

На правах рукописи



Мамедова Севиль Вахид кызы

**(2-(*орт*-НИТРОАРИЛ)ОКСИРАН-1-ИЛ)КАРБОНИЛЬНЫЕ
СОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленном структурном подразделении федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»

Научный руководитель: **Гаврилова Елена Леонидовна,**
доктор химических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Юсубов Мехман Сулейман оглы,**
доктор химических наук, профессор,
ООО «Национальная газовая компания – Томск»,
генеральный директор

Стойков Иван Иванович

доктор химических наук, профессор, федеральное
государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Казанский
(Приволжский) федеральный университет»,
Химический институт им. А.М. Бутлерова, кафедра
органической и медицинской химии, заведующий
кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

Защита диссертации состоится 20 февраля 2026 года в 10 часов на заседании диссертационного совета 24.2.312.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», по адресу 420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68, зал заседаний Учёного совета А-330.

С диссертаций можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и на сайте https://www.kstu.ru/event.jsp?id=174556&id_cat=141

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу 420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68, КНИТУ, ученому секретарю диссертационного совета 24.2.312.03 и по e-mail: pugyllina@mail.ru

Автореферат разослан ____ декабря 2025 года

Ученый секретарь диссертационного
совета, к.х.н., доцент

Нуруллина Наталья Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одним из наиболее актуальных направлений органической химии является разработка удобных методов синтеза гетероциклических соединений, имеющих большое значение в поиске фармакологически значимых веществ и в других сферах человеческой деятельности. Две функциональные группы в аренах, занимающие соседние положения бензольного кольца, способны обеспечить создание конденсированного бицикла. Если хотя бы одна из двух *ортоположенных* функциональных групп содержит атом азота, в процессе циклизации образуется азотистый гетероцикл. Для формирования гетероциклических систем в качестве азотсодержащей группы в *ортоположенных* аренах часто выбирают нитрогруппу в силу доступности *ортоположенных* функционализированных нитроаренов, а также способности этой группы к различным трансформациям и избирательности её реагирования. Данная работа базируется на (2-(*ортоположенный*-нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильных соединениях, легко получаемых в условиях реакции Дарзана, которые в сериях превращений дают по-новому *ортоположенные* функционализированные нитроарены, используемые наряду с (2-(*ортоположенный*-нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильными соединениями в создании гетероциклов и сложных гетероциклических систем.

Степень разработанности темы исследования. Ароматические нитросоединения привлекали внимание химиков с давних времён, и особенно со времени открытия Н.Н. Зининым в 1842 году реакции превращения нитробензола в анилин под действием сульфида аммония. Классические работы по получению оксииндолов из *ортоположенного*-нитрофенилуксусных кислот (реакция Байера, 1878), хинолинов из метил-*ортоположенного*-нитrostирилкетонов (реакция Байера-Древсена, 1882), индола из *ортоположенного*-нитрокоричной кислоты (реакция Байера, 1869), индиго действием водного раствора щёлочи на продукты конденсации *ортоположенного*-нитробензальдегидов с ацетоном (реакция Байера-Древсена, 1882) положили начало синтезу гетероциклических соединений из *ортоположенные* функционализированных нитроаренов. Особо бурное развитие это направление получило в последние десятилетия в связи с широкой востребованностью гетероциклических соединений в создании лекарственных препаратов и функциональных материалов. (2-Арилоксиран-1-ил)карбонильные соединения в качестве субстратов для создания гетероциклов в последнее десятилетие активно исследовались в лаборатории химии гетероциклических соединений (ХГС) института органической и физической химии имени А.Е. Арбузова (ИОФХ им. А.Е. Арбузова), в которой выполнялась данная работа, однако недостаточно внимания было уделено роли нитрогруппы в арильном фрагменте, занимающей *ортоположение* по отношению к оксирианилкарбонильной части молекулы, в конструировании известных и новых гетероциклических систем.

Цель работы. Синтез и исследование поведения *ортоположенные* функционализированных нитроаренов и разработка на этой основе методов получения гетероциклических соединений.

Реализация поставленной цели достигалась путём решения следующих задач:

- анализ литературы по химии оксирановых производных и синтезу гетероциклов из *ортоп*-функционализированных нитроаренов;
- синтез широкого набора (2-(*ортоп*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов;
- исследование действия бромистоводородной и соляной кислот на (2-(*ортоп*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны;
- исследование действия дитионита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) на продукты раскрытия оксиранового кольца в (2-(*ортоп*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонах бромистоводородной и соляной кислотами;
- выявление различий в реакционной способности *цис* и *транс* изомеров (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений;
- введение 3-(*ортоп*-нитроарил)пироноградных кислот, получаемых из амидов 3-(*ортоп*-нитроарил)глицидных кислот, в реакции с различными бинуклеофильными реагентами (*ортоп*-фенилендиаминами, 2,3-диаминопиридином, 1,2,5-оксадиазоло-3,4-диамином);
- синтез и исследование поведения 3-(*ортоп*-нитробензил)хиноксалин-2-онов, 3-(*ортоп*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она и 3-(*ортоп*-нитробензил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-она в one-pot процессах, включающих действие дитионита натрия и последующее подкисление реакционной среды соляной кислотой;
- поиск полезных свойств в рядах синтезированных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость работы:

- **впервые** обобщены литературные данные последнего десятилетия по вовлечению в создание гетероциклических структур *ортоп*-функционализированных нитроаренов;
- в ходе синтеза разнообразных (2-(*ортоп*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов в условиях реакции Дарзана с использованием в качестве основания метилата или этилата натрия и в качестве растворителя соответствующих спиртов **впервые** обнаружен процесс нуклеофильного ароматического замещения атома фтора в *пара*-положении к нитрогруппе на алcoxильную группу и предложены условия селективного получения (2-(5-фтор-*ортоп*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона и (2-(5-метокси(или этокси)-*ортоп*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона из 5-фтор-*ортоп*-нитробензальдегида и α -хлорацетофенона;
- **впервые** в условиях восстановительной циклизации продуктов региоселективного раскрытия оксиранового кольца в (2-(*ортоп*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонах бромистоводородной или соляной кислотами – 2-бром(или хлор)-3-гидрокси-3-(*ортоп*-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов – получены 2-арилхинолины;
- в ходе изучения действия соляной кислоты на (2-(*ортоп*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны **впервые** получена серия 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов;
- в ходе исследования различной реакционной способности *цис* и *транс* изомеров (2-арилоксиран-1-ил)карбонильных соединений **впервые** при действии бромистоводородной кислоты на *цис*-(2-(*ортоп*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетон получен и охарактеризован методом рентгеноструктурного анализа

(PCA) двухкомпонентный твёрдый раствор б-бром-1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-она в 1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-оне в концентрации первого компонента ~5 мольных %;

- получены **новые** представители 3-(*ортого*-нитроарил)хиноксалин-2-онов и осуществлено их превращение в **новые** 2-(индол-2-ил)бензимидазолы в one-pot процессе, включающем в себя восстановление нитрогруппы дитионитом натрия и перегруппировку Мамедова промежуточно образующихся 3-(*ортого*-аминоарил)хиноксалин-2-онов под действием соляной кислоты;
- **впервые** получен 3-(*ортого*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-он и осуществлено его превращение в **новое** бис-соединение, а именно в бис(2-(имидаzo[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-индол-3-ил)метан, в one-pot процессе, включающем в себя восстановление нитрогруппы на первой стадии и тандемный процесс на второй, в котором происходит перегруппировка Мамедова, формилирование по типу реакции Вильсмейера-Хаака с привлечением диметилформамида (ДМФА), используемого в качестве растворителя, восстановление формильной группы, взаимодействие образующегося промежуточного продукта со второй молекулой 2-(индол-2-ил)бензимидазола;
- **впервые** получен 3-(*ортого*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-он и осуществлено его превращение в **новую** гетероциклическую систему – 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолин.

Практическая значимость работы. Разработаны новые, простые в исполнении, базирующиеся на доступных реагентах методы синтеза различных фармакологически значимых гетероциклических соединений, а именно 3-гидрокси-2-арилхинолинов, 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов, 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов, 1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-она, 2-(индол-2-ил)бензимидазолов, 3-(*ортого*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она, 3-(*ортого*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-она, бис(2-(имидаzo[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-индол-3-ил)метана, 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолина.

В рядах синтезированных 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов и 2-(индол-2-ил)бензимидазолов обнаружены соединения с выраженной цитотоксической активностью в отношении многих линий опухолевых клеток человека, наиболее перспективным из которых оказался 5,6-дифтор-2-(5-хлориндол-2-ил)бензимидазол, продемонстрировавший значительную цитотоксическую активность ($IC_{50} = 2.9 \mu\text{M}$) в отношении клеток глиобластомы, превышающую аналогичную активность эталонного препарата *сорафениб* ($IC_{50} = 12.9 \mu\text{M}$), имея при этом сравнимую с *сорафенибом* цитотоксичность в отношении клеток фибропластов лёгкого эмбриона человека.

Методология исследования базируется на фрагментарном подходе конструирования целевых гетероциклических систем с привлечением современных литературных данных из баз SciFinder, Reaxys, Web of Science и Scopus, реализуется классическими и современными синтетическими **методами** с использованием физико-химических **методов** исследования для установления состава и структуры продуктов реакций.

Положения, выносимые на защиту:

- синтез (2-(*ортого*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов и превращения их под действием дитионита натрия, соляной и бромистоводородной кислот;
- синтез 3-(*ортого*-нитроарил)хиноксалин-2-онов, 3-(*ортого*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она, 3-(*ортого*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-она и превращения их в процессах с участием $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, соляной кислоты и ДМФА;
- результаты микробиологических исследований цитотоксического действия синтезированных соединений на линии опухолевых клеток человека.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современного оборудования и методик обработки результатов экспериментов, воспроизводимостью экспериментальных данных. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся набором физико-химических методов исследования (ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, РСА) в коллективном спектро-аналитическом центре изучения строения, состава и свойств веществ и материалов (ЦКП САЦ) федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук». Микробиологические исследования на линиях опухолевых клеток и клетках фибробластов лёгкого эмбриона проводились в лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова и повторялись трижды для каждой линии клеток.

Результаты диссертационной работы **апробированы** на пяти научных конференциях с российским и международным участием, докладывались на ежегодных итоговых конференциях Казанского национального исследовательского технологического университета (КНИТУ) и ИОФХ им. А.Е. Арбузова в 2023-2025 годах.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в трёх статьях и двух обзорных работах, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах данных РИНЦ, Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК для публикаций материалов диссертаций, а также в семи тезисах докладов на конференциях всероссийского и международного уровней.

Объём и структура работы. Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения, списка литературы и приложения. Первая глава представляет собой обзор современной литературы (начиная с 2015 года) по синтезу гетероциклов из *ортого*-функционализированных нитроаренов. Во второй главе обсуждаются собственные результаты, касающиеся методов превращения (2-(*ортого*-нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильных соединений в различные гетероциклические соединения. Третья глава – это описание проведённых экспериментов с представлением физико-химических характеристик синтезированных соединений. В заключении обобщены результаты работы, сформулированы выводы, даны рекомендации по дальнейшей разработке темы. Список литературы содержит 167 библиографических наименований. В приложении представлены ЯМР спектры некоторых из синтезированных соединений. Работа изложена на 155 страницах, включает в себя 10 таблиц (3 в

литературном обзоре и 7 в обсуждении результатов), 4 изображения кристаллической структуры соединений, полученных методом РСА. В ходе выполнения работы синтезировано и подробно охарактеризовано современными физико-химическими методами 107 соединений.

Работа выполнена на кафедре органической химии имени академика А.Е. Арбузова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и в лаборатории химии гетероциклических соединений института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

Личный вклад автора. Цель работы и задачи определены научным руководителем, д.х.н., доцентом Е.Л. Гавриловой. Экспериментальная часть работы выполнена автором. Автор непосредственно участвовал в поиске и систематизации литературных данных, в анализе и интерпретации полученных результатов, в подготовке материалов работы к публикациям.

Благодарности. Автор благодарит научного руководителя Елену Леонидовну Гаврилову, заведующего лабораторией ХГС ИОФХ им. А.Е. Арбузова, д.х.н., профессора Вахида Абдулла оглы Мамедова, с.н.с. лаборатории ХГС ИОФХ им. А.Е. Арбузова, к.х.н. Веру Леонидовну Мамедову за неоценимую помощь при выполнении этой работы, ценные советы и консультации. Автор благодарит руководителя ЦКП САЦ к.х.н., в.н.с. И.Х. Ризванова, сотрудников ИОФХ им. А.Е. Арбузова к.х.н., с.н.с. В.В. Сякаева и д.х.н., в.н.с. А.Т. Губайдуллина за проведение масс-спектрометрических, ЯМР-спектроскопических и дифракционных исследований. Автор благодарен коллективам кафедры органической химии КНИТУ и лаборатории ХГС ИОФХ им. А.Е. Арбузова за доброжелательное отношение и поддержку в течение всего периода выполнения этой работы.

Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 14-23-00073-п).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Данная диссертационная работа направлена на исследование возможностей синтеза гетероциклических соединений из функционализированных *ортоп*-нитроаренов.

В 2001 году издательством Wiley-VCH была опубликована монография N. Ono “The nitro group in organic synthesis”, в которой подробно рассмотрены всевозможные трансформации нитрогруппы, и лишь незначительное место удалено процессам с участием наряду с нитрогруппой других функциональных групп в нитроаренах, приводящим к гетероциклам. Все приведённые в монографии N. Ono превращения такого рода проходят стадии восстановления нитрогруппы до аминогруппы и

циклизации; таким образом получены индольные и хинолиновые производные. С тех пор в связи со значительным развитием химии гетероциклических соединений, имеющей большое значение в поиске фармакологически значимых веществ и в других сферах деятельности человека, и с учётом принципов «зелёной» химии по уменьшению стадийности синтезов, интерес к такого рода процессам возрос, вследствие чего появилось много работ по конструированию самых разнообразных гетероциклических структур из по-разному *ортого*-функционализированных нитроаренов. Если в монографии N. Ono представлены работы с небольшим разнообразием функциональных групп в *ортого*-положении нитроаренов (в основном винильные заместители), то в современной литературе обнаружено множество *ортого*-функционализированных нитроаренов, ведущих в tandemных и one-pot процессах к гетероциклам, что отражено в литературном обзоре диссертации.

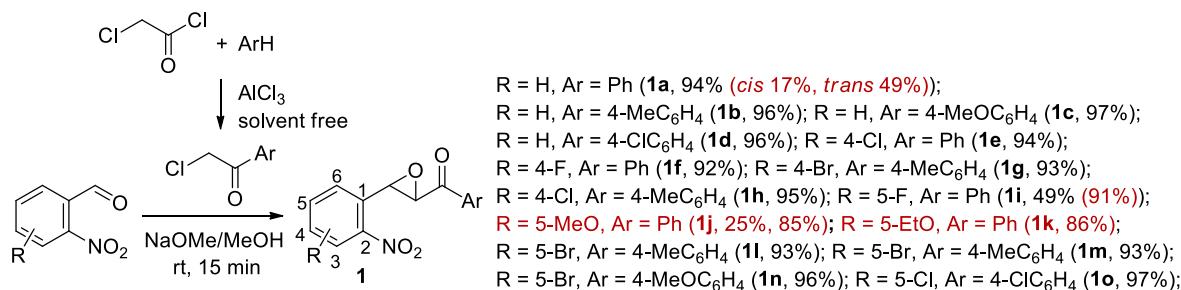
(2-(*ортого*-Нитроарил)оксиран-1-ил)карбонильные соединения, а именно (2-(*ортого*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны и амиды 3-(*ортого*-нитроарил)глицидных кислот, использованы в данной работе в качестве исходных соединений на пути к гетероциклам. Они сами в качестве *ортого*-функционализированных оксирианилкарбонильным фрагментом нитроаренов или продукты их преобразований стали субстратами в создании различных гетероциклических систем.

(2-(*ортого*-Нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны в синтезе гетероциклов

(2-(*ортого*-Нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны **1** получали из *ортого*-нитробензальдегидов и α -хлорацетофенонов в условиях реакции Дарзана (схема 1). α -Хлорацетофеноны (в свою очередь) для этой реакции были получены по Фриделю-Крафтсу ацилированием бензола и его производных хлорацетилхлоридом. Хотя реакция Дарзана широко применялась и ранее для получения оксирановых производных **1** в лаборатории ХГС ИОФХ им. А. Е. Арбузова, некоторые особенности её протекания были выявлены в данной работе (обращаем внимание на окрашенные места в правой части схемы 1). Хорошо известно, например, что в этой реакции оксираны **1** получаются в виде *транс* изомеров, однако в случае **1a** наряду с *транс* был выделен и *цис* изомер. Когда в реакции с α -хлорацетофеноном в указанных на схеме 1 условиях использовали 5-фтор-*ортого*-нитробензальдегид продукт **1i** выделяли из реакционной смеси с выходом 49%, а наряду с ним из этой же реакции с выходом 25% выделяли продукт **1j** с метоксильной группой вместо фтора, то есть наряду с реакцией Дарзана происходил процесс нуклеофильного ароматического замещения атома фтора в *пара*-положении к нитрогруппе на MeO. Для достижения высокого выхода оксиранового производного **1i** со фторным заместителем в *пара*-положении к нитрогруппе нужно было поменять условия проведения реакции Дарзана (мы провели её в тетрагидрофуране с KOBu^t в качестве основания и получили соединение **1i** с выходом 91%). Выход продукта **1j** с метоксильным заместителем, замещающим фтор, был значительно увеличен (до 85%) при десятикратном разбавлении реакционной

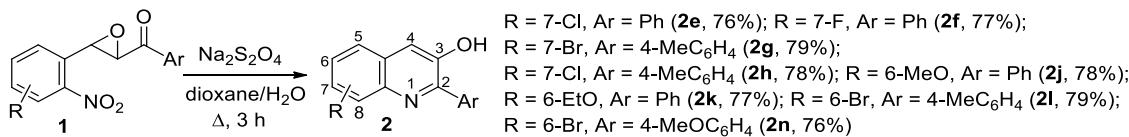
смеси метанолом до добавления в неё основания. Когда реакцию 5-фтор-*ортоп*-нитробензальдегида с α -хлорацетофероном провели в разбавленном растворе этилового спирта с этилатом натрия в качестве основания, получили продукт **1k** с EtO группой в *пара*-положении к нитрогруппе. Обнаруженная реакция нуклеофильного ароматического замещения атома фтора может значительно расширить список оксирановых производных **1** для использования их в будущих работах.

Схема 1



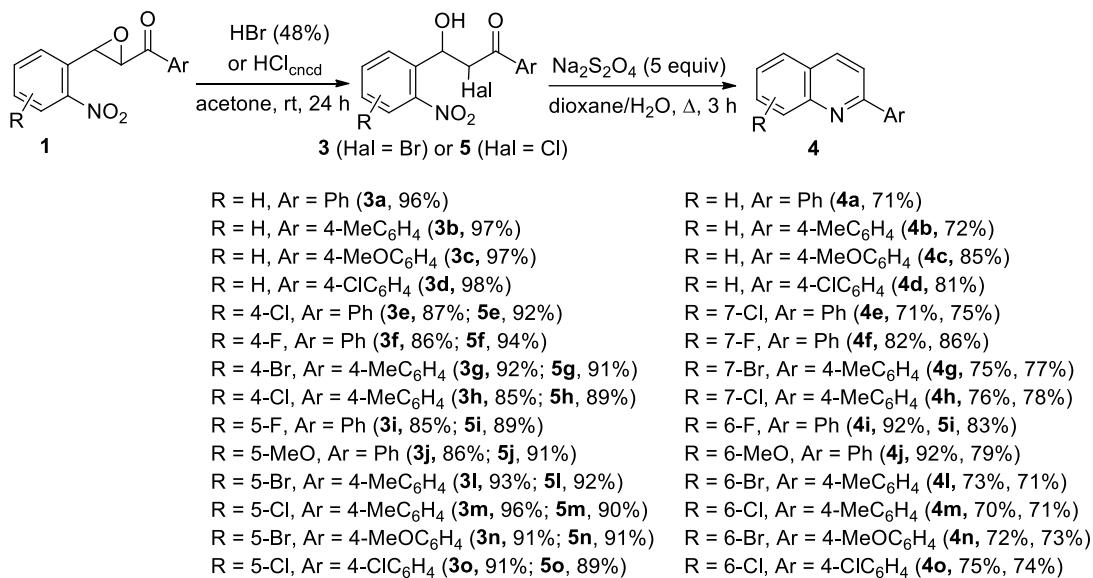
Вновь полученные (2-(*ортоп*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны **1** по разработанной ранее в лаборатории ХГС методике были введены в реакцию восстановительной циклизации с дитионитом натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) с целью расширения списка синтезируемых из них практически значимых хинолиновых структур, а именно 3-гидрокси-2-арилхинолинов (схема 2).

Схема 2



Когда на оксирановые производные **1** действовали бромистоводородной кислотой, получали по-новому *ортоп*-функционализированные нитроарены, а именно продукты регио- и диастеро- селективного раскрытия оксиранового кольца – 2-бром-3-гидрокси-3-(*ортоп*-нитроарил)-1-арилпропан-1-оны **3**, которые под действием дитионита натрия в кипящей водно-диоксановой среде превращались в хинолины без гидроксильной группы в третьем положении, а именно в 2-арилхинолины **4** (схема 3). Соляная кислота, также как и бромистоводородная, успешно раскрывала оксирановое кольцо лишь в замещённых в 4-ое или 5-ое положения *ортоп*-нитрофенильного фрагмента соединений **1**, превращая их в 2-хлор-3-гидрокси-3-(*ортоп*-нитроарил)-1-арилпропан-1-оны **5** (незамещённые в *ортоп*-нитрофенильный фрагмент оксираны **1** под действием HCl вели себя по-другому, о чём будет сказано ниже). В условиях восстановительной циклизации соединения **5** также как и соединения **3** были превращены в 2-арилхинолины **4** (схема 3; на схеме для соединений **4** первой и второй цифрами указаны выходы в реакциях восстановительной циклизации соответственно соединений **3** и **5**).

Схема 3



Предполагаемые пути восстановительной циклизации соединений **1** и **3** до хинолинов **2** и **4** соответственно показаны на схемах 4 и 5. В обоих превращениях происходит восстановление нитрогруппы до аминогруппы. Восстановленный продукт **A** на схеме 4 претерпевает перегруппировку Мейнвальда (перемещение атома водорода из второго положения в третье, сопровождаемое разрывом связи C3-O) с образованием промежуточного продукта **B**, внутримолекулярная циклизация которого (присоединение аминогруппы по C1=O) и дегидратация приводят к хинолину **2**. Возможно, в этом превращении первоначально происходит перегруппировка Мейнвальда оксирана **1** в дикетон **C**, после чего восстанавливается нитрогруппа. Путь превращения пропанонов **D** (схема 5) сопровождается отщеплением NHal с образованием промежуточного продукта **E**, внутримолекулярным присоединением аминогруппы по C1=O, ведущим к хинолинону **F**, восстановление карбонильной группы в котором и дегидратация с отщеплением двух молекул воды приводят к хинолину **4**.

Схема 4

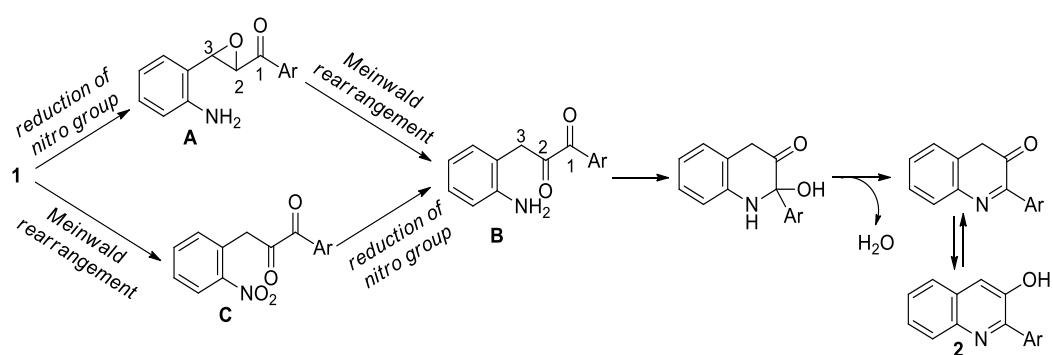
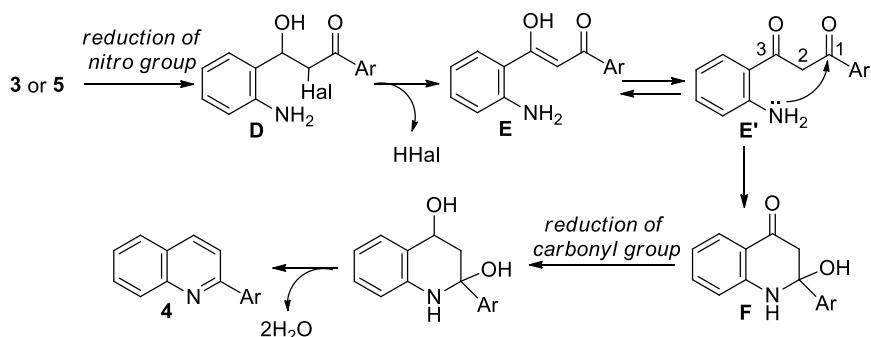
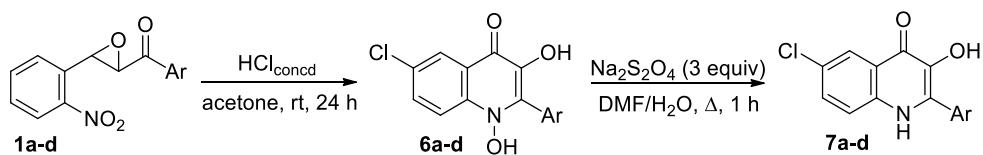


Схема 5



Среди пропанонов **5** (см. схему 3) нет представителей без заместителя R в *ортопозиции* фрагменте. Это связано с тем, что оксираны **1** без R под воздействием соляной кислоты в основном образуют хинолиноны **6** (схема 6), а не продукты раскрытия оксиранового кольца **5**. Хинолиноны **6** под действием дитионита натрия были превращены в хинолиноны **7** (схема 6).

Схема 6



Ar = Ph (**6a**, 64% from *trans*-**1a**, 82% from *cis*-**1a**; **7a**, 80%)

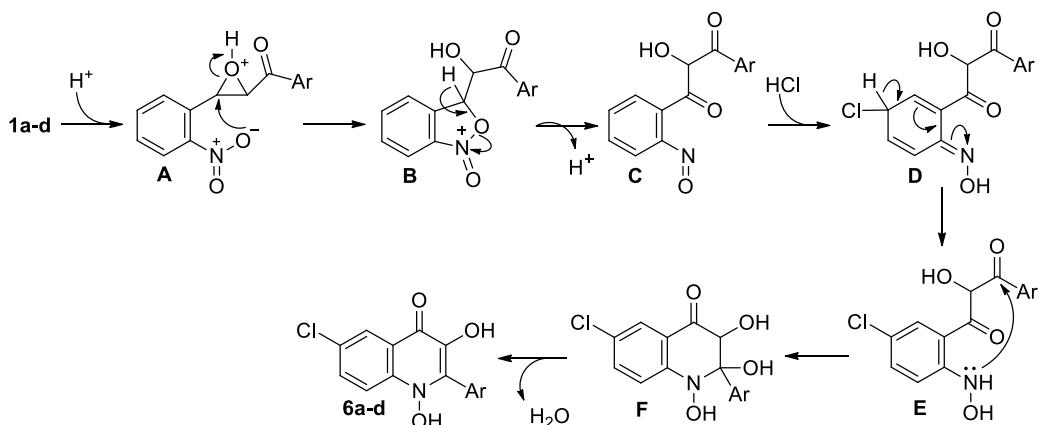
Ar - 4-MeC₆H₄ (**6b**, 72%); **7b**, 81%)

Ar - 4-MeOC₆H₄ (**6c**, 68%; **7c**, 83%)

Ar - 4-ClC₆H₄ (**6d**, 72%; **7d**, 83%)

Механизм превращения оксиранов **1a-d** в хинолиноны **6a-d** изображён на схеме 7. Он включает в себя внутримолекулярное раскрытие оксиранового кольца нитрогруппой в протонированной форме **A** с образованием пятичлененного цикла в структуре **B**, рециклизацию пятичлененного цикла, ведущую к промежуточному соединению **C** с нитрозогруппой вместо нитрогруппы, нуклеофильное замещение водорода в *para* положении к нитрозогруппе на хлор с одновременным гидрированием нитрозогруппы до гидроксиламинной при переходе от структуры **C** через **D** к **E**, внутримолекулярную нуклеофильную атаку атомом азота гидроксиламинной группы по C1=O с образованием хинолиноновой системы **F** и дегидратацию, ведущую к продуктам **6a-d**.

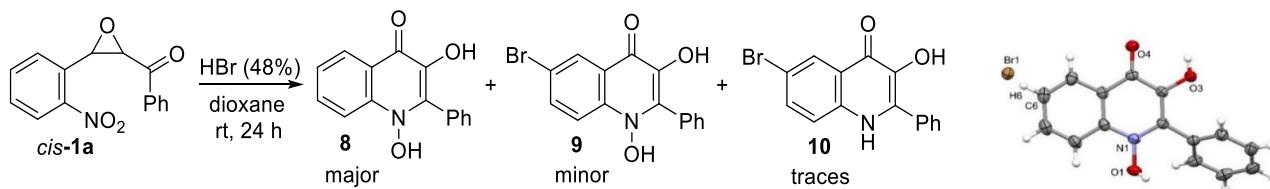
Схема 7



Из данных, приведённых на схеме 6, видно, что *цис* изомер **1a** даёт больший выход продукта **6**, чем *транс*. По-видимому, конкурирующий процесс раскрытия оксиранового кольца становится затруднительным для *цис* изомера из-за блокировки доступа внешнего нуклеофила, т. е. иона хлора, к оксирановому кольцу.

Интересно, что в реакции *цис* изомера **1a** с HBr образуется смесь хинолинонов **8–10** (схема 8), хотя *транс* изомер давал исключительно продукт раскрытия оксиранового кольца **3a** (схема 3). В данном случае подход объёмного аниона брома к оксирановому кольцу, вероятно, становится невозможным. Молярное отношение хинолинонов **8** и **9** по данным ПМР спектра реакционного продукта составило 6:1, хинолинон **10** присутствовал в следовых количествах. Несмотря на значительное преобладание в смеси хинолинона **8**, выделить его абсолютно в чистом виде не удалось – около 5 мольных% хинолинона **9** (по данным ПМР спектров) всегда сопутствовало ему. Методом PCA было обнаружено, что хинолиноны **8** и **9** кристаллизуются вместе, образуя двухкомпонентный твёрдый раствор **8(9)** с отношением молекулярных форм 0.95:0.05. Все атомы молекул **8** и **9**, кроме H и Br, в составе двухкомпонентного твёрдого раствора накладываются друг на друга, что свидетельствует об идентичности молекулярных структур соединений, и это становится определяющим при их сокристаллизации (см. рисунок справа на схеме 8).

Схема 8



Состав двухкомпонентного твёрдого раствора **8(9)** подтверждён масс-спектром электrosпрей ионизации, в котором присутствует сигнал высокой интенсивности от ионизированной формы **8** и два сигнала малой интенсивности от двух ионизированных молекул **9**, различающихся изотопным составом (^{79}Br или ^{81}Br) (рисунок 1).

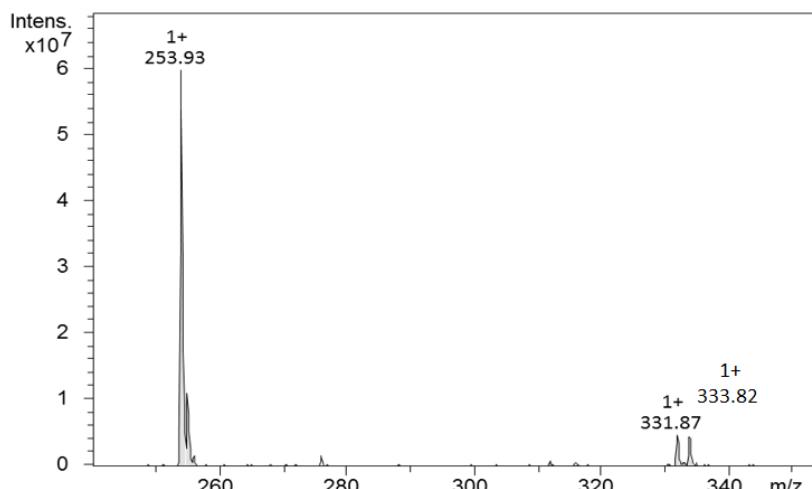
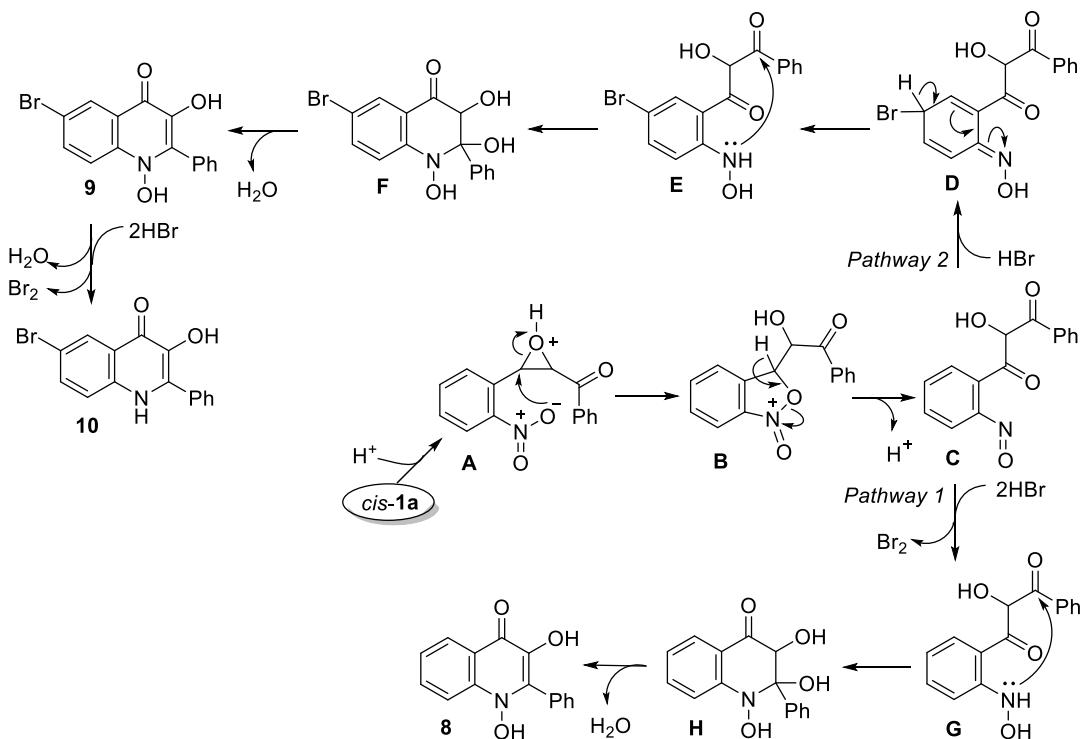


Рисунок 1 – Масс-спектр электроспрей ионизации (ESI MS) двухкомпонентного твёрдого раствора **8(9)**: m/z **8**: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ 254.1, found 253.9; m/z **9**: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}^{79}\text{BrNO}_3$ 331.9, found 331.9; $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}^{81}\text{BrNO}_3$ 333.9, found 333.8.

Механизм образования соединения **9** аналогичен написанному для соединений **6** (см. схему 7) с той лишь разницей, что в данном случае он реализуется только для *цикло*-изомера **1a** и не является основным путём реакции (он отмечен как путь 2 на схеме 9; для промежуточных соединений на этом пути сохранены те же буквенные обозначения, что и на схеме 7). Основной путь ведёт к хинолинону **8** (путь 1 на схеме 9), и в нём отсутствует стадия бромирования в *para* положении к нитрозогруппе в промежуточном соединении **C**, а происходит гидрирование нитрозогруппы двумя молекулами HBr до гидроксиламинной с переходом в промежуточное соединение **G**. При внутримолекулярном процессе присоединения гидроксиламинной группы по карбонильной в **G** образуется хинолиновый цикл **H**, дегидратация которого даёт продукт **8**. Образование следовых количеств **10** можно объяснить действием HBr на **9** (см. переход **9** в **10** на схеме 9).

Схема 9

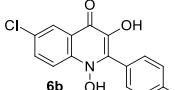
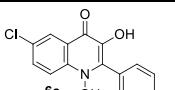
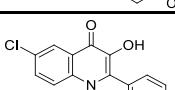
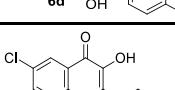
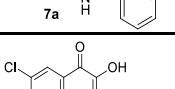


Отметим, что хинолин-4-оновый остаток входит в состав широко используемых в медицине антибиотиков хинолонового ряда, поэтому разработка удобных методов их получения и синтез новых представителей этого ряда могут оказаться полезными для фармакологической науки.

Некоторые из синтезированных хинолин-4-оновых производных были протестированы на цитотоксическую активность в отношении линий опухолевых клеток человека и клеток фибробластов лёгкого эмбриона человека. Результаты исследований приведены в таблице 1. Каждое из исследованных веществ оказалось менее токсичным по сравнению с эталонным препаратом *сорафенибом* по действию на клетки фибропластов лёгкого эмбриона человека (см. последнюю колонку в таблице 1). Соединения **6b** и **6c** показали сравнимое с эталоном действие на клетки карциномы

молочной железы, двенадцатипёрстной кишки, поджелудочной железы человека, а соединение **6d** – близкое к эталону действие на карциному шейки матки. Эти первичные исследования указывают на перспективность поиска веществ с противоопухолевой активностью среди такого рода хинолинонов.

Таблица 1 – Результаты микробиологического исследования хинолин-4-онов **6** и **7**

Соединение	IC ₅₀ , μM							
	M-HeLa	MCF7	HuTu80	Panc-1	A549	PC3	T98G	Wi38
	58.8±5.6	13.9±2.0	11.0±0.2 SI ⁱ = 4.6	42.7±4.7	56.5±0.5	38.2±4.5	61.6±7.8	51.0±6.1
	62.6±1.6	18.2±0.6	9.0±0.9 SI ⁱ = 3.3	41.2±6.9	60.0±4.8	41.4±4.2	66.8±6.4	30.0±1.0
	42.3±5.1	63.5±6.7	62.5±4.1	75.4±7.5	77.2±5.1	50.0±5.2	60.3±1.5	35.3±4.6
	61.3±4.9	79.8±0.5	70.8±0.3	92.7±1.2	98.1±9.7	84.7±8.4	76.6±8.5	74.2±9.1
	62.4±4.6	52.7±1.5	34.0±0.5	72.5±5.9	88.1±6.8	55.4±0.7	70.4±6.7	42.6±0.1
корафениб	35.6±2.5	14.3±1.2	5.0±0.4 SI ⁱ = 3.4	35.0±2.3	12.5±1.1	11.3±0.9	12.9±1.1	17.1±1.4

IC₅₀ (μM) – концентрация полумаксимального ингибиования роста клеток в мкмоль/л;

M-HeLa – клетки карциномы шейки матки;

MCF7 – клетки аденоакарциномы молочной железы;

HuTu80 – клетки аденоакарциномы двенадцатипёрстной кишки;

Panc-1 – клетки карциномы поджелудочной железы;

A549 – клетки аденоакарциномы лёгкого;

PC3 – клетки аденоакарциномы предстательной железы;

T98G – клетки глиобластомы;

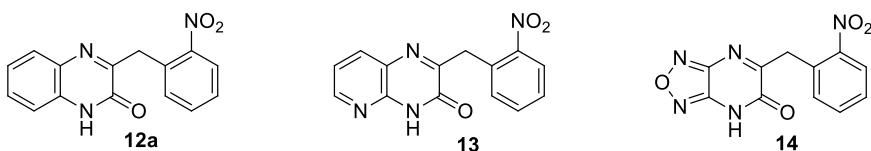
Wi38 – клетки фибробластов лёгкого эмбриона;

SI – индекс селективности (отношение IC₅₀ для нормальной линии клеток к IC₅₀ для патологической линии клеток).

Таким образом, исходя из (2-(*ортого*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов получены хинолины двух типов – 3-гидрокси-2-арилхинолины непосредственно из оксирановых производных и 2-арилхинолины без заместителя в третьем положении из продуктов раскрытия оксиранового кольца бромистоводородной или соляной кислотой. При действии соляной кислоты на (2-(*ортого*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны в одну стадию получены 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-оны.

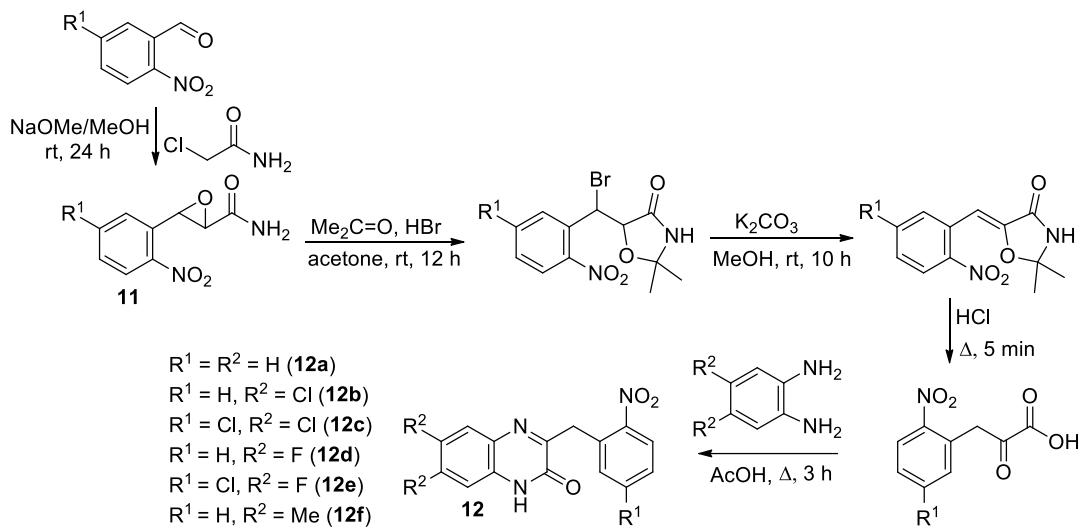
Амиды 3-(*ортто*-нитроарил)глицидных кислот в синтезе гетероциклов

В данной работе исходя из амидов 3-(*ортто*-нитроарил)глицидных кислот **11** получены функционализированные в *ортто*-положение гетероциклическими фрагментами нитроарены **12-14**, в которых гетероциклы связаны с бензольным кольцом через метиленовую группу (см. структуры ниже), и показана их роль в создании би-, бис- и конденсированных гетероциклических систем.



3-(*ортто*-Нитробензил)хиноксалин-2-оны **12a-f** были синтезированы из амидов 3-(*ортто*-нитроарил)глицидных кислот **11** аналогично разработанной ранее в лаборатории ХГС ИОФХ им. А. Е. Арбузова методике согласно схемы 10. Когда на последней стадии в этой схеме вместо *ортто*-фенилендиамина использовали 2,3-диаминопиридин или 1,2,5-оксадиазоло-3,4-диамин, получали соответственно 3-(*ортто*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-он (**13**) или 3-(*ортто*-нитробензил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-он (**14**).

Схема 10



Целью дальнейших превращений соединений **12**, **13**, и **14**, вовлекающих в процесс нитрогруппу и заместитель с гетероциклическим фрагментом в *ортто*-положении, было восстановление нитрогруппы дитионитом натрия и получение продукта внутримолекулярной перегруппировки Мамедова при подкислении среды. Именно такой результат был получен со всеми соединениями **12** (схема 11) – синтезированы 2-(индол-2-ил)бензимидазолы **15** (соединения **15c-e** получены впервые). Переход от 3-(*ортто*-аминобензил)хиноксалин-2-онов **A** к 2-(индол-2-ил)бензимидазолам **15** (перегруппировка Мамедова, см. схему 12) включает в себя образование спиросоединения **B**, разрыв связи C3-N4 в пиперазиновой части спиросоединения **B** с

переходом его в промежуточное соединение **C**, формирование имидазольного цикла в результате внутримолекулярного присоединения аминогруппы по C=O связи в **C** и дегидратацию.

Схема 11

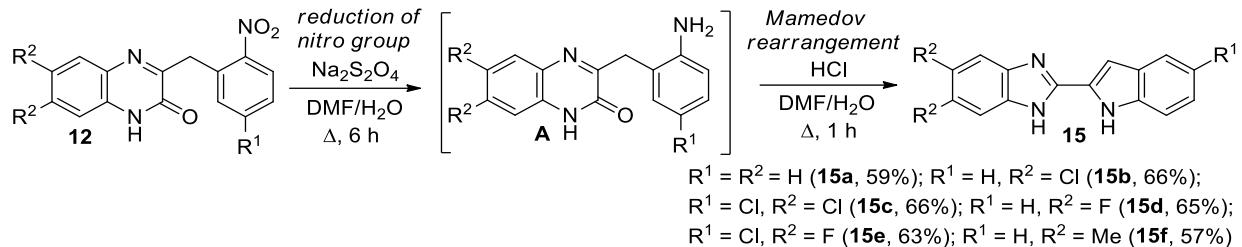
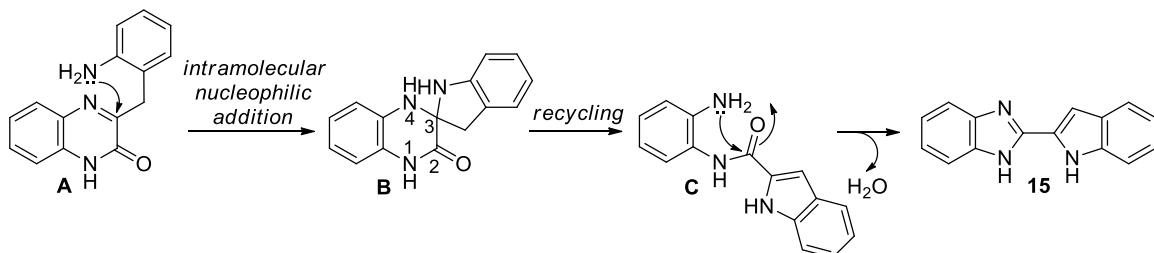


Схема 12



В условиях реакции Вильсмейера-Хаака при действии хлорокиси фосфора в диметилформамиде на индолилбензимидазолы **15** образовывались формилированные по третьему положению индольного кольца соединения **16** (схема 13). Путь превращения индолилбензимидазолов **15** в **16** показан на схеме 14.

Схема 13

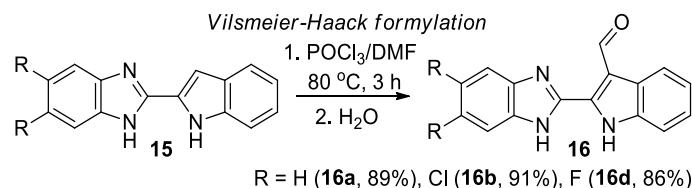
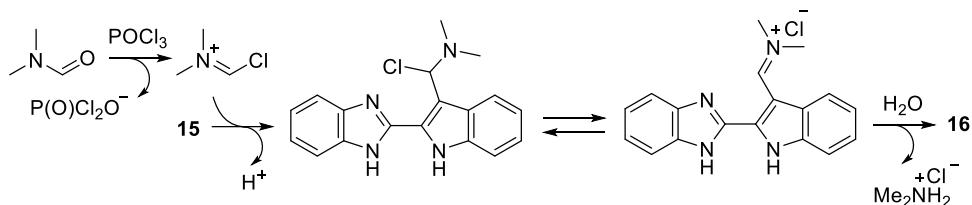


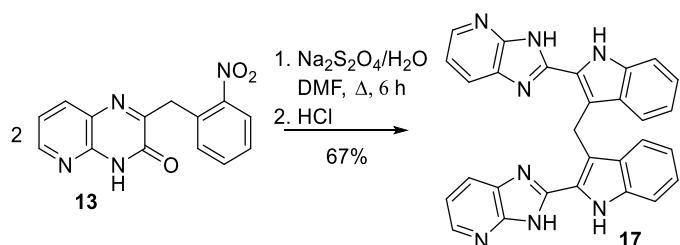
Схема 14



В результате действия дитионита натрия на кипящий водно-диметилформамидный раствор пиридопиразиона **13** – азааналога хиноксалинона **12a** – и последующего подкисления реакционной среды соляной кислотой получен продукт

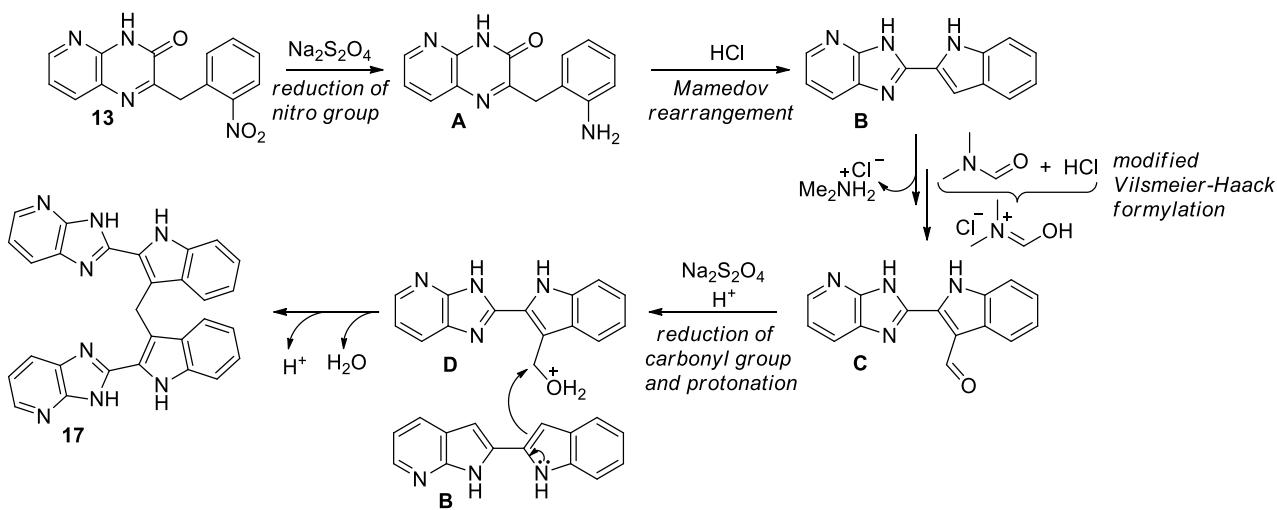
17 с двумя индолилпиридоимидазольными фрагментами, разделёнными метиленовой группой между третьими положениями индольных колец (схема 15).

Схема 15



В этом процессе происходит восстановление нитрогруппы в пиридопиразиноне **13**, перегруппировка Мамедова восстановленного продукта **A** в 2-(индол-2-ил)имидаzo[4,5-*b*]пиридин **B**, формилирование по типу реакции Вильсмейера-Хаака с переходом **B** в **C**, восстановление карбонильной группы до гидроксильной и её протонирование, взаимодействие индолилимидапиридина **B** с протонированной формой **D**, сопровождаемое дегидратацией и депротонированием с образованием бис-продукта **17** (схема 16).

Схема 16



Установление структуры бис-соединения **17** потребовало подробных исследований методом ЯМР и масс-спектрометрии. Определённая масс-спектрометрическим методом MALDI-TOF точная масса образца соответствовала соединению **17** (рис. 2). Спектр ПМР не противоречил структуре **17**. В спектре ЯМР ^{13}C -DEPT присутствовал сигнал метиленовой группы в противофазе с сигналом этой группы в спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (рис. 3) (в спектрах ЯМР ^{13}C -DEPT проявляются сигналы только тех атомов углерода, которые связаны с атомами водорода, при этом сигналы метиленовых групп имеют отрицательную интенсивность).

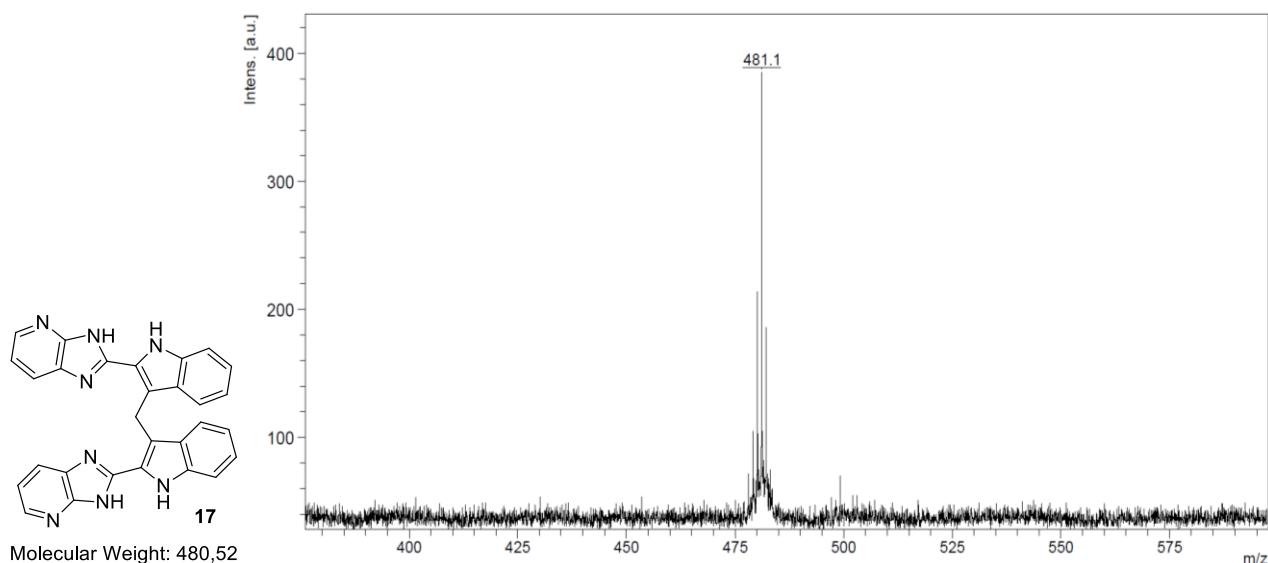


Рисунок 2 – Масс-спектр MALDI-TOF бис(2-(имидаzo[4,5-*b*]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метана (**17**), m/z $[M + H]^+$ 481.

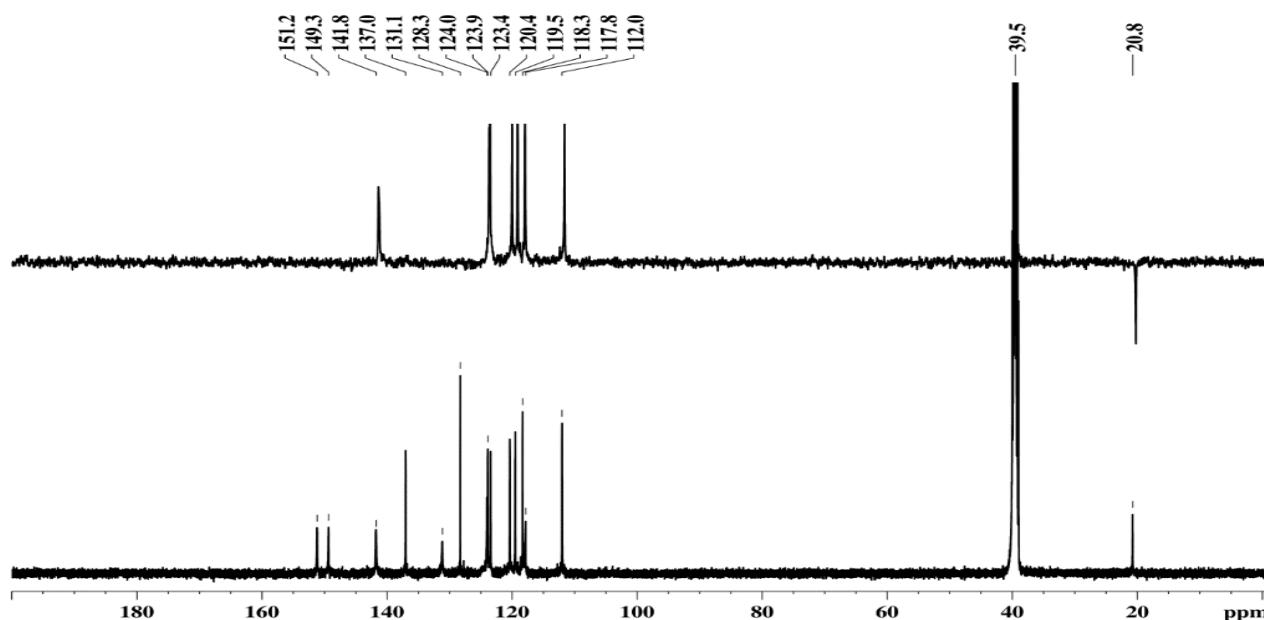
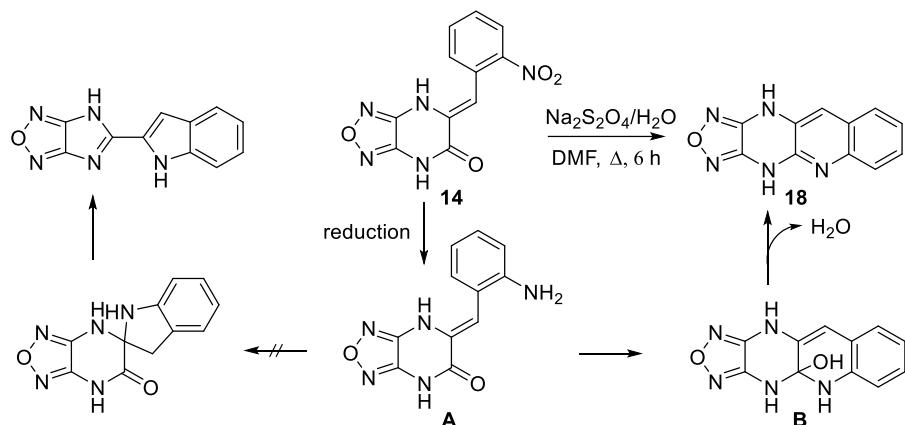


Рисунок 3 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (внизу) и спектр ЯМР ^{13}C -ДЕПТ (вверху) (126 МГц, $\text{ДМСО}-d_6$) бис(2-(имидаzo[4,5-*b*]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метана (**17**).

В условиях восстановления дитионитом натрия оксадиазолопиразинон **14** превращён в новую гетероциклическую систему – 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолин (**18**) (схема 17; на схеме оксадиазолопиразинон **14** начертан в таутомерной бензилиденовой Z-форме, а не бензильной, как это показано в начале пункта, потому что именно такая структура обнаружена при анализе спектров ЯМР, зарегистрированных в $\text{ДМСО}-d_6$). Для этого

процесса не требовалось подкисления реакционной среды, и если оно применялось, как это описано в условиях на схеме 11, то не изменяло результата реакции. На пути образования продукта **18** из оксадиазолопиразиона **14** происходит восстановление нитрогруппы до аминогруппы, после чего следуют внутримолекулярное присоединение аминогруппы по C=O связи и дегидратация (см. переход от **14** через **A** и **B** к **18** на схеме 17), а не перегруппировка Мамедова, как можно было ожидать по аналогии со схемой 12 (см. также левую часть схемы 17). Состав соединения **18** был подтверждён масс-спектром ESI-QTOF.

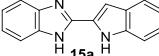
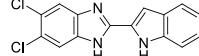
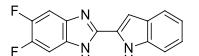
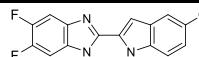
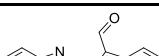
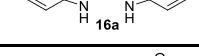
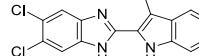
Схема 17



Таким образом, нитроарены, функционализированные в *ортого*-положение связанными через метиленовую группу различными гетероциклическими системами (хиноксалин, пиридопиразин, оксадиазолопиразин), образуют би-, бис- и конденсированные гетероциклические системы.

Некоторые из синтезированных 2-(индол-2-ил)бензимидазолов, а именно **15a,b,d,e** и **16a,b,d**, были исследованы на цитотоксическую активность в отношении линий опухолевых клеток (см. таблицу 2). Соединения в основном показали меньшую токсичность по сравнению с эталонным препаратом *корафенилом* по действию на клетки фибропластов лёгкого эмбриона человека (см. последнюю колонку в таблице 2). Соединения **15d,e** и **16a** превзошли эталон по действию на клетки карциномы шейки матки (голубое окрашивание), соединения **15b,d,e** и **16d** имели лучший индекс селективности в действии на клетки adenокарциномы двенадцатипёрстной кишки (серое окрашивание), соединения **15a,b,d,e** и **16a,d** были эффективнее эталона по действию на клетки карциномы поджелудочной железы (зелёное окрашивание) и, наконец, соединение **15e** оказалось весьма эффективным по действию на клетки глиобластомы (жёлтое окрашивание). Полученные результаты делают исследования в этой части работы весьма перспективными.

Таблица 2 – Результаты микробиологических исследований 2-(индол-2-ил)бензимидазолов^a

Соединение	IC ₅₀ (μM)							
	M-HeLa	MCF7	HuTu80	Panc-1	A549	PC3	T98G	Wi38
 15a	48.8±5.8	44.1±6.1	30.7±4.1	44.1±8.8	56.9±4.6	62.4±4.3	64.9±5.1	51.4±4.0
 15b	44.0±6.2	27.1±1.1	10.0±2.9 SI = 4.1	47.7±6.3	64.1±6.5	34.8±4.5	60.5±7.6	41.1±5.6
 15d	15.6±0.9	47.5±2.9	9.7±1.0 SI = 4.2	47.5±2.9	45.1±3.6	53.0±3.8	27.6±2.2	41.0±4.2
 15e	11.0	25.3	5.4 SI = 3.7	22.0	25.1	24.5	2.9 SI = 7	20
 16a	25.8±2.9	21.8±1.5	14.4±1.1	20.2±1.8	62.2±4.9	53.6±2.6	71.8±7.0	50.0±3.5
 16b	34.5±1.0	32.1±1.5	10.3±0.2	61.1±5.1	91.3±6.2	25.3±2.3	57.8±6.1	17.1±3.3
 16d	42.1±3.2	39.1±5.5	10.8±0.9 SI = 4.8	39.1±4.4	85.6±5.6	63.9±5.4	68.1±5.4	52.1±4.2
<i>сорафениб</i>	35.6±2.5	14.3±1.2	5.0±0.4 SI = 3.4	35.0±2.3	12.5±1.1	11.3±0.9	12.9±1.1	17.1±1.4

^a Расшифровка обозначений таблицы 2 приведена в сносках к таблице 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе показана роль нитрогруппы в *ортого*-положении к другой функциональной группе в аренах в создании гетероциклических соединений. Этому посвящён литературный обзор и далее эта тема обсуждается во второй главе при изложении собственных результатов.

Во второй главе раскрыты возможности (2-(*ортого*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонов в синтезе хинолинов и хинолин-4-онов и предложены простые способы их получения, что важно в связи с большой практической значимостью этого класса соединений. Исходя из амидов 3-(*ортого*-нитроарил)глицидных кислот получены функционализированные гетероциклическими фрагментами *ортого*-нитроарены и показаны их возможности в конструировании би-, бис- и конденсированных гетероциклических структур.

Основные результаты и выводы работы:

Предложен новый простой способ получения практически значимых 3-арилхинолинов восстановительной циклизацией 2-бром-3-гидрокси-3-(*ортого*-нитроарил)-1-арилпропан-1-онов – продуктов раскрытия оксиранового кольца в (2-

(*ортото*-нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)кетонах бромистоводородной или соляной кислотой.

Разработан простой в исполнении метод синтеза 6-хлор-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-онов, заключающийся в действии соляной кислоты на (2-(*ортото*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(арил)кетоны. В тандемном процессе происходит внутримолекулярное раскрытие оксиранового кольца нитрогруппой, промежуточное образование *ортото*-функционализированного нитрозоарена, нуклеофильное замещение *пара*-положения в нитрозоарене хлором с переходом нитрозогруппы в гидроксиламинную и замыкание хинолиновой системы с участием гидроксиламинной группы и функционального заместителя в *ортото*-положении.

Обнаружено различное поведение *транс* и *цис* изомеров (2-(*ортото*-нитрофенил)оксиран-1-ил)(фенил)кетона под действием бромистоводородной кислоты: *транс* изомер приводит к продукту раскрытия оксиранового кольца – 2-бром-3-гидрокси-3-(*ортото*-нитрофенил)-1-арилпропан-1-ону, *цис* изомер даёт продукты замыкания в хинолиноновые системы, а именно 1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-он в качестве основного продукта, 6-бром-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-он в качестве побочного продукта и 6-бром-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-он в следовых количествах. Показано, что 1,3-дигидрокси-2-фенилхинолин-4-он и 6-бром-1,3-дигидрокси-2-арилхинолин-4-он образуют двухкомпонентный твёрдый раствор с соотношением молекулярных форм 0.95:0.05 (по данным РСА).

Синтезированы представители фармакологически значимых 2-(индол-2-ил)бензимидазолов и осуществлено их превращение в условиях реакции Вильсмейера-Хаака в 2-(3-формилиндол-2-ил)бензимидазолы.

Разработан метод синтеза 3-(*ортото*-нитробензил)пиридо[2,3-*b*]пиразин-2-она и осуществлено его превращение в one-pot процессе в бис(2-(имидаzo[4,5-*b*]пиридин-2-ил)индол-3-ил)метан; этот процесс включает в себя восстановление нитрогруппы на первой стадии и серию превращений на второй, а именно внутримолекулярную перегруппировку Мамедова с образованием 2-(индол-2-ил)бензимидазола, формилирование последнего по типу реакции Вильсмейера-Хаака, восстановление формильной группы до гидроксильной, протонирование, взаимодействие со второй молекулой 2-(индол-2-ил)бензимидазола, сопровождаемое дегидратацией и депротонированием.

Показано, что (Z)-3-(*ортото*-нитробензилиден)-3,4-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразин-2-он под действием дитионита натрия образует новую гетероциклическую систему – 4,11-дигидро-[1,2,5]оксадиазоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*b*]хинолин.

В рядах синтезированных 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов и 2-(индол-2-ил)бензимидазолов обнаружены соединения с выраженной цитотоксической активностью в отношении линий опухолевых клеток человека, наиболее перспективным из которых оказался 5,6-дифтор-2-(5-хлориндол-2-ил)бензимидазол со значительной цитотоксической активностью ($IC_{50} = 2.9 \mu\text{M}$) в отношении клеток глиобластомы, превышающей аналогичную активность эталонного препарата

сорафениб ($IC_{50} = 12.9 \mu\text{M}$), имея при этом сравнимую с *сорафенибом* цитотоксичность в отношении клеток фибропластов лёгкого эмбриона человека.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Представленная работа открывает широкие возможности в синтезе гетероциклов из *ортоп*-функционализированных нитроаренов. Перспективы её развития видятся в дальнейшей функционализации нитроаренов, причём не только в *ортоп*-положение, но и в другие, например в *пара*-положение, как это предлагается в работе, что позволит увеличить разнообразие синтезируемых гетероциклов, а также откроет пути к созданию новых гетероциклических систем. В рядах хинолинонов и 2-(индол-2-ил)бензимидазолов выявлена выраженная цитотоксическая активность по отношению к опухолевым клеткам человека, что требует расширения библиотеки этих соединений и выявления соединений-лидеров по противоопухолевой активности.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для размещения материалов диссертаций:

1. Мамедова В.Л. Эпоксиды: методы получения, реакционная способность, практическое значение / В.Л. Мамедова, Г.З. Хикматова, Д.Э. Коршин, **С.В. Мамедова**, Е.Л. Гаврилова, В.А. Мамедов // Успехи химии. – 2022. – Т. 91. – RCR5049.
2. Mamedova V.L. 3-(2-Nitrobenzyl)quinoxalin-2-ones, and pyrido- and 1,2,5-oxadiazolo-fused 2-(2-nitrobenzyl)pyrazine-3-ones in the synthesis of bi-, bis- and condensed heterocyclic systems // V.L. Mamedova, V.V. Syakaev, I.Kh. Rizvanov, E.M. Mahrous, G.Z. Khikmatiova, **S.V. Mamedova**, L.R. Shamsutdinova, E.L. Gavrilova, V.A. Mamedov // Arkivoc. – 2023. – V. 4. – P. 38-50.
3. Mamedov V.A. Synthesis, enantiomeric composition, separation of (L)-menthyl 3-arylglcidates and their reactions with benzene-1,2-diamine / V.A. Mamedov, V.L. Mamedova V.V. Syakaev, T.A. Kushatov, **S.V. Mamedova**, D.E. Korshin, A.I. Samigullina, J.K. Voronina, E.S. Kobeleva, A.T. Gubaiddullin, E.L. Gavrilova, O.G. Sinyashin // Tetrahedron. – 2024. – V. 167. – Art. 134244.
4. Мамедова В.Л. *ортоФ*ункционализированные нитроарены в синтезе гетероциклов / В.Л. Мамедова, **С.В. Мамедова**, Д.Э. Коршин, Е.Л. Гаврилова, В.А. Мамедов // Успехи химии. – 2025. – Т. 94. – RCR5167.
5. Mamedova V.L. *o*-Nitroaryloxiranyl aryl ketones as versatile reagents for the facile synthesis of 2-arylquinolines and quinolone-4-ones / V.L. Mamedova, **S.V. Mamedova**, D.E. Korshin, A.T. Gubaiddullin, E.S. Bashirova, V.V. Syakaev, O.B. Babaeva, I.Kh. Rizvanov, E.L. Gavrilova, V.A. Mamedov // Synthesis. – 2025. – doi: 10.1055/a-2704-6842.

Тезисы докладов:

1. Мамедов В.А. Перегруппировки эпоксидов в синтезе карбо- и гетероциклических систем фармацевтического назначения / В.А. Мамедов, В.Л. Мамедова, С.Ф. Кадырова, В.Р. Галимуллина, Г.З. Хикматова, **С.В. Мамедова**, Д.Э.

Коршин, Т.А. Кушатов, Е.Л. Гаврилова, Л.Я. Захарова, О.Г. Синяшин // Научная конференция грантодержателей РНФ Современные тенденции в химии, биологии, медицине. От молекулы к лекарству. – Казань, 26-28.11.2018. – Сборник тезисов. – С. 10.

2. Kushatov T.A. Darzens condensation in the synthesis of (-)-menthyl-3-arylglycidates / T.A. Kushatov, A.T. Gubaidullin, D.E. Korshin, **S.V. Mamedova**, E.L. Gavrilova, V.L. Mamedova // VI North Caucasus organic chemistry symposium. – Stavropol, 18-24.04.2022. – Book of abstracts. – P. 243.

3. **Мамедова С.В.** Реакция Вильсмейера-Хаака в синтезе 2-(бензимидазол-2-ил)индол-3-карбальдегидов / С.В. Мамедова, Е.Л. Гаврилова, В.Л. Мамедова // XXVII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием) – Нижний Новгород, 16-18.04.2024. – Сборник тезисов. – С. 156.

4. **Мамедова С.В.** (2-(2-Нитроарил)оксиран-1-ил)(арил)метаноны в синтезе 2-арилхинолинов и 6-хлор-1,2-дигидрокси-3-арилхинолин-2-онов / С.В. Мамедова, В.Л. Мамедова Д.Э. Коршин, А.Т. Губайдуллин, Е.Л. Гаврилова, В.А. Мамедов // VI Всероссийская конференция по органической химии. – Москва, 23-27.09.2024. – Сборник тезисов. – С. 243.

5. Мамедова В.Л. Синтез, энантиомерный состав и превращения L-ментил 3-арилглицидатов / В.Л. Мамедова, Т.Ф. Кушатов, А.Т. Губайдуллин, А.И. Самигуллина, В.В. Сякаев, **С.В. Мамедова**, Д.Э. Коршин, Е.Л. Гаврилова, В.А. Мамедов // VI Всероссийская конференция по органической химии. – Москва, 23-27.09.2024 г. – Сборник тезисов. – С. 242.

6. **Мамедова С.В.** (3-(2-Нитрофенил)оксиран-2-ил)(арил)метаноны в синтезе 2-арилхинолинов и 6-хлор-3-гидрокси-2-арилхинолин-4-онов / С.В. Мамедова, В.Л. Мамедова, ДЭ. Коршин, Е.С. Кобелева, В.В. Сякаев, А.Т. Губайдуллин, Е.Л. Гаврилова, О.Г. Синяшин, В.А. Мамедов // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений. – Владикавказ, 15-19.09.2025 – Сборник тезисов. – С. 113.

7. Мамедова В.Л. Различная реакционная способность *цис* и *транс* изомеров 3-арилоксиранилкарбонильных соединений / В.Л. Мамедова, **С.В. Мамедова**, А.Т. Губайдуллин, Е.Л. Гаврилова, О.Г. Синяшин, В.А. Мамедов // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений. – Владикавказ, 15-19.09.2025 – Сборник тезисов. – С. 191.