

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

На правах рукописи



Перевощикова Анна Николаевна

**ПЕРЕГРУППИРОВКА ВАГНЕРА-МЕЕРВЕЙНА
В СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ
ПО РЕАКЦИИ РИТТЕРА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург – 2021

Работа выполнена в Институте технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиале Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
Шкляев Юрий Владимирович

Официальные оппоненты: **Сосновских Вячеслав Яковлевич**,
доктор химических наук, профессор,
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», заведующий кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений Института естественных наук и математики;
Фисюк Александр Семенович,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского», заведующий кафедрой органической химии;
Гейн Владимир Леонидович,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей и органической химии.

Защита диссертации состоится 21 июня 2021 года в 14-00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 02.02.20 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=2226>.

Автореферат разослан «____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета  Пospelова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. 3,3,4,4-тетраалкилзамещенные производные 3,4-дигидроизохинолина до последнего времени являлись наименее изученными соединениями изохинолина. Первое сообщение о синтезе и гипотензивной активности указанных соединений появилось только в 1971 г. и получение целевых продуктов было весьма сложным. В 2000-х годах появился ряд патентов на получение 3,3,4,4-тетраалкилзамещенных производных 3,4-дигидроизохинолина, обладающих широким спектром биологической активности, в которых образование дигидропиридинового кольца происходило за счет внутримолекулярного замыкания соответствующих изоцианатов под действием хлорида алюминия.

Учитывая малую разработанность темы в литературе, а также потенциальную биологическую активность 3,3,4,4-тетраалкилзамещенных производных 3,4-дигидроизохинолина, исследование реакций, приводящих к целевым продуктам, является актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования. В последние годы синтезу изохинолинов и их производных уделялось большое внимание. Наиболее изученные примеры относятся к получению ароматических производных, включая фенантридины и бензо[*f,g,h*]изохинолины, а также 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины. Хорошо представлены в литературе данные по получению 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов и их производных.

Синтезу 1-замещенных 3,3,4,4-тетраалкил-3,4-дигидроизохинолинов до последнего времени внимания практически не уделялось. Наряду с 3,3,4,4-тетраалкилзамещенными-3,4-дигидроизохинолинами большой интерес представляют аннелированные по положениям 3 и 4 производные 3,4-дигидроизохинолина. Известно, что алкалоиды, содержащие циклоалкильный аннелированный фрагмент, например нарциклазины, кринаны, эритринаны и т.п. природные соединения, широко исследуются в области разработки новых лекарственных средств.

Цель работы состояла в изучении поведения 3,3-диалкил-2-арилбутан-2-олов и 1-арил-1-циклоалкилэтанолов в реакции Риттера с учетом характера карбинолов, заместителей в ароматической части карбинола и строения нитрила. В рамках указанной проблемы решались следующие **задачи**: расширение ряда исходных карбинолов путем введения различных заместителей в ароматическое кольцо карбинола и использование карбинолов с алициклическими фрагментами; исследование продуктов реакции полученных соединений с алифатическими и ароматическими нитрилами; установление структуры синтезированных гетероциклов и изучение регионаправленности реакции.

Научная новизна и теоретическая значимость работы:

1. Показано, что 3,3-диалкил-2-арилбутан-2-олы в условиях реакции Риттера претерпевают перегруппировку Вагнера-Меервейна с

последующим взаимодействием с нитрилами и образованием 3,3,4,4-тетраалкилзамещенных производных 3,4-дигидроизохинолина.

2. Установлено, что наличие только одной метокси-группы в качестве заместителя в ароматической части молекул 3,3-диалкил-2-арилбутан-2-олов и 1-арил-1-(1-метилциклоалкил)этанолов приводит к образованию производных исключительно 3,4-дигидроизохинолина.
3. Найдено, что перегруппировка Вагнера-Меервейна в 1-(1-метилциклогексил)-1-(4-метоксифенил)этаноле протекает исключительно с миграцией метильной группы.
4. Выявлено, что перегруппировка Вагнера-Меервейна в 1-(1-метилциклопентил)-1-(4-метоксифенил)этаноле протекает с расширением цикlopentанового кольца и приводит к образованию производных 4a,10b-диметил-9-метокси-6-R-1,2,3,4,4a,10b-гексагидрофенантридина.
5. Найдено, что 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанол при реакции с нитрилами образует в основном 2'-R-замещенные 6a'-метил-4',5',6',6a'-тетрагидро-3a'*H*-спиро[циклогекса[2,5]диен-1,3'-циклопента[*b*]пиррол]-4-оны.
6. Впервые установлено, что 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанол и 1,2-диметокси-4-(1-циклобутилиденэтил)бензол в условиях реакции Риттера два раза претерпевают перегруппировку Вагнера-Меервейна.

Практическая значимость. Разработаны простые в реализации методы синтеза 3,3,4,4-тетраалкил-3,4-дигидроизохинолинов, спироциклогексадиенонов, частично гидрированных фенантридинов и амидов на основе доступного сырья, некоторые из которых могут быть перспективны для создания новых фунгицидов и лекарственных средств, в частности, противомаларийных. Установлены основные закономерности регионаправленности реакций в зависимости от природы нитрила, характера и заместителей в ароматической части карбинола, что открывает новые более простые способы получения физиологически активных соединений, в том числе описанных в патентах Pat. US 6,870,055 B2, 22.03.2005; Pat. US 6,956,033 B2, 18.10.2005; Pat. US 7,378,428 B2, 27.05.2008.

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационной работы для установления структуры синтезированных соединений использованы современные инструментальные методы исследования: спектроскопия ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ. Контроль

и оптимизацию условий протекания реакций проводили с помощью методов тонкослойной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР ^1H .

Объекты исследования. 3,3-диалкил-2-арилбутан-2-олы и 1-арил-1-циклоалкилэтанола с метильными и метокси-заместителями в арильном кольце.

Достоверность полученных результатов. Строение и чистота полученных соединений были надежно доказаны современными методами ^1H , ^{13}C , ЯМР и ИК спектроскопии, а также результатами элементного анализа, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Работа была выполнена с использованием оборудования ЦКП «Исследования материалов и вещества» ПФИЦ УрО РАН, а также на современных приборах в ПГНИУ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез производных 3,3,4,4-тетраалкил-1-*R*-3,4-дигидроизохинолинов и 4,4-диалкил-3-спироциклогексан-1-*R*-3,4-дигидроизохинолинов.
2. Синтез производных 14-азадиспиро[4.1.5.2]тетрадека-8,11,13-триен-10-онов и 4',5',6',6a'-тетрагидро-3a'*H*-спиро[циклогекса[2,5]диен-1,3'-циклопента[*b*]пиррол]-4-онов.
3. Синтез производных 1,2,3,4,4a,10b-гексагидрофенантридинов и 2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]изохинолинов.
4. Перегруппировка Вагнера-Меервейна в синтезе азотсодержащих гетероциклов.

Личный вклад автора. Автор самостоятельно выполнил всю экспериментальную часть диссертации, вместе с научным руководителем сформулировал цель и задачи исследования, обсудил полученные научные результаты, написал статьи и тезисы докладов. Автором разработаны методы синтеза новых производных 3,4-дигидроизохинолина, установлена структура полученных соединений, сформулированы выводы по диссертации.

Апробация работы. Полученные результаты представлены диссертантом на конференциях регионального, всероссийского и международного уровня, в том числе на VI и VII Всероссийских конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев 2012» (С.-Петербург, 2012, 2013), III Научной конференции армянского химического общества (с международным участием) «Успехи в области органической и фармацевтической химии» (Ереван, 2012), II и III Всероссийских научных конференциях «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012, 2014), III, IV, V Международных конференциях «Техническая химия. От теории к практике»

(Пермь, 2012, 2014, 2016), Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012), Третьей Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), Science, Technology and Higher Education (Вествуд, Канада, 2013), Кластере конференций Международная конференция «Modern Trends in Organic Chemistry» (Домбай, 2016), Всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета «Современные достижения химических наук» (Пермь, 2016), V Научной конференции армянского химического общества с международным участием «Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии» (Ереван, 2017), V Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.С. Шкляева «Енамины в органическом синтезе» (Пермь, 2017).

Работа выполнена в соответствии с планом работ ИТХ УрО РАН (номер госрегистрации 01201000533, а также программы Президиума РАН 2012-2014гг. (проект 12-П-03-1007), грантов РФФИ 11-03-00367-а и 16-33-00350-мол_а и научного проекта молодых ученых и аспирантов УрО РАН № 14-3-НП-146.

Публикации. Основное содержание исследования опубликовано в 20 научных работах, в том числе 5 научных статьях в рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований; из которых 4 статьи – в журналах, рецензируемых в международных базах Scopus и Web of Science, 15 тезисов докладов на научных конференциях.

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, посвященного методам синтеза гетероциклов по реакции Риттера, основных результатов исследования, экспериментальной части, выводов и списка использованной литературы, включающей 137 наименований. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и включает 9 рисунков, 5 таблиц и 2 приложения.

Благодарности. Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору Шкляеву Ю. В. за руководство, сотрудникам лаборатории синтеза активных реагентов «ИТХ УрО РАН» за помощь и советы в проведении экспериментов, к.х.н. Горбунову А. А. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь) за поддержку, консультации и ценные советы при выполнении данной работы, за съемку масс-спектров и за проведение расчетов полуэмпирическим методом PM3, к.х.н. Слепухину П. А. (Институт органического синтеза УрО РАН им. И. Я. Постовского, г. Екатеринбург) и к.х.н. Дмитриеву М. В. (Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, вед. инж. Майоровой О. А. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь) за проведение исследований спектроскопии ЯМР, д.х.н., профессору Шурову С. Н. (Пермский государственный национальный

исследовательский университет, г. Пермь) и к.х.н. Васянину А. Н. (Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь) за проведение квантово-химических расчетов по методу B3LYP/6-311 G(d), к.б.н. Ерошенко Д. В. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь) за проведение исследований цитотоксичности соединений и виртуальный скрининг путем молекулярного докинга, д.фарм.н., профессору Одеговой Т. Ф. (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь) за определение противомикробной активности ряда соединений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** раскрыта актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, показана научная новизна и практическая значимость работы. **Первая глава** представляет собой обзор литературных данных по синтезу различных гетероциклических систем в условиях реакции Риттера, рассматривается перегруппировка Вагнера-Меервейна. Показано, что перегруппировка Вагнера-Меервейна протекает в условиях реакции Риттера и приводит к получению производных 3,4-дигидроизохинолинов, спиропирролинов и других гетероциклических систем. Во **второй главе** обсуждается синтез азотсодержащих гетероциклов по реакции Риттера, структура полученных продуктов и возможные механизмы реакции, а также результаты испытаний на биологическую активность. Описания экспериментальных методик, физические и спектральные характеристики всех синтезированных соединений приводятся в **третьей главе**.

2.1 Синтез азотсодержащих гетероциклов из 3,3-диметил-2-фенилбутан-2-ола и нитрилов

Ранее было обнаружено, что в случае взаимодействия 3,3-диметил-2-фенилбутан-2-ола **1** с бензонитрилом при катализе концентрированной H_2SO_4 с выходом 55% образуется типичный продукт реакции Риттера – N-(2,3-диметил-3-фенилбутан-2-ил)ацетамид **2**. Нами был проведен повторный синтез, хромато-масс-спектрометрический анализ которого показал, что в смеси продуктов помимо амида в сравнимом количестве находится 3,3,4,4-тетраметил-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин **3** (схема 1). В ЯМР-спектре выделенного вещества **3** отсутствовал синглет NH-протона, в ИК-спектре присутствовала полоса поглощения в области 1650 см^{-1} , характерная для $\text{C}=\text{N}$ группы.

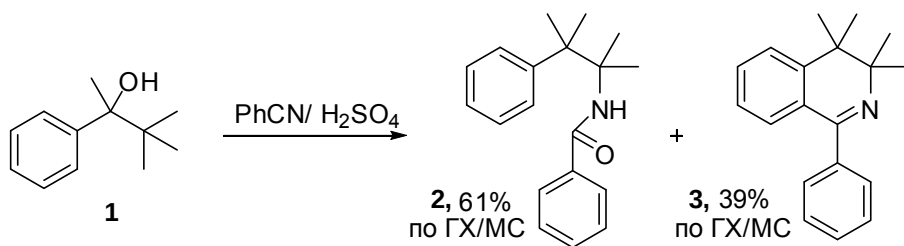


Схема 1

Вероятно, авторы работы не проводили анализ реакционной массы и выделили только ожидаемый ими кристаллический амид **2**, а маслообразный 3,4-дигидроизохинолин **3** был отброшен при очистке. Следует отметить, что реакция проводилась ими при соотношении карбинола и кислоты 1:2.

Мы предполагали, что в более кислых средах идет образование исключительно 3,4-дигидроизохинолинов. В подтверждение этой гипотезы нами была проведена реакция Риттера с некоторыми другими нитрилами при соотношении карбинола и кислоты 1:10. Действительно, при проведении реакции между карбинолом **1** и нитрилами в среде концентрированной серной кислоты в более кислых средах образуются 1-замещенные 3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидроизохинолины **3a-e** (схема 2).

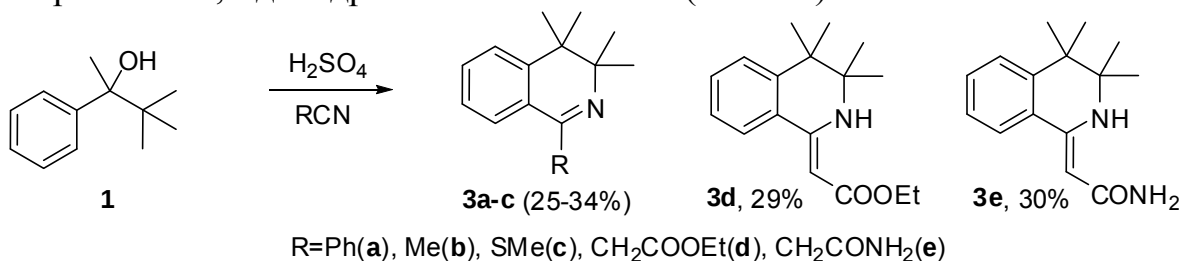


Схема 2

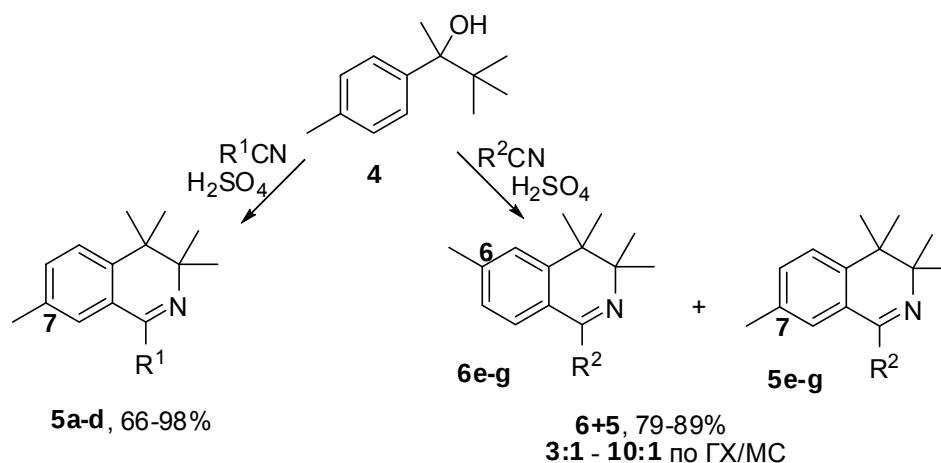
Строение 3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидроизохинолинов **3a-e** доказано данными ЯМР ^1H -, масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. Соединения **3d** и **3e** находятся в енаминной форме, о чем свидетельствует наличие сигналов винильных протонов при 5.03 и 4.96 м.д., соответственно, а также сигналов NH-протонов при 8.86 и 8.90 м.д. При проведении ГХ/МС анализа происходит термоллиз эфира **3d** и амида **3e**, и детектируется пик только 1-метил производного **3b**. Енаминная форма и термоллиз при ГХ/МС анализе наблюдаются для всех эфиров и амидов производных 3,4-дигидроизохинолина, описанных в работе.

2.2 Синтез азотсодержащих гетероциклов из карбинолов ряда 3,3-диметил-2-(R-фенил)-бутан-2-ола и нитрилов

Далее в этих же условиях было изучено поведение карбинолов, замещенных в арильном фрагменте такими электронодонорными заместителями, как метильная и метокси-группы. Были проведены исследования влияния положения заместителя в ароматическом кольце карбинола и характера нитрила на структуру образующихся продуктов реакции.

2.2.1 Реакции 3,3-диметил-2-(метилфенил)-бутан-2-олов

При взаимодействии *n*-метилзамещенного карбинола **4** с алифатическими нитрилами продуктами являются 7-метил-3,4-дигидроизохинолины **5a-d**, а в случае ароматических нитрилов образуется смесь 7-метил-3,4-дигидроизохинолинов **5e-g** и 6-метил-3,4-дигидроизохинолинов **6e-g** в соотношениях от 1:3 до 1:10 по данным ГХ/МС анализа (схема 3).

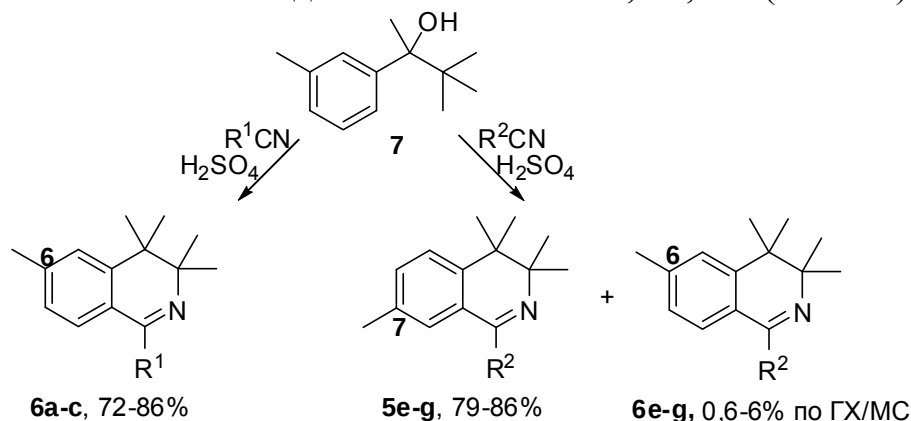


$\text{R}^1 = \text{Me}(\text{a}), \text{SMe}(\text{b}), \text{CH}_2\text{COOEt}(\text{c}), \text{CH}_2\text{CONH}_2(\text{d})$ $\text{R}^2 = \text{Ph}(\text{e}), 2\text{-Py}(\text{f}), 3,4\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{g})$

Схема 3

В чистом виде соединения **5e-g** из реакционной смеси выделить не удалось. Общий выход изомеров составил 79-89%.

Для *m*-метилзамещенного карбинола **7** наблюдается аналогичная ситуация - при взаимодействии с теми же алифатическими нитрилами продуктами являются 6-метил-3,4-дигидроизохинолины **6a-c**, а в случае ароматических нитрилов, образуется уже преимущественно 7-метил-3,4-дигидроизохинолины **5e-g**, в то время как изомерные **6e-g** обнаруживаются по данным ГХ/МС анализа в следовых количествах 0,6-6,2 % (схема 4).



$\text{R}^1 = \text{Me}(\text{a}), \text{SMe}(\text{b}), \text{CH}_2\text{COOEt}(\text{c})$

$\text{R}^2 = \text{Ph}(\text{e}), 2\text{-Py}(\text{f}), 3,4\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{g})$

Схема 4

Строение соединений **5a-g** и **6e-g** доказано данными ЯМР ^1H - и ^{13}C -, масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H изохинолинов **5a-g** имеется синглет с интегральной интенсивностью 3H в интервале δ_{H} 2.31-2.39 м.д., соответствующий сигналу метильной группы, для соединений **6a-g** данный сигнал метильной группы находится в интервале δ_{H} 2.24-2.37 м.д. Сигналы протонов Н(5) и Н(6) для **5a-g** накладываются и отображаются в спектре в виде мультиплета при δ_{H} 6.92-7.41 м.д. Сигнал Н(8) проявляется в виде синглета в интервале δ_{H} 7.22-7.46 м.д. Для **6a-g** характерно проявление сигналов Н(7) в виде дублета (интервал

δ_{H} 6.90-7.06 м.д., $J = 7.8-8.4$ Гц), Н(5) в виде синглета (интервал δ_{H} 7.02-7.20 м.д.), Н(8) в виде дублета (интервал δ_{H} 7.19-7.49 м.д., $J = 7.8-8.4$ Гц).

2.2.2 Реакции 3,3-диметил-2-(метоксифенил)-бутан-2-олов

Известно, что в случае использования в реакции Риттера спиртов, содержащих в *para*-положении ароматической составляющей одну алкокси-группу, например, 2-метил-1-(4-метоксифенил)пропан-1-ола или (4-метоксифенил)циклогексилметанола, вместо 1-*R*-3,4-дигидроизохинолинов образуются 3,3-диметил-1-*R*-2-азаспиро[4,5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-оны.

Нами установлено, что реакции карбинола **8** со всеми исследованными нитрилами протекают иначе, чем с 2-метил-1-(4-метоксифенил)пропан-1-олом, и вместо ожидаемых спирановых систем в этом случае происходит образование ранее не описанных 3,3,4,4-тетраметил-6-метокси-1-*R*-3,4-дигидроизохинолинов **9a-g** (схема 5).

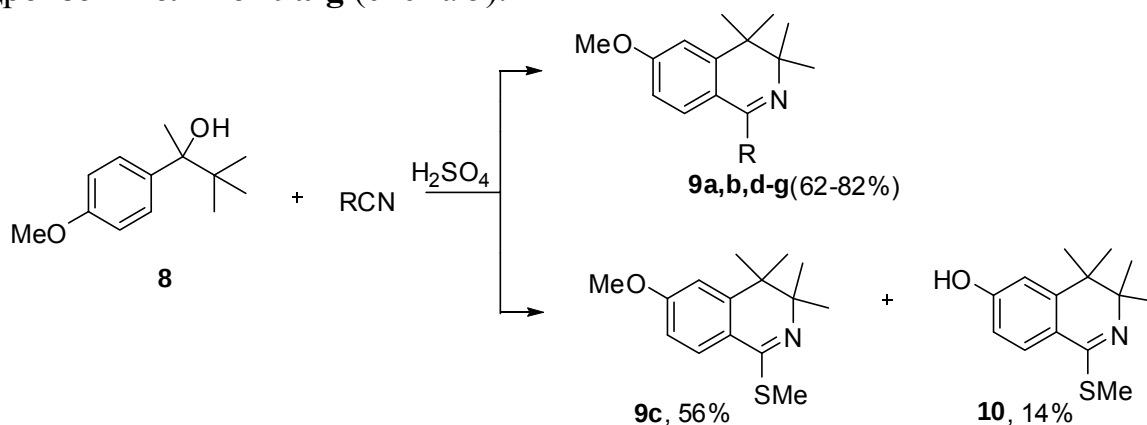


Схема 5

Строение соединений **9a-g** доказано данными ЯМР ¹H и ¹³C, масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H изохинолинов **9a-g** сигналы метильных групп С(3)Me₂ и С(4)Me₂ проявляются в виде двух синглетов при δ_{H} 1.13-1.32 м.д. Синглет с интегральной интенсивностью 3Н в интервале δ_{H} 3.82-3.86 м.д. соответствует сигналу MeO-группы. Сигнал протона Н(5) проявляется в виде дублета при δ_{H} 6.88-7.04 м.д. ($J = 2.3-2.6$ Гц). В области 6.66-6.75 м.д. находится дублет дублетов ($J = 8.4-8.6$ Гц, $J = 2.3-2.6$ Гц), который соответствует протону Н(7). Сигнал протона Н(8) проявляется в спектре в виде дублета в области δ_{H} 7.42-7.60 м.д. ($J = 8.4-8.6$ Гц) для **9a-c** и δ_{H} 7.09-7.23 м.д. ($J = 8.4-8.6$ Гц) для изохинолинов **9d-g** с ароматическим заместителем в первом положении.

При взаимодействии карбинола **8** с метилтиоцианатом наряду с **9c** также образуется 3,3,4,4-тетраметил-1-метилтио-3,4-дигидроизохинолин-6-ол **10**, который удалось выделить с выходом 14%. Структура продукта **10** подтверждается наличием в спектре ЯМР ¹H синглета OH-группы при δ_{H} 8.91 м.д. и отсутствием сигнала метокси-группы. В ИК-спектре **10** в области

3200-3400 cm^{-1} находится широкая полоса, соответствующая валентным колебаниям Н-связанной ОН-группы.

Строение 3,4-дигидроизохинолина **9c** однозначно подтверждено данными РСА (рисунок 1).

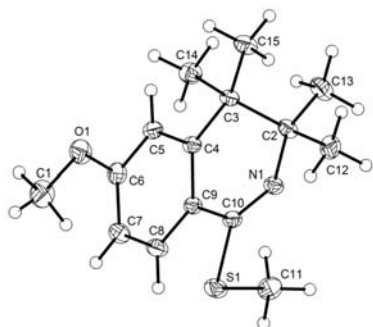


Рисунок 1 – Строение соединения **9c** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

Для понимания хода реакции был проведен квантово-химический расчет реакции карбинола **8** с метилтиоцианатом по методу B3LYP/6-311 G(d). Образование гидрированных изохинолинов **9a-g**, вероятно, протекает следующим образом. После протекания перегруппировки Вагнера-Меервейна для карбинола **8** проходит стадия внутримолекулярной циклизации **Int3**. Далее идет присоединение метилтиоцианата и образование нитрильного иона **Int4**, который далее внутримолекулярно циклизуется в ипсо-положение вследствие ориентирующего влияния метокси-группы с образованием спиро-сигма-комплекса **Int5**. Последующее образование неустойчивого спиро-интермедиата **AC4** приводит к образованию изохинолиновой системы **9c** (схема 6).

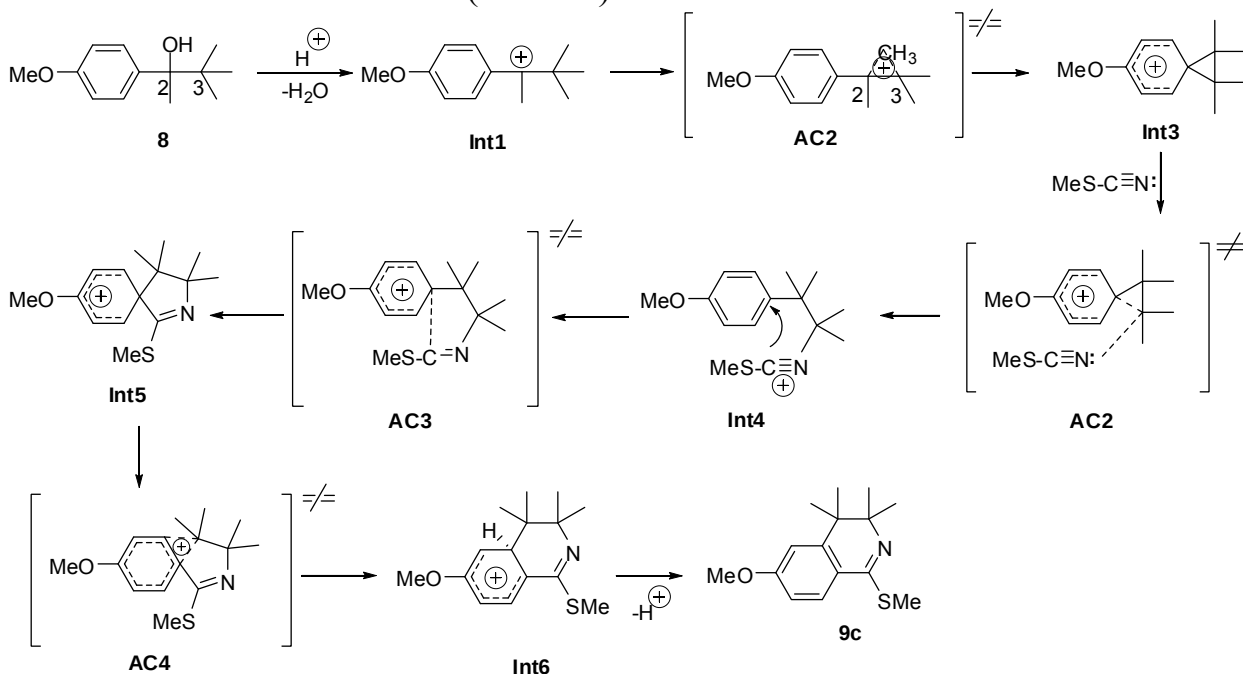


Схема 6

Энергетическая диаграмма, которая представляет сечение ППЭ реакции образования **9c**, показана на рисунке 2.

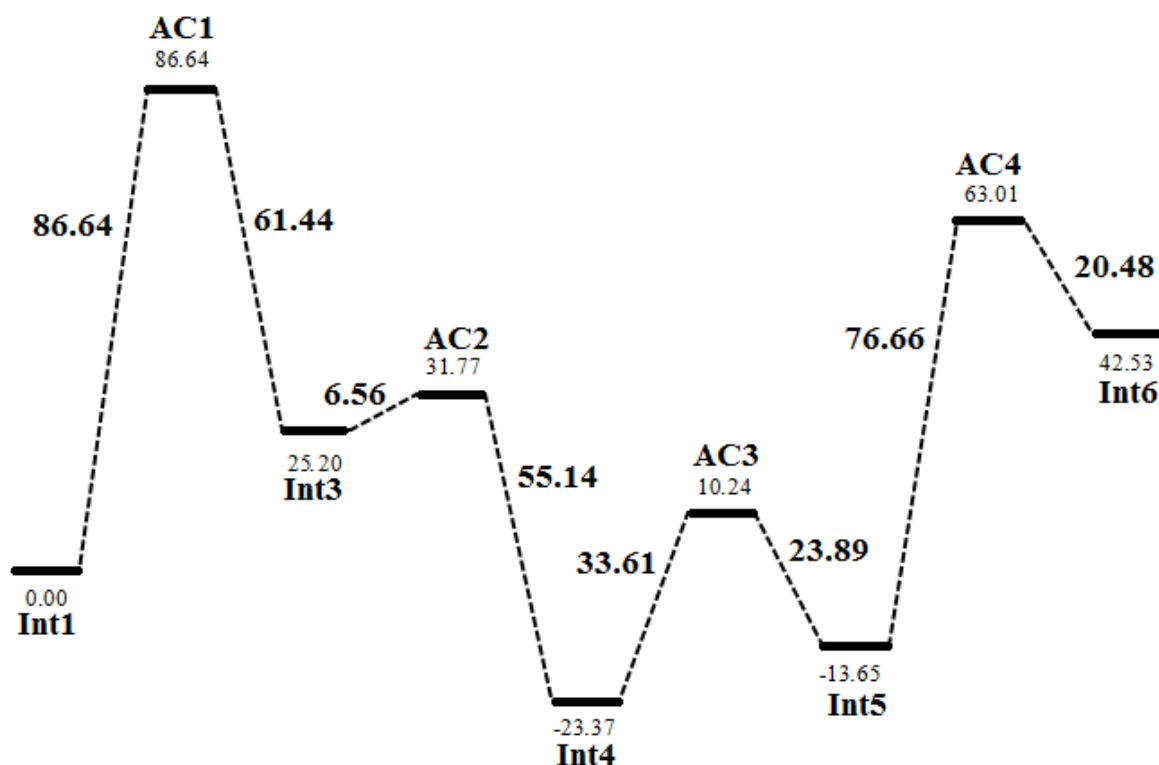


Рисунок 2 – Энергетическая диаграмма реакции образования **9c** (кДж/моль).

m-Метоксикарбинол **12** в условиях реакции Риттера дает уже два изомера: 6-метокси-3,4-дигидроизохинолины **9a-f** и 7-метокси-3,4-дигидроизохинолины **13a-f** (схема 7). Мажорный изомер определяется характером нитрила - с ароматическими нитрилами образуются преимущественно 7-метокси-3,4-дигидроизохинолины **13d-f**, с алифатическими нитрилами – 6-метокси-3,4-дигидроизохинолины **9a-c**.

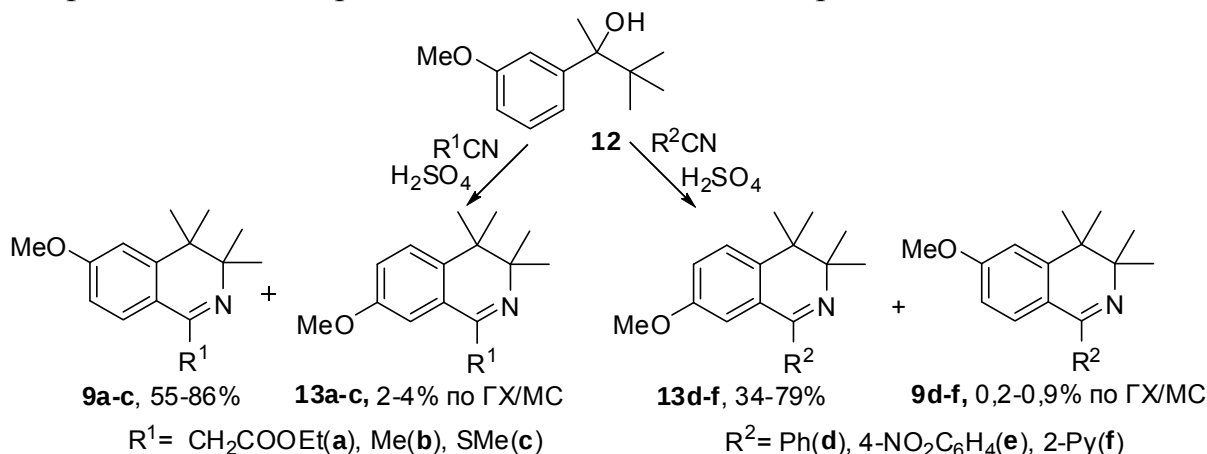


Схема 7

Строение полученных соединений **9a-c** и **13d-f** доказано данными ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. Спектры ЯМР ^1H соединений **9a-c** идентичны независимо от способа получения. В спектрах ЯМР ^1H соединений **13d-f** наблюдается отличие положений протонов H(5) и H(8). Если для 6-метоксипроизводных **9a-f** данные сигналы достаточно удалены друг от друга (интервал между

протонами Н(5) и Н(8) δ_{H} 0.14-0.72 м.д.), то для 7-метоксипроизводных **13d-f** наблюдается наложение этих сигналов.

Таким образом, как положение метильной или метокси-групп, так и характер нитрилов влияют на регионаправленность реакции Риттера.

2.2.3 Реакции 3,3-диметил-2-(5-метил-2-метоксифенил)-бутан-2-ола

Вопреки известным данным о трехкомпонентном варианте синтеза, введение в ароматическое кольцо карбинола метокси- и метильной групп в *орто*- и *мета*-положения относительно карбинольной части молекулы также приводит к образованию производных 3,4-дигидроизохинолина. В ходе реакции 2-(5-метил-2-метоксифенил)-3,3-диметилбутан-2-ола **14** с нитрилами были выделены 3,3,4,4,5-пентаметил-8-метокси-1-R-3,4-дигидроизохинолины **15a-f** с выходами порядка 20% (схема 8). Только для **15b** и **15e** выходы составили 84% и 73% соответственно.

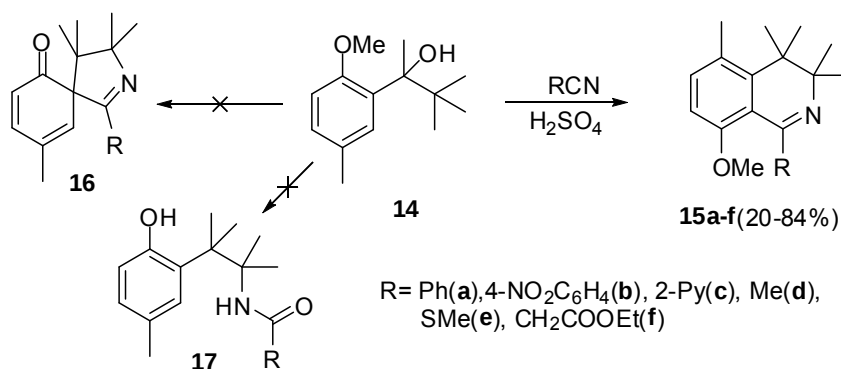


Схема 8

Методика наших исследований предполагает взаимодействие карбинола и нитрила в мольном соотношении 1:1 в присутствии 10-кратного избытка серной кислоты при комнатной температуре, время реакции – 20 минут, что вполне достаточно для большинства данных реакций. В случае же с **14** для увеличения выходов нам пришлось изменить соотношение карбинол-нитрил до 1:3 вследствие частичного гидролиза нитрила в условиях реакции. Также были увеличены температура до 45°C и время до 7 часов. Вероятно, жесткие условия реакции обусловлены тем, что метокси-группа в *орто*-положении создает стерические препятствия в ходе образования изохинолиновых систем, образование спировых **16** или амидных **17** продуктов зафиксировать не удалось.

Образование производных 5-метил-8-метокси-3,4-дигидроизохинолинов **15a-f** было доказано данными ЯМР ¹H- и ¹³C-, масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H изохинолинов **15a-f** имеется синглет с интегральной интенсивностью 3H в интервале δ_{H} 2.41-2.48 м.д., соответствующий сигналу Me-группы. Сигнал протонов MeO-группы для ароматических производных **15a-c** расположен в интервале δ_{H} 3.27-3.32 м.д., для соединений **15d-f** - в интервале δ_{H} 3.80-3.84

м.д. Строение соединения **15e** было дополнительно подтверждено методом РСА (рисунок 3).

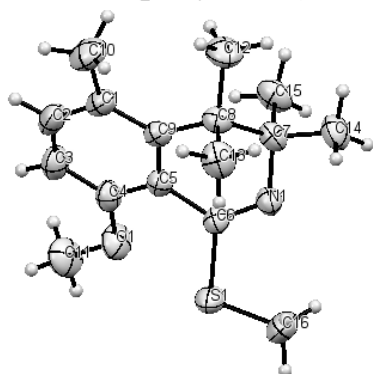


Рисунок 3 – Строение соединения **15e** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

Таким образом, электронодонорные радикалы и их расположение в ароматической части карбинола, а также характер нитрила влияют на регионаправленность гетероциклизации по реакции Риттера.

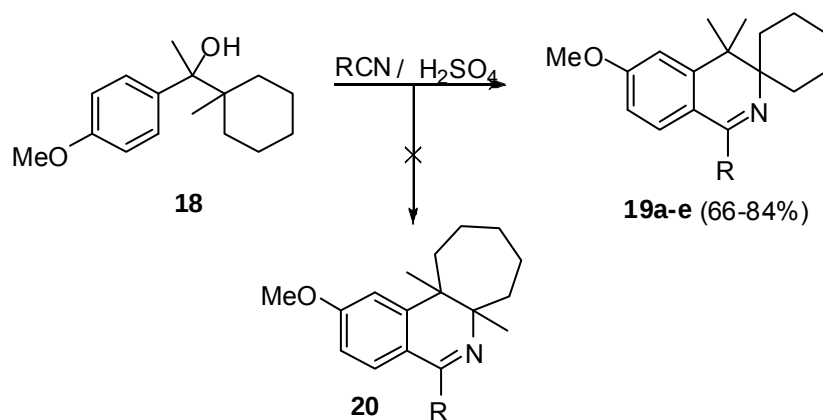
2.3. Синтез азотсодержащих гетероциклов из карбинолов ряда 1-арил-1-циклоалкилэтанола и нитрилов

В качестве геминальных алкильных заместителей могут выступать алифатические циклы. При наличии в третичных спиртах карбоциклического фрагмента, в ходе перегруппировки Вагнера-Меервейна помимо миграции метильной группы может происходить расширение алифатического кольца.

2.3.1. Реакции 1-(1-метилциклогексил)-1-(4-метоксифенил)этанола

С целью исследования поведения карбинолов ряда 1-(1-метилциклоалкил)-1-фенилэтанола при использовании комбинации перегруппировки Вагнера-Меервейна и реакции Риттера нами было изучено взаимодействие 1-(1-метилциклогексил)-1-(4-метоксифенил)этанола **18** с нитрилами в среде концентрированной серной кислоты. Можно было ожидать, что карбинол **18** в данных условиях будет претерпевать перегруппировку, при которой возможна как миграция метильной группы с образованием спироциклоизохинолиновых систем **19a-e**, так и расширение шестичленного цикла с получением ранее неописанных производных гомофенантридина **20**.

Установлено, что взаимодействие карбинола **18** с нитрилами в среде концентрированной H_2SO_4 приводит к получению ранее неописанных 4',4'-диметил-6'-метокси-1'-R-4'*H*-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолинов] **19a-e** с выходами 66-84% (схема 9).



R = Me (a), SMe (b), Ph (c), 4-O₂NC₆H₄ (d), CH₂COOEt (e)

Схема 9

Строение полученных соединений доказано данными ЯМР ¹H- и ¹³C-, масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H изохинолинов **19a-e** имеется синглет с интегральной интенсивностью 3H в интервале δ_H 3.82-3.86 м.д., соответствующий сигналу MeO-группы. Сигнал протона H(5') наблюдается в виде дублета при δ_H 6.85-6.95 м.д. (*J* = 2.4-2.7 Гц). В области 6.66-6.73 м.д. находится дублет дублетов (*J* = 8.4-8.7 Гц, *J* = 2.4-2.7 Гц), который соответствует протону H(7'). Протон H(8') проявляется в спектре в виде дублета в области δ_H 7.39-7.59 м.д. (*J* = 8.4-8.7 Гц) для **19a,b,e** и δ_H 7.07-7.18 м.д. (*J* = 8.4 Гц) для изохинолинов **19c,d** с ароматическим заместителем в первом положении. В последнем случае сдвиг в сильное поле обусловлен экранирующим эффектом заместителя. Как и для 6-метоксипроизводных **9a-f** сигналы H(5') и H(8') достаточно удалены друг от друга. Структура изохинолина **19e** подтверждена методом РСА (рисунок 4).

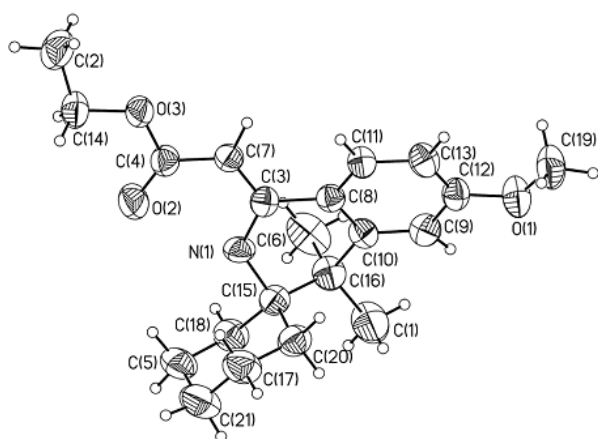
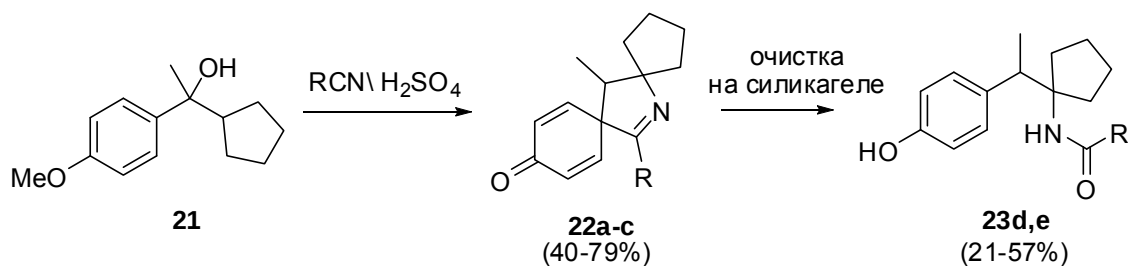


Рисунок 4 – Строение соединения **19e** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

Таким образом, установлено, что перегруппировка Вагнера-Меервейна 1-(1-метилциклогексил)-1-(4-метоксифенил)этанола протекает с миграцией метильной группы и дальнейшее взаимодействие образовавшегося карбокатиона с нитрилами по реакции Риттера приводит к получению 4',4'-диметил-6'-метокси-1'-R-4'*H*-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолинов] **19a-e**.

2.3.2 Реакции циклопентилкарбинолов

Для дальнейшего изучения поведения карбоциклических фрагментов карбинолов при перегруппировке Вагнера-Меервейна в условиях кислотного катализа был синтезирован 1-(4-метоксифенил)-1-циклопентилэтанол **21**, в котором цикlopентильный фрагмент, по всей видимости, не испытывает серьезного стерического напряжения и, как следствие, в качестве продуктов реакции идет образование преимущественно 6-метил-13-*R*-14-азадиспиро[4.1.5.2]тетрадека-8,11,13-триен-10-онов **22a-e**, что характерно для алкоксифенилкарбинолов, замещенных в положении 4 (схема 10). Только в случае реакции с 2-цианопиридином, кроме основного продукта **22e**, в хромато-масс-спектре реакционной массы обнаруживается продукт диенон-фенольной перегруппировки **23e** в соотношении 1:2. При очистке соединение **22e** переходит в амид **23e**. Соединение **22d** фиксируется по ГХ/МС, но при очистке также полностью переходит в ацетамид **23d**.

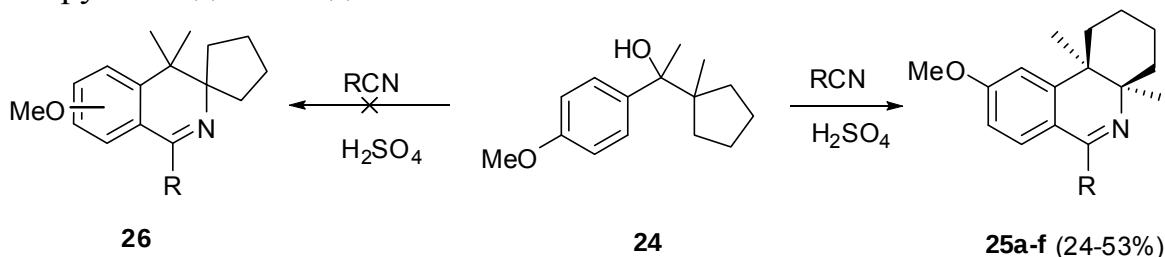


$R = \text{SMe(a)}, \text{Ph(b)}, \text{CH}_2\text{COOEt(c)}, \text{Me(d)}, 2\text{-Py(e)}$

Схема 10

Строение полученных соединений доказано данными ЯМР ^1H - и ^{13}C -, масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H изохинолинов **22a-e** сигналы метильной группы при атоме С(6) наблюдаются в виде дублета в области 0.82-0.84 м.д. ($J = 7.2\text{-}7.5 \text{ Гц}$), для **23d,e** 1.18-1.31 м.д. ($J = 7.2\text{-}7.5 \text{ Гц}$). Сигнал Н(6) для **22a-e** находится в интервале 2.56-2.59 м.д. в виде квадруплета ($J = 7.2\text{-}7.5 \text{ Гц}$, $J = 14.55\text{-}15.0 \text{ Гц}$), для **23d,f** 3.60-3.66 м.д. ($J = 7.2 \text{ Гц}$, $J = 14.4\text{-}15.0 \text{ Гц}$).

Введение метильной группы в первое положение цикlopentanового кольца сказывается на его превращениях. В отличие от карбинола **18**, 1-(1-метилциклопентил)-1-(4-метоксифенил)этанол **24** в качестве продуктов дает уже производные гексагидрофенантридина **25a-f**, т.е. происходит не миграция метильной группы, а расширение цикlopentanового кольца, при этом изомерные производные 4'-*H*-спироциклопентан-1,3'-изохинолина **26** не обнаружены даже по данным ГХ/МС.



$R = \text{SMe(a)}, \text{Ph(b)}, \text{CH}_2\text{COOEt(c)}, \text{Me(d)}, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{e}), \text{Py(f)}$

Схема 11

Поскольку соединения **25a-f** представляют собой маслообразные вещества, нами был получен кристаллический 4a,10b-диметил-9-метокси-1,2,3,4,4a,5-гексагидрофенантридин-6(10b*H*)-он **27** (схема 12), РСА которого подтверждает образование феноантридиновых систем **25a-f** (рисунок 5).

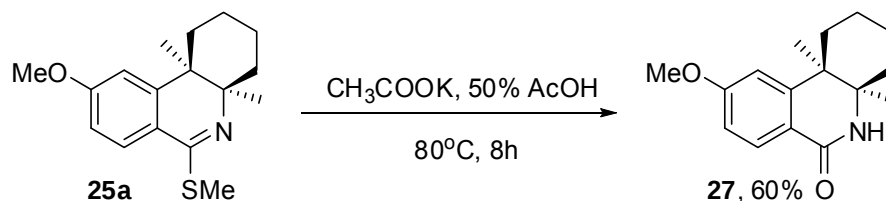


Схема 12

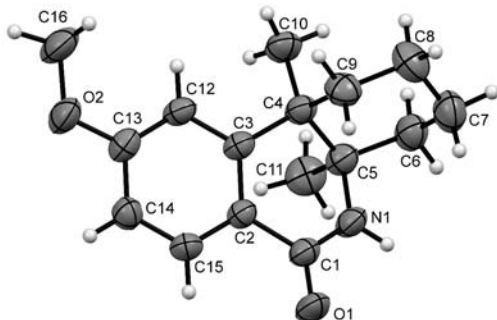
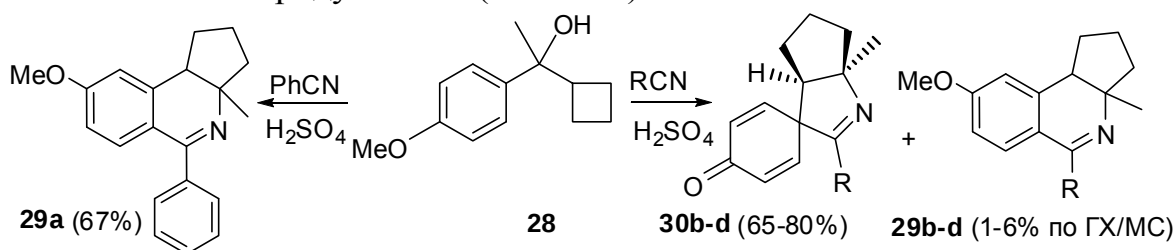


Рисунок 5 – Строение соединения **27** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

2.3.3 Реакции 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанола и 1,2-диметокси-4-(1-циклобутилиденэтил)бензола с нитрилами

Дальнейшие исследования предполагали увеличение стерического напряжения алифатического цикла. С этой целью были получены 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанол **28** и 1,2-диметокси-4-(1-циклобутилиденэтил)бензол **31**.

Карбинол **28** в большинстве случаев дает смесь продуктов, в качестве мажорного продукта выступают 2-азаспиро[4,5]декан-2-оны **30b-d**, минорные – аннелированные 3,4-дигидроизохинолины **29b-d** (в чистом виде не выделены). Только для бензонитрила идет образование исключительно изохинолинового продукта **29a** (схема 13).



R = Ph(a), SMe(b), CH₂COOEt(c), 4-NO₂C₆H₄(d)

Схема 13

Строение полученных соединений доказано данными масс-, ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C-спектров, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H соединения **29a** при 1.13 м.д. находится синглет с интегральной интенсивностью 3H, который относится к сигналу метильной группы при атоме C(3a). Сигнал протона при C(9b) детектируется в виде триплета при 2.75 м.д. (*J* = 9.6 Гц). Как и для других производных 6-метокси-3,4-дигидроизохинолинов, сигналы протонов ароматической части удалены друг

от друга. При 6.65 м.д. находится дублет дублетов Н(7) ($J = 8.4$ Гц, $J = 2.7$ Гц), далее располагается сигнал Н(9) при 6.76 м.д. ($J = 8.4$ Гц), Н(6) наблюдается при 7.14 м.д. в виде дублета ($J = 8.7$ Гц).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **30b-d** сигнал метильной группы при атоме С(6'a) находится в виде синглета в интервале 1.52-1.62 м.д., а сигнал протона при С(3'a) существует в виде дублета дублетов в области 2.53-2.61 м.д. Строение соединения **30d** было доказано методом РСА (рисунок 6).

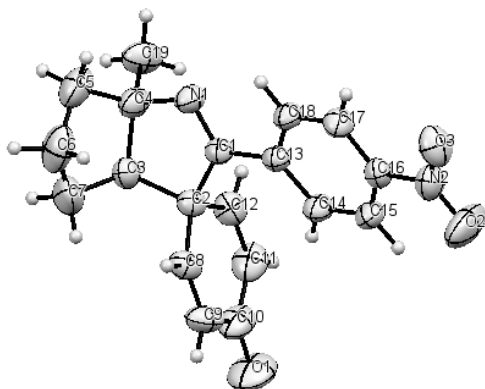
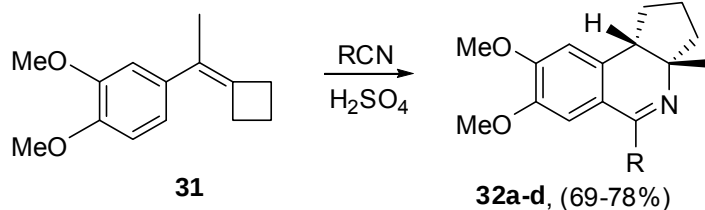


Рисунок 6 – Строение соединения **30d** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

Реакция стирола **31** с нитрилами, как и ожидалось, приводит к образованию только изохинолиновых систем **32a-d** (схема 14).



R = Ph(a), SMe(b), CH_2COOEt (c), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (d)

Схема 14

В спектрах ЯМР ^1H соединений **32a-d** сигнал метильной группы при атоме С(3a) также находится в виде синглета в интервале 1.05-1.20 м.д., как для соединения **29a**, а сигнал протона при С(9b) наблюдается в виде триплета в области 2.64-2.76 м.д. ($J = 9.0$ - 9.6 Гц.) Строение **32c** было доказано методом РСА (рисунок 7).

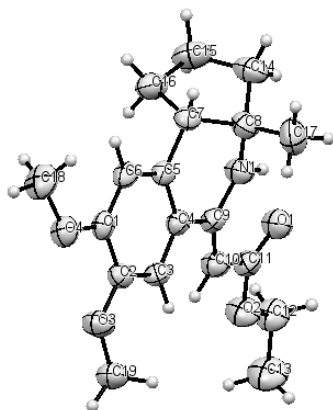


Рисунок 7 – Строение соединения **32c** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

Таким образом, нами показано, что образование соединений **29a**, **30b-d** и **32a-d** является результатом последовательного протекания двух

перегруппировок Вагнера-Меервейна до взаимодействия карбокатиона с нитрилом.

2.4 Результаты биологических испытаний

Ряд соединений был испытан на противомикробную активность в отношении *S. aureus* и *E. coli*. Несмотря на невысокую активность (250/250 мкг/мл), следует отметить, что испытанные соединения проявляют более высокую или равную активность в отношении грамотрицательных бактерий, а не грамположительных, хотя в большинстве случаев соотношение обратное.

Проведено исследование цитотоксичности соединений **25a** и **27** в отношении клеток MCF-7 (рак молочной железы). Соединение **25a** не проявило цитотоксического действия ($IC_{50} > 200 \mu M$), тогда как соединение **27** обладает невысокой активностью ($IC_{50} = 127,8 \pm 29,9 \mu M$).

Описан структурный анализ синтезированных соединений с помощью программного обеспечения PASS, который показал, что большинство соединений обладает активностью против убихинол-цитохрома с редуктазы. В приложении А описан виртуальный скрининг 37 синтетически возможных трехмерных структур, включая соединения без хиральных центров (**22a-c**) и энантиомеров соединений **23d**, **25a-f**, **27**, **29a**, **30b-d**, **32a-d**, путем молекулярного докинга показал, что соединения (R)-**23d** и (S, S)-**32d** имеют самую высокую оценку GOLD. Дальнейший анализ наилучшей ранговой док-позы показал, что соединения **23d** и **32d** (в соответствии с их прогнозируемой липофильностью) могут очень хорошо вписываться в сайт связывания Q_0 комплекса bc_1 с образованием Н-связей и формируют π - π -стэкинг с Phe274. Исходя из этих результатов, дальнейшие исследования будут направлены на разработку методов стереоспецифического получения соединений (R)-**23d** и (S, S)-**32d** в качестве перспективных ингибиторов убихинол-цитохрома с редуктазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что 3,3-диалкил-2-арилбутан-2-олы в условиях реакции Риттера претерпевают перегруппировку Вагнера-Мейервейна с последующим образованием 3,3,4,4-тетраалкилзамещенных производных 3,4-дигидроизохинолина.
2. Найдено, что наличие метокси-заместителя в ароматической части 3,3-диалкил-2-арилбутан-2-олов и 1-арил-1-(1-метилциклоалкил)этанолов при наличии четырех алкильных заместителей в карбинольном фрагменте приводит к образованию исключительно производных 3,4-дигидроизохинолина.
3. Показано, что перегруппировка Вагнера-Мейервейна в 1-(1-метилциклогексил)-1-(4-метоксифенил)этаноле протекает исключительно с миграцией метильной группы и образованием 1-замещенного 4,4-диметил-3-циклогексил-3,4-дигидроизохинолина.

4. Обнаружено, что 1-(1-метилциклопентил)-1-(4-метоксифенил)этанол в условиях реакции Риттера претерпевает перегруппировку Вагнера-Меервейна с образованием производных 4*a*,10*b*-диметил-9-метокси-6-*R*-1,2,3,4,4*a*,10*b*-гексагидрофенантридина.
5. Выявлено, что 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанол в реакции с нитрилами образует в основном 2'-*R*-замещенные 6'-а-метил-4',5',6',6*a*'-тетрагидро-3'-а-*H*-спиро[циклогекса[2,5]диен-1,3'-циклопента[*b*]пиррол]-4-оны.
6. Показано, что для 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанола и 1,2-диметокси-4-(1-циклобутилиденэтил)бензола перегруппировка Вагнера-Меервейна протекает два раза в ходе реакции.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования. Планируется продолжить исследование перегруппировки Вагнера-Меервейна в синтезе азотсодержащих гетероциклов по реакции Риттера для карбинолов с циклопропильным алициклическим кольцом, а также изучить неисследованные карбинолы с циклобутиловым фрагментом. Полученные соединения могут быть перспективными в биологических испытаниях на выявление различного рода активностей.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

1. **Perevoshchikova A.N.** Synthesis of 1'-substituted 4',4'-dimethyl-6'-methoxy-4'-H-spiro[cyclohexane-1,3'-isoquinolines] / **A.N. Perevoshchikova**, A.A. Gorbunov, Yu. S. Rozhkova, P. A. Slepukhin, Yu.V. Shklyayev // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2014. – V. 50. – Iss. 4. – P. 513–517 (0,40 п.л. / 0,28 п.л.) (Scopus, Web of Science).

2. Shklyayev Yu.V. Regioselective synthesis of 1-substituted 6-methoxy-3,3,4,4-tetramethyl-3,4-dihydroisoquinolines via Ritter reaction / Yu.V. Shklyayev, Yu. S. Rozhkova, **A.N. Perevoshchikova**, A.A. Gorbunov // Russian Chemical Bulletin. - 2014. – V. 63. – Iss. 9. - P. 2087-2091 (0,48 п.л. / 0,22 п.л.). (Scopus, Web of Science).

3. **Perevoshchikova A.N.** Simple synthesis of 1-substituted 3,3,4,4-tetramethyl-3,4-dihydroisoquinolines / **A.N. Perevoshchikova**, M.Yu. Gilev, Yu. S. Rozhkova, Yu.V. Shklyayev // Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii Khimiya I Khimicheskaya Tekhnologiya. - 2015. - V. 58. - Iss. 3. – P. 12-14 (0,21 п.л. / 0,10 п.л.). (Web of Science).

4. Шкляев Ю.В. Синтез изохинолинов, спиропирролинов, полигидроиндолов, неоспиранов, пирролоакридинов по реакции Риттера / Ю.В.Шкляев, Ю.С. Рожкова, Т.С. Вшивкова, О.Г. Стряпунина, А.А. Смоляк, **А.Н. Перевощикова**, В.В. Морозов // Вестник Санкт-Петербургского

Университета. Серия 4. Физика. Химия. – 2016. – Т.3. – Вып. 61. – С. 100-119 (0,46 п.л. / 0,07 п.л.).

5. **Perevoshchikova A.N.** Synthesis and prediction of the ubiquinol-cytochrome *c* reductase inhibitory activity of 3,4-dihydroisoquinolines and 2-azaspiro[4.5]decanes (spiropyrrolines) / **A.N. Perevoshchikova**, D.V. Eroshenko, V.V. Grishko, Y.V. Shklyayev, M.V. Dmitriev / Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2019 – Vol. 56. – Iss. 5. – P. 1634-1645 (1,20 п.л. / 0,60 п.л.). (Scopus, Web of Science).

Тезисы докладов и другие публикации

6. **Перевощикова А.Н.** Синтез производных 6'-метокси- 1'-R-4',4'-диметил-4'*H*-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолина] / **А.Н. Перевощикова**, Ю.С. Рожкова, Ю.В. Шкляев // Материалы VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев 2012»: сб. науч. тр. – С.-Петербург, 2012. – С. 380 (0,05 п.л. / 0,04 п.л.).

7. Шкляев Ю.В. Трехкомпонентный синтез азотсодержащих гетероциклов / Ю.В. Шкляев, Ю.С.Рожкова, Т.С. Вшивкова, О.Г. Стряпунина, А.А. Смоляк, К.А. Галата, **А.Н. Перевощикова** // Материалы III Научной конференции армянского химического общества «Успехи в области органической и фармацевтической химии»: сб. науч. тр. – Ереван, 2012. – С. 26 (0,04 п.л. / 0,01 п.л.).

8. Шкляев Ю.В. Синтез азотсодержащих гетероциклов по реакции Риттера / Ю.В. Шкляев, Ю.С.Рожкова, Т.С. Вшивкова, О.Г. Стряпунина, К.А. Галата, **А.Н. Перевощикова** // Материалы II Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования»: сб. науч. тр. – Москва, 2012. – С. 41 (0,04 п.л. / 0,01 п.л.).

9. **Перевощикова А.Н.** Ретропинаколиновая перегруппировка в синтезе 3,3,4,4-тетразамещенных спиро[циклоалкил-3,4-дигидроизохинолинов] / **А.Н. Перевощикова**, Ю.С.Рожкова, Ю.В. Шкляев // Материалы III Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике»: сб. науч. тр. – Пермь, 2012. – С. 246 (0,17 п.л. / 0,06 п.л.).

10. Шкляев Ю.В. Влияние природы и количества заместителей на характер протекания гетероциклизации по Риттеру / Ю.В. Шкляев, Ю.С.Рожкова, **А.Н. Перевощикова**, А.А. Смоляк, Т.С. Вшивкова, О.Г. Стряпунина, К.А. Галата // Материалы Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология»: сб. науч. тр. –Екатеринбург, 2012. – С. П 24 (0,06 п.л. / 0,01 п.л.).

11. **Перевощикова А.Н.** Синтез производных 3,3,4,4-тетразамещенных спиро[циклоалкил-3,4-дигидроизохинолинов] / **А.Н. Перевощикова**, Ю.С.Рожкова, Ю.В. Шкляев // Материалы VII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев 2013»: сб. науч. тр. – С.-Петербург, 2013. – С.78 (0,07 п.л. / 0,05 п.л.).

12. **Perevoshchikova A.N.** Retropinacol rearrangement in synthesis of derivatives 6'-methoxy-1'-R-4',4'-dimethyl-4'-H-spiro[cyclohexane-1,3'-isoquinoline] / **A.N. Perevoshchikova**, Yu.S. Rozhkova, Yu.V. Shklyayev // IV International research and practice conference «Science, Technology and Higher Education»: book of materials - Westwood, Canada, 2013. - Vol. II. - P. 123 (0,11 п.л. / 0,10 п.л.).

13. **Перевощикова А.Н.** Регионаправленность реакции Риттера в зависимости от положения заместителей в ароматическом кольце карбинола / **А.Н. Перевощикова**, Ю.С.Рожкова, Ю.В. Шкляев // Материалы Третьей всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования»: сб. науч. тр. – Москва, 2014. – С. 79 (0,04 п.л. / 0,03 п.л.).

14. **Перевощикова А.Н.** Реакция Риттера в синтезе производных 3,3,4,4-тетрагидроизохинолинов / **А.Н. Перевощикова**, Ю.С.Рожкова, Ю.В. Шкляев // Материалы IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике»: сб. науч. тр. – Пермь, 2014. – С. 143 (0,02 п.л. / 0,01 п.л.).

15. Рожкова Ю.С. 6'-Метокси-4',4'-диметил-1'-фенил-4'-H-спиро(циклогексан-1,3'-изохинолин) и 6'-метокси-4',4'-диметил-1'-(4-нитрофенил)-4'-H-спиро(циклогексан-1,3'-изохинолин) / Ю.С. Рожкова, **А.Н. Перевощикова**, Ю.В. Шкляев // В кн. Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты: сборник научных монографий InterBioScreen. – Москва. – МБФНП. – 2014. – Т. 2. – С. 417-418 (0,09 п.л. / 0,03 п.л.).

16. Shklyayev Y.V. The synthesis of alkaloids analogues / Y.V. Shklyayev, Y.S. Rozhkova, T.S. Vshivkova, V.V. Morozov, O.G. Stryapunina, **A.N. Perevozchikova**, A.A. Gorbunov, I.V. Plechanova // Materials of International conference «Modern Trends in Organic Chemistry», 9th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry», «Conference for young organic chemists Book of abstracts. – Dombay, 2016. – P. 102 (0,02 п.л. / 0,01 п.л.).

17. **Перевощикова А.Н.** Ретропинаколиновая перегруппировка и реакция Риттера в синтезе азотсодержащих гетероциклов / **А.Н. Перевощикова**, Ю.С.Рожкова, Ю.В. Шкляев // Материалы V Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике»: сб. науч. тр. – Пермь, 2016. – С. 114 (0,02 п.л. / 0,01 п.л.).

18. **Перевощикова А.Н.** Перегруппировка Вагнера-Мейервейна в синтезе азотсодержащих гетероциклов в условиях реакции Риттера / **А.Н. Перевощикова**, А.А. Горбунов, Ю.В. Шкляев // Материалы всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета «Современные достижения химических наук»: сб. науч. тр. – Пермь, 2016. – С. 180 (0,04 п.л. / 0,03 п.л.).

19. Шкляев Ю.В. Влияние структурных факторов на протекание гетероциклизации по Риттеру / Ю.В. Шкляев, Ю.С.Рожкова, Т.С. Вшивкова, И.В. Плеханова, А.А. Смоляк, **А.Н. Перевощикова**, О.Г. Стряпунина //

Материалы V Научной конференции армянского химического общества с международным участием «Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии»: сб. науч. тр. – Ереван, 2017. – С. 42 (0,02 п.л. / 0,01 п.л.).

20. **Перевощикова А.Н.** Двойная Перегруппировка Вагнера-Мейервейна в синтезе азотсодержащих гетероциклов / **А.Н. Перевощикова**, Ю.В. Шкляев // Материалы V Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.С. Шкляева «Енамины в органическом синтезе»: сб. науч. тр. – Пермь, 2017. – С. 69 (0,02 п.л. / 0,01 п.л.).