

На правах рукописи



**ЗУХАЙРАЕВА АЙШАТ СУЛТАНОВНА**

**СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ  
ПОЛИ(ГЕТЕРО)ЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ  
НИНГИДРИНА И 5-АЦЕТИЛ-4-ГИДРОКСИ-2Н-1,3-ТИАЗИН-2,6(3Н)-  
ДИОНА**

Специальность 1.4.3 – Органическая химия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Астрахань – 2022

Работа выполнена на кафедре химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный технический университет»

**Научный руководитель:**

**Великородов Анатолий Валериевич**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева» (г. Астрахань)

**Официальные оппоненты:**

**Аксенова Инна Валерьевна**, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической и аналитической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» (г. Ставрополь)

**Пчелинцева Нина Васильевна**, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической и биорганической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» (г. Саратов)

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»

Защита диссертационной работы состоится «17» февраля 2023 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 37.2.002.01 при ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет» по адресу: г. Астрахань, ул. Татищева, 16, учебный корпус №2, ауд. 201.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке АГТУ (414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 16, главный учебный корпус АГТУ) и на сайте <https://astu.org/Content/Page/6250>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук



Бурмистрова Д.А.

## Общая характеристика работы

**Актуальность темы исследования.** В последнее время в органической химии преобладающим становится направление исследований, базирующееся на синтезе новых практически значимых соединений, среди которых важное положение занимают поли(гетеро)циклические соединения. Одним из перспективных направлений синтеза этих соединений является применение в качестве привилегированных структур доступных нингидрина, 2-гидрокси-2,2'-бииндан-1,1',3,3'-тетрона, 5-ацетил-4-гидрокси-2Н-тиазин-2,6(3Н)-диона, содержащих реакционные центры, обеспечивающие возможность управления их реакционной способностью и получение гибридных мультитаргентных структур, молекулы которых содержат фармакофорные группы, обладающие разной биологической активностью.

В молекулярном дизайне комбинаторных библиотек гибридных поли(гетеро)циклических соединений важными факторами являются доступность субстратов, которые обладают большими препаративными возможностями, а также разработка простых и селективных методов синтеза.

До настоящего времени гибридные системы на основе указанных выше соединений остаются не до конца исследованными соединениями. Использование этих соединений в качестве строительных блоков, наряду с функционально замещенными ароматическими карбаматами, позволит разработать синтетические подходы к новым перспективным с точки зрения биологической активности поли(гетеро)циклическим соединениям, сочетающих в своей структуре ароматические, гетероциклические и алициклические фрагменты. Среди конденсированных, линейно связанных и спиросочлененных поли(гетеро)циклических соединений с инденовым и 1,3-тиазиновым фрагментами найдены соединения с антибактериальной, противовирусной, противоопухолевой, антиканцерогенной активностью, ингибиторы т-РНК-синтазы, протеинкиназы СК-2 и других ферментов, что определяет актуальность исследований в данном направлении.

**Целью настоящего исследования** является разработка подходов к синтезу недоступных ранее функционализированных поли(гетеро)циклических соединений с инденовым, биинденовым, бензофурановым, 2,5-бензодиазоциновым, 4-оксо-3,4-дигидро-1-фталазиновым, спиро[инден-2,10'-индено[1,2-*b*]хроменовым, имидазо[5,1-*a*]изоиндольным, индено[1,2-*c*]пиридазиновым, 1,3-тиазиновым фрагментами, гибридных 1,5-бензодиазепинов на основе нингидрина, 2-гидрокси-2,2'-бииндан-1,1',3,3'-тетрона и 5-ацетил-4-гидрокси-2Н-тиазин-2,6(3Н)-диона.

**Для реализации поставленной цели решались следующие задачи:**

- Изучение возможности синтеза 2,2-диарилзамещенных инденов, бензофуранов с карбаматной функцией, метил (этил) 4-(1,1',3,3'-тетраоксо-2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-2,2'-биинден-2-ил)фенилкарбаматов и исследование способов их дальнейшей функционализации с целью получения новых 2,5-бензодиазоцинов, фталазинов, индено[1,2-с]пиридазинов, спироиндениндено[1,2-*b*]хроменов, 2-гидрокси-2,2'-биинденов, 3-амино-2,2'-биинденов.

- Исследование возможности получения имидазо[5,1-*a*]изоиндолов реакцией нингидрина, гидроксизамещенных фенилкарбаматов и мочевины.

- Синтез на основе 5-ацетил-4-гидрокси-2Н-1,3-тиазин-2,6(3Н)-диона новых гибридных поли(гетеро)циклических соединений.

- Выявление закономерностей образования, установление строения с использованием комплекса физико-химических методов анализа и путей возможного практического применения полученных соединений.

### **Научная новизна.**

Разработаны способы получения инденов, биинденов, бензофуранов, 4-оксо-3,4-дигидро-1-фталазинов, спиро[инден-2,10'-индено[1,2-*b*]хроменов, имидазо[5,1-*a*]изоиндолов, индено[1,2-*c*]пиридазинов, 1-замещенных 6-метилурацилов с карбаматной функцией.

Впервые найдено, что 2,2-дигидроксииндан-1,3-дион вступает в конденсацию с алкил N-арилкарбаматами в концентрированной серной кислоте с образованием 2,2-диарилзамещенных инденов, выявлены условия и закономерности протекания реакций в зависимости от природы алкоксильного заместителя в карбаматной группировке.

Выявлено, что взаимодействие гидроксизамещенных N-фенилкарбаматов протекает с образованием инденобензофуранов, способных к раскрытию фуранового цикла.

Впервые получены иминотиазины и халконы конденсацией 5-ацетил-4-гидрокси-2Н-1,3-тиазин-2,6(3Н)-диона соответственно с бензил(циклогексил) N-(4-аминофенил)карбаматами и 5-(4-бромфенил)- и 5-(4-нитрофенил)-2-фуранкарбальдегидами.

Показано, что иминотиазины при нагревании в диметилформамиде превращаются в 1-замещенные фенилкарбаматным фрагментом 6-метилурацилы с хорошим выходом.

Трехкомпонентной конденсацией 5-ацетил-4-гидрокси-2Н-1,3-тиазин-2,6(3Н)-диона, 1,2-фенилендиамина и 5-(4-бром(нитро)фенил)-2-фуранкарбальдегидов получены новые фуранобензодиазепин-1,3-тиазиновые гибриды.

**Практическая значимость работы.** Разработан ряд доступных и эффективных способов получения поли(гетеро)циклических соединений с инденовым, биинденовым, бензофурановым, 2,5-бензодиазоциновым, 4-оксо-3,4-дигидро-1-фталазиновым, спиро[инден-2,10'-индено[1,2-*b*]хроменовым, имидазо[5,1-*a*]изоиндольным, индено[1,2-

с]пиридазиновым, 1,3-тиазиновым фрагментами и карбаматной функцией, а также гибридных 1,5-бензодиазепинов. В ряду синтезированных соединений наибольшей активностью по отношению к культуре *Staphylococcus aureus* обладают производные халкона, бензофурана, иминов и индена, а по отношению *Pseudomonas aeruginosa* обладают имины и 2,2-дизамещенный инден с тетрагидро-1,4-оксазиновым фрагментом.

**Автор защищает:**

- закономерности реакций конденсации нингидрина и 2-гидрокси-2,2'-бииндан-1,1',3,3'-тетрона с алкил N-арилкарбаматами в концентрированной серной кислоте в зависимости от природы алкоксильного заместителя в карбаматной группировке;

- закономерности взаимодействия фенолов, содержащих карбаматную функцию, с нингидрином, приводящего к образованию гемикетальной формы бензофуранов, находящейся в равновесии в растворах с их открытой формой;

- образование 1-замещенных 6-метилурацилов при нагревании иминотиазинов в диметилформамиде;

- новые иминотиазины и халконы с 1,3-тиазиновым фрагментами;

- получение новых фуранобензодиазепин-1,3-тиазиновых гибридов *one-pot* конденсацией 5-ацетил-4-гидрокси-2H-1,3-тиазин-2,6(3H)-диона, 1,2-фенилендиамина и 5-(4-бром(нитро)фенил)-2-фуранкарбальдегидов;

- новые функционально замещенные халконы и азометины с 1,3-тиазиновым фрагментом, 2,2-дизамещенные индены, обладающие противомикробным действием.

**Апробация работы.** Основные результаты работы представлялись на VII межрегиональной научно-практической конф. «Актуальные проблемы естественнонаучной подготовки педагогов» (Астрахань, 2016), X Междунар. конф. молодых учёных по химии «Менделеев-2017» II школы-конф. «Направленный дизайн веществ и материалов с заданными свойствами» (С.-Петербург, 2017), I Всерос. науч. конф. «Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии» (Астрахань, 2017), III Всерос. молодежной конф. «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2018), II Всерос. научно-практической конф. с Междунар. участием, посвященной 150-летию со дня открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым (Астрахань, 2019), XI International Conference on Chemistry for Young Scientists (Saint Petersburg, 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (С.-Петербург, 2019), Markovnikov Congress on Organic Chemistry MC150 (Москва-Казань, 2019), Междунар. научной конф. «Полифункциональные химические материалы и технологии» (Томск, 2019), XI Междунар. конф. «Актуальные проблемы науки, производства и химического образования» (Астрахань, 2020), XIV Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием «Современные

проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2020), II Всерос. научно-практ. конф. с Международ. участием «Современные векторы устойчивого развития общества: роль химии, смежных наук и образования» (Астрахань, 2020), I Школе молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (Москва, 2021).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, 13 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

**Достоверность полученных результатов.** Строение новых соединений подтверждено с помощью методов ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, масс-спектрометрии, данными элементного анализа.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и включает введение, три главы, выводы, список использованной литературы из 149 наименований, рисунков 10, таблиц 9, схем 109. Приложение содержит 25 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 2.1. Синтез новых функционально замещенных индена и бензофурана.

Замещенные производные индена являются ценными целевыми структурами в органической и медицинской химии, поскольку обладают значительным потенциалом биологической активности и широкого применения в функциональных материалах. Металлоценовые комплексы с инденовыми лигандами, применяются в качестве катализаторов полимеризации олефинов. Кроме того, инденовые скаффолды входят в состав различных природных и синтетических соединений, обладающих разнообразной биоактивностью. Среди них найдены соединения с антипролиферативной активностью, многоцелевые агенты против болезни Альцгеймера, ингибиторы фосфолипазы А и других ферментов.

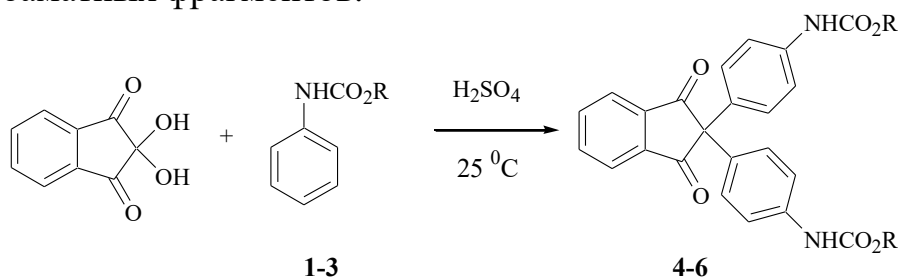
2,2-Дигидрокси-1*H*-инден-1,3(2*H*)-дион является важным полупродуктом в синтезе различных пятичленных N,O,S-содержащих гетероциклических соединений, в том числе пирролов, пирролидинов и пирролизидинов, пиразолинов, имидазолов и имидазолидинов, ди(тетра)гидрофуранов, бензофуранов, тиофенов, оксазолидинов и тиазолидинов.

В литературе описаны реакции конденсации нингидрина с некоторыми ароматическими соединениями. В то же время поведение в этих превращениях алкил *N*-фенилкарбаматов ранее не изучалось.

Нами установлено, что конденсация 2,2-дигидроксииндан-1,3-диона с алкил *N*-фенилкарбамидами (**1-3**) в концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  протекает

регионапреленно в *para*-положение к карбаматной группе с образованием соответствующих алкил *N*-[4-(2-{4-[(метоксикарбонил)амино]фенил}-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)фенил]карбаматов (**4-6**) с выходами 94-97%.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **4-6** присутствуют дублетные сигналы в области 7.23–7.24 и 7.33–7.34 м.д. восьми ароматических протонов двух фенилкарбаматных фрагментов.

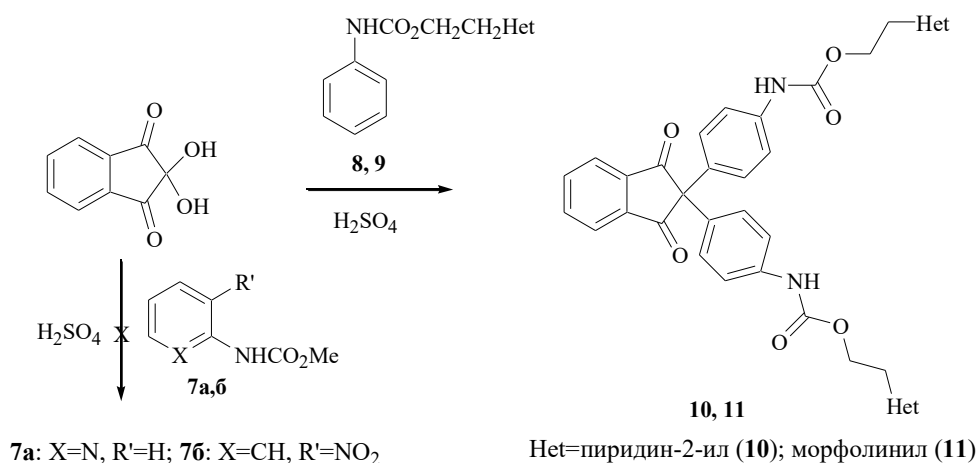


R=Me (**1, 4**); Et (**2, 5**); *i*-Pr (**3, 6**)

Попытки ввести в это превращение аллил-*N*-фенилкарбамата, *трет*-бутил-*N*-фенилкарбамата и бензил-*N*-фенилкарбамата не увенчались успехом. Реакция сопровождалась разогреванием реакционной массы и выделением углекислого газа (помутнение баритовой воды). Вероятно, в данных условиях протекает процесс расщепления карбаматов до фенилкарбаминовой кислоты, подвергающейся декарбоксилированию с образованием сернокислой соли фениламмония. Отметим, что аналогичный процесс ранее наблюдался при нитрозировании некоторых алкил *N*-фенилкарбаматов в нитрозилсерной кислоте.

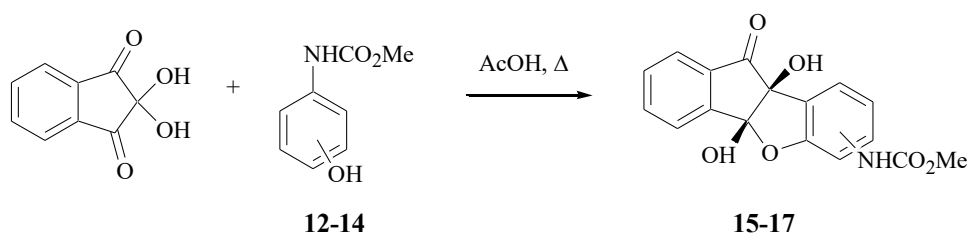
С целью изучения синтетических возможностей данного метода синтеза и расширения ряда соединений нами рассмотрена возможность введения в указанное превращение метил *N*-(пиридин-2-ил) карбамата (**7a**), метил *N*-(2-нитрофенил)карбамата (**7b**), 2-(морфолин-4-ил)этилфенилкарбамата (**8**) и 2-(пиридин-2-ил)этилфенилкарбамата (**9**).

Установлено, что карбаматы **7a,б** не вступают в реакцию с 2,2-дигидроксииндан-1,3-дионом, что, вероятно, объясняется электронодефицитным характером этих соединений. В то же время карбаматы **8,9** легко реагируют с образованием соответствующих 2,2-диарилзамещенных инденов **10,11** с выходами 87–89 % соответственно.

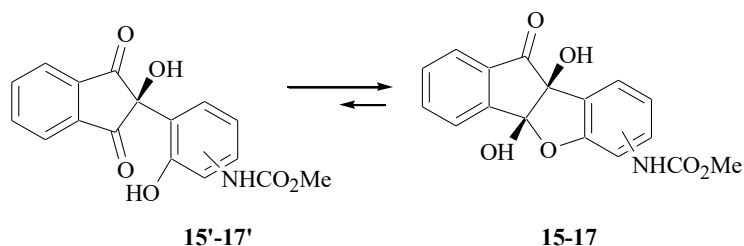


В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **10,11** в области 7.20–7.22 и 7.33–7.34 м.д. присутствуют дублетные сигналы восьми ароматических протонов двух фенилкарбаматных фрагментов.

Известно, что 2,2-дигидроксииндан-1,3-дион взаимодействует с фенолами с образованием производных бензофурана. Нами изучена конденсация гидроксизамещенных N-фенилкарбаматов **12-14** с нингидрином при кипячении в ледяной AcOH. Установлено, что реакция приводит к получению соответствующих бензофуранов **15-17** с выходами 63-65%.



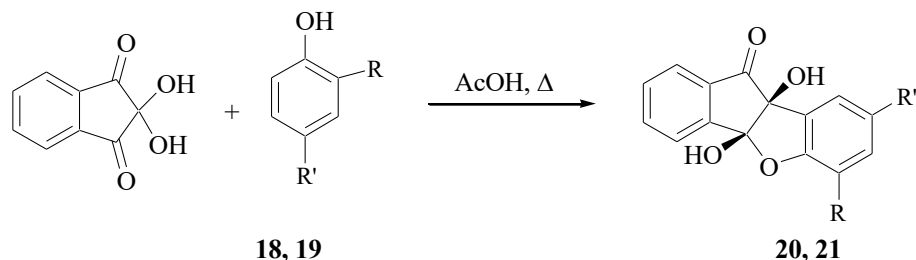
Структура соединений **15-17** подтверждена методами ИК и ЯМР <sup>1</sup>H, спектроскопии, а соединения **17** – дополнительно методом ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопии. Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединений **17** в CDCl<sub>3</sub> четыре протона нингидринового фрагмента проявляются в виде триплетного сигнала при 7.57 м.д., мультиплетного сигнала при 7.76–7.80 м.д., дублетного сигнала в области 8.01 м.д., а протоны двух гидроксильных групп проявляются в виде двух синглетных сигналов при 3.93 и 4.75 м.д. Согласно спектральным исследованиям в растворе между циклической формой бензофуранов **15-17** и их открытой формой **15'-17'** существует равновесие, которое сдвинуто в сторону циклической гемикетальной формы.



Действительно в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  инденобензофурана **17** присутствуют сигналы атомов углерода обеих форм.

Регионаправленное протекание реакции в *орто*-положение к фенольному гидроксилу у соединений **12,13** возможно объясняется эффектом сближения реакционных центров за счет образования межмолекулярной водородной связи между карбонильной группой нингидрина и фенольным гидроксильной группой в переходном состоянии.

С целью расширения ряда функционализированных производных индено[1,2-*b*]-бензофурана нами изучено взаимодействие нингидрина с 2-(1-адамантил)-4-метилфенолом (**18**) и диметил (4-гидроксибензол-1,3-диил)бискарбаматом (**19**) в ледяной  $\text{AcOH}$ . На основании изучения строения полученных продуктов методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии установлено, что реакция завершается образованием 6-(1-адамантил)-4*b*,9*b*-дигидрокси-8-метил-4*b*,9*b*-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*]-бензофуран-10-она (**20**) и метил *N*-{4*b*,9*b*-дигидрокси-6-[(метоксикарбонил)амино]-10-оксо-9*b*,10-дигидро-4*bH*-индено[1,2-*b*]бензофуран-8-ил}карбамата (**21**) с выходами 96% и 95% соответственно.



$\text{R}=1\text{-Ad}$ ,  $\text{R}'=\text{Me}$  (**18,19**);  $\text{R}=\text{R}'=\text{NHCO}_2\text{Me}$  (**20, 21**).

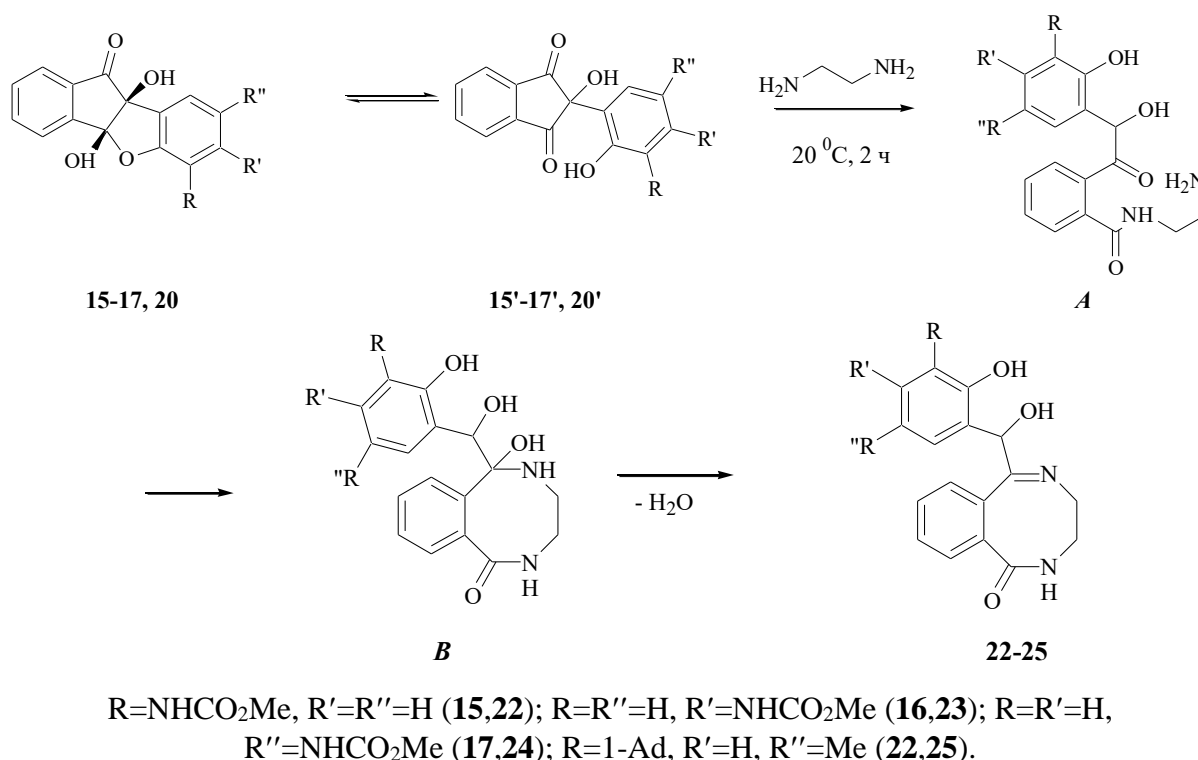
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **20**, наряду с протонами бензольных колец, присутствуют три синглетных сигнала пятнадцати протонов 1-адамантильного фрагмента ( $\delta$  1.83, 2.12, 2.17 м.д.), синглетный сигнал метильной группы ( $\delta$  2.32 м.д.), а также синглетные сигналы гидроксильных групп при 3.93 и 4.67 м.д.

## 2.2. Синтез новых поли(гетеро)циклических соединений на основе 1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инденов, замещенных по положению 2 и на основе бензофуранов.

Инденобензофураны представляют значительный интерес в качестве полупродуктов в синтезе разнообразных гетероциклических соединений, в частности, 2,5-бензодиазоцинов, обладающих биологической активностью

(седативной, антиконвульсантной, бактерицидной, транквилизаторной активностью).

Взаимодействием метил *N*-(4*b*,9*b*-дигидрокси-10-оксо-9*b*,10-дигидро-4*bH*-индено[1,2-*b*][1]бензофуран-6(7,8)-ил)карбаматов (**15-17**) и 6-(1-адамантил)-4*b*,9*b*-дигидрокси-8-метил-4*b*,9*b*-дигидро-10*H*-индено[1,2-*b*]-бензофуран-10-она (**20**) с 99% 1,2-диаминоэтаном получены соответствующие производные 2,5-бензодиазоцин-1(2*H*)-она **22-25** с выходами 80-85 %.

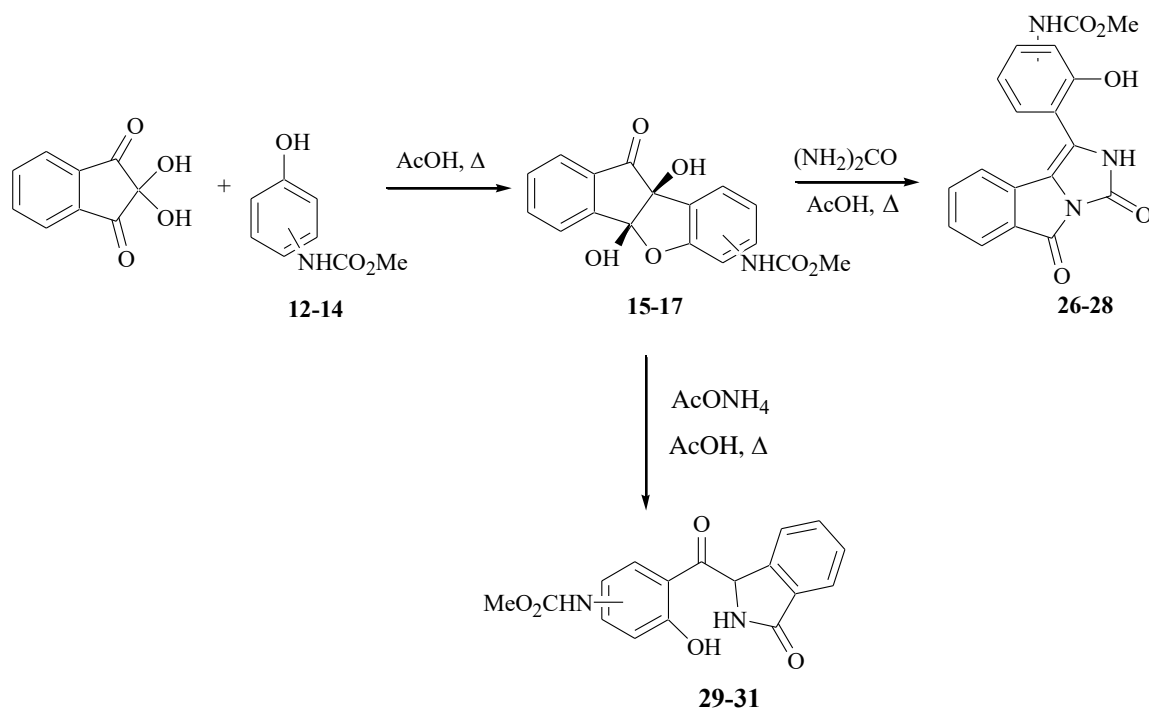


В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **22-25** четыре протона фрагмента  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  2,5-бензодиазоцинового цикла проявляются в виде двух мультиплетных сигналов в области 3.47 – 3.60 и 3.73 – 3.79 м.д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  замещенных 2,5-бензодиазоцинов **22-25** помимо сигналов других атомов углерода присутствуют сигналы атомов углерода  $\text{CH}_2$  групп ( $\delta$  39.9 – 40.1, 40.3 м.д.), группы  $\text{CH}-\text{OH}$  ( $\delta$  73.3 – 83.1 м.д.), а также группы  $\text{C}=\text{N}$  ( $\delta$  161.5 – 162.6 м.д.) и группы  $\text{C}=\text{O}$  ( $\delta$  171.3 – 176.1 м.д.).

Вероятный механизм реакции начинается с нуклеофильной атаки атомом азота этилендиамина атомом углерода карбонильной группы соединений **15-17,20**, которые находятся в таутомерном равновесии с открытой формой соединений **15'-17', 20'** с образованием амида **A**, который посредством внутримолекулярной нуклеофильной атаки аминогруппой по второй карбонильной группе превращается в интермедиат **B**. Последующая дегидратация промежуточного соединения **B** приводит к образованию в производных 2,5-бензодиазоцина (**22-25**) с восьмичленным циклом.

Дальнейшая функционализация производных бензофурана **15-17** нами осуществлялась с использованием карбамида и ацетата аммония. Процесс осуществляли *one-pot* без выделения соединений **15-17**, которые образуются при кипячении 2,2-дигидроксииндан-1,3-диона с фенолами **12-14** в ледяной уксусной кислоте с последующим добавлением карбамида или ацетата аммония.

Изучение строения продуктов реакции методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии позволило сделать вывод, что реакции приводят к получению метил *N*-[3(4,3)-(3,5-диоксо-2,5-дигидро-3*H*-имидазо[5,1-*a*]изоиндол-1-ил)-2(3,4)-гидроксифенил]карбаматов (**26-28**) с выходами 67–72% и соответствующих изоиндолов **29-31** с выходом 88-90%.



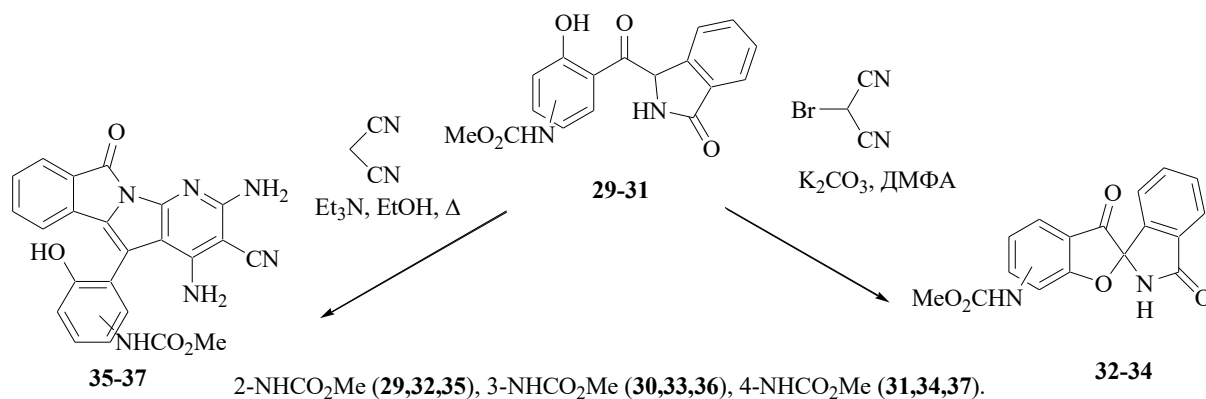
2-NHCO<sub>2</sub>Me (**12,15,26,29**), 3-NHCO<sub>2</sub>Me (**13,16, 27,30**), 4-NHCO<sub>2</sub>Me (**14,17,28,31**)

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **26-28** протоны NH группы имидазольного фрагмента проявляются в виде уширенного синглетного сигнала в более слабом поле ( $\delta$  10.64–10.65 м.д.) по сравнению с протонами NH карбаматной группы ( $\delta$  9.75 – 9.76 м.д.). В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  наряду с сигналами атомов углерода бензольных колец и карбаматной группы присутствуют сигналы двух карбониллов в области 152.31 и 157.62 м.д., а также сигнал атома  $\text{C}^1$  имидазольного фрагмента при 111.64 м.д.

В спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР изоиндолов **29-31** наряду с сигналами атомов углерода бензольных колец и карбаматной группы присутствует сигнал при  $\delta$  60.3 м.д. атома  $\text{C}^2$  изоиндола и сигнал при  $\delta$  171.2 м.д. карбонильной группы изоиндольного цикла.

Изоиндолы **29-31** далее введены в реакцию с моноброммалонитрилом в ДМФА в присутствии карбоната калия и

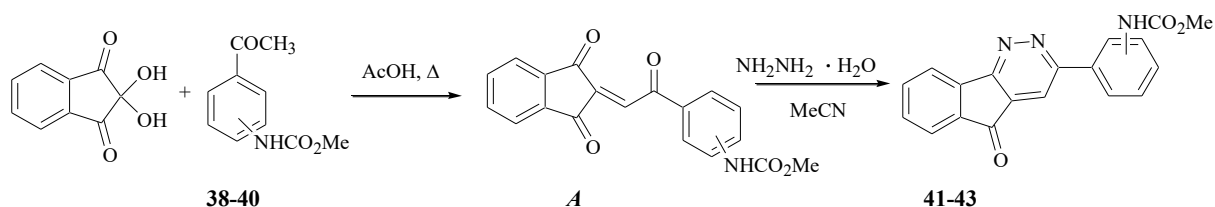
малонитрилом в этаноле в присутствии Et<sub>3</sub>N, при этом были получены соответствующие спиробензофуранизоиндолины **32-34** с выходами 75-76% и 2,4-диамино-5-арил-10-оксо-10H-1,10a-диазаиндено[2,1-a]инден-3-карбонитрилы (**35-37**) с выходами 70-72%.



В спектрах <sup>13</sup>C ЯМР соединений **32-34** сигнал sp<sup>3</sup> гибридного спиратома находится в области 95.4 м.д.

Предложены вероятные поэтапные схемы образования соединений **26-28**, **32-37**.

Продолжая исследование в этом направлении нами изучена *one-pot* реакция 2,2-дигидроксииндан-1,3-диона с ацетилзамещенными метил N-фенилкарбамата **38-40** при кипячении в ледяной AcOH с последующим добавлением гидразингидрата в MeCN. Установлено, что продуктами реакции являются соответствующие индено[1,2-с]пиридазины **41-43** с выходом 85-89%.

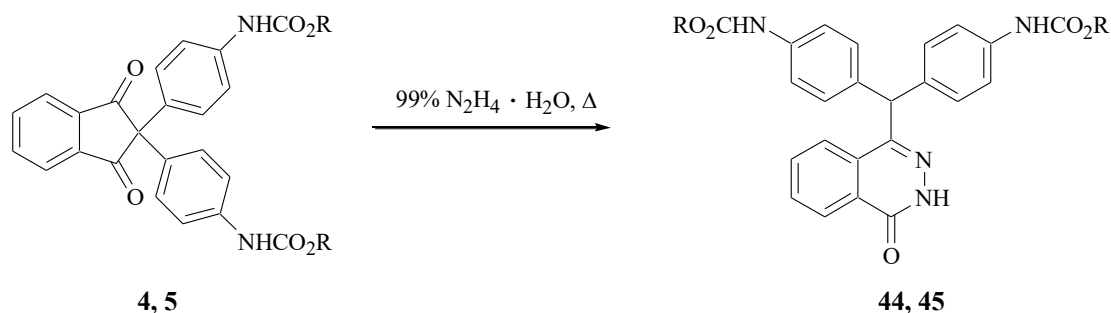


2-NHCO<sub>2</sub>Me (**38,41**), 3-NHCO<sub>2</sub>Me (**39,42**), 4-NHCO<sub>2</sub>Me (**40,43**).

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединений **40-43** наряду с сигналами протонов инденового и фенилкарбаматного фрагментов имеется синглетный сигнал протона H<sup>4</sup> пиридазинового цикла в области 8.23–8.35 м.д., что согласуется с положением этого сигнала в других индено[1,2-с]пиридазинах. Реакция, вероятно, протекает через стадию альдольно-кетоновой конденсации с образованием *in situ* халкона А, вступающего далее в реакцию гетероциклизации с гидразином с получением соединений **41–43**.

1,3-Диоксо-2,3-дигидро-1H-индены, замещенные по положению 2 фенилкарбаматными фрагментами также представляют значительный интерес для последующих гетероциклизаций.

Нами изучена конденсация соединений **4,5** с гидразингидратом при кипячении в течение 15 мин, которая приводит к получению фталазионов **44,45** (выход 60-62%).



R=Me (**4, 44**); Et (**5, 45**).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  фталазионов **44,45** протон СН группы проявляется в виде синглетного сигнала в области 5.89–5.90 м.д., а протон NH группы фталазинового ядра находится в более слабом поле ( $\delta$  10.80 м.д.) по сравнению с протоном NH группы карбаматной группировки ( $\delta$  9.85–9.87 м.д.). Предложен вероятный механизм превращения.

### 2.3. Синтез новых полициклических соединений с карбаматной функцией на основе 2-гидрокси-2,2-бииндан-1,1',3,3'-тетрона.

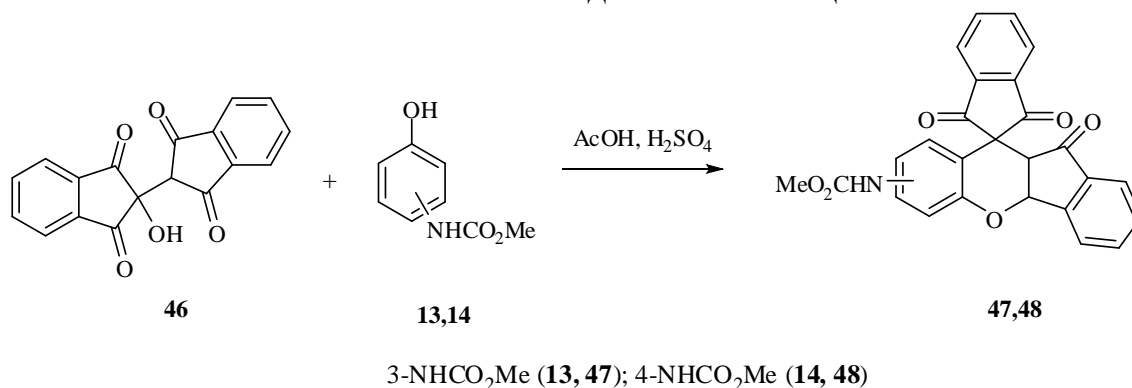
Как отмечалось выше, нингидрин и его производные являются привилегированными структурами в органическом синтезе и широко используются для конструирования разнообразных линейно связанных, конденсированных и спирочлененных гетероциклических соединений. 2-Гидрокси-2,2'-бииндан-1,1',3,3'-тетрон (**46**), получаемый конденсацией нингидрина с 1,3-индандионом, относится к числу таких структур.

Нами рассмотрена возможность осуществления конденсации 2-гидрокси-2,2'-бииндан-1,1',3,3'-тетрона (**46**) с метил *N*-(3(4)-гидроксифенил)карбаматами (**13,14**) в ледяной АсОН при комнатной температуре в присутствии в качестве катализатора концентрированной серной кислоты.

Методом тонкослойного хроматографического анализа найдено, что оптимальной продолжительностью процесса конденсации является 5 – 5.5 ч, при которой достигаются максимальные выходы (74–76%) образующихся в ходе реакции метил 1,3,11'-триоксо-1,3,10а',11'-тетрагидро-4b'Н-спиро[инден-2,10'-индено[1,2-*b*]хромен]-7'(8')-илкарбаматов (**47,48**).

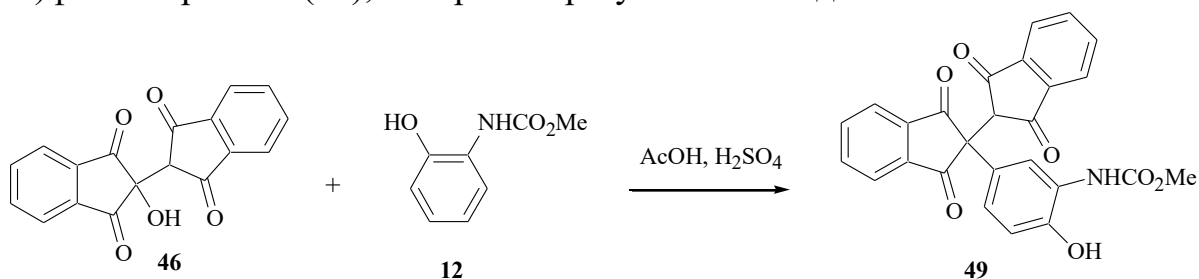
В ИК спектрах соединений **47,48** присутствует полоса поглощения NH группы при  $3330 \text{ см}^{-1}$ , но отсутствуют полосы поглощения фенольного и спиртового гидроксильных групп. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **47,48** наряду с сигналами других атомов водорода присутствуют дублетные сигналы

атомов водорода при третичных атомах углерода в области 4.20 и 6.18 м.д. и константами спин-спинового взаимодействия 6.9 Гц.



В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения **47** помимо атомов углерода бензольных колец, карбонильных групп и карбаматной группировки присутствует сигнал спиратома при 63.56 м.д.

В то же время при вовлечении в это превращение метил *N*-(2-гидроксифенил)карбамата (**12**) продуктом реакции оказывается метил 2-гидрокси-5-(1,1',3,3'-тетраоксо-2,2',3,3'-тетрагидро-1H,1'H-2,2'-биинден-2-ил)фенилкарбамат (**49**), который образуется с выходом 72%.

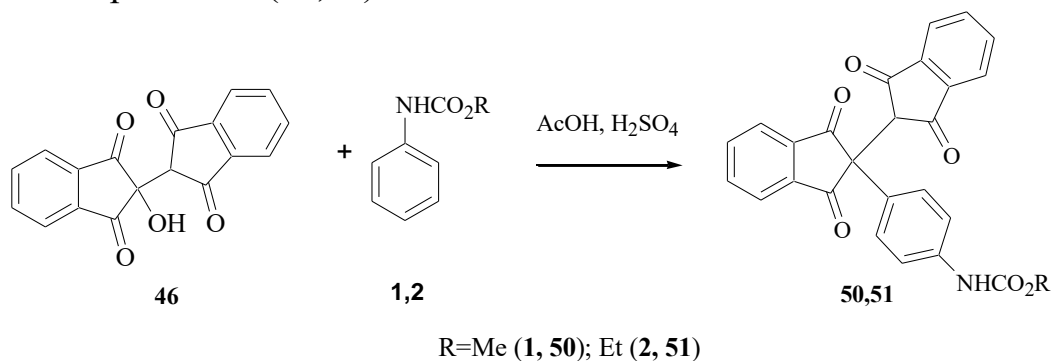


В ИК спектре соединения **49** наряду с полосой поглощения при 3340 см<sup>-1</sup>, обусловленной валентными колебаниями группы NH, присутствует полоса поглощения в области 3130 см<sup>-1</sup>, связанная с валентными колебаниями фенольного гидроксила. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **49** также наряду с сигналами других атомов водорода имеются уширенные синглетные сигналы при 8.58 и 9.65 м.д., обусловленные протонами соответственно NH и OH группы. Такой результат реакции, вероятно, обусловлен стерическим фактором карбаматной группировки, находящейся в *орто*-положении к фенольному гидроксилу, что препятствует дальнейшей гетероциклизации в соответствующее производное хрома.

С целью получения новых функционализированных полициклических соединений с карбаматной функцией нами изучена возможность конденсации 2-гидрокси-2,2'-бииндан-1,1',3,3'-тетрона (**46**) с метил (этил) *N*-фенилкарбаматами (**1,2**).

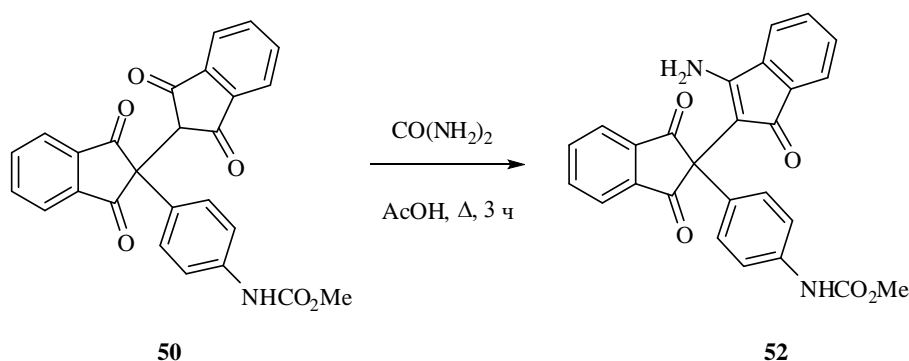
Найдено, что реакция происходит региоселективно в *пара*-положение к карбаматной группе и приводит к получению метил (этил) 4-

(1,1',3,3'-тетраоксо-2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-2,2'-биинден-2-ил)фенилкарбаматов (**50,51**) с выходом 64–65%.



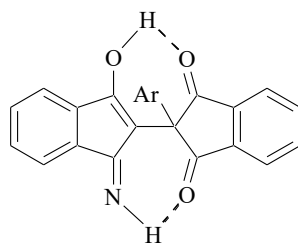
Конденсация по *para*-положению бензольного кольца ароматического карбамата (**1,2**) подтверждается данными спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , в котором протоны этого кольца проявляются в виде двух дублетных сигналов в области 7.28 и 7.53 м.д.

С целью дальнейшей функционализации метил 4-(1,1',3,3'-тетраоксо-2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-2,2'-биинден-2-ил)фенилкарбамата (**50**) изучено его взаимодействие с карбамидом. Установлено, что реакция завершается через 3 ч образованием метил 4-(3'-амино-1,1',3-триоксо-2,3-дигидро-1Н,1'Н-2,2'-биинден-2-ил)фенилкарбамата (**52**) с выходом 60%.

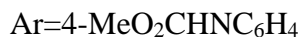


Строение енамина **52** подтверждено методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. В растворе ДМСО- $d_6$  соединение **52**, вероятно, существует в иминоинденольной форме **52'**, стабилизированной образованием двух внутримолекулярных водородных связей.

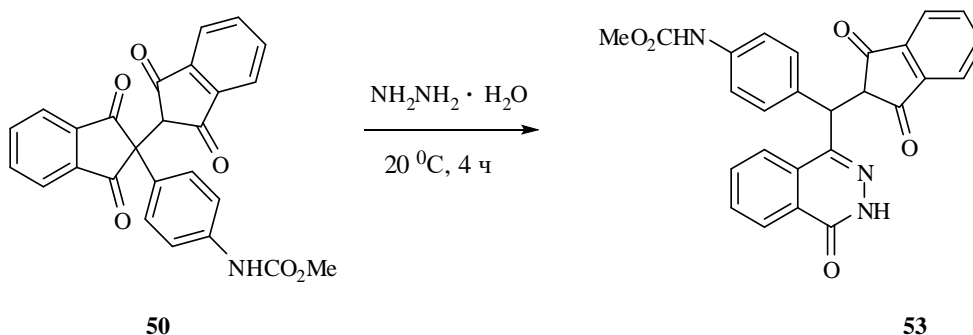
Действительно, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , записанном в ДМСО- $d_6$ , наряду с сигналами других протонов имеются уширенные синглетные сигналы ОН и NH группы при 8.21 и 5.42 м.д. В  $\text{CDCl}_3$  эти сигналы отсутствуют, но имеется уширенный синглетный сигнал  $\text{NH}_2$  группы при 5.10 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **52** наряду с сигналами атомов углерода бензольных колец присутствуют сигналы  $sp^3$ -гибридизированных атомов углерода – метоксигруппы ( $\delta$  52.7 м.д.),  $\text{C}^2$  индана ( $\delta$  61.1 м.д.), сигналы атомов углерода четырех карбонильных групп ( $\delta$  154.6, 187.5, 199.1, 199.6 м.д.), а также сигнал атома  $\text{C}^{3'}$  ( $\delta$  159.4 м.д.).



52'



Изучено взаимодействие метил 4-(1,1',3,3'-тетраоксо-2,2',3,3'-тетрагидро-1Н,1'Н-2,2'-биинден-2-ил)фенилкарбамата (**50**) с 99% гидразин-гидратом. Установлено, что реакция приводит к получению производного фталазинона **53** с выходом 65%.



50

53

В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н фталазинона **53** наряду с сигналами других атомов водорода присутствуют дублетные сигналы при 4.34 и 5.02 м.д. (*J* 3.8 Гц), обусловленные протонами при третичных атомах С<sup>1</sup> и С<sup>2</sup> соответственно.

#### 2.4. Синтез новых производных 5-ацетил-4-гидрокси-2Н-1,3-тиазин-2,6(3Н)-диона.

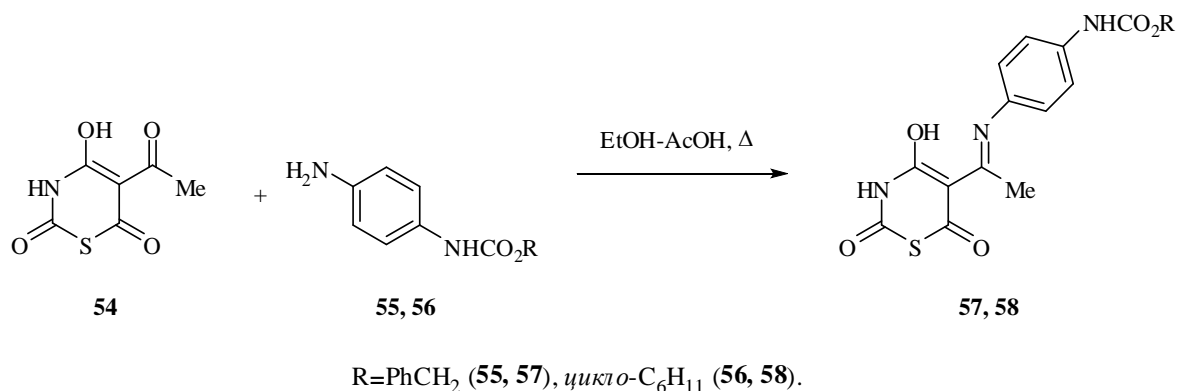
Ранее\* был разработан простой и эффективный способ получения 5-ацетил-4-гидрокси-2Н-1,3-тиазин-2,6(3Н)-диона (**54**) конденсацией малоновой кислоты, тиоцианата калия и уксусного ангидрида в ледяной уксусной кислоте, изучены его реакции с N-нуклеофилами и исследована биологическая активность полученных продуктов.

Среди иминотиазинов и замещенных 1,5-бенздиазепинов найдены вещества, обладающие противоопухолевой, противосудорожной и анальгезирующей активностью.

В этой связи синтез новых производных 5-ацетил-4-гидрокси-2Н-1,3-тиазин-2,6(3Н)-диона представляет значительный практический интерес.

\*Юсковец В.Н., Москвин А.В., Ивин Б.А. Новый метод синтеза 5-ацетил-1,3-тиазинов // *ЖОХ*. 2004. Т. 94. № 2. С. 346–348

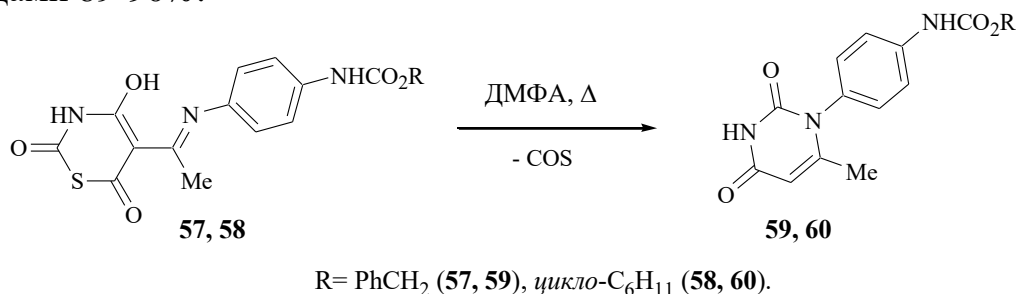
Нами изучены реакции конденсации тиазина **54** с бензил- и циклогексил N-(4-аминофенил)карбаматами (**55,56**) в этаноле в присутствии каталитического количества ледяной AcOH, осуществляя мониторинг за ходом реакции методом тонкослойной хроматографии. Установлено, что реакция завершается через 7 ч и приводит к образованию бензил (циклогексил) N-(4-[[*E*]-1-(4-гидрокси-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2*H*-1,3-тиазин-5-ил)этилиден]амино}фенил)карбаматов (**57,58**) с выходами 94-95%.



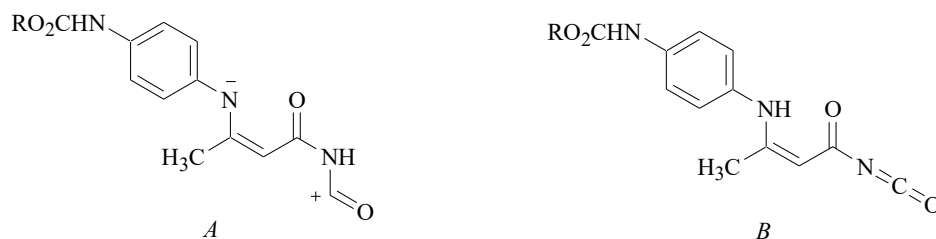
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H иминотиазинов **57,58** присутствуют синглетные сигналы протонов группы OH ( $\delta$  12.53–12.59 м.д.), группы NH ( $\delta$  11.52–11.54 м.д.), атомов водорода метильной группы ( $\delta$  1.95–1.96 м.д.), а также сигналы протонов алкоксикарбониламинофенильного заместителя у иминного атома азота. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **57,58** помимо сигналов атомов углерода алкоксикарбониламинофенильного фрагмента наблюдаются сигналы атома углерода группы C=N ( $\delta$  179.9 – 180.0 м.д.), атома C<sup>5</sup> ( $\delta$  98.5–98.6 м.д.), атомов углерода групп C=O тиазина ( $\delta$  173.5–173.7, 163.1–163.5 м.д.), а также атома C<sup>4</sup>, связанного с группой OH ( $\delta$  168.3–168.6 м.д.).

Известно, что иминотиазины при нагревании в диметилформамиде способны отщеплять COS с образованием 1-замещенных 6-метилурацилов.

Как и ожидалось, нагревание иминотиазинов **57,58** в диметилформамиде сопровождалось интенсивным выделением оксида-сульфида углерода и образованием бензил (циклогексил) N-{4-[6-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-1(2*H*)-пиримидинил]фенил}карбаматов (**59,60**) с выходами 89-90%.



Образование соединений **59,60**, вероятно, происходит в результате циклизации интермедиата *B*, образующегося, в свою очередь, из интермедиата *A*.

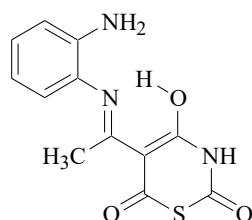


В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **59,60** помимо сигналов других протонов присутствуют синглетные сигналы протона NH группы пиримидинового кольца ( $\delta$  11.27 м.д.), протона при атоме  $\text{C}^5$  ( $\delta$  5.60–5.63 м.д.), а также метильной группы при атоме  $\text{C}^6$  ( $\delta$  1.76–1.77 м.д.). В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  этих соединений наблюдаются характерные сигналы атомов углерода  $\text{C}^5$  ( $\delta$  100.8–100.9 м.д.),  $\text{C}^2$  ( $\delta$  154.2–154.3 м.д.),  $\text{C}^4$  ( $\delta$  162.7–162.9 м.д.),  $\text{C}^6$  ( $\delta$  152.1–152.4 м.д.), а также метильной группы при атоме  $\text{C}^6$  ( $\delta$  20.5 м.д.).

Известно, что 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дион (**54**) вступает в реакцию трехкомпонентной конденсации с 1,2-фенилендиамином и альдегидами или кетонами в присутствии каталитического количества трифторуксусной кислоты при нагревании в 2-пропанол с образованием замещенных 1,5-бензодиазепинов. В качестве альдегидов были использованы насыщенные и ненасыщенные алифатические, ароматические и гетероциклические альдегиды. Из кетонов в данное превращение были введены только ацетон и циклогексанон.

С целью получения других замещенных 1,5-бензодиазепинов и изучения границ применения данной реакции нами изучена трехкомпонентная конденсация 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диола (**57**) с 1,2-фенилендиамином и кетонами – ацетофеноном, метил *N*-(4-ацетилфенил)карбаматом (**40**), альдегидами - 5-(4-бром(нитро)фенил)-2-фуранкарбальдегидами (**61,62**) в 2-пропанол в присутствии  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ .

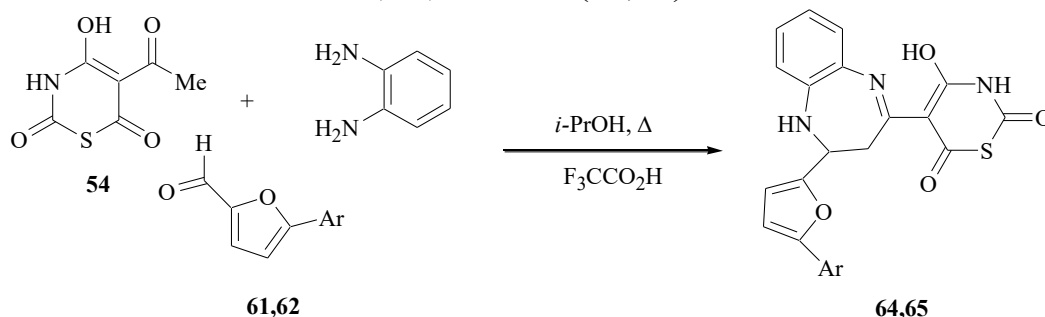
Установлено, что в случае применения ацетофенонов реакция останавливается на стадии образования иминотиазина **63**, образующегося с выходом 96%.



63

Такой результат реакции, вероятно, обусловлен значительными стерическими препятствиями карбонильной группы ацетофенонов по сравнению с альдегидами и алифатическими кетонами.

В то же время трехкомпонентная реакция тиазина **54**, 1,2-фенилендиамина и 5-(4-бром(нитро)фенил)-2-фуранкарбальдегидов (**61**, **62**) в аналогичных условиях приводит к получению 5-{2-[5-(4-бром(4-нитро)фенил)-2-фурил]-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-4-ил}-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дионов (**64,65**) с выходами 85-86%.



Ar-4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**61**, **64**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**62**, **65**)

Реакция, вероятно, протекает через образование 5-[(2-аминофенил)этанимидоил]-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона (**63**), который далее вступает в конденсацию с 5-арилфуран-2-карбальдегидами **61,62** с образованием продуктов реакции **64,65**.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H 5-{2-[5-(4-бромфенил)-2-фурил]-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-4-ил}-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона (**64**) отсутствует характерный для исходного тиазина **54** синглетный сигнал ацетильной группы при 2.38 м.д. Помимо сигналов десяти протонов бензольного кольца и 5-(4-бромфенил)-фуран-2-ильного заместителя при атоме С<sup>2</sup> бензодиазепинового цикла имеются дублеты дублетов АВХ системы бензодиазепинового цикла при 2.98, 3.75, 5.15 м.д., а также синглетные сигналы протонов ОН и NH групп тиазинового кольца и NH группы бензодиазепина соответственно при 13.83, 11.82 и 6.25 м.д. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **64,65** наряду с сигналами атомов углерода заместителя при С<sup>2</sup> и бензольного кольца присутствуют сигналы с δ 34.9–35.1, 64.5–66.0, 181.3 м.д., обусловленные соответственно атомами углерода С<sup>3</sup>, С<sup>2</sup> и С<sup>4</sup> бензодиазепина, а также сигналы (δ 169.7, 162.7 м.д.) атомов углерода карбонильных групп (С<sup>2'</sup>, С<sup>6'</sup>) и сигналы (δ 97.2, 167.7–167.8 м.д.) атомов углерода С<sup>5'</sup>, С<sup>4'</sup> тиазинового кольца.

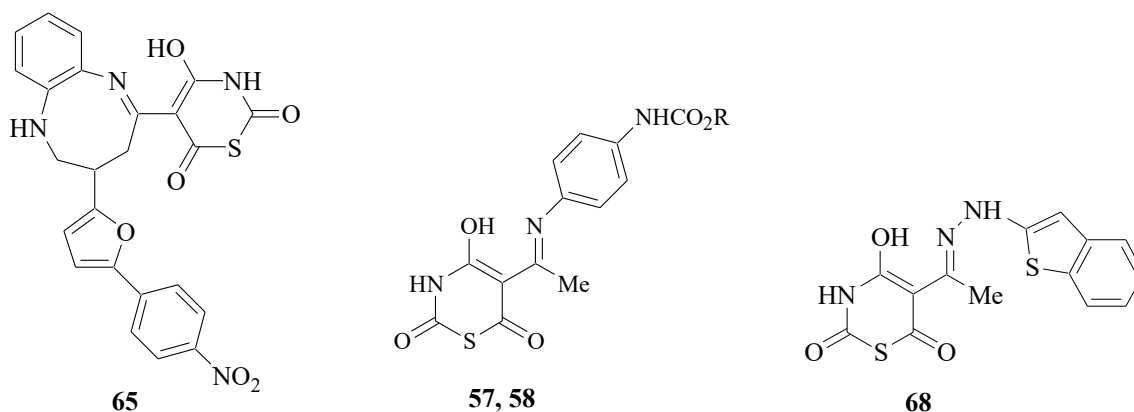


## 2.5. Изучение противомикробной активности синтезированных соединений.

Осуществлен<sup>1</sup> первичный скрининг на антимикробную активность полученных соединений. Сочетание в структуре молекулы нескольких фармакофорных фрагментов, обладающих различным механизмом противомикробного действия, увеличивает вероятность возникновения внутримолекулярного синергического эффекта их антимикробной активности. В качестве таких фармакофоров могут рассматриваться производные оснований Шиффа, триазенов, гидразидов, гидразонов, карбаматов. Ранее было установлено, что присутствие в структуре соединения гидразинкарбоксамидной группы в сочетании с другими фармакофорами наряду с антибактериальной активностью (в том числе противотуберкулезной) обеспечивает проявление соединениями и других видов активности (антигликирующей, антиоксидантной, противосудорожной, противоопухолевой). В работе приводятся результаты исследований антимикробной активности новых производных нингидрина и 5-ацетил-4-гидрокси-1,3-тиазин-2,6-диона.

Хорошо известно, что основания Шиффа и триазены проявляют разнообразные виды фармакологической активности, включая антимикробную активность. Синтез новых иминосоединений и триазенов, изучение их биологической активности представляет актуальную задачу медицинской химии.

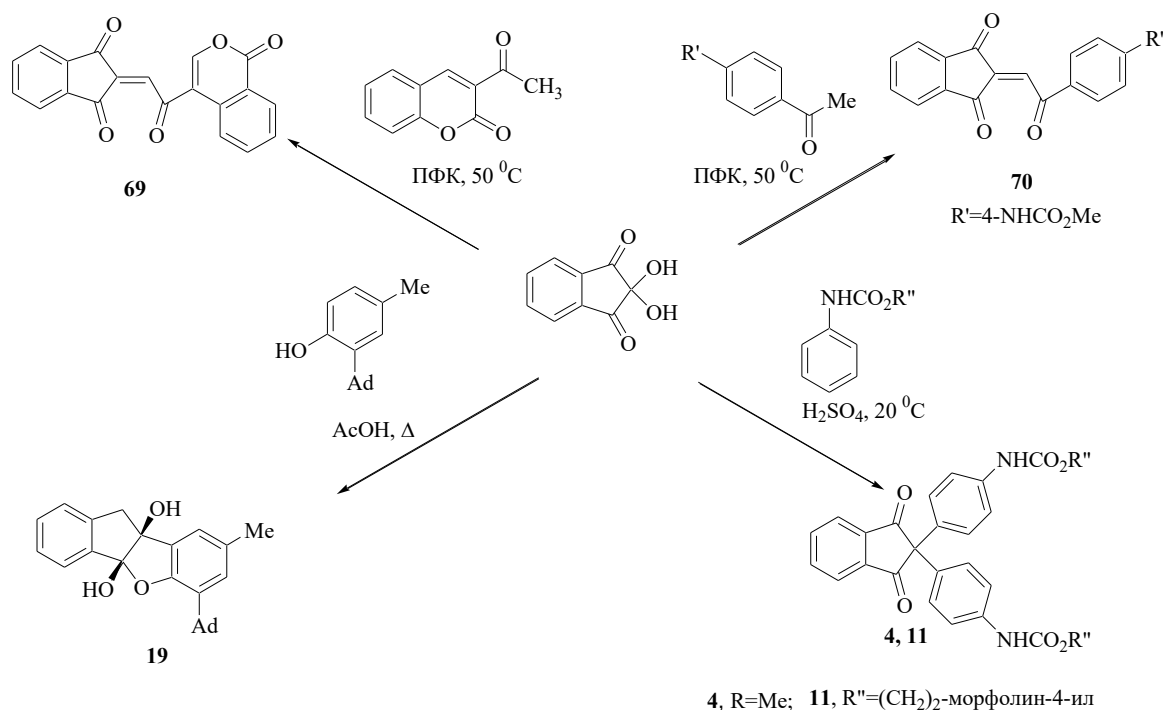
В качестве объектов исследования были выбраны продукт трехкомпонентной реакции **65**, фталазины **44,45** основания Шиффа **57,58,68**, полученные конденсацией конденсацией 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона (**54**) с бензил(циклогексил) *N*-фенилкарбаматами (**55,56**) и 2-гидразинобензтиазолом.



Халконы с инденовым фрагментом **69,70** получали конденсацией нингидрина с 3-ацетилкумарином и метил *N*-(4-ацетилфенил)карбаматом в

<sup>1</sup> Изучение противомикробной активности было осуществлено в НИИ по изучению лепры Минздрава РФ (г. Астрахань).

присутствии 98% полифосфорной кислоты (ПФК) при 50 °С в течение трех часов.



Исследование проводили в отношении представителей условно-патогенной микрофлоры: *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из нейротрофических язв больных лепрой. Найдено, что наибольшей антибактериальной активностью в отношении культуры *Staphylococcus aureus* обладают производные халкона, бензофурана, иминов и индена (МИК 0.56 – 3.5 мкг/мл), а в отношении *Pseudomonas aeruginosa* обладают имины (МИК 0.25 – 2.69 мкг/мл), 2,2-дизамещенный инден с мофолинильным фрагментом (МИК 0.63 мкг/мл, МБК 24 мкг/мл).

## Выводы

1. Разработаны способы получения новых поли(гетеро)циклических соединений с инденовым, биинденовым, бензофурановым, 2,5-бензодиазоциновым, 4-оксо-3,4-дигидро-1-фталазиновым, спиро[инден-2,10'-индено[1,2-*b*]хроменовым, имидазо[5,1-*a*]изоиндольным, индено[1,2-*c*]пиридазиновым, 1,3-тиазиновым фрагментами, а также гибридных 1,5-бензодиазепинов.

2. Впервые найдено, что нингидрин вступает в конденсацию с алкил N-арилкарбаматами в концентрированной серной кислоте с образованием 2,2-диарилзамещенных инденов, выявлены условия и закономерности протекания реакций в зависимости от природы алкоксильного заместителя в карбаматной группировке.

3. Установлено, что взаимодействие фенолов с карбаматной функцией с нингидрином протекает региоселективно с образованием инденобензофуранов, которые в растворах находятся в равновесии с их открытой формой, сдвинутым в сторону циклической гемикетальной формы.

4. Впервые получены иминотиазины и халконы конденсацией 5-ацетил-4-гидрокси-2Н-1,3-тиазин-2,6(3Н)-диона соответственно с бензил(циклогексил) N-(4-аминофенил)карбаматами и 5-(4-бромфенил)- и 5-(4-нитрофенил)-2-фуранкарбальдегидами.

5. Установлено, что иминотиазины при нагревании в диметилформамиде превращаются в 1-замещенные фенилкарбаматным фрагментом б-метилурацилы с хорошим выходом.

5. Трехкомпонентной реакцией 5-ацетил-4-гидрокси-2Н-1,3-тиазин-2,6(3Н)-диона, 1,2-фенилендиамина и 5-(4-бром(нитро)фенил)-2-фуранкарбальдегидов получены новые фуранобенздиазепин-1,3-тиазиновые гибриды.

6. Найдено, что наибольшей антибактериальной активностью в отношении культуры *Staphylococcus aureus* обладают производные халкона, бензофурана, иминов и индена (МИК 0.56 – 3.5 мкг/мл), а в отношении *Pseudomonas aeruginosa* обладают имины (МИК 0.25 – 2.69 мкг/мл), 2,2-диарилзамещенный инден с морфолинильным фрагментом (МИК 0.63 мкг/мл, МБК 24 мкг/мл).

### **Список основных работ, опубликованных автором по теме диссертации**

#### ***Статьи:***

1. Великородов А.В., Зухайраева А.С., Чабаква А.К., Ковалев В.Б. Синтез новых функционально замещенных арил- и гетарилкарбаматов на основе нингидрина // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 10. – С. 1497–1502. – DOI: 10.7868/S0514749218100126
2. Великородов А.В., Зухайраева А.С., Осипова В.П., Половинкина М.А. Синтез новых производных 5-ацетил-4-гидрокси-2Н-1,3-тиазин-2,6(3Н)-диона // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 12. – С. 1895–1901. – DOI: 10.1134/S0514749219120127
3. Великородов А.В., Зухайраева А.С., Носачев С.Б., Марков Н.С. Синтез новых полициклических соединений с карбаматной функцией на основе 2-гидрокси-2,2'-бииндан-1,1',3,3'-тетрона // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 2. – С. 180–185. – DOI: 10.1134/S0514749219010022
4. Великородов А.В., Степкина Н.Н., Осипова В.П., Зухайраева А.С., Шустова Е.А. Синтез новых функционально замещенных индена, бензофурана и 2,5-бензодиазопин-1(2Н)-она // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – № 4. – С. 562–570. – DOI: 10.31857/S051474922104011X
5. Храпова А.В., Сароянц Л.В., Юшин М. Ю., Зухайраева А.С., Великородов А.В. Перспективы применения фармакологически активных соединений для создания антимикробных препаратов // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. Т. 55. – № 10. – С. 48–54. – DOI 10.30906/0023-1134-2021-55-10-48-54
6. Зухайраева А.С., Великородов А.В., Сароянц Л.В., Юшин М.Ю., Луценко А.В., Шустова Е.А. Синтез и антимикробное действие в отношении *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* производных нингидрина, изатина, 5-ацетил-4-гидрокси-1,3-тиазин-2,6-диона // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56. – № 5. – С. 24–28. – DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-5-24-28

**Тезисы докладов:**

1. Stepkina N.N., Zukhairaeva A.S., Velikorodov A.V. Functionalization of methyl N-{4-[(E)-3-(2-(4)-hydroxyphenyl)-2propenoyl]phenyl}carbamates and thiosemicarbazone of methyl N-4{[3-(4-methoxyphenyl)prop-2-enoyl]phenyl}carbamate // Сб. тез. докл. X Междунар. конф. молодых учёных по химии «МЕНДЕЛЕЕВ-2017» II школы-конф. «Направленный дизайн веществ и материалов с заданными свойствами». – Санкт-Петербург. – 2017. – С. 237.
2. Шустова Е.А., Степкина Н.Н., Зухайраева А.С. Синтез новых функционально замещенных арил- и гетарилкарбаматов как потенциальных пролекарств // Актуальные проблемы естественнонаучной подготовки педагогов: сборник материалов VII межрегиональной научно-практической конференции с междунар. участием (г. Астрахань, 15–17 ноября 2016 г.). – С. 91-93.
3. Зухайраева А.С., Шиманова О. One-pot синтез изоиндолоимидазолов с карбаматной функцией // Тез. Докл. I Всерос. научной конф. «Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии». – Астрахань: Изд-ль: Сорокин Роман Васильевич. – 2017. – С. 77-78.
4. Зухайраева А.С., Марков Н.С. Синтез новых азот- и кислородсодержащих соединений на основе 2,2-дигидрокси-1,3-индандиона// «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» III Всерос. молодежн. конф. (14 - 17 ноября 2018 г. Уфа). – Уфа: РИЦ БашГУ. – 2018. – с. 46-47.
5. Степкина Н.Н., Зухайраева А.С., Кутлалиева Э.Н. Синтез гибридных халконов конденсацией 5-арилфуран-2-карбальдегидов с 5-ацетил-4-гидрокси-2Н-1,3-тиазин-2,6(3Н)-дионом // Современные векторы устойчивого развития общества: роль химической науки и образования: Материалы II Всерос. научно-практической конф. с Междунар. участием, посвященной 150-летию со дня открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым. – Астрахань: ИД «Астраханский университет». – 2019. – С. 17-18.
6. Zukhairaeva A.S. Synthesis of uracils with phenylcarbamate fragment // Mendeleev 2019. XI International Conference on Chemistry for Young Scientists. Saint Petersburg State University, 2019. – С. 380.
7. Зухайраева А.С., Чабаква А.К., Ковалев В.Б. Синтез новых функционально замещенных гетероциклов с карбаматной функцией // Материалы XXI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Т.1. С.-Петербург: Российская академия наук. – 2019. – С.145.
8. Zukhairaeva A.S., Kutlalieva E.N. Synthesis of new 2,2-diaryl 1,3-indandiones with carbamate function // Markovnikov Congress on Organic Chemistry MC150. Москва – Казань: Московский государственный университет. – 2019. – С. 267.
9. Зухайраева А.С., Марков Н.С. Синтез новых функционально замещенных арил- и гетарилкарбаматов на основе 2-гидрокси -2,2'-бииндан -1,1',3,3'- тетрона // Материалы Междунар. научной конф. «Полифункциональные химические материалы и технологии». Под ред. Ю.Г. Слижова. - Томск 22 – 25 мая 2019 г. Томск: Изд-во Томск. гос. ун-та. – Т. 1. – С. 170-172.
10. Зухайраева А.С., Нургалиева И.Р., Акмаев Э.Р. Синтез новых метил N-{2(3,4)-гидрокси-4-[гидрокси(6-оксо-3,4,5-тетрагидро-2,5-бензодиазоцин-1-ил)метил]фенил}карбаматов // Тез. XI Междунар. конф. «Актуальные проблемы науки, производства и химического образования». – Астрахань: ИД «Астраханский университет». – 2020. – С. 14-16.
11. Зухайраева А.С. Синтез новых функциональных производных спиро [индено[1,2-b]хиноксалин-11,2'-пирролидинов] // Межвузовский сборник научных трудов XIV Всерос. конф. молодых ученых с междунар. участием "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» под ред. проф. О.В. Федотовой. – Саратов: Саратовский источник. – 2020. – С. 42-43.
12. Осипова В.П., Зухайраева А.С., Носачев С.Б., Ковалев В.Б., Кутлалиева Э.Н. Синтез новых полигетероциклических соединений с бензофурановым и бензодиазоциновым фрагментами // Тезисы II Всерос. научно-практической конф. с Международ. участием «Современные векторы устойчивого развития общества: роль химии, смежных наук и образования».- Астрахань: Издатель: Сорокин Роман Васильевич. – 2020. – С. 38-41.
13. Марков Н.С., Зухайраева А.С., Осипова В.П., Степкина Н.Н. Синтез новых производных 2,5-бензодиазоцин-1(2Н)-она // Тезисы докладов I Школы молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации», Москва: РХТУ им. Д.И. Менделеева. – 2021. – С. 82.