

На правах рукописи



БОБЫЛЕВ СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**«Синтез и исследование некоторых свойств продуктов
гетероциклизации 2,4,6-тригидрокситолуола»**

Специальность: 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Москва 2015

Работа выполнена на кафедре органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет дизайна и технологии»

Научный руководитель кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии МГУДТ

Кузнецов Дмитрий Николаевич

Официальные оппоненты доктор химических наук, профессор, профессор кафедры химии ФГБОУ ВПО «Тульский государственный педагогический университет имени Л.Н. Толстого»

Шахкельдян Ирина Владимировна

кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»

Попков Сергей Владимирович

Ведущая организация Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Защита состоится «24» декабря 2015 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 при Московском государственном университете дизайна и технологий по адресу: 117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет дизайна и технологии» и на сайте университета <http://www.mgudt.ru>.

Автореферат разослан «24» ноября 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н.



Алексамян К.Г.

Актуальность темы. 2,4,6-Тригидрокситолуол (метилфлороглуцин, МФГ) вследствие своего химического строения является весьма перспективным прекурсором для синтеза органических карбо- и гетероциклических соединений разнообразного строения, обладающих широким спектром перспективных практически важных свойств.

Однако, синтетический потенциал, заключенный в структуре МФГ еще совсем недавно не мог быть эффективно реализован из-за малой доступности и высокой цены МФГ. Актуальность представленной работы определяется в значительной степени тем, что после разработки в лаборатории №18 ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН метода синтеза МФГ из 2,4,6-тринитротолуола (ТНТ, тротил) МФГ стал коммерчески доступным и синтетически привлекательным химическим реагентом, что в свою очередь диктует важность поиска перспективных путей его химической трансформации, т.к. это увеличивает количество вариантов решения важнейшей народно-хозяйственной задачи – превращение «демилитаризованного» ТНТ в химические продукты мирного назначения.

Следует отметить, что к началу настоящей работы в литературе отсутствовали систематические исследования, в которых МФГ использовался бы в качестве предшественника в синтезе соединений классов флаваноидов, ксантонов и других конденсированных O,N-гетероциклов, практический потенциал которых в качестве химико-фармацевтических препаратов, красителей и люминофоров хорошо известен и широко используется.

Работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре органической химии МГУДТ в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности, задание № 4.143.2014/К; в рамках г/б темы № 3.11 тематического плана НИР МГУДТ на 2014-2018 годы.

Цель работы. Исследование реакции гетероциклизации МФГ и некоторых его функциональных производных с целью разработки методов синтеза полифункциональных O,N-гетероциклических соединений – перспективных в качестве биологически- и сорбционноактивных соединений, красителей, люминофоров.

Для достижения указанной цели были решены следующие задачи:

- разработан метод получения и описаны физико-химические характеристики 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (КМФГ);
- исследованы реакции конденсации МФГ и КМФГ с рядом β -кетоефиров, выявлено влияние типа конденсирующего агента на ход и направление реакции;
- изучены реакции циклоконденсации МФГ и КМФГ с рядом арилзамещенных β -оксонитрилов, выделены и охарактеризованы гидросульфаты 3-арилзамещенных 2-имино-4,8-диметил-2H-хромен-5,7-диолов и продукты их гидролиза – соответствующие полигидрокси-2H-1-бензопиран-2-оны;
- исследованы реакции конденсации МФГ с салициловым альдегидом с образованием 1,3-дигидрокси-2-метилксантилиума гидросульфата;

- исследованы реакции конденсации МФГ с рядом замещенных изатинов с образованием акридин-9-карбоновых кислот;
- изучены некоторые химические свойства синтезированных новых производных 2*H*-1-бензопиран-2-онов (реакции ацилирования, азосочетания, бромирования), выявлены особенности протекания исследованных реакций, описано строение и изучены свойства полученных продуктов;
- изучены спектрально-люминесцентные свойства некоторых синтезированных гетероциклических соединений;
- проведен компьютерный скрининг биологической активности и токсичности некоторых синтезированных соединений, наиболее перспективные соединения испытаны на фунгицидную и противомикробную активность *in vitro*.

Научная новизна:

1. Впервые на достаточно широком наборе примеров реакции гетероциклизации с разнообразными по строению полифункциональными реагентами показано, что МФГ является высокореакционноспособным субстратом в синтезе шестичленных бензаннелированных O, N-гетероциклических соединений.

2. Установлено, что строение реагента, в частности природа карбонильной группы («алифатическая», «ароматическая», «гетероциклическая») а также условия проведения реакции гетероциклизации определяют региоселективность процесса.

3. Впервые осуществлены реакции МФГ с арилзамещенными β -оксонитрилами, изатином и его производными. Выявлены особенности протекания реакции, выделены и охарактеризованы соответствующие неописанные ранее продукты реакции гетероциклизации.

4. Впервые исследована реакция 5,7-дигидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-она с солями диазония различного строения, описан химизм процесса и найдены условия, позволяющие селективно получать продукты моно- или бис-азосочетания.

5. Найдено, что реакция ацилирования 2-имино-4,8-диметил-2*H*-хромен-5,7-дионон в пиридине сопровождается гидролизом иминиевых солей с образованием 3-арилзамещенных-5,7-диацетокси-4,8-диметилхромен-2-онов.

Практическая значимость работы:

1. Разработаны методики получения, выделены и идентифицированы 49, неописанных ранее полифункциональных O,N-гетероциклических соединений.

2. Разработан метод получения 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты (КМФГ) и показано, что она является перспективным исходным соединением для получения линейки полигидрокси карбоновых кислот ряда бензаннелированных O,N-гетероциклических соединений.

3. Установлено, что азопроизводные, синтезированные на основе 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она, окрашивают образцы ткани из поликапроамида в условиях стандартного крашения дисперсными

красителями в цвета желто-коричневой гаммы, обеспечивая высокую устойчивость полученных окрасок к действию физико-химических факторов.

4. Показано, что полученные производные 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-онов обладают интенсивной люминесценцией в области 450-500 нм с квантовым выходом 9 - 40%.

5. Результаты расчетов молекулярных дескрипторов, определяющих потенциальные фармацевтические свойства синтезированных соединений (программа ChemoSoft), определения вероятной способности или неспособности проникновения через гематоэнцефалический барьер, к проникновению через стенки желудочно кишечного тракта, способности к связыванию с белками крови (программа ChemoSoftTM), оценки потенциальной биологической активности (программа PASS) свидетельствуют, что практически все вновь синтезированные соединения могут быть рекомендованы в качестве объектов для проведения испытаний на химио-фармацевтическую активность.

6. В соответствии с результатами испытаний синтезированных соединений на проявление ими фунгицидной активности установлено, что ряд протестированных соединений представляют интерес в качестве среднеактивных фунгицидов против отдельных видов грибов, развивающихся на текстильных материалах.

Достоверность результатов проведенных исследований определяется использованием современных химических и физических методов исследования (ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, термогравиметрический анализ, элементный анализ и др.)¹.

Личный вклад соискателя. Основные результаты и положения, выносимые на защиту, получены автором лично. Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, самостоятельно проводил экспериментальную работу, интерпретацию аналитических данных, обобщение и обсуждение полученных результатов, формулирование выводов.

Публикации и апробация результатов работы. По теме диссертации опубликованы **2** статьи в журналах, рекомендованных ВАК, **2** статьи в других изданиях, и **12** тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 189 страницах машинописного текста, включая 17 таблиц, 28 рисунков, и состоит из введения, 3 глав, выводов и списка цитируемой литературы из 284 наименований.

¹Автор выражает благодарность ведущему инженеру лаборатории №30 ИОХ РАН Фахрулдинову А. Н. за проведение ЯМР исследований; руководителю Центра биологического контроля лаборатории микрофильмирования и реставрации документов РГАНТД Дмитриевой М. Б. за испытания синтезированных соединений на фунгицидную активность; н.с. лаборатории термостойких термопластов ИСПМ РАН Свидченко Е. А. за исследование спектрально-люминесцентных свойств синтезированных соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В соответствии с целью и задачами исследования на первом этапе работы было проведено изучение возможностей синтеза на основе МФГ новых полифункциональных O,N-гетероциклических соединений, строение которых позволяет использовать их в качестве исходных соединений (прекурсоров) для получения эффективных химико-фармацевтических препаратов, сорбционно-активных соединений для модификации волокнистых материалов с целью получения изделий с защитными свойствами, красителей, в том числе с флуоресцентными свойствами и др.

В качестве субстрата в реакции гетероциклизации было принято решение помимо МФГ **1** изучить его функциональное производное – 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойную кислоту (КМФГ) **2**.

Выбор последнего субстрата, обусловлен тем, что в случае успеха реакций циклоконденсации ожидалось получение серии гетероциклических кислот, для которых можно прогнозировать проявление интересных биологических, сорбционных и т.п. свойств, т.к. они содержат в структуре сочетание гидроксильной и карбоксильной групп аналогичное салициловой кислоте.

В качестве реагентов были выбраны β -кетозэфиры, арилзамещенные β -оксонитрилы, салициловый альдегид, изатин и его производные.

При выборе реагентов мы исходили из того, что с большинством из них реакция МФГ ранее изучена не была, а в двух случаях имелось лишь по одному сообщению, датируемых началом XX века и структура полученных соединений была доказана с помощью методов, имеющих у химиков-синтетиков на тот период.

1. Исследование реакций гетероциклизаций МФГ и КМФГ

1.1 *Синтез и физико-химические свойства 2,4,6-тригидрокси-3-метилбензойной кислоты*

До начала наших исследований, карбоксилирование МФГ было описано в одной работе немецких химиков, опубликованной в 1904г [Monatsh. Chem. 1904. Vol. 25, № 3. P. 311-318.]. Авторы для доказательства строения полученного соединения приводят только данные элементного анализа, из которых нельзя сделать однозначного вывода о структуре полученного продукта.

Реакция карбоксилирования МФГ осуществлена нами при условиях отличных от описанных в указанной работе.

Мы проводили реакцию действием на МФГ **1** гидрокарбонатом натрия, в течение двух часов при температуре 40 °С и соотношении реагентов МФГ ÷ $\text{NaHCO}_3 = 1 \div 5$. Выход кислоты **2** составил в этих условиях 70-72%. Также было показано, что при варьировании температуры и избытка гидрокарбоната, выход целевого продукта увеличить не удается, так же не удалось получение продукта бисзамещения (схема 1).

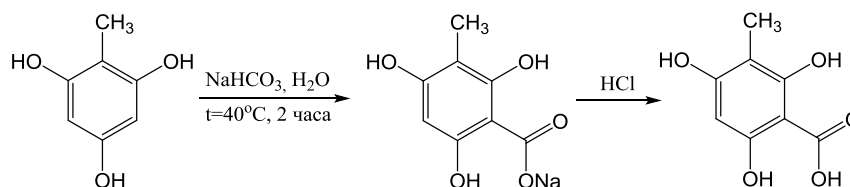


Схема 1

Состав и строение КМФГ **2** подтвержден данными элементного анализа, ЯМР¹H-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Поскольку в соответствии с планом исследования предполагалось использование КМФГ в различных химических превращениях мы обратили, прежде всего, внимание на ее термическую устойчивость, т.к. известно, что о-гидроксикарбоновые кислоты легко подвергаются реакции декарбоксилирования.

Нами установлено, что в кристаллическом состоянии кислота **2** устойчива и может храниться неограниченное время. Однако в растворе этанола кислота **2** самопроизвольно декарбоксилируется. Уже через 24 часа хранения этанольного раствора при комнатной температуре по результатам ВЭЖХ вместо одного характерного для кислоты **2** пика, наблюдаются два пика: один соответствует кислоте **2**, а второй – МФГ. Указанное превращение подтверждается динамическими спектрами ЯМР¹H раствора кислоты **2** в ДМСО-d₆ регистрируемыми в течение пяти суток хранения. Кипячение этанольного раствора кислоты **2** в течение двух часов приводит к полному ее декарбоксилированию до МФГ.

Для определения термической устойчивости кислоты **2** в кристаллическом состоянии проведено термогравиметрическое исследование в интервале температур 20-500 °С.

Анализ убыли массы по кривой термогравиметрии выявил ряд термоэффектов из которых следует отметить удаление кристаллизационной воды при температуре 70°С, декарбоксилирование кислоты при 143°С, полный перевод соединения в газообразные продукты при 450 °С.

Полученные результаты в совокупности с данными физико-химических методов анализа дают основание усомниться, что авторы цитируемой выше работы имели дело действительно с чистой КМФГ, т.к. по их данным КМФГ перекристаллизовывается без разложения из этанола и имеет $T_{пл} = 177$ °С.

1.2 Исследование реакций конденсации МФГ и КМФГ с β-кетозфирами (реакция Пехмана)

Приступая к изучению реакции конденсации МФГ, мы обнаружили, что в литературе имеется единственное сообщение об исследовании реакции МФГ **1** с ацетоуксусным эфиром **3a** в присутствии различных конденсирующих реагентов (схема 2). Причём использование концентрированной серной кислоты приводит к образованию смеси двух изомерных продуктов **4** и **4a**, а пропускание тока сухого HCl через смесь реагентов в ледяной AcOH за 15 минут при комнатной температуре приводит к одному из двух возможных

изомеров, которому авторы на основании данных элементного анализа и некоторых химических превращений приписали структуру **4**.

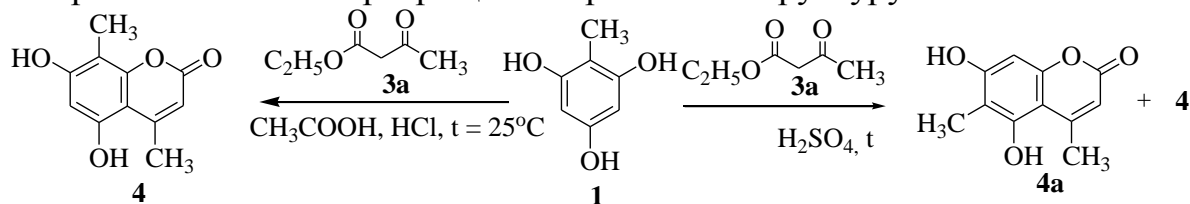


Схема 2

Мы исследовали реакцию конденсации МФГ **1** с ацетоуксусным эфиром **3a**, этилбензоилацетатом **3б** и этил-4,4,4-трифторацетоацетатом **3в** и установили, что в присутствии концентрированной серной кислоты в качестве конденсирующего агента β-кетоефиры **3a-в** образуют вероятно смеси изомерных продуктов в соотношении близком к 1:1, которые нами не выделялись и не идентифицировались. При использовании в качестве конденсирующего агента ледяной АсОН насыщенной сухим НСl из всех изученных β-кетоефиров в реакцию вступает только ацетоуксусный эфир **3a**.

Для подтверждения структуры выделенного продукта были записаны спектры ЯМР ^1H и $\{^1\text{H } ^1\text{H}\}$ NOESY в ДМСO-d₆. Однако NOESY-спектр оказался неинформативным, атомы 6-Н и 8-СН₃ в спектре давали кросс-пики как с протонами 5-ОН так и 7-ОН групп, не позволяя отличить **4** от его изомера **4a**. Вероятно, этот эффект обусловлен внутримолекулярным или межмолекулярным обменом. Задача была решена с помощью спектроскопии с селективной развязкой ЯМР ^{13}C от протонов, данные которой соответствуют структуре **4**.

Данные ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии также подтверждают, что продуктом конденсации в описанных выше условиях является 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-он **4**.

Конденсация КМФГ **2** с ацетоуксусным эфиром **3a** была изучена в аналогичных условиях (схема 3). Установлено, что при использовании концентрированной серной кислоты в качестве конденсирующего агента образуется смесь возможных изомерных продуктов, а при использовании в качестве конденсирующего агента ледяной АсОН насыщенной сухим НСl получается один продукт, состав и строение которого в соответствии с данными элементного анализа, масс-спектрометрии, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии соответствует структуре 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2-оксо-2H-хромен-6-карбоновой кислоты **5**.

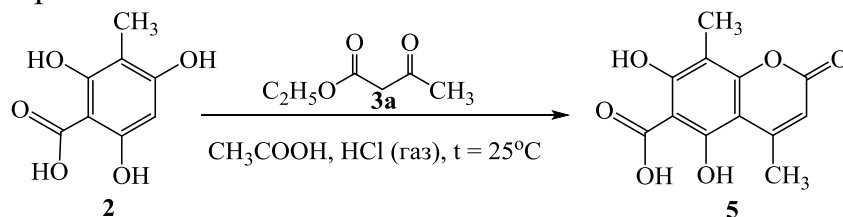


Схема 3

Установлено, что гетероаннелирование кислоты **2** до кислоты **5** существенно повышает ее термохимическую устойчивость.

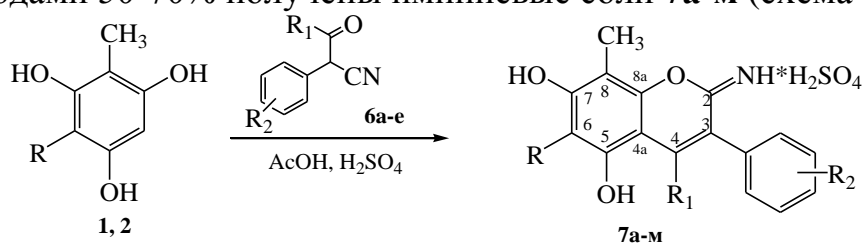
Термогравиметрическое исследование в интервале температур 20 – 500 °С показало, что как и в случае кислоты **2** первоначально происходит удаление молекулы кристаллизационной воды при температуре 84 °С. Декарбоксилирование кислоты **5** происходит при 226 °С. Разложение кислоты начинается при температуре 286 °С. Даже при 500 °С полного выгорания органического остатка не наблюдается, суммарная потеря массы составляет 89,73%. Также следует отметить, что кислота **5** устойчива в спиртовом растворе при нагревании, что позволяет проводить ее очистку методом перекристаллизации.

1.3 Исследование реакций конденсации МФГ и КМФГ с рядом арилзамещенных β-оксонитрилов (реакция Губена-Геша)

Реакция Губена-Геша является единственным одностадийным способом получения 3-арилзамещенных 2*H*-1-бензопиран-2-онов исходя из многоатомных фенолов, и позволяет значительно расширить комбинаторные возможности получения перспективных полигидрокси-2*H*-1-бензопиран-2-онов.

Следует отметить, что до начала наших исследований циклоконденсация МФГ или его производных с β-оксонитрилами описана не была.

Взаимодействие МФГ **1** и КМФГ **2** с рядом арилзамещенных β-оксонитрилов **6a-e** проводили в смеси ледяной уксусной и концентрированной серной кислот при комнатной температуре в течение суток. С выходами 50-70% получены иминиевые соли **7a-m** (схема 4).



Где: **1** R = H, **2** R=COOH; **6a** R₁=CH₃, R₂=H; **6b** R₁=CH₃, R₂=4-OCH₃; **6в** R₁=CH₃, R₂=3,4-(OCH₃)₂; **6г** R₁=H, R₂=H; **6д** R₁=H, R₂=4-OCH₃; **6е** R₁=H, R₂=3,4-(OCH₃)₂; **7a** R=H, R₁=CH₃, R₂=H; **7б** R=H, R₁=CH₃, R₂=4-OCH₃; **7в** R=H, R₁=CH₃, R₂=3,4-(OCH₃)₂; **7г** R=H, R₁=H, R₂=H; **7д** R=H, R₁=H, R₂=4-OCH₃; **7е** R=H, R₁=H, R₂=3,4-(OCH₃)₂; **7ж** R=COOH, R₁=CH₃, R₂=H; **7з** R=COOH, R₁=CH₃, R₂=4-OCH₃; **7и** R=COOH, R₁=CH₃, R₂=3,4-(OCH₃)₂; **7к** R=COOH, R₁=H, R₂=H; **7л** R=COOH, R₁=H, R₂=4-OCH₃; **7м** R=COOH, R₁=H, R₂=3,4-(OCH₃)₂.

Схема 4

Данные ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопии, масс-спектрометрии, а также элементного анализа подтверждают гидросульфатную форму выделенных соединений.

Поскольку продуктом реакции циклоконденсации может быть, как соединение, содержащее иминогруппу в положение 2, так и его региоизомер с иминогруппой в положение 4, нами на примере соединения **7a** был исследован 2D ¹H-¹³C НМВС спектр, данные которого, убедительно показали, что соединение **7a** имеет структуру гидросульфата 2-имино-3-фенил-4,8-диметил-2*H*-хромен-5,7-диола.

В указанном спектре обнаружены три кросс-пика протонов 4-CH₃ группы с атомами углерода, а именно: C-4a, C-3 и C-4 при (δ_H/δ_C) 2.36/103.3, 2.36/114.9 и 2.36/156.5 ppm, соответственно. В случае изомера 4-имино-2,8-диметил-3-фенил-4Н-хромен-5,7-диола наблюдалось бы только две корреляции.

Установлено, что в изученных нами условиях 3-оксо-2,3-дифенилпропанитрил и 3-оксо-2-фенил-3-(пиридин-3-ил)пропанитрил в реакцию конденсации не вступают. В качестве объяснения обнаруженного факта можно предположить влияние пространственных факторов.

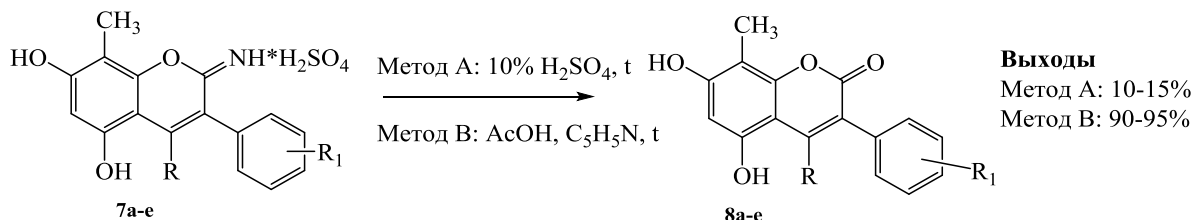
Известно, что гидролиз иминиевых солей, получающихся в реакции Губена-Геша приводит к соответствующим бензопиран-2-онам.

Гидролиз иминиевых солей **7a-e** до соответствующих бензопиран-2-онов **8a-e** первоначально мы проводили по схожему с описанным в литературе методу – длительным кипячением соединений **7a-e** в 10%-ном растворе серной кислоты, однако выходы целевых соединений **8a-e** составили 10-15% (схема 5).

Мы предприняли попытку повысить выход продуктов гидролиза – целевых бензопиран-2-онов, изучив гидролиз соответствующих иминиевых солей **7a-e** в ледяной уксусной кислоте, пиридине или их смеси (схема 5).

Контроль за ходом процесса гидролиза с помощью тонкослойной хроматографии позволил заключить, что гидролиз в ледяной уксусной кислоте не происходит, при нагревании в пиридине проходит частично, а в среде уксусная кислота – пиридин при соотношении компонентов 1:5 протекает эффективно, с образованием соответствующих соединений **8a-e** с выходами 90-95%. Роль пиридина в процессе гидролиза по-видимому может быть объяснена дополнительным связывание гидросульфат ионов, делая тем самым катион иминия более уязвимым к кислотному гидролизу.

Все бензопиран-2-оны **8a-e** были выделены и охарактеризованы ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопией, масс-спектрометрией, а также элементным анализом. О протекании гидролиза иминиевых солей **7a-e** до соответствующих 3-фенилзамещенных 5,7-дигидроксихромен-2-онов **8a-e** свидетельствует полное отсутствие азота в элементном анализе и химический сдвиг сигнала атома углерода C-2 на 4 ppm в сторону сильного поля в спектре ЯМР ¹³C соединения **8a**.



Где: **7,8a** R=CH₃, R₁=H; **б** R=CH₃, R₁=4-OCH₃; **в** R=CH₃, R₁=3,4-(OCH₃)₂; **г** R=H, R₁=H;
д R=H, R₁=4-OCH₃; **е** R=H, R₁=3,4-(OCH₃)₂

Схема 5

1.4 Исследование реакции конденсации МФГ с салициловым альдегидом

До начала наших исследований в литературе имелась только одна работа, описывающая реакцию конденсации МФГ **1** с салициловым альдегидом **9** в среде ледяной уксусной и концентрированной серной кислот, однако, никаких данных, подтверждающих структуру выделенного соединения кроме данных ИК-спектроскопии в статье не приведено.

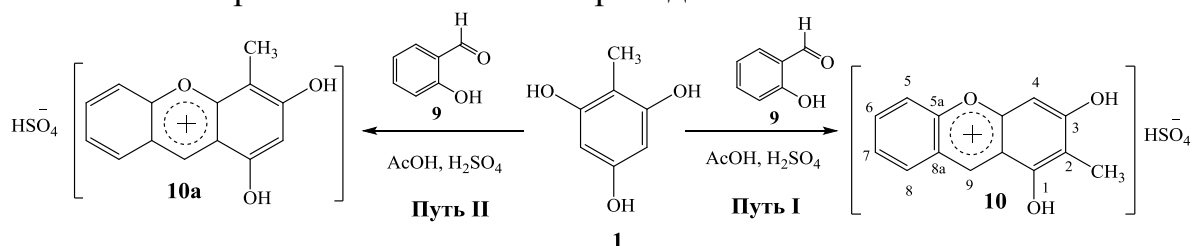


Схема 6

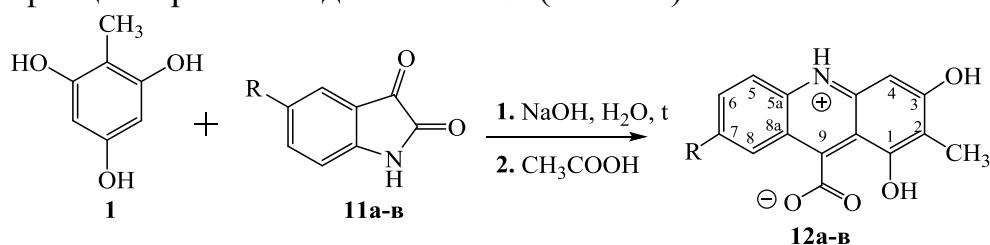
Авторами цитируемой статьи, по каким-то причинам не рассматривается возможная региоспецифичность данной реакции. Как видно из схемы 6 реакция конденсации может протекать как по пути I, так и по пути II с образованием соединений **10** и **10a** соответственно.

Структура соединения, синтезированного нами по вышеописанной реакции (схема 6) установлена на основании данных элементного анализа, спектроскопии ЯМР (включая ее двумерные гетероядерные методики ^1H , ^{13}C НМВС), масс-спектрометрии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

На основании полученных спектральных данных можно с уверенностью утверждать, что реакция конденсация идет по пути I с образованием гидросульфата 1,3-дигидрокси-2-метилксантилиума **10**.

1.5 Исследование реакции конденсации МФГ с изатинами

В диссертационной работе впервые осуществлен синтез новых полигидроксипроизводных акридин-9-карбоновой кислоты **12a-в** взаимодействием МФГ **1** с замещенными изатинами **11a-в** в условиях реакции Пфитцингера с выходами 75-80% (схема 7).



Где: **11,12a** R=H; **6** R=Br; **в** R=CH₃;

Схема 7

Необходимо отметить, что соединения **12a-в** существуют в виде внутренних солей, имеют очень плохую растворимость в H₂O и основных стандартных растворителях (C₂H₅OH, ДМСО, ДМФА, CHCl₃, CCl₄, C₆H₆ и др.), что вызывает определенные осложнения при их идентификации.

В связи с этим для установления структуры синтезированных соединений **12а-в** спектры ЯМР (включая ее двумерные гетероядерные методики { ^1H - ^{13}C } НМВС) были записаны в растворе $\text{D}_2\text{O}+\text{NaOD}$.

Соединения **12а-в** охарактеризованы также данными элементного анализа и масс-спектрометрии.

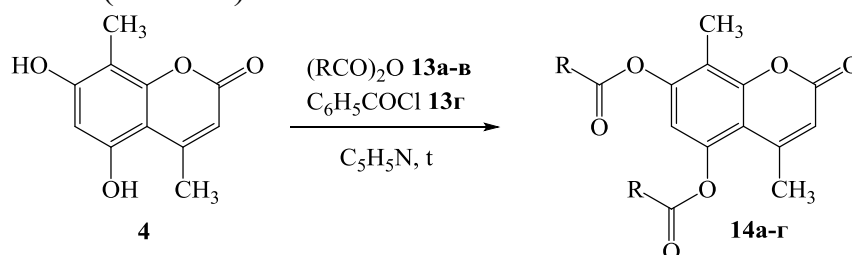
2. Исследование химических свойств синтезированных соединений

2.1 Исследование реакции ацилирования

Известно, что одной из реакций, позволяющих модифицировать биологическую активность соединений ряда кумарина является реакция ацилирования.

В настоящей работе мы изучили возможность получения ацильных производных синтезированных нами полигидрокси-2H-1-бензопиран-2-онов **4,5,8а-в** и КМФГ **2**.

Нагреванием 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **4** с ангидридами кислот **13а-в** и хлорангидридом бензойной кислоты **13г**, взятыми в соотношении 1:2 в среде пиридина получены и охарактеризованы методами ЯМР ^1H -спектроскопии и масс-спектрометрии соответствующие диацильные производные **14а-г** (схема 8).



Где: **13**, **14а** $\text{R}=\text{CH}_3$; **б** $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$; **в** $\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; **14г** $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$

Схема 8

Ангидрид трифторуксусной кислоты в изученных условиях в реакцию ввести не удалось.

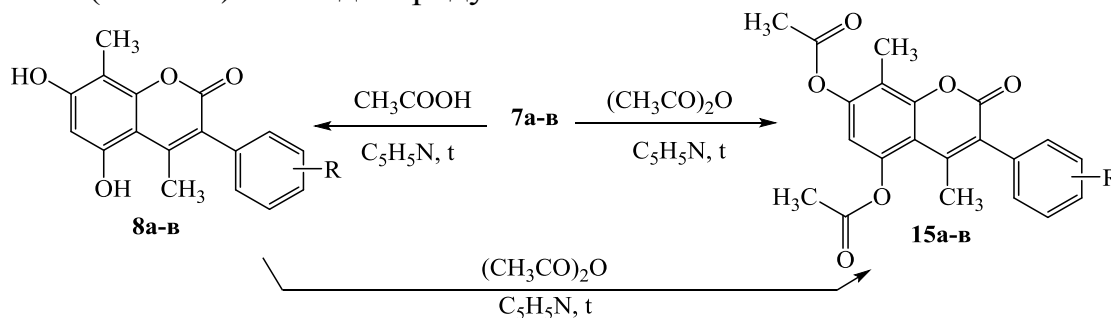
Установлено, что наличие карбоксильной группы в положении 6 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **4** (соединение **5**) препятствует реакции ацилирования. Нам не удалось получить ацетильное производное кислоты **5** действием уксусного ангидрида в пиридине или в среде серной кислоты. Возможное объяснение обнаруженному экспериментальному факту – образование внутримолекулярных водородных связей между карбоксильной и ОН-группами соединения **5**.

Вероятно, по этой же причине нам не удалось получить и ацетильное производное кислоты **2**.

Ацилирование гидросульфатов 3-арилзамещенных-2-имино-4,8-диметил-2H-хромен-5,7-диолюв исследовано нами на примере солей **7а-в**.

Однако было обнаружено, что проведение реакции с уксусным ангидридом в присутствии пиридина не приводит к ожидаемым продуктам бисацилирования, а реакция ацилирования сопровождается гидролизом

исходных иминиевых солей и продуктами реакций являются соответствующие 3-арилзамещенные 5,7-диацетокси-4,8-диметилхромен-2-оны **15a-в** (схема 9). Выходы продуктов составили 50-55%.



Где: **7,8,15 а** R=H; **б** R= 4-OCH₃; **в** R= 3,4-OCH₃;

Схема 9

Диацетильные производные **15a-в** получены нами также встречным синтезом из полученных ранее соответствующих бензопиран-2-онов **8a-в** действием уксусного ангидрида в пиридине.

Состав и строение ацетилированных производных **15a-в** подтверждены данными ЯМР ¹H-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

2.2 Исследование реакции электрофильного замещения синтезированных соединений

2.2.1. Исследование реакции азосочетания

Исследование реакции азосочетания синтезированных в работе О-гетероциклических соединений представляет интерес, как в теоретическом, так и в практическом плане, т.к. с одной стороны в состав молекул входят различные по строению и химической природе ароматические фрагменты, а с другой стороны азопроизводные ряда бензопиран-2-онов являются малоописанными соединениями и их синтез и изучение свойств представляет определенный практический интерес.

В работе нами исследована неописанная ранее в литературе реакция азосочетания 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **4** с солями диазония различного строения и в различных условиях: в щелочной и водно-спиртовой среде (в присутствии ацетата натрия).

Из структуры соединения **4** очевидно, что реакция азосочетания может проходить как в положение 3, так и в положение 6.

Чтобы исключить возможность протекания реакции по пирановому циклу, реакцию азосочетания проводили в щелочной среде с использованием 10 %-ного водного раствора NaOH. Как известно, в этих условиях происходит раскрытие пиранового кольца с образованием соответствующей натриевой соли **16**, и реакция азосочетания должна селективно проходить в бензольное кольцо. По завершению реакции азосочетания реакционную массу

подкисляют до pH 3-4, что приводит к рециклизации пиранового кольца с образованием окрашенных азосоединений **18а-д** (схема 10).

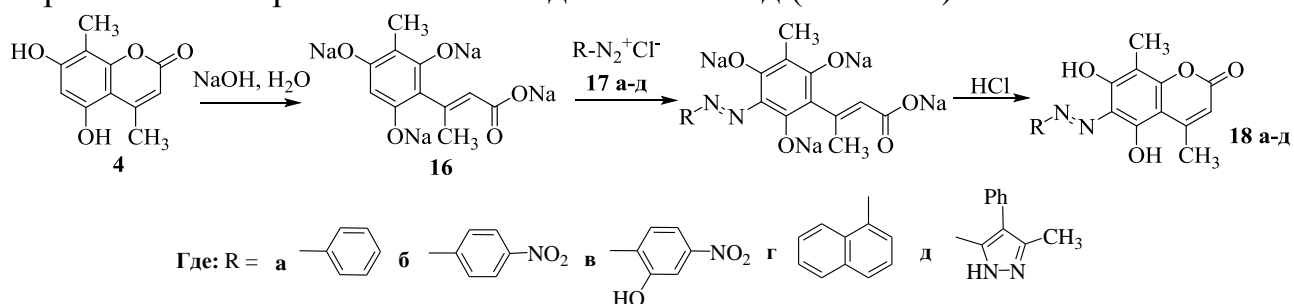


Схема 10

Для доказательства приведенной схемы реакции был смоделирован ход реакции, включающий стадии раскрытия пиранового кольца, азосочетания и рециклизации и тем самым проведено структурно-синтетическое доказательство последовательности процесса (подробное описание приведено в тексте диссертации).

В результате изучения реакции азосочетания кумарина **4** с солями диазония **17а,б** в водно-спиртовой среде (в присутствии AcONa) (схема 11) было выявлено, что при соотношении реагентов от 1:1 до 1:2 получается смесь продуктов азосочетания по бензольному и пирановому циклам, разделение которых было проведено с помощью препаративной колоночной хроматографии с использованием в качестве подвижной фазы хлороформа (в случае соединений **18а** и **19а**) или смеси бензол-этанол 20:1 (в случае соединений **18б** и **19б**), а в качестве неподвижной – силикагеля марки – Silica gel Silpearl. При соотношении реагентов 1:3 удается селективно получить продукты бисазосочетания **19а,б**. В то же время соли диазония **17в-д** не вступают в реакции с кумарином **4** в водно-спиртовой среде в изученных нами условиях, видимо вследствие низкой реакционной способности солей диазония.

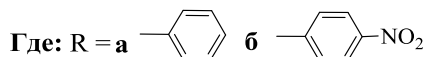
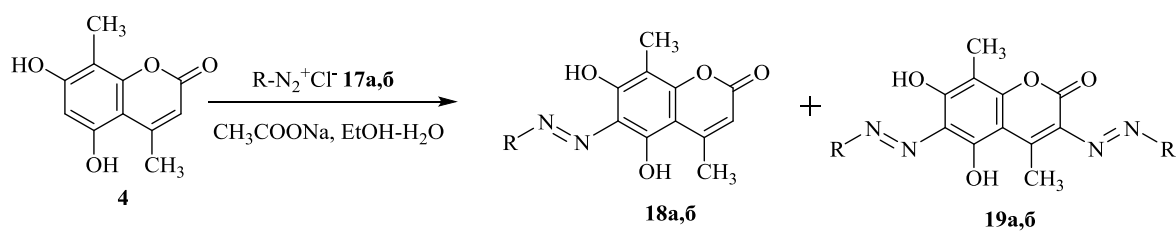


Схема 11

Структуры и состав синтезированных соединений **18а-д**, **19а,б** однозначны доказаны данными элементного анализа, ЯМР ^1H -, ИК и Уф-vis-спектрами.

Нами исследована возможность проведения реакции азосочетания кислот **2** и **5** с солями диазония.

Кислота **2** вступает в реакцию азосочетания с солями диазония **17а,б** в условиях pH < 7. Анализ полученных в результате реакций осадков методами ЯМР ^1H -спектроскопии и масс-спектрометрии позволил установить, что основными продуктами реакции являются ожидаемые продукты

азосочетания **20a,б** с выходами около 90% (схема 12). В качестве побочных продуктов реакции зафиксированы соединения **21a,б** и **22a,б**. Образование побочных продуктов реакции можно объяснить происходящим в ходе реакции частичным декарбоксилированием кислоты **2** (продукты **21a,б**) и последующей реакцией азосочетания (продукты **22a,б**).

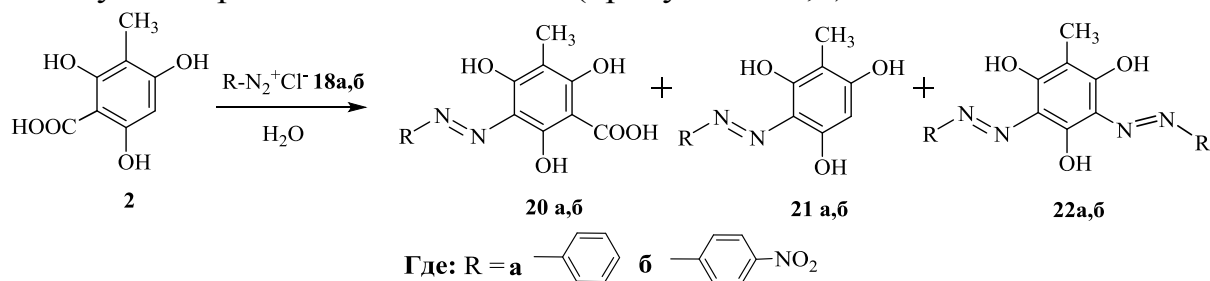


Схема 12

Наличие продуктов **21a,б** и **22a,б** доказано данными ВЭЖХ и масс-спектрометрией с использованием авторских эталонных образцов соединений **21a,б** и **22a,б**.

Соединение **5** не удалось ввести в реакцию азосочетания ни при каких изученных нами условиях, во всех случаях из реакции возвращалась непревращенная кислота **5**.

2.2.2. Исследование реакции бромирования синтезированных соединений

Известно, что введение атома брома в структуру потенциального биологически активного соединения зачастую оказывает существенное влияние на тип и уровень проявляемой соединением активности. Кроме того атом брома является, как правило, хорошо уходящей группой в реакциях S_N и бромсодержащие соединения могут быть с успехом использованы в синтезе новых производных.

Нами исследованы реакции бромирования неописанных ранее 2H-1-бензопиран-2-онов **4,5, 8a-в** (схема 13) и охарактеризованы полученные продукты.

Бромирование 2H-1-бензопиран-2-онов **4,5, 8a-в** осуществляли избытком брома в кипящем хлороформе. Выход продуктов бромирования **23, 24, 25a-в** составил 75-80%.

В спектре ЯМР 1H 3,6-дибром-5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она **23**, записанном в ДМСО- d_6 , отсутствуют характерные сигналы протонов бензольного и пиранового колец в области 6-7 м.д., что свидетельствует о протекании реакции бромирования в оба кольца.

В спектре ЯМР 1H 3-бром-5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2-оксо-2H-хромен-6-карбоновой кислоты **24** отсутствует протон пиранового кольца при 5,78 м.д.

В 1H ЯМР спектре соединения **25a** проявились все сигналы, включая узкие линии сигналов протонов ОН-групп. Ключевым моментом в установлении структуры является обнаружение замещенного атома С-6 при 98,9 ppm, который дает в 1H - ^{13}C НМВС спектре кросс-пики с обеими 5-ОН и 7-ОН

Полученные окрашенные образцы исследовали на устойчивость к сухому и мокрому трению ГОСТ 9733.27-83, мокрой обработке ГОСТ 9733.4-83 (MS ISO 105CO5). Устойчивость окраски образцов оценивалась по 5-ти бальной шкале серых эталонов на спектрофотометре Datascolor mod.3880 с помощью пакета программ для решения задач текстильной колористики «Павлин». Образцы, окрашенные синтезированными азосоединениями обладают высокой устойчивостью к сухому и мокрому трению, мокрым обработкам (4-5 баллов).

3.2. Спектрально-люминесцентные свойства синтезированных соединений

Известно, что оксипроизводные 2H-1-бензопиран-2-онов, как правило, обладают хорошей люминесценцией в сине-зеленой области спектра, благодаря чему находят широкое применение в качестве фотохромных материалов, люминесцентных меток и сенсоров на различные аналиты.

В настоящей работе исследованы абсорбционно-люминесцентные характеристики некоторых синтезированных полифункциональных 2H-1-бензопиран-2-онов **4,5,8a,14a,15a,23,24,25a**, гидросульфатов 3-арилзамещенных 2-имино-4,8-диметил-2H-хромен-5,7-диолов **7a,7ж**, а также исходного МФГ **1**.

В табл. 1 приведены данные по абсорбционно-люминесцентным свойствам соединений **1,4,5,8a,14a,15a,24** спектры поглощения которых, как было установлено, не изменяют свою форму при разбавлении.

Таблица 1

Фотофизические характеристики синтезированных соединений с постоянным спектром поглощения¹

№	Q, % ²	λ_{abs} , нм	$K_{ext} (\lambda_{max}(abs)),$ л/(моль·см)	λ_{em} , нм	0-0 переход, нм	V_{ss} , нм
1	0,5	273	778	-	-	-
4	14	327	11947	456	384	129
5	38	345	10107	485	402	140
8a	0,5	338	12600	-	-	-
14a	0,6	285	10590	-	-	-
15a	0,6	297	14450	-	-	-
24	9,5	357	11744	494	416	137

¹ Спектры синтезированных соединений записаны в этаноле с концентрациями 10^{-8} – 10^{-5} моль/л.

² В качестве стандартов для измерения квантового выхода использовали растворы: п-терфенила (Q = 0.90), фенилфенилоксазола (Q = 0.91), антрацена (Q = 0.27), 1,4-бис-(5-фенилоксазол-2-ил)бензола (Q = 0.98) и родамина 6Ж (Q = 0.94).

Как следует из данных, приведенных в табл. 1 МФГ **1** люминесценцией не обладает. Синтезированный на его основе 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-он **4** люминесцирует (456 нм) при возбуждении в длинноволновой области (328 нм), квантовый выход люминесценции составляет 14%.

Наличие карбоксильной группы в 6 положении (соединение **5**) приводит к батохромному сдвигу длинноволновой полосы поглощения,

сопровождающемуся расщеплением полосы. В коротковолновой области спектра также наблюдается трансформация полос. Квантовый выход люминесценции соединения **5** возрастает до 38%. Положение 0-0 перехода, по сравнению с соединением **4**, смещается в красную область спектра на 18 нм (табл. 1). Бромирование соединения **5** (соединение **24**) приводит к дальнейшему батохромному сдвигу длинноволновой полосы поглощения, ее расщепление при этом сохраняется. Положение 0-0 перехода смещается еще на 14 нм в красную область спектра (табл. 1), но квантовый выход люминесценции понижается до 9,5%.

Анализ данных табл. 1 позволяет в целом заключить, что введение различных заместителей в 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-он позволяет управлять смещением длинноволновой полосы поглощения как батохромно, так и гипсохромно. Наивысший квантовый выход (38%) достигнут при введении карбоксильной группы в положение 6. Дальнейшее бромирование полученного соединения приводит к снижению квантового выхода до 9.5%. 3-фенил замещенные и/или О-ацильные производные 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она практически не люминесцируют.

3.3. Компьютерный анализ биологических характеристик некоторых синтезированных соединений

С помощью программного обеспечения *ChemoSoft (Chemical Diversity Labs, Inc.)* нами были рассчитаны молекулярные дескрипторы, определяющие потенциальные фармакокинетические свойства **49** новых синтезированных соединений. Из полученных данных следует, что молекулярная масса описанных соединений изменяется в пределах от 205 до 341. Для всех соединений значения суммы доноров и акцепторов водородной связи (На и Hd) соответствуют критериям Липински, а также удовлетворяют условию концепции lead-like по числу нетерминальных вращающихся связей.

С помощью компьютерной программы *ChemoSoft™ (Chemical Diversity Labs, Inc.), Smart Mining v1.01*, на основе нейронно-сетевого моделирования и построения самоорганизующихся карт Кохонена определено следующее: вероятностью проницаемости через ГЭБ обладают 20 соединений, вероятностью проницаемости через ЖКТ обладают 39 исследованных соединений, вероятной способностью связывания с белками плазмы крови обладают 39 исследованных соединений.

Для предварительного прогноза биологической активности синтезированных соединений было проведено компьютерное моделирование с помощью системы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Оценка фармакологической активности синтезированных в работе соединений показала, что для всех соединений с вероятностью более 60-70% прогнозируются такие виды активности как: ингибиторная в отношении некоторых ферментов, антисептическая, противовирусная, антимуtagenная,

противоопухолевая и противосеборейная, стимулирующая функции почек и др.

В соответствии с расчетными данными полученных с помощью программного обеспечения *Acute rat toxicity prediction* по летальной токсичности для синтезированных в работе соединений можно с уверенностью предположить их относительную безопасность для человека и окружающей среды.

3.4. Исследование биологической активности синтезированных соединений *in vitro*

Исходя из данных приведенных в литературном обзоре видно, что гидроксипроизводные 2*H*-1-бензопиран-2-онов проявляют широкий спектр фармакологических свойств, включая противоопухолевую, антиоксидантную, антибактериальную и противовирусную (в том числе анти-ВИЧ-1) активность, противовоспалительные и фунгицидные свойства. В настоящем разделе диссертации на основании полученных данных компьютерного прогноза биофизических характеристик новых полифункциональных 2*H*-1-бензопиран-2-онов нами было принято решение изучить наиболее перспективные виды активности (противомикробную и фунгицидную) в условиях *in vitro* для некоторых представителей различных классов синтезированных соединений.

3.4.1. Испытания на противомикробную активность

Испытания на противомикробную активность были проведены в лаборатории микробиологических испытаний, кафедры микробиологии Курского государственного медицинского университета.

Испытания проводились *in vitro* на шести тест-штаммах микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, которые являются представителями грамотрицательных бактерий; *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* – грамположительные бактерии, а также в отношении представителя низших грибов *Candida albicans*.

В качестве эталонного антимикробного препарата был выбран широко известное антибактериальное средство группы фторхинолонов II поколения – Офлоксацин.

Исследованные в работе соединения **4,7a,14a** проявили умеренную ингибирующую активность в отношении изученных тест-штаммов. Среди изученных соединений наибольшую антимикробную активность проявило соединение **7a**. Стоит отметить, что исследованные соединения проявили высокую активность в отношении гриба *Candida albicans*.

1,3-дигидрокси-2-метилакридин-9-карбоновая кислота **12a** являющаяся представителем ряда полигидрокси 9-акридиновых кислот не проявила противомикробную активность.

3.4.2. Испытания синтезированных соединений на фунгицидную активность

Испытания на фунгицидную активность были проведены в центре биологического контроля лаборатории микрофильмирования и реставрации документов РГАНТД по валидированной авторской методике.

В качестве тест-культур использовали коллекционные штаммы (ЛМРД) микромицетов *Aspergillus niger* (An), *Aspergillus flavus* (Af), *Penicillium chrysogenum* (Pc), *Ulocladium atrum* (Ua) и *Chaetomium globosum* (Ch g).

Полученные результаты позволяют заключить, что ряд протестированных соединений (37 соединений) представляют интерес в качестве среднеактивных фунгицидов против отдельных видов грибов, развивающихся на текстильных материалах. Можно отметить, что введение атома брома в структуру некоторых соединений несколько повышает фунгицидную активность, причем довольно избирательно, относительно грибов определенного вида, например, соединения **4** и **23**, **5** и **24**, **8a** и **25a**, **8b** и **25b**. Процент подавления грибов не поддается корреляционной зависимости и колеблется в пределах 20-80%. Можно также отметить некоторое повышение активности при переходе от гидросульфатов 3-фенилзамещенных 2-имино-4,8-диметил-2H-хромен-5,7-диолов **7a-e** к 3-фенилзамещенным 5,7-дигидрокси-4,8-диметил-2H-хромен-2-онам **8a-e**.

Выводы

1. В результате проведенных исследований с использованием разнообразных по строению полифункциональных реагентов показано, что 2,4,6-тригидрокситолуол (метилфлороглуцин) является высокорекреационноспособным, перспективным субстратом в синтезе шестичленных конденсированных O,N-гетероциклических соединений (2H-бензопиран-2-онов, ксантонов, акридинов).

2. Установлено, что вследствие несимметричности строения метилфлороглуцин в зависимости от типа реагента и условий реакций может образовывать в реакции циклоконденсации региоизомеры. В некоторых случаях подобраны условия региоселективного проведения отдельных реакций.

3. Впервые реакцией метилфлороглуцина с β -оксонитрилами и изатинами, синтезированы неописанные ранее гетероциклические соединения и с помощью комплекса современных физико-химических методов анализа подтверждены их структуры. Описаны некоторые полученные ранее конденсированные гетероциклы, структуры которых не

были однозначно установлены. Всего разработаны методики синтеза, выделены и идентифицированы 49 неописанных ранее соединений.

4. Установлено, что азосоединения, синтезированные на основе 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она могут быть использованы в качестве дисперсных красителей, для колорирования текстильных материалов. Обнаружены флуоресцентные свойства синтезированных продуктов и показана зависимость этих свойств от строения изученных соединений.

5. Результаты компьютерного скрининга биофизических характеристик, биологической активности и острой токсичности полученных соединений, а также испытаний на противомикробную и фунгицидную активность позволяют сделать вывод о перспективности использования синтезированных продуктов как объектов для изучения в качестве химико-фармацевтических препаратов или в схемах фрагментарно-ориентированного дизайна перспективных лекарственных средств.

Основное содержание работы отражено в публикациях:

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Бобылев, С.С. Синтез 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она и его азопроизводных / С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов, К.И. Кобраков, А.Г. Ручкина, С. А. Шевелев, А.Х. Шахнес, А.Н. Фахрутдинов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2015. – № 1. – С. 154-160; Synthesis of 5,7-dihydroxy-4,8-dimethylchromen-2-one and its azo derivatives // Russian Chemical Bulletin, International Edition. – 2015. – Vol. 64, № 1. – P. 154—160.

2. Бобылев, С.С. Синтез новых производных 5,7-дигидрокси-4,8-диметилхромен-2-она и оценка перспективы разработки химико-фармацевтических препаратов на их основе / С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов, К.И. Кобраков, В.В. Мелешенкова, В.И. Неделькин // Дизайн и технологии – 2015. – №47. – С. 43-50.

Статьи в прочих изданиях:

1. Bobylev, S.S. Synthesis and studies of complex compounds of carboxyl-derivatives of methylphloroglucinol with metals / S.S. Bobylev, D.N. Kuznetsov, K.I. Kobrakov, O.V. Kovalchukova, Y. Absalan // Journal of Advances in Chemistry. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 2163-2168.

2. Бобылев, С.С. Синтез и исследование свойств 5,7-дигидрокси-4,8-диметилкумарина / С.С. Бобылев, К.И. Кобраков // Сборник научных трудов аспирантов МГУДТ. – 2013. – С. 133 – 137.

Тезисы конференций:

1. Bobylev, S. Synthesis and studies of carbo- and heterocyclic compounds derived from the products of fictionalization 2,4,6 – trinitrotoluene / S. Bobylev, D. Kuznetsov, K. Kobrakov, A. Ruchkina, O. Kovalchukova, E. Lyahova // Proceedings of 18-th Seminar on «New Trends in Research of Energetic Materials», Pardubice, Czech Republic. – 2015. – P. 477-480.

2. Bobylev, S. Synthesis and properties of now polyfunctional organic compounds derived from 2,4,6 – trinitrotoluene / S. Bobylev, D. Kuznetsov, K. Kobrakov, S. Strashnova, Nasrin

Nami // Proceedings of 17-th Seminar on «New Trends in Research of Energetic Materials», Pardubice, Czech Republic. – 2014. – P. 783-786.

3. Бобылев, С.С. Синтез и исследование свойств гетероциклических производных метилфлороглуцина (МФГ) / С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов, К.И. Кобраков, А.Г. Ручкина // Всероссийская молодежная конференция-школа с международным участием «Достижения и проблемы современной химии», Санкт-Петербург, Россия. – 2014. – С. 106

4. Бобылев, С.С. Синтез кумаринов на основе 2,4,6-тригидрокситолуола (метилфлороглуцина) и исследование их некоторых химических превращений / С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов, К.И. Кобраков // VI Международная конференция молодых ученых «ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ СЕГОДНЯ» InterCYS-2014, Санкт-Петербург, Россия. – 2014. – С. 38

5. Бобылев, С.С. Новые гетероциклические карбоновые кислоты на основе 2,4,6-тригидрокситолуола: синтез и свойства / С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов, К.И. Кобраков, О.В. Ковальчукова, В.В. Мелешенкова // Международный Конгресс «KOST-2015» по химии гетероциклических соединений Москва, Россия. – 2015. – С. 298

6. Бобылев, С.С. Синтез, химические и биологические свойства О-содержащих гетероциклических соединений полученных на основе 2,4,6-тригидрокситолуола / С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов, К.И. Кобраков, А.Н. Фахрутдинов // Международный Конгресс «KOST-2015» по химии гетероциклических соединений Москва, Россия. – 2015. – С. 121

7. Бобылев, С.С. Компьютерный скрининг новых полигидрокси-2H-1-бензопиран-2-онов / С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов, В.В. Мелешенкова, Е.В. Ляхова // Всероссийская научная студенческая конференция «Инновационное развитие легкой и текстильной промышленности» (ИНТЕКС-2015), Москва, Россия. – 2015. – С. 147.

8. Бобылев, С.С. Синтез новых азосоединений на основе продукта химической трансформации 2,4,6-тригидрокситолуола (МФГ) / С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов, К.И. Кобраков, Е.Б. Караваева // Межвузовская научно-техническая конференция аспирантов и студентов «Молодые ученые – развитию текстильной и легкой промышленности» (Поиск-2013). Иваново, Россия. – 2013. – С. 89.

9. Бобылев, С.С. Синтез и изучение свойств производного кумарина, полученного на основе 2,4,6-тригидрокситолуола / С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов, К.И. Кобраков // 65-ая Внутривузовская научная студенческая конференция «Молодые ученые – XXI веку», Москва, Россия. – 2013. – С. 117.

10. Бобылев, С.С. Изучение реакций электрофильного замещения в 5,7-дигидрокси-4,8-диметилкумарине / С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов // IX Всероссийская интерактивная (с международным участием) конференция молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии", Саратов, Россия. – 2013. – С. 25-27.

11. Бобылев, С.С. Синтез, биологические и колористические свойства новых производных метилфлороглуцина / С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов, А.И. Алафинов, К.И. Кобраков, Е.Б. Караваева // XVI Молодежная школа-конференция по органической химии. Пятигорск, Россия. – 2013. – С. 82.

12. Бобылев, С.С. Синтез некоторых новых О-гетероциклических соединений на основе метилфлороглуцина / С.С. Бобылев, Д.Н. Кузнецов, А.Г. Ручкина, К.И. Кобраков // III Международная конференция "Новые направления в химии гетероциклических соединений". Пятигорск, Россия. – 2013. – С. 145.