженных карбонильных субстратов // Межвузовский сборник научных трудов XII Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (с международным участием). Саратов: Издательство "Саратовский источник". – 2018. – С. 43-45.

18. Бирюкова Е.А., Тумский Р.С., Аниськов А.А., Клочкова И.Н. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов в ряду сопряжённых диенонов // Межвузовский сборник научных трудов XII Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (с международным участием). Саратов: Издательство "Саратовский источник". – 2018. – С. 25-27.

19. Клочкова И.Н., Тумский Р.С., Устинова Е.Н., Борисова С.В. Регио- и стереонаправленный синтез биологически активных гидроазолов и гидроазинов // Тезисы докладов XXI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Санкт-Петербург, 2019 г. – Т. 5. – С. 312.