



На правах рукописи

НОСАЧЕВ СВЯТОСЛАВ БОРИСОВИЧ

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ  
АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ  
ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АРИЛ-1-ЦИАНОЭТЕНОВ**

(02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ)

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

Астрахань – 2011

Работа выполнена на кафедре неорганической и биоорганической химии  
ФБГОУ ВПО «Астраханский государственный университет»

**Научный руководитель:**

доктор химических наук, доцент  
**Тырков Алексей Георгиевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук, профессор  
**Аксенов Александр Викторович**

доктор химических наук, доцент  
**Голиков Алексей Геннадьевич**

**Ведущая организация:**

Кубанский государственный  
Технологический университет

Защита диссертационной работы состоится « 9 » декабря 2011 г. в 12<sup>00</sup> часов на заседании объединенного диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ДМ 307.001.04 при Астраханском государственном техническом университете (АГТУ) по адресу: 414025, г. Астрахань, ул. Татищева, 16, АГТУ, корпус 2, ауд. 201.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке АГТУ (ул. Татищева, 16, АГТУ, главный учебный корпус).

Автореферат разослан « 7 » ноября 2011 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук, доцент



**Шинкарь Е.В.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Одним из направлений современной органической химии является разработка путей синтеза новых полифункциональных соединений, которые находят применение как в качестве промежуточных аддуктов в синтезе целевых продуктов, так и биологически активных соединений. Перспективными с этой точки зрения могут стать малоизученные замещенные 2-арил-1-цианозены, сочетающие в молекуле два конкурирующих реакционных центра – этеновую связь и цианогруппу. Такое сочетание диполярофильных центров может позволить вовлечь их в многочисленные превращения, приводящие к широкому ассортименту продуктов гетероциклического и алифатического рядов. Кроме того, изучение химических превращений замещенных 2-арил-1-цианозенов дает возможность, во-первых, изучать закономерности 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными активными 1,3-диполями, во-вторых, разрабатывать методы синтеза новых представителей ранее известных типов гетероциклических соединений или более короткие способы получения труднодоступных веществ, в-третьих, вводить в органические соединения фрагменты, придающие им биологическую активность. Помимо синтетических перспектив замещенные 2-арил-1-цианозены можно рассматривать как удобные модели для изучения ряда теоретических проблем: конкурирующее влияние различных диполярофильных центров (этенная связь и цианогруппа) по отношению к 1,3-диполям, взаимное влияние различных по природе геминальных заместителей (группы CN, NO<sub>2</sub>, Br) при этеновой связи на направление протекания процесса циклоприсоединения. Всё вышесказанное и определяет актуальность исследований. Диссертационная работа выполнена в русле указанных проблем и соответствует части плановой научной работы кафедры неорганической и биоорганической химии Астраханского государственного университета по теме «Получение и изучение свойств новых материалов на основе азаетероциклических соединений и полупродуктов лекарственного назначения» (номер государственной регистрации 01201051979).

**Цель работы** заключалась в выявлении закономерностей реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения замещенных 2-арил-1-цианозенов с различными 1,3-диполями, изучении химических превращений продуктов циклоприсоединения, а также в исследовании роторегулирующей и противогрибковой активности у ряда новых соединений.

Для реализации поставленной цели решались следующие задачи:

- разработка способа получения новых представителей азаетероциклических соединений на основе замещенных 2-арил-1-цианозенов;
- выявление синтетических возможностей реакций функционализации азаетероциклических соединений;
- изучение биологической активности некоторых новых соединений.

**Научная новизна.** Изучено поведение замещенных 2-арил-1-цианозенов в реакциях с различными азотистыми 1,3-диполями и выявлены закономерности этих превращений в зависимости от природы диполярофила и условий проведения реакций. Исследовано взаимодействие замещенных 1-арилтетрагидро-

1*H*-пирролизин-2,2(3*H*)-дикарбонитрилов с соляной кислотой и спиртовым раствором гидроксида калия, которое протекает неоднозначно и в зависимости от природы исходных пирролизинов приводит к 6-карбокси-7-фенил-2,3,5,7*a*-тетрагидро-1*H*- или 1,3-диарил-2-карбокси-5,6,7,7*a*-тетрагидро-1*H*-пирролизинам. Выявлены закономерности гетероциклизации замещенных 2-арил-1-цианоэтанов к *N*-фенацил- и *N*-ацетонилизохинолиний бромидам, приводящие к получению либо тетрагидропирролонизохинолинов с 1,1-дикарбонильной функцией, либо к 2,3-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-1-карбонитрилу. Найдено, что тетрагидропирролоизохинолины с бензоильной или ацетильной функциями реагируют с гидразин-гидратом с образованием триазиноиндолизинкарбонитрилов. Разработаны методы алкилирования, сульфонилирования по положению *N*<sup>1</sup> гетероцикла замещенных 4-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрилов и 4-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3,3-дикарбонитрила. Осуществлена гетероциклизация 1-аллил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрила *N*-окисью 4-метоксибензонитрилом или diaзометаном по этеновой связи. Продемонстрирована возможность формирования 1,2,4-оксадиазольного цикла по положению *C*<sup>5</sup> 4-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрила.

**Практическая значимость.** Разработаны способы получения ранее неизвестных полифункциональных гетероциклических соединений на основе 2-арил-1-цианоэтанов, которые могут представлять интерес для широкого круга специалистов в области тонкого органического синтеза и фармакологов, занимающихся поиском новых лекарственных средств. Найдено, что производные 4-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрилы и 3-арил-5-фенил-4,4(5*H*)-изоксазолдикарбонитрилы проявляют росторегулирующую и противогрибковую активность.

**На защиту автор выносит:**

- закономерности гетероциклизации и особенности реакционной способности замещенных 2-арил-1-цианоэтанов в реакциях с различными 1,3-диполями, приводящие к формированию различных гетероциклов (пиразольного, пирролидинового, пирролизинового, пирролоизохинолинового, изоксазольного, 1,2,3-триазольного, азиридинового);
- новые производные 4-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрила и 4-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3,3-дикарбонитрила с алкильными, сульфонными и гетероциклическими функциями;
- представители пиразолов и изоксазолинов, обладающие росторегулирующей и противогрибковой активностью.

**Апробация работы.** Отдельные части работы докладывались на II, III, IV, V Международной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии» (Астрахань, 2008–2011 гг.), научной конференции «Карбонильные соединения с синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008 г.), Всероссийской научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии и материаловедения» (Махачкала, 2008 г.), I Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009 г.), VII Всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, ОРХИМЕД-2009» (Уфа, 2009 г.), Всероссийской

конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва, 2009 г.), IV Международной конференции «Современные аспекты химии гетероциклов» (Санкт-Петербург, 2010 г.), Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Химия под знаком «СИГМА»: исследования, инновации, технологии» (Омск, 2010 г.), XLVI Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии (Москва, 2010 г.), 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармообразование 2010» «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ» (Воронеж, 2010 г.), Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексобразования» (Москва, 2011 г.).

**Публикации.** По теме диссертационной работы опубликовано 28 работ: 7 статей в журналах по перечню ВАК, 2 патента, 16 статей в сборниках научных конференций и тезисы 3 докладов на конференциях и семинарах.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, списка использованных источников из 164 наименований, приложения. Диссертационную работу дополняют 25 схем, 16 таблиц и 27 рисунков.

**Благодарности.** Автор выражает глубокую благодарность кандидату сельскохозяйственных наук Антипенко Н.И. (ВНИИОБ, г. Камызяк) за помощь при проведении исследований росторегулирующей активности пиразолов и доктору медицинских наук, профессору Дегтяреву О.В. (Астраханская государственная медицинская академия) за помощь при проведении исследований противогрибковой активности изоксазолов и обсуждение полученных результатов.

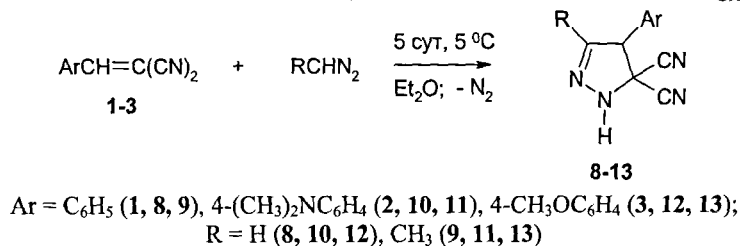
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературе исследованы реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения  $\alpha$ -,  $\beta$ -динитростирола,  $\beta$ , $\beta$ -динитростирола, а также  $\beta$ , $\beta$ -галогеннитростирола с различными 1,3-диполями, которые позволяют получать новые представители ранее известных гетероциклических соединений. Однако химия замещенных 2-арил-1-цианоэтанов, сочетающих в молекуле два диполярофильных центра (этенная связь и цианогруппа) не изучена. Данный тип соединений можно рассматривать в качестве моделей для изучения конкурирующего влияния этих диполярофильных центров в реакциях с различными 1,3-диполями. В этой связи мы поставили основной задачей исследование синтетических возможностей реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения замещенных 2-фенил-1-цианоэтанов с азотистыми диполями: диазоалканами, дифенилнитрилиминами, азотетинидами, N-фенацил-, N-ацетонилизохинолиний бромиды, N-оксиями ароматических нитрилов и ариламидами.

## 1. Реакции замещенных 2-арил-1-цианоэтенов с участием этеновой связи

**1.1. Реакция с диазометаном и диазоэтаном.** В качестве исходных соединений выбраны 2-арил-1,1-дицианоэтены **1-3**, а также их аналоги – 2-арил-1-нитро-1-цианоэтены **5, 6** и 1-бром-2-фенил-1-цианоэтен **7**. Нами установлено, что взаимодействие соединений **1-3** с диазометаном и диазоэтаном протекает региоспецифично, по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения и завершается образованием ранее неизвестных 4-арил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3,3-дикарбонитрилов **8-13** (выход 47–68 %), *схема 1*.

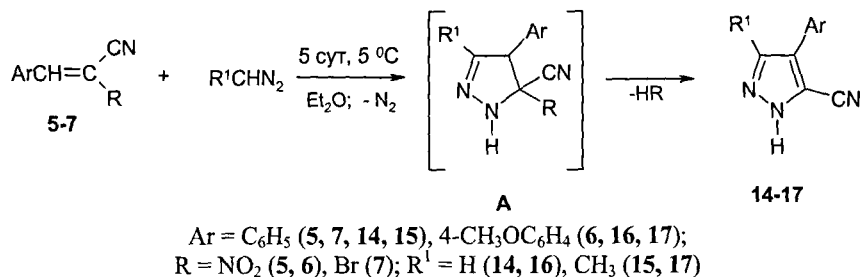
*Схема 1*



Строение пиразол-3,3-дикарбонитрилов **8-13** установлено методами ИК спектроскопии, <sup>1</sup>H ЯМР. Картина ИК спектров характеризуется появлением уширенного сигнала группы NH при 3550 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H зафиксирован ряд сигналов гетероцикла: дублеты протона группы СН положения 5 гетероцикла при 6.19–6.23 м.д. (для соединений **8, 10** и **12**) и протона группы СН положения 4 гетероцикла при 4.25–4.26 м.д. Группа NH проявляется в виде уширенного синглетного сигнала при 8.71–8.75 м.д.

В отличие от реакции 1,1-дицианоэтенов **1-3**, взаимодействие 2-арил-1-нитро-1-цианоэтенов **5, 6** с диазометаном и диазоэтаном не останавливается на стадии 1,3-диполярного циклоприсоединения, а завершается получением 4-арил-1*H*-пиразол-5-карбонитрилов **14-17** (выход 47–66 %), *схема 2*.

*Схема 2*

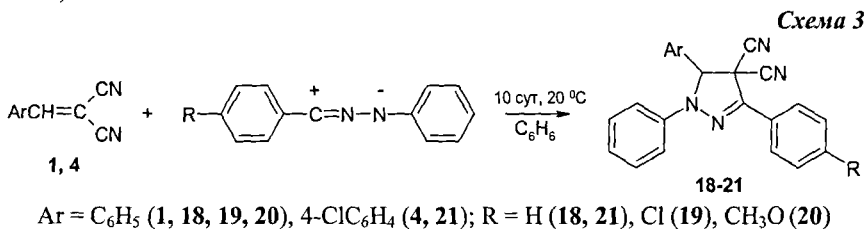


Возможно предположить, что вещества **14-17** являются продуктами внутримолекулярной трансформации промежуточных пиразолинов **A** за счет эли-

минирования азотистой или бромоводородной кислот. Аналогично протекает взаимодействие 1-бром-2-фенил-1-цианозтена **7** с диазометаном и диазоэтаном. Строение соединений **14–17** установлено методами ИК спектроскопии,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР. В ИК спектрах зафиксирована уширенная полоса поглощения валентных колебаний группы NH при  $3550\text{ см}^{-1}$ , а группа CN проявляется в виде одного сигнала при  $2230\text{ см}^{-1}$ . В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР сигнал протона группы NH проявляется в более слабом поле ( $10.8\text{--}10.9$  м.д.) по сравнению с пиразолинами **8–13**, а метиновый протон группы CH гетероцикла регистрируется при  $7.58\text{--}7.59$  м.д. (для соединений **14** и **16**). В спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР зафиксированы сигналы атомов  $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^4$  и  $\text{C}^5$  пиразольного цикла в области  $113.89\text{--}142.85$  м.д., что согласуется со спектрами структурноподобных модельных соединений ряда пиразолов.

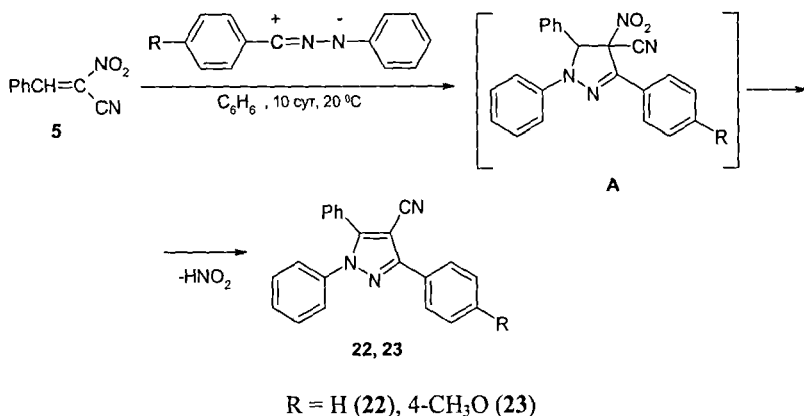
Таким образом, нами предложен метод синтеза ранее неизвестных представителей 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3,3-дикарбонитрила и 1*H*-пиразол-5-карбонитрила, представляющие собой удобные субстраты, для которых возможна реализация процессов функционализации как по атому водорода иминной, так и по нитрильной группам.

**1.2. Реакция с 1,3-дифенилнитрилимином и его производными.** С целью изучения природы замещенных 2-арил-1-цианозтенов на направление их реакции с активными 1,3-диполями мы исследовали взаимодействие дицианозтенов **1, 4** с 1,3-дифенилнитрилимином и его производными. Установлено, что процесс протекает региоспецифично и завершается образованием ранее неизвестных 1,3,5-трифенил-1,5-дигидро-4*H*-пиразол-4,4-дикарбонитрилов **18–21** (выход  $48\text{--}63\%$ ), структура которых установлена методами ИК спектроскопии,  $^1\text{H}$  ЯМР, схема 3.



В ИК спектрах соединений **18–21** частоты валентных колебаний группы CN ( $2245, 2247\text{ см}^{-1}$ ) смещены в длинноволновую область по сравнению с исходными *гем*-дицианозтенами ( $2209\text{ см}^{-1}$ ), а интенсивность меньше, что, вероятно, связано с увеличением пространственных препятствий в пиразолах **18–21**. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР кроме мультиплетных сигналов протонов бензольных колец фиксируются синглетные сигналы протонов группы CH пиразолинового цикла при  $4.30$  м.д. Замена в *гем*-дицианозтенах **1, 4** одной нитрильной группы на нитрогруппу способствует более глубокому протеканию процесса. Так, реакция 1-нитро-2-фенил-1-цианозтена **5** с замещенными 1,3-дифенилнитрилиминами не останавливается на стадии образования циклоаддукта **A**, а завершается получением замещенных 1*H*-пиразол-4-карбонитрилов **22, 23** (выход  $42$  и  $68\%$ , соответственно), **схема 4**.

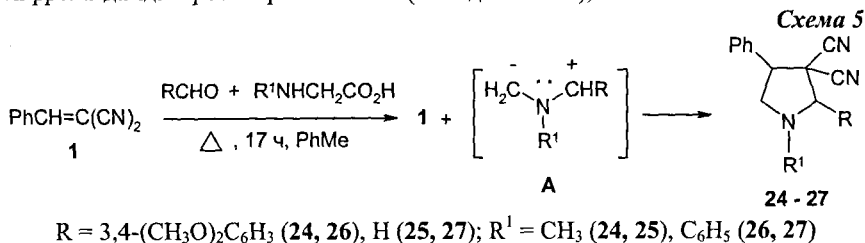
Схема 4



Возможно, что процесс протекает с отщеплением HNO<sub>2</sub> от промежуточных циклоаддуктов А, образующихся на начальной стадии реакции. Аналогичные продукты **22**, **23** получены встречным синтезом из 1-бром-2-фенил-1-цианоэтена **7** и 1,3-дифенилнитрилимина. В ИК спектрах соединений **22**, **23** в отличие от их восстановленных аналогов **18–21** удалось зафиксировать сигнал фрагмента C=C пиразольного цикла при 1635 см<sup>-1</sup>, а полоса поглощения группы CN резонирует при 2230 см<sup>-1</sup> в виде одного сигнала. Спектры <sup>13</sup>C ЯМР характеризуются присутствием сигналов атомов C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup> и C<sup>5</sup> пиразольного цикла в диапазоне 94.6–151.9 м.д., что согласуется с литературными данными.

Таким образом, нами предложен способ получения ранее неизвестных представителей пиразолинов и пиразолов, которые можно рассматривать в качестве аддуктов, открывающих перспективы их дальнейшей функционализации.

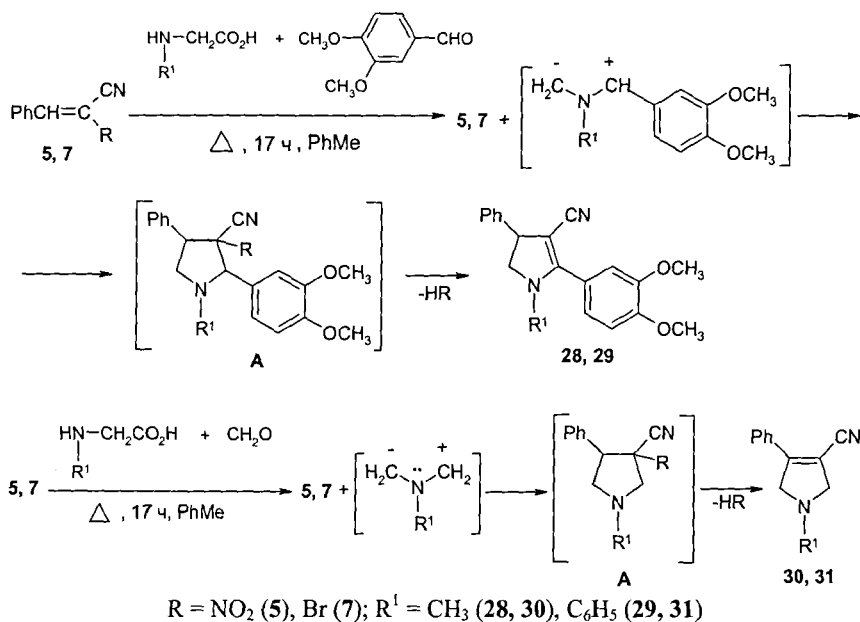
**1.3. Реакция с азометилидами.** Поскольку замещенные 2-арил-1-цианоэтенны оказались реакционноспособными по отношению к диазоалканам и нитрилиминам, нами была предпринята попытка расширить спектр 1,3-диполей, вводимых в реакцию с изучаемыми диполярфилами. Исследована трехкомпонентная гетероциклизация 2-фенил-1,1-дицианоэтена **1** с альдегидами и N-замещенными аминокислотами, приводящая к получению замещенных 3,3-пирроли-диндикарбонитрилов **24–27** (выход 46–57%), **схема 5**.





Возможно, в процессе термоллиза 3,4-диметоксибенzalдегида или параформа с N-метил- или N-фенилглицином генерируются соответствующие активные азометинилы А. Последние, в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения к молекуле диполярофила 1 стабилизируются в замещенные пирролидины 24–27, структура которых подтверждена методами ИК спектроскопии и  $^1\text{H}$  ЯМР. Замена в молекуле диполярофила 1 одной цианогруппы на нитрогруппу 5 или бром 7 способствует более глубокому протеканию процесса. В данном случае трехкомпонентная гетероциклизация фенилэтинов 5 или 7, 3,4-диметоксибенzalдегида или параформа с N-метил- или N-фенилглицином завершается образованием замещенных 4-фенил-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбонитрилов 28, 29 (выход 58, 67 %) (в случае использования 3,4-диметоксибенzalдегида) или замещенных 4-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбонитрила 30, 31 (выход 49, 54 %) (в случае использования параформа), схема 6.

Схема 6

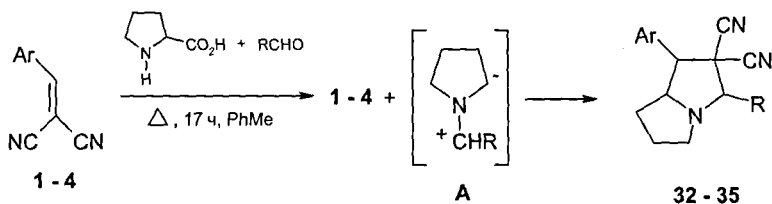


Возможно предположить протекание процесса через образование интермедиатов А, которые стабилизируются в конечные продукты в результате отщепления  $\text{HNO}_2$  или  $\text{HBr}$ . Направление процесса, вероятно, обусловлено образованием структур с более эффективным сопряжением. Строение веществ 28–31 установлено методами ИК спектроскопии,  $^1\text{H}$  ЯМР, электронной спектроскопии, масс-спектрометрии. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР соединений 28, 29 сигналы протонов при атомах  $\text{C}^4$  и  $\text{C}^5$  гетероцикла фиксируются в области 3.73–3.98 м.д., а в веществах 30, 31 сигналы протонов при атомах  $\text{C}^5$  и  $\text{C}^2$  резонируют при

3.95–4.22 м.д. соответственно. В масс-спектрах веществ присутствуют пики фрагментов  $[M-1]^+$ , диссоциативной ионизации по типу ретро-1,3-диполярного циклоприсоединения, протекающей с разрывом связей  $N^1-C^2$ ,  $C^2-C^3$  или  $C^3-C^4$ ,  $N^1-C^5$  (для соединений **28**, **29**) или  $C^2-C^3$ ,  $C^4-C^5$  (для соединений **30**, **31**).

С целью изучения степени общности этой реакции она была распространена нами на новый тип азометинилидов, генерированных из *L*-пролина и альдегидов. Установлено, что трехкомпонентная гетероциклизация дицианозтена **1**, а также его аналогов **2–4** с *L*-пролином и альдегидами протекает при нагревании и приводит к ранее неизвестным 1-арилтетрагидро-1*H*-пирролизин-2,2(3*H*)-дикарбонитрилам **32–35** (выход 78–89 %), схема 7.

Схема 7

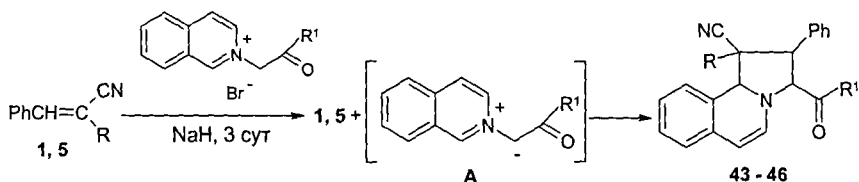


Ar =  $C_6H_5$  (**1**, **32**),  $4-CH_3OC_6H_4$  (**2**, **33**),  $4-(CH_3)_2NC_6H_4$  (**3**, **34**),  $4-ClC_6H_4$  (**4**, **35**);  
 R = H (**32**),  $2,4-Cl_2C_6H_3$  (**33**),  $3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$  (**34**),  $3-C_6H_5OC_6H_5$  (**35**)

Можно предположить, что в процессе термолиты параформа или ароматических альдегидов с *L*-пролином, как и в ранее рассмотренной реакции, генерируются соответствующие азометинилиды А. Последние в результате циклоприсоединения к молекулам диполярофила **1–4** стабилизируются в замещенные 1*H*-пирролизинны **32–35**. Индифферентное поведение цианогруппы в этом превращении соединений **1–4** свидетельствует о региоспецифичном характере изучаемой реакции. Структура пирролизиннов **32–35** установлена методами ИК спектроскопии,  $^1H$ ,  $^{13}C$  ЯМР, масс-спектрометрии. В спектрах  $^1H$  ЯМР фиксируются сигналы протонов пирролизинового цикла при 2.81–4.05 м.д., а сильно-полюные сигналы в области 1.41–3.19 м.д. приписаны шести протонам пролинового цикла. Картина спектров  $^{13}C$  ЯМР характеризуется присутствием сигналов как атомов углерода пирролизинового кольца в диапазоне 40–74 м.д., так и пролинового цикла при 22–53 м.д.

Присутствие в пирролизинах цианогруппы позволило исследовать их отношение к соляной кислоте и спиртовому раствору гидроксида калия. Кипячение в течение 10 ч пирролизиннов **32**, **33**, **35** с конц. HCl протекает неоднозначно и приводит к 6-карбокси-7-фенил-2,3,5,7*a*-тетрагидро-1*H*-пирролизину **36** или 1,3-диарил-2-карбокси-5,6,7,7*a*-тетрагидро-1*H*-пирролизинам **37**, **38** (выход 57–70 %), схема 8.



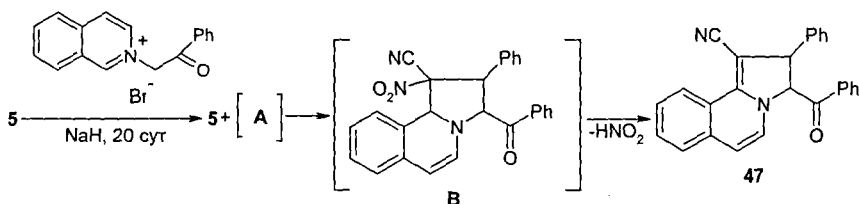


$\text{R} = \text{CN}$  (1, 43, 44),  $\text{NO}_2$  (5, 45, 46);  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$  (43, 45),  $\text{CH}_3$  (44, 46)

Возможно, что при обработке N-ониевых солей гидридом натрия в среде осушенного диоксана генерируются активные азометинилиды А, которые в результате циклоприсоединения к молекулам диполярофила 1 или 5 стабилизируются в замещенные тетрагидропирролоизохинолины 43-46. Структура соединений установлена методами ИК спектроскопии и  $^1\text{H}$  ЯМР. Так, в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР протоны пирролидинового цикла фиксируются при 4.35-5.67 м.д., а сигналы  $\text{H}^3$  и  $\text{H}^6$  изохинолинового кольца – при 6.57 и 6.35 м.д., соответственно.

Увеличение выдержки реакционной смеси до 20 суток, способствует более глубокому протеканию процесса соединения 5 с N-фенаццизохинолиний бромидом и гидридом натрия, приводя к образованию замещенного 2,3-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин-1-карбонитрила 47 (выход 57%), схема 10.

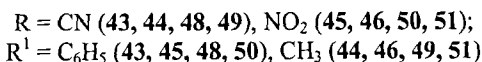
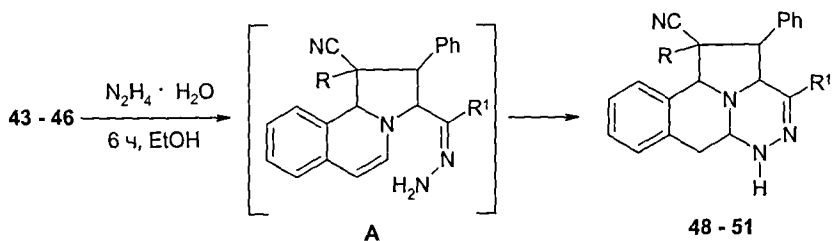
Схема 10



Структура соединения 47 установлена методами ИК спектроскопии и  $^1\text{H}$  ЯМР. Возможно, что реакция протекает через образование интермедиата В, который в условиях длительной выдержки, в результате отщепления  $\text{HNO}_2$ , стабилизируется в соединении 47. Присутствие в циклоаддуктах 43-46 карбонильной группы позволило осуществить гетероциклизацию реакцией с гидразин-гидратом, которая завершилась получением ранее неизвестных триазиноиндолзинкарбонитрилов 48-51 (выход 30-42%), схема 11.

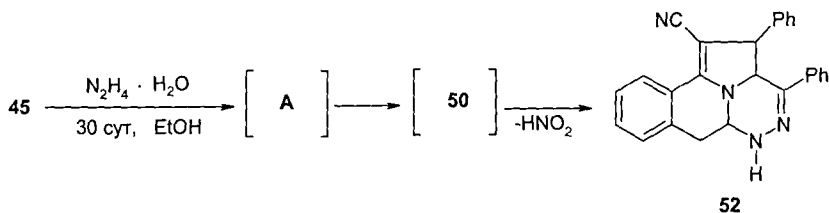
Возможно, что реакция протекает через образование гидразонных производных пирролидина А, которые подвергаются спонтанной гетероциклизации до соединений 48-51.

Схема 11



Увеличение выдержки реакции изохиолин-1-карбонитрила 45 с гидразин-гидратом до 30 суток способствует, вероятно, отщеплению от промежуточного индолизина 50 HNO<sub>2</sub> и образованию соединения 52 (выход 26 %), имеющего более эффективную систему сопряжения, схема 12.

Схема 12

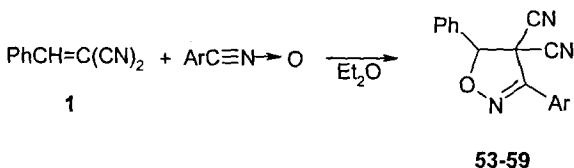


Структура соединений 48–52 установлена методами ИК спектроскопии и <sup>1</sup>H ЯМР. В ИК спектрах зафиксирована полоса поглощения группы NH при 3550 см<sup>-1</sup>, а в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР – протоны H<sup>5a</sup> и H<sup>6</sup>, вследствие восстановления этого фрагмента изохиолинового цикла, резонируют в области 3.85 и 2.70 м.д., соответственно.

Таким образом, приведенные реакции позволяют получать ряд труднодоступных другими методами пирролизиновых производных изохиолина и аннелировать в базовую часть молекулы 1,2,4-триазиновый цикл.

**1.5. Реакция с N-окисями ароматических нитрилов.** С целью изучения степени общности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием замещенных 2-фенил-1-цианоэтенон 1, 5 были исследованы их реакции с N-окисями ароматических нитрилов. Установлено, что реакция 2-фенил-1,1-дицианоэтена 1 с N-окисями ароматических нитрилов протекает в мягких условиях (25 °С, 24 ч) и завершается образованием ранее неизвестных 3-арил-5-фенил-4,4(5H)-изоксазолдигидрокарбонитрилов 53–59 (выход 66–78 %), схема 13.

Схема 13

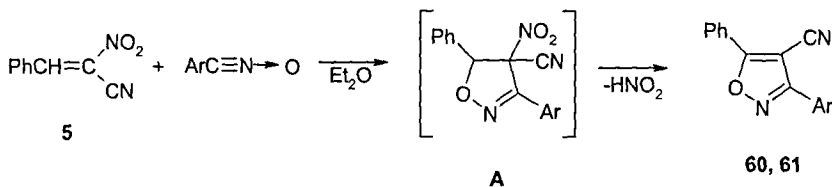


Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (53), 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (54), 2-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (55),  
3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (56), 3-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (57), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (58), 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (59)

N-Окись бензонитрила или N-окиси бензонитрила с акцепторными заместителями в бензольном кольце инертны по отношению к этену 1, вследствие пониженной активности последнего по сравнению с 1,1-динитро-2-фенилэтенем.

В отличие от реакции дипольофила 1, взаимодействие 1-нитро-2-фенил-1-цианоэтена 5 с N-окисями ароматических нитрилов, как и в случае ранее рассмотренных реакций, не останавливается на стадии циклоприсоединения, а приводит к 3-арил-5-фенил-4-изоксазолкарбонитрилам 60, 61 (выход 63, 65 %), схема 14.

Схема 14



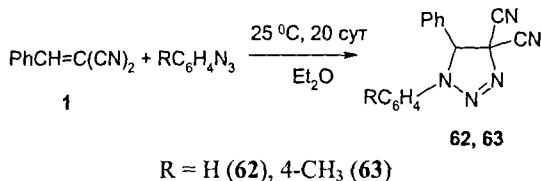
Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (60), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (61)

По-видимому, вещества 60, 61 являются продуктами внутримолекулярной трансформации промежуточных изоксазолинов А за счет элиминирования азотистой кислоты. Строение соединений 53–61 установлено методами ИК спектроскопии, <sup>1</sup>H ЯМР, а изоксазолов 60, 61 дополнительно встречным синтезом (реакцией 1-бром-2-фенил-1-цианоэтена 7 с N-окисями 4-метоксибензонитрила и 4-метилбензонитрила).

Таким образом, взаимодействие замещенных 2-фенил-1-цианоэтенон с N-окисями нитрилов может служить удобным способом получения большой группы ранее неизвестных изоксазолинов или изоксазолов, которые могут в дальнейшем найти практическое применение.

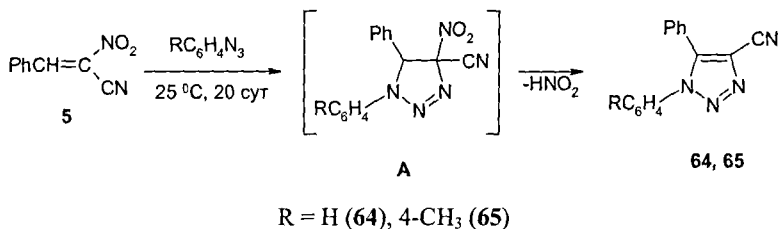
**1.6. Реакция с ариламидами.** С целью изучения влияния природы 1,3-диполей на направление их взаимодействий с замещенными 2-фенил-1-цианоэтена исследовано циклоприсоединение 2-фенил-1,1-дицианоэтена 1 и его аналога – 1-нитро-2-фенил-1-цианоэтена 5 к фенил- и 4-толиламидам. Установлено, что взаимодействие протекает региоспецифично в мягких условиях

(25 °С, 20 суток) и приводит к 1,2,3-триазиолинам **62**, **63** (выход 36, 39 %), **схема 15**.

**Схема 15**

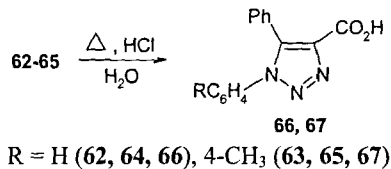
Строение полученных веществ установлено методами ИК спектроскопии, <sup>1</sup>Н ЯМР, масс-спектрометрии, а также сравнением идентичности температуры плавления продукта кислотного гидролиза 1,2,3-триазиолина **62** с веществом заведомого строения.

В отличие от реакции диполярофила **1** взаимодействие 1-нитро-2-фенил-1-цианоэтена **5** с ариламидами не останавливается на стадии циклоприсоединения, а приводит к 1,2,3-триазиолам **64**, **65** (выход 45, 48 %), **схема 16**.

**Схема 16**

Возможно, что вещества **64**, **65** являются продуктами внутримолекулярной трансформации интермедиатных 1,2,3-триазиолинов **A** за счет элиминирования азотистой кислоты. Строение 1,2,3-триазиолов **64**, **65** установлено методами ИК спектроскопии, <sup>1</sup>Н ЯМР, данными масс-спектрометрии, а также сравнением идентичности температуры плавления триазиола **64** с веществом заведомого строения. Ариламидами с электрооакцепторными заместителями инертны по отношению к диполярофилам **1**, **5**.

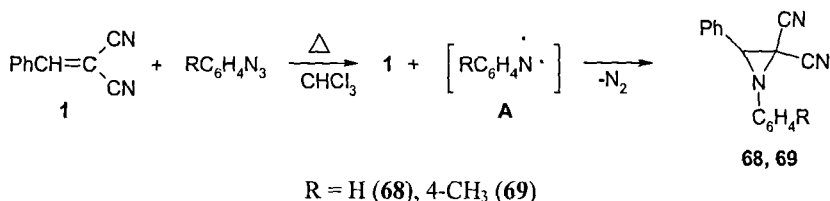
Нами изучено отношение 1,2,3-триазиолов **64**, **65** к соляной кислоте и обнаружено, что при кипячении в разбавленной (1:1) соляной кислоте 1,2,3-триазолы трансформируются в карбоксильные производные **66**, **67** (выход 52, 58 %), **схема 17**.

**Схема 17**

Аналогично поведение в реакции кислотного гидролиза и 1,2,3-триазиолонов **62**, **63**. Структура соединений **66**, **67** установлена методами ИК спектроскопии и  $^1\text{H}$  ЯМР. ИК спектры характеризуются присутствием уширенной полосы поглощения группы  $\text{OH}$  при  $3560\text{ см}^{-1}$  и интенсивной полосы поглощения группы  $\text{C}=\text{O}$  при  $1740\text{ см}^{-1}$ . В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР появляются слабополярные синглетные сигналы протона карбоксильной группы при 13.55–13.56 м.д.

Ужесточение условий реакции (кипячение в хлороформе, 5 ч) фенилэтена **1** с ариламидами способствует изменению направления процесса. В этом случае с низкими выходами (6–7 %) образуются азиридины **68**, **69**, схема 18.

Схема 18



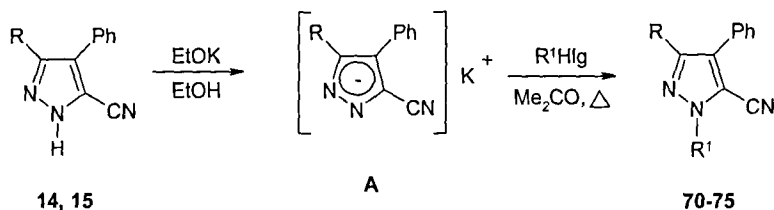
Возможно, что при термоллизе ариламидами генерируются соответствующие нитрены **A**, которые в результате взаимодействия с фенилэтеном **1** трансформируются в азиридины **68**, **69**, структура которых установлена методами ИК спектроскопии,  $^1\text{H}$  ЯМР. Попытка осуществить взаимодействие ариламидами с 1-нитро-2-фенил-1-цианозетеном **5** привела к неидентифицированному смолообразному продукту.

Таким образом, исследованная нами реакция замещенных 2-фенил-1-цианозетенов с ариламидами в зависимости от структуры исходных этенов и условий реакции протекает в двух направлениях и приводит к получению 1,2,3-триазиолонов, 1,2,3-триазолов или азиридинов, которые можно рассматривать в качестве субстратов, открывающих перспективу дальнейшей функционализации, так и для изучения биологической активности.

## 2. Реакции функционализации 4-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрилов и 4-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3,3-дикарбонитрила

**2.1. Реакции алкилирования хлорметилоксираном, фенацил-, аллилбромидами и тозилхлоридом.** Наличие подвижного атома водорода в иминной группе 4-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрилов **14**, **15** открывает перспективу их функционализации с хлорметилоксираном, фенацил-, аллилбромидами и тозилхлоридом. Нами обнаружено, что эти взаимодействия приводят к ранее неизвестным продуктам алкилирования **70–74** или сульфонилирования **75** (выход 62–74 %), структура которых установлена методами ИК спектроскопии и  $^1\text{H}$  ЯМР, схема 19.





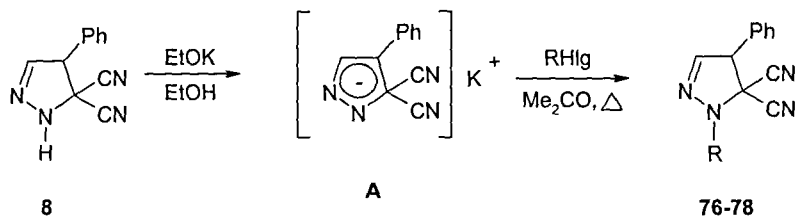
R = H (**14, 70, 72, 74, 75**), CH<sub>3</sub> (**15, 71, 73**);

R<sup>1</sup> = оксиранилметил (**70, 71**), CH<sub>2</sub>COPh (**72, 73**), аллил (**74**), Ts (**75**);

Hlg = Cl, Br

С целью выявления степени общности реакции функционализации пиразолов, содержащих в положении 1 гетероцикла подвижный атом водорода, осуществлены реакции алкилирования хлорметилоксираном, феноцилбромидом и сульфонилирования тозилхлоридом пиразолина **8**, которые завершились получением продуктов функционализации **76–78** (выход 64–72 %), структура которых установлена методами ИК спектроскопии и <sup>1</sup>H ЯМР, схема **20**.

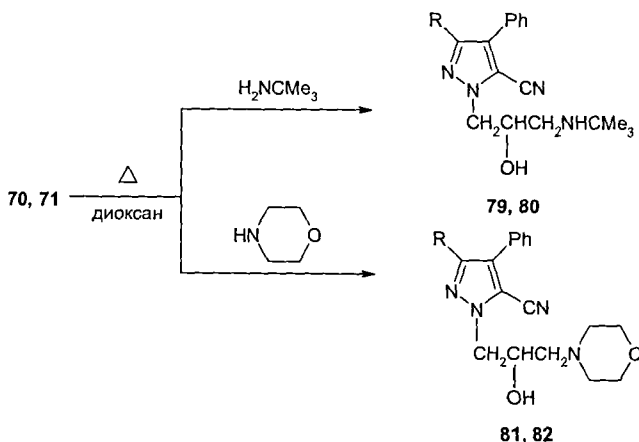
Схема 20



R = оксиранилметил (**76**), CH<sub>2</sub>COPh (**77**), Ts (**78**); Hlg = Cl, Br

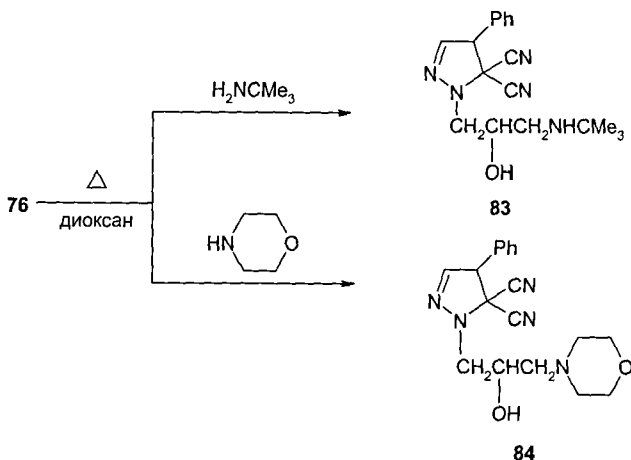
Оксиранпроизводные пиразолов **70, 71** и пиразолина **76** оказались удобными исходными для получения новых соединений с β<sub>1</sub>-адреноблокирующей активностью. В этой связи нами изучен амминолиз соединений **70, 71, 76** под действием *трет*-бутиламина или морфолина в осушенном диоксане. Установлено, что процесс сопровождается раскрытием оксиранового кольца по правилу Красуского и завершился образованием *трет*-бутилиминных **79, 80, 83** или морфолинпроизводных **81, 82, 84** пиразолов или пиразолинов (выход 50–57 %), схемы **21, 22**. Региоселективное протекание реакции обусловлено, по-видимому, стерической доступностью терминального атома углерода для атаки нуклеофилом, что, вероятно, дестабилизирует альтернативное переходное состояние, приводящее к продуктам присоединения против правила Красуского.

Схема 21



R = H (70, 79, 81), CH<sub>3</sub> (71, 80, 82)

Схема 22



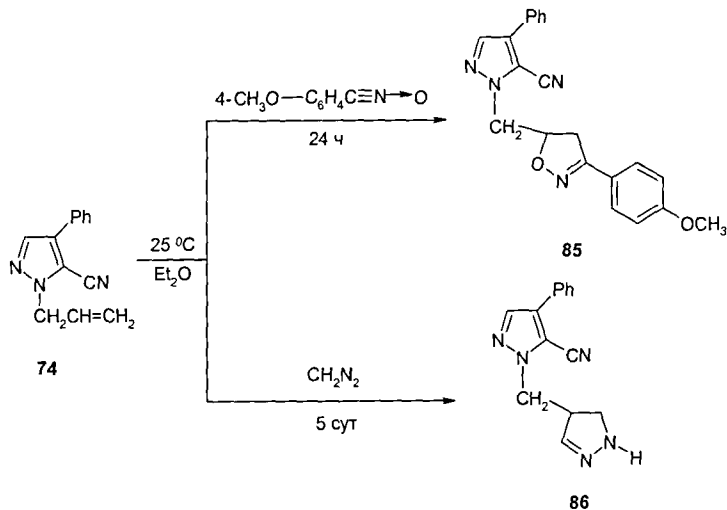
Структура соединений 79–84 установлена методами ИК спектроскопии и <sup>1</sup>H ЯМР.

Таким образом, разработан способ получения функционализированных пиразолов и пиразолинов, которые могут представлять интерес в качестве структурных аналогов кардиоселективных β<sub>1</sub>-адреноблокаторов.

**2.2. Реакции гетероциклизации на основе замещенных 4-фенил-1H-пиразол-5-карбонитрила.** Продолжая развивать исследования в области создания новых потенциально биологически активных веществ изучена реакция циклоприсоединения N-окси 4-метоксibenзонитрила и диазометана к 1-аллил-4-фенил-1H-пиразол-5-карбонитрилу 74. Установлено, что процесс

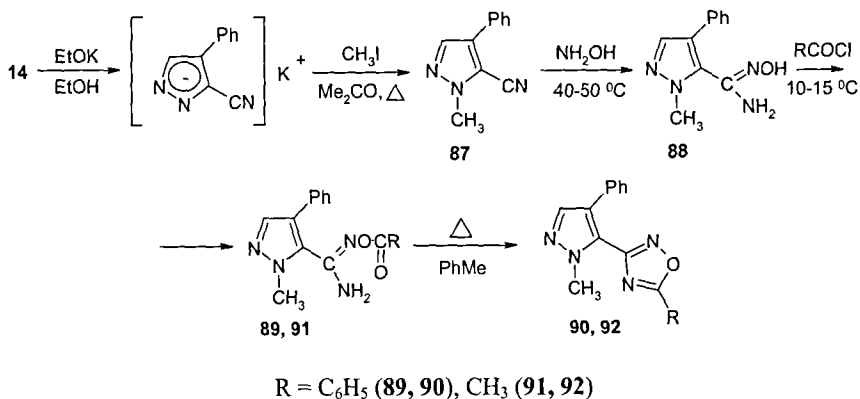
протекает региоспецифично и завершается получением ожидаемых производных изоксазолина **85** или пиразолина **86** (выход 65 и 56 % соответственно), структура которых установлена методами ИК спектроскопии и  $^1\text{H}$  ЯМР, схема 23.

Схема 23



С целью формирования на основе 4-фенил-1H-пиразол-5-карбонитрила **14** 1,2,4-оксадиазольного цикла нами предпринята попытка осуществить цепь превращений пиразола **14** с рядом реагентов, схема 24.

Схема 24

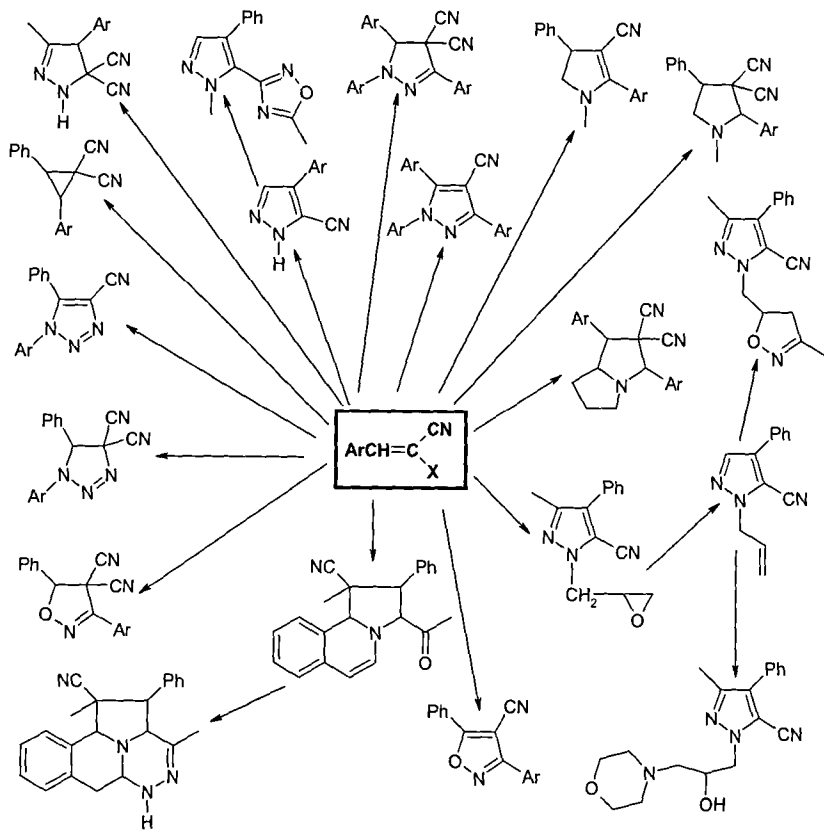


Установлено, что заключительный этап превращений соединения **14** протекает с выходами 70–72 % и завершается получением целевых соединений **90**, **92**, содержащих в положении 5 пиразольного цикла 1,2,4-оксадиазольный

фрагмент. Выбор данного маршрута формирования оксадиазольного цикла по сравнению с альтернативной реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения обусловлен инертностью группы CN пиразола **14** к N-оксиям нитрилов.

Схема 25

**Основные типы новых веществ, полученных на основе замещенных 2-арил-1-цианозенов**



X = CN, NO<sub>2</sub>, Br

### 3. Биологическая активность 4-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрилов и 3-арил-5-фенил-4,4(5*H*)-изоксазолдикарбонитрилов

Во Всероссийском научно-исследовательском институте орошаемого овощеводства и бахчеводства (г. Камызяк) изучена росторегулирующая активность замещенных 4-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрилов **14** и **15** по отношению к семенам томата сорта «Астраханский». Установлено, что данные соединения в диапазоне концентраций  $10^{-2}$ – $10^{-3}$  масс. % проявляют свойства стимуляторов роста, увеличивая длину гипокотиле на 21–44 %, а длину корней на 33–45 % по сравнению с контролем.

На кафедре дерматовенерологии Астраханской государственной медицинской академии в условиях *in vitro* исследована противогрибковая активность ряда замещенных 3-арил-5-фенил-4,4(5*H*)-изоксазолдикарбонитрилов **53–59**. Среди исследованных веществ обнаружены соединения **56** и **58**, обладающие высокой (на уровне эталонного препарата «Флуконазол») противогрибковой активностью по отношению к микроорганизмам *Candida albicans* 1029/13, *Microsporium canis* 1173 и *Trichophyton rubrum* 1220.

### ВЫВОДЫ

1. В результате систематического изучения реакций замещенных 2-арил-1-цианоэтеннов с различными азотистыми 1,3-диполями, установлено, что они протекают региоспецифично, по этеновой связи по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения и завершаются получением новых представителей гетероциклических соединений, содержащих пиразольный, пирролидиновый, пирролизиновый, пирролоизохинолиновый, изоксазолный, 1,2,3-триазольный, азиридиновый циклы.
2. Установлено, что направление взаимодействия замещенных 2-арил-1-цианоэтеннов с 1,3-диполями определяется преимущественно природой диполярофила и в случае 2-арил-1,1-дицианоэтеннов останавливается на стадии циклоприсоединения, с образованием структур с пиразолиновым, пирролидиновым, пирролизиновым, пирролоизохинолиновым, изоксазолиновым, 1,2,3-триазолиновым и азиридиновым циклами.
3. Выявлено, что циклоаддукты, образующиеся при взаимодействии 1-нитро-2-фенил-1- или 1-бром-2-фенил-1-цианоэтеннов с 1,3-диполями, в отличие от 2-арил-1,1-дицианоэтеннов, подвергаются дальнейшим превращениям за счет отщепления от интермедиатов азотистой кислоты или бромоводорода с формированием пиразольного, пиррольного, изоксазолного и 1,2,3-триазольного циклов.
4. Найдено, что реакция замещенных 2-фенил-2,3-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-1(10*bH*)-карбонитрилов под действием гидразин-гидрата в присутствии этанола сопровождается гетероциклизацией по карбонильной группе, что позволяет анелировать в базовую часть молекулы 1,2,4-триазиновый цикл и получать ранее неизвестные 2-фенил-2,2*a*,5*a*,6,10*b*-гексагидро-триазиноиндолизины.

5. Предложены препаративные методы алкилирования и сульфонилирования 4-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрилов и 4-фенил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3,3-дикарбонитрилов, позволяющие вводить в пиразольный и пиразолиновый гетероциклы фармакофорные оксиранилметильный, фенацильный, аллильный и тозилльный фрагменты.
6. Последовательностью реакций оксимирования и ацилирования 1-метил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрила получены 1,4,5-замещенные пиразолы с 1,2,4-оксадиазольным циклом при атоме С<sup>5</sup> пиразольного кольца.
7. Выявлено, что 4-фенил-1*H*-пиразол-5- и 3-метил-4-фенил-1*H*-пиразол-5-карбонитрилы проявляют высокую росторегулирующую активность по отношению к семенам томата, а у 3-(3,4-диметоксифенил)-5-фенил-4,4(5*H*)- и 3-(4-толил)-5-фенил-4,4(5*H*)-изоксазолдикарбонитрилов обнаружена противогрибковая активность к ряду микроорганизмов.

### Основное содержание диссертации изложено в работах:

*Статьи, опубликованные в периодических изданиях, рекомендованных ВАК*

1. Носачев С.Б., Щурова Н.А., Тыркова Е.А., Тырков А.Г. Синтез новых азгетероциклических соединений на основе 2-фенил-1,1-дицианоэтена // ЖОрХ. 2009. Т. 45. Вып. 3. С. 473–474.
2. Носачев С.Б., Тыркова Е.А., Тырков А.Г. 2-Фенил-1,1-дицианоэтен в трехкомпонентной гетероциклизации с альдегидами и иминокислотами // ЖОрХ. 2009. Т. 45. Вып. 4. С. 637–638.
3. Носачев С.Б., Поддубный О.Ю., Великородов А.В., Тырков А.Г. Реакция 2-арил-1,1-дицианоэтеннов с *L*-пролином и альдегидами // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып. 5. С. 683–686.
4. Носачев С.Б., Дельнецкая К.А., Соловьев Н.А., Тырков А.Г. Замещенные 1-нитро-2-фенилэтены в реакции с *N*-фенацил- и *N*-ацетонилизохино-линий бромидами // ЖОрХ. 2010. Т. 46. Вып. 9. С. 1422–1424.
5. Носачев С.Б., Щурова Н.А., Тырков А.Г. Замещенные 2-фенил-1-циано-этены в реакции с ариламидами // ЖОрХ. 2011. Т. 47. Вып. 4. С. 574–577.
6. Момотов Е.В., Носачев С.Б., Тырков А.Г., Добрянская Т.Р. Реакции алкилирования 5-карбонитрил-4-фенил-1*H*-пиразолов // Изв. высш. учеб. завед. Хим. и хим. технол. 2010. Т. 53. Вып. 7. С. 101–102.
7. Носачев С.Б., Дегтярев О.В., Жижикина В.В., Тырков А.Г. Синтез и противогрибковая активность 3-арил-4,4(5*H*)-дикарбонитрил-5-фенилизокса-золинов // Хим.-фарм. журнал. 2010. Т. 44. №9. С. 26–27.

### *Патенты на изобретение*

8. Патент РФ № 2402214. Применение 5-карбонитрил-1*H*-пиразол-4-фенилов в качестве регуляторов роста томата. Тырков А.Г., Носачев С.Б., Момотов Е.В., Тыркова Е.А. Опубл. 27.10.2010. Бюл. № 30.

9. Патент РФ № 2412174. 3-Замещенные 4,4(5H)-дикарбонитрил-5-фенил-изоксазолины, обладающие противогрибковой активностью. Тырков А.Г., Носачев С.Б., Дегтярев О.В., Жижикина В.В. Оубл. 20.02.2011. Бюл. № 5.

*Статьи в сборниках и тезисы докладов конференций*

10. Носачев С.Б., Тырков А.Г. 2-Фенил-1,1-дицианоэтен в реакции с N-(5-нитрофурил-2-ил) изохинолиний бромидом // Матер. Всеросс. науч. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии и материаловедения». Махачкала, ДГУ. 2008. С. 37–39.
11. Носачев С.Б., Пичугина Е.А., Тыркова Е.А., Тырков А.Г. Синтез новых азагетероциклических систем на основе 4-фенил-1H-пирозол-5-карбонитрилов // Сб. науч. трудов «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», под ред. А.П. Кривенько. Саратов. 2008. С. 194–195.
12. Носачев С.Б., Тыркова Е.А., Щурова Н.А., Тырков А.Г. Синтез и превращения замещенного 6-фенил-1H-пирролизин-7-карбонитрила // Сб. науч. трудов «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», под ред. А.П. Кривенько. Саратов. 2008. С. 195–196.
13. Добрянская Т.Р., Носачев С.Б., Тырков А.Г. 4-Фенил-1H-пирозол-5-карбонитрилы – новые потенциальные эндогенные химические регуляторы развития высших растений // Матер. II Междун. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии», под ред. Н.М. Алыкова. Астрахань, АГУ. 2008. С. 272–273.
14. Носачев С.Б., Тырков А.Г. Получение новых потенциальных инсектицидов на основе 4-фенил-1H-пирозол-5-карбонитрила // Матер. II Междун. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии», под ред. Н.М. Алыкова. Астрахань, АГУ. 2008. С. 275–276.
15. Носачев С.Б., Тырков А.Г. 1,1-Дициан-2-фенилэтен в реакции трехкомпонентной гетероциклизации // Матер. II Междун. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии», под ред. Н.М. Алыкова. Астрахань, АГУ. 2008. С. 277.
16. Носачев С.Б., Тыркова Е.А., Добрянская Т.Р., Жижикина В.В. Реакции функционализации 2-фенил-1,1-дицианоэтена // Сб. тез. докл. Всеросс. конфер. по орг. хим. Москва, ИОХ РАН. 2009. С. 322.
17. Носачев С.Б., Попова Т.А., Тырков А.Г. Синтез и химические превращения 2,2(3H)-дикарбонитрил-1H-пирролизинов // Матер. Междун. конфер. «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Кисловодск. 2009. С. 404.
18. Носачев С.Б., Жижикина В.В., Дегтярев О.В., Тырков А.Г. Синтез и противогрибковая активность 3-арил-4,4(5H)-дикарбонитрил-5-фенилизоксазолинов // Тез. докл. VII Всеросс. конф. с молодеж. науч. школой «Химия и медицина, ОРХИМЕД-2009». Уфа. 2009. С. 239–240.
19. Жижикина В.В., Носачев С.Б., Тырков А.Г. Способ получения новых противогрибковых препаратов на основе 4,4(5H)-дикарбонитрил-3-арил-5-фенилизоксазолина // Матер. III Междун. науч. конф. «Фундаментальные и

- прикладные проблемы получения новых материалов», под ред. Н.М. Алыкова. Астрахань, АГУ. 2009. С. 246–247.
20. Носачев С.Б., Пак И.Г., Тырков А.Г. Синтез новых потенциально биологически активных веществ на основе 2-фенил-1,1-дицианоэтена // Матер. 4-й Всеросс. с междун. участ. науч.-методич. конф. («Фармообразование 2010») «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ». Ч. II. Воронеж. 2010. С. 274–276.
  21. Носачев С.Б., Тыркова Е.А., Жижикина В.В., Тырков А.Г. Синтез и функционализация новых пятичленных азаетероциклических соединений // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений, «Современные аспекты химии гетероциклов», под ред. д.х.н., акад. РАЕН В.Г. Карцева. Санкт-Петербург. 2010. С. 436.
  22. Носачев С.Б., Пак И.Г., Мамедова К.А., Тырков А.Г. Замещенные 2-фенил-1-цианоэтены в реакции с фенилазидом // Тез. докл. XLVI Всеросс. конф. по пробл. матем., информ., физ. и химии. Москва, РУДН. 2010. С. 136–138.
  23. Носачев С.Б., Якубова А.Я., Тырков А.Г. Реакция 2-арил-1,1-дициано-этенон с L-пролином и альдегидами // Матер. IV Междун. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии», под ред. А.В. Великородова. Астрахань, АГУ. 2010. С. 216–217.
  24. Носачев С.Б., Дельнецкая К.А., Тырков А.Г. Замещенные 1-нитро-2-фенилэтены в реакции с N-фенацил- и N-ацетонилизохинолиний бромидом // Матер. IV Междун. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии», под ред. А.В. Великородова. Астрахань, АГУ. 2010. С. 215–216.
  25. Жижикина В.В., Носачев С.Б., Дегтярев О.В., Тырков А.Г. Новые противогрибковые препараты на основе 4,4(5H)-дикарбонитрил-3-арил-5-фенилизоксазолина // Матер. IV Междун. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии», под ред. А.В. Великородова. Астрахань, АГУ. 2010. С. 202–205.
  26. Носачев С.Б., Дельнецкая К.А., Тырков А.Г. 1-Нитро-2-фенил-1-цианоэтен в реакции с N-(фенацил)изохинолиний бромидом // Труды Всеросс. науч. молод. Школы-конфер. «Химия под знаком «СИГМА». Исследования, инновации, технологии». Омск. 2010. С. 374–375.
  27. Носачев С.Б., Тырков А.Г., Антипенко Н.И. Синтез и роторегулирующая активность 5-карбонитрил-1H-пирозол-4-фенилов // Матер. Всеросс. науч. конф. «Успехи синтеза и комплексообразования». Москва, РУДН. 2011. С. 193.
  28. Дельнецкая К.А., Носачев С.Б., Тырков А.Г. Замещенные 1-нитро-2-фенилэтены в реакции с N-фенацил- и N-ацетонилизохинолиний бромидом // Матер. V Междун. науч.-практич. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии», под ред. Н.М. Алыкова. Астрахань, АГУ. 2011. С. 9–10.



Заказ № 2488. Тираж 100 экз.  
Уч.-изд. л. 1,4. Усл. печ. л. 1,3.

---

Издательский дом «Астраханский университет»  
414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20  
Тел. (8512) 48-53-47 (отдел маркетинга), 48-53-45 (магазин),  
48-53-44, тел./факс (8512) 48-53-46  
E-mail: asupress@yandex.ru