

4854894

ЧИРКОВА Жанна Вячеславовна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
БЕНЗОФУРАН-5,6-ДИКАРБОНИТРИЛОВ
И ПРОДУКТОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

29 СЕН 2011

Ярославль – 2011

Работа выполнена на кафедре «Общая и физическая химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославский государственный технический университет».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Абрамов Игорь Геннадьевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, доцент
Герасимова Нина Петровна
ФГБОУВПО «Ярославский государственный технический университет»

доктор химических наук, профессор
Шапошников Геннадий Павлович
ФГБОУВПО «Ивановский государственный химико-технологический университет»

Ведущая организация: **Институт элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова**

Защита состоится 6 октября 2011 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.308.01 при Ярославском государственном техническом университете по адресу: 150023, г. Ярославль, Московский пр-т 88, аудитория Г-219.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Ярославского государственного технического университета по адресу: 150023, г. Ярославль, Московский пр-т 88.

Автореферат разослан 5 сентября 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

 Ильин А.А.

Актуальность работы. В настоящее время одним из основных направлений исследований в области органической химии является разработка новых методов синтеза ароматических и гетероциклических соединений, на основе которых возможно создание эффективных и относительно простых в производстве люминесцирующих, фотопроводящих материалов, а также биологически активных соединений. К ним относятся *орто*-дикарбонитрилы, конденсированные с различными гетероциклическими фрагментами. Использование реакции ароматического нуклеофильного замещения атома брома и нитрогруппы в 4-бром-5-нитрофтало-нитриле (БНФН) амбидентными *C*-, *O*-нуклеофилами, а также функционализация синтезированных бензофуран-5,6-дикарбонитрилов и 4-[2-*R*-2-оксоэтил]-5-нитрофтало-нитрилов открывают широкие возможности для получения гетероциклических *орто*-дикарбонитрилов и создания на их основе фталоцианинов, флуорофоров, полимеров и лекарственных препаратов.

Данная работа является продолжением научных исследований, проводимых в Ярославском государственном техническом университете в рамках задания федерального агентства по образованию: «Разработка методов синтеза ароматических, карбо- и гетероциклических полифункциональных органических соединений для получения композиционных материалов с использованием нанотехнологий» на 2008 - 2012 гг. (№ государственной регистрации НИР: 0120.0 852836).

Цель работы: Разработка методов синтеза и функционализации замещённых бензофуран-5,6-дикарбонитрилов и продуктов на их основе.

Для достижения этой цели необходимо решить следующие задачи: исследовать закономерности S_NAr -реакции 4-бром-5-нитрофтало-нитрила с амбидентными *C*-, *O*-нуклеофилами; изучить закономерности реакции восстановления бензофуран-5,6-дикарбонитрилов; синтезировать новые замещённые *орто*-дикарбонитрилы бензофуранового, бензизоксазольного, индольного рядов, а также бензофуоро[3,2-*c*]пиридины; изучить строение и возможности практического использования синтезированных соединений.

Научная новизна:

Впервые показано, что при ароматическом нуклеофильном замещении атома брома в БНФН амбидентными 1,3-дикарбонильными соединениями на первой стадии преимущественно образуются *C*-аддукты, которые при последующем внутримолекулярном замещении нитрогруппы *O*-реакционным центром трансформи-

рукются в бензофураны различного строения. В случае же менее активных 2,4-диоксоэфиров на второй стадии преобладают процессы расщепления *C*-аддукта, приводящие к образованию продуктов монозамещения, которые были использованы для синтеза *орто*-дикарбонитрилов 1,2-бензизоксазольного и 1-гидроксииндольного рядов. Изучены вопросы, связанные с селективностью протекания указанной реакции.

Модифицирована трёхкомпонентная реакция Биджинелли (Biginelli), в которой в качестве основного субстрата впервые использовались замещённые 2-аминовинилбензофуран-5,6-дикарбонитрилы. Разработан новый метод синтеза ранее не описанных в литературе *орто*-дикарбонитрилов пиридинового и пиримидинового рядов.

Показано, что обработка боргидридом натрия 3-*R*-карбонилбензофуран-5,6-дикарбонитрилов в зависимости от строения и условий проведения реакции приводит к восстановлению карбонильной группы до гидроксильной, восстановлению двойной связи фуранового фрагмента, а в некоторых случаях наблюдается раскрытие бензофуранового цикла с образованием соответствующих фенолов.

В ходе исследований синтезировано и идентифицировано более 100 соединений, ранее не описанных в литературе.

Практическая значимость работы:

Впервые предложен метод синтеза замещённых бензофуран-5,6-дикарбонитрилов на основе реакции БНФН с натриевыми енолятами замещённых 1,3-дикарбонильных соединений.

Разработан метод синтеза замещённых 4-гидрокси-6,7-дициано-1,4-бензоксазин-3-онов на основе взаимодействия БНФН с карбонильными производными фенилацетонитрилов.

На основе полученных бензофуран-5,6-дикарбонитрилов синтезированы не описанные в литературе *орто*-дикарбонитрилы 1,2-бензизоксазольного, 1-гидроксииндольного, пиридинового и пиримидинового рядов.

Проведённые с рядом специализированных организаций (ИНЭОС РАН, ЯГПУ им. К.Д. Ушинского) совместные исследования и испытания синтезированных соединений позволили определить круг замещённых *орто*-дикарбонитрилов, наиболее перспективных с точки зрения их практического использования в микроэлектронике, оптической технике, полимерной химии, фармакологии.

Положения, выносимые на защиту:

Закономерности S_NAr -реакции БНФН с амбидентными C^- , O^- -нуклеофилами на примере замещённых 1,3-дикарбонильных соединений и производных 2,4-диоксоэфиров.

Методы синтеза не описанных в литературе замещённых орто-дикарбонитрилов бензофуранового, бензизоксазольного, индольного рядов, в том числе способы получения новых замещённых бензофуоро[3,2-*c*]пиридинов и бензофуран-5,6-дикарбонитрилов, содержащих во втором положении ациклический энаминный, винильный и тетрагидропиримидин-2-тионовый(оновый) заместители.

Метод селективного синтеза замещённых 4-гидрокси-6,7-дициано-1,4-бензоксазин-3-онов на основе взаимодействия БНФН с карбонильными производными фенилацетонитрилов.

Апробация работы. Результаты исследований доложены на XXI международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии», г. Уфа (октябрь, 2008 г.); международной конференции по химии «Основные тенденции развития химии в начале 21 века», г. Санкт-Петербург (апрель, 2009 г.); I международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», г. Кисловодск (май, 2009 г.); выставке научно-технического творчества молодежи НТТМ-2009, г. Москва (июнь, 2009 г.); всероссийской научно-практической конференции «Принципы зеленой химии и органический синтез», г. Ярославль (октябрь, 2009 г.); XIII международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии-2010», г. Суздаль (июль, 2010 г.); III международной конференции «Химия гетероциклических соединений», г. Москва (октябрь, 2010 г.); II международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений», г. Железноводск (апрель, 2011 г.); VIII международная конференция «Системное кровообращение, микроциркуляция и гемореология», г. Ярославль (июнь, 2011 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликована 21 работа, в том числе 10 статей в центральных реферируемых и международных изданиях, рекомендованных ВАК, получено 2 патента РФ.

Личный вклад автора состоит в определении целей, теоретическом обосновании, планировании и проведении экспериментов, синтезов исходных и целевых продуктов, обсуждении, интерпретации полученных результатов.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, химической и экспериментальной частей, выводов, списка использованной литературы. Работа изложена на 164 страницах, включает 9 таблиц, 33 рисунка. Список литературы включает 211 источников. Документы, подтверждающие практическую ценность разработок, приведены в приложении.

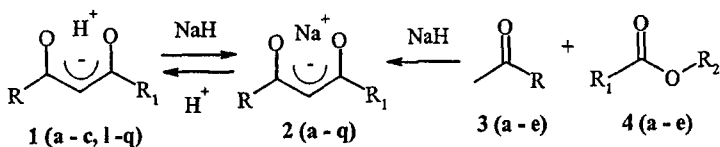
В литературном обзоре рассмотрены некоторые аспекты реакции ароматического нуклеофильного замещения, наиболее характерные методы синтеза бензофуранов, проводится анализ работ по их практическому применению. В химической части изложены основные результаты и выводы работы. Экспериментальная часть содержит методики синтеза, очистки и анализа промежуточных и целевых продуктов и физико-химические константы новых соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Разработка метода синтеза бензофуран-5,6-дикарбонитрилов

1.1 Синтез натриевых енолятов 1,3-дикарбонильных соединений

Известно, что натриевые еноляты 1,3-дикарбонильных соединений по своей природе являются амбидентными соединениями и в зависимости от строения и условий проведения реакции могут являться как *C*-, так и *O*-нуклеофилами.



- 1, 2 a - R=R₁=CH₃; b - R=CH₃, R₁=OC₂H₅; c - R=Ph, R₁=OC₂H₅; d - R=CH₃, R₁=4-CH₃OC₆H₄; e - R=CH₃, R₁=4-CH₃C₆H₄; f - R=CH₃, R₁=2-thienyl; g - R=CH₃, R₁=Ph; h - R=CH₃, R₁=4-ClC₆H₄; i - R=furanyl, R₁=4-CH₃C₆H₄; j - R=furanyl, R₁=4-ClC₆H₄; k - R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=4-ClC₆H₄; l - R=COCOOC₂H₅, R₁=4-CH₃OC₆H₄; m - R=COCOOC₂H₅, R₁=4-CH₃C₆H₄; n - R=COCOOC₂H₅, R₁=2-thienyl; o - R=COCOOC₂H₅, R₁=4-CH₃OC₆H₄; p - R=COCOOC₂H₅, R₁=4-CH₃OC₆H₄; q - 4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил
- 3: a - R=4-CH₃OC₆H₄; b - R=4-CH₃C₆H₄; c - R=2-thienyl; d - R=Ph; e - R=4-ClC₆H₄;
4: a - R₁=CH₃, R₂=C₂H₅; b - R₁=furanyl, R₂=C₂H₅;
c - R₁=4-CH₃ClC₆H₄, R₂=C₂H₅; d - R₁=COCOOC₂H₅, R₂=CH₃; e - R₁=COCOOC₂H₅, R₂=C₂H₅;

Схема 1

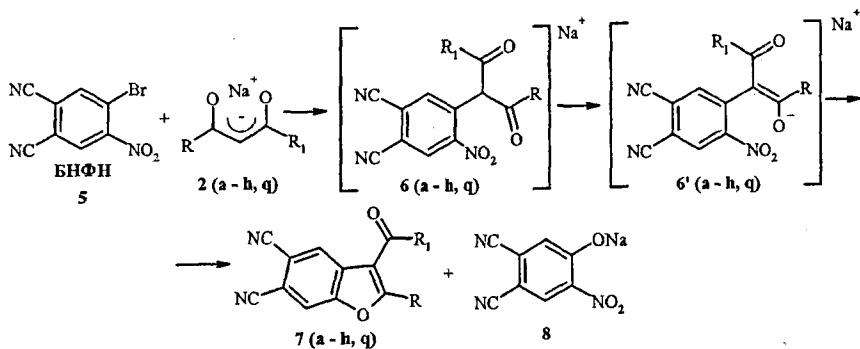
1,3-Дикарбонитрильные соединения превращали в натриевые еноляты 2 (а-с, q) с выходом 90-95 % путём обработки соединений 1 (а-с, q) гидридом натрия в сухом гексане. Для получения коммерчески недоступных реагентов нами был разработан метод синтеза натриевых енолятов замещённых 1,3-дикарбонильных соединений

2 (d-p), в основе которого лежит реакция конденсации Кляйзена соответствующих ацетофенонов 3 (а-е) с эфирами кислот 4 (а-е) в присутствии гидрида натрия.

Свойства и строение подобных 1,3-дикарбонильных соединений достаточно подробно описаны в литературе, поэтому детальное изучение соединений 2 (а-г) и 1 (l-p) нами не проводилось. Синтезированные нами соединения без дополнительной очистки были использованы при проведении дальнейших исследований.

1.2 Исследование реакции БНФН с амбидентными 1,3-дикарбонильными соединениями

С целью получения новых соединений бензофуранового ряда был разработан метод синтеза 2-R-3-R₁-бензофуран-5,6-дикарбонилтрилов на основе реакции ароматического нуклеофильного замещения атома брома и нитрогруппы в БНФН амбидентными С, О-нуклеофилами, в качестве которых использовались натриевые еноляты замещённых 1,3-дикарбонильных соединений 2 (а-h, q).



2, 6, 6', 7: a - R=R₁=CH₃; b - R=CH₃, R₁=OC₂H₅; c - R=Ph, R₁=OC₂H₅;
d - R=CH₃, R₁=4-CH₃OC₆H₄; e - R=CH₃, R₁=4-CH₃C₆H₄; f - R=CH₃, R₁=2-thienyl; g - R=CH₃, R₁=Ph,
h - R=CH₃, R₁=4-ClC₆H₄; q - 4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил

Схема 2

Установлено, что указанная реакция протекала при 25 °С в растворе ДМФА в течение 12-20 ч. Исключением являлись соединения 2а и 2б, для которых время реакции с БНФН уменьшалось до 2 ч, что объясняется более высокой реакционной способностью 1,3-дикетонов, имеющих алифатические заместители, и кетокислот. Также исключением являлось и соединение 2г, при использовании которого температуру реакции необходимо увеличить до 100 °С, что связано с низкой активностью данного С-нуклеофильного реагента. Выход целевых бензофуранов 7 (а-h, q) достигал 70-85 %, а в качестве побочного продукта в этой реакции зафиксировано образование 4,5-дициано-2-нитрофенолята натрия 8.

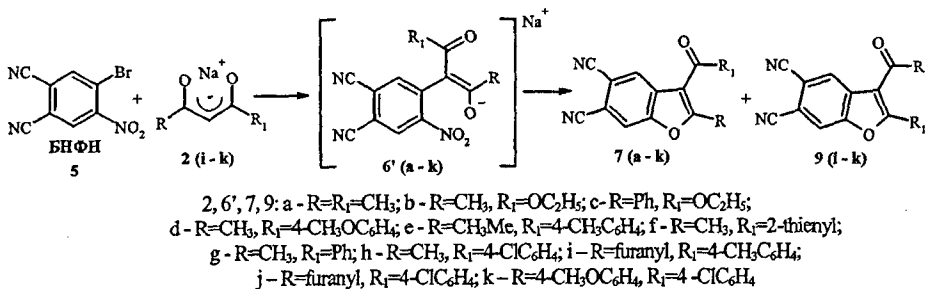
Особенностью данного метода является то, что натриевые еноляты 1,3-дикарбонильных соединений **2** (a-h, q) использовались не только в качестве реагентов, но и как депротонирующие агенты, поэтому для эффективного протекания реакции необходим их двукратный мольный избыток.

Установлено, что в присутствии избытка соединения **2** интермедиат **6** не накапливался в реакционной смеси, так как сразу после его образования происходила депротонизация последнего, приводящая к получению *in situ* *O*-нуклеофила **6'**. Последующее внутримолекулярное нуклеофильное замещение нитрогруппы в интермедиате **6'**, образовавшимся *O*-нуклеофильным центром, завершало формирование целевых бензофуран-5,6-дикарбонитрилов **7** (a-h, q).

Строение синтезированных бензофуран-5,6-дикарбонитрилов подтверждено совокупностью данных масс-спектрометрии и ИК-, ЯМР-спектроскопии (^1H , ^{13}C , NOESY).

1.2.1 Влияние строения реагента на направление протекания реакции

С целью определения влияния строения натриевых енолятов 1,3-дикарбонильных соединений на селективность процесса образования бензофуран-5,6-дикарбонитрилов была изучена реакция БНФН с реагентами **2** (i-k), содержащими различные заместители.



Установлено, что в случае использования реагентов с заместителями R и R₁, различающимися по своей природе, например, R=CH₃, а R₁=COAlk, Ar, Het, реакция протекала селективно и образовывался только один изомер **7** (a-h), у которого CH₃-группа находится во втором положении, что подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^{13}C . В случае, когда заместители R и R₁ имеют ароматический характер, например, R=Ar, а R₁=Het, образовывалась трудноразделимая смесь двух изомеров **7** и **9** в соотношении 3:1 – для (i, j) и 1:1 – для (k). Соотношение этих продук-

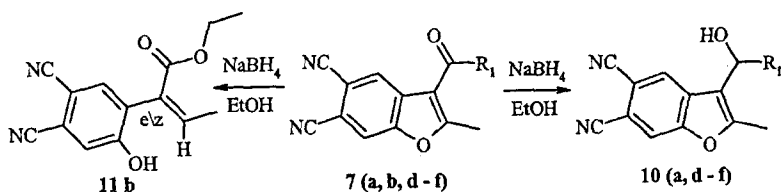
тов в смеси было определено по интегральным значениям соответствующих сигналов протонов в ЯМР ^1H - спектре, а отнесение сигналов изомеров было сделано на основании анализа кросс-пиков в NOESY-спектре.

В рассмотренных примерах образование двух *O*-нуклеофильных центров в интермедiate **6'** возможно за счёт таутомерии двойной связи и последующая циклизация происходит по тому реакционному центру, отрицательный заряд на котором более локализован, что, в свою очередь, определяется природой заместителя.

2 Восстановление бензофуран-5,6-дикарбонитрилов NaBH_4

С целью повышения гидрофильности синтезированных новых замещённых бензофуран-5,6-дикарбонитрилов были изучены закономерности реакции восстановления соединений **7** (a, b, d-f) NaBH_4 в различных условиях.

Установлено, что при обработке указанных соединений боргидридом натрия в $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ в течение 0.5-1 ч при 25-30 °С с выходом до 75 % образуются 3-*R*-(гидроксиметил)-2-метилбензофуран-5,6-дикарбонитрилы **10** (a, d-f). Исключением являлось соединение **7b**, у которого вместо восстановления карбонильной группы наблюдалось раскрытие бензофуранового цикла с образованием смеси *E/Z*-изомеров **11b** в соотношении 2/3, что объясняется неустойчивостью **7b** в основной среде.



7, 10, 11: a - $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, b - $\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$, d - $\text{R}_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, e - $\text{R}_1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$, f - $\text{R}_1 = 2\text{-thienyl}$

Схема 4

Неожиданным оказалось, что при проведении указанной реакции в ТГФ восстановлению подвергалась не только карбонильная группа, но и двойная связь бензофуранового цикла. При этом образовывалась смесь, состоящая из 40-60 % 3-*R*-(гидроксиметил)-5,6-дицианобензофурана **10** (a, d-f), 20-40 % 3-*R*-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-5,6-дицианобензофурана **12** (d-f) и до 35 % алкилфенолов **13** (d-f). Установлено, что увеличение количества NaBH_4 , а также времени протекания реакции способствует накоплению побочных продуктов **13** (d-f). Необходимо отметить, что в соединении **14b** и в этом случае вместо ожидаемого восстановления

алкоксикарбонильной группы, происходило раскрытие бензофуранового цикла с одновременным восстановлением двойной связи.

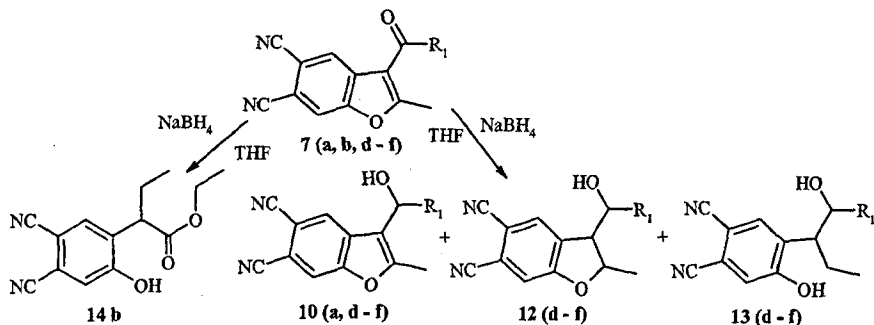
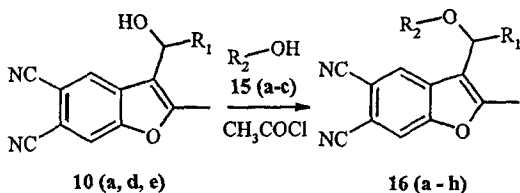


Схема 5

В синтезированных соединениях гидроксильная группа сравнительно активна и на примере реакции алкилирования показана возможность дальнейшей функционализации полученных продуктов 10 (a, d, e). Так, при кипячении соединений 10 (a, d) в растворе спирта (CH₃OH, *i*-C₃H₇OH, C₂H₅OH) при кислотном катализе с выходом 63-72 % были синтезированы соответствующие простые эфиры 16 (a-d).



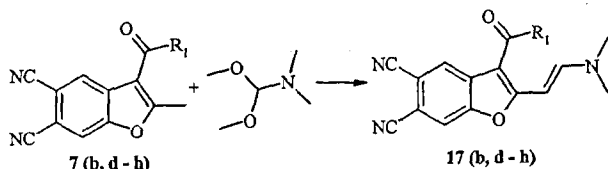
10: a - R₁ = CH₃; d - R₁ = 4-CH₃OC₆H₄; 15: a - R₂ = CH₃; b - R₂ = *i*-Pr; c - R₂ = C₂H₅
 16: a - R₁ = CH₃; R₂ = CH₃; b - R₁ = 4-CH₃C₆H₄; R₂ = CH₃; c - R₁ = 4-CH₃C₆H₅; R₂ = *i*-Pr;
 d - R₁ = 4-CH₃C₆H₄; R₂ = C₂H₅; e - R₁ = 4-CH₃OC₆H₄; R₂ = CH₃; h - R₁ = 4-CH₃OC₆H₄; R₂ = *i*-Pr.

Схема 6

Строение синтезированных соединений также было подтверждено совокупностью данных ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Кроме того, с помощью NOESY-спектроскопии доказано, что восстановление двойной связи в фурановом цикле соединений 12 (d-f) происходит селективно и образуется только один изомер с *транс*-константами спин-спинового взаимодействия J_{2,3} = 6.7-7.3 Гц.

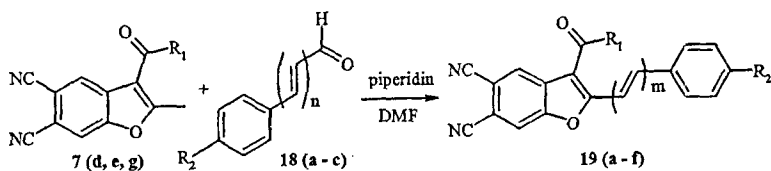
3 Синтез винилпроизводных бензофуран-5,6-дикарбонитрилов

При взаимодействии синтезированных бензофуран-5,6-дикарбонитрилов **7 (b, d-h)** с диметилацеталем диметилформаида, который одновременно является растворителем и реагентом, при 60-70 °С были получены с выходом 75-85 % замещенные аминовинилбензофураны **17 (b, d-h)**.



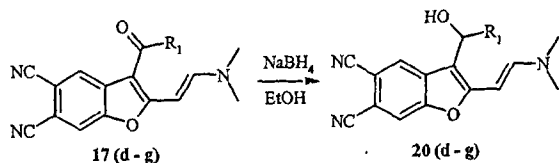
7, 17: b - $R_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$; d - $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; e - $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; f - $R_1 = 2\text{-thienyl}$; g - $R_1 = \text{Ph}$; h - $R_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$
Схема 7

При взаимодействии бензофуран-5,6-дикарбонитрилов **7 (b, e, g)** с альдегидами при 90-100 °С с выходом 65-70 % были получены соответствующие стирильные производные **19 (a-f)**.



7 d - $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, e - $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, g - $R_1 = \text{Ph}$; 18 a - $n=0$, $R_2 = \text{OCH}_3$; b - $n=0$, $R_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$; c - $n=1$, $R_2 = \text{H}$;
19 a - $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $m=1$, $R_2 = \text{OCH}_3$; b - $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $m=1$, $R_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$;
c - $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $m=2$, $R_2 = \text{H}$; d - $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $m=1$, $R_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$;
e - $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $m=1$, $R_2 = \text{OCH}_3$; f - $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $m=2$, $R_2 = \text{H}$;
Схема 8

Для получения соединений, с помощью которых можно модифицировать полиэфиримиды с целью придания им нелинейно-оптических свойств, был разработан метод синтеза гидроксипроизводных **20 (d-g)**, заключающийся в восстановлении соединений **17 (d-g)** в спиртовом растворе двукратным избытком NaBH_4 при 60 °С в течение 2-3 ч. Выход целевых продуктов **20 (d-g)** составляет 65-75 %.



17, 20: d - $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; e - $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; f - $R_1 = 2\text{-thienyl}$; g - $R_1 = \text{Ph}$

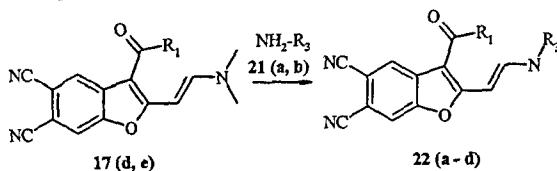
Схема 9

Строение соединений **17 (b, d-h)**, **19 (a-f)** и **20 (d-g)** подтверждено данными ИК-, ЯМР ^1H -спектроскопии и масс-спектрометрии. Транс-положение заместителей при двойной связи в винильном фрагменте определено на основании значений КССВ протонов в ЯМР ^1H -спектрах, которые составляют 13 Гц для аминovinильных производных и 16 Гц для стирилпроизводных бензофуран-5,6-дикарбонитрилов.

4 Реакции по аминovinильной группе бензофуран-5,6-дикарбонитрилов

4.1 Синтез 2-(*E*)-аминovinилбензофуран-5,6-дикарбонитрилов

При взаимодействии синтезированных бензофуранов **17 (d, e)** с аминами **21 (a, b)** при 90-100 °С в растворе ДМФА происходило переаминирование диметиламинного фрагмента соответствующим *N*-нуклеофилом с образованием целевых 2-(*E*)-аминovinилбензофуран-5,6-дикарбонитрилов с выходом 80-85 %.



17: d - $\text{R}_1=4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; e - $\text{R}_1=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; 21: a - $\text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_5$; b - $\text{R}_3=4\text{-morpholy}$.
 22: a - $\text{R}_1=4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $\text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_5$; b - $\text{R}_1=4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $\text{R}_3=4\text{-morpholy}$;
 c - $\text{R}_1=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}_3=\text{C}_6\text{H}_5$; d - $\text{R}_1=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}_3=4\text{-morpholy}$.

Схема 10

Этот пример иллюстрирует возможность функционализации концевых аминогрупп синтезированных 2-аминovinилбензофуран-5,6-дикарбонитрилов.

4.2 Синтез бензофуоро[3,2-*c*]пиридин-7,8-дикарбонитрилов

Для синтеза ранее недоступных замещенных бензофуоро[3,2-*c*]пиридинов была изучена реакция взаимодействия аминovinилбензофуран-5,6-дикарбонитрилов **17 (d-g)** с аммиаком и гидроксиламином.

Взаимодействие соединений **17 (d-g)** с 25 % аммиаком протекало в растворе ДМФА в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты при постепенном повышении температуры реакционной массы с 25 °С до 100 °С, что приводило к получению с выходом 15-30 % соединений **23 (d-g)**. По нашему мнению, в выбранных условиях первоначально протекала реакция переаминирования диметиламинovinильной группы в субстрате **17**, а затем внутримолекулярная циклизация образовавшегося промежуточного продукта в целевой продукт **23**.

Замена аммиака более активным солянокислым гидроксилмином приводит к получению с выходом 75-80 % *N*-оксидов **24** (d-g). В этом случае для полного завершения реакции было достаточно перемешивания реакционной массы в течение 2 ч при температуре до 60 °С.

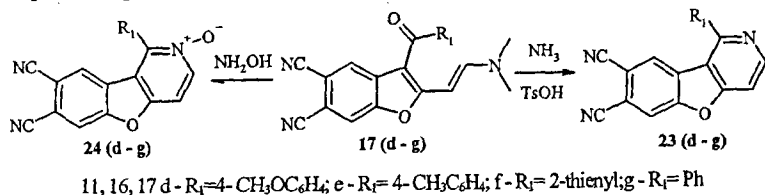


Схема 11

Строение синтезированных соединений **23** и **24** подтверждено совокупностью данных ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии и масс-спектрометрией.

4.3 Синтез замещенных 2-[2-оксо(тиоксо)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил]-бензофуран-5,6-дикарбонитрилов

С целью получения новых замещенных бензофуран-5,6-дикарбонитрилов, содержащих во втором положении тетрагидропиримидин-2-оновый(тионовый) фрагмент, нами была модифицирована трехкомпонентная реакция Биджинелли (Biginelli), в которой в качестве основного субстрата использовались предварительно синтезированные замещенные 2-аминовинилбензофуран-5,6-дикарбонитрилы **17** (b, d, e, g).

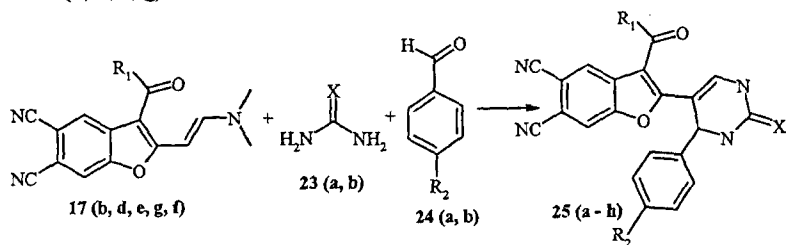


Схема 12

Целевые тетрагидропиримидин-2-он(тионы) **25** (a-g) были синтезированы с выходом 50-75 % при нагревании эквимолярных количеств исходных соединений в ледяной уксусной кислоте в течение 8-18 ч. Установлено, что реакция протекала

селективно с образованием одного стереоизомера с аксиальным расположением арильного заместителя в пиридиновом цикле.

Строение соединений **25 (a-h)**

подтверждено совокупностью данных ИК-, ЯМР ^1H , NOESY, ^{13}C -спектроскопии и масс-спектрометрии. Для соединения **25a** записан спектр РСА¹⁾, что позволило доказать образование одного стереоизомера с аксиальным расположением арильного заместителя в пиридиновом цикле.

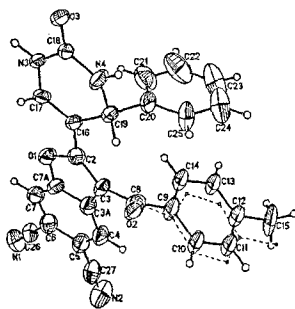
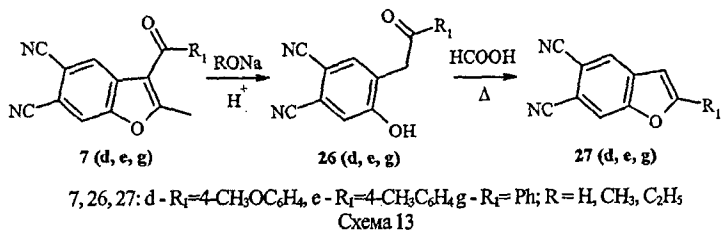


Рисунок 1. Общий вид молекулы **25 a** в представлении атомов эллипсоидами

5 Синтез 2-R-бензофуран-5,6-дикарбонитрилов

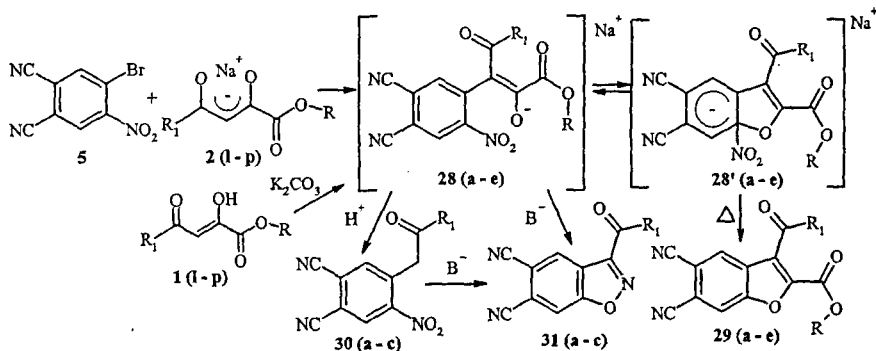
Обработка бензофуран-5,6-дикарбонитрилов **7 (d, e, g)** различными основаниями (NaOH , CH_3ONa , $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$) при 30-40 °С в течение 0.5-1.5 ч приводила к раскрытию фуранового цикла с образованием соответствующих фенолов **26 (d, e, g)**, которые были выделены с выходом 16-40 % при подкислении фильтрата концентрированной HCl . Последующее нагревание полученных продуктов **26 (d, e, g)** в растворе муравьиной кислоты или в хлористом метиле в присутствии *m*-толуолсульфокислоты приводила к образованию 2-замещенных бензофуран-5,6-дикарбонитрилов **27 (d, e, g)** с выходом 50-60 %, что подтверждено данным ИК-, ЯМР ^1H , NOESY-спектроскопии и масс-спектрометрии.



¹⁾ Работа выполнена совместно с Центром рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН, при активном участии ст. науч. сотр., канд. физ.-мат. наук Супоняцкого К.Ю.

6 Реакция БНФН с производными 2,4-диоксобутановых кислот

С целью получения не описанных ранее в литературе бензофуран-5,6-дикарбонитрилов с алкоксикарбонильной группой во втором положении была изучена реакция БНФН с замещёнными 2,4-диоксоэфирами **2 (1-p)**.



- 1, 2: 1-R=CH₃, R₁=4-CH₃OC₆H₄; m-R=CH₃, R₁=4-CH₃C₆H₄; n-R=CH₃, R₁=2-thienyl;
 o-R=C₂H₅, R₁=4-CH₃OC₆H₄; p-R=C₂H₅, R₁=4-CH₃C₆H₄
 28, 28', 29 a-R=CH₃, R₁=4-CH₃OC₆H₄; b-R=CH₃, R₁=4-CH₃C₆H₄;
 c-R=CH₃, R₁=2-thienyl; d-R=C₂H₅, R₁=4-CH₃OC₆H₄; e-R=C₂H₅, R₁=4-CH₃C₆H₄
 30, 31 a-R₁=4-CH₃OC₆H₄; b-R₁=4-CH₃C₆H₄; c-R₁=2-thienyl.

Схема 14

При изучении данной реакции с помощью ЯМР ¹H-спектроскопии нам удалось зафиксировать образование и накопление в реакционной массе σ -комплексов **28' (a, b, d)**. Установлено, что в зависимости от условий проведения реакции (pH, температура, время) можно получить один из трех продуктов замещения или их смеси. При проведении реакции при комнатной температуре по аналогии с синтезом соединений **7** образование бензофуранов **29 (a-e)** не происходит, что, можно объяснить более высокой стабильностью комплекса Мейзенгеймера **28'**, за счет участия в делокализации отрицательного заряда карбонильной и карбоксильной групп. В этом случае зафиксировано только замещение атома брома в БНФН, приводящее к селективному образованию 4-(2-R-2-оксоэтил)-5-нитрофталонитрилов **30 (a-c)**, которые выделяли с выходом 67-75 % при разбавлении реакционной массы 5 % водным раствором HCl.

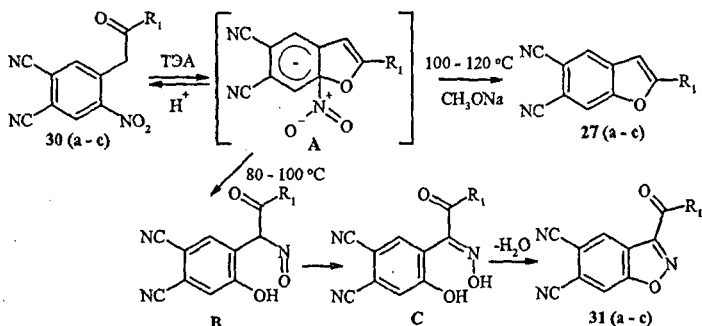
При проведении рассматриваемой реакции при 40-60 °С доминировали 1,2-бензизоксазол-5,6-дикарбонитрилы **31 (a-c)**, образование которых наблюдалось также и в присутствии оснований.

Нагревание реакционной массы при 70-80 °С в течение 12 ч приводило к образованию смеси бензофуранов 29 (а-е) и 1,2-бензизоксазолов 31(а-с). Низкий выход (20-30 %) целевых продуктов 29 (а-е) связан с протеканием побочной реакции ретро-Кляйзена интермедиата 28 (а-е). Получить бензофураны 29 (а-е) селективно с выходом 35-45 % удалось только при использовании в данной реакции в качестве реагентов 2,4-диоксоэфиров 1 (l-p) и карбоната калия (K₂CO₃) в качестве депротонирующего агента. Для полной конверсии БНФН потребовалось нагревание реакционной массы при 80-100 °С в течение 6-8 ч.

Строение соединений 29 (а-е) и 30 (а-с) подтверждено данными ЯМР ¹H-спектроскопии и масс-спектрометрии, а также данными РСА соединения 29а (Рисунок 2).

С целью получения 1,2-бензизоксазолов-5,6-дикарбонилрилов 31 (а-с) соединения 30 (а-с) нагревали в растворе ДМФА (ДМСО) в присутствии двух моль ТЭА при 80-100 °С в течение 4-6 ч, в результате чего происходило образование целевых продуктов с выходом до 85 %. Установлено, что при проведении реакции обратимо образуется устойчивый комплекс Мейзенгеймера А, строение которого подтверждено совокупностью данных двумерных ¹H-¹H и ¹H-¹³C спектроскопий. При его нагревании происходила нитро-нитритная перегруппировка по схеме 15.

В случае добавления к σ-комплексу А в растворе ДМСО одного эквивалента CH₃ONa при последующем нагревании реакционной массы при 100-120 °С в течение 2-4 ч происходило элиминирование нитрогруппы и образование в качестве основного продукта бензофуран-5,6-дикарбонилрилов 27 (а-с) с выходом 72-78 %.



27, 30, 31 а - R₁=4-CH₃OC₆H₄; б - R₁=4-CH₃C₆H₄; в - R₁=2-thienyl.

Схема 15

Строение соединений **31** (а-с) было исследовано с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Однозначно определить положение атомов *O* и *N* в гетероциклах **31** (а-с) удалось только с помощью РСА на примере соединения **31 б** (Рисунок 2).

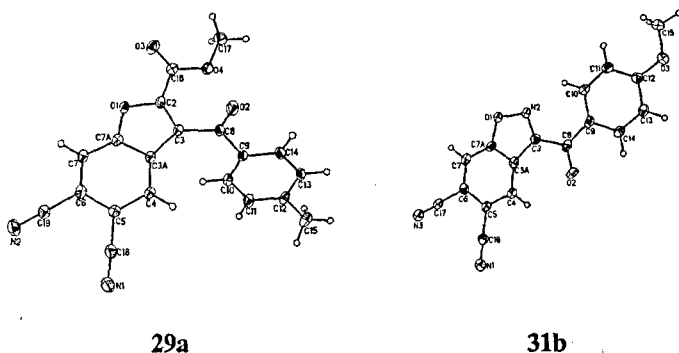
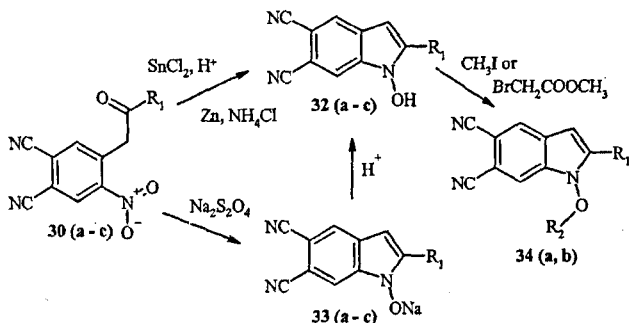


Рисунок 2. Общий вид соединений **29а** и **31б** в представлении атомов эллипсоидами

6.1 Синтез 1-гидрокси-2-*R*-индол-5,6-дикарбонитрилов

Нитрогруппу в полученных соединениях **30** (а-с) восстанавливали с использованием различных химических восстановителей (SnCl_2 в спиртовом растворе HCl , Zn в NH_4Cl в ТГФ, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ в водно-спиртовой среде) при 25-45 °С.



30, 32, 33: а - $R_1=4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; б - $R_1=4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (%); в - $R_1=2\text{-thienyl}$
 34: а - $R_1=4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $R_2=\text{CH}_3$; б - $R_1=4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $R_2=\text{CH}_2\text{COOCH}_3$

Схема 16

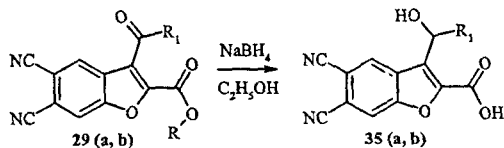
Установлено, что во всех случаях селективно с выходом 76-83 % образовывались соответствующие 1-гидрокси-2-*R*-1*H*-индол-5,6-дикарбонитрилы **32** (а-с). В случае использования в качестве восстановителя дитионита натрия 1-гидрокси-

индол-5,6-дикарбонитрилы образовывались в солевой форме **33** (а-с), которые после обработки водным раствором соляной кислоты переходят в целевые соединения **32**.

Образование *N*-гидроксииндолов **32** (а-с) подтверждено совокупностью данных спектральных методов и химическим путем – алкилированием иодистым метилом и метиловым эфиром бромуксусной кислоты соединения **32b**. В спектре ЯМР ^1H продукта метилирования **34a** наблюдается дополнительный сигнал метоксигруппы при 3.9 м.д., а для **34b** – сигналы метокси- и метиленовой групп.

6.2 Синтез 5,6-дициано-3-*R*-бензофуран-2-карбоновых кислот

С целью получения 5,6-дициано-3-*R*-1-бензофуран-2-карбоновых кислот была изучена реакция восстановления синтезированных бензофуран-5,6-дикарбонитрилов **29** (а, б) NaBH_4 в спирте при комнатной температуре. Установлено, что в выбранных условиях одновременно протекали две реакции: гидролиз алкоксикарбонильной группы и восстановление 3-карбонильной группы, приводящие к получению 5,6-дициано-3-(гидрокси-*R*-метил)-1-бензофуран-2-карбоновых кислот с выходом 55-60 %.



29, 35: а - $R = \text{CH}_3$, $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; б - $R = \text{CH}_3$, $R_1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$;

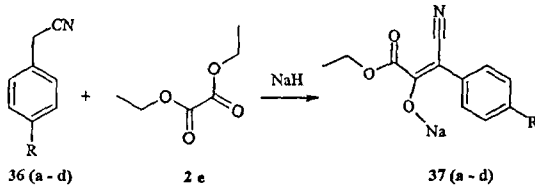
Схема 17

Строение синтезированных соединений **35** (а-с) подтверждено методами ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопии и масс-спектрометрии.

7 Синтез замещённых 4-гидрокси-6,7-дициано-1,4-бензоксазин-3-онов

На основе БНФН и натриевых енолятов этиловых эфиров 3-циано-2-гидрокси-3-*R*-проп-2-еновых кислот **37** (а-д) нами разработан новый двустадийный метод синтеза замещённых 4-гидрокси-6,7-дициано-1,4-бензоксазин-3-онов.

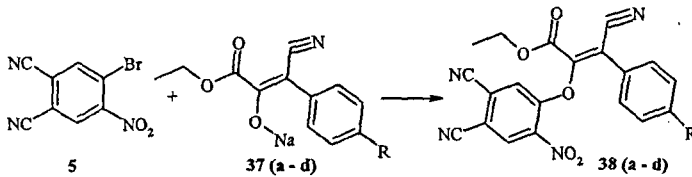
Исходные реагенты **37** (а-д) получали с выходом 66–80 % по реакции конденсации Кляйзена в присутствии гидрида натрия из коммерчески доступных *n*-замещённых фенилацетонитрилов **36** (а-д) и этилового эфира щавелевой кислоты **2e** по схеме 18:



36, 37: a - R=H; b - R=CH₃; c - R=OCH₃; d - R=Cl;

Схема 18

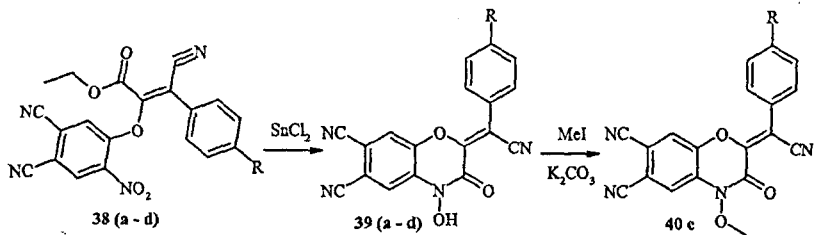
Первая стадия получения целевых замещённых 4-гидрокси-6,7-дициано-1,4-бензоксазин-3-онов – реакция БНФН с двукратным избытком енолятов 37 (a-d) – протекала в растворе ДМФА при комнатной температуре в течение 24-150 ч. Установлено, что, несмотря на амбидентную природу нуклеофила 37 (a-d), в выбранных условиях протекало *O*-нуклеофильное замещение и продуктами реакции были нитроэфир 38 (a-d) с выходом до 65 %.



37, 38: a-R=H, b-R=Me, c-R=OMe, d-R=Cl

Схема 19

На второй стадии при обработке синтезированных нитроэфиров 38 (a-d) двухвалентным оловом в спиртовом растворе соляной кислоты при 40-50 °С протекала реакция внутримолекулярной восстановительной циклизации, в результате которой с выходом 60-75 % были получены целевые 4-гидрокси-6,7-дициано-1,4-бензоксазин-3-оны 39 (a-d).



38, 39, 40: a-R=H, b-R=Me, c-R=OMe, d-R=Cl

Схема 20

Строение синтезированных соединений подтверждено данным ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, а для соединения 39c ещё и метилировании-

ем гидроксильной группы йодистым метилом. В этом случае по данным ЯМР ^1H -спектроскопии в образовавшемся продукте реакции **40c** при атоме N_1 зафиксирован дополнительный сигнал метоксигруппы в области 4.06 м.д.

Кроме того, доказательство структуры соединения **39c** было проведено с помощью РСА:

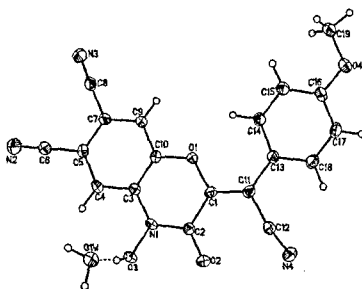


Рисунок 3. Общий вид соединения **39c** в представлении атомов эллипсоидами.

8 Практическое использование синтезированных соединений

Синтезированные бензофуран-5,6-дикарбонитрилы тетрагидропиримидин-2-оново-го(тионового) ряда **25 (a-g)** и 4-гидрокси-6,7-дициано-1,4-бензоксазин-3-оны **37 (a-c)** были испытаны в научно-исследовательской лаборатории ЯГПУ им. К.Д. Ушинского с целью определения их влияния на микрореологические свойства красных клеток крови человека.

Установлено, что оба класса соединений угнетают агрегацию эритроцитов по сравнению с контрольным образцом (суспензия эритроцитов в физиологическом растворе), что сопровождается значительным улучшением кислородтранспортной функции крови и повышением её текучести. Причем, наиболее ярко этот эффект проявляется для соединений **25**, содержащих в пириимидиновом фрагменте карбонильный атом кислорода в положении 2'. Всё это свидетельствует о перспективности использования синтезированных соединений для создания фармакологических препаратов.

Соединения **7(a-f)**, **15(d, f)**, **17(d, f)**, **18(e, f)**, **22(f)**, **23 (d, e)** были переданы на испытания в ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова. Установлено, что указанные замещённые бензофуран-5,6-дикарбонитрилы под действием УФ-излучения флуо-

ресцируют в области 400 – 520 нм. Длина волны флуоресцентного излучения зависит от донорно-акцепторных свойств периферийных заместителей, определённое сочетание которых позволяет добиться флуоресценции целевого соединения с заданной длиной волны в широком диапазоне значений. Данные орто-дикарбонитрилы могут быть использованы в качестве исходных соединений для получения флуоресцирующих материалов, для индикации жесткого излучения, для защиты ценных бумаг и т.д.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на примере замещённых 1,3-дикарбонильных соединений изучены закономерности взаимодействия БНФН с амбидентными *C*-, *O*-нуклеофилами. Установлено, что в выбранных условиях первым в S_NAr -реакцию с БНФН вступает *C*-реакционный центр нуклеофила с образованием интермедиата, который внутримолекулярно замещает нитрогруппу, завершая формирование фуранового цикла.

2. Впервые установлено, что при взаимодействии БНФН с избытком натриевых енолятов эфиров 2,4-диоксобутановых кислот образуются аддукты *C*-нуклеофильного замещения атома брома в субстрате, которые в присутствии оснований подвергаются реакции ретро-Кляйзена с образованием 4-нитро-5-(2-оксо-2-*R*)-фтало-нитрилов. Показано, что полученные продукты в основных средах превращаются в замещённые 1,2-бензизоксазол-5,6-дикарбонитрилы, а при химическом восстановлении – циклизуются в 1-гидрокси-2-*R*-индол-5,6-дикарбонитрилы.

3. Изучены закономерности реакции восстановления бензофуран-5,6-дикарбонитрилов боргидридом натрия. Установлено, что при проведении указанной реакции в спиртовом растворе селективно восстанавливается только карбонильная группа, а в ТГФ реакция протекает с образованием смеси продуктов более глубокого восстановления.

4. Результаты проведённых исследований положены в основу разработанных новых методов синтеза не описанных в литературе замещённых орто-дикарбонитрилов бензофуранового, бензизоксазольного, индольного рядов. Предложены способы получения новых замещённых бензофуоро[3,2-*c*]пиридинов, а также бензофуран-5,6-дикарбонитрилов, содержащих во втором положении ацик-

лический енаминный, винильный и тетрагидропиримидин-2-тионовый(оновый) заместители.

5. Исследованы особенности реакции БНФН с карбонильными производными фенилацетонитрилов и разработан новый селективный двустадийный метод синтеза замещённых 4-гидрокси-6,7-дициано-1,4-бензоксазин-3-онов.

6. Совместные исследования, проведённые с рядом специализированных организаций, позволили определить круг *орто*-дикарбонитрильных производных, наиболее перспективных с точки зрения их практического использования в медицине, оптической технике и ряде других областей.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Исследование реакции взаимодействия 4-бром-5-нитрофталонитрила с карбоциклическими С-нуклеофилами / Ж. В. Чиркова, О. В. Маковкина, С. И. Филимонов, И. Г. Абрамов, Г. Г. Красовская // Изв. Вузов. Сер. «Химия и хим. технология». – 2008. – Т. 51, вып. 8. – С. 21-22.

2. Synthesis of 5,6-dicyanobenzofurans based on 4-bromo-5-nitrophthalonitrile / Zh. V. Chirkova, S. I. Filimonov, I. G. Abramov, S. I. Firgang, G. A. Stashina, A. S. Shashkov // Mendeleev Commun.. – 2009. – V. 19. – P. 332.

3. Синтез тиоксотетрагидропиримидинкарбоновых кислот / Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов, И. Г. Абрамов, А. С. Шашков, С. И. Фирганг, Г. А. Сташина // Изв. Вузов. Сер. «Химия и хим. технология». – 2010. – Т. 53, вып. 4. – С. 83-86.

4. Synthesis of 2-oxo- and 2-thioxo-5-(benzofuran-2-yl)tetrahydropyrimidines / Zh. V. Chirkova, S. I. Filimonov, I. G. Abramov, S. I. Firgang, G. A. Stashina // Mendeleev Commun. – 2011. – V. 21. – P. 47.

5. Synthesis of novel substituted 4-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-6,7-dicarbonitriles / Zh. V. Chirkova, S. I. Filimonov, I. G. Abramov, S. I. Firgang, G. A. Stashina, K. Yu. Suponitsky // Heterocycles. – 2011. - Vol. 83, № 4. – P 755.

6. Синтез новых флуоресцирующих соединений на основе замещённых 5,6-дицианобензофуранов / Ж. В. Чиркова, А. С. Данилова, С. И. Филимонов, И. Г. Абрамов // Изв. Вузов. Сер. «Химия и хим. технология». – 2011. – Т. 54, вып. 5. – С. 20-22.

7. Синтез новых замещённых 6,7-дициано-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-онов / Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов, А. С. Данилова, В. Б. Лысков, И. Г. Абра-

мов, С. И. Фирганг, Г.А. Сташина // Изв. Вузов. Сер. «Химия и хим. технология». – 2011. – Т. 54, вып. 6. – С. 21-23.

8. Восстановление 3-карбонилзамещённых 5,6-дицианобензофуранов натрийборгидридом / Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов, И. Г. Абрамов, С. И. Фирганг, Г. А. Сташина // Изв. АН. Сер. хим. – 2011. – № 8. – С. 1693 – 1696.

9. Синтез новых замещённых бензофуоро[3,2-с]пиридин-7,8-дикарбонитрилов / Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов, П. А. Хорн, И. Г. Абрамов, С. И. Фирганг, Г.А. Сташина // Изв. Вузов. Сер. «Химия и хим. технология». – 2011. – Т. 54, вып. 10. – С. 26-28.

10. Синтез 2-замещённых бензоксазол-5,6-дикарбонитрилов / Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов, М. Н. Воронько, И. Г. Абрамов // Изв. Вузов. Сер. «Химия и хим. технология». – 2011. – Т. 54, вып. 10. – С. 24-25.

11. Пат. № 2425047 РФ. МПК С07D498/04. Способ получения замещённых 4-гидрокси-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6,7-дикарбонитрилов на основе 4-бром-5-нитрофтalonитрила / Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов, И. Г. Абрамов. – Оpubл. 27.07.2011, Бюл. № 21.

12. Пат. № 2425031 РФ. МПК С07D209/40. Способ получения 3-замещённых 2-амино-1-гидрокси-5,6-дицианоиндолов на основе 4-бром-5-нитрофтalonитрила / Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов, И. Г. Абрамов, В. С. Шарунов. – Оpubл. 27.07.2011, Бюл. № 21.

13. Чиркова, Ж. В. / Синтез новых замещённых бензофуран- и бензофуоро[3,2-с]пиридин орто-дикарбонитрилов / Ж. В. Чиркова, В. Б. Лысков, И. Г. Абрамов, С. И. Филимонов // Тез. докл. XXI Междунар. научно-техн. конф. «Реактив-2008», г. Уфа, октябрь 2008 г. – С. 97-98.

14. Чиркова, Ж. В. / Новый способ синтеза замещённых 5,6-дицианобензофуранов / Ж. В. Чиркова, П. А. Хорн // 62-я регион. науч.-техн. конф. студентов, магистрантов и аспирантов ВУЗов «Молодёжь. Наука. Инновации – 2009», г. Ярославль, апрель 2009 г. – С. 34.

15. Чиркова, Ж. В. / Восстановление 3-карбонилзамещённых 5,6-дицианобензофуранов натрийборгидридом / Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов, И. Г. Абрамов // Тез. докл. междунар. конф. Основные тенденции развития химии в начале XXI века, г. Санкт-Петербург, апрель 2009 г. – С. 468.

16. Чиркова, Ж. В. / Новый метод синтеза замещенных 5,6-дицианобензофуранов на основе 4-бром-5-нитрофтalonитрила / Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов, И. Г. Абрамов, С. И. Фирганг, Г. А. Сташина // Тез. докл. междунар. научно-техн. конф. «Новые направления в химии гетероциклических соединений», г. Кисловодск, май 2009 г. – С. 466.

17. Чиркова, Ж. В. / Химическая трансформация замещенных бензофуран-5,6-дикарбонитрилов / Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов, И.Г. Абрамов, А.П. Хорн, А.С. Данилова // Мат. всерос. научно-практ. конф. «Принципы зеленой химии и органический синтез», г. Ярославль, октябрь 2009 г. – С 240.

18. Чиркова, Ж. В. / Новый подход к синтезу замещенных тетрагидропиримидин-2-тионов(онов) / Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов, И.Г. Абрамов // Тез. докл. междунар. научно-техн. конф. «Научоемки химические технологии-2010», г. Суздаль, июнь 2010 г. – С. 235.

19. Чиркова, Ж. В. / Синтез пятичленных гетероциклических систем, конденсированных с фталонитрильным фрагментом / Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов, И.Г. Абрамов, С. И. Фирганг, Г. А. Сташина // Мат. междунар. конф. «Химия гетероциклических соединений», г. Москва, октябрь 2010 г. – С. 66.

20. Чиркова, Ж. В. / Синтез *N,O*-содержащих пятичленных гетероциклов, конденсированных с фталонитрильным фрагментом / Ж. В. Чиркова, П. А. Хорн, С. И. Филимонов, И.Г. Абрамов, С. И. Фирганг, Г. А. Сташина // Мат. междунар. конф. «Новые направления в химии гетероциклических соединений», г. Железноводск, апрель 2011 г. – С. 260.

21. Чиркова, Ж. В. / Исследование изменения агрегации эритроцитов при инкубации с конденсированными *o*-дикарбонитрилами / Ж. В. Чиркова, Е. В. Узикова // Мат. VIII Междунар. конф. «Системное кровообращение, микроциркуляция и гемореология», г. Ярославль, июнь, 2011 г. – С. 98.

Печ. л. 1. Заказ 891. Тираж 100.
Отпечатано в типографии Ярославского государственного
технического университета
г. Ярославль, ул. Советская, 14 а, тел. 30-56-63.