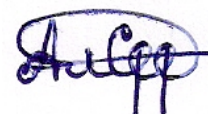


На правах рукописи



Сафрыгин Александр Валерьевич

**СИНТЕЗ НОВЫХ ТРИФТОРМЕТИЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА
ОСНОВЕ 2-ТРИФТОРАЦЕТИЛХРОМОНОВ И
5-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-2-ТРИФТОРМЕТИЛФУРАН-3(2H)-ОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург – 2017

Работа выполнена на кафедре органической химии Института естественных наук и математики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» (г. Екатеринбург)

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Сосновских Вячеслав Яковлевич

Официальные оппоненты: **Масливец Андрей Николаевич**, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», профессор кафедры органической химии

Чижов Дмитрий Леонидович, кандидат химических наук, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург), старший научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений

Ведущая организация: ФГБУН Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь

Защита диссертации состоится «06» марта 2017 года в 14:00 ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» по адресу: 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»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=264371>.

Автореферат разослан «__» _____ 2017 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.х.н.  **Поспелова Татьяна Александровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Хромоны относятся к важнейшей и самой широко распространенной в природе гетероциклической системе, исследованию химических и биологических свойств которой посвящено множество публикаций. Благодаря наличию двух электрофильных центров при атомах С-2 и С-4 производные хромона могут вступать в реакции с различными нуклеофильными реагентами. Эти реакции обычно сопровождаются раскрытием пиринового кольца с образованием интермедиатов, способных подвергаться внутримолекулярным гетероциклизациям, что открывает путь к получению новых гетероциклических соединений, представляющих интерес для медицинской химии.

В последнее время повышенное внимание уделяется химии частично фторированных гетероциклов, так как замена в молекуле одного или нескольких атомов водорода на атомы фтора приводит к значительным изменениям ее химических свойств и биологической активности. В качестве строительных блоков для получения новых трифторметилированных гетероциклов мы предлагаем использовать трифторацетильные производные хромона и фуран-3(2*H*)-она, которые являются скрытыми трикарбонильными субстратами и являются перспективными CF_3 -содержащими синтонами. Использование таких соединений в синтезе фторированных гетероциклов позволяет избегать реакций прямого фторирования и трифторметилирования, которые часто требуют более сложных условий и дорогостоящих реагентов.

Степень разработанности темы исследования. В последние годы химии 2-трифторметил- и 3-трифторацетилхромонов уделялось большое внимание, в результате чего был разработан целый ряд новых методов получения частично фторированных гетероциклов с потенциальной биологической активностью. В то же время в литературе имеется всего лишь одна работа по синтезу 2-трифторацетилхромонов и родственных им 1-трифторметил-1,2,4-трикетонов. Эти полиэлектрофильные субстраты представляют большой интерес в качестве перспективных CF_3 -содержащих синтонов, которые могут быть использованы для получения новых гетероциклических соединений с полезными свойствами.

Цель диссертационной работы: изучение реакционной способности 2-трифторацетилхромонов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов и разработка новых подходов к синтезу ранее неизвестных и труднодоступных CF_3 -содержащих гетероциклов на их основе. В рамках указанной проблемы решались следующие задачи: расширение ряда исходных субстратов путем введения различных заместителей в бензольное кольцо; исследование реакций полученных соединений с алифатическими и ароматическими 1,2-диаминными, гидразинами и гидроксиламином, а также с индолами, пирролами и анилином; установление региохимии и изучение структурных особенностей синтезированных гетероциклов.

Научная новизна и теоретическая значимость работы:

1. Синтезированы новые представители CF_3 -содержащих производных 5,6-дигидропиразина, хиноксалина, бензо[*g*]хиноксалина и пиридо[2,3-*b*]пиразина.
2. Разработан эффективный метод получения 4-ариламино-3-трифторметилпиридазинов из 3-ароилметил-2-трифторметилхиноксалинов и гидразингидрата.

Изучены побочные продукты этой реакции, которые оказались пиридазино[3,4-*b*]хиноксалинами, образующимися в ходе замещения CF₃ группы.

3. Впервые изучены реакции 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов с гидразинами и гидроксиламином, в результате чего были получены новые 3-трифторметилпиридазин-4(1*H*)-оны, а также CF₃-содержащие пиразолы и изоксазолы.
4. Показано, что реакция 2-трифторацетилхромонов с индолами и пирролами приводит к получению (хромон-2-ил)(индол-3-ил/пиррол-2-ил)карбинолов, в которых два фармакофорных гетероцикла связаны через карбинольный линкер.
5. Разработан синтез 8-аза-5,7-диметил-2-трифторацетилхромона и исследованы его реакции с 1,2-диаминами, индолами и пирролом.

Практическая значимость результатов. Разработаны препаративные методы синтеза широкого ряда новых трифторметилированных гетероциклов, среди которых производные пиразина, хиноксалина, бензо[*g*]хиноксалина, пиридо[2,3-*b*]пиразина, 1,4-дигидропиридазино[3,4-*b*]хиноксалина, 5,12-дигидробензо[*g*]пиридазино[3,4-*b*]хиноксалина, пиридазина, пиразола, изоксазола и (хромон-2-ил)(индол-3-ил/пиррол-2-ил)карбинолов. Предлагаемые методы просты и эффективны, а полученные гетероциклические системы широко распространены в природе и представляют интерес с точки зрения медицинской химии.

Объекты исследования: 2-трифторацетилхромоны и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-оны с различными заместителями в бензольном кольце, 8-аза-5,7-диметил-2-трифторацетилхромон.

Достоверность полученных данных. Строение и чистота полученных соединений были надежно доказаны современными методами ¹H, ¹³C, ¹⁵N, ¹⁹F ЯМР и ИК спектроскопии, а также результатами элементного анализа и масс-спектропии высокого разрешения. Структуры региоизомеров строго установлены на основании 2D COSY, HSQC и HMBC экспериментов и рентгеноструктурного анализа. Все эксперименты проводились на современных сертифицированных приборах в Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, а также в центрах коллективного пользования Уральского федерального университета.

На защиту выносятся следующие результаты исследований:

1. Синтез исходных 2-трифторацетилхромонов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов.
2. Синтез пиразинов и хиноксалинов путем взаимодействия 2-трифторацетилхромонов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов с 1,2-диаминами.
3. Синтез 4-ариламино-3-трифторметилпиридазинов из 3-ароилметил-2-трифторметилхиноксалинов и гидразингидрата.
4. Присоединение индолов и пирролов по СОСF₃ группе 2-трифторацетилхромонов.
5. Синтез 8-аза-5,7-диметил-2-трифторацетилхромона и его реакции с 1,2-диаминами, индолами и пирролом.

Личный вклад автора. Диссертант принимал непосредственное участие в анализе литературных данных, планировании эксперимента и проведении самих синтезов, а также в анализе и интерпретации полученных результатов исследования, написании и оформлении публикаций по результатам исследования.

Апробация работы. Результаты проведенных исследований представлены на Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии неперехватных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2014), VIII Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых по химии «Менделеев-2014» (Санкт-Петербург, 2014), II Научно-технической конференции магистрантов, аспирантов и молодых ученых «Химия в федеральных университетах» (Екатеринбург, 2014), Международной научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015» (Иркутск, 2015), Международном конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2015» (Москва, 2015), IV Всероссийской конференции по органической химии (Москва, 2015), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016).

Финансирование диссертационной работы проводилось при поддержке Правительства Российской Федерации (программа 211, соглашение № 02.А03.21.0006) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 14-03-00179), а также при финансовой поддержке молодых ученых в рамках реализации программы развития УрФУ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей в российских и международных рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 7 тезисов и материалов докладов на международных и российских конференциях. Также к публикации принят 1 обзор.

Структура диссертации. Диссертационная работа выполнена на 157 страницах машинописного текста. Включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы. Диссертация содержит 105 схем, 7 таблиц, 18 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 181 наименование.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

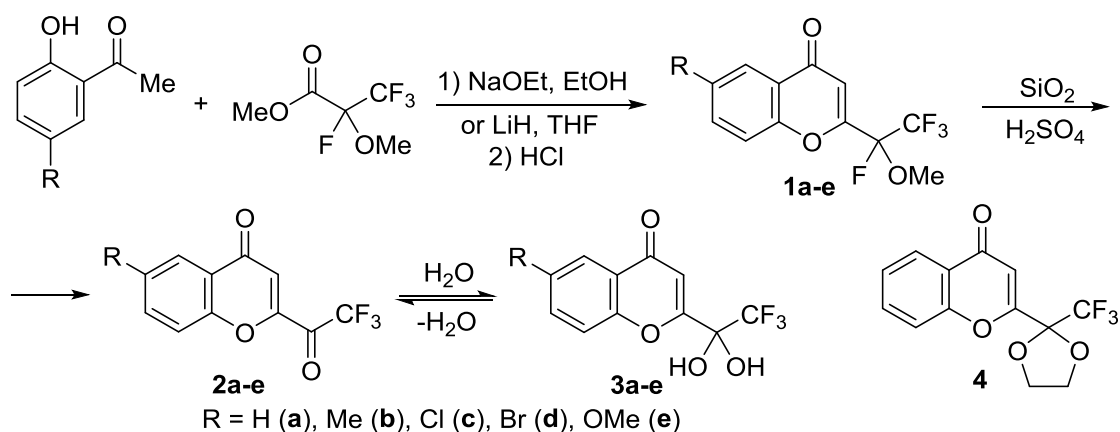
Во введении сформулированы актуальность исследования, его цели и задачи, научная новизна и практическая значимость работы. **Литературный обзор (глава 1)** включает в себя имеющиеся данные по синтезу и химическим свойствам 2-ацилхромоннов, среди которых 2-формил-, 2-алканоил- и 2-ароилхромонны. **Во второй главе (результаты и обсуждение)** обсуждается синтез 2-трифторацетилхромоннов, 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов и 8-аза-5,7-диметил-2-трифторацетилхромона, а также их реакции с различными нуклеофильными реагентами, структура полученных продуктов и возможные механизмы реакций. **В экспериментальной части (глава 3)** содержится описание

методик проведения синтезов, физические и спектральные характеристики синтезированных веществ.

Глава 2. Синтез и реакции 2-трифторацетилхромонов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов (обсуждение результатов)

2.1. Синтез 2-трифторацетилхромонов

Установлено, что метиловый эфир 2-метокситетрафторпропионовой кислоты реагирует с 2-гидроксиацетофенонами в условиях конденсации Кляйзена (кипячение в этаноле в присутствии NaOEt в качестве катализатора или кипячение в ТГФ в присутствии LiH) с образованием хромонов **1a–c** с выходами 67–87%. Снятие защитной функции у хромонов **1a–c** осуществлялось с использованием 96%-ной H₂SO₄ и SiO₂, что вело к 2-трифторацетилхромонам **2a–c** с выходами 76–88%. Хромоны **2d,e** были получены по той же схеме без предварительной очистки промежуточных соединений **1d,e**, а суммарный выход по двум стадиям составил 48–57%. В отличие от известных 2-ацетилхромонов, хромоны **2a–e** существуют главным образом в форме геминальных диолов **3**, как это наблюдалось ранее и для 3-трифторацетилхромонов.



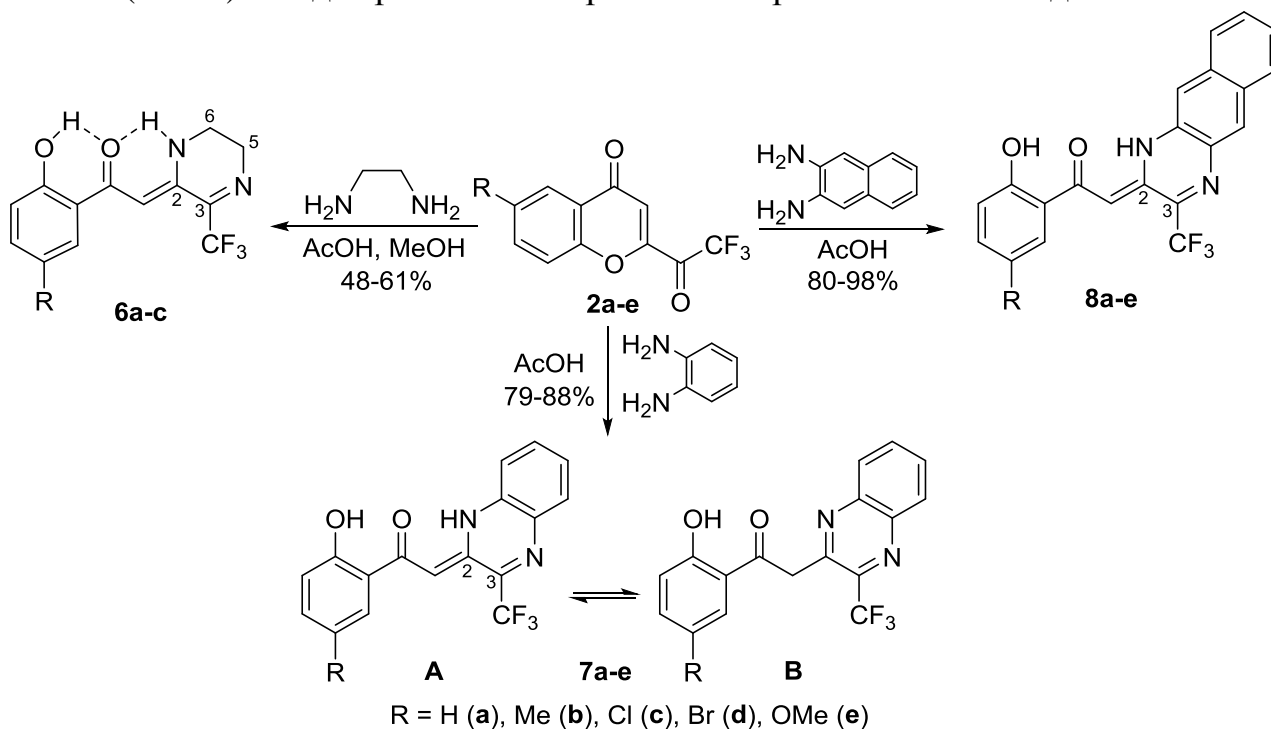
Важно отметить, что попытки использовать 1,3-диоксолановую защитную группу для синтеза 2-трифторацетилхромонов **2** оказались безуспешными. В этом случае хромон **4**, полученный из метил-2-трифторметил-1,3-диоксолан-2-карбоксилата и 2-гидроксиацетофенона в присутствии NaOEt, оказался очень стабильным в различных условиях и после обработки такими катализаторами, как соляная кислота, смесь соляной и уксусной кислот, 60% H₂SO₄, а также BBr₃ в дихлорметане, выделялся неизменным.

2.2. Взаимодействие 2-трифторацетилхромонов с 1,2-диаминами

Изучение реакции диаминов с 2-CF₃CO-хромонами **2** мы начали с этилендиамина. Можно было ожидать несколько конкурирующих путей реакции как на стадии первоначальной нуклеофильной атаки, так и при последующей гетероциклизации. Однако мы обнаружили, что основным направлением реакции

является образование 1-арил-2-(3-трифторметил-5,6-дигидропиразин-2-илиден)этанонов **6a–c**, которые были получены с выходами 48–61% в виде оранжевых кристаллов в присутствии уксусной кислоты в MeOH при комнатной температуре в течение 48 ч. Движущей силой процесса является стабилизация *Z*-енаминов **6** двумя водородными связями между карбонильным кислородом и водородами NH и OH групп.

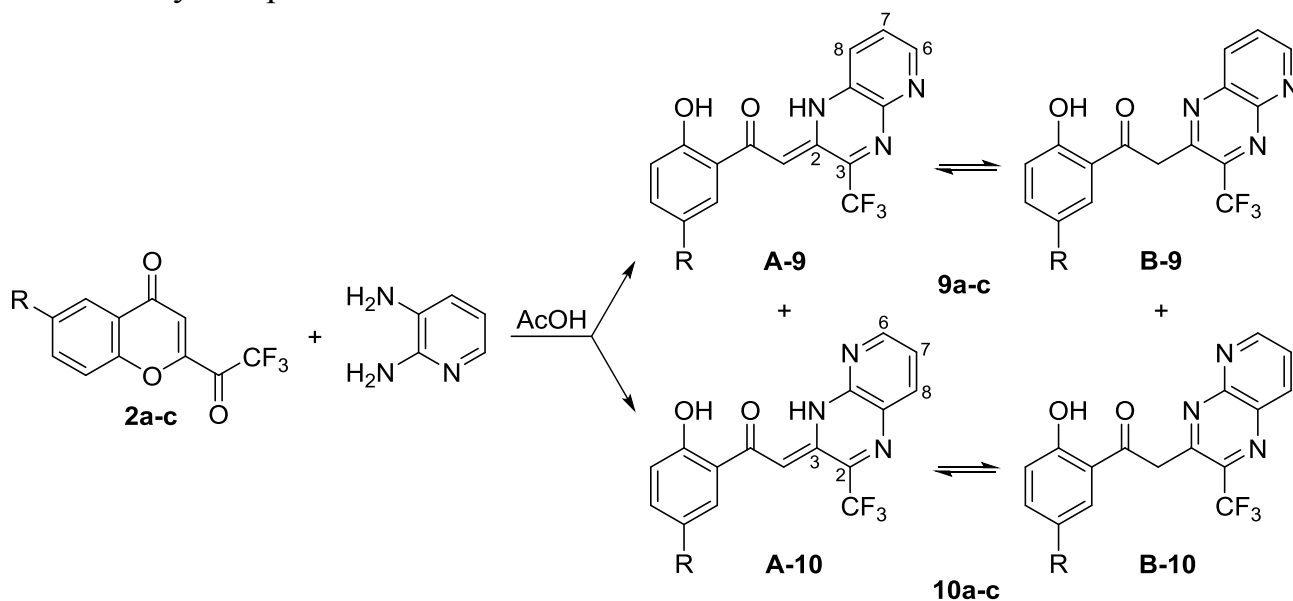
В отличие от этилендиамина реакции хромонов **2** с *o*-фенилендиамином образуют смесь двух таутомерных форм **A-7** и **B-7**, что наблюдалось ранее для 2-кетометилхинолинов. Действительно, мы обнаружили, что хромоны **2a–e** реагируют с *o*-фенилендиамином в кипящей уксусной кислоте в течение 4 ч с образованием продуктов **7a–e** в виде смеси енаминного и иминного таутомеров в соотношении около 1:1 (**A** и **B**) в виде красных или оранжевых кристаллов с выходами 79–88%.



В аналогичных условиях 2,3-диаминонафталин дает бензо[*g*]хиноксалины **8a–e** с отличными выходами (80–98%). Согласно ^1H , ^{19}F и ^{13}C ЯМР спектрам эти соединения находятся преимущественно в форме енаминного таутомера, вероятно, из-за дополнительного бензольного кольца, стабилизирующего сопряженную систему. Следует отметить, что все наши попытки получить соответствующее производное хиноксалина из хромона **2b** и 1,2-диамино-4,5-дифторбензола в кипящей уксусной кислоте или *n*-бутаноле оказались безуспешными (были выделены только исходные соединения ввиду низкой нуклеофильности данного диаминна).

Далее мы поставили задачу определить региохимию взаимодействия 2-COCF₃-хромонов **2a–c** с несимметричным 2,3-диаминопиридином. В тех же условиях (AcOH, кипячение, 4 ч) реакция протекала гладко и с высокими выходами давала смеси двух региоизомерных пар (**A-9+B-9** и **A-10+B-10**) с различным соотношением енаминных **A-9** и **A-10** и иминных таутомеров **B-9** и **B-10**, соотношение которых было определено интегрированием сигналов CF₃ групп в ^{19}F ЯМР спектрах. Стоит

отметить, что в случае хромона **2с** таутомер **B-10** в реакционной массе не был обнаружен. Если в твердом состоянии региоизомеры **9** и **10** остаются стабильными и могут храниться при комнатной температуре в течение долгого времени, то в растворе CDCl_3 они подвергаются обратимой таутомерии и существуют в виде равновесной смеси четырех изомеров. При выдерживании раствора в CDCl_3 при комнатной температуре в течение 25 ч в присутствии каталитического количества AcOH соотношение таутомерной пары **A-10+B-10** не меняется. В то же время равновесие между таутомерами **A-9** и **B-9** значительно смещается в сторону иминного таутомера **B** и остается без изменений в течение 40 ч.



9, 10	R	Выход (%)	9:10	A-9:B-9^b	A-10:B-10^b	A-9:B-9^c	A-10:B-10^c
a	H	88	40:60	38:2	56:4	9:31	56:4
b	Me	91	78:22	73:5	20:2	14:64	20:2
c	Cl	98	85:15	69:16	15:0	25:60	15:0

^a Получены при кипячении в AcOH в течение 4 ч.

^b После 15 мин в CDCl_3 .

^c При равновесии после 25 ч в CDCl_3 .

Все сигналы в ^1H и ^{13}C ЯМР спектрах изомерной смеси **9a+10a** были отнесены на основании 2D COSY, HSQC и HMBC экспериментов. Для определения региохимии и подтверждения отнесений в соединениях типа **9** и **10** были записаны 2D NOESY спектры смесей **9a,b+10a,b**. Они обладают интенсивным кросс-пиком между NH и H-8 протонами для изомера **A-9** и не показывают какого-либо взаимодействия между теми же протонами в **A-10**.

Мы также обнаружили, что условия реакции очень важны для региоселективности данного процесса. Так, при взаимодействии хромонов **2a-c** с 2,3-диаминопиридином в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение одной недели из реакционной смеси выпадают только 3- CF_3 -изомеры **A-9** и **B-9**, и обычное фильтрование во всех случаях дает аналитически чистые продукты. Дополнительный кристаллический продукт, представленный таутомером **B-9** вместе с небольшими количествами изомеров **A-9** и **A-10**, может быть получен из маточного раствора (таблица 1).

Таблица 1 – Соотношение и выход региоизомеров **9** и **10**^a

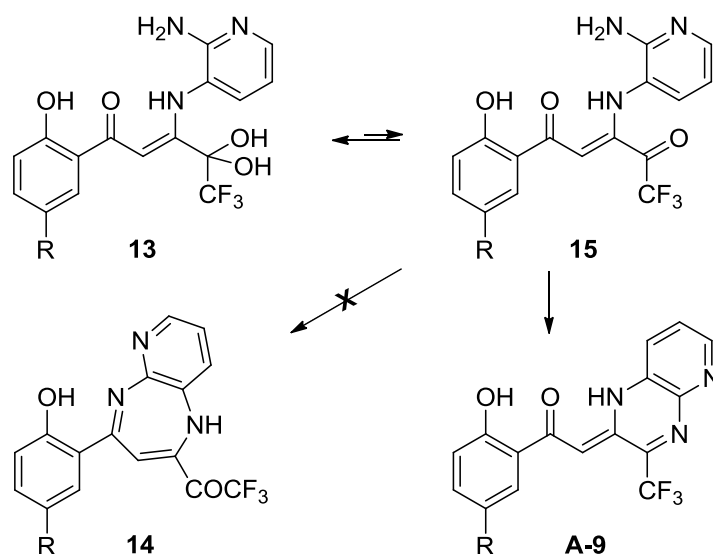
9, 10	R	A-9:B-9:A-10:B-10^b	Выход	A-9:B-9:A-10:B-10^c	Выход	Суммарный выход
a	H	24:76:0:0	52 мг (34%)	18:66:15:1	78 мг (51%)	130 мг (85%)
b	Me	98:2:0:0	73 мг (48%)	16:72:12:0	63 мг (41%)	136 мг (89%)
c	Cl	30:66:4:0	84 мг (56%)	23:51:26:0	59 мг (39%)	143 мг (95%)

^a Получены в AcOH при r.t. в течение 1 недели из 120 мг исходного хромона **2**.

^b Состав выпавшего из реакционной массы осадка.

^c Состав осадка, выделенного из маточного раствора.

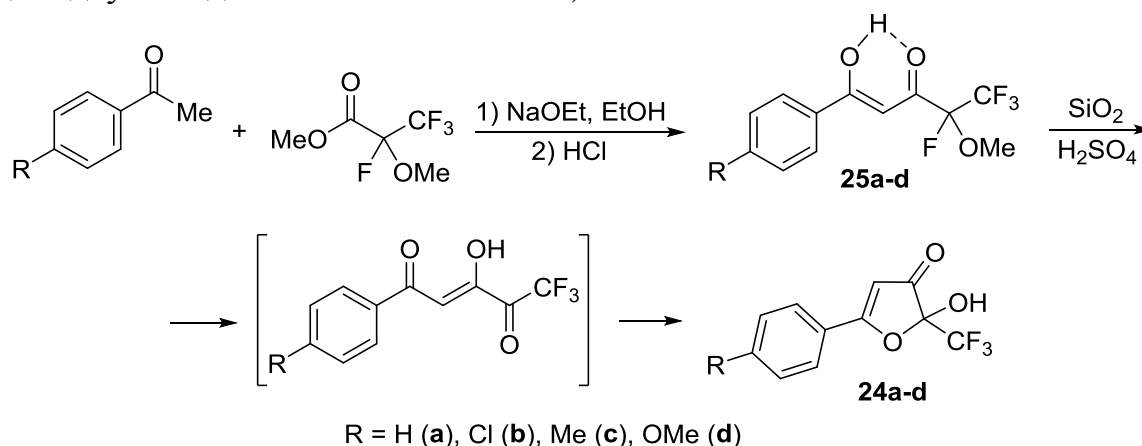
Таким образом, первый шаг реакции, ведущей к основному региоизомеру **9**, несомненно включает атаку более нуклеофильной 3-NH₂ группы по С-2 атому хромона **2** с дальнейшим раскрытием пиринового кольца (1,4-присоединение, интермедиат **13**). Последующая внутримолекулярная атака менее нуклеофильной 2-NH₂ группы по трифторацетильному фрагменту ведет к пиридо[2,3-*b*]пиперазинам **A-9**. Альтернативная циклизация интермедиата **13**, включающая аминогруппу и карбонильный углеродный атом, связанный с бензольным кольцом, не происходит и образование соответствующих пиридо[2,3-*b*][1,4]диазепинов **14** не наблюдается.



2.3. Синтез 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов

Установлено, что метил-2-метокси-2,3,3,3-тетрафторпропионат реагирует с ацетофеноном и *n*-хлорацетофеноном в условиях конденсации Кляйзена (кипячение в этаноле в присутствии NaOEt) с образованием, после солянокислого гидролиза, 1,3-дикетонов **25a,b** с высокими выходами (73–79%). Отметим, что при кипячении в ТГФ в присутствии LiH соединения **25a,b** образуются с выходами всего 33–35%. Снятие защиты в этих дикетонах, которые в CDCl₃ находятся полностью в енольной форме ($\delta_{\text{OH}} = 15.5\text{--}15.6$ м.д.), проводилось с использованием 96%-ной H₂SO₄ и SiO₂ и давало соответствующие 1,2,4-трикетоны, существующие в виде 5-арил-2-гидрокси-

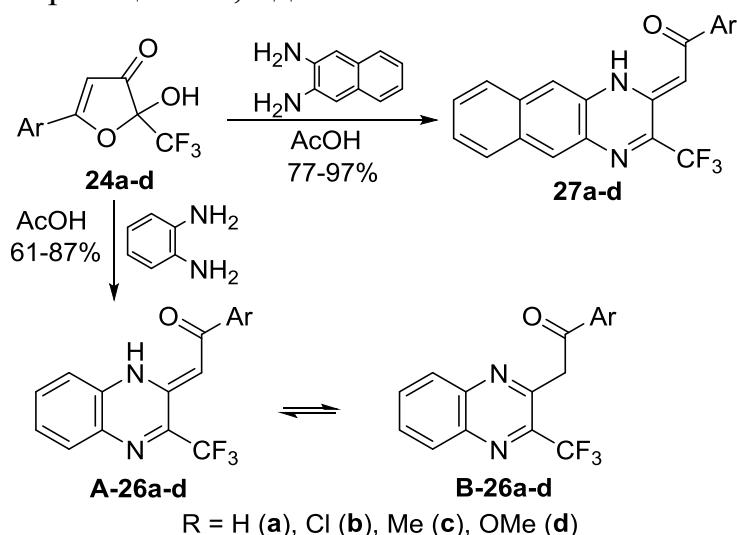
2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов **24a,b** (выходы 61–64%). Фураноны **24c,d** были получены по той же схеме, но без выделения промежуточных дикетонов **25c,d** (выход по двум стадиям составил 61–84%).



Полученные фураноны **24** содержат в своем составе три карбонильные группы, две из которых скрыты в виде енольной и полукетальной форм. Структуры 1,3-дикетонов **25** и фуранонов **24** были подтверждены данными элементного анализа, а также ^1H , ^{19}F , ^{13}C ЯМР и ИК спектроскопии.

2.4. Взаимодействие 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов с 1,2-диаминами

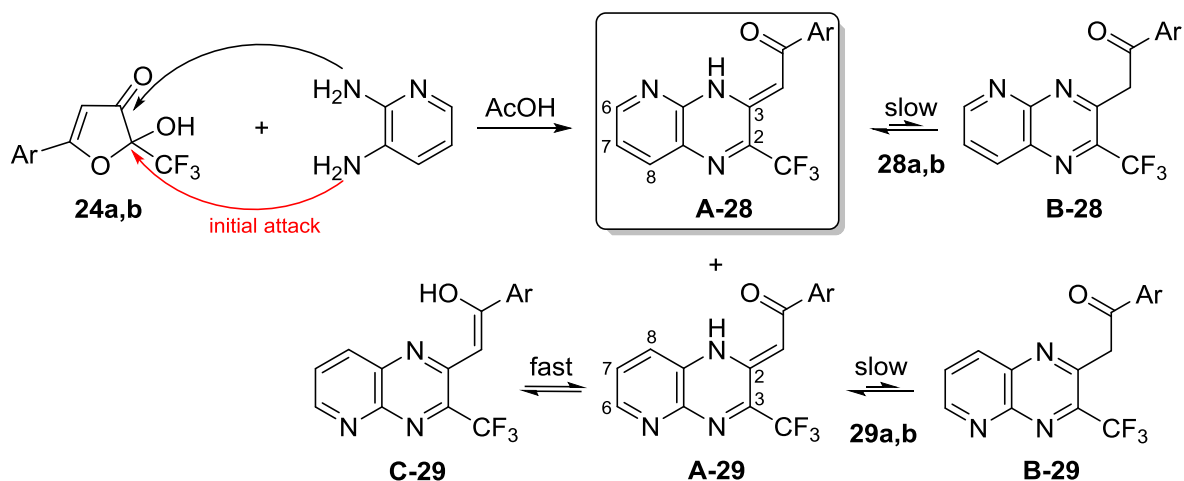
Поскольку 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)оны **24**, подобно 2-трифторацетилхромонам **2**, являются циклической формой 1-трифторметил-1,2,4-трикетонов, они обладают большим синтетическим потенциалом, исследование которого мы начали с реакции с 1,2-диаминами.



Мы обнаружили, что фураноны **24a-d** реагируют с *o*-фенилендиамином при кипячении в уксусной кислоте в течение 4 ч с образованием продуктов **26a-d** в виде смеси енаминных и иминных таутомеров **A** и **B** с выходами 61–87%. В тех же условиях 2,3-диаминонафталин дает бензо[*g*]хиноксалины **27a-d** с отличными выходами (77–97%). Как и продукты **8**, эти соединения существуют

преимущественно в форме енаминного таутомера (данные ^1H , ^{19}F и ^{13}C ЯМР спектров).

Для определения места первоначальной нуклеофильной атаки фуранонов **24** мы изучили их реакцию с 2,3-диаминопиридином, имеющим две аминогруппы с различной нуклеофильностью. Установлено, что в отличие от хромонов **2** фураноны **24a,b** реагируют с 2,3-диаминопиридином в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение недели с образованием 2- CF_3 -изомеров **28a,b**, существующих преимущественно в виде енаминной формы **A-28** (выход 88–94%). Реакция протекает чисто, без каких-либо нежелательных побочных процессов, а пиридо[2,3-*b*]пиазины **28a,b** сами выпадают из реакционной массы в аналитически чистом виде.



Ar	28+29^a	A-28/B-28	A,C-29/B-29	Выход (%)
Ph	a	90:6	3:1	88
4-ClC ₆ H ₄	b	83:4	12.5:0.5	94

^a Кипячение в AcOH в течение 4 ч.

Условия реакции играют важную роль в плане региоселективности и таутомерного состава. Так, при взаимодействии фуранонов **24a,b** с 2,3-диаминопиридином при кипячении в уксусной кислоте в течение 4 ч помимо 2- CF_3 -изомеров **A-28** в небольших количествах наблюдалось образование 3- CF_3 -изомеров **29a,b** в виде таутомерной смеси и иминных таутомеров **B-28** (4–13% для таутомеров **29** и 4–6% для **B-28**). Соотношение этих таутомеров было определено интегрированием CF_3 -сигналов в ^{19}F ЯМР спектрах.

Первый шаг реакции, ведущий к основным продуктам **28**, по-видимому, включает атаку более нуклеофильной 3- NH_2 группы по атому C-2 соединений **24** с последующим раскрытием фуранонового кольца и внутримолекулярной атакой менее нуклеофильной 2- NH_2 группы по карбонилу.

Структура основных продуктов **A-28** была установлена с помощью обычных спектральных методов. Отнесение структуры **28** к 2- CF_3 -региоизомеру основано на ^1H ЯМР химических сдвигах пиридиновых протонов H-6, H-7 и H-8 в их енаминной таутомерной форме **A-28**. Сравнение этих химических сдвигов в **28a** со значениями для 2- CF_3 -региоизомера **A-10** подтверждает правильность структуры и показывает,

что 2-CF₃-изомер **28a** существует практически в виде одного таутомера **A** с аминоксеноновым фрагментом.

Очевидно, что наблюдаемая разница в региоселективности хромонов **2** и фуранонов **24** является результатом разных направлений первоначальной нуклеофильной атаки (присоединение более нуклеофильной 3-NH₂ группы к С-2 атому соединений **2**, далее атака 2-NH₂ группы по карбонилу CF₃CO группы, и присоединение к С-2 атому соединений **24** с последующей атакой по карбонильной группе) с образованием 3-CF₃-хиноксалинов **9** из **2** и 2-CF₃-хиноксалинов **28** из **24**.

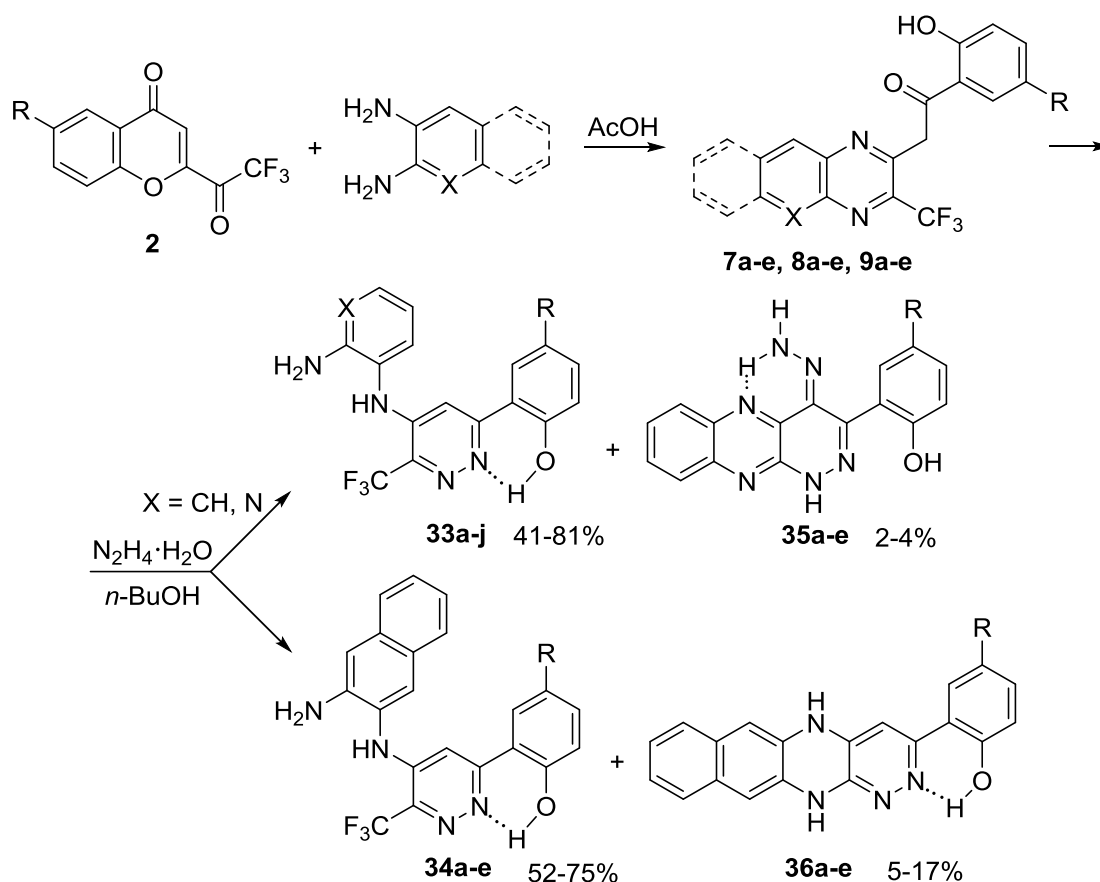
2.5. Взаимодействие 3-ароилметил-2-трифторметилхиноксалинов с гидразином

Принимая во внимание тот факт, что 3-ароилметил-2-трифторметилхиноксалины, синтезированные путем взаимодействия 2-трифторацетилхромонов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов с ароматическими 1,2-диаминными, обладают несколькими реакционными центрами и могут быть использованы в качестве синтонов для получения других гетероциклов, представляло интерес исследовать их поведение по отношению к таким бинуклеофилам, как гидразины и гидроксилламин.

Установлено, что при кипячении хиноксалинов **7a–e**, **9a–e** и **8a–e**, полученных из 2-трифторацетилхромонов **2** и *o*-фенилендиамина, 2,3-диаминопиридина и 2,3-диаминонафталина, с гидразингидратом в *n*-BuOH в течение 16 ч (метод **A**), реакция протекает гладко, давая пиридазины **33a–j** и **34a–e** (выходы 41–81%) с небольшим количеством побочных продуктов, идентифицированных как пиридазино[3,4-*b*]хиноксалины **35a–e** и **36a–e**. Образование побочных продуктов можно избежать, если реакцию проводить в кипящем *n*-бутаноле в присутствии уксусной кислоты (метод **B**, показано на хиноксалинах **7a,b** и **9a**). В этих условиях в реакционной смеси были обнаружены только пиридазины **33a,b,f**, простая перекристаллизация которых из ацетонитрила дает аналитически чистые продукты с выходами 50–70%.

Следует отметить, что в то время как превращение хиноксалинов **7a–e**, полученных из 2-CF₃CO-хромонов и *o*-фенилендиамина, в пиридазины **33a–e** сопровождается образованием гидразонов **35a–e** с выходами 2–4%, применение тех же условий к хиноксалинам **8a–e**, полученным на основе 2,3-диаминонафталина, дает пиридазины **34a–e** (выход 52–75%), содержащие небольшие количества 5,12-дигидробензо[*g*]пиридазино[3,4-*b*]хиноксалинов **36a–e** (выход 5–17%). Из-за низкой растворимости побочных продуктов **35** и **36** в ацетонитриле нам удалось выделить их в чистом виде. В случае хиноксалинов **9a–e**, полученных из 2,3-диаминопиридина, образование соответствующих побочных продуктов **35** не наблюдалось. Попытка получить соединение **35a** из пиридазина **33a** и гидразингидрата при кипячении в *n*-бутаноле оказалась безуспешной (были выделены только исходные соединения), а следовательно, пиридазины **33** и **34** являются конечными продуктами в данном превращении. Таким образом, реализуется два пути реакции, из которых минорный ведет к получению производных пиридазино[3,4-*b*]хиноксалинов **35** и **36** в результате замещения

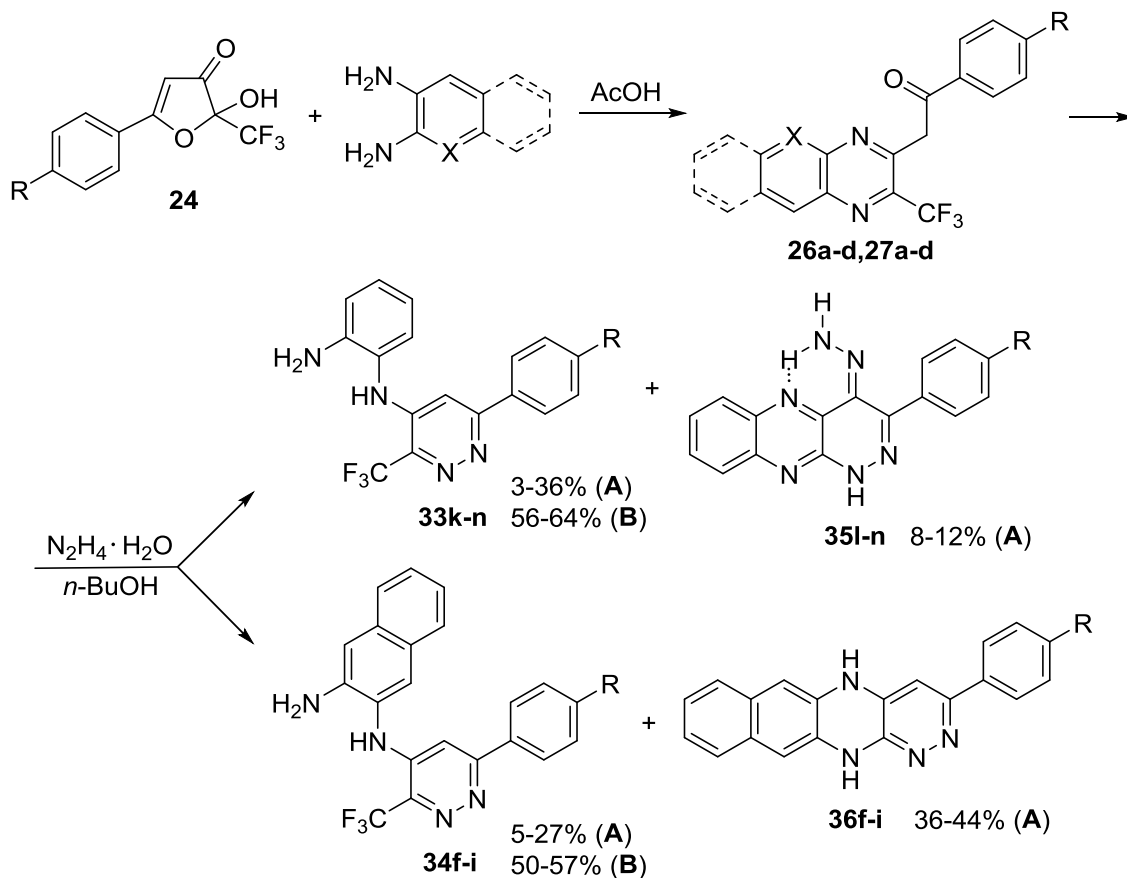
трифторметильной группы. Отметим, что в отличие от CCl_3 группы, замещение CF_3 группы под действием нуклеофильных реагентов является весьма редким случаем.



В отличие от реакций хиноксалинов **7a-e**, **9a-e** и **8a-e**, которые дают пиридазины **33a-j** и **34a-e** с хорошими выходами без AcOH (метод **A**), мы установили, что выходы реакций между гидразингидратом и хиноксалинами **26a-d** и **27a-d**, полученными из 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов и *o*-фенилендиамина и 2,3-диаминонафталина соответственно, в тех же условиях были очень низкими (4–36%), а выделение и очистка ожидаемых пиридазинов **33k-n** и **34f-i** была затруднительна. Интересно, что 5,12-дигидробензо[*g*]пиридазино[3,4-*b*]хиноксалины **36f-i** в данном случае оказались основными продуктами (выход 36–44%). По-видимому, это связано с отсутствием кислого фенольного протона в хиноксалинах **26a-d** и **27a-d**, полученных на основе 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов. Однако, использование метода **B** (с добавкой уксусной кислоты) позволило нам существенно повысить выходы пиридазинов **33k-n** и **34f-i**, которые образовывались без примеси побочных продуктов **35** и **36**.

Таким образом, метод **B** более эффективен для синтеза производных пиридазина из хиноксалинов **26a-d** и **27a-d**, в то время как присутствие или отсутствие AcOH не оказывает какого-либо значительного влияния в случае хиноксалинов **7a-e**, **9a-e** и **8a-e**. Важно отметить, что обязательным структурным требованием для синтеза 5,12-дигидробензо[*g*]пиридазино[3,4-*b*]хиноксалинов **36** является присутствие дополнительного бензольного кольца. Другими словами, эта полиазагетроциклическая система всегда является минорной (для **8a-e**) или мажорной (для **27a-d**), если нафталиновый фрагмент присутствует в исходном

хиноксалине. Полученные результаты показывают, что С-2 атом хиноксалинов, благодаря электроноакцепторному эффекту CF_3 группы, очень восприимчив к нуклеофильной атаке, что делает эти соединения весьма ценными субстратами.



Структуры пиридазинов **33** и **34** были однозначно доказаны рентгеноструктурным анализом кристаллов **33a** и **33k** (в виде комплекса с 0.5(МeCONH)₂) в качестве репрезентативных примеров (рис. 1 и 2), а также были дополнительно подтверждены результатами ¹H, ¹³C, ¹⁹F ЯМР, ИК спектроскопии.

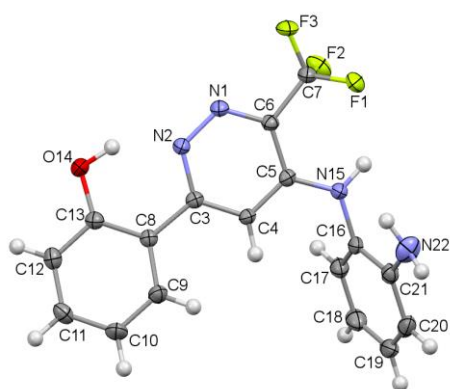


Рис. 1. Кристаллическая структура соединения **33a** по результатам РСА

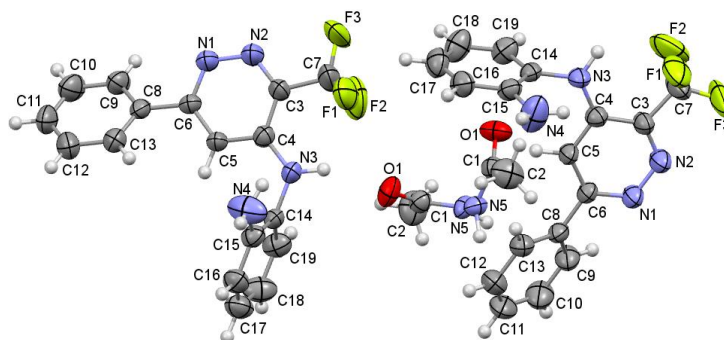
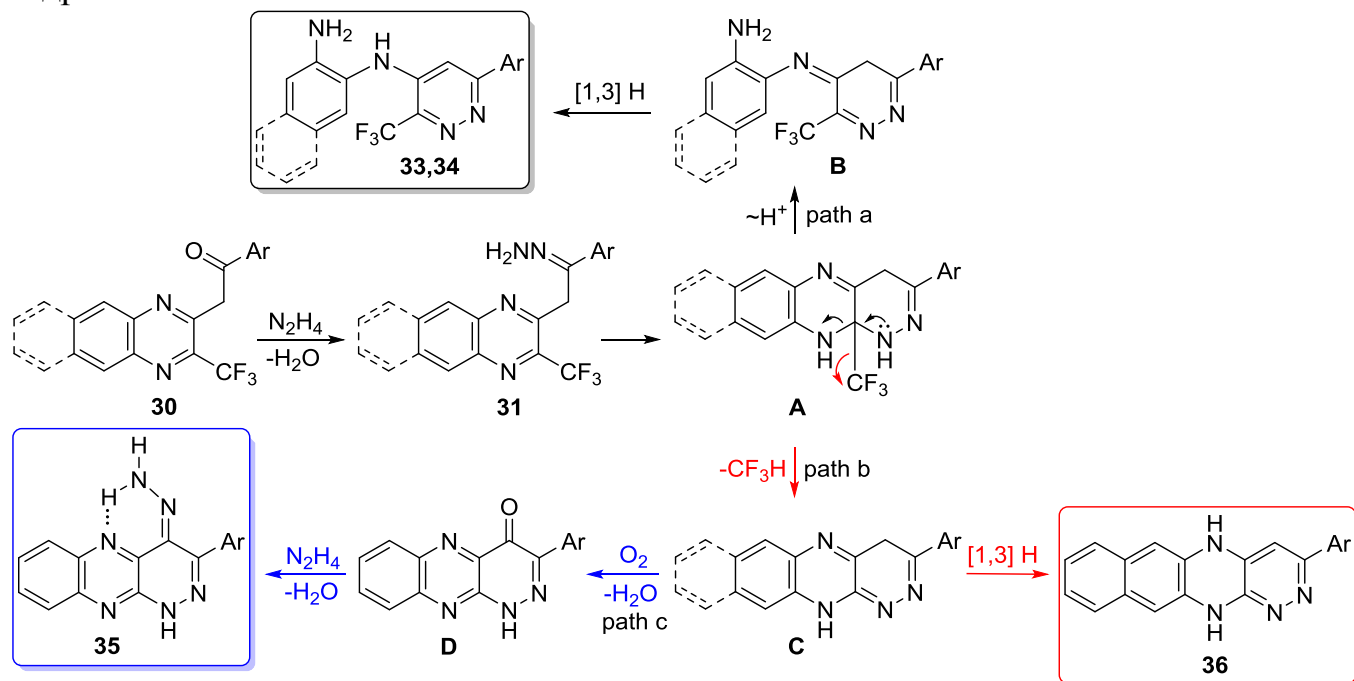


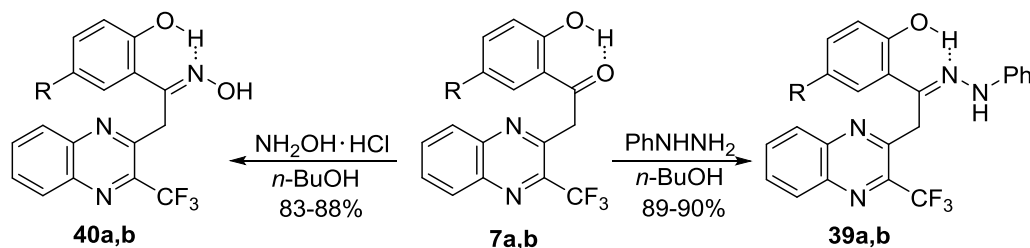
Рис. 2. Кристаллическая структура соединения **33k** по результатам РСА

Структуры побочных продуктов **35** и **36** были установлены с помощью 1D и 2D ЯМР спектров, а также подтверждены результатами элементного анализа и масс-спектропии высокого разрешения (HRMS). Подробное обсуждение структуры этих соединений приводится в основном тексте диссертации.

Вероятный механизм образования продуктов **33–36** изображен на схеме ниже. Первый шаг реакции, ведущий к смеси соединений **33** и **35** (или **34** и **36**), по-видимому, включает атаку гидразина по карбонильной группе хиноксалина **30** с образованием гидразона **31**. Последующее внутримолекулярное присоединение второй NH_2 группы по С-2 атому, связанному с CF_3 группой, ведет к аннелированному интермедиату **A**, от которого возможны два направления. Первое направление (путь а) подразумевает разрыв С–N связи с образованием соединения **B**, которое подвергается [1,3]H сдвигу с образованием основных продуктов **33** или **34**. В альтернативном направлении (путь б) элиминирование фтороформа из интермедиата **A** ведет сразу к тетрациклическому 4,12-дигидробензо[*g*]пиридазино-[3,4-*b*]хиноксалину **C** с последующим [1,3]H сдвигом в термодинамически более стабильное 5,12-дигидро производное **36**. С другой стороны, трициклический таутомер 4,10-дигидропиридазино[3,4-*b*]хиноксалина **C** окисляется на воздухе в кето-производное **D** (путь с), которое реагирует с гидразином с образованием гидразона **35**.



Далее мы исследовали реакции хиноксалинов **30** с фенилгидразином и гидроксиламином гидрохлоридом. В отличие от гидразина, реакции с этими динуклеофилами останавливались на начальной стадии образования соответствующих фенилгидразонов **39** и оксимов **40**.



2.6. Взаимодействие 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов с гидразинами и гидроксиламином

Нашей следующей задачей было изучение взаимодействия фуранонов **24** с гидразинами и гидроксиламином. Мы установили, что соединения **24** реагируют с $N_2H_4 \cdot 2HCl$ (2 экв.) при кипячении в $AcOH$ в течение 8 ч и дают 6-арил-3-трифторметилпиридазин-4(1*H*)-оны **41a,b** (выход 81–88%), существующие в растворе $DMCO-d_6$ в виде смеси двух таутомерных форм (**A/B** = 95:5 и 80:20 соответственно).

В реакции фуранонов **24** с метилгидразином ожидалось несколько конкурирующих направлений как на начальной стадии нуклеофильной атаки, так и на последующей стадии гетероциклизации. Оказалось, что основным направлением реакции $MeNHNH_2 \cdot H_2SO_4$ с фуранонами **24a,b** при кипячении в $AcOH$ в течение 12 ч является образование пиридазин-4-онов **42a,b**, которые были выделены с выходом 39–45% в виде комплекса 1:1 с молекулой фуранона. Кристаллическая структура комплекса с **42a** была подтверждена рентгеноструктурным анализом (рис. 3).

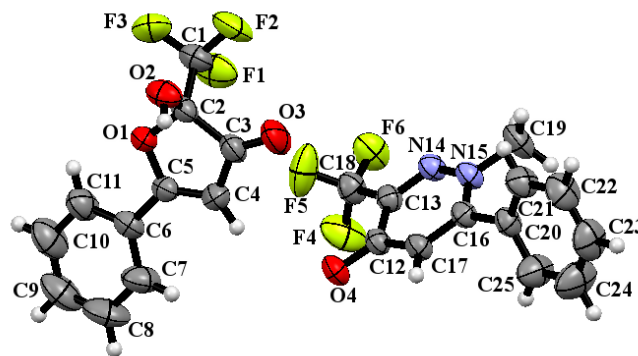
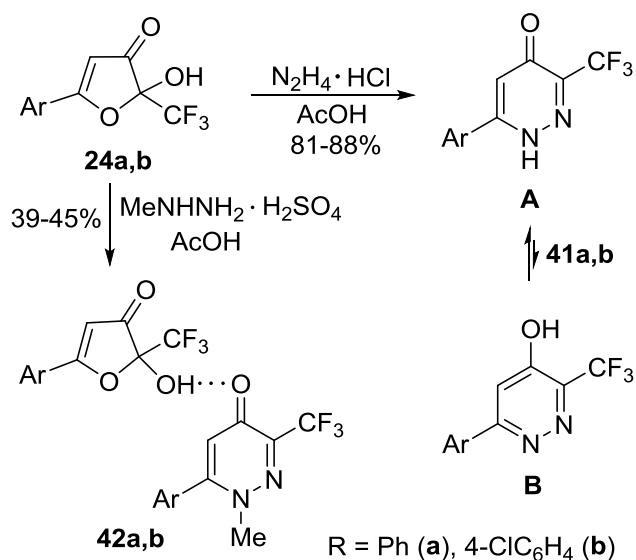


Рис. 3. Кристаллическая структура соединения **42a** по результатам РСА

Другой путь реакции наблюдался при взаимодействии фуранонов **24a,b** с гидрохлоридом фенилгидразина (3.5 экв.) в тех же условиях ($AcOH$, кипячение с обратным холодильником, 8 ч). В этом случае единственными выделенными продуктами были пиразолы **43a,b** (выход 25–33%), образовавшиеся в результате двойного нуклеофильного присоединения двух молекул фенилгидразина по С-1 и С-2 атомам 1,2,4-трикарбонильной системы. Альтернативное присоединение второй молекулы фенилгидразина, включающее С-4 атом, не происходит, и образование региоизомерного пиразола не было обнаружено. Региохимия и *E*-конфигурация при $C=N$ двойной связи пиразола **43a** были подтверждены рентгеноструктурным анализом (рис. 4).

При взаимодействии соединений **24a,b** с $NH_2OH \cdot HCl$ (2 экв., $AcOH$, кипячение, 8 ч), были выделены изоксазолы **44a,b** с выходами 71–74% в виде бежевых кристаллов. Региохимия соединения **44b** была однозначно установлена рентгеноструктурным анализом (рис. 5). Примечательно различие в поведении

между гидрохлоридами гидросиламина и фенилгидразина в реакции с фуранонами **24**. В случае с гидросиламином двойное нуклеофильное присоединение идет по С-1 и С-4 атомам 1,2,4-трикарбонильной системы. Очевидно, что смена пути реакции является результатом замены в бинуклеофильном реагенте PhNH группы на OH группу.

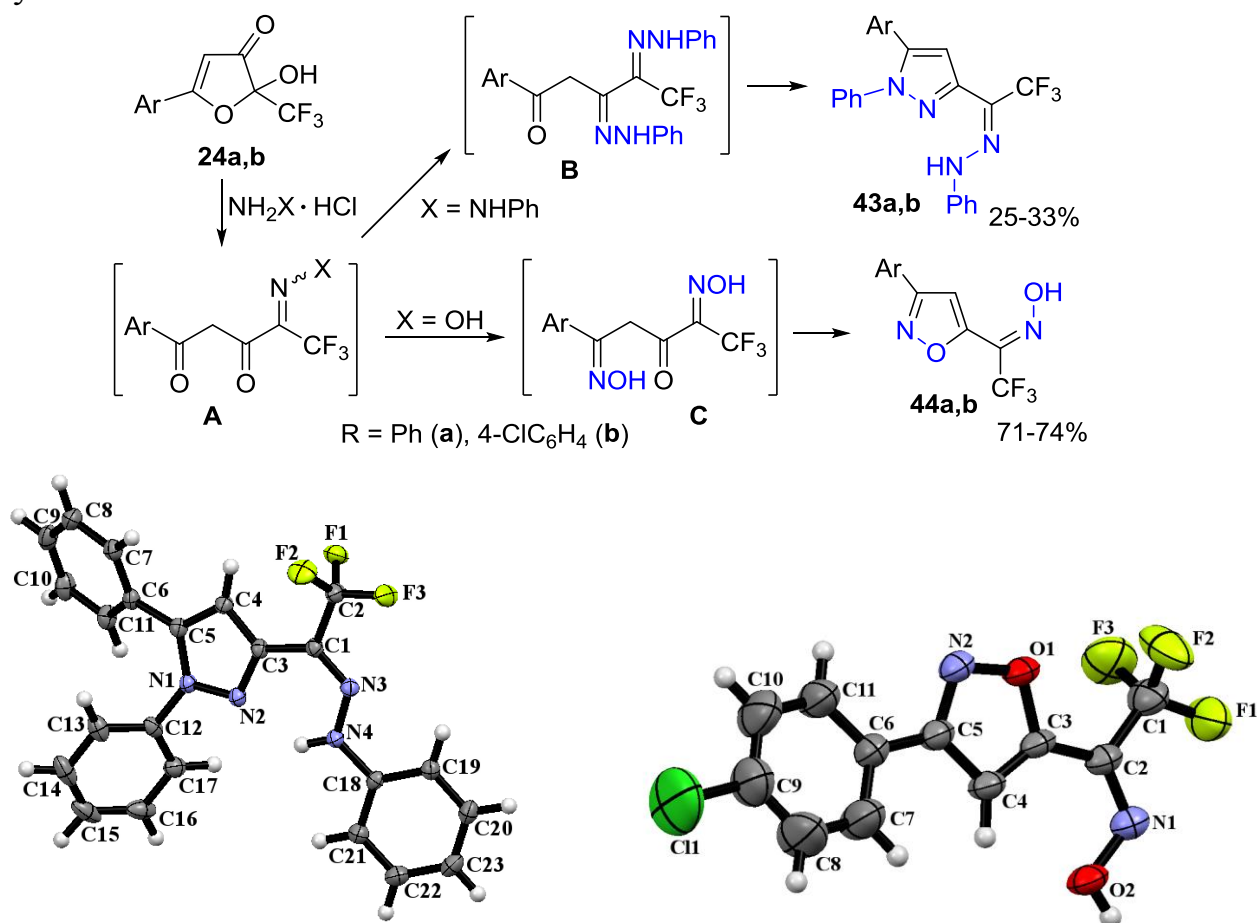
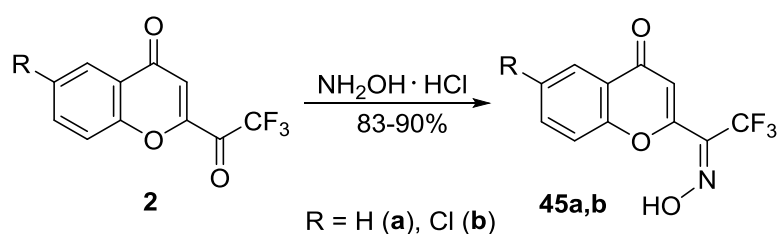


Рис. 4. Кристаллическая структура соединения **43a** по результатам РСА

Рис. 5. Кристаллическая структура соединения **44b** по результатам РСА

Наконец, мы установили, что 2-трифторацетилхромоны **2** реагируют с $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (2 экв.) в тех же условиях в течение 4 ч с образованием *E*-оксимов **45a,b** с отличными выходами. Их конфигурация была установлена путем сравнения химических сдвигов CF_3 группы в оксимах **44** и **45** ($\delta_{\text{CF}_3} = 97.9$ м.д. для **44a,b** и $\delta_{\text{CF}_3} = 98.4\text{--}98.5$ м.д. для **45a,b**).



Таким образом, из реакций фуранонов **24** с рядом динуклеофилов следует, что их С-2 атом из-за электроноакцепторного эффекта CF_3 группы легко подвергается нуклеофильной атаке, благодаря чему фураноны **24** имеют большой синтетический потенциал.

2.7. Взаимодействие 2-трифторацетилхромонов с индолами и пирролами

Мы установили, что хромоны **2** легко реагируют с индолом и его производными, а оптимальные условия реакции отвечают требованиям зеленой химии и включают небольшой избыток индола (1.7 экв.) и нагревание при 85–90 °С в течение 5 ч (20 ч для менее активного 2-фенилиндола). Это превращение является новой реакцией образования С–С связи, соединяющей хромоновый и индольный фрагменты с образованием (хромон-2-ил)(индол-3-ил)(трифторметил)карбинолов **46a–o** с выходами 69–90%. Так как положение 3 в индоле наиболее предпочтительно для электрофильной атаки, замещение происходит исключительно по этому положению, а природа заместителей не оказывает большого эффекта на результат реакции. Соединения **46** были получены без примеси бис-аддуктов, образованию которых препятствует дестабилизация промежуточного карбкатиона электроноакцепторной CF₃ группой. Структура соединений **46a–o** подтверждена результатами элементного анализа, данными ¹H, ¹⁹F, ¹³C ЯМР и ИК спектроскопии, а также методом РСА для кристаллов соединения **46a** (рис. 6).

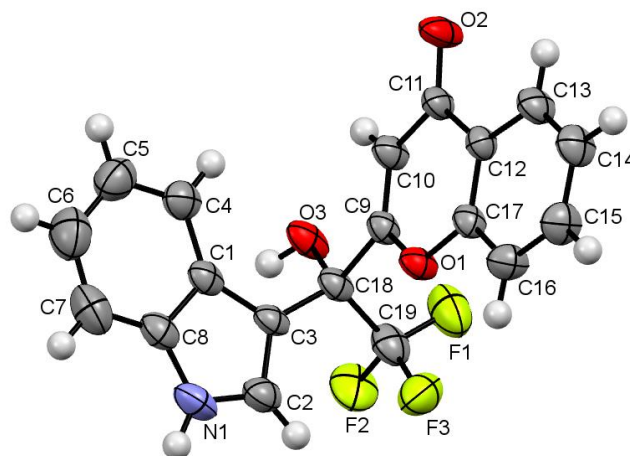
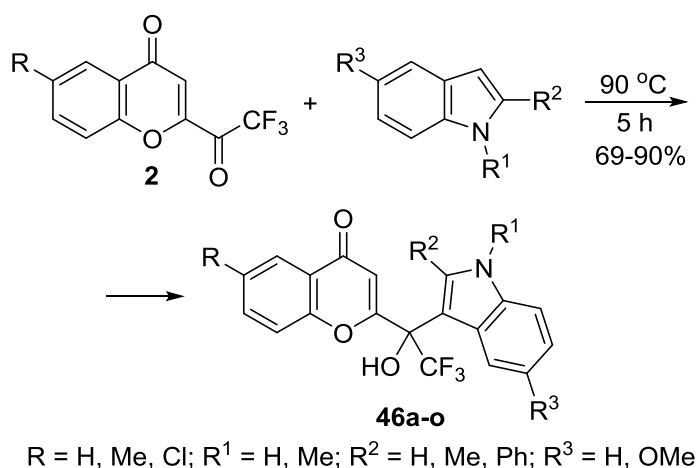
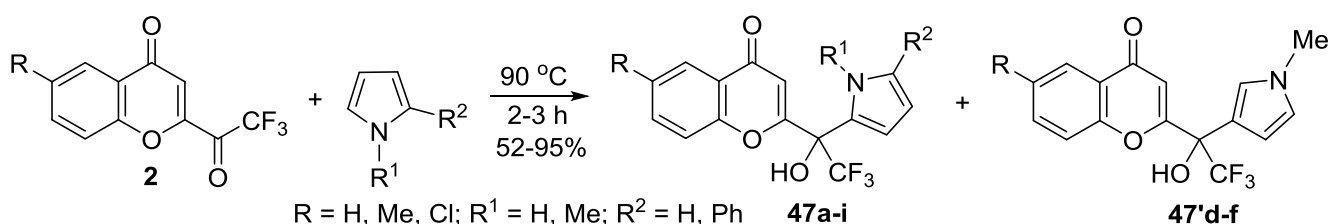


Рис. 6. Кристаллическая структура соединения **46a** по результатам РСА

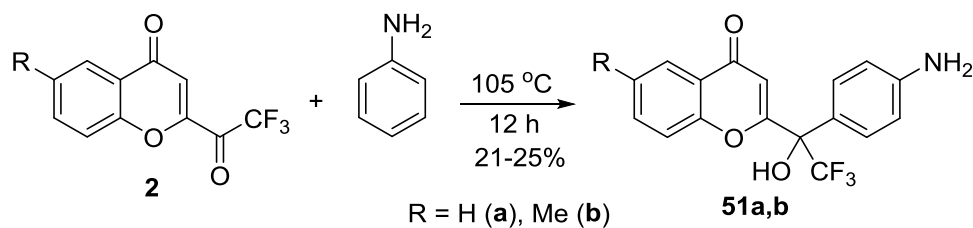
Далее мы обнаружили, что пирролы в реакциях с хромонами **2** также легко подвергаются гидроксильному алкилированию в α-положение без использования растворителя при 85–90 °С в течение 2 ч (3 ч для менее активного 2-фенилпиррола) и дают с высокими выходами (52–95%) (хромон-2-ил)(пиррол-2-ил)(трифторметил)карбинолы **47a–i**. В образование соединений **47** вовлечен более нуклеофильный С-2 атом пиррольного кольца. Следует отметить, что в случае N-метилпиррола наблюдалось образование небольших количеств 3-пирролил производных **47'd–f** (6–13%). Бис-аддукты не обнаруживались даже в неочищенных продуктах.



Структура продуктов **47a–i** установлена обычными спектральными методами, а также по результатам элементного анализа и масс-спектров высокого разрешения. Таким образом, мы показали, что 2-трифторацетилхромоны **2** ведут себя как трифторметилкетоны и реагируют с индолами и пирролами с образованием широкого ряда бис(гетарил)карбинолов без использования растворителя.

2.8. Взаимодействие 2-трифторацетилхромонов с анилином

Установив, что 2-трифторацетилхромоны **2** легко реагируют с индолами и пирролами, мы изучили взаимодействие хромонов **2a,b** с анилином. Реакция протекает без использования растворителей и катализаторов при нагревании в течение нескольких часов и ведет к получению 2-(1-(4-аминофенил)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)хромонов **51** (выходы 21–25%), как продуктов присоединения по CF_3CO группе анилина, который выступает при этом в роли C-нуклеофила за счет *para*-положения. Продукты присоединения по атому азота, а также *bis*-аддукты, обнаружены не были. Мы полагаем, что использование в этой реакции более электронодонорных ароматических и гетероциклических аминов, а также 2-трифторацетилхромонов **2** с электроноакцепторными заместителями в бензольном кольце, приведет к увеличению выхода аддуктов и позволит значительно расширить их ряд.

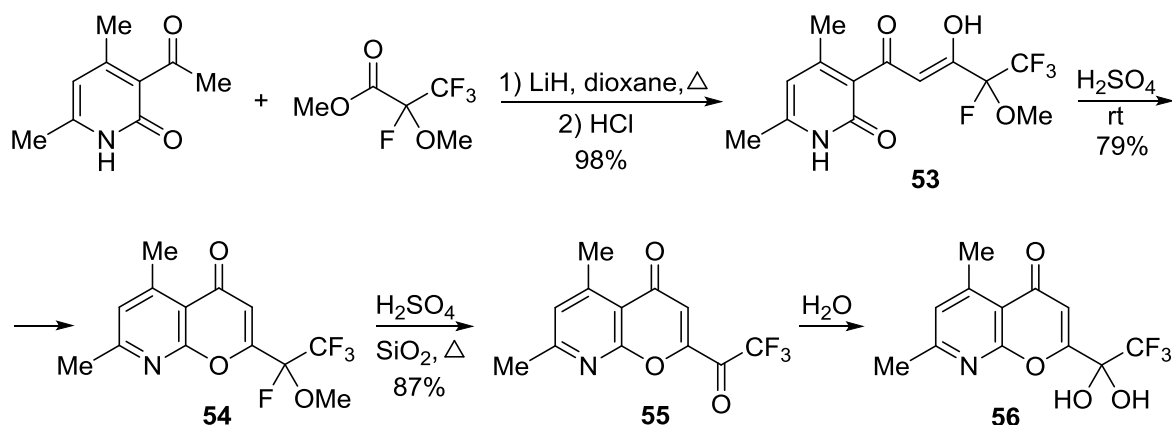


Строение соединений **51a,b** подтверждено ^1H , ^{19}F ЯМР и ИК спектрами, а также масс-спектрами высокого разрешения.

2.9. Синтез и реакции 8-аза-5,7-диметил-2-трифторацетилхромона

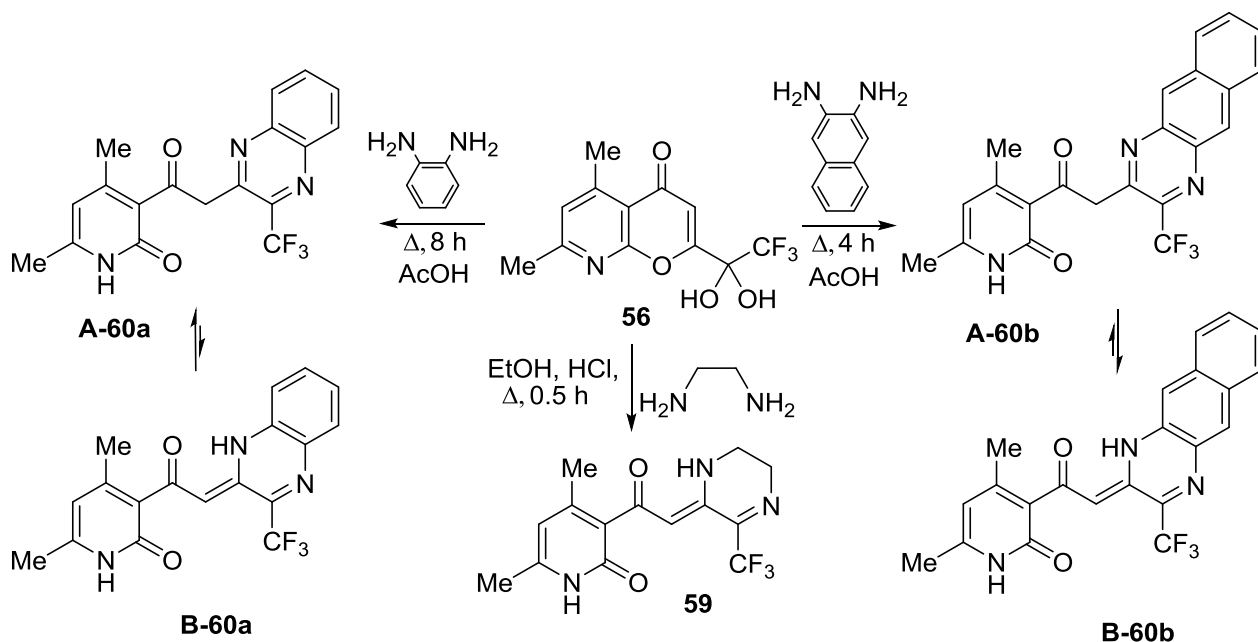
В данной главе описано получение и реакционная способность 8-аза-5,7-диметил-2-(1-метокситетрафторэтил)хромона и 8-аза-5,7-диметил-2-трифторацетилхромона, которые, как и следовало ожидать, оказались полезными билдинг-блоками для синтеза целого ряда новых трифторметилированных бис-гетероциклов, содержащих в качестве одного из колец фармакофорный 2-пиридоновый фрагмент.

Мы нашли, что метиловый эфир 2-метокситетрафторпропионовой кислоты, полученный из окиси гексафторпропилена и метанола, реагирует с 3-ацетил-4,6-диметил-2-пиридоном при кипячении в диоксане в присутствии LiH и после гидролиза реакционной смеси соляной кислотой с почти количественным выходом дает 1,3-дикетон **53**, существующий в растворе $\text{DMSO-}d_6$ полностью в енольной форме.



Это соединение при растворении в концентрированной серной кислоте при комнатной температуре легко циклизуется в 8-аза-5,7-диметил-2-(1-метокситетрафторэтил)хромон (**54**, выход 79%), представляющий собой скрытую форму 8-аза-5,7-диметил-2-трифторацетилхромона (**55**). Последний может быть получен из азахромона **54** путем его нагревания с концентрированной серной кислотой (135 °С, 1 ч) в присутствии силикагеля (выход 87%). В отличие от описанных выше 2-трифторацетилхромонов **2**, образующихся в виде смеси с ковалентным гидратом, содержание которого увеличивается при хранении, азахромон **55** существует в твердом виде и в растворе только в форме стабильного гидрата **56**.

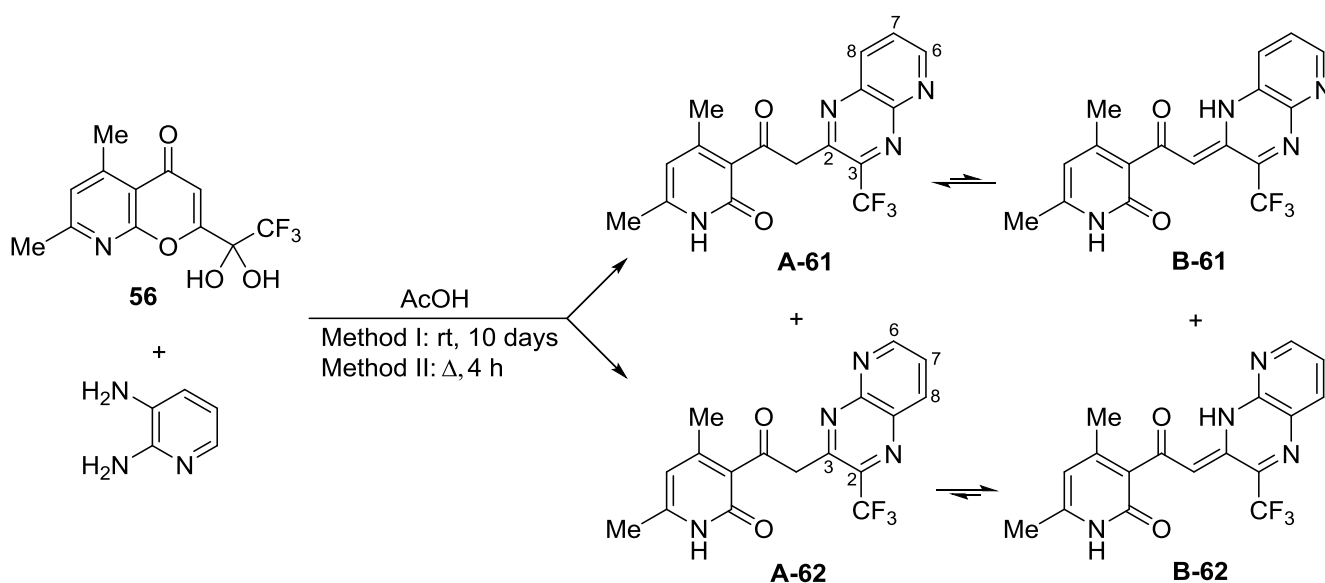
Изучение реакций азахромона **56** мы начали с реакции с этилендиамином. Установлено, что при кипячении в этаноле в присутствии HCl в течение 30 мин образуется 5,6-дигидропиразин **59** как продукт атаки атома C-2 и гидратированной трифторацетильной группы (выход 68%).



Далее мы исследовали взаимодействие азахромона **56** с *o*-фенилендиамином и 2,3-диаминонафталином при кипячении в уксусной кислоте и нашли, что оно приводит к получению хиноксалинов **60a,b** с выходами 84 и 92% соответственно. В

растворе ДМСО- d_6 эти соединения существуют в виде смеси иминного (**A**) и енаминного (**B**) таутомеров, причем в случае с *o*-фенилендиамином преобладает таутомер **A** (78%), а с 2,3-диаминонафталином – таутомер **B** (77%). Из этих данных следует, что дополнительное бензольное кольцо оказывает стабилизирующее влияние на сопряженный енаминный таутомер **B**.

Для выяснения региоселективности и установления места первоначальной нуклеофильной атаки, мы изучили взаимодействие азахромона **56** с несимметричным 2,3-диаминопиридином. Установлено, что при проведении реакции в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 10 суток наблюдается высокая региоселективность, и с выходом 89% образуется смесь изомеров **61** и **62**, каждый из которых находится в ДМСО- d_6 в виде таутомеров **A** и **B**.

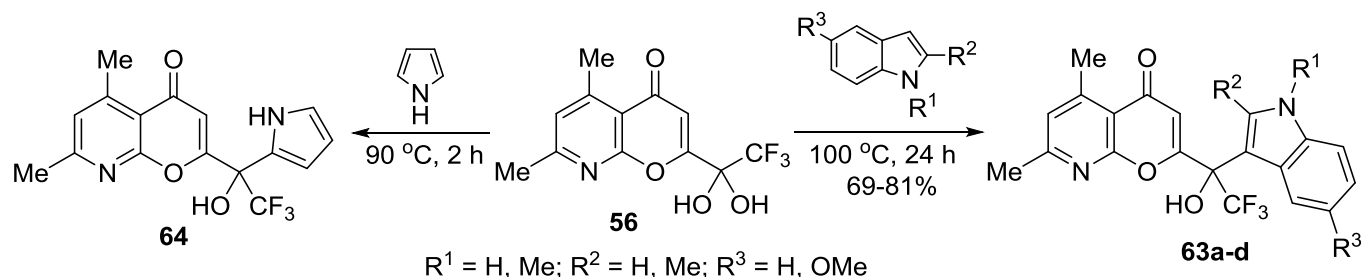


Региоизомерный и таутомерный состав полученной смеси определен на основании данных ЯМР ¹H и ¹⁹F спектров и составил примерно **A-61**:**B-61**:**A-62**:**B-62** = 77:17:2:4, а соотнесение сигналов с соответствующей структурой сделано из сравнения химических сдвигов пиридиновых протонов Н-6, Н-7 и Н-8 и CF₃ группы в соединениях **61** и **62** с аналогичными сигналами в продуктах, полученных из 2-трифторацетилхромонов и 2,3-диаминопиридина. При проведении этой реакции в уксусной кислоте при кипячении в течение 4 ч региоселективность немного снижается (**61**:**62** = 90:10), а выход практически не меняется (87%).

Если предположить, что в первую очередь молекула азахромона **56** атакуется более нуклеофильной 3-NH₂ группой, то из строения основного региоизомера **61** следует, что первоначальная атака направлена на атом С-2 хромона, после чего менее нуклеофильная 2-NH₂ группа взаимодействует с гидратированной трифторацетильной группой и формирует 3-CF₃-хиноксалиновую систему. Важно отметить, что этот вывод хорошо согласуется с аналогичной реакцией 2-трифторацетилхромонов, которая также начинается с атаки атома С-2 и ведет преимущественно к 3-CF₃-хиноксалинам.

Принимая во внимание высокую электрофильность CF₃CO группы даже в гидратной форме, можно было предположить, что нуклеофильный индол и его метильные производные будут способны присоединяться по трифторацетильному

фрагменту азахромона **56** с образованием бис-гетарилкарбинолов. Действительно, мы обнаружили, что при нагревании реактантов без растворителя при 100–105 °С в течение суток с выходами 69–81% образуются целевые (азахромон-2-ил)(индол-3-ил)карбинолы **63a–d**.



Строение полученных аддуктов установлено на основании данных элементного анализа, ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C . Отнесение сигналов индольных протонов сделано с учетом литературных данных. Аналогичная реакция с избытком пиррола (4.5 экв.) при 90–95 °С в течение 2 ч с выходом 57% привела к получению (азахромон-2-ил)(пиррол-2-ил)карбинола **64**.

Таким образом, конденсацией Кляйзена 3-ацетил-4,6-диметил-2-пиридона с метиловым эфиром 2-метокситетрафторпропионовой кислоты впервые синтезированы высокоактивные фторсодержащие азахромоны, представляющие интерес в качестве новых строительных блоков для получения широкого ряда частично фторированных гетероциклов, в том числе пиразолов, дигидро-1,4-дiazепинов, дигидропиразинов, хиноксалинов и бис-гетарилкарбинолов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Отработана методика и получен ряд 2-трифторацетилхромонов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2H)-онов с различными заместителями в бензольном кольце.
2. Показано, что 2-трифторацетилхромоны и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2H)-оны реагируют с алифатическими и ароматическими 1,2-диаминными соединениями с образованием CF_3 -содержащих производных 5,6-дигидропиразина, хиноксалина, бензо[*g*]хиноксалина и пиридо[2,3-*b*]пиразина.
3. На основе взаимодействия 2-трифторацетилхромонов и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2H)-онов с 2,3-диаминопиридином выявлены региоизомерные и таутомерные особенности синтезированных трифторметилпиридо[2,3-*b*]пиразинов.
4. Разработан эффективный метод получения 4-ариламино-3-трифторметилпиридазинов из 3-арилметил-2-трифторметилхиноксалинов и гидразингидрата. Изучены побочные продукты этой реакции, которые оказались пиридазино[3,4-*b*]хиноксалинами, образующимися в ходе замещения CF_3 группы.
5. Впервые изучены реакции 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2H)-онов с гидразинами и гидроксиламином, в результате чего были получены новые 3-трифторметилпиридазин-4(1H)-оны, а также CF_3 -содержащие пиразолы и изоксазолы.

6. Показано, что реакция 2-трифторацетилхромонов с индолами и пирролами приводит к получению (хромон-2-ил)(индол-3-ил/пиррол-2-ил)карбинолов, в которых два фармакофорных гетероцикла связаны через карбинольный линкер.
7. Разработан синтез 8-аза-5,7-диметил-2-трифторацетилхромона и исследованы его реакции с 1,2-диаминами, индолами и пирролом.
8. Показано, что 2-трифторацетилхромоны и 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-оны, являясь высокоактивными скрытыми 1-трифторметил-1,2,4-трикетонами, представляют интерес в качестве ценных CF₃-содержащих синтонов и могут быть использованы для получения широкого ряда новых трифторметилированных гетероциклических соединений.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. **Safrygin A. V.** Synthesis of 2-(trifluoroacetyl)chromones and their reactions with 1,2-diamines / R. A. Irgashev, A. V. Safrygin, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, G.-V. Rösenthaler, V. Ya. Sosnovskikh // *Tetrahedron*. – **2015**. – Vol. 71. – № 12. – P. 1822–1830. DOI:10.1016/j.tet.2015.02.010. (0.38 п.л. / 0.18 п.л.)
2. **Safrygin, A. V.** Synthesis of 5-aryl-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)furan-3(2*H*)-ones and their reactions with aromatic 1,2-diamines, hydrazines and hydroxylamine / A. V. Safrygin, R. A. Irgashev, P. A. Slepukhin, G.-V. Rösenthaler, V. Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron*. – **2015**. – Vol. 71. – № 45. – P. 8535–8543. DOI:10.1016/j.tet.2015.09.035. (0.38 п.л. / 0.18 п.л.)
3. **Safrygin, A. V.** Synthesis of a new class of carbinol linked bis-heterocycles via the reaction of 2-(trifluoroacetyl)chromones with indoles and pyrroles / A. V. Safrygin, R. A. Irgashev, M. A. Barabanov, V. Y. Sosnovskikh // *Tetrahedron*. – **2016**. – Vol. 72. – № 1. – P. 227–233. DOI:10.1016/j.tet.2015.11.037. (0.29 п.л. / 0.14 п.л.)
4. **Сафрыгин, А. В.** Синтез и реакционная способность 5,7-диметил-2-трифторацетил-8-азахромона / А. В. Сафрыгин, М. А. Барабанов, Р. А. Иргашев, В. Я. Сосновских // *Химия гетероциклических соединений*. – **2015**. – Т. 51. – № 9. – С. 838–844. [*Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – **2015**. – Vol. 51. – № 9. – P. 838–844. DOI: 10.1007/s10593-015-1784-4]. (0.29 п.л. / 0.14 п.л.)
5. **Safrygin, A. V.** Synthesis of 4-Arylamino-3-(trifluoromethyl)pyridazines and Pyridazino[3,4-*b*]quinoxalines (as by-products) from 3-Aroylmethyl-2-(trifluoromethyl)quinoxalines and Hydrazine Hydrate / V. Y. Sosnovskikh, A. V. Safrygin, R. A. Irgashev, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess // *RSC Advances*. – **2016**. – Vol. 6. – № 36. – P. 30056–30069. DOI: 10.1039/c5ra27032d. (0.54 п.л. / 0.27 п.л.)

Тезисы докладов и материалы конференций

1. **Сафрыгин, А.В.** Синтез 5-арил-2-гидрокси-2-трифторметилфуран-3(2*H*)-онов и их применение в получении новых гетероциклических соединений / А. В. Сафрыгин, Р. А. Иргашев, В. Я. Сосновских // *Современные достижения химии*

- непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов: сборник тезисов Всероссийской конференции с международным участием, посвященной научному наследию М. Г. Кучерова, г. Санкт-Петербург, 26–28 марта 2014 г. – Спб.: Издательство Политехнического университета, 2014. – С. 160. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
2. **Сафрыгин, А.В.** 2-Трифторацетилхромоны в реакциях с 1,2-диаминами и индолами / А. В. Сафрыгин, Р. А. Иргашев, М. А. Барабанов, В. Я. Сосновских // Менделеев-2014. Биоорганическая и медицинская химия. Металлорганическая и координационная химия. Современный химический катализ и моделирование химических процессов: тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых по химии, г. Санкт-Петербург, СПбГУ, 1–4 апреля 2014 г. – Спб., 2014. – С. 87–88. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
 3. **Сафрыгин, А.В.** Синтез новых производных 1,2,5,6-тетрагидропиразина, хиноксалина и пиридо[2,3-*b*]пиразина на основе 2-трифторацетилхромонов / А. В. Сафрыгин, Р. А. Иргашев, М. И. Кодесс, В. Я. Сосновских // Химия в федеральных университетах: сборник материалов II Научно-технической конференции магистрантов, аспирантов и молодых ученых, 4–8 ноября 2014 г. – Екатеринбург: УрФУ, 2014. – С. 328. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
 4. **Сафрыгин, А. В.** Синтез трифторметилированных 1,2- и 1,4-диазинов на основе 2-трифторацетилхромонов / А. В. Сафрыгин, Р. А. Иргашев, В. Я. Сосновских // Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015: тезисы докладов Международной научной конференции, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне, 18–22 мая 2015 г. – Иркутск: Изд-во ИГУ, 2015. – С. 208–209. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
 5. **Safrygin, A. V.** 5-Aryl-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)furan-3(2*H*)-ones in the synthesis of fluorine-containing heterocycles / A. V. Safrygin, R. A. Irgashev, V. Ya. Sosnovskikh // International Congress on Heterocyclic Chemistry “Kost-2015” dedicated to 100 years anniversary of professor Alexei Kost. Book of abstracts. October 18–23, 2015. – Moscow, Russian Federation. – P. 219. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
 6. **Сафрыгин, А. В.** 2-Трифторацетилхромоны в реакциях с индолами и пирролами / А. В. Сафрыгин, Р. А. Иргашев, М. А. Барабанов, В. Я. Сосновских // Сборник тезисов XVIII Молодежной школы-конференции по органической химии, проходившей в рамках IV Всероссийской конференции по органической химии. Москва, ИОХ, 22–27 ноября 2015 г. – С. 234. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)
 7. **Safrygin, A. V.** Synthesis of New Pyridazine Derivatives by the Reaction of 3-Aroylmethyl-2-trifluoromethylquinoxalines with Hydrazine Hydrate / A. V. Safrygin, R. A. Irgashev, V. Ya. Sosnovskikh // XX Mendeleev Congress on general and applied chemistry. Ekaterinburg, 26–30 September, 2016. Vol. 1. Fundamental problems of chemical science. Abstract book in 5 volumes. – Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2016. – P. 315. (0.10 п.л. / 0.05 п.л.)