

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

На правах рукописи

Байбародских Даниил Владимирович

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ РЕАКТИВОВ  
РЕФОРМАТСКОГО С СОЕДИНЕНИЯМИ, СОДЕРЖАЩИМИ  
АКТИВИРОВАННУЮ УГЛЕРОД-АЗОТНУЮ  
И УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНУЮ СВЯЗЬ

1.4.3. Органическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2023

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Научные руководители: кандидат химических наук, доцент,  
**Кириллов Николай Федорович**

доктор химических наук, профессор,  
**Шуров Сергей Николаевич**

Официальные оппоненты: **Юнникова Лидия Петровна**,  
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д.Н. Прянишникова», профессор кафедры общей химии факультета почвоведения, агрохимии экологии и товароведения;

**Филякова Вера Ивановна**,  
доктор химических наук, профессор, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений;

**Рожкова Юлия Сергеевна**,  
кандидат химических наук, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, старший научный сотрудник отдела органического синтеза, лаборатория синтеза активных реагентов.

Защита состоится «19» июня 2023 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 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?id=12&rid=4671>

Автореферат разослан \_\_\_\_\_  
(дата)

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

## Введение

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время одним из важнейших направлений развития органической химии является поиск новых путей синтеза различных классов нециклических, карбо- и гетероциклических соединений, которые могут обладать полезными свойствами. Особенно интересными представляются способы синтеза, позволяющие «конструировать» молекулы, содержащие нужные заместители в заданных положениях. Одним из таких способов является реакция Реформатского, которая дает возможность получать соединения, содержащие различные гетероатомы в цикле, спироуглеродные атомы, функциональные группы.

В современной органической химии классическая и модифицированная реакция Реформатского широко используется для образования углерод-углеродной связи в ходе как межмолекулярных, так и внутримолекулярных реакций, и может рассматриваться как относительно простой, удобный и универсальный способ построения молекул. Использование циклических реактивов Реформатского и субстратов, структура которых позволяет протекание внутримолекулярных циклизаций первоначальных продуктов присоединения реактивов Реформатского, открывает путь к синтезу разнообразных спирогетероциклических структур.

Спирогетероциклические соединения имеют два кольца, соединенные через один  $sp^3$ -гибридизированный атом углерода (спироатом), что обеспечивает жесткую трехмерную структуру, способную встраиваться в полости белков и ферментов, усиливая тем самым фармакологические свойства данных соединений.

Таким образом, разработка новых способов получения различных классов соединений с использованием реакции Реформатского представляется перспективной и актуальной задачей.

**Степень разработанности темы исследования.** Большинство ранее проведенных исследований посвящено изучению взаимодействия алициклических реактивов Реформатского с субстратами, содержащими активированную двойную углерод-углеродную связь или двойную связь углерод-азот, но не имеющих в своем составе других функциональных групп, способных принципиально изменить ход реакции, таких как фенольные гидроксильные группы или вторая активированная двойная углерод-углеродная или углерод-азотная связь. Взаимодействие с субстратами, имеющими в своем составе одновременно двойную связь углерод-азот и двойную активированную углерод-углеродную связь также практически не изучено, имеются лишь исследования данной реакции для ряда иминов коричневого альдегида.

**Цель работы.** Изучение взаимодействия карбоциклических реактивов Реформатского с электрофильными субстратами, содержащими двойную связь углерод-азот или двойную углерод-углеродную связь, активированную электроноакцепторными группами, совместно с дополнительными функциональными группами, и установление закономерностей протекания данных реакций в зависимости от условий их проведения и структуры реагента и субстрата.

### **Задачи исследования:**

- Синтез исходных субстратов, имеющих в своем составе одновременно следующие фрагменты:
  - a) двойную связь углерод-азот и фенольную гидроксильную группу,
  - b) активированную двойную углерод-углеродную связь и фенольную гидроксильную группу,
  - c) две двойные связи углерод-азот, расположенные на различном расстоянии друг от друга,
  - d) две активированные двойные углерод-углеродные связи,
  - e) одновременно двойную связь углерод-азот и двойную углерод-углеродную связь, активированную электроноакцепторными группами.
- Исследование взаимодействия синтезированных субстратов с алициклическими реактивами Реформатского.
- Изучение влияния структуры субстратов, величины цикла в составе реактива Реформатского и условий проведения синтеза на направление реакций.
- Изучение биологической (анальгетической) активности синтезированных соединений.

### **Научная новизна**

- Найдено, что при взаимодействии алициклических реактивов Реформатского с иминами, имеющими в своем составе фенольную гидроксильную группу, образуются соответствующие спироазетидин-2-оны, при этом циклизации с участием фенольного атома кислорода и образования кислородсодержащих спирогетероциклических систем не происходит.
- Показано, что при взаимодействии азинов ароматических альдегидов с алициклическими реактивами Реформатского происходит образование исключительно соответствующих спироазетидин-2-онов, что объясняется последовательностью стадий протекания данной реакции, которая экспериментально подтверждена путем выделения продукта взаимодействия реактива Реформатского по одной связи C=N азина.
- Обнаружено, что взаимодействие с алициклическими реактивами Реформатского халконов на основе салициловых альдегидов происходит с образованием замещенных спирохроман-2-онов, а не спиро-3,4-дигидропиран-2-онов, что наблюдается для халконов, не имеющих в своем составе фенольных гидроксильных групп.
- Установлено, что при взаимодействии алициклических реактивов Реформатского с халконами на основе изофталевого и терефталевого альдегидов образуются соответствующие бис(спиро-3,4-дигидропиран-2-оны).
- Показано, что возможность циклизации продуктов присоединения алициклических реактивов Реформатского с амидами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот зависит от условий проведения реакции, объема заместителей в составе реактива Реформатского и при атоме азота субстрата, а также от нуклеофильности амидного атома азота в составе первоначального аддукта.
- Обнаружено, что присоединение алициклических реактивов Реформатского к арилметиленгидразидам 2-оксохромен-3-карбоновых

кислот происходит преимущественно по двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента, а взаимодействие со связью углерод-азот осуществляется лишь в случае объемного реактива Реформатского и присутствия электроноакцепторных групп в арильном заместителе при амидном атоме азота.

### **Теоретическая значимость работы.**

Выполненное исследование расширило наши знания о синтетических возможностях алициклических реактивов Реформатского.

Исследованы реакции с иминами и халконами, имеющими в своем составе фенольные гидроксильные группы, иминами на основе диаминов, халконами на основе изофталевого и терефталевого альдегидов, рядом амидов и арилметилиденгидразидами 2-оксохромен-3-карбонвых кислот. Эти реакции позволяют получить труднодоступные спирогетероциклические соединения, а именно спиро- и бис(спироазетидин-2-оны), бис(спиро-3,4-дигидропиран-2-оны), спирохромен-2-оны, спирохромено[3,4-с]пиридин-2,4,5-трионы; а также 2-оксохромен-4-илкарбоксилаты.

Выявлены новые закономерности и направления протекания внутримолекулярных циклизаций первоначальных продуктов присоединения алициклических реактивов Реформатского к электрофильным субстратам, связанные с присутствием в молекулах исследуемых субстратов одновременно двух связей C=C или C=N или присутствием фенольной гидроксильной группы совместно с одной из этих связей. В частности, обнаружено, что гидроксильная группа в *o*-положении фенильного заместителя при атоме углерода C<sup>3</sup> 1,3-диарилпроп-2-ен-1-онов (халконов) приводит к изменению направления реакции и образованию спирохромен-2-онов вместо спиро-3,4-дигидропиран-2-онов, которые образуются с халконами, не содержащими таких гидроксильных групп. В то же время, гидроксильная группа в *o*-положении фенильной группы при атоме как углерода, так и азота связи C=N иминов не оказывает влияния на протекание внутримолекулярной циклизации аддукта. Также установлено, что углерод-углеродная связь, активированная двумя электроноакцепторными группами, оказывается более активной по отношению к реактивам Реформатского, чем связь C=N.

### **Практическая значимость.**

Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных 2,3-диарил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов и 2,3-диарил-2-азаспиро[3.4]октан-1-онов, имеющих гидроксильную группу в одном из арильных заместителей; 3,3'-диарил-2,2'-диаза[2,2'-биспиро[3.4]октан]-1,1'-диононов, 3,3'-диарил-2,2'-диаза[2,2'-биспиро[3.5]нонан]-1,1'-диононов, 2-(арилметилиденамино)-3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-онов, 2-(арилметилиденамино)-3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов, 2,2'-(этан-1,2-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-онов), 2,2'-(этан-1,2-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов), 2,2'-(1,4-фенилен)бис(3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-онов), 2,2'-(1,4-фенилен)бис(3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов), 2,2'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-онов), 2,2'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов), 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3,3-диметил-4-арилазетидин-2-онов), 4-(2-арил-2-оксоэтил)-6-*R*-спиро[хромен-3,1'-циклоалкан]-2-онов, 5,5'-(1,4- и 1,3-)фенилен)бис(3-

арил-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-1-онов), 10,10'-(1,4-(и 1,3-)фенилен)бис(8-арил-7-оксаспиро[4.5]дец-8-ен-6-онов), 3-R-4a,10b-дигидро-2*H*,5*H*-спирохромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклоалкан-2,4,5(3*H*)-трионов, метил Е-1-{3-[(*R*)карбамоил]-6-бром-2-оксохроман-4-ил}циклоалканкарбоксилатов, метил 1-[3-(2-арилметиленгидразин-1-карбонил)-2-оксохроман-4-ил]циклоалкан-1-карбоксилатов и 1-{3-[(3-арил-1-оксо-2-азаспиро-[3.5]нонан-2-ил)карбамоил]-6-бром-2-оксохроман-4-ил}циклогексан-1-карбоксилатов. Данные ряды соединений получаются с выходами от умеренных до высоких. Разработанные в ходе исследования методы могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую активность, в ряде случаев превышающую активность препаратов сравнения.

**Методология и методы исследования.** При разработке методик синтеза соединений произведен поиск оптимальных условий проведения реакций, в том числе соотношения реагентов, температуры проведения синтеза и времени. В ходе проведения исследований использованы классические методы органической химии. Структуры синтезированных соединений установлены с помощью современных физико-химических методов: спектроскопии ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C, элементного, а также рентгеноструктурного анализа. Выходы даны на аналитически чистые образцы. Чистота и индивидуальность полученных веществ подтверждена с помощью газовой хроматографии и ВЭЖХ.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

- Общие закономерности взаимодействия алициклических реактивов Реформатского с имидами и халконами, имеющими фенольные гидроксильные группы, с азинами ароматических альдегидов, диимидами, бис(халконами) и с рядом амидов и арилметиленгидразидов кумарин-3-карбоновых кислот; специфические особенности протекания этих реакций, связанные со структурой электрофильных субстратов.
- Разработка новых методов синтеза циклических и спиросистем, имеющих в своем составе циклоалкановые и азетидин-2-оновые, 3,4-дигидропиран-2-оновые, хроман-2-оновые, пиперидин-2,6-дионовые фрагменты.
- Анализ строения полученных соединений с использованием современных физико-химических методов.

**Достоверность полученных данных** подтверждается использованием современных методов определения структуры, состава и чистоты органических соединений (ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа, ВЭЖХ, газовой хромато-масс-спектрометрии).

**Личный вклад автора** заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования: анализе современной отечественной и зарубежной литературы, планировании и выполнении химических экспериментов, анализе экспериментальных и спектральных данных, обработке и обобщении результатов. Диссертант осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций результатов проведенных исследований.

Планирование научной работы, определение методологии, общей концепции и дизайна диссертационного исследования проводилось совместно с научным руководителем к.х.н., профессором кафедры органической химии ПГНИУ Николаем Федоровичем Кирилловым, и научным консультантом к.х.н., доцентом кафедры органической химии ПГНИУ Еленой Александровной Никифоровой.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 12 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК и входящих в международную базу цитирования Scopus, 5 статей в журналах РИНЦ и 28 тезисов докладов на международных, всероссийских и региональных научных конференциях.

**Апробация работы.** Основные результаты исследований представлены на XV молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012), Всероссийской школе-конференции «Химия биологически активных веществ» молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием «ХимБиоАктив-2012» (Саратов, 2012), III Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014), I Всероссийской молодежной школы-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), XIX молодежной конференции-школе по органической химии в кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), международной научной конференции, посвященной 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет» (Пермь, 2018), пятой Международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования = Advances in synthesis and complexing» (Москва, 2019), всероссийской научной конференции с международным участием «Поликарбонильные соединения», посвященной 85-летию Ю. С. Андрейчикова (Пермь, 2018), VI Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия. От теории к практике», посвященной 85-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (1934 – 2000) (Пермь, 2019), VII молодежной школе-конференции «Современные аспекты химии» (Пермь, 2020), всероссийской научной конференции с международным участием «Органическая химия для агропрома и медицины» (Пермь, 2020), всероссийской молодежной научной конференции с международным участием «Синтез и биологическая активность карбонильных производных гетероциклов» (Пермь, 2020), международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург 2020), МНСК-2021 (Новосибирск, 2021), VIII молодежной школе-конференции «Современные аспекты химии» (Пермь, 2021), открытом конкурсе-конференции научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN SELECT» (Москва 2021), IX молодежной школе-конференции «Современные аспекты химии» (Пермь, 2022).

**Структура и объем диссертации.** Работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов собственных исследований (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка литературы и приложения, включающего данные об аналитической активности синтезированных соединений. Библиография насчитывает 221

наименование работ отечественных и зарубежных авторов. Работа изложена на 179 страницах текста, содержит 16 таблиц, 28 схем и 14 рисунков.

**Благодарность.** Автор выражает благодарность сотрудникам химического факультета ПГНИУ: кандидату химических наук доценту Никифоровой Е.А. за помощь в эксперименте, канд. хим. наук, доценту Дмитриеву М.В. за проведение рентгеноструктурных исследований, инженеру Галееву А.Р. за регистрацию спектров ЯМР, старшему преподавателю Шавриной Т.В. за запись ИК спектров, к.х.н., доценту Васянину А.Н. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение исследований ВЭЖХ, канд. фарм. наук, зав. научно-исследовательской лабораторией «Биологически активные вещества» Махмудову Р.Р. за исследование анальгетической активности, аспиранту кафедры органической химии Звереву Д.П. за помощь с техническим обеспечением.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 20-33-90037 (конкурс «Аспиранты»)).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Первая глава** посвящена обзору литературных данных по взаимодействию реактивов Реформатского с азометинами и  $\alpha,\beta$ -непредельными карбонильными соединениями. **Вторая глава** описывает результаты проведенных исследований и физико-химические характеристики полученных соединений. В **третьей главе** приведены методики синтеза соединений, полученных в ходе работы.

### Взаимодействие карбоциклических реактивов Реформатского с соединениями, содержащими двойную связь углерод-азот или активированную двойную углерод-углеродную связь совместно с дополнительными функциональными группами

Исходные метиловые эфиры 1-бромциклоалканкарбоновых и  $\alpha$ -броммасляной кислот были получены по известным методикам из соответствующих карбоновых кислот посредством реакции с тионилхлоридом, последующего бромирования полученного хлорангирида и этерификации образовавшегося хлорангирида метанолом.

Реактивы Реформатского (**I**, **II**, **III**), использованные в настоящей работе, были получены *in situ* взаимодействием цинка с метил 1-бромциклопентан- или 1-бромциклогексанкарбоксилатами, а также с метил 2-бром-2-метилпропаноатом, соответственно.

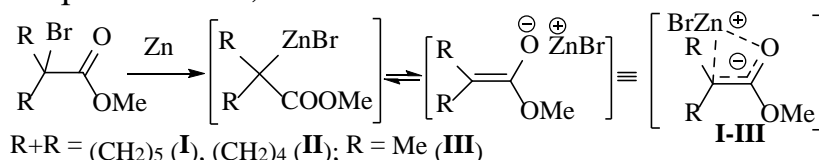


Схема 1. Образование реактивов Реформатского

### Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с электрофильными субстратами, имеющими в своем составе связь C=N наряду с фенольной гидроксильной группой или второй C=N связью

#### 1.1 Взаимодействие с азометинами, содержащими гидроксифенильные заместители



### 1.1.1 Взаимодействие с основаниями Шиффа на основе салициловых альдегидов

Исследовано взаимодействие азометинов **1** и **2a-c** с реактивами Реформатского **I**, **II**. Структура продуктов **3-5** подтверждена РСА на примере соединения **4a** (Схема 2, Рисунок 1):

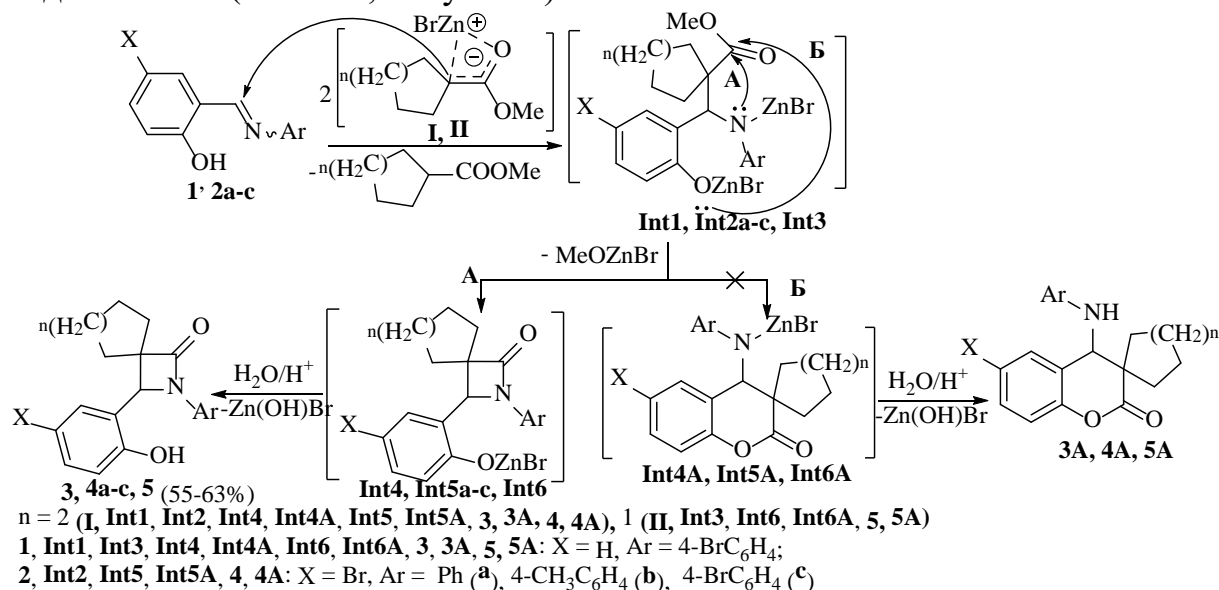


Схема 2. Взаимодействие реактивов Реформатского **I**, **II** с имидами салициловых альдегидов **1**, **2**

Структура соединений подтверждена данными РСА на примере спироазетидин-2-она **4a** (Рисунок 1).

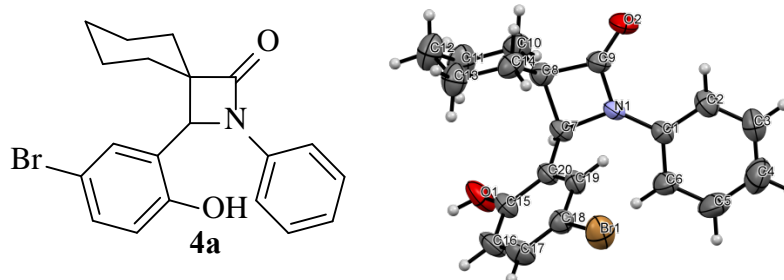


Рисунок 1. Структура продукта **4a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

Образование данных соединений, вероятно, можно объяснить большей нуклеофильностью атома азота по сравнению с фенолятным атомом кислорода в интермедиатах **Int1-Int3**, благодаря чему реализуется исключительно путь циклизации **A** (Схема 2). По-видимому, интермедиаты типа **Int1-Int3** являются ключевыми в случае реакций реактивов Реформатского с соединениями, содержащими связи C=N.

С целью объяснения полученного результата выполнен расчет энергий (E) ключевых интермедиатов методом теории функционала плотности (DFT) с гибридным функционалом B3LYP с базисным набором TZVP, из которых следует, что интермедиаты, возникновение которых возможно в случае пути **B**, лежат выше по шкале энергий и в результате теоретически возможный путь **B**, ведущий к образованию хроманонов **3A-5A**, не реализуется.

### 1.1.2 Взаимодействие с основаниями Шиффа на основе 3- и 4-гидроксбензойных альдегидов

Исучено взаимодействие реактивов Реформатского **I**, **II** с азометинами **6a,b** и **7b,d**, и установлено, что оно протекает по пути, аналогичному

описанному выше для азометинов на основе салициловых альдегидов, и в результате реакции образуются соответствующие спироазетидин-2-оны с гидроксифенильным заместителем **8a,b**, **9a-c** и **10b,d** (Схема 3).

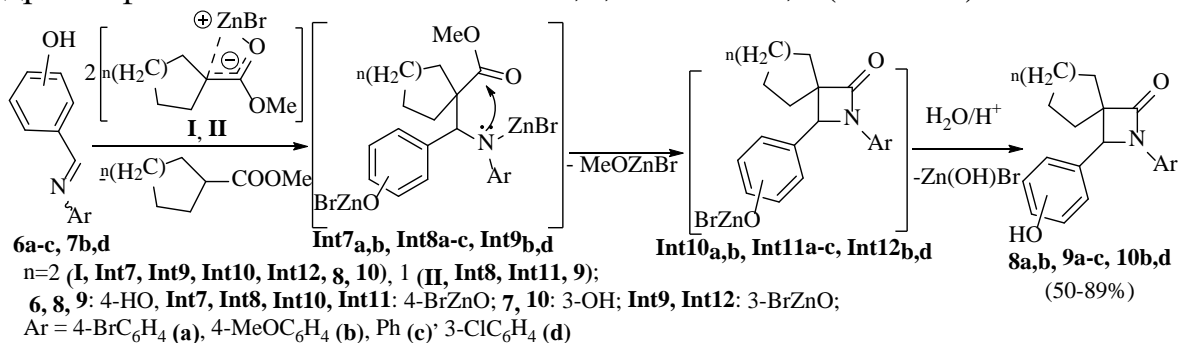


Схема 3. Взаимодействие реактивов Реформатского с азометинами **6a-c** и **7b,d**

### 1.1.3 Взаимодействие с основаниями Шиффа на основе *o*- и *p*-аминофенолов

Выполненные исследования показали, что реактивы Реформатского присоединяются к двойной углерод-азотной связи 2- или 4-[(арилметилен)-амино]фенолов **11a-f**, **12a-d** с образованием промежуточных соединений, которые в ходе реакции вследствие нуклеофильной атаки атома азота на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы самопроизвольно циклизуются с выделением бромцинкметилата и образованием новых промежуточных соединений, дающих после гидролиза спироазетидин-2-оны **13a-f**, **14a,b** и **15a-d** (Схема 4):

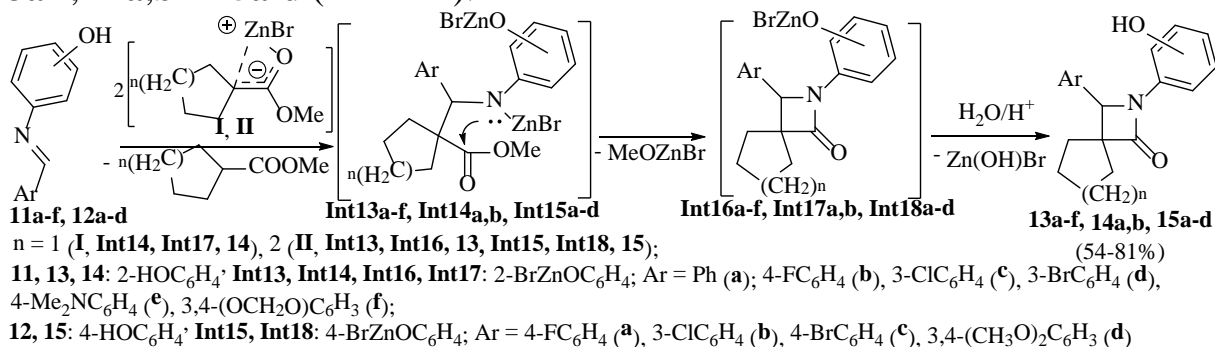


Схема 4. Взаимодействие реактивов Реформатского I, II с азометинами **11, 12**

Согласно данным РСА в соединениях **13** имеет место внутримолекулярная водородная связь (Рисунок 2).

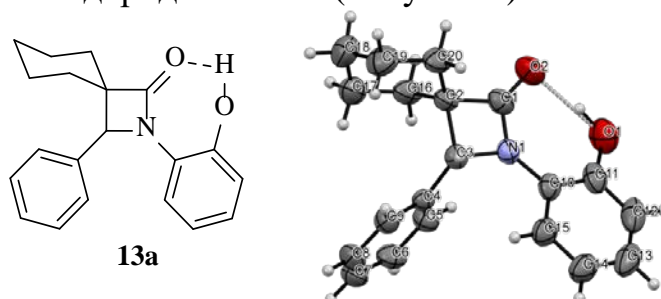


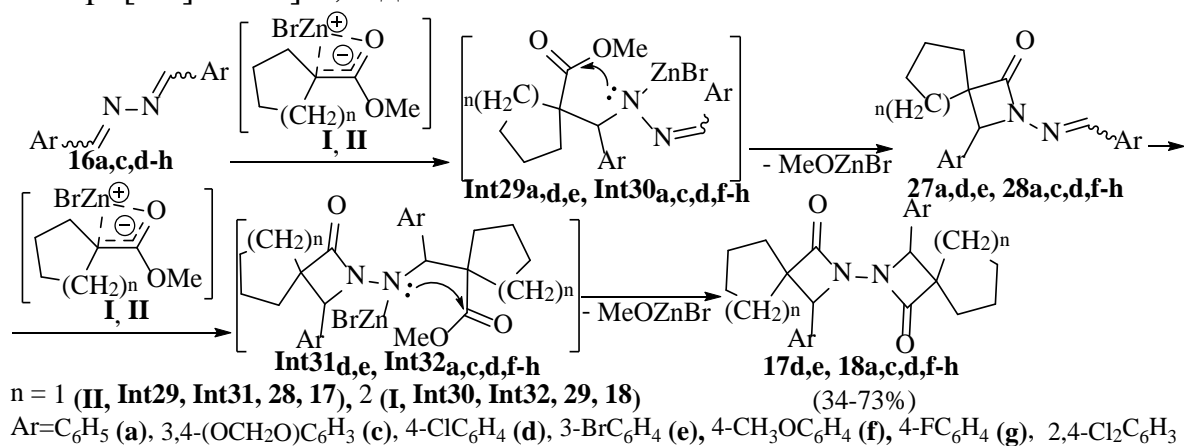
Рисунок 2. Структура продукта **13a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

## 1.2. Взаимодействие с азинами ароматических альдегидов

1,2-Бис(арилметилен)гидразины **16** содержат две связи C=N и могут взаимодействовать с реактивами Реформатского I и II в соотношении 1:1 и 1:2. Проведение реакции в бензоле с добавкой ГМФТА при эквимольном

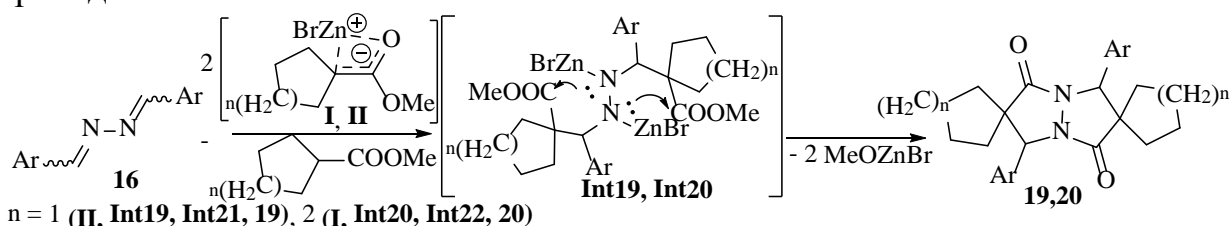
соотношении реагентов позволило получить спироазетидиноны с арил-метиленаминогруппой у гетероциклического атома азота (соединения **27**, **28**).

В случае проведения взаимодействия с использованием соотношения азин **16** : реактив Реформатского (**I** или **II**) 1:2 образуются продукты **17**, **18**. Исходя из приведенных выше данных, сделано предположение, что взаимодействие азидов **16** с алициклическими реактивами Реформатского, вероятно, происходит по схеме 5, включающей присоединение реактива Реформатского **I** или **II** сначала к одной двойной связи углерод-азот с последующей внутримолекулярной циклизацией продуктов присоединения **Int29**, **Int30** и образованием соединений **27** и **28**, а затем аналогичное взаимодействие второй молекулы цинкорганического реагента со второй связью C=N промежуточных продуктов **Int31**, **Int32** за которым также следует внутримолекулярная циклизация интермедиатов с замыканием второго спироазетидин-2-онового цикла и образованием 3,3'-диарил-2,2'-диаза[2,2'-биспиро[3.4]октан]-1,1'-дионов **17**, и 3,3'-диарил-2,2'-диаза[2,2'-биспиро[3.5]нонан]-1,1'-дионов **18**.



**Схема 5.** Взаимодействие реактивов Реформатского **I**, **II** с азидами ароматических альдегидов **16**.

Реализации альтернативного направления реакции, связанного с присоединением реактива Реформатского последовательно к обеим связям C=N, не произошло, и образования пиразолопиразолдионов **19**, **20** по приведенной ниже схеме 6 отмечено не было.



**Схема 6.** Предполагаемая схема образования пиразолопиразолдионов **19**, **20** при взаимодействии 1,2-бис(арилметилен)гидразинов **16** с реактивами Реформатского **I**, **II**

Структура продуктов подтверждена данными РСА на примере соединений **27a** и **18d** (Рисунок 3).

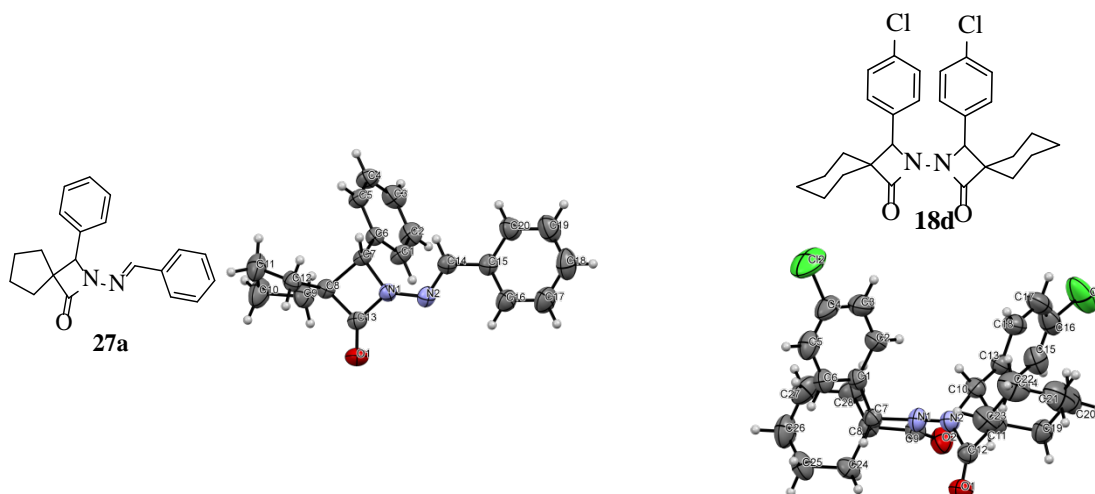


Рисунок 3. Структура соединений **27a** и **18d** по данным РСА

### 1.3 Взаимодействие алициклических реагентов Реформатского с азометинами на основе диаминов

Было установлено, что при взаимодействии алициклических реагентов Реформатского **I**, **II**, и реагента Реформатского **III**, синтезированного из  $\alpha$ -бромизомасляной кислоты и цинка, с азометинами **29a-l** происходит присоединение цинкорганического реагента сначала к одной двойной  $C=N$  связи бис-азометин с образованием промежуточных соединений (**Int33**, **Int35**, **Int37**). Последние в условиях реакции циклизуются с выделением бромцинкметилата, что приводит к образованию спиролактамов **30**, **32**, **34**. Далее происходит взаимодействие последних со второй молекулой цинкорганического реагента, что, через промежуточные соединения (**Int34**, **Int36**, **Int38**), приводит к образованию соответствующих бис(спироазетидин-2-онов) **31a-c**, **33b-l**, **35b** (Схема 7):

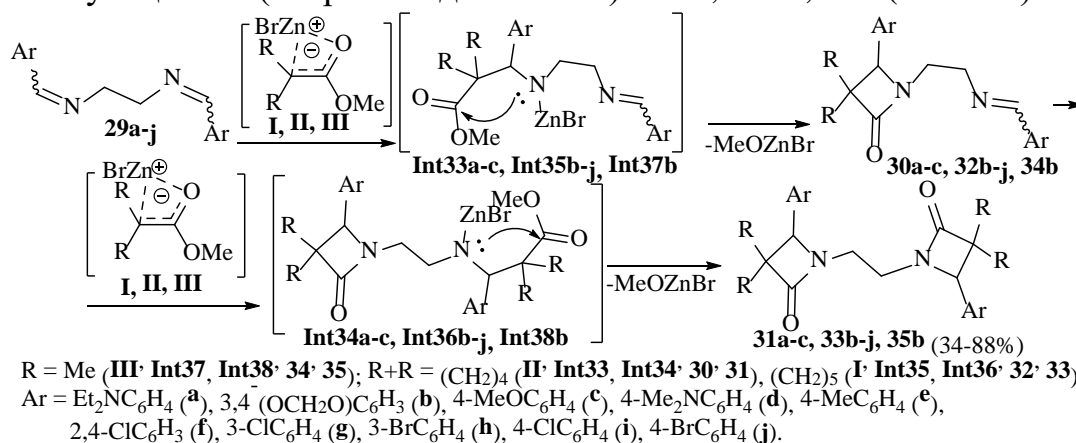
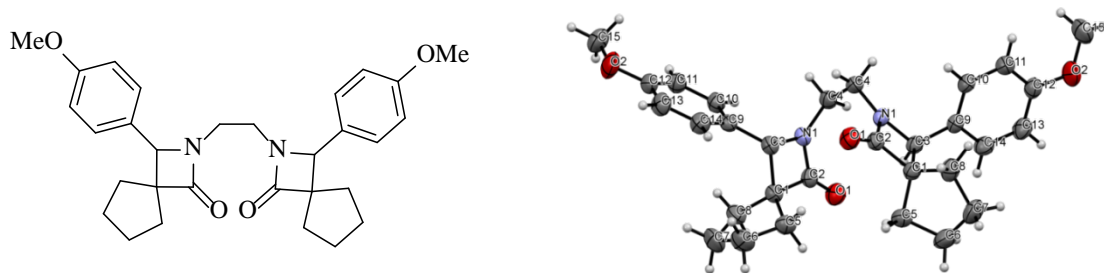


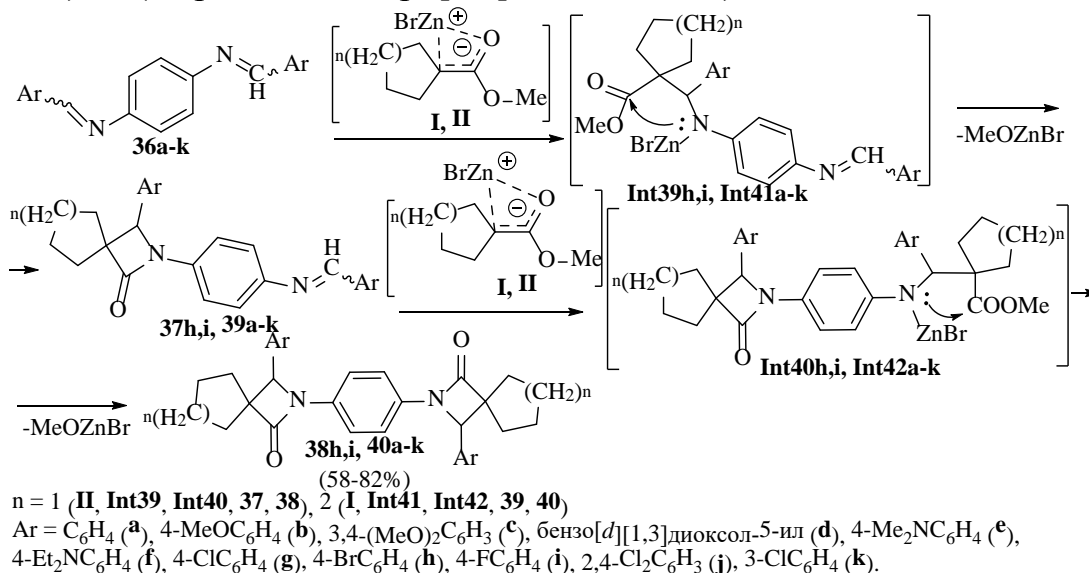
Схема 7. Взаимодействие реагентов Реформатского (**I**, **II**, **IV**) с *N,N'*-(этан-1,2-диил)-бис(1-арилметаниминами) **29**

Структура полученных продуктов подтверждена данными РСА на примере соединения **31c** (Рисунок 4).



**Рисунок 4.** Структура 2,2'-(этан-1,2-диил)бис[3-(4метоксифенил)-2-азаспиро[3.4]октан-1-она] (**31c**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

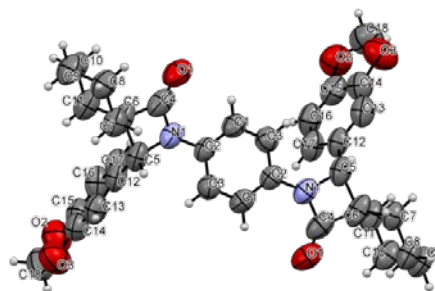
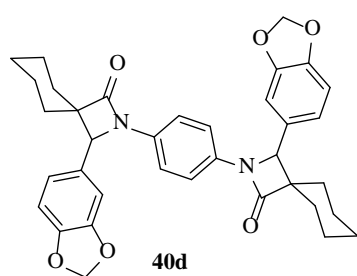
Исследовано взаимодействие *N,N'*-(1,4-фенилен)бис(1-арилметаниминов) **36** с метиловыми эфирами 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексан-карбоновой кислоты и цинком. Установлено, что реактивы Реформатского **I**, **II** присоединяются сначала к одной двойной углерод-азотной связи бис(азо-метинов) с образованием промежуточных соединений (**Int39**, **Int 41**). Последние в условиях реакции циклизируются, с образованием спиро-β-лактамов **37**, **39**, которые взаимодействуют со второй молекулой цинкорганического реагента. Это приводит через промежуточные соединения (**Int40**, **Int42**), к образованию 2,2'-(1,4-фенилен)бис(3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-онов) **38h,i** и 2,2'-(1,4-фенилен)бис(3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов) **40a-k**.



**Схема 8** Взаимодействие реактивов Реформатского **I**, **II** с *N,N'*-(1,4-фенилен)бис(1-арилметаниминами) **36**

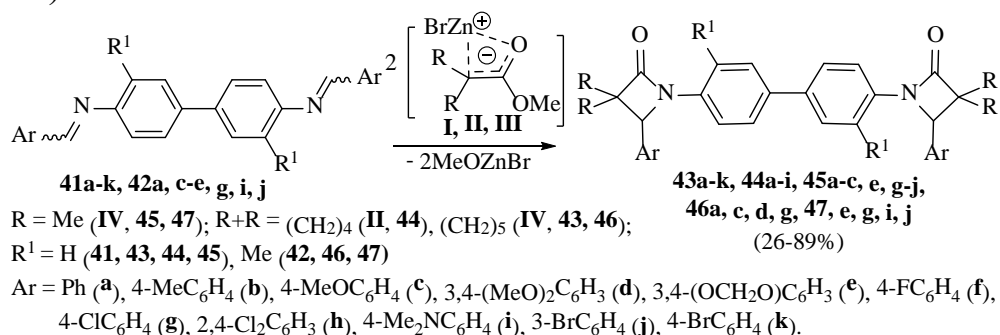
Предложенная последовательность стадий протекания реакции подтверждается тем, что при проведении аналогичного взаимодействия **36i,j** с реактивом Реформатского **I** в соотношении 1:1 были выделены 2-[4-(арил-метиленамино)фенил]-3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны **39i,j** с выходами 52 и 63 %, соответственно (Схема 8).

Структура полученных продуктов подтверждена данными РСА на примере соединения **40d** (Рисунок 5).



**Рисунок 5.** Структура 2,2'-(1,4-фенилен)бис(3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-она) (**40d**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

В результате взаимодействия реактивов Реформатского **I–III** с азометинами, производными бензидина (**41**), и *o*-толидина (**42**) при соотношении реагентов 2:1 также были выделены бис(азетидин-2-оны) **43–47** (Схема 9).



**Схема 9** Взаимодействия реактивов Реформатского **I, II, IV** с производными бензидина и толидина (**41a-k, 42a, c-e, i, j**)

Реакция, вероятно, протекает по схеме, аналогичной приведенной выше.

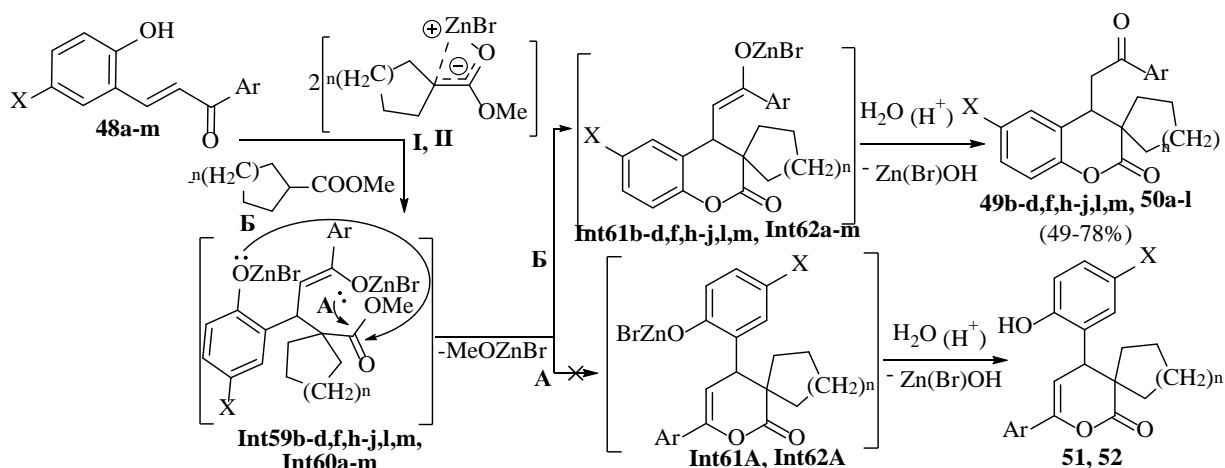
**Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с электрофильными субстратами, имеющими в своем составе сопряженную систему С=C-C=O одновременно с фенольной гидроксильной группой, связью С=N или второй активированной С=C связью**

#### 1.4 Взаимодействие с $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами

##### 1.4.1 Взаимодействие с 1-арил-3-(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-онами

Изучено взаимодействие халконов, имеющих *o*-гидроксильную группу в арильном заместителе при двойной углерод-углеродной связи, с алициклическими реактивами Реформатского **I** и **II**.

Исследования показали, что реакция происходит по схеме 10, а именно, реактивы Реформатского **I, II** присоединяются к фрагменту (С=C-C=O) халконов **48** в положения 1 – 4, образуя промежуточные соединения **Int59, Int60**. Далее из двух возможных направлений реакции реализуется атака атома кислорода бромцинкфенолята на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы (путь **Б**) с образованием через интермедиаты **Int61, Int62** замещенных спирохроман-2-онов, а именно 4-(2-арил-2-оксоэтил)спиро[хроман-3,1'-циклогексан]-2-онов **49b-d,f,h-j,l,m** и 4-(2-арил-2-оксоэтил)спиро[хроман-3,1'-циклопентан]-2-онов **50a-m**:



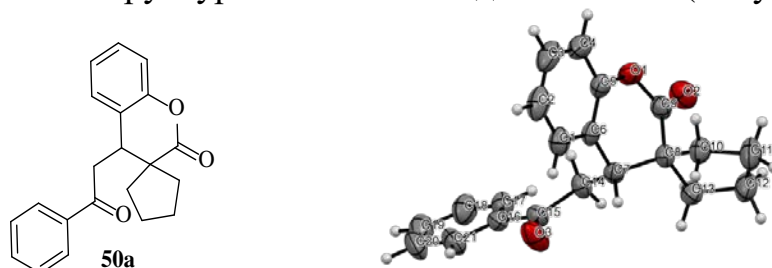
$n = 1$  (Int60a-i, Int62, Int62A, 50, 52), 2 (Int59, Int61, Int61A, 49, 51)

48-52, Int59-Int62, Int61A, Int62A:

X = H, Ar = Ph (a), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d); X = Br, Ar = Ph (e), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (f), 2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (g), 2,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (i), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (j), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (k), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (l), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (m)

**Схема 10** Образование 4-(2-арил-2-оксоэтил)спиро[хроман-3,1'-циклогексан]-2-онов (**49b-d, f, h-j, l, m**) и 4-(2-арил-2-оксоэтил)спиро[хроман-3,1'-циклопентан]-2-онов (**50a-m**)

Для подтверждения структуры синтезированных соединений был проведен рентгеноструктурный анализ соединения **50a** (Рисунок б).



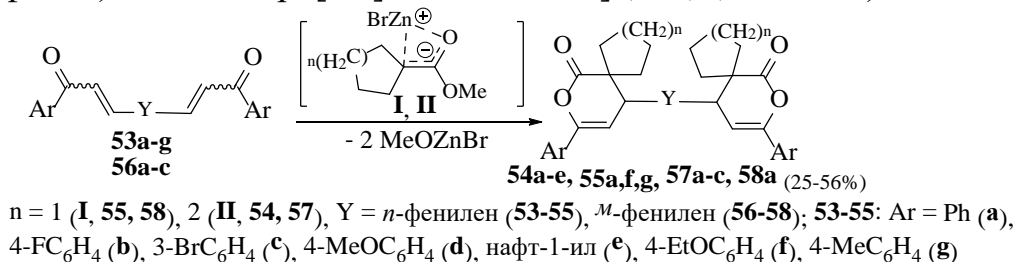
**Рисунок 6.** Структура продукта **50a** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

Образование продуктов **49** и **50**, вероятно, объясняется большей нуклеофильностью фенолятного атома кислорода по сравнению с енолятным (Int59, Int60 на схеме 10). Для подтверждения принципиальной возможности реализации предложенной схемы выполнены квантово-химические расчеты энергетических характеристик вероятных интермедиатов методом теории функционала плотности (функционал B3LYP) с базисным набором TZVP, которые показали, что интермедиат, образующийся в ходе циклизации с образованием хромонового цикла, стабильнее альтернативного, и его образование следует считать более предпочтительным.

#### 1.4.2 Взаимодействие с халконами на основе терефталевого и изофталевого альдегидов

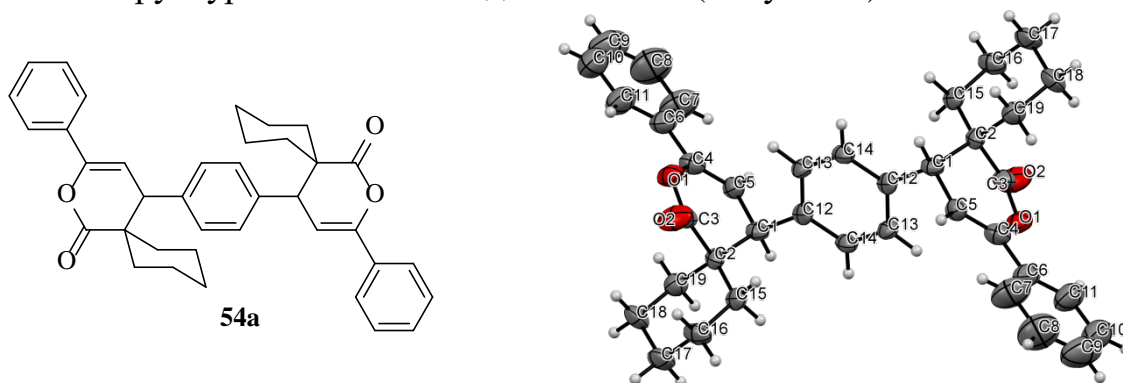
Изучено взаимодействие реактивов Реформатского **I** и **II** с 3,3'-(1,4-фенилен)бис(1-(арил)проп-2-ен-1-онами) **53a-j** и установлено, что происходит присоединение к халконам **53** двух молекул цинкорганического реагента **I** или **II**, а образующиеся продукты присоединения подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием 5,5'-(1,4-фенилен)бис(3-арил-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-1-онов) (**54**) и 10,10'-(1,4-фенилен)бис(8-арил-7-оксаспиро[4.5]дец-8-ен-6-онов) (**55**). Аналогично происходит и взаимодействие 3,3'-(1,3-фенилен)бис(1-арилпроп-2-ен-1-онов) **56** с реактивами

Реформатского (**I**, **II**), в результате выделены 5,5'-(1,3-фенилен)бис(3-арил-2-оксапиро[5.5]ундец-3-ен-1-оны) (**57a-c**) и 10,10'-(1,3-фенилен)бис[8-(2,4-дихлорфенил)-7-оксапиро[4.5]дец-3-ен-1-он] (**58a**) (Схема 11).



**Схема 11.** Взаимодействие реактивов Реформатского **I**, **II** с бис(халконами) **53**

Для подтверждения структуры синтезированных соединений был проведен рентгеноструктурный анализ соединения **54a** (Рисунок 7).

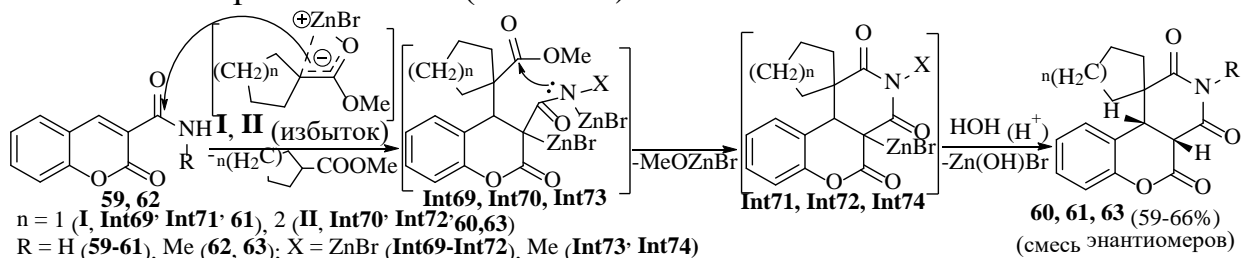


**Рисунок 7.** Общий вид молекулы 5,5'-(1,4-фенилен)бис(3-фенил-2-оксапиро[5.5]ундец-3-ен-1-она) (**54a**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности

## 1.5 Взаимодействие с амидами и гидразидами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот

### 1.5.1 Взаимодействие с амидами 2-оксо-2H-хромен-3-карбоновых кислот

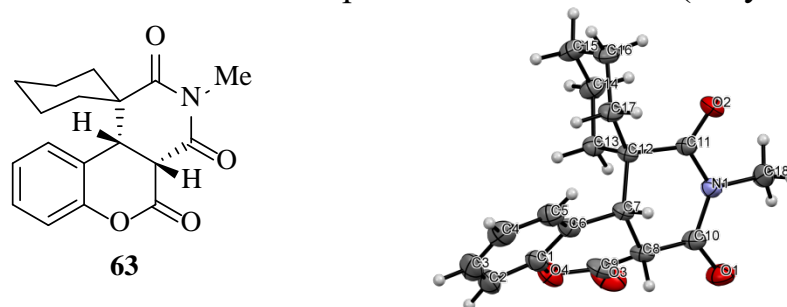
Нахождение поляризованной связи C=C в составе цикла, а также нуклеофильного центра в боковой цепи создают предпосылки для получения конденсированных гетероциклов. Этим условиям удовлетворяют амид- и *N*-метиламид 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты **59**, **62**. Показано, что реактивы Реформатского **I** и **II**, взятые в избытке (трехкратном для амида, двукратном для метиламида), взаимодействуют с указанными амидами с образованием хроменопиридинов **60**, **61**, **63** вне зависимости от размера цикла в реактиве Реформатского, что, вероятно, связано с отсутствием объемных заместителей при атоме азота (Схема 12):



**Схема 12.** Взаимодействие реактивов Реформатского (**I**, **II**) с амидом и *N*-метиламидом 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты (**59**, **60**)



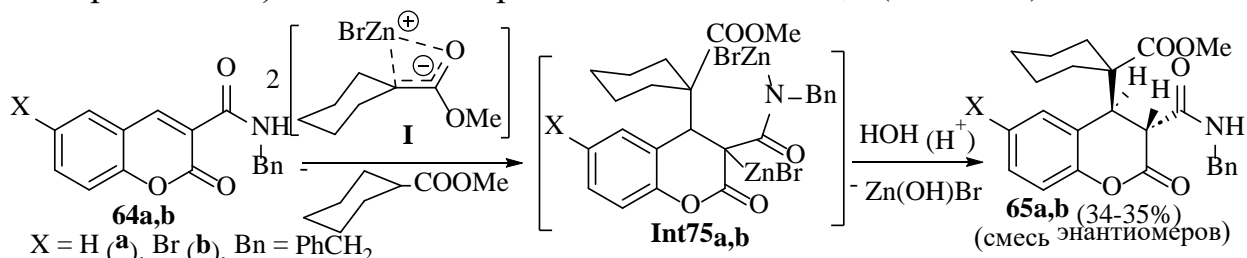
Строение соединения **63** подтверждено методом РСА (Рисунок 8):



**Рисунок 8.** Структура (4aR\*,10bR\*)-3-метил-4a,10b-дигидро-2H,5H-спирохромено-[3,4-c]пиридин-1,1'-циклогексан-2,4,5(3H)-триона **63** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

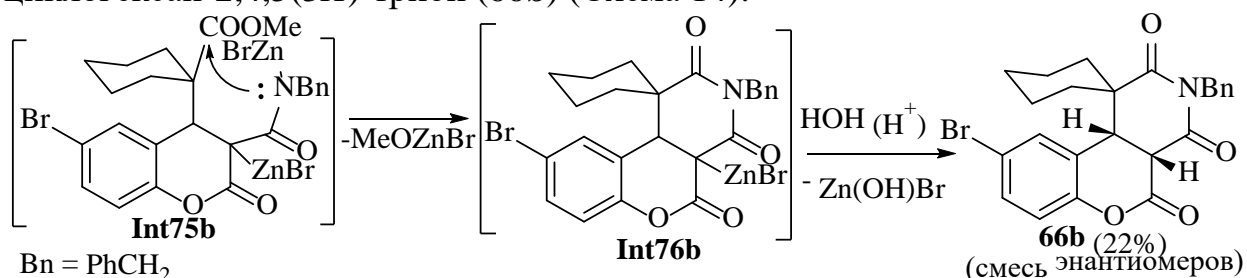
### 1.5.1.1 Взаимодействие с бензиламидами 2-оксо-2H-хромен-3-карбоновых кислот

Взаимодействие реактива Реформатского **I** с *N*-бензиламидами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот **64** приводит к образованию метиловых эфиров 1-(3-(бензилкарбамоил)-2-оксохромен- и 1-(3-(бензилкарбамоил)-6-бром-2-оксохромен-4-ил)циклогексанкарбоновой кислоты **65a,b** (Схема 13).



**Схема 13.** Образование метиловых эфиров 1-(3-(бензилкарбамоил)-2-оксохромен- и 1-(3-(бензилкарбамоил)-6-бром-2-оксохромен-4-ил)циклогексанкарбоновой кислоты **65a,b**

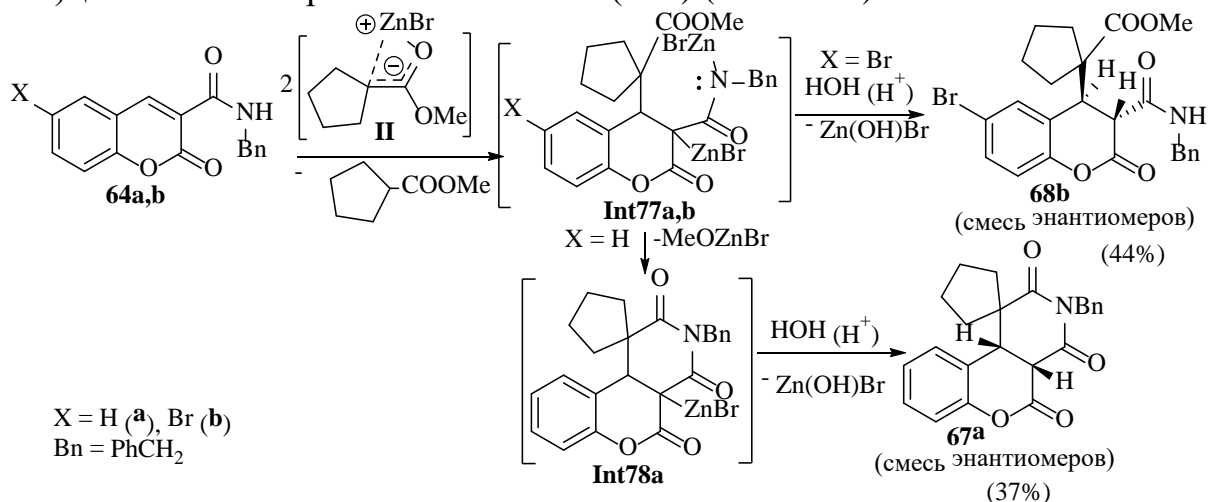
При проведении взаимодействия реактива Реформатского **I** с *N*-бензиламидом 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновой кислоты **63b** в более жестких условиях (кипячение в смеси ксилол – ГМФТА) происходит циклизация интермедиата **Int75** и в результате реакции выделен (4aR\*,10bR\*)-3-бензил-9-бром-4a,10b-дигидро-2H,5H-спирохромено[3,4-c]пиридин-1,1'-циклогексан-2,4,5(3H)-трион (**66b**) (Схема 14):



**Схема 14.** Взаимодействие реактива Реформатского **I** с бензиламидом 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновой кислоты **64b** в смеси ксилол:ГМФТА

В то же время, реактив Реформатского **II** уже в среде бензол – ГМФТА 30:1 образует при взаимодействии с *N*-бензиламидом 2-оксохромен-3-карбоновой кислоты (**64a**) продукт внутримолекулярной циклизации первоначального аддукта (**Int77a**), а именно спирохроменопиридинтрион (**67a**), при этом давая с *N*-бензиламидом 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновой

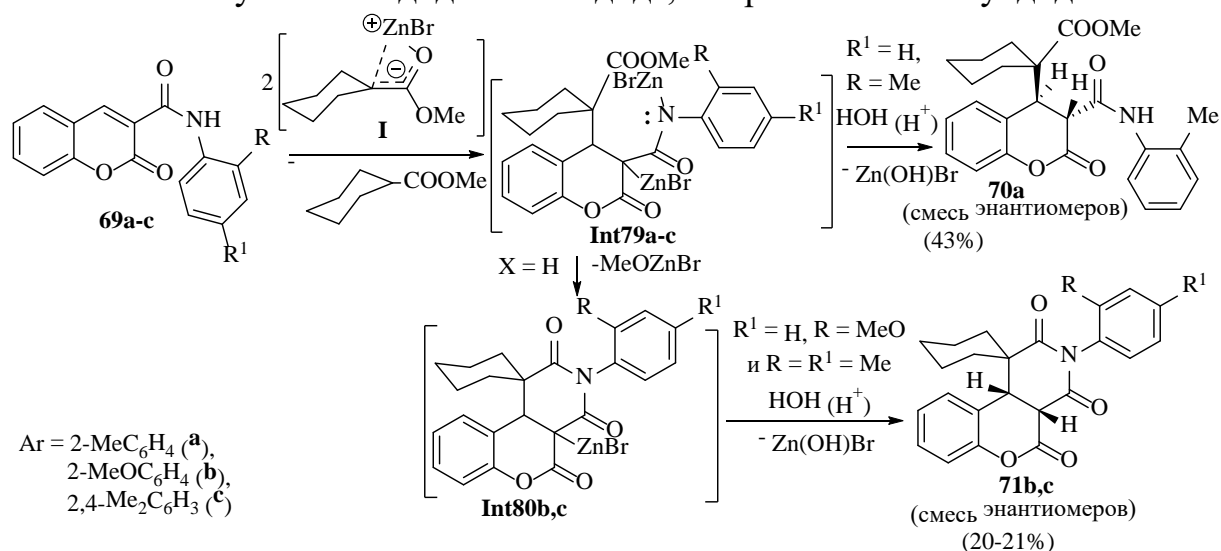
кислоты (**64b**) метиловый эфир 1-(3-(бензилкарбамоил)-6-бром-2-оксохромен-4-ил)циклопентанкарбоновой кислоты (**68b**) (Схема 15).



**Схема 15.** Взаимодействие реактива Реформатского **II** с бензиламидами 2-оксохромен-3-карбоновых кислот **64a,b**

### 1.5.1.2 Взаимодействие с *o*-замещенными ариламидами 2-оксо-2H-хромен-3-карбоновой кислоты

Изучено взаимодействие *орто*-замещенных *N*-ариламидов **69a-c** с реактивом Реформатского **I**, полученным из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка (Схема 16). Установлено, что в среде толуол:ГМФТА (30:1) образуются, соответственно, метиловый эфир 1-{3-[(4-метилфенил)карбамоил]-6-бром-2-оксохромен-4-ил}циклогексанкарбоновой кислоты **70a** и 3-(4-метоксифенил)- и 3-(2,4-диметилфенил)спиро(хромено[3,4-с]пиридин-1,1'-циклогексан)-2,4,5(3*H*,4*aH*,10*bH*)-трионы **71b,c**. Различие в поведении *N*-ариламидов, вероятно, объясняется большей нуклеофильностью атома азота в случае анизида и ксилидида, по сравнению с толуидидом.

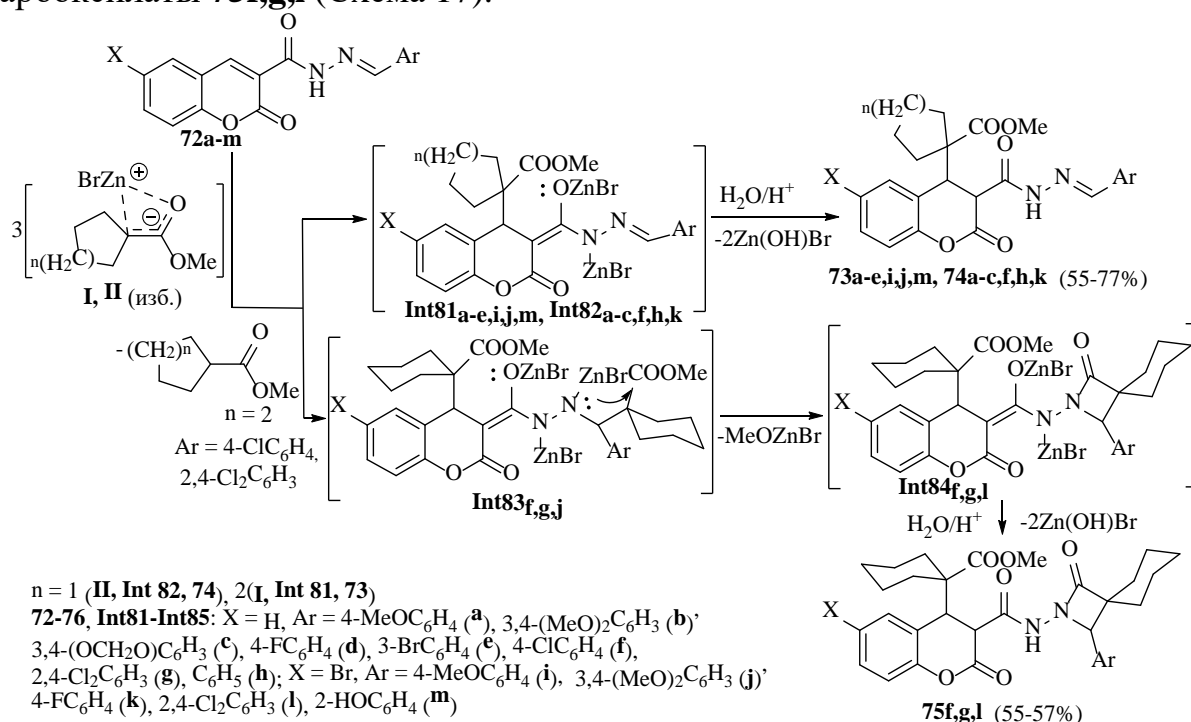


**Схема 16.** Взаимодействие реактива Реформатского **I** с *o*-замещенными *N*-ариламидами 2-оксо-2H-хромен-3-карбоновых кислот **69a-c**

### 1.5.2 Взаимодействие с арилметиленгидразидами 2-оксо-2H-хромен-3-карбоновых кислот

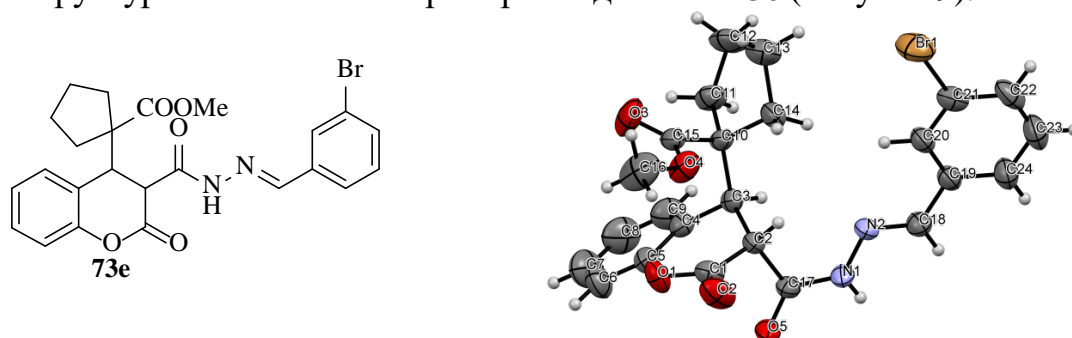
Исследовано взаимодействие арилметиленгидразидов 2-оксохромен-3-карбоновых кислот **72** с алициклическими реагентами Реформатского (Схема 17). Обнаружено, что при взаимодействии реагента Реформатского **I** с *N'*-(арилметилен)-2-оксо-2H-хромен-3-карбогидразидами **72a-e** происходит присоединение только одной молекулы реагента Реформатского к двойной углерод-углеродной связи гетероцикла, и после разложения реакционной массы были выделены метил 1-[3-(2-арилметиленгидразин-1-карбонил)-2-оксохромен-4-ил]циклогексан-1-карбоксилаты **73a-e**. Образование соединений **73** связано с большей активностью двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента, по сравнению с углерод-азотной связью и тем, что после присоединения по двойной углерод-углеродной связи одной молекулы реагента Реформатского дальнейшее взаимодействие со второй молекулой не происходит.

Однако, для соединений, содержащих 4-хлор- или 2,4-дихлорфенильный заместители (**72f,g,l**), реакция с реагентом Реформатского **I** протекает иначе. Было обнаружено, что имеет место взаимодействие двух молекул реагента Реформатского с двойной углерод-углеродной связью гетероцикла и двойной связью углерод-азот с образованием промежуточных продуктов (**Int83f,g,l**), которые в условиях реакции подвергаются внутримолекулярной циклизации в результате нуклеофильной атаки атома азота на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы с образованием интермедиатов (**Int84f,g,l**), и после разложения реакционной массы были выделены метил 1-{3-[(3-арил-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамоил]-2-оксохромен-4-ил}циклогексан-1-карбоксилаты **75f,g,l** (Схема 17).



**Схема 17.** Взаимодействие алициклических реагентов Реформатского (**I**, **II**) с *N'*-(арилметилен)-2-оксо-2H-хромен-3-карбогидразидами **72**

Структура соединений **75** установлена на основании данных ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, а для соединений **73**, **74** подтверждена также данными рентгеноструктурного анализа на примере соединения **73e** (Рисунок 9).



**Рисунок 9.** Общий вид молекулы соединения **73e** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50 % вероятности

Некоторые из полученных соединений были подвергнуты биологическому скринингу на анальгетическую (антиноцицептивную) активность. Установлено, что все исследованные соединения проявляют выраженное антиноцицептивное действие на уровне эталонного препарата метамизола натрия или превосходящее его.

### Заключение

1. Установлено, что при взаимодействии оснований Шиффа на основе гидроксibenзойных альдегидов или аминифенолов с реактивами Реформатского, полученными из 1-бромциклопентан- или 1-бромциклогексанкарбоксилатов и цинка, образуются соответствующие 2,3-диарил-2-азаспиро[3.4]октан-1-оны и 2,3-диарил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны, имеющие во 2 или 3 положении гидроксифенильный заместитель.

2. Показано, что при взаимодействии 1,2-бис(бензилиден)гидразинов с реактивами Реформатского, полученными из 1-бромциклопентан- или 1-бромциклогексанкарбоксилатов и цинка, образуются при соотношении субстрат : реактив Реформатского 1:1 2-(арилметиленамино)-3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-оны и 2-(арилметиленамино)-3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны, соответственно, а при соотношении 1:2 – 3,3'-диарил-2,2'-диаза[2,2'-биспиро[3.4]октан]-1,1'-дионы и 3,3'-диарил-2,2'-диаза[2,2'-биспиро[3.5]нонан]-1,1'-дионы, соответственно.

3. Установлено, что при взаимодействии *N,N'*-(этан-1,2-диил)бис(1-арилметаниминов) с реактивами Реформатского, полученными из 1-бромциклопентан- или 1-бромциклогексанкарбоксилатов и цинка, образуются 2,2'-(этан-1,2-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-оны) и 2,2'-(этан-1,2-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны), соответственно.

4. Установлено, что при взаимодействии *N,N'*-(1,4-фенилен)бис(1-арилметаниминов) с избытком реактивов Реформатского, полученных из 1-бромциклопентан- или 1-бромциклогексанкарбоксилатов и цинка, образуются 2,2'-(1,4-фенилен)бис(3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-онов) и 2,2'-(1,4-фенилен)бис(3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов), соответственно. Кроме того, при соотношении субстрат : реактив Реформатского 1:1 были выделены 2-(4-(арилметиленамино)фенил)-3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны.

5. Обнаружено, что при взаимодействии оснований Шиффа на основе бензидина и *o*-толидина с реактивами Реформатского, полученными из метил  $\alpha$ -бромизобутирата или метил 1-бромциклопентан- или 1-бромциклогексанкарбоксилатов и цинка, образуются соответствующие 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3,3-диметил-4-арилазетидин-2-оны), 2,2'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.4]октан-1-оны), и 2,2'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны).

6. Установлено, что при взаимодействии 1-арил-3-(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-онами с реактивами Реформатского, полученными из 1-бромциклопентан- или 1-бромциклогексанкарбоксилатов и цинка, образуются 4-(2-арил-2-оксоэтил)спиро[хроман-3,1'-циклопентан]-2-оны и 4-(2-арил-2-оксоэтил)спиро[хроман-3,1'-циклогексан]-2-оны, соответственно.

7. Показано, что при взаимодействии 3,3'-(1,4- или 1,3-фенилен)бис(1-(арил)проп-2-ен-1-онов) с реактивами Реформатского, полученными из 1-бромциклопентан- или 1-бромциклогексанкарбоксилатов и цинка, образуются 10,10'-(1,4- или 1,3-фенилен)бис(8-фенил-7-оксаспиро[4.5]дец-8-ен-6-оны) и 5,5'-(1,4- или 1,3-фенилен)бис(3-фенил-2-оксаспиро[5.5]ундец-3-ен-1-оны), соответственно.

8. Обнаружено, что при взаимодействии амидов 2-оксохромен-3-карбоновых кислот с реактивами Реформатского, полученными из 1-бромциклопентан- или 1-бромциклогексанкарбоксилатов и цинка, образуются в зависимости от заместителя при амидном атоме азота, размера цикла реактива Реформатского и температуры проведения реакции метиловые эфиры 1-(3-(карбамоил)-2-оксохроман-4-ил)циклопентан(или циклогексан)карбоновых кислот или хромено[3,4-*c*]пиридин-1,1'-циклопентан(или циклогексан)-2,4,5(3*H*,4*aH*,10*bH*)-трионы.

9. Установлено, что в результате взаимодействия с реактивами Реформатского, полученными из 1-бромциклопентан- или 1-бромциклогексанкарбоксилатов и цинка с *N'*-арилметилен-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбогидрами образуются, в зависимости от заместителя в арилметиленовом фрагменте, метил 1-(2-оксо-3-{[2-(арилметилен)гидразино]карбонил}-2*H*-хромен-4-ил)циклопентан(или циклогексан)карбоксилаты или 1-{3-[(3-арил-1-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамоил]-6-бром-2-оксохроман-4-ил}циклопентан(или циклогексан)-1-карбоксилаты.

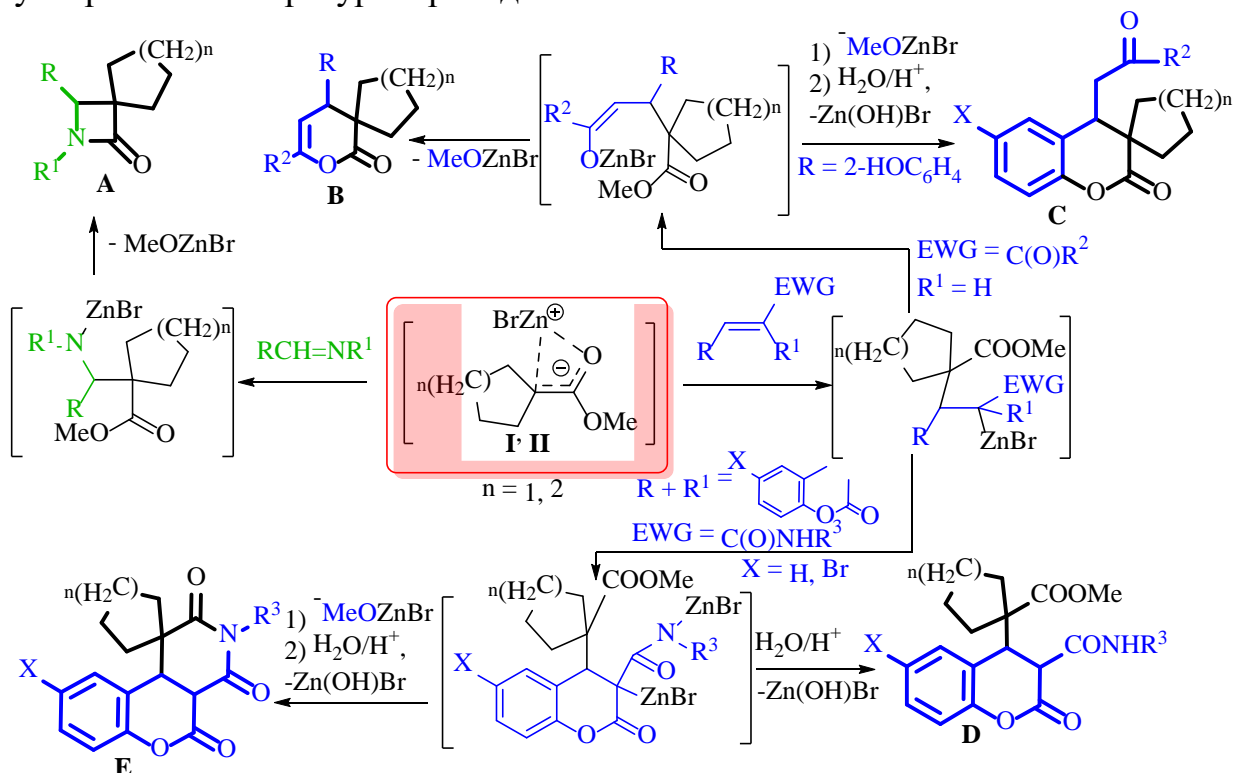
В ходе работы было установлено (Схема 18):

- При взаимодействии алициклических реактивов Реформатского с азометинами происходит образование соответствующих спиро- или бис-спиро- $\beta$ -лактамов **A**. Направления циклизации, обусловленные присутствием второго атома азота или гидроксильных групп, в исследованных субстратах не реализуются.

- При взаимодействии с бис-халконами на основе изофталевого и терефталевого альдегидов ожидаемо образуются бис-спиро- $\delta$ -лактоны **B**.

- При взаимодействии алициклических реактивов Реформатского с халконами, содержащими 2-гидроксифенильные заместители, обнаружено протекание реакции по альтернативному, ранее не известному пути, обусловленному присутствием данных групп, с образованием продуктов **C**.

• При взаимодействии производных 2-оксохромен-3-карбоновых кислот с алициклическими реагентами Реформатского образуются соответствующие аддукты, дающие после гидролиза продукты **D** или образующие в результате внутримолекулярной циклизации спиросоединения **E** в зависимости от размера цикла в реагенте Реформатского, природы заместителей в составе субстрата и температуры проведения синтеза.



**Схема 18.** Направления взаимодействия алициклических реагентов Реформатского (**I**, **II**) с изученными электрофильными субстратами

Также можно заключить, что активность по отношению к реагенту Реформатского больше у углерод-углеродной связи, активированной двумя электроноакцепторными группами, чем у связи углерод-азот, а активность бромцинкзамещенного гетероатома при протекании внутримолекулярных циклизаций первоначальных продуктов присоединения реагента Реформатского к субстрату зависит от его нуклеофильности и падает в ряду: аминный атом азота, фенолятный атом кислорода, енолятный атом кислорода.

**Перспективы дальнейшей разработки** темы диссертационного исследования связаны с расширением границ применимости разработанных методов с помощью использования новых электрофильных субстратов, в том числе содержащих функциональные группы, способные изменять направление протекания реакции; а также использования новых реагентов Реформатского, включающих другие циклические, в том числе – гетероциклические фрагменты. Кроме того, перспективным является дальнейшее исследование биологической активности синтезированных соединений.

**Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:**

**Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК и Аттестационным советом УрФУ:**

1. Kirillov N. F. Reaction of methyl 1-bromocycloalkanecarboxylates with zinc and N-cyclohexyl-2-oxo- and 6-bromo-N-cyclohexyl-2-oxochromene-3-carboxamides / N.F. Kirillov, E.A. Nikiforova, **D.V. Baibarodskikh** // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. No 4. P. 518-521; 0,25 п.л./ 0,08 п.л. (Scopus).
2. Kirillov N. F. Structure of 3-methyl-2,3,4,4a,5, 10b-hexahydro-1H-spiro[chromeno[3,4-c] pyridin-1,1'-cyclohexane]-2,4,5-trione / N.F. Kirillov, E.A. Nikiforova, M.V. Dmitriev, **D.V. Baibarodskikh** // J. Struct. Chem. 2016. Vol. 57. No 6. P. 1263-1265; 0,19 п.л./ 0,05 п.л. (Scopus).
3. Kirillov, N. F. Synthesis of new bis(spiro- $\beta$ -lactams) via interaction of methyl 1-bromocycloalkanecarboxylates with zinc and N,N'-Bis(arylmethylidene)benzidines / N.F. Kirillov, E.A. Nikiforova, **D.V. Baibarodskikh**, T.A. Zakharova, L.S. Govorushkin // J. Chem. 2019. Vol. 2019. Article ID 7496512; 0,44 п.л./ 0,09 п.л. (Scopus).
4. Nikiforova, E.A. Reformatsky Reaction of Methyl 1-Bromocyclopentane-1-carboxylate with 1-Aryl-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-ones / E.A. Nikiforova, **D.V. Baibarodskikh**, N.F. Kirillov, M.V. Dmitriev, S.N. Shurov // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. No 3. P. 339-344; 0,38 п.л./ 0,08 п.л. (Scopus).
5. Nikiforova, E.A. Reaction of 3-(3-Arylpropenoyl)-2H-chromen-2-ones with Methyl 1-Bromocyclopentane-1-carboxylate and Zinc / E.A. Nikiforova, N.F. Kirillov, **D.V. Baibarodskikh** // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. No 8. P. 1244-1245; 0,13 п.л./ 0,04 п.л. (Scopus).
6. Nikiforova, E.A. Reaction of Methyl 1-Bromocyclohexanecarboxylate with Zinc and 3-Aryl-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-ones / E.A. Nikiforova, **D.V. Baibarodskikh**, M.V. Dmitriev, D.P. Zverev, N.F. Kirillov // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. No 11. P. 2032-2035; 0,25 п.л./ 0,05 п.л. (Scopus).
7. Nikiforova, E.A. Reformatsky Reaction of 1-Aryl-3-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-ones with Methyl 1-Bromocyclohexanecarboxylate / E.A. Nikiforova, **D.V. Baibarodskikh**, N.F. Kirillov, M.V. Dmitriev, D.P. Zverev // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. No 12. P. 2074-2078; 0,31 п.л./ 0,06 п.л. (Scopus).
8. Nikiforova, E.A. Reformatsky Reaction of Methyl 1-Bromocyclohexanecarboxylate with N,N'-(1,4-Phenylene)bis(1-arylmethanimines) / E.A. Nikiforova, **D.V. Baibarodskikh**, N.F. Kirillov, L.A. Glavatskikh // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. No 6. P. 1029-1033; 0,31 п.л./ 0,08 п.л. (Scopus).
9. Nikiforova, E.A. Reaction of 2- and 4-(Arylmethylideneamino)phenols with Methyl 1-Bromocyclohexanecarboxylate and Zinc / E.A. Nikiforova, **D.V. Baibarodskikh**, D.P. Zverev, M.V. Dmitriev, N.F. Kirillov // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. No 8. P. 1275-1280; 0,38 п.л./ 0,08 п.л. (Scopus).
10. Nikiforova, E.A. Reaction of Reformatsky reagents with 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole / E.A. Nikiforova, N.F. Kirillov, **D.V. Baibarodskikh**, S.N. Shurov, M.V. Dmitriev, D.P. Zverev // Mend. Comm. 2021. Vol. 31. No 2. P. 248-250; 0,19 п.л./ 0,03 п.л. (Scopus).

11. Nikiforova, E.A. Reaction of *N'*-(Arylmethylidene)-2-oxo-2H-chromene-3-carbohydrazides with Methyl 1-Bromocycloalkanecarboxylates and Zinc / E.A. Nikiforova, R.R. Makhmudov, A.A. Rudin, M.V. Dmitriev, **D.V. Baibarodskikh**, N.F. Kirillov, D.P. Zverev, A.M. Romanov // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. No 1. P. 64-71; 0,50п.л./ 0,06п.л. (Scopus).

12. Nikiforova, E. A. Reaction of 5,5'-(1,4-Phenylene)bis(3-aryl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-en-1-ones) with Methyl 1-Bromocyclohexanecarboxylate and Zinc / E.A. Nikiforova, **D.V. Baibarodskikh**, S.N. Shurov, E.V. Kusakina, M.V. Dmitriev // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. No 2. P. 249-252; 0,25п.л./ 0,05п.л. (Scopus).

#### Публикации в других изданиях

13. Кириллов, Н.Ф. Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с замещенными 3-бензоилхромен-2-онами / Е.А. Никифорова, **Д.В. Байбародских**, Н.Ф. Кириллов, М.И. Вахрин // Вестник Перм. ун-та. С. «Химия». 2012. Вып. 4(8). С. 73-75. 0,19п.л./ 0,05п.л.

14. Кириллов, Н.Ф. Синтез потенциально биологически активных спирогетероциклических соединений с помощью карбоциклических реактивов Реформатского / Н.Ф. Кириллов, Е.А. Никифорова, **Д.В. Байбародских**, Е.Ю. Зелина, Р.Р. Махмудов // Вестник Пермского Научного Центра УрО РАН. 2017. № 2. P. 54-60. 0,44п.л./ 0,09п.л.

15. Никифорова, Е.А. Взаимодействие метил 2-бром-2-метилпропаноата с цинком и *N,N'*-бис(арилметилен)бензидинами / Е.А. Никифорова, **Д.В. Байбародских**, Л.С. Говорушкин, Т.В. Шаврина, Н.Ф. Кириллов // Вестник Перм. ун-та. С. «Химия». 2018. Т. 8. Вып. 3. С. 272-277. 0,38п.л./ 0,08п.л.

16. Никифорова, Е.А. Взаимодействие метил 1-бромциклогексанкарбоксилата и 2-бром-2-метилпропаноата с цинком и *N,N'*-(3,3'-диметил-[1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(1-арилметаниминами) / Е.А. Никифорова, **Д.В. Байбародских**, Т.В. Шаврина, Н.Ф. Кириллов // Вестник Перм. ун-та. С. «Химия». 2018. Т. 8. Вып. 4. С. 444-450. 0,44п.л./ 0,11п.л.

17. Кириллов, Н.Ф. Синтез и анальгетическая активность 2-арил-3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-1-онов / Н.Ф. Кириллов, Е.А. Никифорова, Р.Р. Махмудов, **Д.В. Байбародских** // Вестник Перм. ун-та. С. «Химия». 2019. Т. 9. Вып. 1. С. 82-88. 0,44п.л./ 0,11п.л.

Результаты работы также опубликованы в 28 тезисах всероссийских и международных конференций.