

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



Фатыхов Рамиль Фаатович

ПРОИЗВОДНЫЕ *m*-ДИГИДРОКСИБЕНЗОПИРОНОВ И АКРИДОНОВ
КАК НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ АГЕНТЫ В РЕАКЦИЯХ S_N^H

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Екатеринбург – 2020

Работа выполнена на кафедре органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Научные руководители: доктор химических наук, профессор, академик РАН
ЧУПАХИН Олег Николаевич
кандидат химических наук
ХАЛЫМБАДЖА Игорь Алексеевич

Официальные оппоненты: **ГУЛЕВСКАЯ Анна Васильевна**,
доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, заведующий кафедрой органической химии химического факультета;
ВАЦАДЗЕ Сергей Зурабович,
доктор химических наук, профессор, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва, заведующий лабораторией №2;
ДЕМИДОВ Олег Петрович,
доктор химических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Новые органические материалы» химико-фармацевтического факультета.

Защита диссертации состоится «18» января 2021 г. в 14:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 02.02.20 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=1731>

Автореферат разослан « » _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

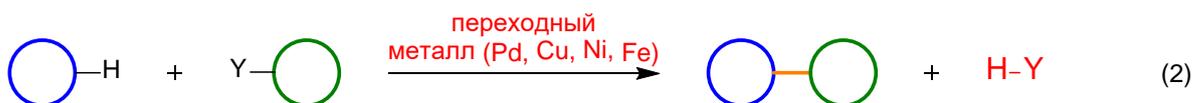
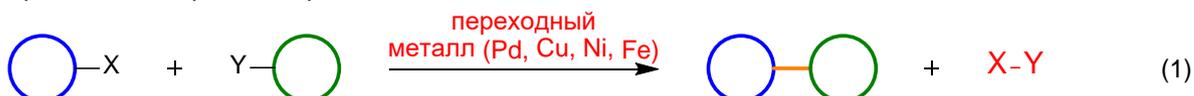
Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Реакции создания новых углерод-углеродных связей всегда привлекали огромный интерес химиков-синтетиков. Традиционно для селективного формирования новой C-C связи используют реакции кросс-сочетания, катализируемые металлами. Успех данного направления органической химии обусловлен возможностью предсказания региоселективности процесса, поскольку новая связь формируется по активным положениям, которые содержат хорошо уходящие группы в обоих реагентах (Схема 1, уравнение (1)) либо только в одном (Схема 1, уравнение (2)). В настоящий момент предложены высокоэффективные каталитические системы, которые позволяют активировать такие инертные группы как простые и сложные эфиры, карбоновые кислоты и даже гидроксильные группы. С другой стороны, использование предфункционализированных субстратов в реакциях кросс-сочетания обычно требует дополнительного введения вспомогательной группы (галоген, псевдогалоген, металл), которая после протекания реакции превращается в стехиометрическое количество отходов. Также среди недостатков данных процессов можно выделить высокую стоимость катализаторов и их токсичность, а также необходимость очистки готового продукта от примесей переходного металла. Все перечисленное, в конечном итоге усложняет и удорожает синтез, а также создает излишнюю нагрузку на окружающую среду.

Традиционные реакции кросс-сочетания



X, Y = Me, Hal, Sn(R)₃, BR₂, OTf, ZnHal, MgHal

Кросс-дегидрогенизационное сочетание

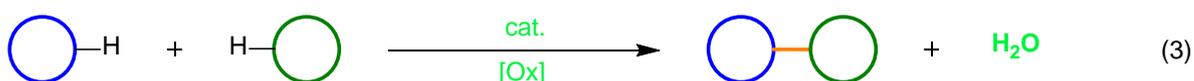
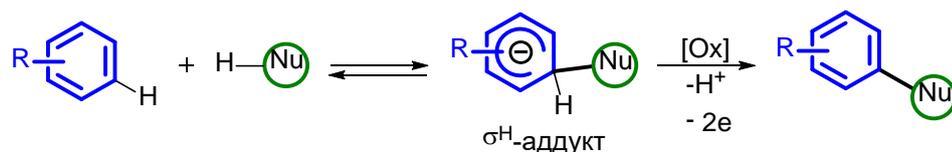


Схема 1

Реакции кросс-дегидрогенизационного сочетания (Схема 1, уравнение (3)) являются одним из наиболее актуальных направлений в органическом синтезе, поскольку позволяют отказаться от использования предфункционализированных реагентов и сократить таким образом количество отходов. Реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H, Схема 2) в ряду π-дефицитных азотсодержащих гетероциклов являются одной из разновидностей кросс-дегидрогенизационного сочетания и протекают как присоединение нуклеофила к электрофилу с образованием так называемого σ^H-аддукта, который в последующем может быть окислен до продукта окислительного сочетания.



R = электроноакцепторная группа

Схема 2

Методология S_N^H в основном развивалась в сторону расширения круга электрофильных агентов, подбора оптимальных условий окисления и окислителя, а также исследования механизма реакции. Однако исследование реакционной способности на различных нуклеофильных агентах сложного строения практически не проводилось. В качестве

ароматических С-нуклеофилов в реакциях S_N^H обычно использовали пиррол, анилин, простые фенолы (фенол, резорцин, пиррогаллол) и их бензоаннелированные аналоги, содержащие один нуклеофильный центр или два центра, существенно различающихся по реакционной способности. С другой стороны, вовлечение в реакции S_N^H природные нуклеофильные системы как *m*-дигидроксикумарины, хромоны, ксантоны и акридоны, содержащих в структуре несколько нуклеофильных центров, близких по реакционной способности, ставит вопрос не только о возможности протекания реакций кросс-сочетания, но и региоселективности возможного процесса.

Стоит также отметить, что природные 5,7-дигидроксибензопироны обладают широким спектром биологической активности, среди которой можно выделить противовирусную, антикоагулянтную, противоопухолевую. Например, кверцетин и рутин (полигидроксифлавоны) относятся к группе витамина Р, анизокумарин В и каланолит А, содержащие в своей структуре дигидроксикумариновое кольцо, ингибируют вирус иммунодефицита человека в микромолярном диапазоне. Зачастую природные соединения обладают рядом фармакологических недостатков: низкая биодоступность, токсичность, длительное время выведения из организма. Модификация этих веществ с уже известной активностью позволяет найти не только более активные аналоги, но и улучшить фармакологические свойства вещества. Ярчайшим примером такого метода является синтез ацетилсалициловой кислоты. Дополнительно, прямая модификация бензопириновых систем различными гетероциклами представляет собой эффективную стратегию построения гетероциклических ансамблей.

Настоящая работа посвящена исследованию реакционной способности *m*-дигидроксибензолов, содержащих аннелированное гетерокольцо, в реакциях нуклеофильного замещения водорода.

Цель работы

Целью данной работы изучение нуклеофильных свойств *m*-дигидроксикумаринов в реакциях нуклеофильного замещения водорода, а также исследование применимости реакции S_N^H для сложных природных нуклеофильных систем (хромоны, ксантоны и акридоны). Для достижения цели были определены следующие задачи:

1. Разработка методов С-Н/С-Н сочетания 5,7-дигидрокси- и 5,7-диметоксикумаринов с азинами (*as*- и *s*-триазины, диазины и моноазины).
2. Разработка эффективного подхода к синтезу 2,2-диметилпирано[2,3-*f*]кумарина и исследование его реакционной способности в реакциях нуклеофильного замещения водорода.
3. Исследование реакционной способности родственных соединений: 5,7-дигидроксихромонов, а также 1,3-дигидрокси- и 1,3-диметоксикумаринов и 1-гидрокси-3-метоксиакридоны.

Объекты исследования

Объектами настоящего исследования являются производные 5,7-дигидроксикумаринов, а также родственные соединения, среди которых производные 5,7-дигидроксихромонов, 1,3-дигидроксикумаринов и акридонов, выступающих в качестве нуклеофильного агента. Данные соединения (Рисунок 1) широко представлены в растительном мире и, таким образом, могут рассматриваться как возобновляемое сырье.

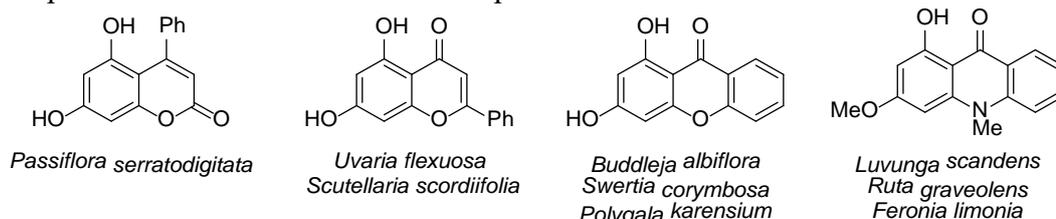


Рисунок 1. Природные представители *m*-дигидроксифенолов с аннелированным гетерокольцом

В качестве π -дефицитных гетероциклов использованы различные диазины (пиримидинового и пиазинового ряда, их аннелированные аналоги) и *as*- и *s*-триазины.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Впервые проведено систематическое исследование нуклеофильной способности 5,7-дигидрокси- и 5,7-диметоксикумаринов в S_N^H реакциях с π -дефицитными азотсодержащими гетероциклами (ди- и триазинами). Было показано, что данные кумарины региоселективно атакуют азин исключительно С8 положением кумариновой системы. Получены широкие ряды производных кумаринов, содержащих пиримидиновый, хиноксалиновый, птеридиновый и триазиновый фрагменты.

Разработан простой и эффективный метод синтеза 2,2-диметилпиранокумарина – важного полупродукта в синтезе каланолида А, природного тетрациклического ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ. Проведены первичные исследования реакционной способности пиранокумарина в реакциях сочетания с триазинами и диазинами. Было показано, что в зависимости от условий реакция может останавливаться на образовании одной новой С-С связи (С-Н/С-Н сочетание) либо протекать дальше с образованием дополнительной С-О связи с участием фенольного гидроксила.

Показано, что подходы, разработанные для 5,7-дигидроксикумаринов, при некоторой адаптации, могут с успехом применяться для изомерных 5,7-дигидроксихромонов. Было показано, что в зависимости от реакционных условий взаимодействие 5,7-дигидроксихромонов с триазинами может приводить к образованию либо изомера С6, либо изомера С8 хромоновой системы, либо к их смеси.

Кроме того, применимость разработанных подходов продемонстрирована для соединений, содержащих дополнительный аннелированный бензольный цикл – 1,3-диметоксиксантона и 1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридона, которые вступают в реакцию S_N^H исключительно положением С4 и С2 соответственно. С другой стороны, 1,3-дигидроксиксантон образует смесь С2 и С4 изомеров с азинами с соотношением 15:85 соответственно.

Продемонстрировано, что продукты сочетания 1,2,4-триазинов с кумаринами и акридонами подвергаются трансформации в пиридины при взаимодействии с норборнадиеном, что является эффективным методом синтеза пиридинил содержащих кумаринов и акридонов.

Практическая значимость работы

Разработаны простые и эффективные методы окислительного сочетания азаетероциклов с производными *m*-дигидрокси-бензопиранов, ксантонов и акридонов. Синтезированы библиотеки новых соединений, у которых была проведена первичная оценка (*in vitro*) ингибирующей активности в отношении молекулярных шаперонов¹, в частности, белка теплового шока HS, ацетилхолинэстеразы (АХЭ), бутилхолинэстеразы (БХЭ) и карбоксилэстеразы (КЭ)², а также трех опухолевых линий человека¹. Среди исследованных соединений, кумарины, содержащие в своей структуре диазиновый фрагмент, показали умеренную противоопухолевую активность.

Предложен подход к синтезу 2,2-диметилпиранокумарина – промежуточного продукта на пути к природному анти-ВИЧ препарату каланолид А – посредством селективного введения защитной группы в *m*-дигидроксикумарин фрагмента никотиновой кислоты с последующим аннелированием 2,2-диметилпиранового кольца и удалением защитной группы.

Синтезированные новые соединения 2,2'-бипиридинового ряда, содержащие в своей структуре кумариновый фрагмент, представляют интерес в дизайне новых лигандов для хелатирования катионов металлов.

Методология и методы научного исследования

При выполнении исследований за основу бралась методология нуклеофильного замещения водорода в ряду электрон-акцепторных азаетероциклов, а также применялся набор общепринятых методов синтеза, выделения и очистки веществ. Все новые соединения были охарактеризованы данными элементного анализа, одномерной спектроскопией ядерного

¹ Исследования активности в отношении опухолевых линий человека и молекулярных шаперонов проведены в институте Цитологии РАН, г. Санкт-Петербург.

² Исследования активности в отношении АХЭ, БХЭ и КЭ проведены в институте Физиологически активных веществ РАН, г. Черноголовка.

магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{19}F , а также двумерных корреляций ^1H - ^{13}C НМВС и HSQC, ИК-спектроскопией и данными рентгеноструктурного анализа (РСА).

Положения, выносимые на защиту

1. Исследование реакционной способности производных 5,7-дигидроксикумаринов в качестве нуклеофильных агентов в реакции нуклеофильного замещения водорода.
2. Исследование реакционной способности производных *m*-дигидрокси-хромонов, ксантонов и акридонов в реакциях нуклеофильного замещения водорода.
3. Масштабируемый синтез 2,2-диметилпирано[2,3-*f*]кумарина.
4. Исследование реакционной способности 2,2-диметилпирано[2,3-*f*]кумарина в качестве нуклеофильного агента.

Достоверность полученных результатов обеспечена применением современных методов исследования и воспроизводимостью результатов. Анализ структур полученных соединений осуществлялся на современном сертифицированном оборудовании в центрах коллективного пользования УрФУ и института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН.

Апробация результатов

Основные результаты работы представлены на 9 всероссийских и международных конференциях, среди которых международная конференция «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» (Санкт-Петербург, 2015 г.), XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016 г.), XXVI Всероссийская конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2016 г.), «Байкальские чтения по органической химии» (Иркутск, 2017 г.), V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018 г.).

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования изложено в 5 статьях в журналах, индексируемых библиографическими базами *Scopus* и *Web of Science*, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ; 10 тезисах международных и всероссийских конференций.

Благодарность

Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность коллективу кафедры органической и биомолекулярной химии, ХТИ, УрФУ, в частности, научному руководителю академику, проф. О.Н. Чупахину и к.х.н., м.н.с. И.А. Халымбаджа за научное руководство и неоценимую помощь в проведении исследований и подготовке работы, д.х.н., проф. Г.В. Зырянову, д.х.н., м.н.с. Д.С. Копчуку, д.х.н. В.Г. Карцеву и к.х.н., доценту С.Л. Дееву за постоянное внимание и помощь в работе; к.х.н., м.н.с. А.В. Щепочкину за проведение циклической вольтамперометрии; сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов в составе ЦКП УрФУ (зав. лаб. к.х.н. О.С. Ельцов) за проведение экспериментов ЯМР, а также группе рентгеноструктурного анализа при ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН Центра коллективного пользования УрО РАН "Спектроскопия и анализ органических соединений" (руководитель группы, к.х.н. П.А. Слепухин) за проведение рентгеноструктурного анализа.

Работа выполнена в при финансовой поддержке Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, № FEUZ-2020-0058», Российского научного фонда, проект № 18-13-00365, а также гранта Совета Президента РФ по грантам НШ-2700.2020.3.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Кросс-дегидрогенизационное сочетание производных фенола с гетероциклическими соединениями

В литературном обзоре преимущественно рассмотрены методы окислительного С-Н/С-Н сочетания производных фенола с гетарилами, проводимые на бор-допированном алмазном электроде, реакции нуклеофильного замещения водорода в азинах, в которых фенол выступает в качестве нуклеофила, а также реакции окислительного сочетания, протекающие при катализе переходными металлами или их отсутствии, например, катализ гипервалентным йодом.

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Нуклеофильное замещение водорода в азинах под действием гидроксикумаринов

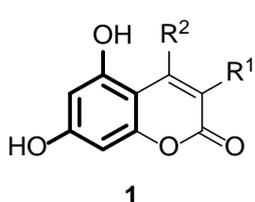
2.1.1 Нуклеофильное замещение под действием 5,7-дигидроксикумаринов

Из литературы известно, что фенолы, в частности, резорцин (1,3-дигидроксibenзол), способны вступать в реакции нуклеофильного замещения водорода в качестве нуклеофила в кислых условиях. Хотя 5,7-дигидроксикумарин формально содержит в своей структуре резорциновый фрагмент, фактически их реакционная способность может отличаться от резорцина. Например, в присутствии сильных кислот кумарины образуют пирильные соли, что может существенно снижать нуклеофильный характер аннелированного бензольного кольца.

Поскольку окислительный потенциал считается экспериментальным критерием нуклеофильности, то для оценки этого показателя в ряду 5,7-дигидроксикумаринов **1a-e** мы использовали метод циклической вольтамперометрии³. Данные, представленные в Таблице 1, демонстрируют, что окислительный потенциал кумаринов **1a-e**⁴ в кислых условиях (рН≈2) значительно снижается, в то время как потенциал резорцина практически не зависит от рН среды. Исходя из этих данных можно заключить, что в кислой среде дигидроксикумарины будут менее активны как нуклеофилы по сравнению с резорцином.

Таблица 1 – Окислительный потенциал кумаринов **1a-e** и резорцина в нейтральных^a и кислотных условиях^b.

Соединение	R ¹	R ²	E _{1/2} ^a	E _{1/2} ^b
Резорцин	-	-	1.06	1.09
1a	H	Me	1.07	1.29
1b	H	Ph	1.12	1.29
1c	Bn	Me	1.02	1.19
1d	(CH ₂) ₃		1.00	1.15
1e	(CH ₂) ₄		0.99	1.17



^aРаствор ацетонитрила в присутствии 0.1 М Bu₄NBF₄

^bРаствор ацетонитрила в присутствии 0.1 М Bu₄NBF₄ и 0.1 М TfOH

В качестве модельной реакции было выбрано взаимодействие 5,7-дигидроксикумарина **1a** с 3-метилтио-1,2,4-триазином **2a** из-за высокой реакционной способности последнего. Был проведен ряд экспериментов по оптимизации реакционных условий в присутствии различных кислот Льюиса. Было найдено, что наилучший результат (78%) достигается в присутствии эфира трехфтористого бора (8 экв.) при кипячении в метаноле (Таблица 2, №9).

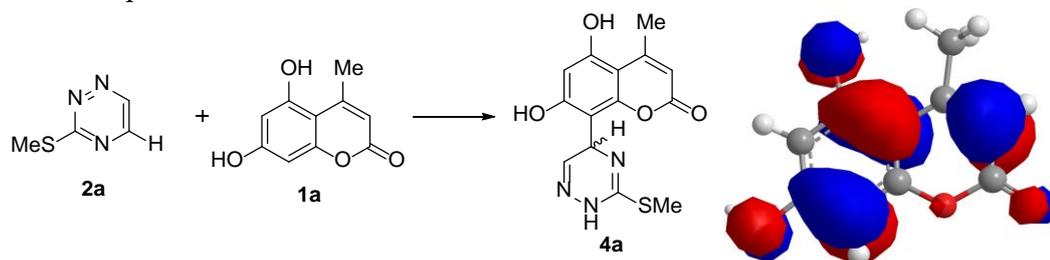
В ходе реакции образуются стабильный σ^H-аддукт **4a** посредством региоселективного нуклеофильного присоединения положением С8 кумариновой системы к триазиному **2a**, что подтверждается методами ЯМР спектроскопии. Стоит отметить, что образование региоизомерных С6 продуктов нами не наблюдалось, что также согласуется с расчетом

³ Циклическая вольтамперометрия соединений **1a-e** была проведена к.х.н., м.н.с. А.В. Щепочкиным (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург).

⁴ Образцы исходных соединений **1a-e** предоставлены д.х.н. В.Г. Карцевым (ИнтерБиоСкрин, г. Черноголовка).

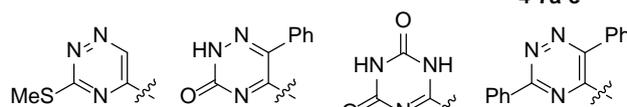
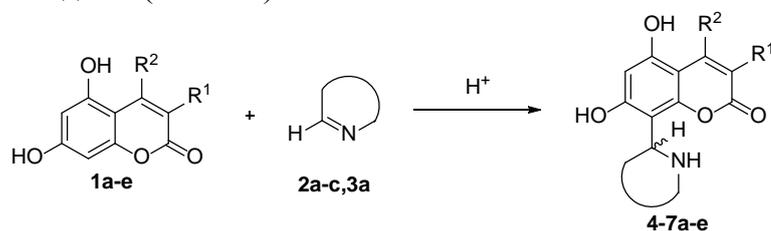
электронной плотности ВЗМО⁵ исходного 5,7-дигидроксикумарина. Как видно из Таблицы 2, основной вклад в образование ВЗМО вносит атом углерода С8 кумариновой системы.

Таблица 2 – Оптимизация условий реакции сочетания 5,7-дигидроксикумарина **1a** с 3-метилтио-1,2,4-триазином **2a**



№	Кислота, растворитель	Темп., °С	Время, ч	Выход 4a , %
1	CF ₃ CO ₂ H	25	12	31
2	CF ₃ CO ₂ H	T _{кип}	4	68
3	MeCO ₂ H	T _{кип}	24	-
4	HClO ₄ (2 экв), CH ₃ CO ₂ H	25	4	-
5	MeSO ₃ H (1 экв), CH ₃ CO ₂ H	25	4	-
6	MeSO ₃ H (2 экв), CH ₃ CO ₂ H	25	4	40
7	MeO ₃ H (3 экв), CH ₃ CO ₂ H	25	4	69
8	BF ₃ OEt ₂ (3 экв), MeOH	T _{кип}	4	38
9	BF ₃ OEt ₂ (8 экв), MeOH	T _{кип}	4	78
10	BF ₃ OEt ₂ (8 экв), MeOH	25	6	25

Мы установили, что в данную реакцию вступают и другие 5,7-дигидроксикумарины и триазины, включая триазины, с образованием σ^H-аддуктов **4a-e**, **5a-e**, **6a-e** и **7a-e** с выходами от хороших до превосходных (Схема 3).



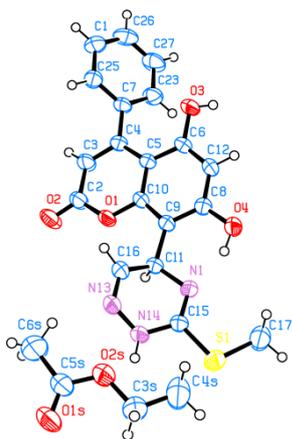
R ¹	R ²	4a-e (из 2a) ^a	5a-e (из 2b) ^a	6a-e (из 2c) ^b	7a-e (из 3a) ^c
a	H Me	78	85	55	90
b	H Ph	71	93	61	83
c	Bn Me	83	79	64	92
d	(CH ₂) ₃	97	67	55	87
e	(CH ₂) ₄	86	69	52	88

Условия реакции: ^aBF₃·OEt₂, MeOH, T_{кип}, 4 ч; ^bCF₃CO₂H:CHCl₃=1:1, T_{кип}, 4 ч; ^cMeSO₃H, MeCO₂H, 25 °С, 4 ч

Схема 3

Взаимодействие кумаринов **1a-e** с 3-метилтио-1,2,4-триазином **2a** при кипячении в метаноле в присутствии эфира трехфтористого бора в течение 4 часов привело к продуктам **4a-e** с выходами 71–97%. Образование 1,4-дигидротриазиновых производных **4** подтверждено на основании РСА соединения **4b**. Кристалл для анализа, полученный в виде сольвата с этилацетатом, был выращен при медленном упаривании раствора этилацетат/гексан.

⁵ Здесь и далее квантово-химические расчеты выполнены с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP и базисных наборов 6-31G* при помощи ПО GAMESS



4b

В аналогичных условиях реагирует и 6-фенил-1,2,4-триазин-3(2*H*)-он **2b** с образованием соединений **5a-e** с выходами 67–93%. Из-за низкой растворимости 1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **2c** в спиртах нам не удалось провести сочетание последнего с кумаринами в подобранных условиях, однако реакция протекает при кипячении в смеси трифторуксусная кислота-хлороформ (1:1) с выходом целевых соединений **6a-e** 52–64%. К сожалению, нам не удалось получить продукты нуклеофильного присоединения кумаринов **1a-e** к 3,6-дифенил-1,2,4-триазину **3a** в присутствии эфира трехфтористого бора, однако было найдено, что σ^H -аддукты **7a-e** образуются при катализе метансульфоновой кислотой в уксусной кислоте при комнатной температуре с выходами от 83 до 92% в виде соответствующих мезитатов, которые выпадали из раствора уксусной кислоты. Для получения ароматических продуктов нуклеофильного замещения водорода мы провели окисление σ^H -аддуктов 1,2,4-триазинов **4a-e** под действием *n*-хлоранила (TCQ) в уксусной кислоте с образованием соединений **8a-e** с выходами от 50 до 67% (Схема 4).

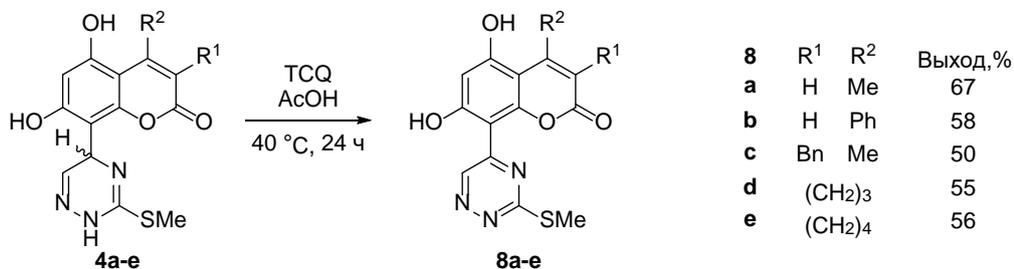


Схема 4

Все попытки ароматизировать аддукты **5-7a-e** в присутствии таких окислителей, как TCQ, 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бенхинон (DDQ), свежеприготовленный оксид марганца (IV), гексацианоферрат (III) калия, не увенчались успехом. Из реакции выделялись либо исходные соединения, либо продукты олигомеризации и разложения. Вероятнее всего, такие процессы наблюдались по причине высокой стабильности σ^H -аддуктов, которые в большинстве случаев содержат фрагмент мочевины, а также наличия резорцинового фрагмента, который может подвергаться окислению с образованием различных хиноновых соединений.

Условия кислотного катализа были также применены при взаимодействии кумаринов **1** с менее электроноакцепторными азагетероциклами. Мы установили, что кипячение 2-аминопиримидина **9a** с 5,7-дигидроксикумаринами **1** в метаноле в присутствии эфира трехфтористого бора не останавливается на стадии образования σ^H -аддукта, а протекает дальше с циклизацией с участием фенольного гидроксила, приводя к продуктам **10a-e**, содержащим оксадиазациниевое кольцо, с выходами 57–98% (Схема 5).

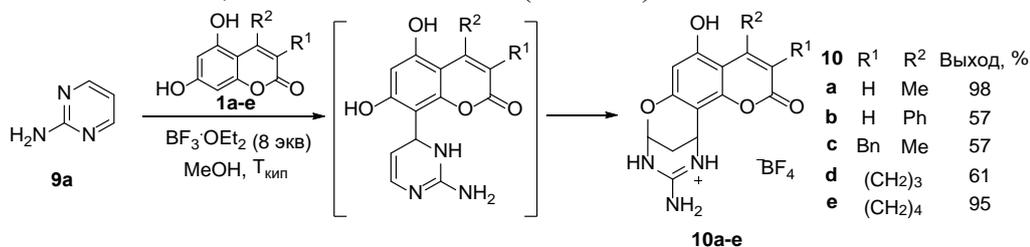


Схема 5

Это подтверждается наличием мультиплета интенсивностью в два протона в сильной области ¹H ЯМР спектра. Стоит также отметить, что соединения **10** выделяются в солевой форме. Для установления типа противоиона был записан спектр ЯМР ¹⁹F. В спектре ¹⁹F ЯМР соединений при –148.1 и –148.3 м.д. регистрируются два синглета с отношением интегральных интенсивностей 1:4. Данный факт позволяет сделать однозначный вывод, что противоионом

является анион тетрафторбората, что хорошо согласуется с литературными данными. Наличие двух сигналов в спектре ^{19}F объясняется тем, что элемент бор представлен в природе двумя устойчивыми изотопами – ^{10}B и ^{11}B , которые входят в состав бора с концентрациями 19 и 81 атомных % соответственно ($^{10}\text{B}:^{11}\text{B}\approx 1:4$).

Взаимодействие триазоло- и тетразолопиримидинов **9b** и **9c** с кумаринами **1a-e** при кипячении в метаноле с $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ также приводит к оксадиазациновым продуктам **11a-e** и **12a-e** с выходами 46–54% и 40-56% соответственно (Схема 6). Для того чтобы полностью исключить образование изомерных соединений **13** и **14**, мы провели РСА соединения **11b**, который подтвердил предположение о строении продуктов **11** и **12**.

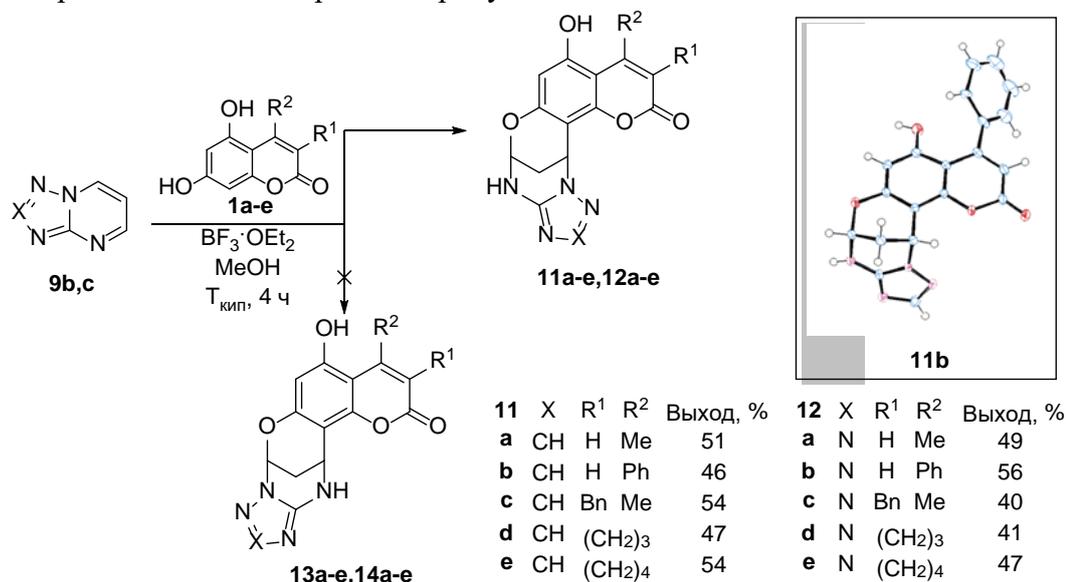


Схема 6

При использовании в реакциях с 5,7-дигидрокумаринами пиразина, даже с акцепторными заместителями, такими как циано- или карбоксамид, продукты присоединения получить не удалось. Однако, в отличие от пиразина, его аннелированные аналоги давали продукты $\text{S}_\text{N}^\text{H}$. Так было найдено, что 7-нитрохиноксалин-2(1H)-он **15a** реагирует с кумаринами **1a-e** в аналогичных условиях (Схема 7, процедура А) с образованием σ^H -аддуктов **16a-e** с выходом от 70 до 93%. Последующие окисление ТСQ в диметилформамиде (ДМФА) при 60 °С (Схема 7, процедура В) привело к продуктам нуклеофильного замещения водорода **17a-e** с выходами 46–61%. Стоит отметить, что взаимодействие хиноксалин-2(1H)-она **15a** с кумаринами **1** можно осуществить *one pot* в уксусной кислоте в присутствии хлорной кислоты и DDQ в качестве окислителя (Схема 7, процедура С). Выход продуктов **17a-d** составил 57–87%.

Продуктов взаимодействия незамещенного хиноксалин-2(1H)-она **15b** с кумаринами **1a-e** при катализе $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ не обнаружено, однако было найдено, что реакция протекает гладко в растворе трифторуксусной кислоты при комнатной температуре (Схема 7, процедура D) с образованием продуктов окислительного сочетания **19a-e** с выходами от 48 до 65%. Интересно отметить, что все попытки выделить σ^H -аддукты **18a-e** не увенчались успехом. Такое отличие в химическом поведении хиноксалона и 7-нитрохиноксалона, вероятно, связано с различной стабильностью соответствующих σ^H -аддуктов: очевидно, что электроноакцепторная нитрогруппа стабилизирует соединения **16a-e**, делая возможным выделение их в чистом виде. С другой стороны, отсутствие стабилизирующей группы в соединениях **18a-e** приводит к их легкому окислению кислородом воздуха или за счет взаимодействия с непрореагировавшим хиноксалонам, используемым в избытке.

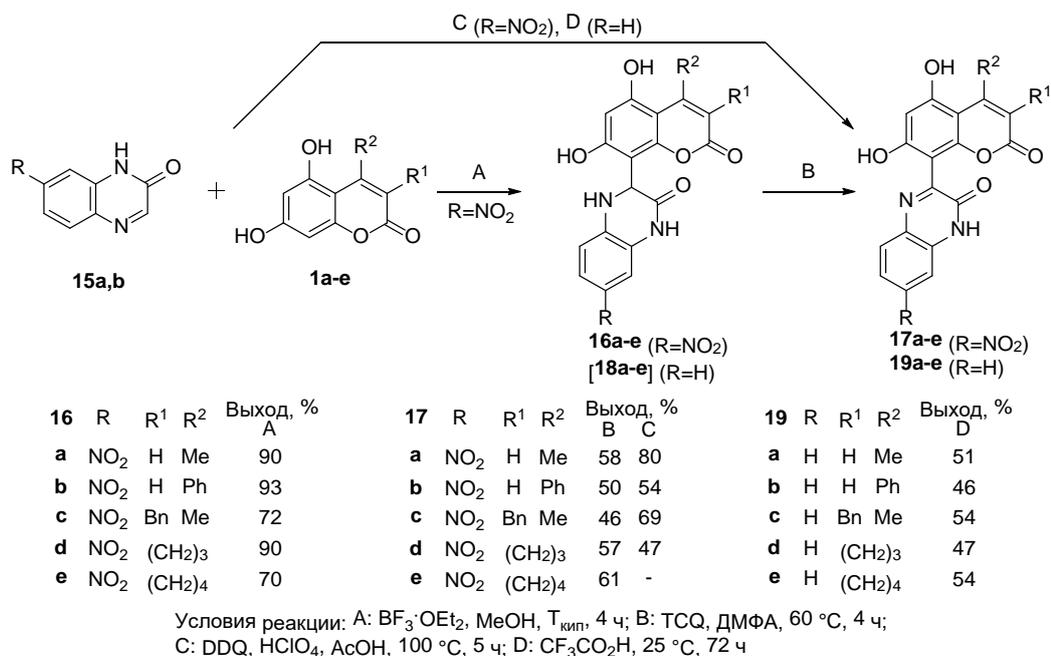


Схема 7

Взаимодействие кумаринов **1** с азааналогами хиноксалин-2(1*H*)-она, в частности, птеридин-4,6-(1*H*,5*H*)-дионом **20a**, в трифторуксусной кислоте также привело к продуктам нуклеофильного присоединения кумарина по двойной связи C=N пиазинонового кольца **21a-f** с выходом 62–94%. Окисление полученных аддуктов **21a-f** хлоранилом в диметилсульфоксиде при 50 °С позволило получить продукты S^H **22a-f** с выходом 51–67%. Сочетание кумаринов **1** с птеридин-4(1*H*)-он **20b** в аналогичных условиях в одну стадию привело к продуктам **24a-f** с выходом от 39 до 49%.

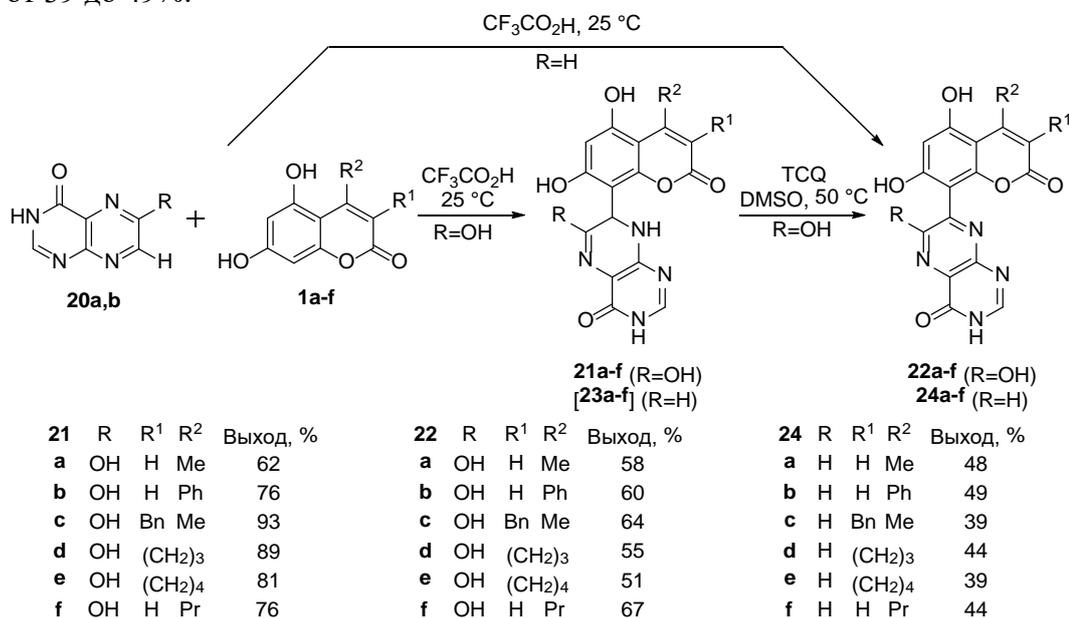


Схема 8

Стоит отметить, что в отношении некоторых соединений была проведена первичная оценка ингибирующей активности опухолевых линий человека, молекулярных шаперонов, в частности белка теплового шока Hsp70, и АХЭ, БХЭ и КЭ. Среди исследованных соединений лишь **10a** и **16d** продемонстрировали умеренную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток.

Таким образом, мы показали возможность использования 5,7-дигидрокумаринов в качестве нуклеофильного агента в реакциях сочетания с электроакцепторными азагетероциклическими соединениями (ди- и триазидами). Стоит отметить, что наименее

электрофильные азины (пиридин и его бензаннелированные аналоги, включая акридин) в реакцию с 5,7-дигидроксикумарином не вступают.

2.1.2 Нуклеофильное замещение водорода под действием 5,7-диметоксикумаринов⁶

Мы предположили, что замена протонов гидроксильных групп на метильные группы позволит решить проблему последующего окисления аддуктов, а также повысит растворимость исходных кумаринов **1** в большинстве органических растворителей. Метилирование свободных гидроксильных групп проведено по стандартной процедуре: при кипячении в ацетоне исходных кумаринов **1** под действием диметилсульфата в присутствии карбоната калия.

Было найдено, что 5,7-диметоксикумарины **1'a-c,e,f** легко вступают в реакцию нуклеофильного замещения водорода в 3,6-дизамещенных 1,2,4-триазилах **3a-e**⁷ при катализе 3 эквивалентами метансульфоновой кислоты в дихлорметане (ДХМ) при комнатной температуре в течение 8 часов с образованием стабильных σ^H -аддуктов **25-29a-c,e,25f**, которые использовались на следующей стадии окисления без предварительной очистки. Отметим, что уменьшение количества катализатора приводит к значительному замедлению реакции и снижению выхода целевого соединения. В частности, при использовании 1 эквивалента катализатора из реакционной смеси выпадает осадок – мезилатная соль исходного триазина **3**.

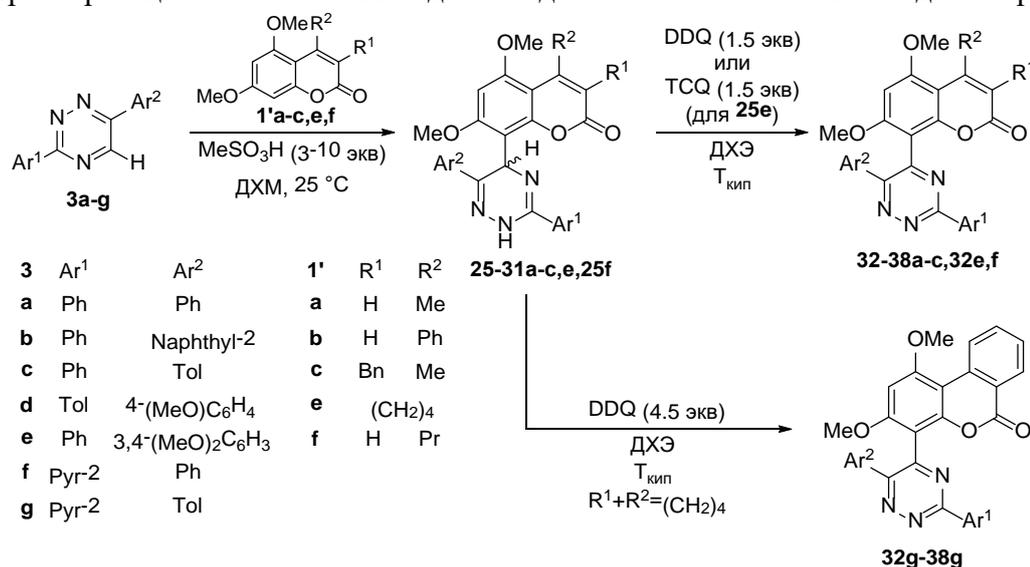
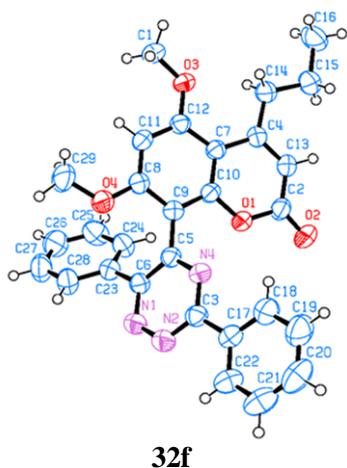


Схема 9

Окисление аддуктов **25-29a-c,f** осуществлено при кипячении в 1,2-дихлорэтане (ДХЭ) под действием 1.5 эквивалентов DDQ с образованием продуктов окислительного сочетания **32-38a-c,32f** с выходами в расчете на исходный кумарин **1'** 56–87%. Структура полученных соединений однозначно определена при помощи ЯМР и РСА.

Однако при окислении соединения **25-29e** (Схема 7, R¹+R²=(CH₂)₄) в аналогичных условиях образуется трудно разделяемая смесь продуктов. Мы предположили, что образование данной смеси связано с окислением циклогексенильного фрагмента. В результате было установлено, что увеличение количества окислителя до 4,5 эквивалентов позволяет восстановить ароматичность не только 1,2,4-триазинового кольца, но и бензоанелированного с хорошим выходом (соединения **32g-36g**).



⁶ Работа над разделом выполнена совместно с группой под руководством д.х.н. Д.С. Копчука (ХТИ, Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург).

⁷ Образцы исходных триазинов **3b-e** предоставлены д.х.н. Д.С. Копчуком (ХТИ, Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург)

С другой стороны, окисление аддукта **25e** под действием хлоранила вместо DDQ позволяет селективно окислить только одну σ -связь в 1,2,4-триазиновом кольце с получением продукта **32e** ($R^1+R^2=(CH_2)_4$, Схема 9) с хорошим выходом.

Введение 6-арил-замещенных 3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазинов **3f,g** в реакцию сочетания с 5,7-диметоксикумаринами, катализируемую 3 эквивалентами $MeSO_3H$, привело к образованию ожидаемых σ^H -аддуктов **30,31** с низким выходом. В реакционной смеси при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ) наблюдалась смесь исходных компонентов. Мы предположили, что дополнительный атом азота в структуре 1,2,4-триазинов **3f,g** также подвергается протонированию кислотой, что приводит к снижению количества свободной кислоты и, как следствие, к снижению скорости реакции образования продукта присоединения. В соответствии с этим предположением, было найдено, что увеличение количества метансульфоновой кислоты до 10 эквивалентов на стадии нуклеофильного присоединения позволило получить S_N^H продукты **37** и **38** (Схема 9) с выходом 54–70% по двум стадиям. Структуры и выходы продуктов окислительного сочетания **32-38** представлены на Рисунке 3.

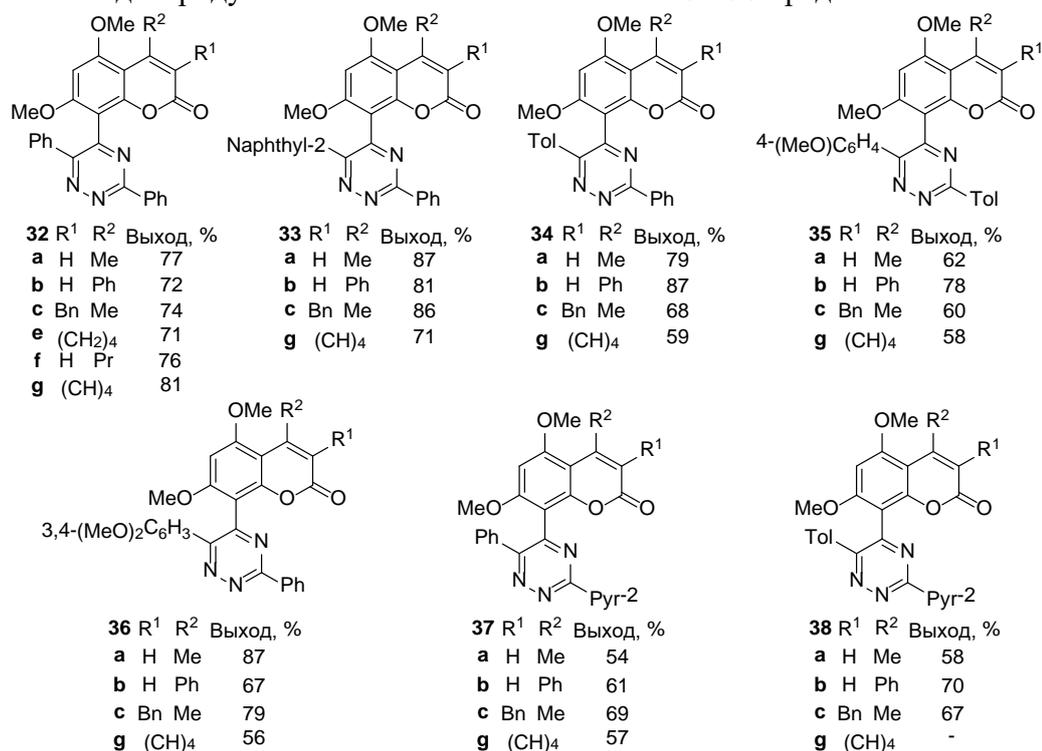


Рисунок 3. Структуры и выходы соединений **32-38**

К сожалению, соединение **38g** по вышеописанному методу (Схема 9) нам выделить не удалось. С другой стороны, использование 1,3-диметокси-6*H*-бензо[*c*]кумарина **1'g** в реакции сочетания с 1,2,4-триазином **3g** в стандартных условиях (10 экв. $MeSO_3H$, ДХМ и затем 1.5 экв. DDQ, ДХЭ) позволило получить продукт окислительного сочетания **38g** с выходом 55%.

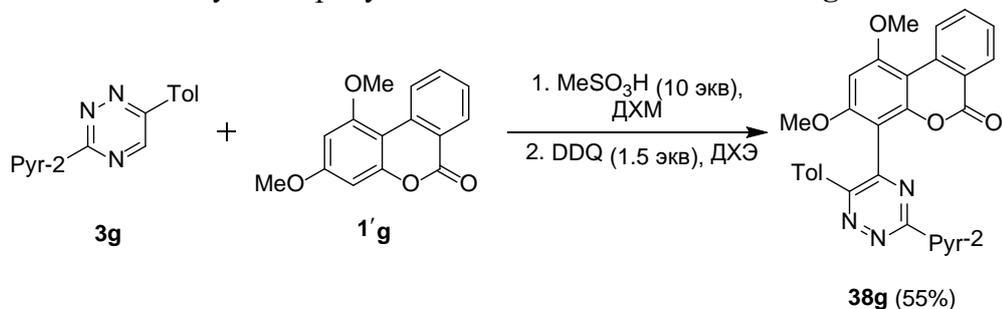


Схема 10

Стоит отметить, что пиридин и его бензаннелированные аналоги оказались не активны в реакциях прямого сочетания и с 5,7-диметоксикумаринами **1'**. Однако применение последовательности реакции Дильса-Альдера–*ретро*-Дильса-Альдера с норборнадиеном

(пиридиновый синтез Богера) позволило нам эффективно синтезировать кумарины, содержащие пиридиновый фрагмент. Было найдено, что взаимодействие соединений **32a-c, 38a,b** с 2,5-норборнадиеном в 1,2-дихлорбензоле в автоклаве при 215 °С приводит к соответствующим пиридинам с выходами 77–80% (Схема 11). Доказательством образования пиридинового ядра служит появление в спектре ¹Н ЯМР двух характеристических сигналов в области 7.5–7.7 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 8 Гц.

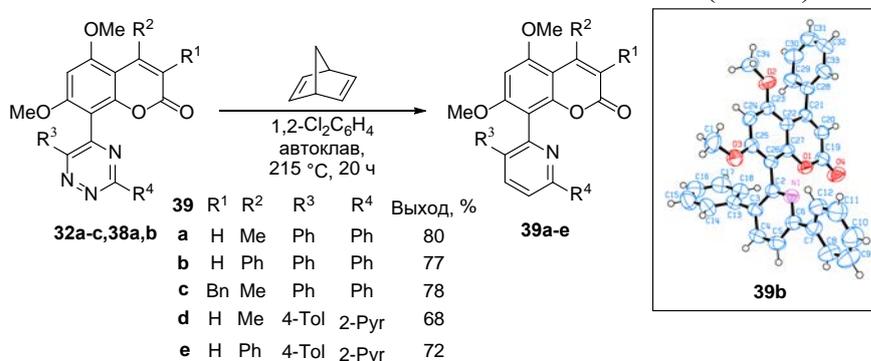


Схема 11

Таким образом, мы продемонстрировали, что 5,7-диметоксикумарины **1'**, благодаря своей повышенной растворимости, по сравнению с исходными дигидроксипроизводными **1** участвуют в реакциях S_N^H с 3,6-дизамещенными 1,2,4-триазидами, давая новые тризамещенные производные. Кроме того, замена гидроксильных групп на метоксигруппы делает кумариновый цикл более устойчивым к окислению и позволяет легко трансформировать промежуточные σ-аддукты в продукты S_N^H под действием окислителей. С другой стороны, применение нетривиального подхода «от сложного к простому» позволило получить пиридиновые производные кумарина, недоступные по реакции прямого сочетания.

2.2 Нуклеофильное замещение водорода в азидах под действием производных пиранокумаринов, хромонов, ксантонов и акридонов

2.2.1 Синтез азгетероциклических аналогов каланолида А

Каланолид А **40** (Схема 12) – тетрациклический природный кумарин, выделенный из растений рода *Calophyllum*, идентифицированный как селективный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. QSAR исследования⁸ показали, что активность синтетических производных каланолида А чувствительна к модификации кольца D тетрациклической системы. В связи с чем видится перспективным разработать методы введения азгетероциклических фрагментов вместо цикла D каланолида посредством реакций S_N^H с 2,2-диметилпиранокумарином **41** в качестве нуклеофильного агента.

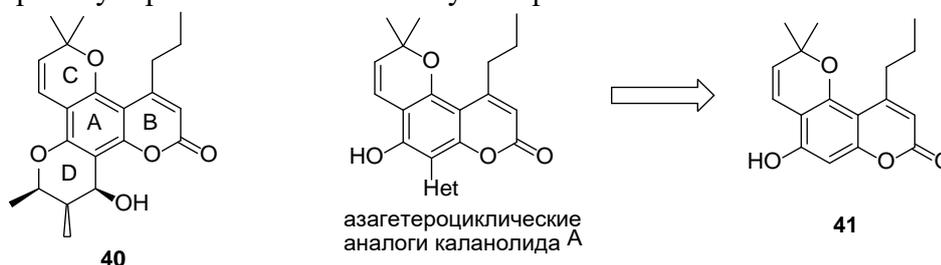


Схема 12

К сожалению, удобного метода получения пиранокумарина **41** не описано. В литературе имеется только один пример⁹ синтеза соединения **41**, заключающийся в исчерпывающем тозилровании гидроксильных групп исходного кумарина с последующим селективным снятием одной защитной группы в присутствии избытка тетрабутиламмоний фторида (ТБАФ). Последующие аннелирование диметилпиранового цикла и удаление второй защитной группы

⁸ G. Liu et al. J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. 1432–1446.

⁹ G. Liu et al. J. Med. Chem. 2014. Vol. 57. 3755–3772.

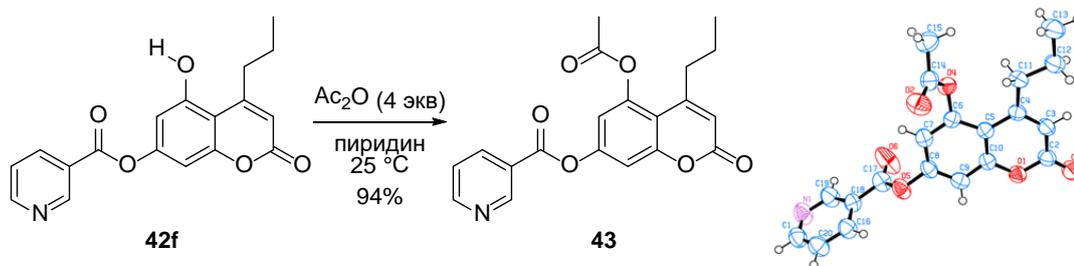


Схема 14

Получение целевого пиранокумарина было осуществлено путем взаимодействия 7-никотиноилоксикумарина **42f** с избытком 1,1-диэтокси-3-метилбут-2-ена при 145 °С. Промежуточный продукт **44** был выделен из реакционной смеси в виде пикрата путем добавления пикриновой кислоты (2,4,6-тринитрофенол, TNP) к реакционному раствору с выходом 50%. Удаление никотиноильной защиты мы провели в присутствии избытка катионита в метаноле при 55 °С, что позволило получить целевой пиранокумарин **41** с практически количественным выходом (Схема 15). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **41** полностью согласуются с литературными данными¹⁰.

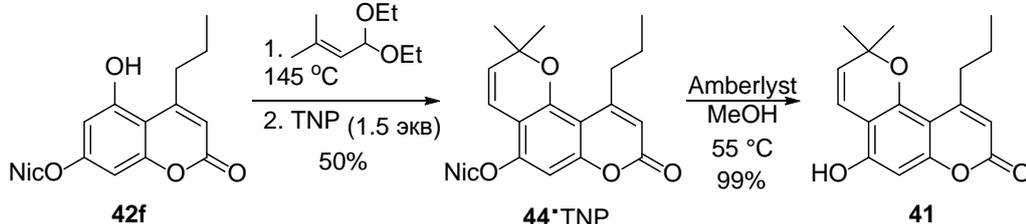


Схема 15

Стоит отметить, что предложенный метод был масштабирован на 10 ммольную загрузку исходного кумарина **1f**, в результате пиранокумарин **41** был получен с общим выходом 37% (1.05 г) по трем стадиям.

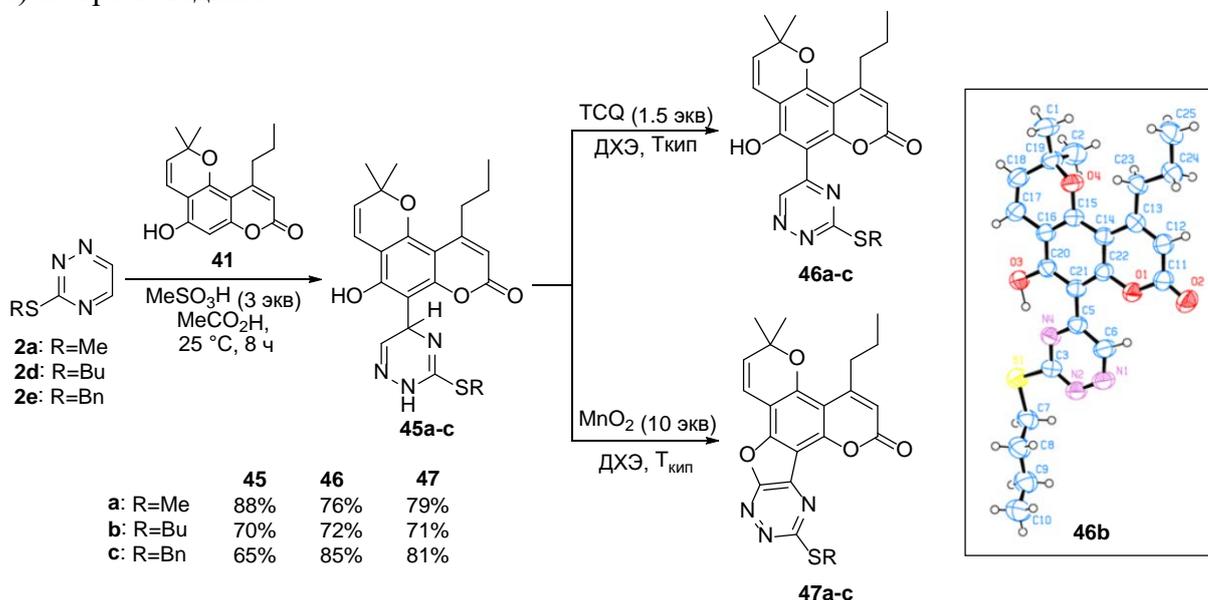


Схема 16

Полученный пиранокумарин **41** мы использовали как нуклеофильный агент в реакции сочетания с 3-алкилтио-1,2,4-триазидами **2a,d,e** в присутствии метансульфоновой кислоты в качестве катализатора в MeCO_2H , выделив стабильные σ^{H} -аддукты **45a-c** с выходом 65–88%. Окисление соединений **45** в присутствии TCQ в ДХЭ при кипячении позволило получить продукт нуклеофильного замещения водорода **46** с выходом до 85% (Схема 16).

¹⁰ G. Liu et al. J. Med. Chem. 2014. Vol. 57. 3755–3772.

Мы обнаружили, что использование в качестве окислителя свежеприготовленного оксида марганца (IV) при кипячении в ДХЭ приводит к неожиданным соединениям **47a-c** с высоким выходом (Схема 16). Стоит отметить, что в реакционной смеси также регистрируются соединения **46a-c** с выходом до 15%. Трансформация продуктов нуклеофильного замещения водорода **46** в соединения **47** под действием MnO_2 не происходит. В связи с этим, можно предположить, что изначально свободная гидроксильная группа атакует триазиновое ядро с последующим окислением и образованием **47**.

2.2.2 Нуклеофильное замещение водорода под действием 5,7-дигидроксифлавонов

Флавоноиды (2-фенилхромоны) – крупнейший класс природных полифенолов, обладающий широким спектром биологической активности, среди которой стоит отметить антибактериальную и антиоксидантную. Отдельные представители, в частности, рутин и кверцетин, относятся к группе витамина Р.

По сравнению с 5,7-дигидроксикумаринами 5,7-дигидроксихромоны намного легче образуют пирилевые соли, что приводит к дополнительному снижению реакционной способности последних. Это предположение согласуется с полученными экспериментальными данными, поскольку продуктов взаимодействия флавоноидов с триазидами и диазидами в вышеописанных условиях ($BF_3 \cdot OEt_2$, MeOH; $MeSO_3H$, $MeCO_2H$) нами не зарегистрировано.

Однако мы обнаружили, что 5,7-дигидроксифлавоны **48a**¹¹ реагирует с 1,2,4-триазином-3-оном **2b** при кипячении в трифторуксусной кислоте в течение 6 часов с образованием продукта нуклеофильного присоединения **49** с умеренным выходом (Схема 17), причем строение полученного σ^H -аддукта подтверждается методами ЯМР.

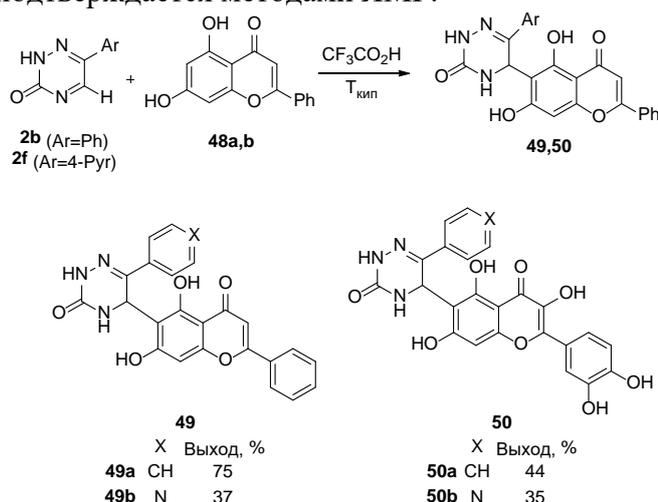


Схема 17

В тоже время, было обнаружено, что проведение взаимодействия хромона **48a** с 1,2,4-триазином **2b** в ацетонитриле при $-20^\circ C$ в присутствии триметилсилiltrифлата (TMSOTf) приводит исключительно к C8 изомеру **49'a** с выходом 35% (Схема 18).

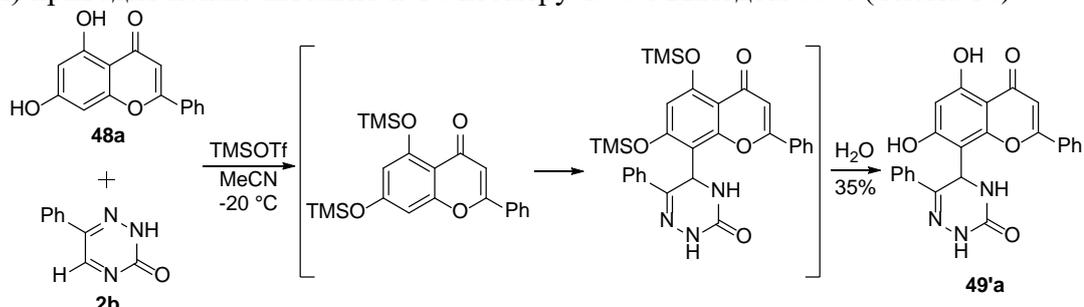


Схема 18

¹¹ Образцы исходных 5,7-дигидроксихромонов **48a,b** предоставлены д.х.н. В.Г. Карцевым (ИнтерБиоСкрин, г. Черноголовка).

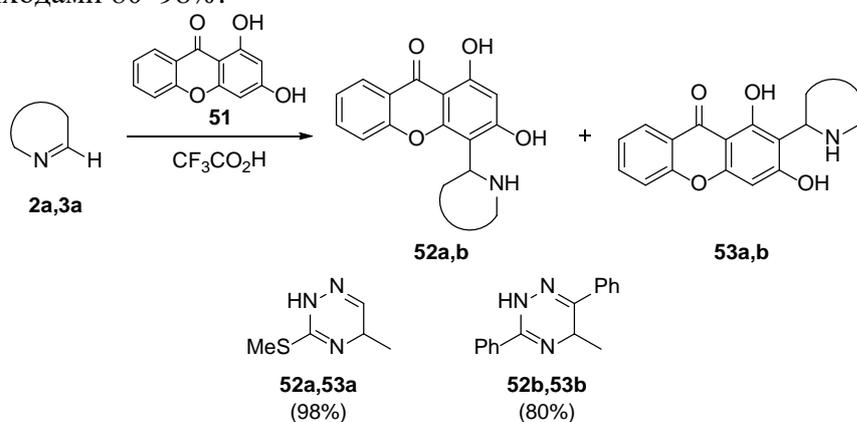
Введение кверцетина (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонон) **48b** в реакцию сочетания с 1,2,4-триазином **2b** в аналогичных условиях (TMSOTf, MeCN, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) не привело к ожидаемому продукту. Из реакционной смеси были выделены исходные соединения, однако при кипячении в трифторуксусной кислоте был выделен аддукт **50a** с выходом 44% (Схема 17). Аналогичная картина наблюдалась и при взаимодействии флавонов **48** с 6-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазин-3(2*H*)-оном **2f** в трифторуксусной кислоте, которое приводило к аддуктам **49b** и **50b**.

К сожалению, нам не удалось окислить соединения **41a,b**, **41'a** и **42a,b** вероятно из-за высокой стабильности полученных аддуктов, содержащих фрагмент мочевины.

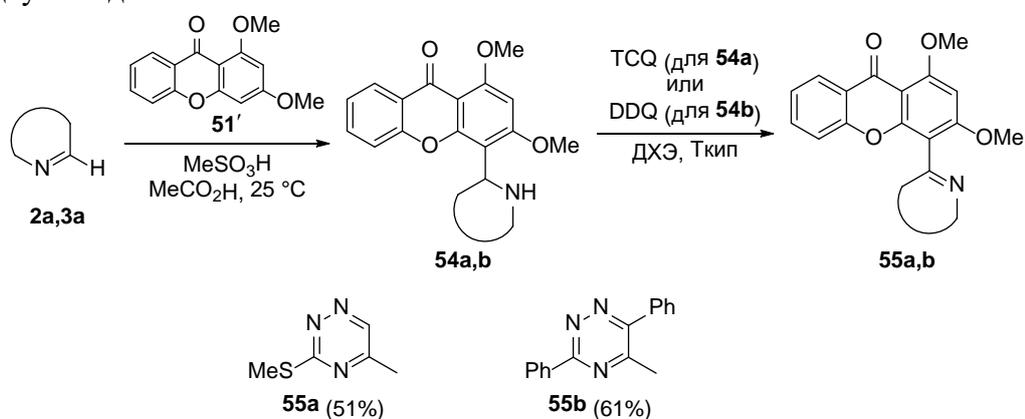
Стоит также отметить, что 5,7-диметоксихромоны были неактивны в реакциях с азинами.

2.2.3 Нуклеофильное замещение водорода под действием 1,3-дигидрокси- и 1,3-диметоксиксантонов

Ксантоны представляют собой класс соединений, имеющих структуру дибензо- γ -пирона, используемых в медицине и сельском хозяйстве. Мы обнаружили, что использование 1,3-дигидрокси-ксантона **51** в реакции сочетания с 1,2,4-триазином **2a** и **3a** в трифторуксусной кислоте также приводит к смеси двух трудноразделимых σ^{H} -аддуктов – продуктов нуклеофильной атаки ксантона **51** положениями C4 и C2 с соотношением C-4:C-2 \approx 85:15 (Схема 19) с общими выходами 80–98%.



В то же время, взаимодействие 1,3-диметоксиксантона **51'** с азинами **2a** и **3a** в присутствии 3 эквивалентов MeSO_3H в уксусной кислоте при комнатной температуре протекает региоселективно с образованием C-4 σ^{H} -аддуктов **54**, которые в последующем окисляются под действием TCQ или DDQ до продуктов нуклеофильного замещения водорода **55** с выходами 51–78% по двум стадиям.



Для того чтобы понять природу региоселективности в вышеописанных процессах мы провели компьютерные расчеты электронной плотности ВЗМО ксантонов **51** и **51'**. Как видно из Рисунка 4, в обоих случаях атом углерода C4 вносит больший вклад в образование ВЗМО, однако в случае 1,3-дигидрокси-ксантона **51** углерод C2 имеет более отрицательный заряд по

сравнению с атомом углерода С4. В связи с чем можно предположить, что в случае ксантона **51'** протекание реакции контролируется орбитальным взаимодействием реагентов, а в случае ксантона **51** – наблюдается конкуренция орбитального и зарядового контроля, что приводит к образованию смеси изомеров.

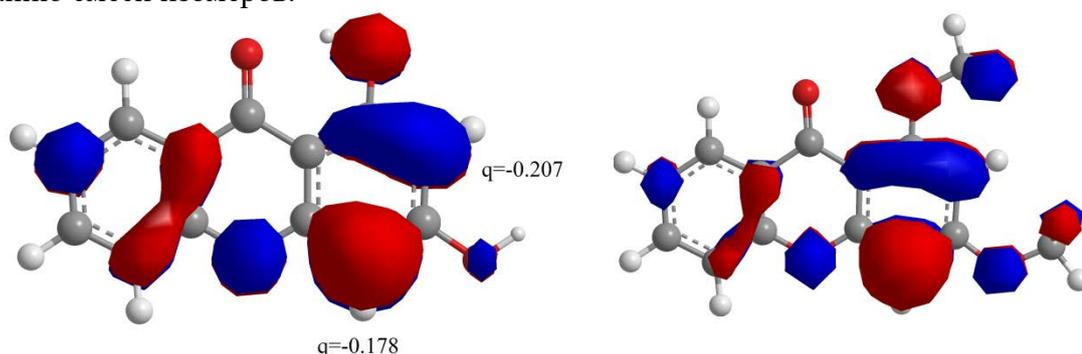
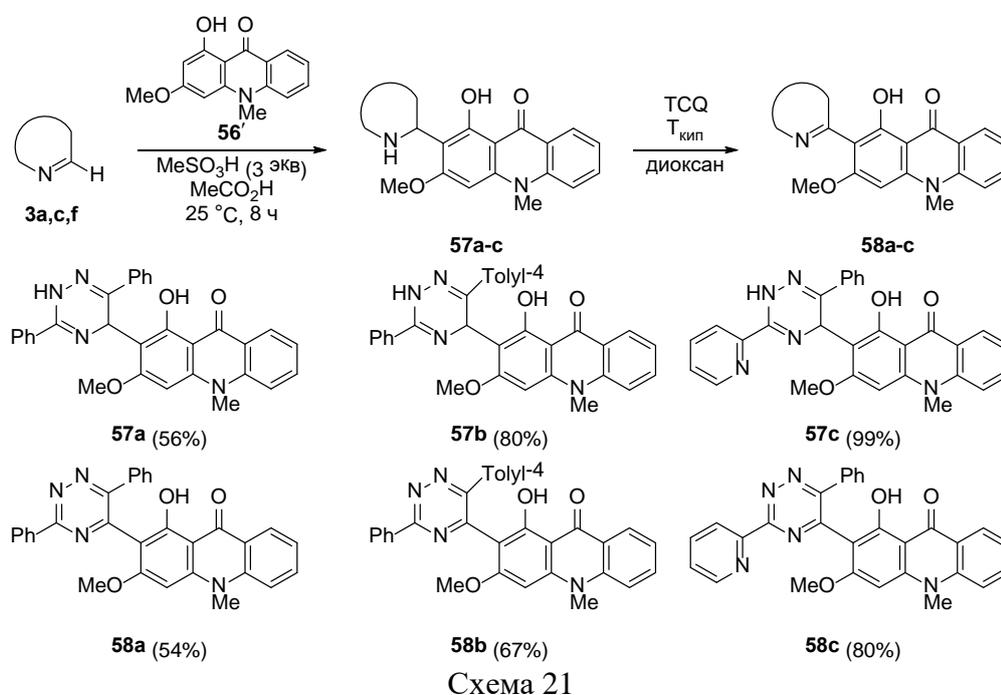


Рисунок 4. Контурные расчетных ВЗМО 1,3-дигидроксиксантона **52** (слева) и 1,3-диметоксиксантона **52'** (справа)

2.2.4 Нуклеофильное замещение водорода под действием 1-гидрокси-3-метоксиакридона¹²

Акридон представляет собой ближайший азааналог ксантоновой системы. Мы обнаружили, что замена кислородного гетероатома в ксантоне на азот (1,3-дигидроксиакридин-9(10*H*)-он **56**) полностью изменяет региоселективность реакций окислительного сочетания с азинами. В частности, 1-гидрокси-3-метокси-10-метилакридин-9(10*H*)-он **56'**, обнаруженный в растениях рода *Rutaceae*, реагирует с 1,2,4-триазинами **3a,c,f** в присутствии метансульфоновой кислоты в уксусной кислоте, давая σ^H -аддукты **57**, которые в последующем подвергаются окислению под действием *n*-хлоранила при кипячении в высококипящих растворителях (диоксан) с образованием продуктов нуклеофильного замещения водорода **58a-d**. Отдельно отметим, что изомерный продукт нами не наблюдался.



¹² Работа над данным разделом осуществлена совместно с группой под руководством д.х.н. Д.С. Копчука (ХТИ, Уральский федеральный университет)

Заключение

Разработаны простые методы введения электроноакцепторного азаетероциклического фрагмента (ди- и триазины) в структуру полифенолов (5,7-дигидроксикумаринов и хромонов, 1,3-дигидроксиантона, 1,3-диметоксиантона и акридола) посредством реакции нуклеофильного замещения водорода. В реакциях нуклеофильного присоединения 5,7-дигидрокси и диметоксикумарины, а также 1,3-диметоксиантон региоселективно атакуют азиновую систему атомом С8 и С4 соответственно. В случае 1,3-дигидроксиакридола – атака происходит исключительно атомом углерода С2.

Использование 1,3-дигидроксиантона и 5,7-дигидроксихромонов в реакциях с азинами приводит к смеси двух изомерных σ^H -аддуктов различного соотношения. Однако в случае 5,7-дигидроксихромонов продемонстрирована возможность региоселективного получения С6 и С8 азиновых производных.

Применение комбинации реакций S_N^H – пиридиновый синтез Богера позволило получить пиридиновые производные кумаринов, включая перспективные соединения бипиридинового ряда.

Предложен масштабируемый подход к синтезу 2,2-диметилпиранокумарина – промежуточного продукта в синтезе каланолида А, природного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ.

Проведены первые исследования реакционной способности 2,2-диметилпиранокумарина в реакциях нуклеофильного замещения водорода в 5,6-бифункциональных 1,2,4-триазилах. Показано, что в зависимости от используемого окислителя реакция может протекать с образованием традиционного продукта S_N^H или с аннелированием фуранового цикла за счет фенольного атома кислорода.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Разработанные простые и эффективные подходы к синтезу азинильных производных 5,7-диоксикумаринов и родственных природных систем могут быть использованы для наработки библиотек соединений с целью поиска биологически активных соединений с заданной активностью. Также ряд новых производных 2,2'-бипиридинов, содержащих кумариновый или акридоновый остаток являются перспективными лигандами для конструирования фотоактивных металлокомплексов. Разработанный масштабируемый метод синтеза 2,2-диметилпиранокумарина позволит в дальнейшем получать разнообразные аналоги каланолида А с анти-ВИЧ активностью.

Основные результаты исследований изложены в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. **Fatykhov, F.R.** Transition-metal-free cross-dehydrogenative coupling of triazines with 5,7-dihydroxycoumarins / I.A. Khalymbadzha, O.N. Chupakhin, **R.F. Fatykhov**, V.N. Charushin, A.V. Schepochkin, V.G. Kartsev // *Synlett*. – 2016. – Vol. 27, Issue 18. – P. 2606–2610. (0.5 п.л. / 0.1 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).
2. **Fatykhov, F.R.** Transition-metal-free C–C coupling of 5,7-dihydroxybenzopyrones with quinoxalones and pteridinones / I.A. Khalymbadzha, **R.F. Fatykhov**, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, T.A. Tseitler, A.D. Sharapov, A.K. Inytina, V.G. Kartsev // *Synthesis*. – 2018. – Vol. 50, Issue 12. – P. 2423–2431. (0.563 п.л. / 0.2 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).
3. **Fatykhov, F.R.** Nucleophilic substitution of hydrogen—the Boger reaction sequence as an approach towards 8-(pyridin-2-yl)coumarins / **R.F. Fatykhov**, M.I. Savchuk, E.S. Starnovskaya, M.V. Bobkina, D.S. Kopychuk, E.V. Nosova, G.V. Zyryanov, I.A. Khalymbadzha, O.N. Chupakhin, V. N. Charushin, V.G. Kartsev // *Mendeleev Commun.* – 2019. – Vol. 29, Issue 3. – P. 299–300. (0.125 п.л. / 0.04 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).
4. **Fatykhov, F.R.** 1-Nicotinoylbenzotriazole: A convenient tool for site-selective protection of 5,7-dihydroxycoumarins / **R.F. Fatykhov**, I.A. Khalymbadzha, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, A.K.

- Inyutina, P.A. Slepukhin, V.G. Kartsev // *Synthesis*. – 2019. – Vol 51, Issue 19. – P. 3617–3624. (0.563 п.л. / 0.2 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).
5. **Fatykhov, R.F.** Synthetic Approaches to Unsymmetrically Substituted 5,7-Dihydroxycoumarins / **R.F. Fatykhov**, O.N. Chupakhin, A.K. Inyutina, I.A. Khalymbadzha // *Synthesis*. – 2020. – Vol. 52, Issue 5. – P. 660–672. (0.813 п.л. / 0.3 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).

Материалы конференции и прочие публикации

6. **Фатыхов, Р.Ф.** Модификация кумаринов пиримидинами. Простой синтез кумариновых производных 2,4-диазабицикло[3.3.1]нонана / И.А. Халымбаджа, **Р.Ф. Фатыхов**, С.Л. Деев, Т.С. Шестакова, О.Н. Чупахин // Пятая международная конференция СВС2015, посвященная 100-летию профессора А.Н. Коста «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты»: Тезисы докладов – Санкт-Петербург, 2015. – С. 230–231 (0.12 п.л. / 0.05 п.л.).
7. **Фатыхов, Р.Ф.** Прямое гетарилирование природных бензпиронов азинами. Взаимодействие 5,7-дигидроксихромонов и кумаринов с нитрохиноксаленом и 3-метилтио-1,2,4-триазином / И.А. Халымбаджа, **Р.Ф. Фатыхов**, С.Л. Деев, Т.С. Шестакова, О.Н. Чупахин // V международная конференция СВС2015, посвященная 100-летию профессора А.Н. Коста «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты»: Тезисы докладов – Санкт-Петербург, 2015. – С. 232–233 (0.12 п.л. / 0.05 п.л.).
8. **Фатыхов, Р.Ф.** С-Н/С-Н функционализация 3-метилтио-1,2,4-триазина 5,7-дигидроксикумарином / М.В. Бобкина, **Р.Ф. Фатыхов**, И.А. Халымбаджа, О.Н. Чупахин // XXVI Российская молодежная научная конференция, посвященная 120-летию со дня рождения академика Н.Н. Семенова «Проблемы теоретической и экспериментальной химии»: Тезисы докладов – Екатеринбург, 2016. – С. 451–452 (0.12 п.л. / 0.05 п.л.).
9. **Фатыхов, Р.Ф.** Простой и селективный метод защиты 7-гидроксигруппы в 5,7-дигидроксикумариновых производных / **Р.Ф. Фатыхов**, М.В. Бобкина, А.Д. Шарапов, А.К. Инютина, И.А. Халымбаджа, О.Н. Чупахин // Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»: Тезисы докладов – Уфа, 2016. – С. 143 (0.12 п.л. / 0.05 п.л.).
10. **Фатыхов, Р.Ф.** Синтез 5,7-дигидроксикумариновых производных 1,2,4-триазинов / **Р.Ф. Фатыхов**, И.А. Халымбаджа, М.В. Бобкина, Г.В. Зырянов, Д.С. Копчук, А.П. Криночкин, О.Н. Чупахин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Тезисы докладов – Екатеринбург, 2016. – Том 1. – С. 350 (0.12 п.л./0.05 п.л.)
11. **Фатыхов, Р.Ф.** Селективная защита 7-гидроксигруппы в 5,7-дигидроксикумариновых производных никотиноилбензотриазолом / **Р.Ф. Фатыхов**, И.А. Халымбаджа, О.Н. Чупахин, А.К. Инютина, М.В. Бобкина // Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский – 2017»: Тезисы докладов – Иркутск, 2017. – С. 179 (0.12 п.л./ 0.05 п.л.).
12. **Фатыхов, Р.Ф.** Последовательность реакций S_N^H -циклоприсоединение как синтетический подход для получения конъюгатов кумарин-пиридин / **Р.Ф. Фатыхов**, М.И. Савчук, И.А. Халымбаджа, Д.С. Копчук, Г.В. Зырянов, О.Н. Чупахин // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии: Тезисы докладов – Владикавказ, 2018. – С. 496. (0.12 п.л. / 0.05 п.л.).
13. **Фатыхов, Р.Ф.** Селективная защита 7-гидроксигруппы в 5,7-дигидроксикумариновых производных / А.К. Инютина, **Р.Ф. Фатыхов**, И.А. Халымбаджа, М.В. Бобкина, А.Д. Шарапов, О.Н. Чупахин // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии: Тезисы докладов – Владикавказ, 2018. – С. 341. (0.12 п.л. / 0.05 п.л.).
14. **Fatykhov, F.R.** Synthesis of azaheterocyclic derivatives of 5,7-dimethoxycoumarins by CH/CH functionalization with quinazolines / A.D. Sharapov, **R.F. Fatykhov**, M.V. Bobkina, A.K. Inyutina, I.A. Khalymbadzha, O.N. Chupakhin // *AIP Conf. Proc.* – 2019. – Vol. 2063. – P. 040049-1–040049-4.

15. **Fatykhov, F.R.** New approach to the synthesis of biologically active derivatives of pyranocoumarins /A.K. Inyutina, **R.F. Fatykhov**, I.A. Khalymbadzha, A.D. Sharapov, M.V. Bobkina, O.N.Chupakhin // AIP Conf. Proc. – 2019. – Vol. 2063. – P. 040019-1–040019-4.
16. **Фатыхов, Р.Ф.** Кумарины с противовирусной активностью / Р.Ф. Фатыхов, И.А. Халымбаджа, О.Н. Чупахин // Кумарины: Химия и биологическая активность / под ред. д.х.н., академика РАЕН В.Г. Карцева. – М: Издано Международным благотворительным фондом «Научное партнерство», МБФНП (International charitable foundation «Scientific Partnership Foundation», ICSPF), 2019. – С. 510–543. – Библиогр.: с. 539–543 (1.2 п.л. / 0.7 п.л.).
17. **Фатыхов, Р.Ф.** Перегруппировка Вессели–Мозера / И.А. Халымбаджа, Р.Ф. Фатыхов, О.Н. Чупахин, В.Г. Карцев // Хромоны: Химия и биологическая активность / под ред. д.х.н., академика РАЕН В.Г. Карцева. – М: Издано Международным благотворительным фондом «Научное партнерство», МБФНП (International charitable foundation «Scientific Partnership Foundation», ICSPF), 2019. – С. 322–349. – Библиогр.: с. 539–543 (1.0 п.л. / 0.4 п.л.).
18. **Fatykhov, R.F.** Functionalization of aromatic N-heterocycles with C(sp³)–H sources via CDC reactions / **R.F. Fatykhov**, I.A. Khalymbadzha, O.N. Chupakhin // Heterocycles via Cross Dehydrogenative Coupling; eds: A. Srivatsava, C. Jana. – Singapore: Springer, 2019. – Chapter 1. – P. 1–33. (1.3 п.л. / 0.7 п.л.).
19. **Fatykhov, R.F.** Functionalization of aromatic N-heterocycles via C(sp²)–H/C(sp²)–H CDC reactions/ I.A. Khalymbadzha, **R.F. Fatykhov**, O.N. Chupakhin // Heterocycles via Cross Dehydrogenative Coupling; eds: A. Srivatsava, C. Jana. – Singapore: Springer, 2019. – Chapter 2. – P. 35–75. (2.0 п.л. / 1.0 п.л.).