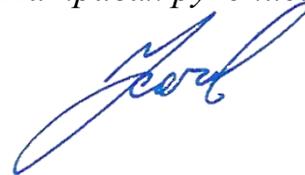


Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



Усачев Сергей Александрович

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
4-АРИЛ- И 4-АРИЛ-3-КАРБЭТОКСИ-6-ТРИФТОРМЕТИЛ-2-ПИРОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2020

Работа выполнена на кафедре органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
СОСНОВСКИХ Вячеслав Яковлевич

Официальные оппоненты: **ГЛУШКОВ Владимир Александрович**,
доктор химических наук, доцент, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений (лаборатория № 8);
ЗАПЕВАЛОВ Александр Яковлевич,
доктор химических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, ведущий научный сотрудник лаборатории фторорганических соединений;
ХАЛЫМБАДЖА Игорь Алексеевич,
кандидат химических наук, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, научный сотрудник проблемной лаборатории физиологически активных веществ Химико-технологического института.

Защита состоится «26» октября 2020 г. в 16:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 02.02.20 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=1397>

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

2*H*-Пиран-2-оны и их аннелированные аналоги широко распространены в природе. Этот гетероциклический фрагмент, являясь по сути поликетидом, входит в структуру многих биологически активных соединений, выделенных из растений, животных, насекомых, морских организмов, бактерий и грибов. Природные производные 2-пирона выполняют защитные функции, являются биосинтетическими интермедиатами или метаболитами и тем самым представляют важный для фармацевтической химии объект исследования. Химия 2-пиронов очень богата, поскольку их структура содержит три электрофильных центра (атомы С-2, С-4 и С-6) в составе двух фрагментов (сопряженного диена и лактона). Кроме того, при взаимодействии с нуклеофилами имеется возможность раскрытия пиринового кольца с уходом карбоксилата или енолята и последующей рециклизации в карбо- и гетероциклы.

Введение трифторметильной группы в пириновую систему имеет двойной положительный эффект. С одной стороны, ее электроноакцепторный характер повышает электрофильность субстрата, делая его более активным в реакциях с нуклеофилами по сравнению с нефторированным аналогом, а с другой стороны, целый ряд специфических особенностей CF₃-группы, таких как усиление связывающих свойств, метаболическая стабильность и липофильность, позволяют рассматривать ее в качестве фармакофорного заместителя и рассчитывать на положительный эффект при поиске биоактивных молекул.

Однако, в литературе описано совсем немного методов получения трифторметилированных 2-пиронов, а исследования их химических свойств в основном ограничиваются типичными для α-пиронов реакциями, такими как участие в роли диена в реакциях циклоприсоединения и образование пиридонов под действием первичных аминов. В свете этого, разработка новых и эффективных способов синтеза фторалкилированных 2-пиронов из простых и доступных прекурсоров, а также изучение их реакционной способности, представляет актуальную задачу.

В качестве объекта исследования наше внимание привлекли ранее неописанные 4-арил-6-трифторметил-2-пироны, в структуре которых присутствует как активированный CF₃-группой электрофильный центр, так и фрагмент коричной кислоты, широко распространенный в природных соединениях. Учитывая тот факт, что в живых организмах пироны встречаются зачастую в виде конденсированных систем, отдельное внимание было уделено методам аннелирования исследуемых соединений карбо- и гетероциклами.

Целью диссертационной работы была разработка эффективного метода синтеза замещенных 6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов и исследование особенностей их химических свойств, обусловленных структурой и наличием трифторметильной группы, исходя из чего были сформулированы следующие задачи:

- синтез 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов и 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов;

- изучение взаимодействия полученных соединений с O-, S-, N- и C-нуклеофилами;
- изучение реакции циклоприсоединения с азометин-илидом;
- получение на основе исследуемых соединений [с]аннелированных производных 2-пирона.

Научная новизна и теоретическая значимость работы:

Получены новые представители ряда 6-трифторметил-2-пиранов: 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-оны и этил-4-арил-2-оксо-6-трифторметил-2*H*-пиран-3-карбоксилаты.

Исследованы реакции 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов с гидроксидом и гидросульфидом натрия, первичными аминами, гидразинами и гидросиламином, которые сопровождались замещением гетероатома в цикле. В реакциях с аминами показана предпочтительность начальной атаки нуклеофила по атому С-6 и промежуточное образование соответствующих 6-гидрокси-5,6-дигидропиридонов, предложен механизм реакции.

Впервые осуществлена реакция [3+2]-циклоприсоединения 2-пиранов с *N*-метилазометин-илидом, которая протекает по связи С5–С6 без раскрытия пиранового цикла и дает 2,4а,5,6,7,7а-гексагидропирано[2,3-с]пиррол-2-оны.

Впервые осуществлена реакция 2-пиранов с азидом натрия, приводящая в результате раскрытия цикла и рециклизации к (*Z*)-3-(5-трифторметил-1,2,3-триазол-4-ил)коричным кислотам. Для 3-карбэтоксипиранов подобраны условия селективного образования индивидуальных геометрических изомеров продуктов.

Показано, что этил-4-арил-2-оксо-6-трифторметил-2*H*-пиран-3-карбоксилаты под действием концентрированной серной кислоты циклизуются в ранее неизвестные индено[2,1-с]пиран-1,9-дионы, которые в условиях реакции Шмидта превращаются в пирано[3,4-с]хинолин-4,5-дионы.

Практическая значимость результатов

Разработаны методы синтеза из доступных соединений новых трифторметилированных 2-пиранов с высокой реакционной способностью, на основе которых получены полифункционализированные фторалкилированные 2-пиридоны, пирано[2,3-с]пирролидины, индено[2,1-с]пирандионы, пирано[3,4-с]хинолиндионы и хинолоны. Раскрытие пиранового цикла азидом натрия приводит к производным триазолил-замещенных коричных и бензилиденмалоновых кислот. Полученные гетероциклические системы могут быть модифицированы в аналоги природных соединений и лекарственных препаратов и представляют интерес с точки зрения их биологической активности.

Методология и методы исследования

В ходе работы применялись общепринятые процедуры синтеза и контроля прогресса реакции с использованием стандартного лабораторного оборудования. Поиск литературных данных осуществлялся в базах данных Reaxys, Scopus и Web of Science. Установление строения и показателей чистоты полученных соединений проводилось с использованием спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F, а также NOESY

экспериментов, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного и рентгеноструктурного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Методы синтеза 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов и 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов.
2. Закономерности взаимодействия 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов с нуклеофилами.
3. Синтез 4-трифторметил-1,2,3-триазолов на основе 6-трифторметил-2-пиранов.
4. Реакции [3+2]-циклоприсоединения *N*-метилазометин-илида к 2-пиранам.
5. Получение [с]аннелированных производных 6-трифторметил-2-пирана.

Степень достоверности и апробация результатов

Все аналитические данные получены на современном оборудовании Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» в Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, а также в Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов центра коллективного пользования Уральского федерального университета.

Результаты работы представлены на Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2008–2015); Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012); Международном молодежном научном форуме «ЛОМОНОСОВ-2013» (Москва, 2013); VIII Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых по химии «Менделеев-2014» (Санкт-Петербург, 2014); Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014); International conference of young scientists on chemistry «Mendeleev-2015» (Санкт-Петербург, 2015); 5-th International symposium on organofluorine compounds in biomedical, materials and agricultural sciences «Bremen Fluorine Days» (Бремен, 2016); кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, пос. Репино, 2016).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-13-00388) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 17-03-00340), а также при финансовой поддержке молодых ученых в рамках реализации программы развития УрФУ.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в планировании, исполнении и оптимизации эксперимента, проводил самостоятельный анализ литературных данных и интерпретацию полученных результатов исследования, внес значительный вклад в подготовку статей к публикации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 статей в международных рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ для публикации результатов диссертационных исследований, 10 тезисов и материалов докладов на международных и российских конференциях.

Структура диссертации

Диссертационная работа выполнена на 130 страницах машинописного текста, включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы. Диссертация содержит 87 схем, 18 таблиц, 8 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 144 наименования.

Благодарности

Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю, д.х.н., профессору Сосновских Вячеславу Яковлевичу, за формирование научного подхода и всестороннюю поддержку, к.х.н., доценту Обыденнову Дмитрию Львовичу и всем сотрудникам кафедры органической химии ИЕНиМ УрФУ за дружественную атмосферу в коллективе и взаимопомощь, д.х.н. Усачеву Борису Ивановичу за значительный вклад в выбор объектов исследования, Поповой Наталье Владимировне за плодотворное сотрудничество, к.х.н., руководителю ЦКП САОС Кодессу Михаилу Исааковичу и н.с. Ежиковой Марине Александровне за проведение ЯМР исследований (ИОС УрО РАН), группе элементного анализа ИОС УрО РАН и ее руководителю Баженовой Людмиле Николаевне за проведение элементного анализа, к.х.н. Слепухину Павлу Александровичу за проведение рентгеноструктурных исследований (ИОС УрО РАН), сотрудникам лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов ХТИ УрФУ под руководством к.х.н., доцента Олега Станиславовича Ельцова за запись ЯМР и ИК-спектров.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

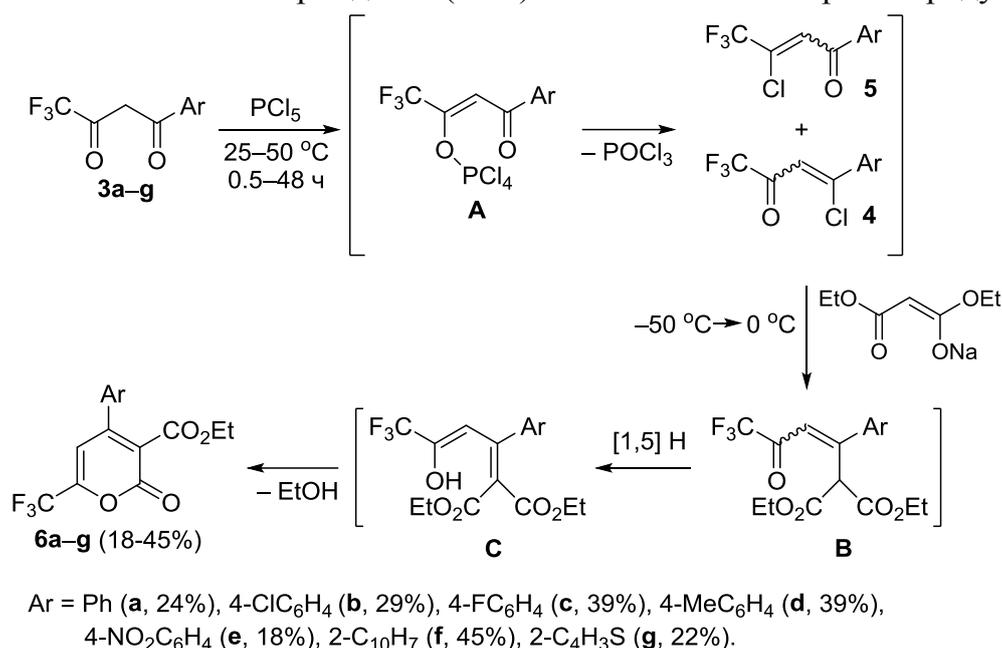
Во введении обоснована актуальность работы и ее новизна, сформулирована цель и выделены задачи исследования. В первой главе приводится обзор литературы по методам получения и химическим свойствам фторалкилированных 2-пиронов. Обсуждению результатов работы посвящена вторая глава, в которой изложены данные по синтезу 4-арил- и 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2-пиронов, их взаимодействию с нуклеофилами и *N*-метилазаметин-илидом, а также получению их [с]аннелированных производных. В третьей главе подробно описываются экспериментальные методики, физические характеристики и аналитические данные для полученных соединений.

2.1 Синтез 4-арил- и 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2-пиронов

Располагая имеющимися в литературе данными о региоселективном преобразовании фторированных β-дикетон в β-хлор-СF₃-еноны, мы разработали двухстадийный одnoreакторный метод синтеза этил-4-арил-6-трифторметил-2-оксо-2*H*-пиран-3-карбоксилатов **6** из 1-арил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионон **3**, PCl₅ и малонового эфира.

При оптимизации первой стадии прогресс реакции 1-фенил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионон (**3a**) с пентахлоридом фосфора контролировали с помощью ЯМР ¹⁹F

спектроскопии.* Взаимодействие эквимолекулярных количеств реагентов при комнатной температуре за 30 ч приводило к образованию равновесной смеси, состоящей из основного интермедиата (80%) и нескольких минорных продуктов.

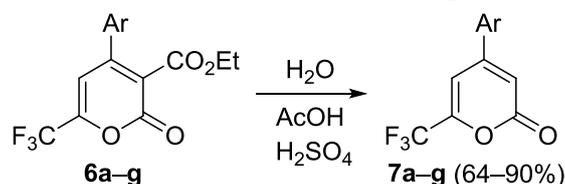


Время реакции на первой стадии сильно зависит от электронного эффекта арильной группы: увеличивается в случае акцепторных заместителей в бензольном кольце (F, Cl, NO₂) и уменьшается при переходе к электроноизбыточным ароматическим радикалам (*n*-толил, 2-нафтил, 2-тиенил). Повышение температуры реакции приводило к уменьшению выхода целевого продукта, однако для увеличения скорости взаимодействия с наименее активными дикетонами осуществлялся нагрев вплоть до 50 °С.

На втором этапе проводилась обработка натрмалоновым эфиром при –50 °С и последующем нагреве до 0 °С. Большое значение имело соотношение реагентов. Эквивалентное количество или девятикратный избыток натрмалонового эфира в расчете на исходный дикетон **3** не давали желаемого продукта, а оптимальным оказалось использование 4.5 экв.

Возможный механизм реакции включает образование на первой стадии продукта *O*-фосфорилирования **A**, дающего в спектре ЯМР ¹⁹F основной сигнал около 93 м. д. Последующая конденсация может протекать с ним напрямую или через предварительное отщепление хлорокиси фосфора и через интермедиаты **B** и **C** приводит к 2-пиронам **6**.

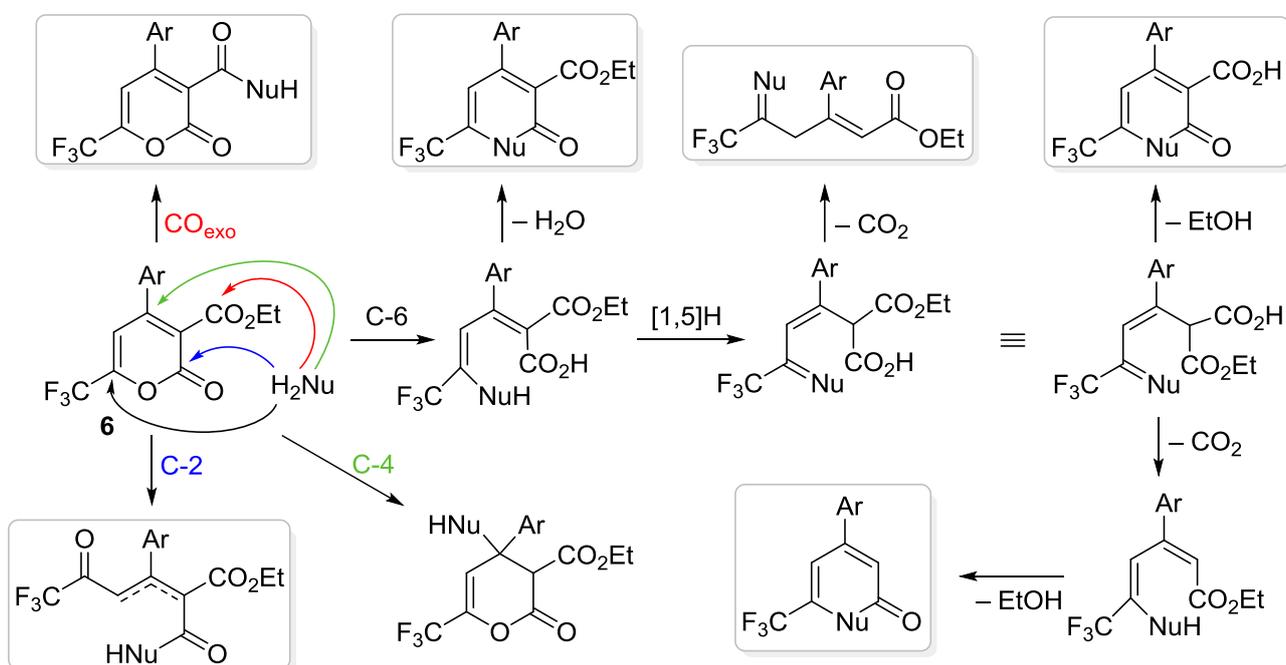
Наличие в соединениях **6** структурного фрагмента малоновой кислоты позволило в результате кислотно катализируемого гидролиза, сопровождавшегося декарбоксилированием, получить 3-незамещенные пироны **7** с высокими выходами.



* ЯМР-исследование проведено д.х.н. Усачевым Б. И., за что автор выражает ему искреннюю благодарность.

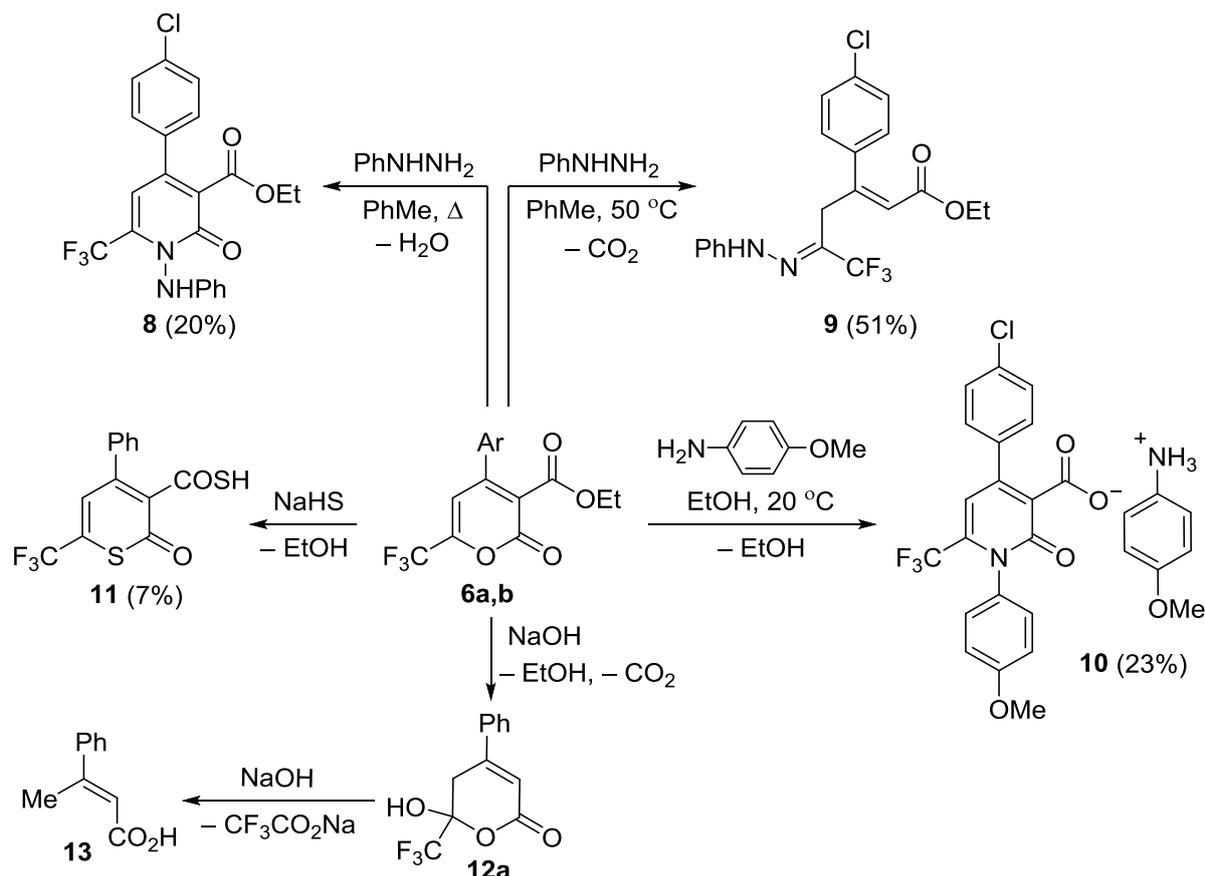
2.2 Взаимодействие 4-арил- и 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2-пиронов с нуклеофилами

Активность полученных соединений в первую очередь исследовалась на примере более реакционноспособных пиринов **6** по отношению к нуклеофилам, многие из которых реагировали уже при комнатной температуре. Однако добиться однозначного протекания реакции удавалось редко, и в основном происходило образование смесей. Это объясняется наличием нескольких электрофильных центров в субстратах и склонностью декарбоксилироваться при раскрытии цикла. Из четырех первичных направлений атаки, судя по литературным данным, наиболее предпочтительным является атом С-6, причем первичный аддукт способен к целому ряду дальнейших преобразований. Стоит также отметить, что некоторые из стабильных продуктов способны взаимодействовать с избытком реагента, приводя к еще большему усложнению хода реакции.

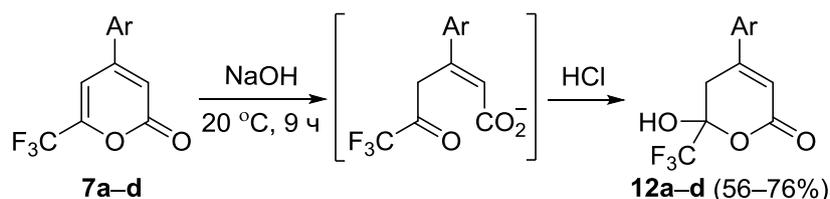


В целом, реакции с нуклеофилами можно охарактеризовать как неселективные, однако в отдельных случаях удалось выделить в чистом виде продукты практически каждого из указанных выше направлений.

Реакция с фенилгидразином в зависимости от температуры давала либо эфир пиридонкарбоновой кислоты **8**, либо фенилгидразон **9**. Взаимодействие с *n*-аниридином сопровождалось образованием труднорастворимой соли *n*-анизидиния **10**. Из реакционной смеси с $NaHS$ удалось выделить с выходом 7% тиопиридонкарботионовую кислоту **11**. Избыток $NaOH$ в водном этаноле приводил после подкисления к образованию ряда продуктов, основными из которых были лактол **12a** и 3-метилкоричная кислота (**13**).



При отсутствии сложноэфирной группы в положении 3 взаимодействие с нуклеофилами протекает более однозначно. Под действием эквивалентного количества NaOH в водном этаноле пироны **7** образовывали после подкисления ожидаемые лактолы **12** с выходами 56–76%. Использование избытка щелочи вело к снижению выхода вследствие отщепления трифторацетильной группы. При нагревании растворов соединений **12** в ДМСО также наблюдался их частичный распад до соответствующих 3-метилкоричных кислот.



Высокую активность проявили также N_2H_4 и NH_2OH , реагировавшие с пиронами **7** в спирте уже при комнатной температуре. Взаимодействие сопровождается перегруппировкой ANRORC в производные дигидропиридоны **14** с выходами 37–74%. Как видно из результатов, реакции с гидроксиламином сопровождались меньшими выходами, вероятно, вследствие как его меньшей нуклеофильности, так и более слабой внутримолекулярной водородной связи в продуктах **14e-h**, из-за пониженной основности атома кислорода.

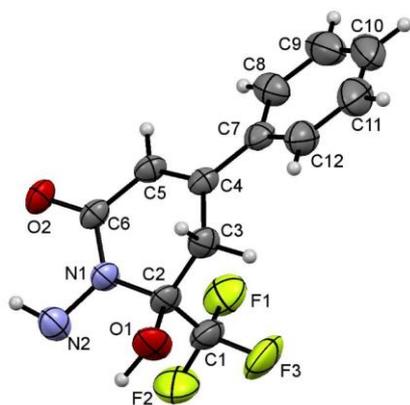
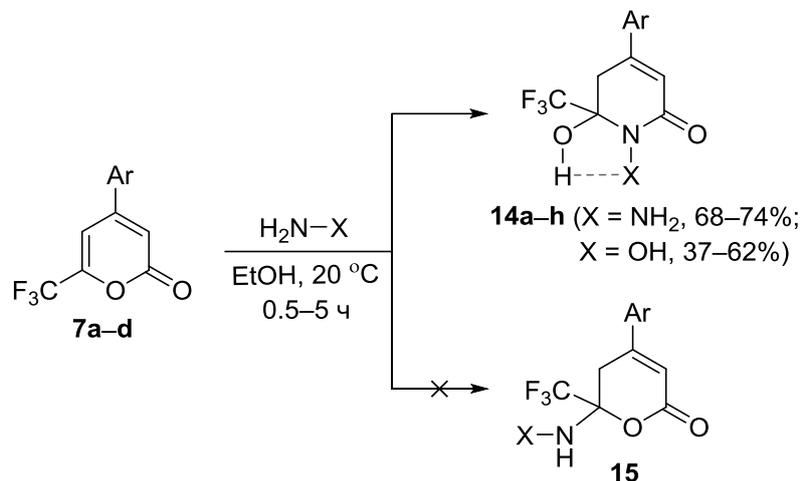
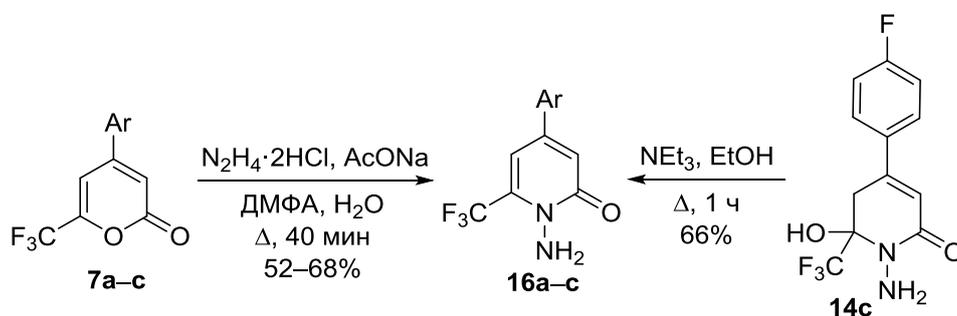


Рисунок 1 – Структура соединения **14a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Однозначное доказательство структуры в пользу продукта перегруппировки **14**, а не прямого присоединения **15**, было сделано на основе данных РСА соединения **14a** (рисунок 1), а для остальных соединений подтверждено спектрами ЯМР ¹³С. Наиболее характерной особенностью, отличающей дигидропироны и дигидропиридоны, является разница химических сдвигов атомов С-3 и С-4. Так, в спектрах соединений **12**, записанных и в CDCl₃, и в ДМСО-*d*₆, она составляет 38.0–39.3 м. д., в то время как у продуктов **14** находится в диапазоне 26.7–28.8 м. д., что можно

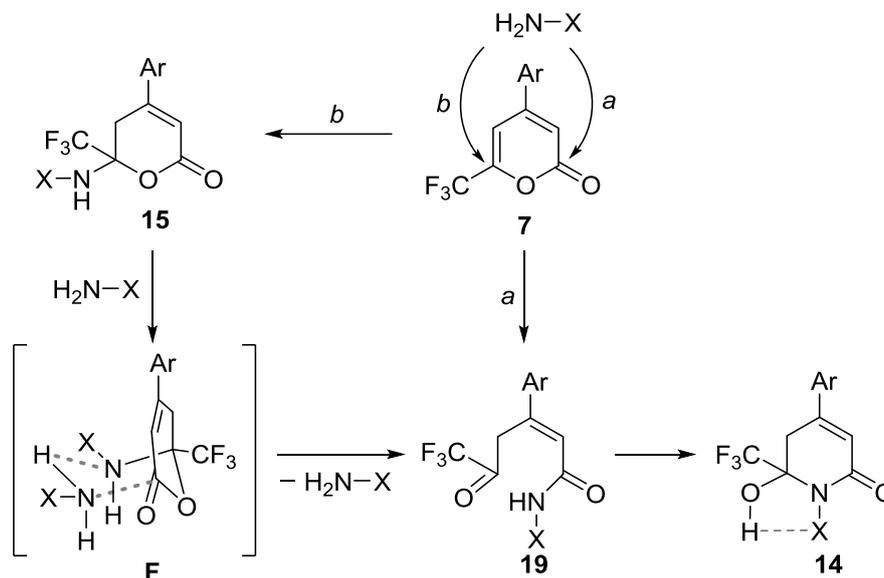
объяснить меньшей поляризацией двойной связи под действием менее акцепторной амидной группы.

Дегидратацию соединения **14c** удалось провести при кипячении в спирте с добавлением триэтиламина. Кроме того, аминопиридоны **16a–c** были получены напрямую из пиранов **7** при кипячении их в водном ДМФА с ацетатом гидразина.



С точки зрения механизма реакции, образованию 6-гидрокси-5,6-дигидропиридонов **14** и подобных им систем, вероятнее всего, предшествует образование их цепного таутомера – δ-оксоамида **19**, который в свою очередь может получаться двумя путями. Первый путь (путь *a*, схема 2.14) реализуется при прямой атаке аминогруппы по карбонильному атому углерода (С-2). Альтернативное

направление (путь *b*, схема 2.14) начинается с присоединения по Михаэлю по атому С6, приводящего к интермедиату **15**. Последний взаимодействует со второй молекулой амина, при этом полуаминальный атом азота оказывает содействие нуклеофильной атаке через переходное состояние **F**. В ходе перераспределения связей происходит отщепление молекулы амина с образованием амида **19**.



Хотя направление *a* является более лаконичным, структура всех продуктов реакции субстратов **6** с аминами однозначно говорит о первоначальной атаке по атому С-6, что также подтверждается обнаружением продукта **17** при реакции пирона **7b** с фенилгидразином. Из общих теоретических представлений об атаке нуклеофила по сопряженным системам также следует, что в отсутствие координирующего иона предпочтительным является присоединение по Михаэлю, поэтому более реальным представляется путь *b*.

Наши дальнейшие попытки использовать в качестве реагента тиоцианат калия и фенилацетиленид натрия не привели к успеху, в обоих случаях конверсия была нулевой. По-видимому, первичный карбанионный аддукт лучше всего стабилизируется за счет прототропного сдвига, который обеспечивают только водородсодержащие нуклеофилы. С индолом и орцином реакция также не шла, скорее всего, по причине их пониженной нуклеофильности.

2.3 Взаимодействие 4-арил- и 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2-пиранов с азидом натрия

Известно, что β-галогензамещенные акцепторные CF₃-олефины реагируют с азидом натрия с образованием 4-трифторметил-1,2,3-триазолов. На основе пиранов **7** по аналогии были получены триазилилкоричные кислоты **26**. Наилучшими условиями проведения синтеза оказалось нагревание в ДМСО при 120 °С в течение 0.5 ч при 10% избытке NaN₃. Дальнейшее ужесточение условий реакции приводило к увеличению образования побочных продуктов.

Эффективность реакции не зависела в заметной степени от природы арильного заместителя, и пироны **7a–c,f** давали соответствующие кислоты **26** с хорошими выходами и полной *Z*-стереоселективностью. При кипячении в этаноле с 96% H₂SO₄ из соединений **26** легко получались эфиры **27**.

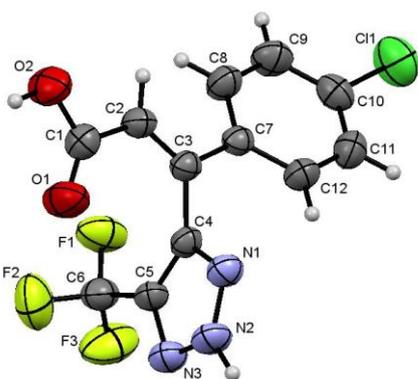
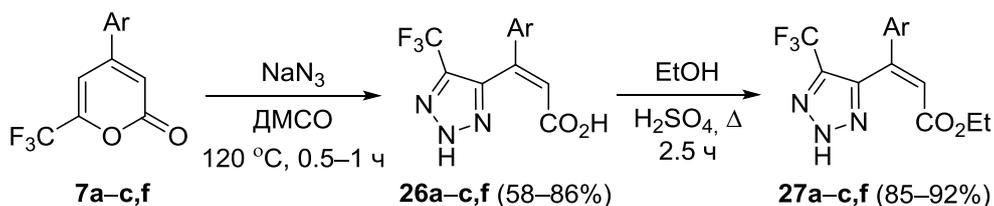


Рисунок 2 – Структура соединения **26b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

$^1J_{C,F} = 268.0$ Гц) и 134.3 (C-5, $^2J_{C,F} = 38.0$ Гц), подтверждающие CF₃-триазольную структуру. Однозначное доказательство *Z*-конфигурации триазолов **26** было сделано на основе данных РСА продукта **26b** (рисунок 2), согласно которым в кристаллическом состоянии соединение находится в форме *2H*-триазола.

Более реакционноспособные этил-4-арил-2-оксо-6-трифторметил-2*H*-пиран-3-карбоксилаты **6** при взаимодействии с NaN₃ в ДМСО или ДМФА давали более низкие выходы продукта по сравнению с пиронами **7**. Кипячение в этаноле в данном случае позволило достигнуть лучших результатов, и соответствующие 3-арил-2-этоксикарбонил-3-(5-трифторметил-1,2,3-триазол-4-ил)акриловые кислоты **28a–c,f** были получены в виде смеси геометрических изомеров (*Z*)-**28** и (*E*)-**28** с суммарным выходом 67–81% (таблица 1). Их соотношение можно было легко определить по спектрам ¹H ЯМР. Во всех случаях основным оказался *Z*-изомер (75–96%), который выделяли в чистом виде при перекристаллизации смеси из толуола с выходом 58–63%. Соотнесение структуры изомеров будет обсуждено ниже.

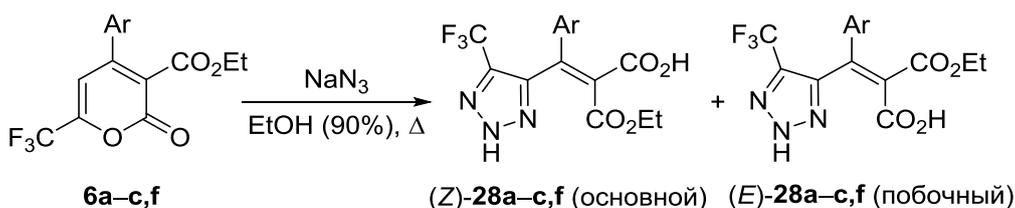
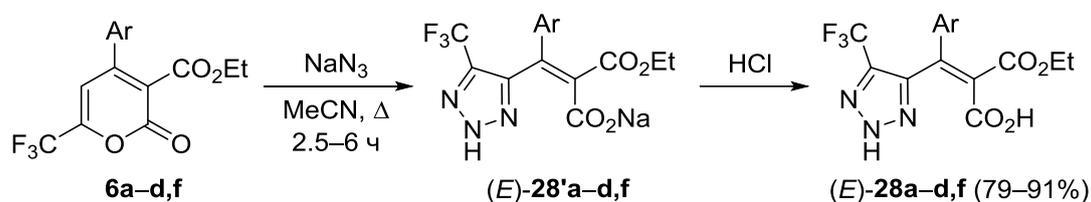


Таблица 1 – Синтез триазолов (*Z*)-**28**

Ar	Триазол	Время, ч	Выход, %	Соотношение <i>Z/E</i>
Ph	28a	4.5	74	85:15
4-ClC ₆ H ₄	28b	5	79	75:25
4-FC ₆ H ₄	28c	4.5	81	87:13
2-C ₁₀ H ₇	28f	5.5	67	96:4

В дальнейшем было также обнаружено значительное влияние растворителя на стереохимию двойной связи. Когда реакцию пирона **6b** с азидом натрия проводили в ацетонитриле, наблюдалось исключительное образование *E*-изомера **28**, при этом реакция протекала гладко при кипячении, а наилучший выход был достигнут при использовании 2 экв. NaN₃. Примечательно, что увеличение продолжительности кипячения влияло на результат немонотонно: максимальное количество продукта было выделено через 3.5 ч, после чего происходило его уменьшение.

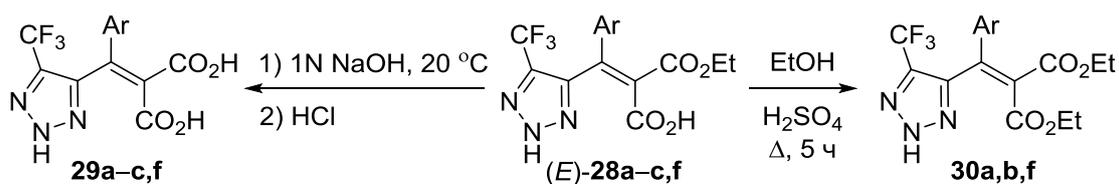
Разработанные условия были успешно использованы с другими субстратами **6**, при этом в большинстве случаев сохранялась *E*-селективность.



Однако при взаимодействии гетарил-замещенного пирона **6g** (Ar = 2-C₄H₃S) с NaN₃ была получена смесь *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 70:30 с несколько меньшим выходом (50%). Этот факт можно связать с облегчением изомеризации из-за меньшего объема тиенильной группы по сравнению с другими арильными заместителями.

Таким образом, данная реакция представляет интересный синтетический метод, позволяющий получать термодинамически менее стабильные производные коричной кислоты (*E*)-**28** из 2-пиранов благодаря низкой растворимости этого изомера в ацетонитриле. Стоит отметить, что пираны **7** не реагировали с азидом натрия в этих условиях.

Моноэфиры **28** легко омылялись при обработке раствором NaOH при комнатной температуре и после подкисления давали дикарбоновые кислоты **29** с отличными выходами, а при кипячении в этаноле с добавлением концентрированной H₂SO₄ этерифицировались до диэфиров **30**.



Для установления конфигурации двойной связи соединений **28** были проведены 2D NOESY эксперименты, данные которых представлены на рисунке 3. В спектре соединения (*E*)-**28b**, полученного в ацетонитриле, имеется один сильный кросс-пик

между протонами группы CH_2O и атомами Н-2 и Н-6 в ароматическом заместителе, а также два кросс-пика метильной группы с ароматическими протонами, подтверждающие их пространственную близость. В спектре соединения (*Z*)-**28b**, напротив, такие кросс-пики отсутствовали, полностью подтверждая геометрию изомеров.

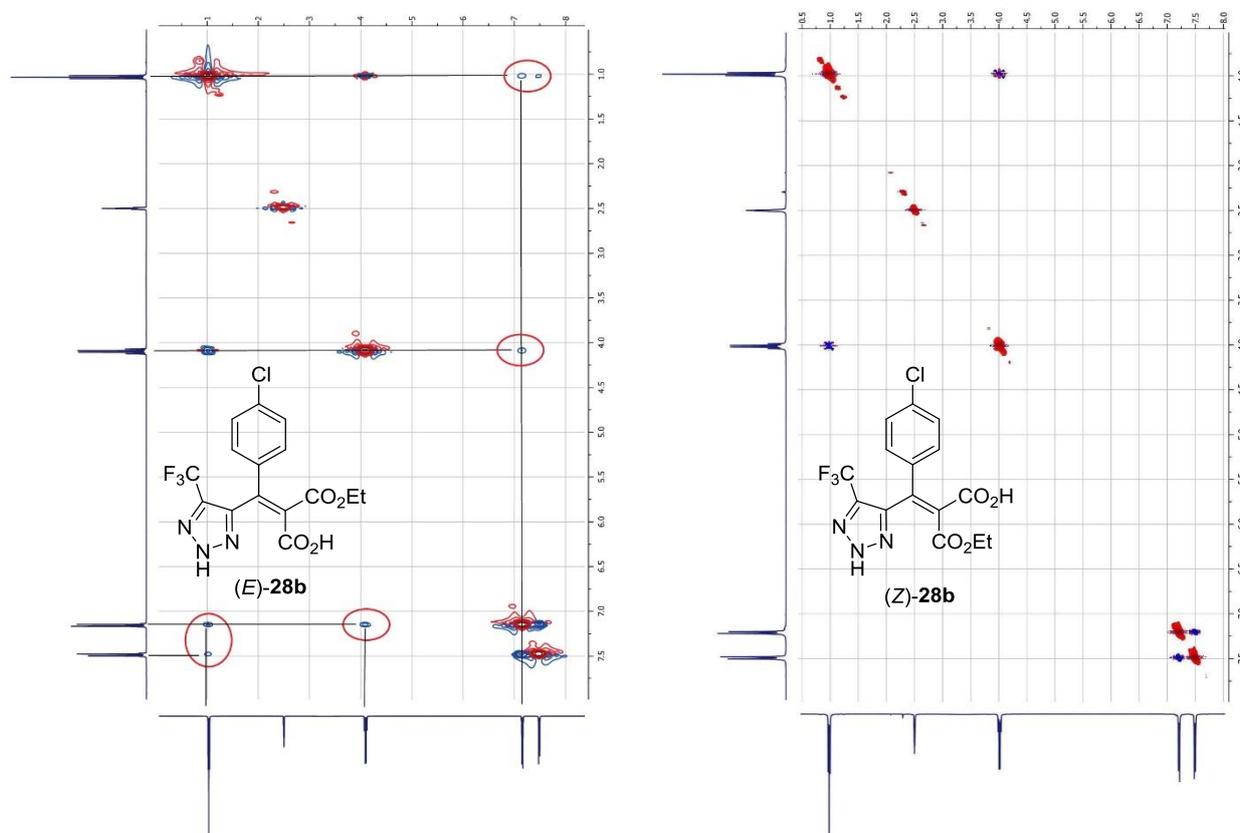


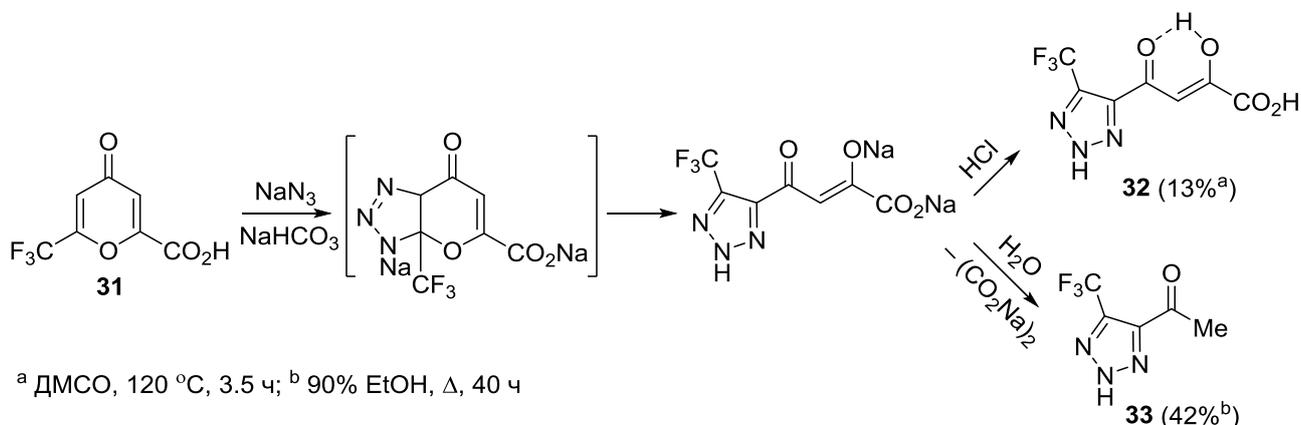
Рисунок 3 – Спектр ^1H - ^1H NOESY изомеров **28b**

Дальнейшие исследования показали, что геометрические изомеры **28** могут переходить друг в друга при кипячении их солей с NaN_3 в соответствующем растворителе. Более термодинамически выгодным является *Z*-изомер, однако *E*-изомер **28'** обладает гораздо меньшей растворимостью в CH_3CN , что и определяет возможность его селективного выделения.

Попытки вовлечь в реакцию с азидом натрия нефторированные α -пироны на примере дегидрацетовой кислоты и 6-метил-2-оксо-4-фенил-2*H*-пиран-3-карбоксилата, CH_3 -аналога соединения **6a**, не привели к успеху, сопровождаясь нулевой конверсией даже в ДМСО при 120 °С.

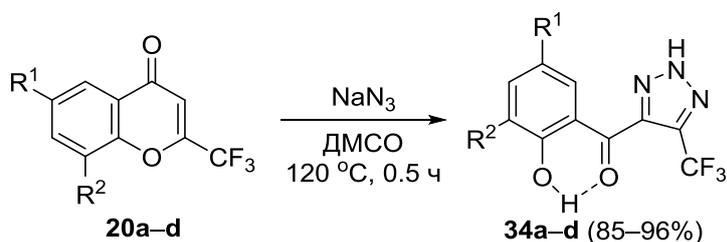
Далее нами была исследована возможность распространения найденного подхода на фторированные γ -пироны, также содержащие активный фрагмент эфира CF_3 -енола. Было обнаружено, что 6-(трифторметил)комановая кислота (**31**) реагировала с NaN_3 в ДМСО при 120 °С с образованием дикетобутановой кислоты **32**, однако с очень низким выходом. Кроме того, данный продукт не удалось выделить в аналитически чистом виде, а его структура определена по данным ЯМР. В частности, в протонном спектре имеются два набора сигналов, соответствующих кето- и енольной формам с преобладанием последней (94%). Проведение реакции в более мягких условиях, при

кипячении в 90%-ном этаноле в течение 40 ч, приводило к полной конверсии, но в качестве продукта был выделен 4-ацетил-5-трифторметил-1,2,3-триазол (**33**), образование которого происходило в результате кетонного расщепления промежуточного дикарбонильного соединения **32** в силу основности реакционной среды.



Эфир 6-(трифторметил)комановой кислоты реагировал с образованием сложной смеси продуктов, а комановая и 6-метилкомановая кислоты не вступали в реакцию.

Наконец, была повторно исследована реакционная способность 2-(трифторметил)хромон-3-карбоновых кислот **20** с азидом натрия. Ранее сообщалось, что в смеси АсОН/ЕтОН активность проявляли только субстраты с электроноакцепторными заместителями, например **20a,b**, которые давали 5-салицилоил-4-трифторметил-1,2,3-триазолы **34a,b** за 4–10 ч. Менее активные хромон-3-карбоновые кислоты **20c,d** не давали соответствующих продуктов даже при более длительном проведении реакции, однако их можно было получить из более реакционноспособных в кислой среде, но менее доступных хромон-4-иминов. Можно предположить, что в данном превращении большее значение, чем активация субстрата, имеет увеличение нуклеофильности реагента, поэтому использование ДМСО в качестве растворителя будет лучшим выбором. И действительно, ожидаемые триазолы **34** образовывались с высокими выходами уже за 0.5 ч при 120 °С.



20, 34: R₁ = Cl (**a**), Br (**b**), H (**c**), Me (**d**); R₂ = H (**a,c,d**), Br (**b**).

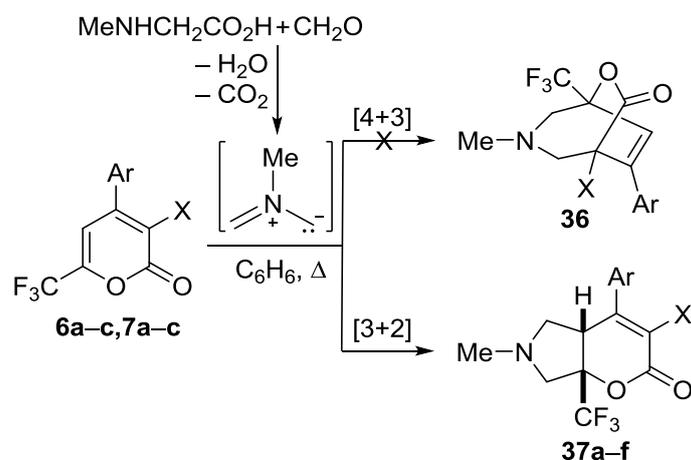
Незамещенный хромон и 2-метилхромон, как и все предыдущие нефторированные соединения, были неспособны реагировать из-за низкой электрофильности С-2 атома. Эти факты в совокупности показывают важную роль электронных эффектов CF₃-группы в пиранах и хромонах в ходе циклизации в 1,2,3-триазол. Кроме того, значительный эффект оказывает качество уходящей группы, что сказывается на более низкой эффективности 4-пиранов в данном превращении.

Таким образом, нами была обнаружена и исследована новая реакция фторалкилированных α- и γ-пиранов с азидом натрия, с помощью которой получены

различные производные коричной кислоты, содержащие 1,2,3-триазольный заместитель и представляющие интерес с точки зрения их дальнейшего преобразования в различные биологически активные соединения и более сложные гетероциклические системы.

2.4 Взаимодействие 4-арил- и 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2-пиранов с *N*-метилазометин-илидом

По имеющейся в литературе информации по 1,3-диполярному циклоприсоединению к пиранам, можно было ожидать, что реакция субстратов **6** и **7** пойдет по пути либо [4+3], либо [3+2] циклоприсоединения с образованием соответственно бицикло[3.2.2]ноненов **36** или пирано[2,3-*c*]пирролидинов **37**.



Было установлено, что взаимодействие 2-пиранов **7a-c** ($X = \text{H}$) с избытком нестабилизированного азометин-илида из саркозина (3 экв.) и формальдегида (взятого в виде параформа, 4.5 экв.) при кипячении в бензоле в течение 6 ч ведет к образованию пирано[2,3-*c*]пирролидинов **37a-c** с выходами 42–56%. Аналогичная реакция с более электрофильными, а следовательно и более реакционноспособными, 2-пиранами **6a-c** ($X = \text{CO}_2\text{Et}$) требовала меньшего избытка азометин-илида (2 экв. саркозина, 3 экв. формальдегида) и протекала за 4 ч (контроль по ТСХ), давая соединения **37d-f** с выходами 66–71% (таблица 2).

Таблица 2 – Выходы пирано[2,3-*c*]пирролидинов **37**

Пирон	X	Ar	Аддукт	Выход, %
7a	H	Ph	37a	52 ^a
7b	H	4-ClC ₆ H ₄	37b	42 ^a
7c	H	4-FC ₆ H ₄	37c	56 ^a
6a	CO ₂ Et	Ph	37d	71 ^b
6b	CO ₂ Et	4-ClC ₆ H ₄	37e	67 ^b
6c	CO ₂ Et	4-FC ₆ H ₄	37f	66 ^b

^a Саркозин (3 экв.), формальдегид (4.5 экв.), бензол, Δ, 6 ч.

^b Саркозин (2 экв.), формальдегид (3 экв.), бензол, Δ, 4 ч.

Все циклоаддукты **37** были получены в виде одного диастереомера, а строение их подтверждено данными элементного анализа, ИК спектроскопии и спектроскопии

ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F , которые полностью отвечают предложенной структуре. Так, в спектрах ЯМР ^{19}F трифторметильная группа проявляет себя в виде синглета при δ 81.0 м. д., что указывает на нахождение ее при насыщенном атоме углерода.

Важно отметить, что бицикло[3.2.2]нонены **36** не были обнаружены ни в одном из примеров (данные спектров ЯМР ^1H), однако в случае более активных субстратов **6a–c**, помимо основных аддуктов **37d–f**, были выделены побочные продукты (выходы 8–9%), по спектральным характеристикам и элементному анализу соответствующие пирролам **38**.

Варьирование избытка саркозина и параформа, а также соотношения этих реагентов показало, что действующим началом в побочной реакции является не саркозин, а образующийся из него азометин-илид (таблица 3). Предполагаемый механизм образования пирролов **38** включает нуклеофильную атаку азометин-илида по положению 4, активированному CO_2Et группой, с образованием бетаина **J**, легко теряющего молекулу формальдегида под действием воды, выделяющейся в ходе реакции (интермедиат **K**). Последний рециклизуется в пирролин **L**, который затем переходит в пиррол **38** путем отщепления молекулы моноэтилового эфира малоновой кислоты.

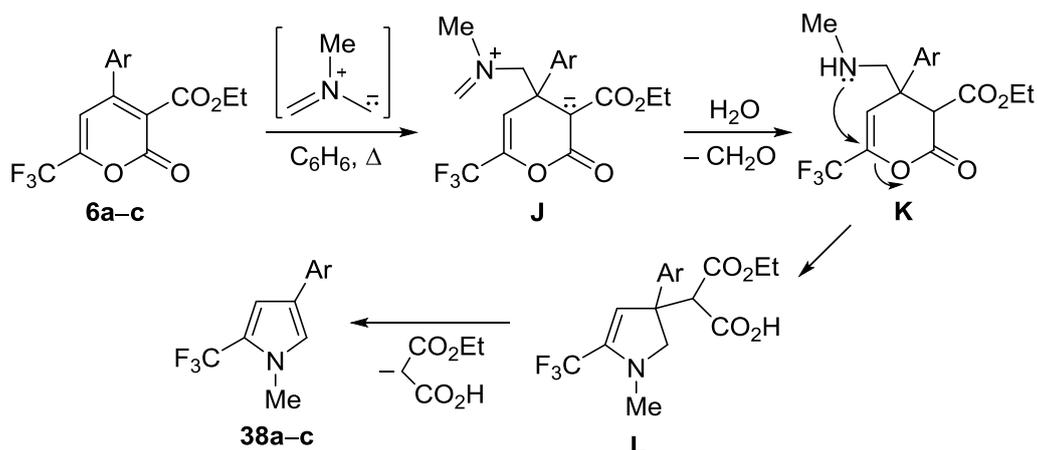
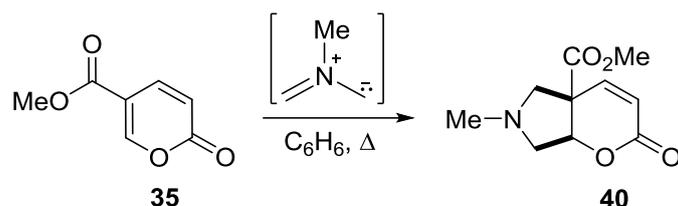


Таблица 3 – Выходы пирролов **38**

Пирон	Саркозин, экв.	CH_2O , экв.	Время, ч	Пиррол	Выход, %
6a	2	3	4	38a	8
6b	2	3	4	38b	9
6c	2	3	4	38c	9
6b	3	4.5	6	38b	19
6b	5	7.5	2	38b	19
6b	3	1	4	38b	12
6b	1	5	4	38b	0
6b	3	0	6	38b	НР

НР – нет реакции.

С учетом того, что по электроноакцепторному влиянию трифторметильная группа сравнима со сложноэфирной, можно было предположить, что метиловый эфир кумалиновой кислоты (**35**) также будет взаимодействовать с азометин-илидом из саркозина и формальдегида. Действительно, в условиях, описанных для соединений **37d–f**, эта реакция ведет к образованию ожидаемого аддукта **40**, который был выделен в виде прозрачной вязкой жидкости с выходом 31% и чистотой 75%. К сожалению, все наши попытки выделить основной продукт в чистом виде с помощью колоночной хроматографии не увенчались успехом. Таким образом, вследствие высокой активности и пространственной доступности двойных связей в метилкумалате (**35**), реакция с ним протекает менее селективно.



В спектре ЯМР ^1H пиранопирролидина **40** имеются характерные дублеты винильных протонов при δ 6.08 и 6.77 м. д. с $J = 10.0$ Гц, что однозначно подтверждает присоединение азометин-илида по связи C5–C6. Примечательно, что в литературе описано взаимодействие метилкумалата (**35**) как 4π диполярофила со стабилизированными азометин-илидами из иминоэфиров, то есть его поведение сильно зависит от электронных характеристик 1,3-диполя.

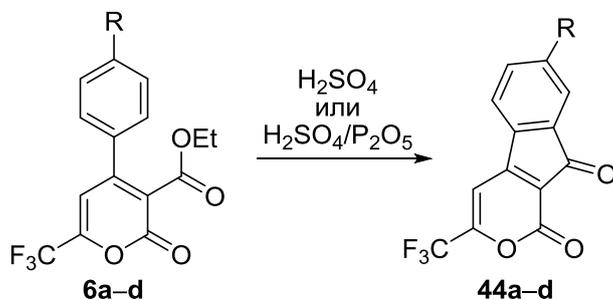
При введении в пирон **35** двух метильных групп скорость реакции из-за стерических затруднений и увеличения электронной плотности в цикле резко падает, в результате чего конверсия этилового эфира изодегидрацетовой кислоты даже при большом избытке саркозина (8 экв.) в течение 27 ч была очень низкой. Отрицательные результаты были получены также для лактона триацетовой кислоты и его *O*-метильного производного, причиной чему является электронодонорный характер заместителей.

Таким образом, на основании результатов, полученных с нефторированными α -пиронами, можно сделать вывод о весьма благоприятном влиянии CF_3 -группы на реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием α -пирановой системы и азометин-илидов. При этом 4-арил-6-трифторметил-2-пироны реагируют с азометин-илидом из саркозина и формальдегида исключительно по пути [3+2] циклоприсоединения и с выходами от умеренных до высоких дают трифторметилированные пирано[2,3-*c*]пирролидины, представляющие интерес для медицинской химии и для получения на их основе более сложных молекул пирролидинового ряда с потенциальной биологической активностью.

2.5 Получение [с]аннелированных производных на основе 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2-пиранов

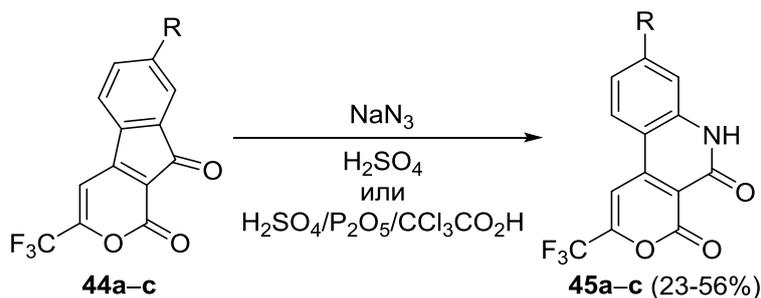
Поскольку конденсированные 2-пироны широко распространены в природе и имеют большое прикладное значение, представляло интерес изучить возможность аннелирования исследуемых объектов.

Под действием H_2SO_4 при 110–125 °С в течение 10 минут в результате реакции Фриделя-Крафтса из пиранов **6a,d** получают 3-(трифторметил)индено[2,1-*c*]пиран-1,9-дионы **44a,d** с выходом 41–47%. При наличии в арильной группе акцепторных атомов Cl и F циклизация не протекала, а наблюдалось лишь частичное декарбэтоксилирование. Для подавления гидролиза и дополнительной активации серной кислоты реакцию проводили в присутствии P_2O_5 и получили желаемые продукты **44b** и **44c** с выходами 47% и 65% соответственно.



R = H (**a**, 41%), Cl (**b**, 47%), F (**c**, 65%), Me (**d**, 61%)

Учитывая достаточно высокую активность карбонильной группы в соединениях, имеющих фрагмент циклопентадиенона, а также с целью расширения доступного круга конденсированных производных, мы провели взаимодействие инденонов **44** с азидом натрия, ведущее к образованию 3,4-аннелированных 2-хинолонов **45** по реакции Шмидта.



В концентрированной серной кислоте при 90 °С за 3 ч из соединения **44b** происходило образование желаемого 8-хлор-2-трифторметил-4*H*-пирано[3,4-*c*]хинолин-4,5(6*H*)-диона (**45b**) с выходом 56%. Среди других известных катализаторов реакции Шмидта положительный результат наблюдался только при использовании метансульфокислоты, однако выход при этом снижался до 21%. Такие кислоты, как полифосфорная, трифторметансульфоновая, AlCl_3 или FeCl_3 , приводили к неудовлетворительным результатам.

Инденон **44c** (R = F) реагировал в аналогичных условиях с выходом 47%, а соединение **44a** (R = H) быстро осмолялось. Полное удаление воды из H_2SO_4 с помощью P_2O_5 и разбавление смеси трихлоруксусной кислотой позволило получить пиранохинолин **45a** с выходом 23%.

Сходство условий получения соединений **44** и **45** позволило осуществить эти реакции в однореакторном режиме, при этом суммарный выход существенно повысился и составил 39–49% (таблица 4).

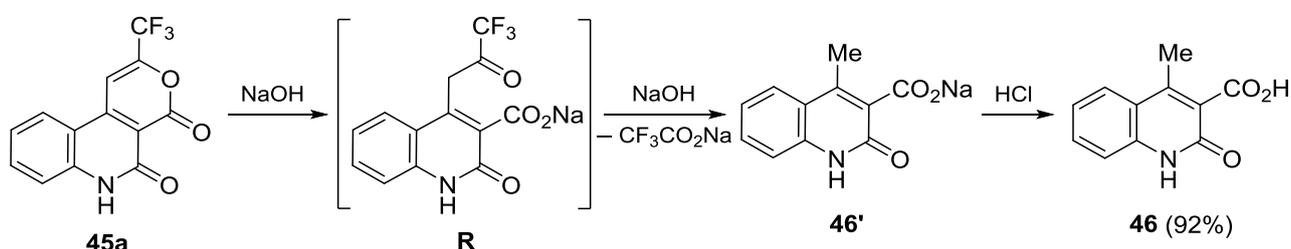
Таблица 4 – Выходы соединений **45**

45	R	Выход (%) ^a	Выход (%) ^b	Выход (%) ^B
a	H	23	9.4	39
b	Cl	56	26	49
c	F	47	31	43

^a Из инденонов **44**. ^b Из пиранов **6** при последовательном синтезе.

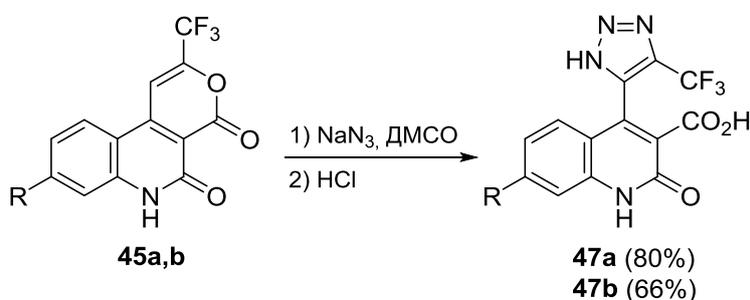
^B Из пиранов **6** в одноконтурном синтезе.

Строение соединений **45** было доказано химическим путем. При кипячении пиранохинолона **45a** в растворе гидроксида натрия в 70%-ном этиловом спирте происходило раскрытие пиранового цикла с образованием интермедиата **R**, который подвергается дальнейшему детрифторацетилированию, и дает натриевую соль **46'**. При подкислении этой соли была выделена ранее описанная 4-метил-2-хинолон-3-карбоновая кислота (**46**), температура плавления и спектр ЯМР ¹H которой хорошо согласуются с литературными данными.



Химический сдвиг трифторметильной группы продуктов **45** в спектрах ЯМР ¹⁹F, записанных в ДМСО-*d*₆, составляет δ 92.3 м. д. и практически совпадает со сдвигом соответствующих пиранов **6** (δ 92.6 м. д.), дополнительно подтверждая структуру.

Наличие фрагмента CF₃-пирана в соединениях **45** позволяет осуществить взаимодействие с азидом натрия с образованием ранее неизвестных 4-триазолилхинолонов **47**. Реакции пиранохинолинов **45a,b** протекали при нагревании в ДМСО при 120 °С в течение 3 ч с хорошими выходами. В случае фторзамещенного субстрата **45c** индивидуального продукта выделить не удалось, скорее всего, вследствие нуклеофильного замещения атома фтора, в результате чего образуется арилизид, претерпевающий дальнейшие реакции перегруппировки и распада.



Наиболее характерными особенностями в спектрах ЯМР соединений **47** являются три типа подвижных протонов, соответствующих карбоксильной, амидной и триазольной группам, а также химический сдвиг атомов фтора трифторметильной

группы (δ 103.3 м. д.), хорошо согласующийся со сдвигом ранее полученных триазолов **28** (δ 103.4–103.5 м. д.).

Таким образом, на основе пиранов **6** был впервые осуществлен синтез пирано[3,4-*c*]хинолонов с использованием реакции Шмидта, а также показано, что они сохраняют высокую реакционную способность 2-пиранового цикла, что позволяет использовать их для дальнейшей модификации.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Региоселективное взаимодействие 1-арил-4,4,4-трифторбутан-1,3-дионов с PCl_5 и натрмалоновым эфиром приводит к 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онам, легко декарбоксилирующимся при кислотном гидролизе до 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов.
2. Взаимодействие 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов с гидроксидом натрия, гидразином и гидросиламином сопровождается образованием 6-гидрокси-5,6-дигидро-2-пиранов и 6-гидрокси-5,6-дигидро-2-пиридонов.
3. Реакции 6-трифторметил-2-пиранов, 4-пиранов и их конденсированных производных с азидом натрия приводят к трифторметил-1,2,3-триазолам. В случае 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов, варьируя растворитель, могут быть получены индивидуальные геометрические изомеры соответствующих моноэтиловых эфиров диарилметиленмалоновых кислот.
4. Нестабилизированный *N*-метилазозетин-илид вступает в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с 2-пиранами, активированными электроноакцепторными заместителями, по связи C5–C6 с образованием пирано[2,3-*c*]пирролидинов. Донорные и объемные группы резко ухудшают выход продукта.
5. Взаимодействие 4-арил-3-карбэтокси-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов с *N*-метилазозетин-илидом частично сопровождается нуклеофильной атакой по положению 4 пиранового цикла, приводящей в конечном счете к образованию 2-трифторметилпирролов.
6. Этил-4-арил-2-оксо-6-трифторметил-2*H*-пиран-3-карбоксилаты при внутримолекулярном ацилировании по Фриделю-Крафтсу превращаются в индено[2,1-*c*]пиран-1,9-дионы, способные в условиях реакции Шмидта трансформироваться в пирано[3,4-*c*]хинолин-4,5-дионы.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

В результате проделанной работы были получены многочисленные производные коричной кислоты, интересные с точки зрения биологической активности как сами по себе, так и в плане получения на их основе других соединений, содержащих важные фармакофорные фрагменты, в первую очередь индановый, тетралиновый, хинолиновый, изохинолиновый. Найденное новое взаимодействие фторалкилированных 2- и 4-пиранов с азидом натрия позволяет получать широкий круг функционализированных 1,2,3-триазолов.

**Основные результаты исследования изложены в следующих публикациях:
Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК и
Аттестационным советом УрФУ:**

1. Usachev, B. I. A simple and convenient synthesis of 3-[5-(trifluoromethyl)-1,2,3-triazol-4-yl]cinnamic acids from 4-aryl-6-(trifluoromethyl)-2H-pyran-2-ones and sodium azide / B. I. Usachev, **S. A. Usachev**, G.-F. Röschentaler, V. Ya. Sosnovskikh // Tetrahedron Letters. – 2011. – V. 52. N. 50. – P. 6723-6725. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.09.149 (0.19 п.л./0.06 п.л.) (Scopus, WOS).
2. Usachev, S. A. Synthesis of 3-(trifluoromethyl)indeno[2,1-c]pyran-1,9-diones from 4-aryl-3-carbomethoxy-6-(trifluoromethyl)-2-pyrones and their reaction with sodium azide leading to new carbostyryl derivatives / **S. A. Usachev**, B. I. Usachev, V. Ya. Sosnovskikh // Tetrahedron. – 2014. – V. 70. N. 1. – P. 60-66. DOI: 10.1016/j.tet.2013.11.033 (0.44 п.л./0.15 п.л.) (Scopus, WOS).
3. Usachev, S. A. Synthesis of isomerically pure 3-(5-trifluoromethyl-1,2,3-triazol-4-yl)cinnamic acid derivatives via the reaction of 4-aryl-6-trifluoromethyl-2-pyrones with sodium azide / **S. A. Usachev**, B. I. Usachev, O. S. Eltsov, V. Ya. Sosnovskikh // Tetrahedron. – 2014. – V. 70. N. 46. – P. 8863-8871. DOI: 10.1016/j.tet.2014.09.093 (0.56 п.л./0.19 п.л.) (Scopus, WOS).
4. Усачев, С. А. Синтез 4-арил-6-метил-7а-трифторметил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидропирано[2,3-с]пиррол-2-онов из 4-арил-6-трифторметил-2-пиранов, саркозина и формальдегида / **С. А. Усачев**, Н. В. Попова, В. С. Мошкин, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – Т. 51. № 10. – P. 913-917. DOI: 10.1007/s10593-015-1795-1 (0.31 п.л./0.10 п.л.) (Scopus, WOS).
5. Усачев, С. А. Синтез 6-гидрокси-5,6-дигидро-2-пиранов и –пиридонов реакцией 4-арил-6-трифторметил-2-пиранов с водой, гидразином и гидроксиламином / **С. А. Усачев**, Б. И. Усачев, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений. – 2017. – Т. 53. № 12. – P. 1294-1301. DOI: 10.1007/s10593-015-1795-1 (0.5 п.л./0.25 п.л.) (Scopus, WOS).
6. Сосновских, В. Я. Химия трифторметилированных хромонов и пиранов / В. Я. Сосновских, Д. Л. Обыденнов, **С. А. Усачев** // Перспективные точки роста и вызовы фторорганической химии / Политанская Л. В. и др. – Успехи химии. – 2019. – Т. 88. № 5. – С. 425-569. DOI: 10.1070/RCR4871 (9.06 п.л./0.09 п.л.) (Scopus, WOS).

Тезисы докладов и материалы конференций:

7. Усачев, С. А. Первый и удобный синтез этил 4-арил-2-оксо-6-трифторметил-2H-пиран-3-карбоксилатов и 4-арил-6-трифторметил-2H-пиран-2-онов / **С. А. Усачев**, Б. И. Усачев, В. Я. Сосновских // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. – Тез. докл. XVIII Российской молодежной научной конференции, Екатеринбург, 22-25 апреля 2008 г. – Екатеринбург : изд-во УрГУ. С. 382. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
8. Чепракова, Е. М. Получение производных 3-(трифторметил)индено-[2,1-с]пиран-1,9-диона из этил 4-арил-6-трифторметил-2-оксо-2H-пиран-3-карбоксилата / Е. М. Чепракова, **С. А. Усачев**, Б. И. Усачев, В. Я. Сосновских // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. – Тез. докл. XIX Российской молодежной научной

- конференции, Екатеринбург, 27-29 апреля 2009 г. – Екатеринбург : изд-во УрГУ. С. 310. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
9. Усачев, С. А. Изучение взаимодействия 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-она с нуклеофилами / **С. А. Усачев**, Б. И. Усачев, В. Я. Сосновских // Проблемы теоретической и экспериментальной химии. – Тез. докл. XX Российской молодежной научной конференции, Екатеринбург, 20-24 апреля 2010 г. – Екатеринбург : изд-во УрГУ. С. 448. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
10. Усачев, С. А. Взаимодействие 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов с азидом натрия / **С. А. Усачев**, Б. И. Усачев // Органический синтез: химия и технология. – Тез. докл. всероссийской конференции, Екатеринбург, 4-8 июня 2012 г. – Екатеринбург : изд-во УрФУ. С. 107. (0.06 п.л./0.03 п.л.)
11. Попова, Н. В. Взаимодействие 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онов с азидом натрия в присутствии краун-эфиров / Н. В. Попова, **С. А. Усачев** // Материалы Междунар. молодеж. науч. форума «ЛОМОНОСОВ-2013» / Отв. ред. А.И. Андреев, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, М.В. Чистякова. [Электронный ресурс] – М. : МАКС Пресс, 2013. – 1 электрон. опт. диск.
12. Попова, Н. В. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к 4-арил-6-трифторметил-2*H*-пиран-2-онам / Н. В. Попова, **С. А. Усачев** // Менделеев-2014. – Тез. докл. VIII Всерос. конф. с междунар. участием молодых ученых по хим., Санкт-Петербург, 1-4 апр. 2014 г. – СПб. : Изд-во С.-Петерб. гос. ун-та, 2014. С. 81. (0.06 п.л./0.03 п.л.)
13. Усачев, С. А. Взаимодействие 2- и 4-пироновых систем, активированных трифторметильной группой, с азидом натрия / **С. А. Усачев**, Н. В. Попова, В. Я. Сосновских // Современные проблемы органической химии. – Тез. докл. Урал. науч. форума, Екатеринбург, 8-12 июня 2014 г. – Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2014. С. 99. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
14. Popova, N. V. Synthesis of pyrrolidine derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to activated 2-pyrones / N. V. Popova, **S. A. Usachev**, V. Ya. Sosnovskikh // Mendeleev-2015. – Book of abstr. IX internat. conf. of young scientists on chem., Saint Petersburg, 7-10 apr. 2015 – СПб. : Изд-во С.-Петерб. гос. ун-та, 2015. С. 284. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
15. Попова, Н. В. Синтез спироциклических производных пирролидина через [3+2] циклоприсоединение азометинилидов к активированным 2-пиронам / Н. В. Попова, **С. А. Усачев**, В. Я. Сосновских // Тез. докл. кластера конф. по органической химии «ОргХим-2016», Санкт-Петербург (пос. Репино), 27 июня – 1 июля 2016 г. – СПб. : Изд-во ВВМ, 2016. С. 181. (0.06 п.л./0.02 п.л.)
16. Usachev, S. A. Diverse reactivity of 4-aryl-6-(trifluoromethyl)-2-pyrones towards nucleophiles / **S. A. Usachev**, V. Ya. Sosnovskikh // Bremen Fluorine Days. – Book of abstr. 5-th internat. symposium on organofluorine compounds in biomedical, materials and agricultural sciences, Bremen, 3-7 July 2016 – Selters/Ts. : Seltersdruck GmbH, 2016. С. 96. (0.06 п.л./0.03 п.л.)

Подписано в печать _____. Формат 60x84/16.

Бумага офсетная. Усл. печ. л. 1,5.

Заказ № _____. Тираж 120 экз.

Отпечатано в типографии «Копирус»

620142, Свердловская обл., г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 127