



004608082

На правах рукописи

АНИСЬКОВ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ

**РЕАКЦИИ МЕЖ- И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ
КАРБОНИЛЬНЫХ И ТИОКАРБАМИДНЫХ СУБСТРАТОВ В
СИНТЕЗЕ ГИДРАЗОЛОВ И -АЗИНОВ**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

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

Саратов - 2010

- 9 СЕН 2010

Работа выполнена на кафедре органической и биорганической химии
Института химии в ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Ключкова Ираида Николаевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Решетов Павел Владимирович

доктор химических наук, доцент
Пчелинцева Нина Васильевна

Ведущая организация: Институт органического синтеза ИМ
И.Я. Постовского Уро РАН г. Екатеринбург.

Защита состоится 30 сентября 2010 года в 14.00 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.243.07 по химическим наукам при
Саратовском государственном университете имени Н.Г. Чернышевского по
адресу:

410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корпус № 1.

С диссертацией можно ознакомиться в зональной Научной библиотеке им.
В.А. Артисевич ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского»

Автореферат разослан 23 августа 2010 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук, доцент



Русанова Т.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Важным классом органических соединений, представляющих значительный интерес вследствие доступности, разнообразия химических превращений, возможностей практического применения, являются (тио)карбамиды и их производные. Среди представителей указанных рядов обнаружены вещества, обладающие практически полезными свойствами, что предполагает перспективность их изучения на предмет использования в медицине, ветеринарии, различных отраслях промышленного и сельскохозяйственного производства. На основе данных субстратов возможно молекулярное моделирование с целью построения соединений различных рядов, в том числе гетероциклической природы.

Одним из перспективных направлений синтеза карбо- и гетероциклов является взаимодействие α,β -ненасыщенных моно- и диенонов как мультицентровых соединений с (тио)карбамидами посредством реакций циклоконденсации и циклоприсоединения, а также реакции внутримолекулярной циклизации производных (тио)карбамидов (тиосемикарбазонов). Однако, представленные в литературе сведения относительно этих взаимодействий носят ограниченный характер. Так, известны примеры синтеза гидроазиновок систем при гетероциклизации сопряженных кетонов симметричного строения с тиокарбамидами. Реакция внутримолекулярной циклизации изучена относительно (тио)карбамидов и их производных ациклических (алифатического и алифатико-ароматического) рядов. Внутримолекулярная циклизация полифункциональных тиокарбамидных производных ненасыщенных кетонов и аминокетонов ранее не изучалась. Недостаточно полно представлены теоретические аспекты данных взаимодействий: отсутствует единая точка зрения на механизм циклизаций, для многих реакций не выявлена роль растворителя, природа катализатора, стадийность процесса, его регио- и стереонаправленность. В то же время, введение в структуру исходных диенонов различных по строению периферических заместителей создает дополнительные неравноценные реакционные центры, что требует решения вопросов о направлении реакций и о селективности данного процесса.

В связи с этим, изучение химического поведения полифункциональных тиокарбамидных производных (тиосемикарбазонов) насыщенных, сопряженных кетонов и аминокетонов с получением неизвестных ранее сложнопостроенных гетероциклических систем, а также исследование реакции непредельных ненасыщенных кетонов несимметричного строения с циклическими (тио)карбамидными производными (тиобарбитуровая кислота) в условиях реакции Михаэля, реакции циклоприсоединения является актуальной задачей.

Настоящая работа является продолжением исследований в области многоцентровых карбонильных и тиокарбамидных субстратов, создает перспективу выявления новых аспектов химии этих классов соединений, синтеза новых полигетероциклических систем.

Работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского государственного университета имени Н.Г.Чернышевского по теме «Теоретическое и экспериментальное исследование новых материалов и систем с заданными физико-химическими и биологическими свойствами (рег. № 3.4.03)».

Цель работы: синтез и изучение реакций внутримолекулярной гетероциклизации тиокарбамидных производных (тиосемикарбазонов) насыщенных, сопряженных карбонильных соединений и аминокетонов, а также исследование межмолекулярных реакций циклизации ненасыщенных кетонов несимметричного строения с циклическими (тио)карбамидными производными (тиобарбитуровая кислота) в условиях реакции Михаэля, трехкомпонентного взаимодействия посредством тандема реакций Кневенагель-Дильс-Альдер и осуществления реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в плане разработки синтетических подходов к получению сложнопостроенных полиядерных систем гидроазоловых и -азиновых рядов.

Научная новизна

Впервые систематически изучена реакция внутримолекулярной гетероциклизации мультицентровых тиосемикарбазонов насыщенных и сопряженных кетонов, β -аминокетонов различных рядов. Установлено влияние химического и пространственного строения исходных субстратов, природы растворителя, типа катализатора, времени реакции на направление и глубину превращения. Выявлена роль ацилирующего агента в процесс гетероциклизации, позволяющей получить полифункциональные гетероциклические соединения триазазинового ряда. Теоретически обоснованы и найдены оптимальные условия образования сложнопосторенных триазазиолов. На основании анализа спектральных характеристик продуктов гетероциклизации, данных ВЭЖХ, квантово-химических расчетов предложены схемы протекания реакций, в зависимости от природы субстрата и условий взаимодействия. Установлена регио- и стеронаправленность процесса.

Осуществлено взаимодействие моно- и диенонов несимметричного строения с тиобарбитуровой кислотой в условиях реакции Михаэля с образованием ранее неизвестных пиримидинтионов, в том числе спиросочлененных. Реализовано альтернативное трехкомпонентное взаимодействие посредством каскада реакций Кневенагель-Дильс-Альдер, приводящее к аналогичным результатам.

Впервые изучена реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием в качестве диполярофила несимметрично построенных диенонов ациклических и алициклических рядов и генерацией диполя *in situ* взаимодействием изатина и N-метилглицина. Предложены новые синтетические подходы к полиядерным конденсированным и спиросочлененным ансамблям гидроазоловых рядов.

Найдены пути синтеза неизвестных ранее циклических и ациклических (тио)карбамидов гидропиримидинового и фуранового рядов. Из числа последних выявлены соединения, являющиеся эффективными регуляторами роста растений.

Практическая значимость Предложены эффективные способы получения труднодоступных иными путями моно- и полиядерных, в том числе ацилированных и спиросочлененных полифункциональных гетероциклических систем гидроазоловых и азиновых рядов, молекулярный дизайн которых включает пирролидиновые, индоловые, пиразолиновые, тиазоловые, триазаоловые, гидропиримидиновые, фурановые и другие гетеро- и карбоциклические фрагменты. Обнаружена высокая морфогенетическая и иммуномодулирующая активность фурилалкилкарбамидов, обладающих рядом преимуществ и расширяющих арсенал современных средств защиты растений.

На защиту выносятся результаты исследования по:

- Синтезу и изучению химических свойств арил(гетарил)алкил(тио)карбамидов;
- изучению процессов гетероциклизации мультицентровых тиосемикарбазонов насыщенных и сопряженных кетонов ациклического и алициклического строения, β -аминокетонов, позволяющих получить полифункциональные гетероциклические соединения тиадиазолинового ряда;
- изучению взаимодействия несимметричных сопряженных кетонов с тиобарбитуровой кислотой в условиях реакции Михаэля; исследованию альтернативного трехкомпонентного взаимодействия посредством тандема реакций Кневенагеля-Дильса-Альдера, приводящего к аналогичным продуктам;
- изучению реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием в качестве диполярофила несимметрично построенных диенов ациклических и алициклических рядов;
- установлению строения образующихся соединений на основании комплексного исследования синтезированных соединений методами ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и квантово-химических расчетов;
- изучению рострегулирующих и иммуномодулирующих свойств синтезированных фурилалкилмочевин.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на XI Всероссийской научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008), V, VI Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2005, 2007), XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Волгоград, 2008), Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2006», «Ломоносов-2008», «Ломоносов-2009», «Ломоносов-2010» (Москва, 2006, 2008, 2009, 2010), Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых» (Астрахань, 2006), 5-ая Международная конференция молодых ученых по органической химии (InterYCOS 2009) «Вклад университетов в развитие органической химии» (Санкт-Петербург, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 9 статей, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 2 статьи в периодических изданиях, 5 статей в сборниках научных трудов, 8 тезисов докладов, 1 патент.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста, включая введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 177 наименований, 43 таблицы, 27 рисунков.

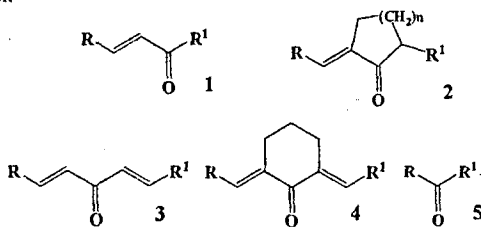
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ





1. Синтез карбонильных субстратов и карбамидных реагентов.

1.1 Синтез исходных карбонильных соединений.



В качестве модельных субстратов в работе использованы моно- и диеноны циклического и ациклического строения, содержащие карбо- и гетероциклические заместители 1-5, полученные посредством кротоновой конденсации


соответствующих монокарбонильных соединений в условиях основного катализа. Кроме того, в качестве исходных карбонильных соединений были использованы насыщенные и сопряженные β-аминокетоны 1 в-е, 2 ж-з, 5 а,б, синтезированные по известным методикам.




1: R=Ph, R¹=CH₃ (а); R=2-Fu, R¹=CH₃ (б); R=Ph, R¹=  (в); R=Ph, R¹=  (г); R=Fu, R¹=  (д); R=2-Fu, R¹=  (е); R=2-Fu, R¹= H (ж).

2: R=Ph, R¹=H, n=2 (а); R=2-Fu, R¹=H, n=2 (б); R=2-Fu, R¹=H, n=1 (в); R=2-Fu, R¹=H, n=2 (г); R= 2-Cl-C₆H₄, R¹=H, n=2 (д); R= 4-MeO-C₆H₄, R¹=H, n=2 (е); R= Ph,

R¹=  n=2 (ж); R= Ph, R¹=  n=2 (з). 3: R=Ph, R¹=3-NO₂-C₆H₄ (а); R=Ph, R¹=4-Cl-C₆H₄ (б); R=Ph, R¹=2-Cl-C₆H₄ (в); R=Ph, R¹=4-(Me)₂N-C₆H₄ (г); R=2-Fu, R¹=3-NO₂-C₆H₄ (д); R=2-Fu, R¹=4-Cl-C₆H₄ (е); R=2-Fu, R¹=4-(Me)₂N-C₆H₄ (ж). 4: R

=Ph, R¹=4-Cl-C₆H₄ (а); R=Ph, R¹=2-Cl-C₆H₄ (б). 5: R=Ph, R¹=  (а); R=Ph,

R¹=  (б); R=2-Fu, R¹=H (в); R=2-Tiof, R¹=H (г); -(CH₂)₅-(д); -(CH₂)₆-(е) R¹= 3-NO₂-C₆H₄, (ж); R¹=2-Cl-C₆H₄(з); R¹=4-Cl-C₆H₄(и).

1.2 Синтез моно- и дизамещенных карбамидов.

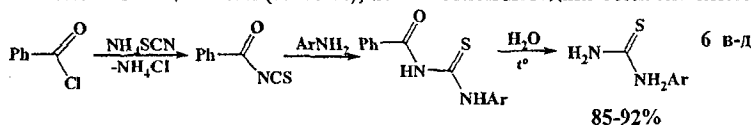
Ключевыми карбамидными реагентами явились карбамиды, тиокарбамиды, тиосемикарбазид, а также их N-алкил, арил (гетарил)производные.



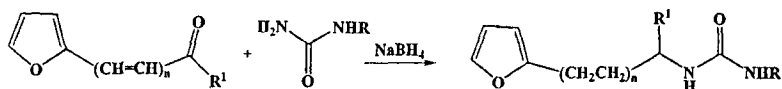
6 а-д

6: R=H, X=O (а); R=Ph, X=O (б); R=Ph, X=S (в); R=2,6-Me-C₆H₃, X=S (г); R=1-Naph, X=S (д)

N-арилтиомочевины получены ацилированием первичных ароматических аминов бензоилизотиоцианатом (79-85 %), по известной методике согласно схеме:



Для синтеза моно и дизамещенных фурилалкилкарбамидов нами разработан способ получения, заключающийся в непосредственном взаимодействии карбонильных соединений фуранового ряда с NH- и NR-карбамидами в условиях гидридного восстановления с выходами 85-92%:



1 б, ж, 5 в

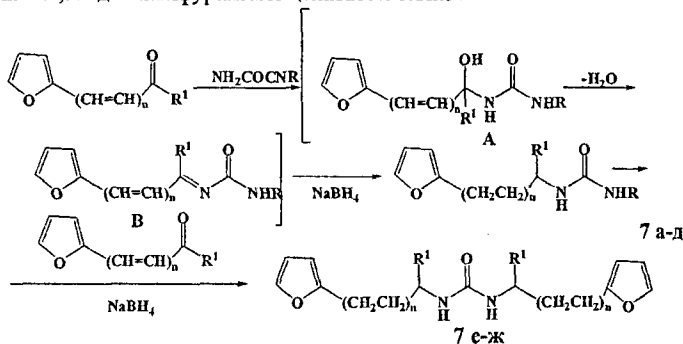
6 а, б

7 а-ж

7: R=R¹=H, n=0 (а); R=Ph, R¹=H, n=0 (б); R=Ph, R¹=H, n=1 (в); R=Ph, R¹=CH₃, n=1 (г); R=H, R¹=CH₃, n=1 (д); R=2-Fu-(CH₂)₂-CH-CH₃, R¹=H, n=0 (е); R=2-Fu-(CH₂)₂-CH-CH₃, R¹=CH₃, n=1 (ж).

Гидридное восстановление осуществляется в водно-спиртовом растворе при комнатной температуре под действием боргидрида натрия.

Первоначально происходит нуклеофильная атака карбамидного реагента на электронодефицитный карбонильный атом субстрата с образованием продукта нуклеофильного присоединения – интермедната А. Далее происходит внутримолекулярная дегидратация (интермеднат В) и гидрирование этиленовой и иминной кратных связей. Карбонильная группа в этих условиях не восстанавливается. При избытке карбонильного субстрата возможна нуклеофильная атака второго атома азота карбамидного реагента, что приводит к образованию N,N'-диалкилфурилзамещённых мочевины 7 е-ж.

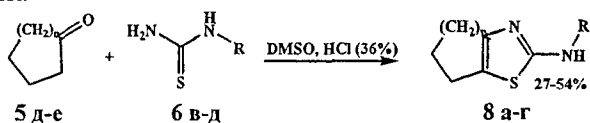


Характеристики ИК-, ЯМР¹H- спектров соединений 7 а-ж полностью соответствуют структуре.

Фурилалкилкарбамиды 7 являются эффективными синтонами получения циклических мочевины гидроазинового ряда, а также представляют самостоятельный практический интерес (раздел 6).

2. Реакции межмолекулярной конденсации алициклических кетонов с тиокарбамидами. Синтез конденсированных тиазолов.

Взаимодействие между циклическими карбонильными субстратами и тиомочевинами осуществляли при нагревании до 100⁰С, при постоянном перемешивании реагентов в среде диметилсульфида с добавлением избытка соляной кислоты.



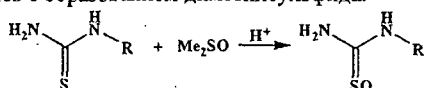
5 д-е

6 в-д

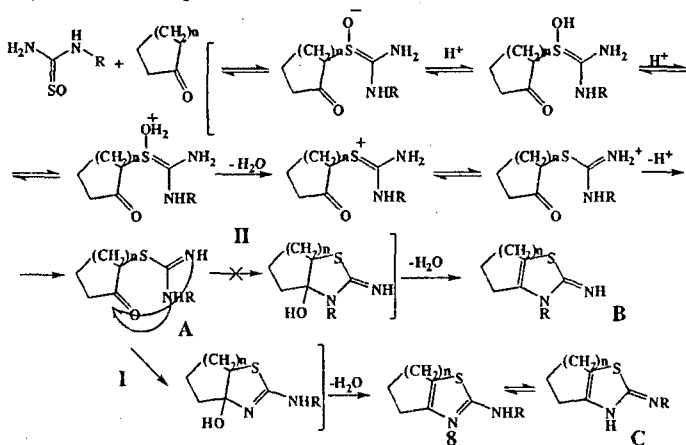
8 а-г

8: R=H, n=1 (а); R=Ph, n=1 (б); R=α-Naph, n=1 (в); R=2,6-Me-C₆H₃, n=2 (г).

Вероятно, в данных условиях диметилсульфоксид окисляет тиомочевину до S-окиси, восстанавливаясь с образованием диметилсульфида:



Взаимодействие электрофильной серы (в виде S-окиси) и α -углеродного атома енольной формы кетона приводит к образованию мезомерно стабилизированного интермедиата:



Циклизация интермедиата возможна за счет атаки иминогруппы и вторичной аминогруппы с образованием изомерных систем 8 и В. Согласно расчетным и спектральным данным, первое направление является предпочтительным. По данным ТСХ ЯМР ^1H для синтезированных тиазолов возможна прототропная таутомерия. В кристаллическом состоянии реализуется форма 8.

Характеристики ИК-, ЯМР ^1H - спектров соединений 8 а-г полностью соответствуют структуре.

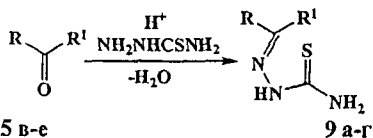
Таким образом, предложен удобный, одностадийный метод синтеза аннелированных тиазолов.

3 Реакции внутримолекулярной циклизации тиосемикарбазонов насыщенных и α,β -сопряженных кетонов.

3.1 Гетероциклизация тиосемикарбазонов насыщенных (циклических и ациклических) кетонов в условиях кислотного катализа.

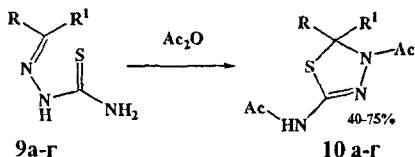
Синтез спиросочленённых тиазалинов.

Тиосемикарбазоны насыщенных карбонильных соединений 9 получены путем нуклеофильного взаимодействия тиосемикарбазида и соответствующих альдегидов и кетонов 5.



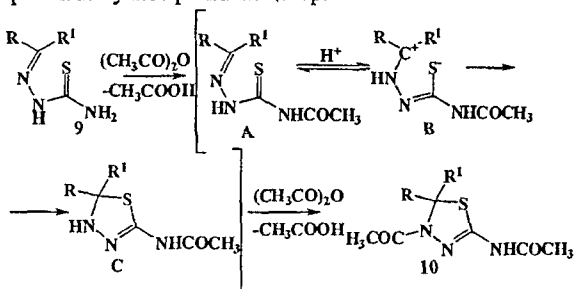
9: R=2-Fur, R¹=H (а); R=2-Tiof, R¹=H (б); R+R¹=(CH₂)₅- (в); R+R¹=(CH₂)₆- (г)

Тиадiazолины **10** были получены путём внутримолекулярной циклизации исходных тиосемикарбазонов **9** в условиях реакции ацилирования. Циклизация проводилась в избытке уксусного ангидрида при температуре 40°C в течение 1-1.5 часов.



10: R=2-Fur, R¹=H (а); R=2-Tiof, R¹=H (б); 2R+R¹=(CH₂)₅- (в); R+R¹=(CH₂)₆- (г)

Вероятно, первоначально происходит ацилирование первичной амидогруппы тиосемикарбазона **9**. Образующаяся уксусная кислота вследствие высокой поляризующей способности благоприятствует реализации ионного механизма реакции. Интермедиат **A** в кислой среде переходит в тиольную форму **B** и активируется сернистый нуклеофильный центр.



В дальнейшем имеет место гетероциклизация, приводящая к интермедиату **C**. На последней стадии происходит стабилизация образовавшегося тиадiazолинового цикла путем ацилирования свободной вторичной аминогруппы, с образованием целевого продукта реакции 5,5-дизамещенного 2-ацетиламино-4-ацетил-5Н-1,3,4-тиадiazолина **10**. В спектрах ЯМР ¹H 1,3,4-тиадiazолинов **10 а-г** присутствуют синглетные сигналы амидного протона 8.45-9.36 м.д., синглетные сигналы ацетильных атомов водорода 2.12-2.83 м.д., а также в соединениях **10 а-б** сигналы протона при третичном атоме углерода гетерокольца 1.95-2.05 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C для соединений **10 в-г** наблюдается сигнал четвертичного атома углерода 80,2-83,8 м.д.

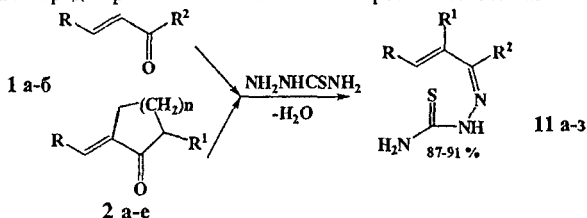
3.2 Гетероциклизация тиосемикарбазонов α,β-енонов.

Синтез арил(фурил)метилендитадiazолинов

Введение арил(гетарил)метиленового заместителя в структуру целевой 1,3,4-тиадiazолиновой системы позволяет моделировать гетероциклические

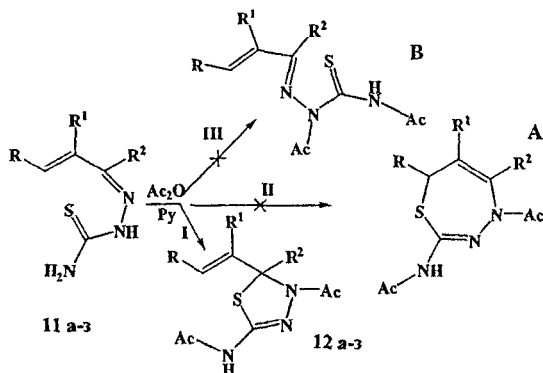
ансамбли, обладающие новыми химическими и биологическими свойствами. В связи с этим, построение данных систем является актуальным.

Тиосемикарбазононы α,β -ненасыщенных кетонов **11** были получены при взаимодействии α,β -ненасыщенных кетонов **1 a-б**, **2 a-e** и тиосемикарбазида в водно-спиртовой среде при мольном соотношении реагентов без катализа.



11: R=Ph, R¹=H, R²=CH₃ (а); R=2-Fur, R¹=H, R²=CH₃ (б); R=2-Fur, R¹+R²=(CH₂)₄- (в); R=2-Fur, R¹+R²=(CH₂)₃- (г); R=2-Fur, R¹+R²=(CH₂)₅- (д); R=Ph, R¹+R²=(CH₂)₄- (е); R=4-MeO-C₆H₄, R¹+R²=(CH₂)₄- (ж); R=2-Cl-C₆H₄, R¹+R²=(CH₂)₄- (з).

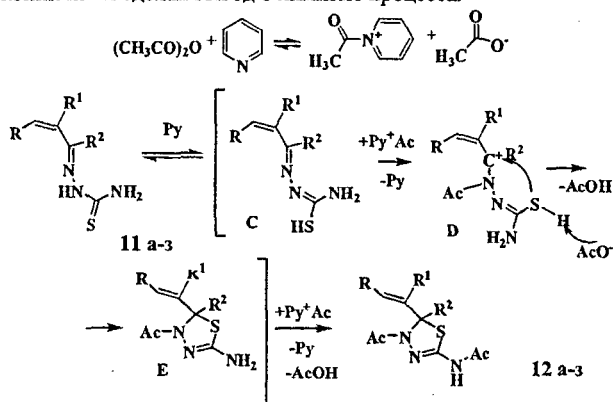
Тиосемикарбазононы сопряженных карбо- и гетероароматических кетонов были использованы нами в качестве субстратов гетероциклизации впервые. Внутримолекулярная гетероциклизация тиокарбамидных производных α,β -ненасыщенных монофенилметилден(2-фурилметилден)кетонов **11 a-з** осуществлялась в условиях ацилирования в среде пиридина, выполняющего роль органического основания, при температуре 40-60°С в течение 3-4 часов с получением ранее неизвестных (гет)арилметилден-1,3,4-тиадиазолинов **12**. По данным ВЭЖХ реакция протекает региоселективно, однако, в данных условиях возможно несколько альтернативных направлений: I - циклизация с образованием пятичленной тиадиазолиновой системы **12**; II - гетероциклизация с участием сопряженной олефиновой связи и образование тиадизелинового цикла А; образование нециклической структуры ацилированного тиосемикарбазона В (направление III).



12: R=Ph, R¹=H, R²=CH₃; (а); R=2-Fur, R¹=H, R²=CH₃ (б); R=2-Fur, R¹+R²=(CH₂)₄- (в); R=2-Fur, R¹+R²=(CH₂)₃- (г); R=2-Fur, R¹+R²=(CH₂)₅- (д); R=Ph, R¹+R²=(CH₂)₄- (е) R=о-Cl-C₆H₄, R¹+R²=(CH₂)₄- (ж); R=p-MeO-C₆H₄, R¹+R²=(CH₂)₄- (з).

В спектрах ЯМР ¹H продуктов гетероциклизации **12** присутствуют синглетные сигналы амидного протона 8,52-10,81 м.д, синглетные сигналы

водородных атомов ацильных групп 2,15-2,83 м.д. и синглетные сигналы винильных протонов 5,75-5,79 м.д. (для соединений 12 а-б характеристичным является наличие двух дублетов винильных протонов 6,18-7,30 м.д., что исключает образование семичленной гетероциклической системы А. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы четверичного атома углерода (для соединений 12 в-з спироциклического) 78,1-85,5 м.д. сигналы карбонильных атомов углерода 168,1-170,4 м.д. В спектрах отсутствует слабополюный сигнал в области 190 м.д. (тионный атом углерода), что исключает возможность образования альтернативной структуры В. На основании данных элементного анализа ИК и ЯМР ^1H спектроскопии нами сделан вывод о химизме процесса:



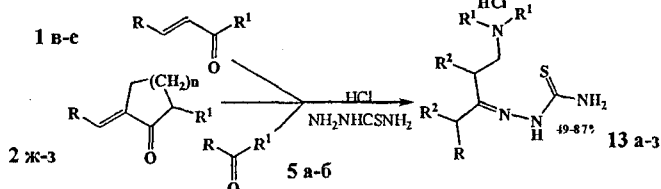
Первоначально имеет место таутомерное превращение тионной формы тиосемикарбазона **11** в тиольную **С**. Образующаяся тиольная форма стабилизируется сопряжением. В дальнейшем интермедиат **С** ацетилируется по азометиновому атому азота (интермедиат **D**) с последующей циклизацией. Пиридин катализирует реакцию ацетилирования, что является примером нуклеофильного катализа. Последующее ацилирование экзоциклической аминогруппы приводит к образованию целевой тиадиазолиновой системы **12**.

3.3 Синтез полифункциональных тиадиазолиновых систем

Основания Манниха насыщенного и ненасыщенного рядов обладают противомикробной, противовирусной активностью, анальгезирующим действием, а также являются перспективными объектами поиска эффективных лекарственных средств терапии рака. Введение различных фармакофорных фрагментов в структуру оснований Манниха может существенно изменить активность и расширить границы медико-биологических возможностей данных соединений. В связи с этим, построение сложных систем тиакарбамидного ряда и их гетероциклических производных, содержащих в своем составе аминотиленовое звено, является перспективным в плане создания новых биологически активных соединений.

3.3.1 Синтез тиосемикарбазонов β-аминокетонов

Тиосемикарбазоны насыщенных и ненасыщенных кетонов Манниха **13 а-з** получены путем нуклеофильного взаимодействия тиосемикарбазида и соответствующих карбонильных субстратов. Реакция проводилась при кипячении в течение 15-120 мин в спиртовой среде (этанол, изопропанол) соответствующего кетона и тиосемикарбазида с добавлением каталитических количеств соляной кислоты. Тиосемикарбазоны были получены с выходами 88-94%.

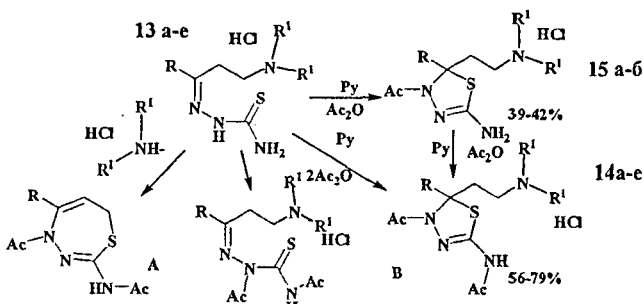


13: R=Ph, R¹=CH₃, R²=H (а); R=Ph, R¹+R¹=(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, R²=H (б); R=Ph-CH=CH, R¹=CH₃, R²=H (в); R=Ph-CH=CH, R¹+R¹=(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, R²=H (г); R=Fu-CH=CH, R¹=CH₃, R²=H (д); R=Fu-CH=CH, R¹+R¹=(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, R²=H (е); R=Ph-CH=CH, R¹=CH₃, R²+R²=(CH₂)₃ (ж); R=Ph-CH=CH, R¹+R¹=(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, R²+R²=(CH₂)₃ (з).

Наличие в ИК-спектрах синтезированных соединений полос поглощения, соответствующих колебаниям аммонийной группы NH⁺ 2720-2450 см⁻¹, в спектрах ЯМР¹H триплета протонов аминометиленового фрагмента 2,43-2,56 м.д., для соединений **13 в-е** двух дублетов винильных протонов 6,81-6,87 м.д. J 6,4 Гц, в спектрах ЯМР¹³C сигналов азометинового 143,1-146,2 м.д. и тиокарбамидного 179,9-194,4 м.д. атомов углерода полностью подтверждает линейную структуру карбазонов **13**.

3.3.2 Гетероциклизация тиосемикарбазонов β-аминокетонов

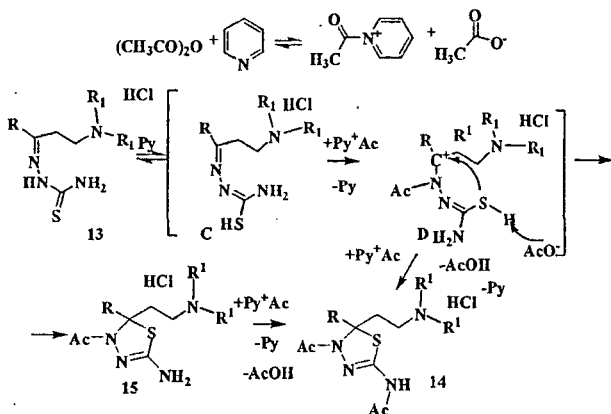
С целью изучения химических свойств впервые синтезированных полифункциональных тиосемикарбазонов **13 а-е** нами осуществлена их гетероциклизация в среде пиридина в присутствии уксусного ангидрида в течение 2 часов. В данных условиях так же, как и для субстратов **12** возможна реализация нескольких альтернативных направлений реакции: образование пятичленной 1,3,4-тиадиазолиновой системы **14 а-е** посредством реакции внутримолекулярной гетероциклизации; образование тиадиазепиновой системы А вследствие дезаминирования с последующей циклизацией интермедиата; образование линейной структуры ацилированного тиосемикарбазона В.



14: R=Ph, R¹=CH₃, R²=H (а); R=Ph, R¹+R¹=(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, R²=H (б); R=Ph-CH=CH, R¹=CH₃, R²=H (в); R=Ph-CH=CH, R¹+R¹=(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, R²=H (г); R=2-Fu-CH=CH, R¹=CH₃, R²=H (д); R=2-Fu-CH=CH, R¹+R¹=(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, R²=H (е); 15: R=Ph-CH=CH, R¹=CH₃ (а); R=2-Fu-CH=CH, R¹=CH₃ (б).

На основании анализа структуры продуктов 14 а-е, 15 а-б установлено, что гетероциклизация тиосемикарбазонов β-аминокетонов 13 а-е осуществляется регионарленно с образованием в зависимости от времени реакции моноацетил-15 а-б или диацетилдiazолиновой 14 а-е системы. В спектрах ЯМР ¹H соединений 14 а-в отмечены дублеты винильных протонов 6,52-6,65 м.д. J=16,0 Гц, что свидетельствует о транс конфигурации последних. Протоны α-метиленовой группы дают двойные триплеты в области 2,49-3,06 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C отмечен сигнал четвертичного атома углерода 82,9-83,1 м.д., что исключает образование конкурирующих структур А и В.

Поскольку гетероциклизация тиосемикарбазонов β-аминокетонов и соответствующих енонов протекает в одинаковых условиях, то и схема реакции для этих типов субстратов принципиально одинакова, отличия касаются некоторых деталей.



Так, мониторинг реакции методом ВЭЖХ позволил установить различия в скорости ацетилирования азотистых нуклеофильных центров. Наибольшую скорость ацилирования, катализируемого пиридином, имеет азометиновый фрагмент тиосемикарбазона, вследствие чего образуется моноацетилдiazолин

15, который далее подвергается исчерпывающему ацелированию с образованием продукта 14.

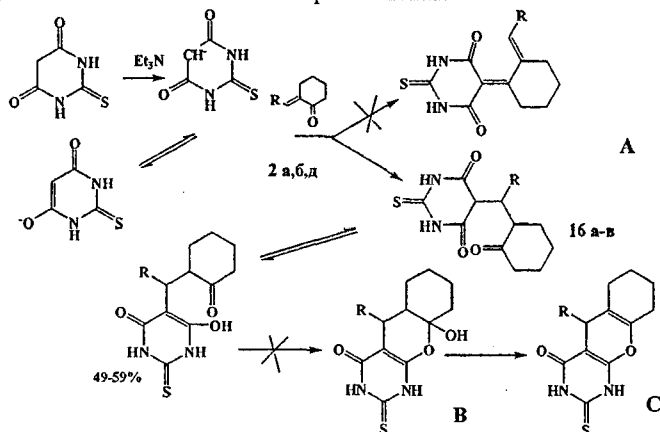
Таким образом нами разработан общий препаративно удобный метод синтеза сложно построенных соединений тиадизолинового ряда в том числе содержащих гетероароматические, сопряженные, спироциклические, и аминокетиленовые фрагменты.

4 Взаимодействие сопряженных моно- и диснонов с тиобарбитуровой кислотой

4.1. Взаимодействие сопряженных моноенонов с тиобарбитуровой кислотой

Присоединение СН-кислот типа XCH_2Y (X, Y – группы, стабилизирующие карбанионы) к α,β -непредельным соединениям в присутствии оснований имеет большое синтетическое значение, так как позволяет в одну стадию удлинить углеродную цепь и вводить разнообразные заместители в молекулу. Нами в качестве СН-кислоты была выбрана тиобарбитуровая кислота.

Взаимодействие между енонами 2 а,б,д и тиобарбитуровой кислотой осуществлялось при кипячении в спиртовом растворе в течение 10-12 часов с добавлением каталитического количества триэтиламина.



16: R = Ph, R¹ = H, n = 2 (а); R = 2-Fu, R¹ = H, n = 2 (б); R = 2-Cl- C₆H₄, R¹ = H, n = 2 (в).

В данных условиях происходит ионизация тиобарбитуровой кислоты с образованием мезомерно стабилизированного аниона. Последний может реагировать с сопряженным субстратом по реакции 1,4-присоединения с образованием структуры 16 или по пути 1,2-присоединения (реакция Кневенагеля) с образованием соединения А.

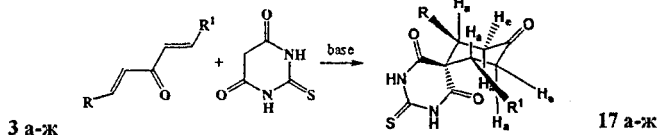
На основе анализа спектральных характеристик и аналитических данных продуктов реакции установлено, что основным направлением взаимодействия является 1,4-присоединение с образованием аддуктов Михаэля 16 а-в. В спектрах ЯМР ¹Н присутствуют дублеты протонов фрагмента тиобарбитуровой кислоты 3,62-3,68 м.д., триплеты протонов третичных атомов углерода 3,35-3,52 м.д. Отсутствие в спектре ЯМР ¹Н синглета в области слабых полей (винильный протон кратной связи) исключает протекание реакции Кневенагеля. Наличие в спектрах

ЯМР¹³C трех карбонильных и тиокарбонильной групп 167,2-191,3 м.д. исключает образование продуктов внутримолекулярной циклизации (В и С).

Таким образом, впервые осуществлен регионаправленный синтез циклических тиокарбамидов пиримидинтионового ряда при взаимодействии ариметилендиен(2-фурилметилендиен)циклогексанонов с С-нуклеофильным реагентом.

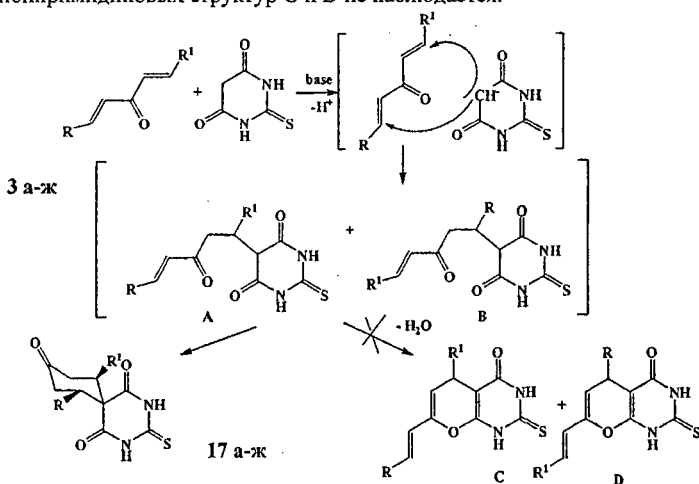
4.2 Взаимодействие диенонов с тиобарбитуровой кислотой. Синтез спироочленённых пиримидинтиононов.

Взаимодействие между непредельными оксоединениями **3 а-ж** и тиобарбитуровой кислотой проводилось в спиртовой среде (этанол, изопропанол) в присутствии основания (триэтиламин, диэтиламин, метоксид натрия) при кипячении в течение 3-10 часов и в системе ДМФА-ацетонитрил при непрерывном перемешивании без катализа. Установлено, что в условиях указанных выше реакция идет регионаправленно с образованием спироциклической системы **17**.



18: R=Ph, R¹=3-NO₂-C₆H₄ (а); R=Ph, R¹=4-Cl-C₆H₄ (б); R=Ph, R¹=2-Cl-C₆H₄ (в); R=Ph, R¹=4-(Me)₂N-C₆H₄ (г); R=2-Fu, R¹=3-NO₂-C₆H₄ (д); R=2-Fu, R¹=4-Cl-C₆H₄ (е); R=2-Fu, R¹=4-(Me)₂N-C₆H₄ (ж).

При использовании в качестве реагента тиобарбитуровой кислоты возможно неоднозначное протекание процесса. Молекула реагента, имеющая активную метиленовую группу, легко депротонируется. Образовавшийся карбанион атакует кратную связь ненасыщенного кетона с образованием интермедиатов А и В, которые так же рассматривались нами как возможные продукты реакции. Установлено, что внутримолекулярной гетероциклизации с образованием пиранопиримидиновых структур С и D не наблюдается.



В спектре ЯМР¹H продуктов **17** характеристичным является присутствие сигналов протонов α-углеродных атомов (относительно карбонильной группы алицикла) в виде дублет дублетов 2,01-3,15 м.д. ³J 12-15 Гц; ²J 3-4 Гц экваториального положения (H_e), триплет 2,51-3,32 м.д. ³J 12-15 Гц; ²J 12-15 Гц соответствующий аксиальному положению (H_a) и сигналы протонов β-углеродных атомов дублет дублетов 3,54-4,12 м.д. ³J 11-14 Гц; ³J 3-5 Гц аксиального положения (H_a). На основании анализа мультиплетности сигналов и величин КССВ, диэдральный угол между экваториальным и аксиальным протонами α и β положения алицикла составляет ~ 57°, что близко к таковым для конформации «кресло». В Спектре ЯМР ¹³C присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной группы 195,2-202,5 м.д, тиаамидной и амидных групп фрагмента барбитуровой кислоты 196,1-197,2, 175,2-178,5 м.д., характеристичным является наличие сигнала спироциклического атома углерода 55,2-68,4 м.д., не имеющего кросс пика с протонами в спектрах ЯМР ¹H ¹³C HSQC.

Значения диэдральных углов полученные на основании экспериментальных данных (констант спин-спинового взаимодействия) коррелируют с расчетными данными. На основании спектральных и рассчитанных данных продуктов **17 а-г** можно полагать, что спироциклы представлены цис-изомерами с диэкваториальными расположением ароматических заместителей.

Таким образом, реакция протекает региоселективно по схеме двойного присоединения по Михаэлю с образованием спиранов **17**.

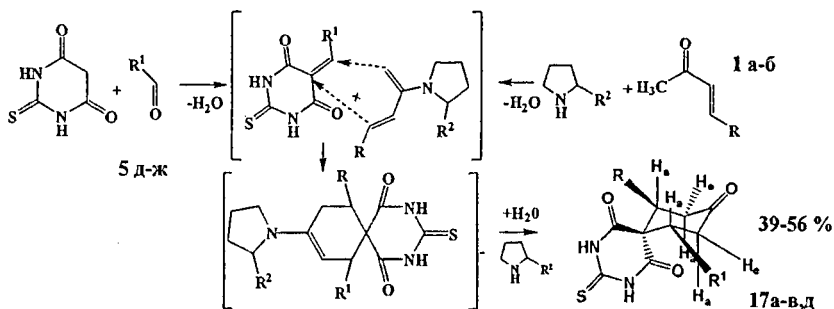
4.3 Синтез спиропиримидинтионов в условиях трехкомпонентной реакции.

С целью оптимизации процесса получения спиропиримидинов, упрощения техники эксперимента, сокращения количества стадий нами был осуществлен трехкомпонентный синтез целевой молекулы по схеме домино-Кневенгель-Дильс-Альдер реакции катализируемого пирролидином и пролином.

Диен в виде енамина генерировался *in situ* посредством взаимодействия α,β-ненасыщенного кетона и амина. Диенофил образовывался по реакции тиобарбитуровой кислоты с ароматическим альдегидом (реакция Кневенгеля). Последующая реакция Дильса-Альдера образовавшихся диена и диенофила приводит к образованию спиропиримидинов **17 а-в,д**.

При варьировании параметров реакции нами были найдены оптимальные условия tandemных превращений, позволяющие получать целевые спироочлененные пиримидинтионы с выходом до 56%.

Взаимодействие осуществлялось при непрерывном перемешивании эквимолярного количества тиобарбитуровой кислоты, альдегида, двукратного избытка енона и соответствующего катализатора в количестве 20% (моль). В качестве катализаторов использовались пирролидин, L-пролин. Взаимодействие в присутствии пирролидина осуществлялось при кипячении в соответствующем растворителе, пролина - при перемешивании компонентов при комнатной температуре согласно схеме:



17: R=Ph, R¹=3-NO₂-C₆H₄ (а); R=Ph, R¹=4-Cl-C₆H₄ (б); R=Ph, R¹=2-Cl-C₆H₄ (в); R=2-Fu, R¹=3-NO₂-C₆H₄ (д).

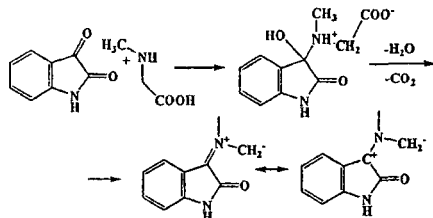
Таким образом, нами найден альтернативный способ синтеза спиросочлененных пиримидинтионов на основе методологии каскадных процессов с выходами, приближающимися к таковым при использовании постадийного синтеза. Физико-химические характеристики соединений, синтезированных посредством домино процесса, идентичны с таковыми для веществ, полученных взаимодействием диенонов с тиобарбитуровой кислотой.

5. Реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения в ряду несимметрично построенных днарилметиленалканонов.

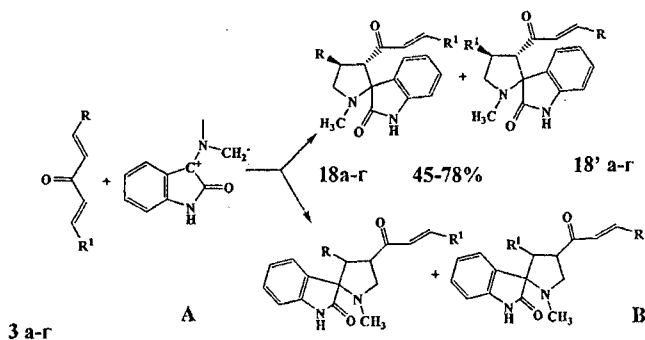
Реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения является мощным инструментом в построении гидрированных азоловых, диазоловых, триазоловых, оксазоловых систем, что определяет большой интерес исследователей к данной реакции.

В качестве диполярофилов в данной реакции ранее были изучены диеноны симметричного строения ациклического и алициклического рядов. Однако, диеноны, имеющие различные периферические заместители (несимметричного строения) в литературе на данный момент рассмотрены не были.

Взаимодействие производилось при кипячении в ацетонитриле эквимольных количеств ненасыщенных кетонов, изатина (индолин-2,3-диона), саркозина (N-метилглицина). В условиях данной реакции посредством взаимодействия изатина и саркозина с последующей дегидратацией и декарбоксилированием *in situ* происходит генерация 1,3-диполя, построенного по типу азометинилида:



1,3-диполь взаимодействует по кратным связям ненасыщенной системы диенона (диполярофилом) с образованием спиropиpолинонов:



18: R=Ph, R¹=3-NO₂-C₆H₄ (а); R =Ph, R¹=4-Cl-C₆H₄ (б); R=Ph, R¹=2-Cl-C₆H₄(в); R =Ph, R¹=4-(Me)₂N-C₆H₄ (г);

В условиях данной реакции возможно образование нескольких региоизомерных систем в зависимости от атаки 1,3-диполя (18,18' или А,В).

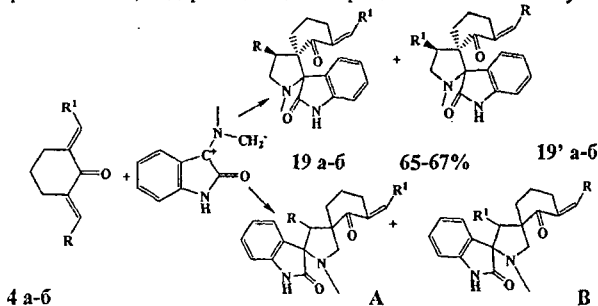
На основании анализа спектров ЯМР ¹H, ¹³C и двумерных спектров корреляции ¹H, ¹³C установлено, что данное взаимодействие ведет к образованию спироиндолов 18, 18'. В ЯМР ¹H спектрах синтезированных соединений присутствуют сигналы протонов пирролидинового кольца - β-положения 4,31-4,58 м.д. (квд. 1H), 3,89-4,15 м.д. (д.1H.), α-положения 3,31-3,92 м.д., 3,35-3,67 м.д. (д.т. 2H), сигналы протонов кратной связи 6,1-6,9 м.д. В спектре ЯМР ¹³C присутствуют сигналы углеродов пирролидинового кольца 43,1-43,8 м.д., 59,8-60,8 м.д., 64,9-65,6 м.д., характерным явилось присутствие спироспирального атома углерода 73,2-73,8 м.д., карбонильной группы 195,3-205,4 м.д. В спектре HSQC присутствуют кросс-пики соответствующие сигналам в ¹H ЯМР спектре 4,31-4,58 м.д. (квд. 1H), и в ¹³C ЯМР спектре 43,9-45,9 м.д., 4,1-3,9 м.д. (д.1H.), 64,5-65,6 м.д. соответственно, что однозначно свидетельствует в пользу образования изомеров типа 18. Из анализа спектров ЯМР ¹H также следует, что реакция ведет к образованию двух региоизомеров в результате циклоприсоединения по кратным связям исходного диенена в соотношении, которое определяется природой заместителя (Таблица 2.5.1.1).

Таблица 2.5.1. Соотношение изомеров 18 и 18'

№	Соотношение региоизомеров
18а/18'а	1/8
18б/18'б	1/9
18в/18'в	1/9
18г/18'г	1/4

Поскольку механизм 1,3-диполярного присоединения сходен с таковым для реакции Дильса-Альдера, можно предположить, что конфигурация протонов при β-углеродных атомах пирролидинового кольца определяется конфигурацией субстрата, поэтому транс-дизамещенный диполярофил приводит к образованию 3,4-транс-дизамещенного пирролидинового цикла. Исходные сопряженные кетоны являются изомерами транс-ряда, следовательно, продукты циклоприсоединения - также транс-изомеры.

В случае использования в качестве диполярфила диарилметилденциклогексанонов также возможно образование нескольких региоизомерных систем, содержащих два спироциклических атома углерода:



19: R = Ph, R¹ = 4-Cl-C₆H₄ (a); R = Ph, R¹ = 2-Cl-C₆H₄ (б).

В спектре ЯМР ¹H синтезированных соединений присутствуют мультиплетные сигналы 4,8-5,2 м.д. и 2 триплетных сигнала 3,41-3,47, 3,91-3,98 м.д., идентифицированные как сигналы протонов β- и α-положения пирролидинового фрагмента, находящихся в спин-спиновом взаимодействии. Данные факты свидетельствуют в пользу образования изомеров 19 и 19'. В спектрах ЯМР ¹H присутствуют два синглетных сигнала винильных протонов 6,72-6,93 м.д., что подтверждает образование региоизомеров 19 и 19'. В спектре ЯМР ¹³C характерным явилось наличие 2 сигналов спироциклических атомов углерода 63-64 м.д. и 81-82 м.д., карбонильного атома углерода 210.1-212.9 м.д., а также сигналы углеродов пирролидинового фрагмента 49,2-57,1 м.д.

Таблица 2.5.2 Соотношение изомеров 19 и 19'

№	Соотношение региоизомеров
19a/19'a	1/1
19б/19'б	1/2

Таким образом, нами впервые в качестве диполярфилов в реакции 1,3-диполярного присоединения использованы диеноны несимметричного строения, при этом были синтезированы неизвестные ранее региоизомерные моноспиро- и диспирочленные полиядерные гетероциклические соединения гидроазоловых рядов. Установлено, что реакция протекает стереонаправленно с образованием региоизомеров трансойдной конфигурации.

6. Возможные направления практического использования полученных соединений. Изучение морфогенетической и иммуномодулирующей активности гетероциклических карбамидных производных.

Совершенствование современных интенсивных технологий возделывания сельскохозяйственных культур предполагает использование эффективных стимуляторов роста и развития растений. Ведущая роль в осуществлении этой задачи принадлежит химической регуляции растительного морфогенеза. Это обстоятельство, а также структурное соответствие наиболее активным представителям фитогормонов - природным цитокининам, послужили

теоретическим обоснованием изучения рострегулирующей активности карбамидных производных гетероциклических рядов. Синтезированные соединения 7 подверглись многоступенчатому скринингу в условиях лабораторного и полевого опытов на кафедре защиты растений Саратовского государственного аграрного университета им. Н.И.Вавилова.

Представители N-алкилфурилкарбамидов (бутилфурилмочевины 7д и дибутылфурилмочевины 7ж) показали наилучшие результаты и были подвергнуты углубленным испытаниям.

Полевые испытания рострегулирующей активности бутилфурилмочевины 7 д и дибутылфурилмочевины 7 ж проводили на следующих культурах: люцерне сорта «Зайкевича» и «Медиа», томатах сорта «Новичок», пшенице сорта Саратовская – 29. Семена растений обрабатывались в течение 20 часов растворами фурилзамещенных мочевины в концентрациях 10^{-3} % и 10^{-4} %.

Результаты испытаний указывают на то, что фурилалкилкарбамиды 7ж, д стимулируют процессы клеточного метаболизма, что приводит к положительному морфогенезу - формированию мощной корневой системы и наземной части растений, обеспечивая их быстрый рост и развитие в стадиях вегетации, цветения, колошения, плодоношения. В результате морфогенетического и иммуномоделирующего действия соединений 7ж, д имеет место увеличение общей и товарной урожайности, повышение устойчивости растений к заболеваниям вирусной и грибковой этиологии, что ведет к повышению уровня рентабельности производства овощных, зерновых и кормовых культур.

Выявленные преимущества позволяют закрепить наш приоритет в создании высокоэффективных регуляторов роста, повышающих устойчивость растений к заболеваниям и проявляющих одновременно морфогенетическую активность, а также расширить арсенал современных средств защиты растений.

ВЫВОДЫ

1. Систематически изучена реакция внутримолекулярной гетероциклизации тиосемикарбазонов широкого круга карбонильных субстратов, различающихся характером углеродного скелета, степенью насыщенности, природой и положением заместителей с образованием неизвестных ранее полизамещенных 1,3,4-тиадиазолинов, в том числе спиросочлененных. Разработана препаративная методика позволяющая получить целевые продукты с выходами до 92%.

2. Найдены условия и выявлены особенности внутримолекулярной гетероциклизации тиосемикарбазонов β-аминокетонов в присутствии ацилирующего агента.

3. На основании комплексного анализа состава и структуры целевых продуктов внутримолекулярной циклизации тиосемикарбазонов спектральными и расчетными методами, а также мониторинга реакции методом ВЭЖХ, предложена схема протекания циклизации, выявлены роль растворителя и ацилирующего агента, установлена регио- и стереонаправленность процесса в зависимости от природы субстрата.

4. Предложен альтернативный реакции Ганча способ получения конденсированных тиазолов, посредством окислительной циклоконденсации циклоанонов с тиомочевинной, в присутствии ДМСО.

5. Изучено взаимодействие сопряженных несимметричных кетонов ациклического ряда с тиобарбитуровой кислотой в условиях реакции Михаэля.

Показано, что взаимодействие протекает стереонаправленно с образованием спиранопиримидинов цис-конфигурации.

6. Предложен альтернативный способ синтеза спиранопиримидинов по средством таадема реакций Кневенагель-Дильс-Альдер при катализе органическим основанием.

7. Впервые в качестве диполярфилов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения использованы диеноны несимметричного строения ациклического и алициклического рядов, при этом были синтезированы неизвестные ранее моноспиро- и диспирочленные полиядерные гетероциклические соединения с высокими выходами. Установлено, что реакция протекает стереонаправленно с образованием транс-изомеров.

8. Разработаны эффективные методы синтеза (тио)карбамидов гетероциклических рядов (фурилалкилкарбамиды, пиримидин-2-тионы). Среди синтезированных карбамидов выявлены соединения, обладающие иммуномоделирующей и морфогенетической активностью.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Anis'kov A. A., Sazonov A.A., and Klochkova I. N. Regiodirected synthesis of hydroazolic compounds with the use of thiosemicarbazide // *Mendeleev Communications*. 2009. Vol. 19. P.52-53.
2. Клочкова И.Н., Аниськов А.А. Внутримолекулярная гетероциклизация тиокарбамидов α,β -ненасыщенных кетонов // *Журнал органической химии*. 2009. т. 45. С.148-152.
3. Клочкова И.Н., Сазонов А.А., Аниськов А.А., Воронов И.И. Реакции циклоконденсации карбонильных соединений с тиокарбамидами и родственными соединениями // *Известия Саратовского университета сер. химия, биология, экология* 2006. т. 6. С. 3-6
4. Регионаправленный синтез новых соединений гидроазоловых рядов на основе карбонильных и тиокарбамидных субстратов. И.Н. Клочкова, А.А. Аниськов, М.П. Щекина, Е.А. Воронина, И.С. Решетова. // *Известия Саратовского университета сер. химия, биология, экология* 2009. т. 9. С. 6-9
5. Воронов И.И., Аниськов А.А., Чуриков М.А., Сазонов А.А. Синтез соединений гидроазоловых рядов с использованием тиокарбамидных реагентов // *Сб. материалов VI Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии»*. Саратов, 2007. С.58-60.
6. Клочкова И.Н., Воронов И.И., Аниськов А.А., Сазонов А.А. Панкин К.Е. Азациклизация фурфурилденкетон в условиях СВЧ нагрева // *Сб. материалов VI Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии»*. Саратов, 2005. С. 60-62.
7. Воронов И.И., Аниськов А.А., Клочкова И.Н. Синтез конденсированных производных тиазолового ряда с использованием тиазолового ряда с использованием тиокарбамидов. // *Материалы II международной конференции. «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии»*. Астрахань, 2008. С.15-17.
8. Клочкова И.Н., Воронов И.И., Аниськов А.А., Сазонов А.А. Регионаправленный синтез полигетероатомных гидрированных азолов и азинов. // *Тез. докл. XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, М., 2007. С. 165.*
9. Аниськов А.А., Клочкова И.Н. Синтез новых соединений тиазолового и тиадiazолинового рядов на основе карбонильных и тиокарбамидных субстратов // *Сб. науч. тр. XI Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов»*. Саратов, 2008. С. 32-34.

10. Анисков А.А., Воронов И.И., Клочкова И.Н. Насыщенные и α,β -непредельные цикланоны в синтезе соединений тиазолового и тиадiazолового рядов // Тез. док. XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений». Волгоград, 2008. С.138
11. Анисков А.А., Воронов И.И., Клочкова И.Н., Франгузов А.А. Циклоконденсация насыщенных и ненасыщенных карбонильных соединений с тиокарбамидами. // Материалы международной конференции по органической химии от Бутлерова и Бельштейна. С.-Петербург, 2005. с 59-62.
12. Анисков А.А., Воронов И.И. Сазонов А.А. Взаимодействие фурфурилденкетонс (тио)карбамидами в условиях микроволнового излучения. // Тез. док. XII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных "Ломоносов-2005". М., 2005. С.134
13. Анисков А.А., Воронов И.И. Синтез соединений тиапирролинового и тиадiazолинового с использованием тиокарбамидов.//Тез. док. XIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных "Ломоносов-2006". М., 2006. С.158.
14. Анисков А.А. Реакции конденсации и гетероциклизации α,β -ненасыщенных цикланонов и β -аминокетонс.// Тез. док. XV Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных "Ломоносов-2008". М., 2008. С.435.
15. Анисков А.А., Щеклина М.П., Воронина Е.А. Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация тиосемикарбазонс β -аминокетонс.// Тез. док. XVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных "Ломоносов-2009". Секция «Органическая химия». М., 2009. С.7.
16. Анисков А.А., Щеклина М.П., Воронина Е.А. Новые гетероциклические иммуномодуляторы и регуляторы растительного морфогенеза на основе карбонильных соединений фуранового ряда.// Тез. док. XVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных "Ломоносов-2010". Секция «Органическая химия». М., 2010.
17. Anis'kov A.A., Klochkova I. N. Synthesis of 2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazoles by intramolecular heterocyclization of thiosemicarbazones of α,β -unsaturated ketones // 5th International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (Abstract of Reports), 2009. Saint-Petersburg, 2009. P.91.
18. Клочкова И.Н., Сулова Т.А., Хорошева Т.М., Анисков А.А., Чуриков М.А., Сердюкова Т.Н. N-(2-фурилалкил)-карбамида, проявляющие рострегулирующую и иммуномоделирующую активность и способ их получения. Патент РФ 2349590 Б. И. 2009, №8. Заявка № 2008104841/04 (005262)

