

На правах рукописи



ЯНКИН Андрей Николаевич

**СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНОВ,
СОДЕРЖАЩИХ В СВОЕМ СОСТАВЕ АРИЛАМИДНЫЕ ГРУППЫ, И ИХ
СВОЙСТВА**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2017

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
Гейн Владимир Леонидович

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

Садчикова Елена Владимировна
кандидат химических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, доцент кафедры технологии органического синтеза

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь.

Защита состоится «19» июня 2017 г. в 14-00 часов 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=268855>

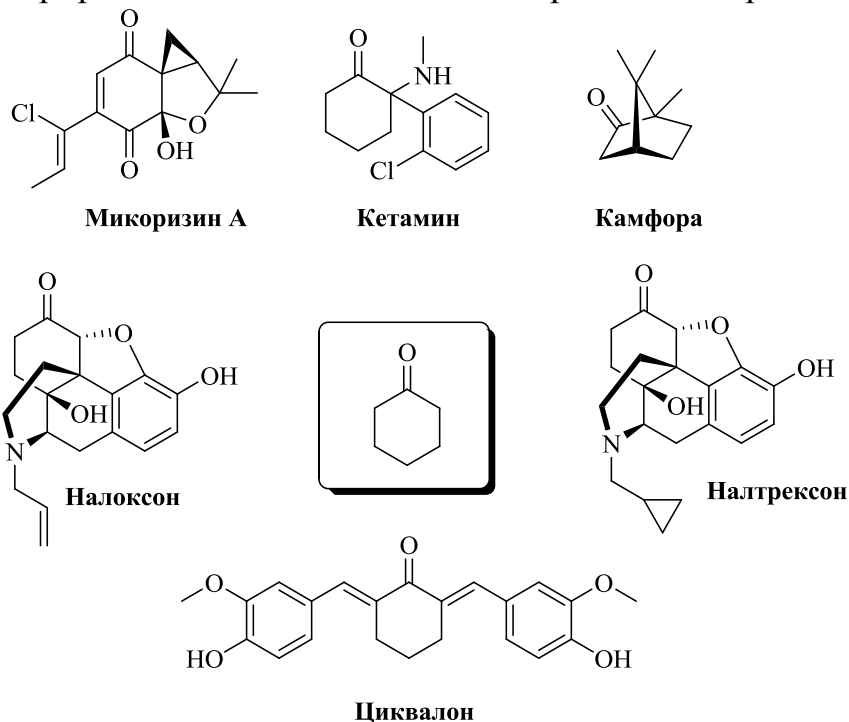
Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Синтез, изучение физических, химических и биологических свойств, а также установление практической ценности циклогексанонов привлекает внимание исследователей, как в теоретическом, так и в практическом аспектах. Это обусловлено тем, что фрагмент циклогексанона является основной структурной особенностью ряда широко используемых природных и синтетических лекарственных средств.



В настоящее время стало актуальным изучение многокомпонентного синтеза производных циклогексанонов, основанном на реакциях между альдегидами и β -кетозэфирами в присутствии основных катализаторов. Преимуществами данного метода являются: мягкие условия протекания, дешевизна и доступность реагентов, экологическая безопасность, селективность процессов и небольшое время реакции. В литературе имеется небольшой объём данных о синтезе циклогексанонов, содержащих в своем составе ариламидную группу, также мало изучено их взаимодействие с бинуклеофильными реагентами (гидразингидратом, гидразидами цианоуксусной, салициловой и *n*-толуолсульфоновой кислот, тиосемикаразидом, цианоганидином), в тоже время для данного класса соединений имеется достаточно примеров, демонстрирующих их синтетический и биологический потенциал.

Цель работы. Целью данного исследования является изучить реакции образования функционализированных циклогексанонов, содержащих в своем составе ариламидные группы, исследовать их химические свойства и проанализировать результаты изучения биологической активности.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Осуществить синтез N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов, оценить влияние карбонильной компоненты, дикарбонильного соединения и природы катализатора на протекание реакции.

2. Изучить взаимодействие N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с различными нуклеофильными реагентами.

3. Исследовать окисление N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов в условиях реакции Байера-Виллигера.

4. Проанализировать результаты изучения биологической активности полученных соединений.

Научная новизна работы. Получен ряд ранее неописанных N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов.

Установлено, что замена ароматического альдегида на нингидрин в зависимости от природы катализатора приводит к образованию 1-(1-арил-3а,8b-дигидрокси-2,4-диоксо-1,2,3а,4-тетрагидроиндено-[1,2-*b*]пиррол-3(8b*H*илиден)этеноятов пиперидиния и 1-арил-3а,8b-дигидрокси-3-(1-гидроксиэтилиден)-1,3,3а,8b-тетрагидроиндено[1,2-*b*]пиррол-2,4-дионон.

Обнаружены новые мультикомпонентные каталитические реакции синтеза ранее неописанных алкил 3-ариламино-5,8-диарил-1-гидрокси-N²,N⁶-дифенилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2,6-дикарбоксамидов и 6-арил-2-метил-4-оксо-N,N'-дифенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамидов. Изучено взаимодействие новых N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с ариламинами, гидразингидратом, гидразидами цианоуксусной, салициловой и *n*-толуолсульфоновой кислот, тиосемикаразидом, цианогуанидином, а также их реакция окисления по Байеру-Виллигеру. Получено 105 соединений, строение которых было доказано данными ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа и РСА. Проанализированы результаты исследования антимикробной активности. Выявлены некоторые закономерности связи активности соединений с их строением.

Степень разработанности темы исследования. Большинство проведенных ранее исследований в рамках данной тематики было направлено на синтез и изучение свойств диалкил 4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов. Малоизученным оставался синтез N-арил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов, а также функционализированных гетероциклических соединений на их основе. Требовалось более глубокое изучение влияния природы катализатора, карбонильного соединения в условиях синтеза N-арил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов. Проведенные в рамках данной работы исследования восполняют эти пробелы.

Теоретическая и практическая ценность. Установлены закономерности взаимодействия N-арилацетоацетамидов с различными карбонильными компонентами, что позволяет прогнозировать строение продуктов аналогичных превращений. Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных

алкил 3-ариламино-5,8-диарил-1-гидрокси-N²,N⁶-дифенилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2,6-дикарбоксамидов, 1-(1-арил-3a,8b-дигидрокси-2,4-диоксо-1,2,3a,4-тетрагидроиндено-[1,2-b]пиррол-3(8bH)илиден)этенولاتов пиперидиния, 6-арил-2-метил-4-оксо-N,N'-дифенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамидов, 4-арил-2-карбоксиметил-2-метил-5-оксодигидрофуран-3-карбоксамидов. В результате изучения антимикробной активности было установлено, что некоторые синтезированные соединения проявляют бактериостатическое действие на уровне эталона сравнения – фурацилина в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P.

Методология и методы исследования. В рамках проведенных исследований был использован широкий набор классических методов органического синтеза и выделения продуктов реакции. Для установления структуры синтезированных соединений использованы современные методы установления структуры, состава и чистоты: ИК-, ЯМР ¹H-, ЯМР ¹³C, ЯМР ¹⁵N-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Синтез N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов.

2. Взаимодействие N-арилацетоацетамидов с нингидрином в зависимости природы катализатора.

3. Оценка влияния катализатора и заместителей в 1,3-дикарбонильных соединениях на синтез N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов.

4. Взаимодействие N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с моно- и бинуклеофильными реагентами.

5. Реакция окисления по Байеру-Виллигеру N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов.

5. Исследование биологической активности полученных соединений.

Связь задач исследования с проблемным планом химических наук.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (номер государственной регистрации 01.9.50 007426).

Достоверность полученных данных подтверждается использованием современных приборов для определения структуры и контроля чистоты полученных органических соединений.

Конкретное участие автора в получении научных результатов. Автор активно участвовал во всех этапах представленной работы: постановке цели и задач исследования, анализе литературы, выполнении эксперимента, написании и оформлении статей, обсуждении результатов и оформлении диссертации. Автором лично синтезированы все представленные в диссертационной работе соединения. Исследование антимикробной активности синтезированных

соединений проведено на кафедре микробиологии с курсом гигиены и экологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации под руководством зав. кафедрой, к.ф.н., доцента Новиковой В. В. Выводы сформулированы автором самостоятельно.

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 16 научных публикациях, в том числе в 8 научных статьях, опубликованных рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, 4 тезисах докладов научных конференций, 4 статьях в сборниках научных трудов.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на XVI молодежной школе-конференции по органической химии (Пятигорск, 2013), Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы фармацевтики и фармацевтического образования в России» (Чебоксары, 2013), IV Международной научной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2014), Международной научно-практической конференции «Наука сегодня» (Вологда, 2014), научно-практической конференции с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки» (Пермь, 2014, 2016), Всероссийской юбилейной конференции с международным участием «Современные достижения химических наук», посвященной 100-летию Пермского государственного университета (Пермь, 2016).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы, приложения. Диссертация содержит 80 схем, 4 таблицы и 10 рисунков. Список литературы включает 187 работ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 02.00.03 – органическая химия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

Благодарность. Автор выражает благодарность к.х.н. Слепухину П.А. (Институт органического синтеза УрО РАН, г. Екатеринбург) и к.х.н. Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, к.х.н. Мокрушину И.Г. (ПГНИУ, г. Пермь) и к.х.н. Гартману Г.А. (ПГФА, г. Пермь) за проведение исследований соединений методом ЯМР-спектроскопии, к.х.н. Степановой Е.С. (ПГНИУ, г. Пермь) за исследование соединений методом масс-спектрометрии, к.ф.н. Томилову М.В. (ПГФА, г. Пермь) за исследования антимикробной активности.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

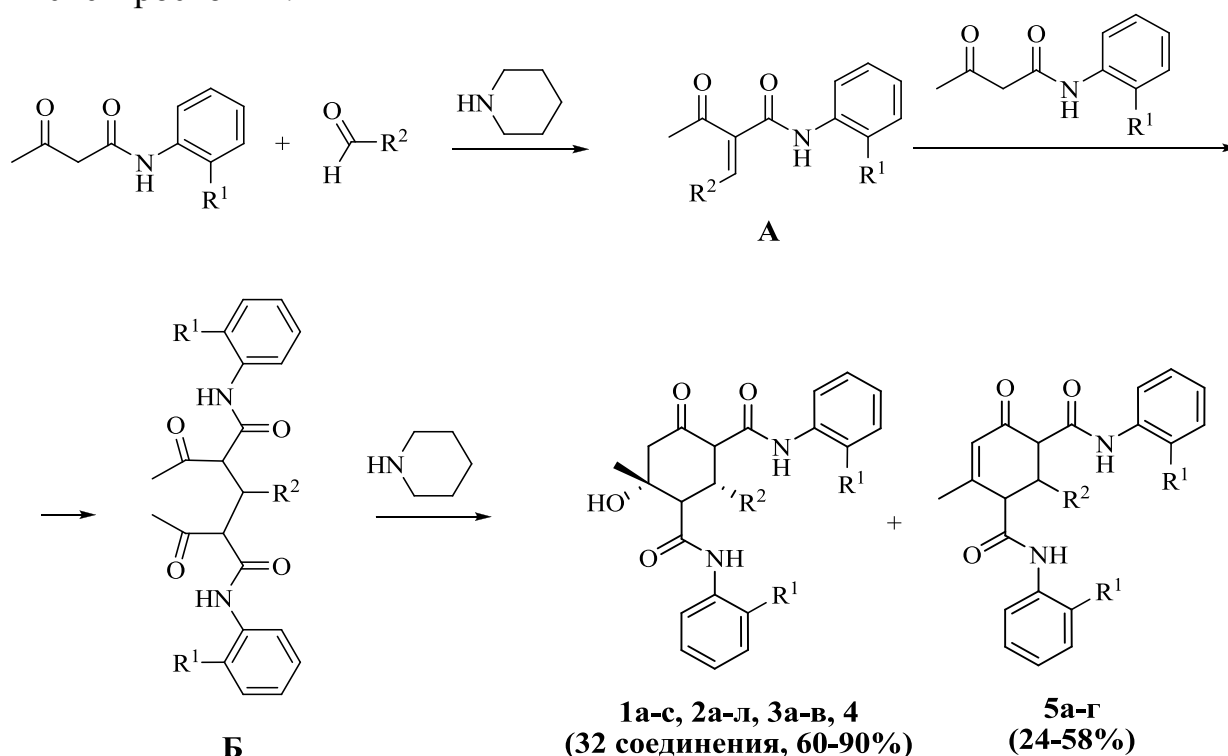
В главе 1 приводятся литературные данные о синтезе и свойствах функционализированных производных циклогексанонов и гетероциклических соединений на их основе, отражающие состояние данной тематики на сегодняшний день и подтверждающие актуальность и новизну выполненной

работы. Представлены сведения о биологической активности некоторых представителей данного класса соединений.

В главе 2 описаны результаты проведенных исследований.

Синтез N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов

Согласно ранее разработанному синтезу (В. Л. Гейн и др., 2008) были получены N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды **1а-с**, **2а-л**, **3а-в**, **4** с выходами 60-90%. В некоторых случаях наряду с соединениями **1а-с**, **2а-л**, **3а-в**, **4** из реакционной смеси были выделены продукты дегидратации, N,N',2-триарил-6-метил-4-оксо-5-циклогексен-1,3-дикарбоксамиды **5а-г**. Строение полученных соединений было подтверждено данными элементного анализа, масс-спектрометрии, ЯМР ¹H и ИК-спектроскопии.



R¹ = H; R² = C₆H₅ (**1а**), 4-CH₃C₆H₄ (**1б**), 4-C₂H₅C₆H₄ (**1в**), 4-(CH₃)₂CHC₆H₄ (**1г**), 4-(CH₃)₃CC₆H₄ (**1д**), 2-CH₃OC₆H₄ (**1е**), 4-C₂H₅OC₆H₄ (**1ж**), 2,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**1з**), 3-C₂H₅O-4-НОС₆H₃ (**1и**), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (**1к**), 4-(C₂H₅)₂NC₆H₄ (**1л**), 2-НОС₆H₄ (**5а**), 3-NO₂C₆H₄ (**1м**, **5б**), 4-BrC₆H₄ (**1н**), 4-FC₆H₄ (**1о**, **5в**), 2,4-(Cl)₂C₆H₃ (**1п**), 2-тиенил (**1р**, **5г**), 3-пиридил (**1с**). R¹ = CH₃O; R² = C₆H₅ (**2а**), 4-(CH₃)₂CHC₆H₄ (**2б**), 4-(CH₃)₃CC₆H₄ (**2в**), 3-CH₃O-4-НОС₆H₃ (**2г**), 3-C₂H₅O-4-НОС₆H₃ (**2д**), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (**2е**), 4-(C₂H₅)₂NC₆H₄ (**2ж**), 2-ClC₆H₄ (**2з**), 2,4-(Cl)₂C₆H₃ (**2и**), 2-тиенил (**2к**), 3-пиридил (**2л**). R¹ = CH₃; R² = 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (**3а**), 4-(C₂H₅)₂NC₆H₄ (**3б**), 3-пиридил (**3в**). R¹ = Cl; R² = 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (**4**).

На основании полученных данных ЯМР ¹H-спектроскопии, а также РСА ранее синтезированных производных циклогексанонов (Е.Б. Левандовская и др., 2008), можно сделать вывод, что реакция протекала стереоселективно с образованием преимущественно (2R*, 6R*)-N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов.

На первой стадии пиперидин катализировал конденсацию N-арилацетоацетамида ароматическим альдегидом, которая привела к образованию непредельного соединения **A**. На второй стадии соединение **A** взаимодействовало со второй молекулой N-арилацетоацетамида с образованием 1,5-дикетона **B**. Далее за счет внутримолекулярной альдольной конденсации соединения **B** в присутствии пиперидина образовались соединения **1a-c**, **2a-l**, **3a-v**, **4**. Соединения **1m,o,p** претерпели дегидратацию с образованием **5a-г**.

Синтез 1-(1-арил-3a,8b-дигидрокси-2,4-диоксо-1,2,3a,4-тетрагидроиндено-[1,2-b]пиррол-3(8bH)илиден)этеноятов пиперидиния

Взаимодействие N-арилацетоацетамида с нингидрином в условиях синтеза соединений **1a-c**, **2a-l**, **3a-v**, **4**, **5a-г** привело к образованию новых 1-(1-арил-3a,8b-дигидрокси-2,4-диоксо-1,2,3a,4-тетрагидроиндено-[1,2-b]пиррол-3(8bH)илиден)этеноятов пиперидиния **6a**, **б**, структура которых была доказана с помощью данных элементного анализа, масс-спектрометрии, ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии, РСА на примере соединения **6б** (рис. 1). Таким образом, в реакции приняло участие всего одна молекула N-арилацетоацетамида, а пиперидин помимо того, что катализировал данное взаимодействие, также вошел в состав комплексных солей.

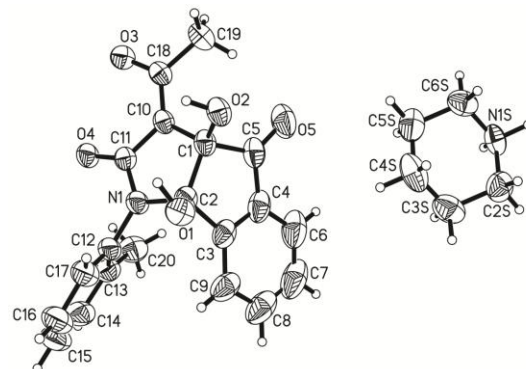
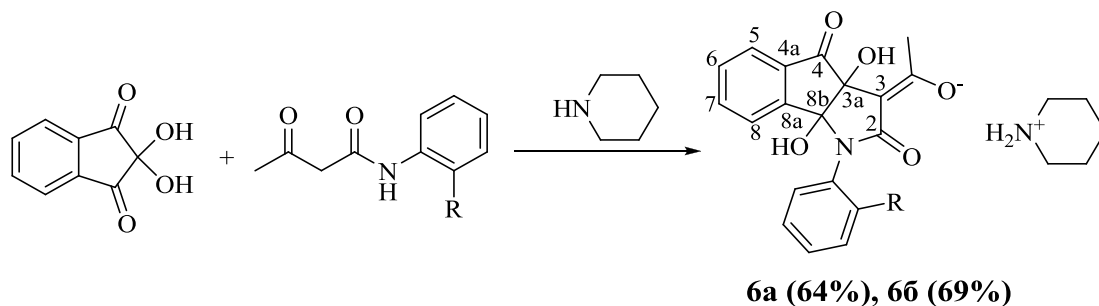


Рис. 1. Структура молекулы **6б** в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности



R= H (**6a**); CH₃ (**6b**).

Синтез 1-арил-3a,8b-дигидрокси-3-(1-гидроксиэтилиден)-1,3,3a,8b-тетрагидроиндено[1,2-b]пиррол-2,4-дионов

Взаимодействие N-ариламидов ацетоуксусной кислоты с нингидрином при кипячении в этаноле в присутствии хлорида железа (III) привело к образованию 1-арил-3a,8b-дигидрокси-3-(1-гидроксиэтилиден)-1,3,3a,8b-тетрагидроиндено[1,2-b]пиррол-2,4-дионов **7a-v**, структура которых была доказана с помощью данных элементного анализа, масс-спектрометрии, ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии, РСА на примере соединения **7б** (рис. 2). На основании полученных результатов, можно сделать вывод, что на первой стадии образуется непредельный интермедиат **B**, который за счет внутримолекулярной циклизации образует соединения **7a-v**.

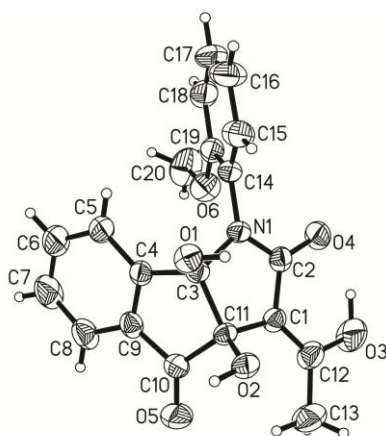
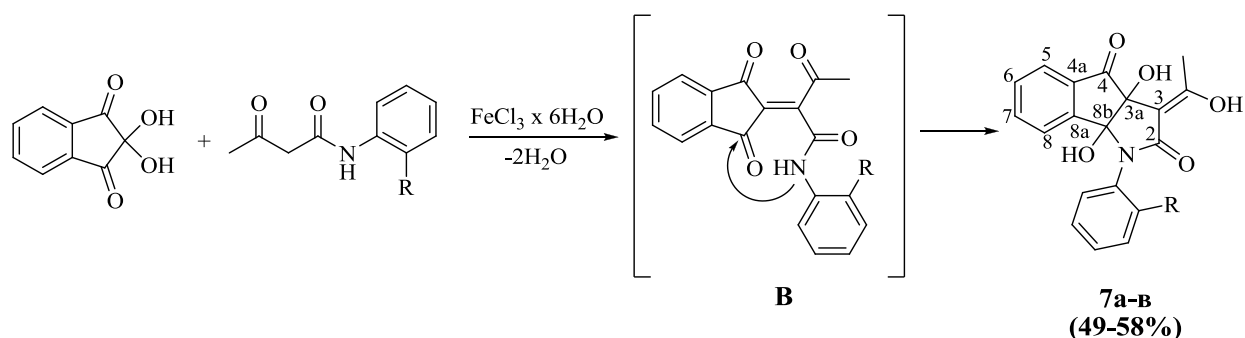


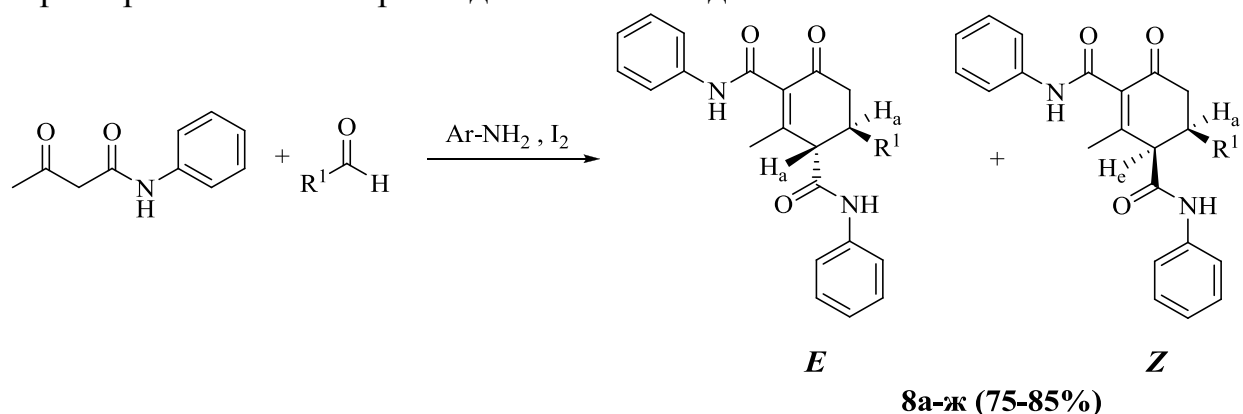
Рис. 2. Структура молекулы **76** в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности



R= H (**7a**); OCH₃ (**76**); Cl (**7в**).

Синтез 6-арил-2-метил-4-оксо-N,N'-дифенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамидов

При использовании в качестве катализатора молекулярный йод (I₂) вместо ожидаемых соединений **1**, **2**, **3**, **4**, **5** из реакционной среды впервые были выделены 6-арил-2-метил-4-оксо-N,N'-дифенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамиды **8a-ж** в виде смеси диастереомеров в соотношении *E:Z* ~10:1 с суммарным выходом 75-85%. Таким образом, в данной реакции приняли участие ароматический альдегид и ацетоацетанилид, а ароматический амин и I₂ сыграли роль катализаторов в данном взаимодействии.



R¹= C₆H₅ (**8a**), 4-C₂H₅C₆H₄ (**8б**), 4-CH₃OC₆H₄ (**8в**), 4-ClC₆H₄ (**8г**), 4-BrC₆H₄ (**8д**), 4-FC₆H₄ (**8е**), 2-тиенил (**8ж**).

В ИК спектрах соединений **8a-ж** были найдены полосы валентных колебаний NH-групп (3288-3296 см⁻¹), CO-группы ариламидного фрагмента

(1648 см⁻¹) и СО-группы в положении 4 цикла (1600 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹Н соединений **8а-ж** обнаружены дублеты дублетов неэквивалентных протонов метиленовой группы в положении 5 цикла (2.53-2.57 м.д., J^2 16.0-16.2 Гц, J^3 4.0-4.2 Гц и 2.88-2.94 м.д., J^2 16.0-16.2 Гц, J^3 13.7-14.0 Гц), дублет дублетов дублетов протона в положении 6 цикла (3.66-3.73 м.д., J^3_{aa} 13.7-14.0 Гц, J^3_{ae} 10.1-10.3 Гц, J^3_{ae} 4.0-4.2 Гц), дублет протона в положении 1 цикла (3.82-3.89 м.д., J^3_{aa} 10.1-10.3 Гц) и два синглета протонов NH-групп (10.01-10.23 м.д.). Анализ значений вицинальных КССВ метиновых протонов при С¹ и С⁶ (J^3_{aa} 10.1-10.3 Гц) позволил сделать вывод, что оба протона заняли аксиальное положение, а арильный и арилкарбамоильный заместители оказались по разные стороны цикла. Так же в спектрах ЯМР ¹Н найдены минорные сигналы протона при С¹ (4.34-4.40 м.д., J^3_{ae} 4.8-4.9 Гц), анализ значений КССВ которого показал его экваториальное расположение, относящиеся к Z-форме соединений **8а-ж**. Спектр ЯМР ¹³С соединения **8г** показал наличие слабopольных сигналов атомов углерода карбонильной (193.68 м.д.) и двух карбоксамидных групп (164.21 и 168.66 м.д.). Спектр ЯМР ¹³С DEPT-135 и 2D эксперимент HSQC ¹Н-¹³С позволили выделить сигналы атомов углерода метильной (18.82 м.д.), метиленовой (43.28 м.д.), двух метиновых (42.68 и 55.28 м.д.) и восьми ароматических (119.58, 119.67, 120.08, 123.83, 124.27, 128.78, 129.03 и 129.88 м.д.) групп. Двумерный спектр НМВС ¹Н-¹³С позволил однозначно соотнести остальные сигналы атомов углерода и полностью доказал предложенную структуру.

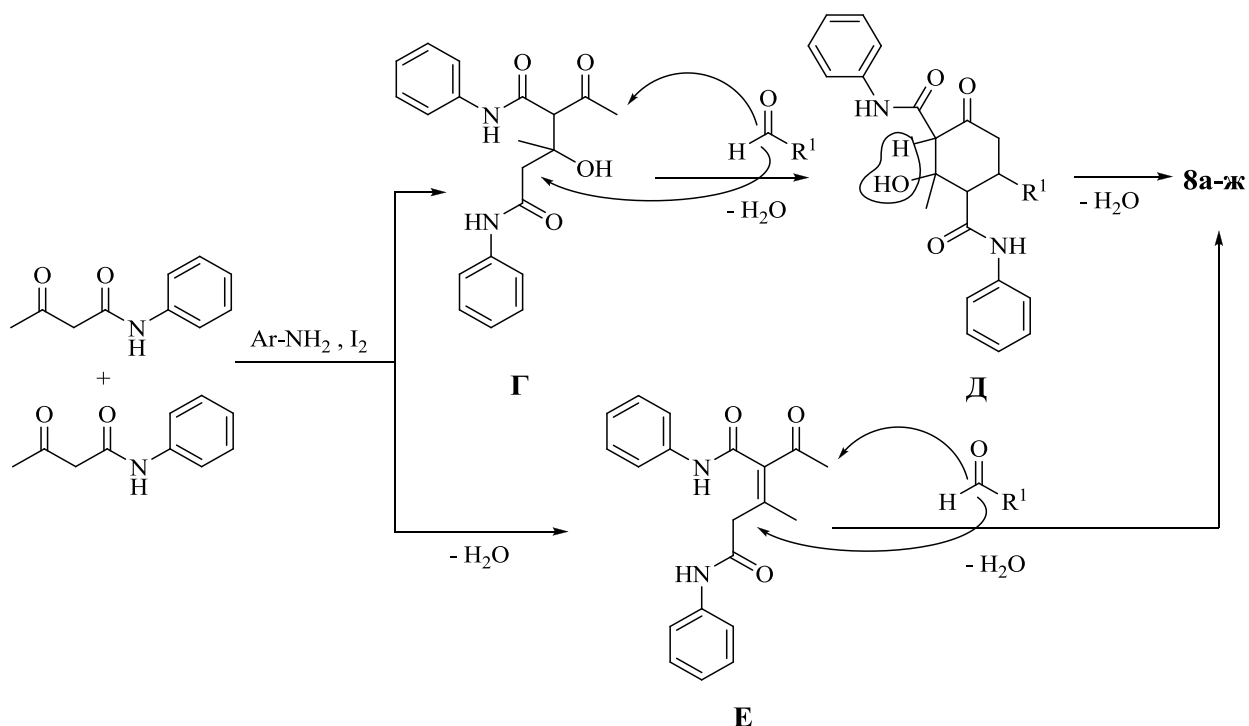
Полученные соединения **5** и **8** являются региоизмерами. На регионаправленность реакции образования производных циклогексанонов **5** и **8** оказало существенное влияние специфическое действие катализаторов.

Таблица 1 – Оптимизация условий синтеза соединения **8а**

№ п/п	Катализатор	Время, ч	Выход, %
1	I ₂ (0.001 моль)	–	–
2	анилин (0.010 моль)	336	67
3	I ₂ (0.001 моль) + анилин (0.001 моль)	24	80
4	I₂ (0.001 моль) + анилин (0.010 моль)	24	85
5	I ₂ (0.001 моль) + <i>n</i> -толуидин (0.010 моль)	48	49
6	I ₂ (0.001 моль) + <i>n</i> -анизидин (0.010 моль)	48	76
7	I ₂ (0.001 моль) + 4-этиланилин (0.010 моль)	48	43
8	MgSO ₄ ·7H ₂ O (0.001 моль) + анилин (0.010 моль)	56	40

Для увеличения выхода продукта и сокращения времени протекания данной реакции была проведена оптимизация состава катализатора в синтезе соединения **8а**. Варьирование соотношения каталитически активных компонентов показало, что использование смеси 0.001 моль молекулярного йода и 0.010 моль анилина явилось наиболее оптимальным вариантом в выбранных нами условиях (табл. 1). Использование 0.001 моль сульфата магния (MgSO₄·7H₂O) в данном синтезе не привело к сокращению времени реакции и

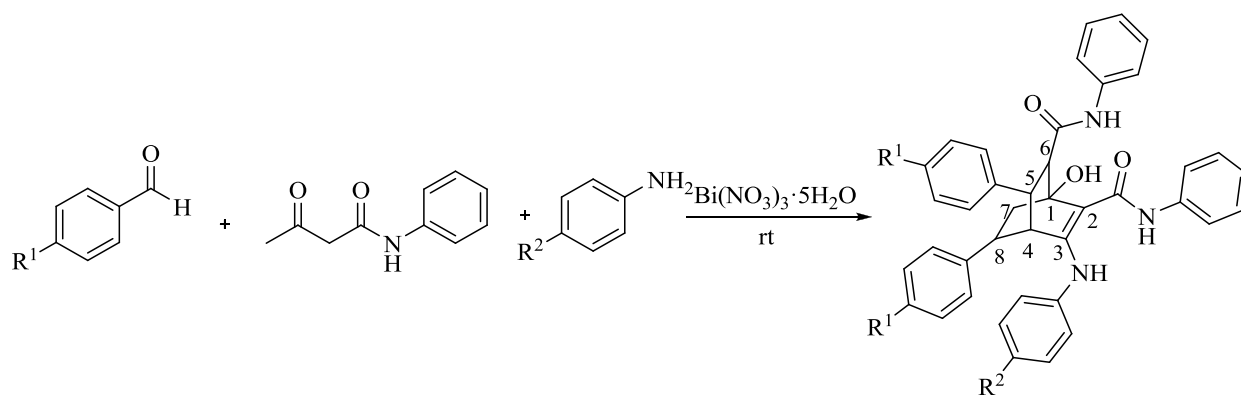
увеличению выхода соединения **8a**. Электронодонорные заместители в ароматическом амине уменьшили его каталитическую активность.



На основании полученных данных можно сделать вывод, что ариламин в качестве основания и I₂ в качестве кислоты Льюиса на первой стадии совместно катализировали процесс конденсации двух молекул ацетоацетанилида. Затем ароматический альдегид конденсировался с интермедиатом **Г** по метильной и метиленовой группам, что привело к образованию циклогексанона **Д**, который в условиях реакции претерпел дегидратацию с участием протона при С³, образуя соединения **8a-j**. Другой путь протекания данной реакции проходил через первоначальную дегидратацию и образование интермедиата **Е**, который далее взаимодействовал с ароматическим альдегидом, образовав соединения **8a-j**.

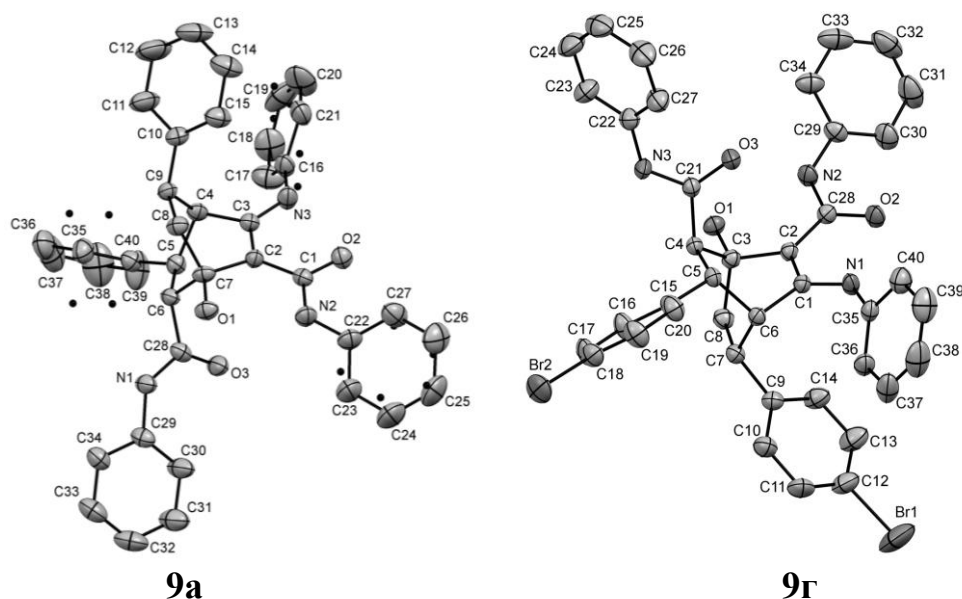
Синтез алкил 3-ариламино-5,8-диарил-1-гидрокси-N²,N⁶-дифенилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2,6-дикарбоксамидов

При замене I₂ на нитрат висмута (Bi(NO₃)₃·5H₂O) в синтезе соединений **148** было обнаружено, что в этаноле реакция протекает по абсолютно иному направлению, чем в случае с I₂, и образовались ранее неизвестные бициклические соединения, 3-ариламино-5,8-диарил-1-гидрокси-N²,N⁶-дифенилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2,6-дикарбоксамиды **9a-d**, структура которых была доказана с помощью данных элементного анализа, масс-спектрометрии, ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N и ИК-спектроскопии, РСА на примере соединений **9a** и **9г** (рис. 3).



9a-d (69-76%)

R¹ = H, R² = H (**9a**); R¹ = H, R² = CH₃ (**9б**); R¹ = OCH₃, R² = H (**9в**); R¹ = Br, R² = H (**9г**); R¹ = F, R² = H (**9д**).



9a

9г

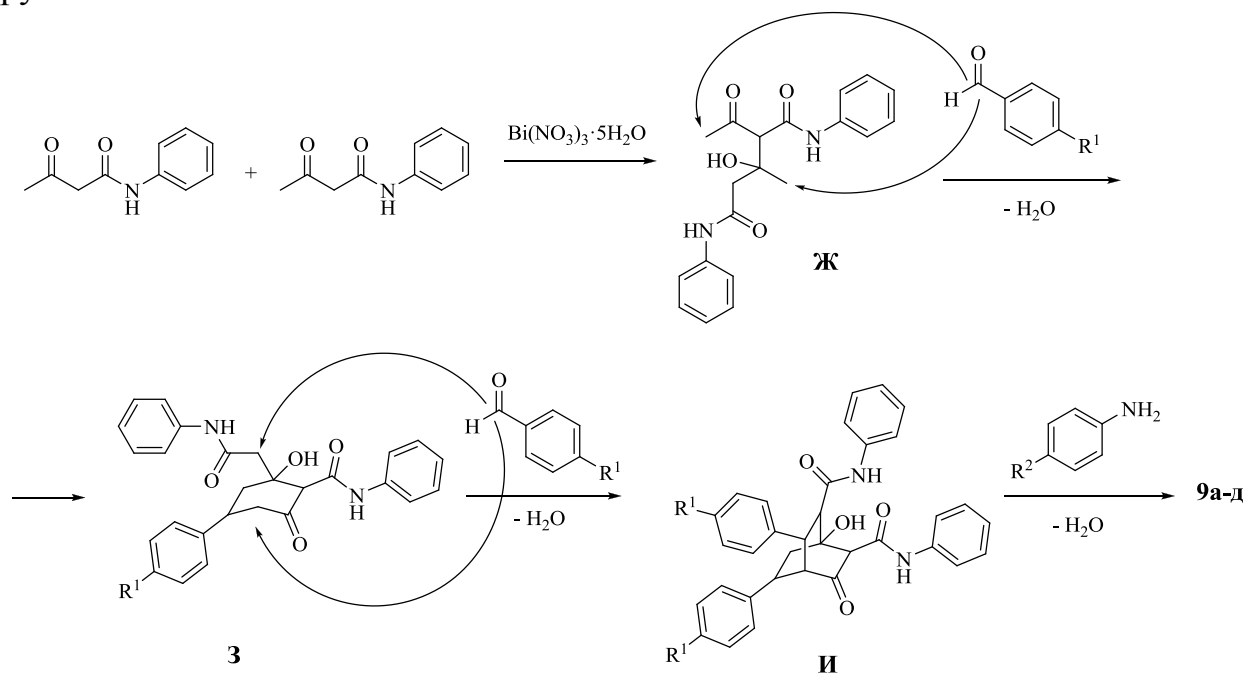
Рис. 3. Структуры молекул соединений **9a** и **9г** соответственно в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности. Атомы водорода не изображены для облегчения восприятия

Для увеличения выхода продукта и уменьшения времени протекания данной реакции была проведена оптимизация состава растворителя и количества катализатора в синтезе соединения **9a**. После подбора оптимальных условий (табл. 2, строка 3) был расширен ряд соединений **9a-d** с различными заместителями.

Таблица 2 – Оптимизация условий синтеза соединения **9a**

№ п/п	Растворитель	Bi(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O, Моль%	Время, ч	Выход, %
1	CH ₃ OH	10	192	56
2	C ₂ H ₅ OH	5	216	65
3	C₂H₅OH	10	168	72
4	C ₂ H ₅ OH	20	168	73
5	CH ₃ CN	10	192	45
6	CH ₃ COOH-H ₂ O (7:1)	—	168	21

Взаимодействие 4-нитроанилина с N-арилацетоацетамидами и ароматическими альдегидами не привело к образованию соединений **9**. Это можно объяснить пониженной нуклеофильностью NH₂-группы из-за присутствия NO₂-группы в положении 4 бензольного кольца. Использование 4-гидроксианилина привело к аналогичному результату. В этом случае на реакционную способность NH₂-группы, по-видимому, оказало существенное влияние образование полимерных водородных связей между OH- и NH₂-группами.

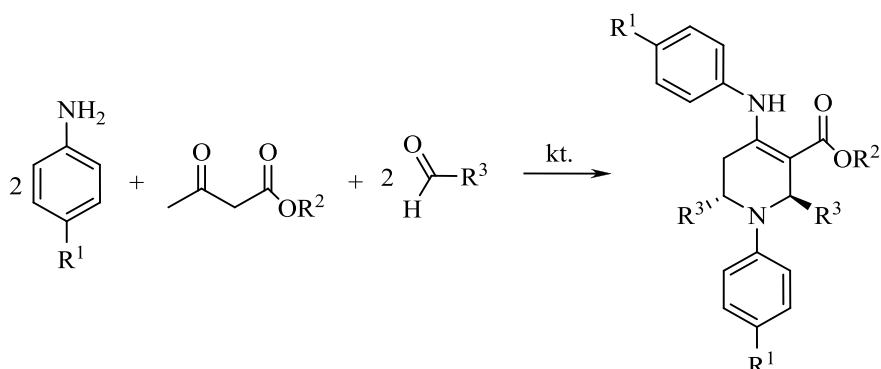


Вероятно, на первой стадии $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ катализировал альдольную конденсацию двух молекул ацетоацетанилида с образованием интермедиата **Ж**. Далее соединение **Ж** конденсировалось молекулой бензальдегида по двум метильным группам с образованием циклического соединения **З**, к которому по двум свободным метиленовым группам присоединилась вторая молекула бензальдегида с образованием интермедиата **И**. На последней стадии произошло аминирование соединения **И** ариламином и образование 3-ариламино-5,8-диарил-1-гидрокси- N^2, N^6 -дифенилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2,6-дикарбоксамидов **9a-d**.

Синтез алкил 4-ариламино-1,2,6-триарил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов

Для оценки влияния природы дикарбонильного соединения на образование соединений **8** и **9** была произведена замена N-арилацетоацетамидов на β -кетоефиры. Проведенные исследования показали, что при взаимодействии ариламинов, β -кетоефиров и ароматических альдегидов при комнатной температуре и использовании таких кислот Льюиса в качестве катализаторов, как $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и I_2 в этаноле образуются алкил 4-ариламино-1,2,6-триарил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилаты **10a-щ**, структура которых была доказана с помощью данных элементного анализа, ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии, РСА на примере соединения **10x** (рис. 4).

Ранее данный синтез был описан в литературе (P.A. Clarke et al, 2007), однако не было исследовано влияние изопропилового и бензилового заместителей в β -кетоефирах, а также тиофен-2-карбальдегида на выход и состав конечного продукта.



10а-ш (25 соединений, 68-85%)

kt.= Bi(NO₃)₃; R¹ = H, R² = CH₃, R³ = C₆H₅ (**10а**); R¹ = H, R² = C₂H₅, R³ = C₆H₅ (**10б**); R¹ = H, R² = CH₂C₆H₅, R³ = 4-(CH₃)₃CC₆H₄ (**10в**); R¹ = CH₃, R² = C₂H₅, R³ = C₆H₅ (**10г**); R¹ = CH₃, R² = (CH₃)₂CH, R³ = 4-C₂H₅C₆H₄ (**10д**); R¹ = CH₃, R² = CH₂C₆H₅, R³ = 4-C₂H₅C₆H₄ (**10е**); R¹ = CH₃O, R² = CH₃, R³ = 4-CH₃OC₆H₄ (**10ж**); R¹ = CH₃O, R² = C₂H₅, R³ = 4-C₂H₅C₆H₄ (**10з**); R¹ = CH₃O, R² = (CH₃)₂CH, R³ = 4-C₂H₅C₆H₄ (**10и**); kt.= I₂; R¹ = H, R² = CH₃, R³ = 2-тиенил (**10к**); R¹ = H, R² = C₂H₅, R³ = 4-C₂H₅C₆H₄ (**10л**); R¹ = H, R² = C₂H₅, R³ = 2-тиенил (**10м**); R¹ = H, R² = (CH₃)₂CH, R³ = 2-тиенил (**10н**); R¹ = H, R² = (CH₃)₃C, R³ = 2-тиенил (**10о**); R¹ = H, R² = CH₂C₆H₅, R³ = C₆H₅ (**10п**); R¹ = CH₃, R² = CH₃, R³ = C₆H₅ (**10р**); R¹ = CH₃, R² = CH₃, R³ = 4-CH₃OC₆H₄ (**10с**); R¹ = CH₃, R² = (CH₃)₃C, R³ = 4-CH₃OC₆H₄ (**10т**); R¹ = CH₃, R² = CH₂C₆H₅, R³ = 4-CH₃OC₆H₄ (**10у**); R¹ = CH₃O, R² = CH₃, R³ = C₆H₅ (**10ф**); R¹ = CH₃O, R² = C₂H₅, R³ = C₆H₅ (**10х**); R¹ = CH₃O, R² = C₂H₅, R³ = 4-(CH₃)₃CC₆H₄ (**10ц**); R¹ = CH₃O, R² = C₂H₅, R³ = 2-тиенил (**10ч**); R¹ = CH₃O, R² = (CH₃)₂CH, R³ = C₆H₅ (**10ш**); R¹ = CH₃O, R² = CH₂C₆H₅, R³ = C₆H₅ (**10щ**).

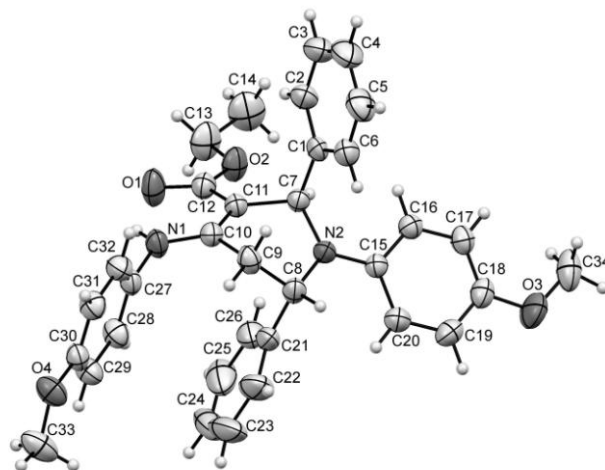
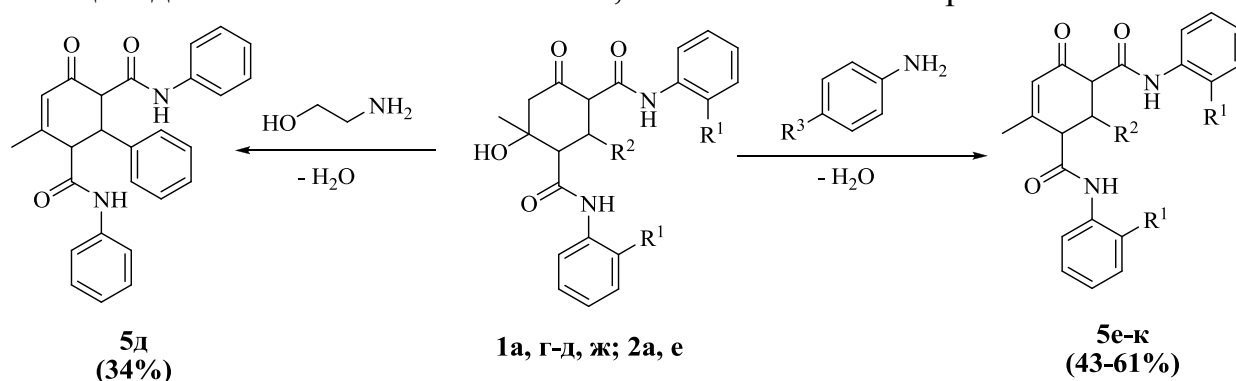


Рис. 4. Структура молекулы соединения **10х** в тепловых эллипсоидах 50%-ной вероятности

Взаимодействие N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с этаноламином и ариламинами

При взаимодействии соединений **1а**, **г-д**, **ж**, **2а**, **е** с этаноламином, *n*-толуидином и *n*-хлоранилином в качестве единственных были получены продукты дегидратации исходных соединений N,N',2-триарил-6-метил-4-оксо-

5-циклогексен-1,3-дикарбоксамиды **5д-к**, структура которых была доказана с помощью данных элементного анализа, ЯМР ¹H и ИК-спектроскопии.

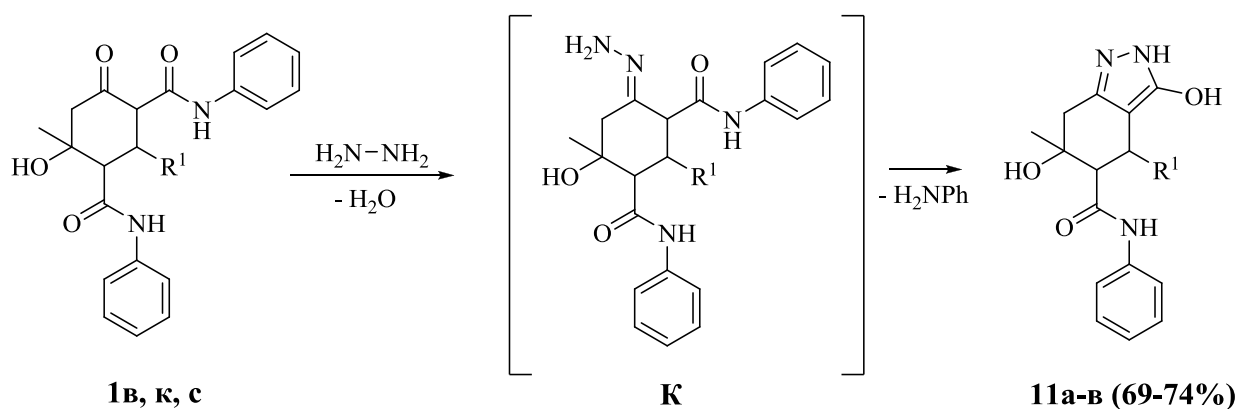


$R^1 = H, R^2 = H$ (**1а, 5д**); $R^1 = H, R^2 = 4-(CH_3)_2CHC_6H_4, R^3 = Cl$ (**1г, 5е**); $R^1 = H, R^2 = 4-(CH_3)_3CC_6H_4, R^3 = CH_3$ (**1д, 5ж**); $R^1 = H, R^2 = 4-C_2H_5OC_6H_4, R^3 = CH_3$ (**1ж, 5з**); $R^1 = OCH_3, R^2 = C_6H_5, R^3 = CH_3$ (**2а, 5и**); $R^1 = OCH_3, R^2 = 4-(CH_3)_2NC_6H_4, R^3 = CH_3$ (**2е, 5к**).

Такое протекание реакции можно объяснить тем, что реакционная способность карбонильной группы в положении 4 понижена за счет присутствия ариамидной группы. Вследствие этого ароматические и алифатические амины играют роль основных катализаторов при дегидратации исходных соединений вероятнее всего по механизму E₂.

Взаимодействие N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразингидратом

Кипячение соединений **1в, к, с** с гидразингидратом в этиловом спирте и отсутствии катализатора привело к образованию N,4-диарил-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-5-карбоксамидов **11а-в**, структура которых была доказана с помощью данных элементного анализа, ЯМР ¹H и ИК-спектроскопии.

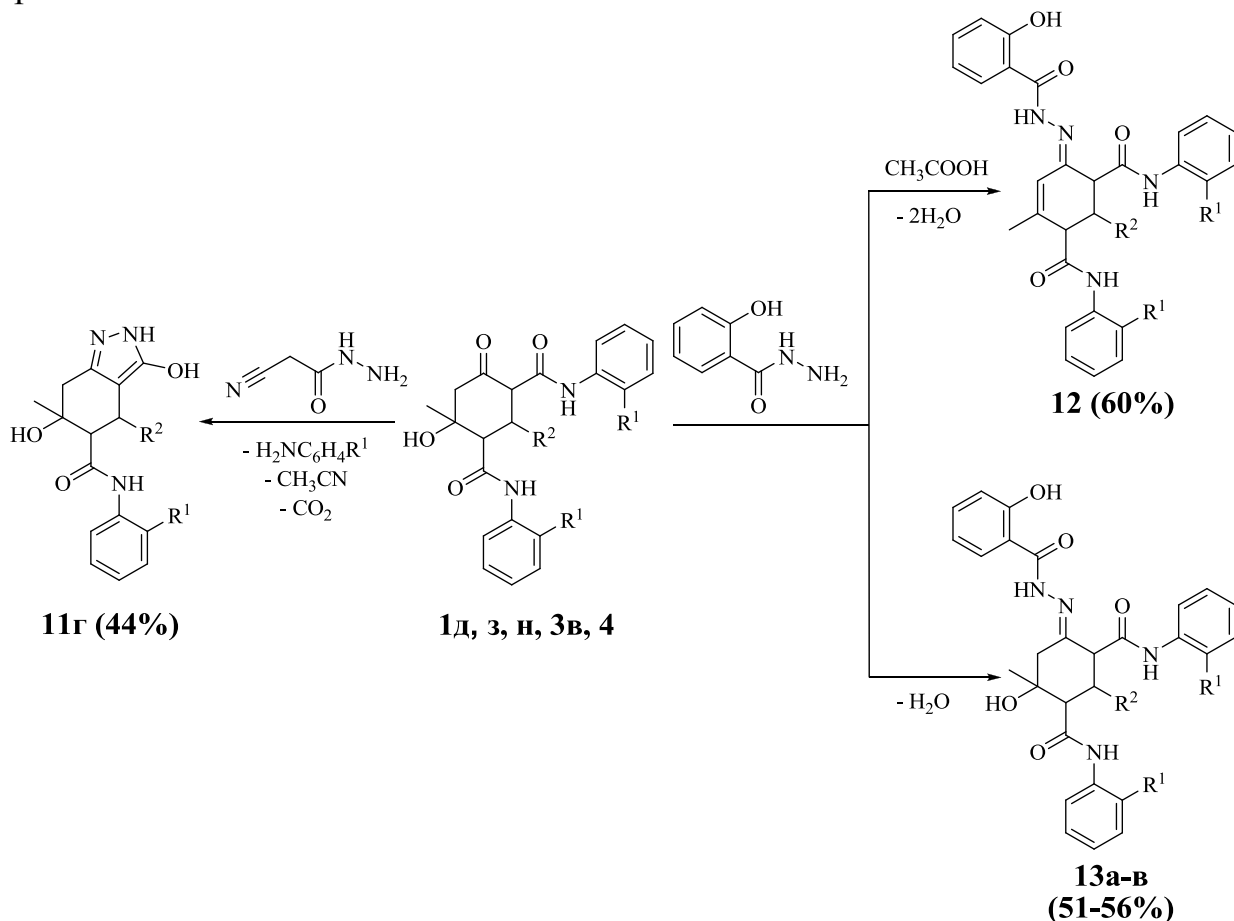


$R^1 = 4-C_2H_5C_6H_4$ (**1в, 11а**); $4-(CH_3)_2NC_6H_4$ (**1к, 11б**); 3-пиридил (**1с, 11в**).

Образование индазолов **11а-в** протекало через промежуточно образующийся гидразон **К**.

Взаимодействие N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразидами карбоновых кислот

С целью исследования химических свойств функционализированных циклогексанонов было изучено взаимодействие последних с гидразидами карбоновых кислот.

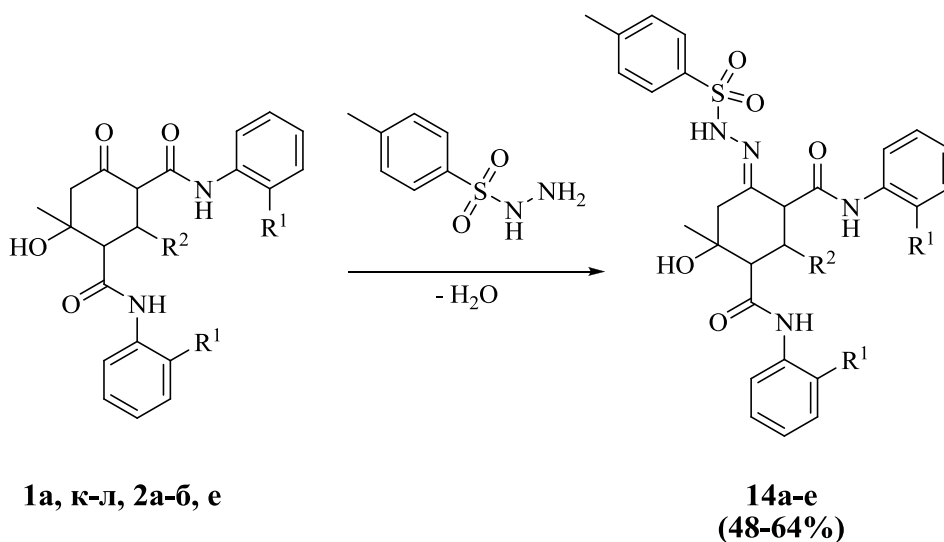


$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 4\text{-(CH}_3)_3\text{CC}_6\text{H}_4$ (1d, 11g), 2,4-(CH_3O) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (1b, 12), 4- BrC_6H_4 (1n, 13a); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = 3\text{-пиридил}$ (3b, 13b); $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = 4\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (4, 13b).

Взаимодействие соединения 1d с гидразидом цианоуксусной кислоты привело к образованию соответствующего индазола 11g. Образование индазольного цикла сопровождалось отщеплением цианоацетильной группы, что можно объяснить высокой термодинамической устойчивостью N-незамещенной индазольной системы. Взаимодействие эквимольных количеств соединений 1n, 3b, 4a с гидразидом салициловой кислоты при кипячении в этиловом эфире уксусной кислоты протекало по карбонильной группе алицикла с образованием соответствующих ароилгидразонов 13a-v. В случае соединения 1b при проведении реакции в этиловом спирте с каталитическим количеством уксусной кислоты (около 3% от объема растворителя) было выделено соединение 12. Наблюдаемая дегидратация обусловлена наличием уксусной кислоты в реакционной среде. Структура соединений 11g, 12, 13a-v была доказана с помощью данных элементного анализа, масс-спектрометрии, ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии.

Взаимодействие N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразидом *p*-толуолсульфоновой кислоты

В продолжение исследований химических свойств функционализированных циклогексанонов было изучено взаимодействие соединений **1а,к-л**, **2а-б,е** с гидразидом *p*-толуолсульфоновой кислоты, где в качестве единственных продуктов были получены N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-(2-тозилгидразино)-циклогексан-1,3-дикарбоксамиды **14а-е**.

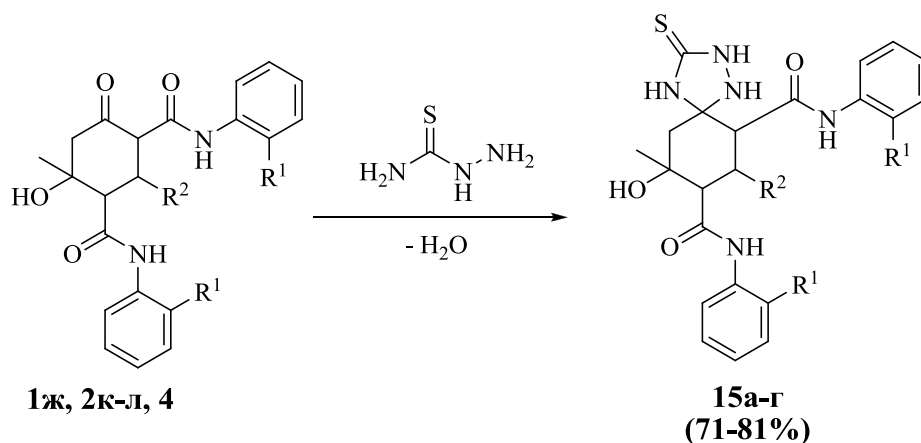


R¹ = H, R² = C₆H₅ (**1а**, **14а**), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (**1к**, **14б**), 4-(C₂H₅)₂NC₆H₄ (**1л**, **14в**); R¹ = CH₃O, R² = C₆H₅ (**2а**, **14г**), 4-(CH₃)₂CHC₆H₄ (**2б**, **14д**), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (**2е**, **14е**).

О существовании соединений **12**, **13а-в**, **14а-е** в гидразонной форме свидетельствовало наличие в спектрах ЯМР ¹H дублета протона в положении 3 цикла (3.65-4.21 м.д.), который резонировал с триплетом протона в положении 2 цикла (3.51-4.04 м.д.) с константой спин-спинового взаимодействия *J* = 12.0 Гц. Величины химических сдвигов синглетов двух протонов NH-групп ариламинных заместителей сдвинуты в область более сильного поля по сравнению с химическими сдвигами исходных соединений. Образование гидразонной формы в соединениях **12**, **13а-в**, **14а-е** можно объяснить стабилизацией последней за счет межмолекулярных водородных связей. Гетероциклизация, по-видимому, не протекала из-за низкой нуклеофильности гидразидов.

Взаимодействие N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с тиосемикарбазидом

При взаимодействии соединений **1ж**, **2к-л**, **4** с тиосемикарбазидом из реакционной среды были выделены новые N,N',7-триарил-9-гидрокси-9-метил-3-тиоксо-1,2,4-триазаспиро[4.5]декан-6,8-дикарбоксамиды **15а-г**.

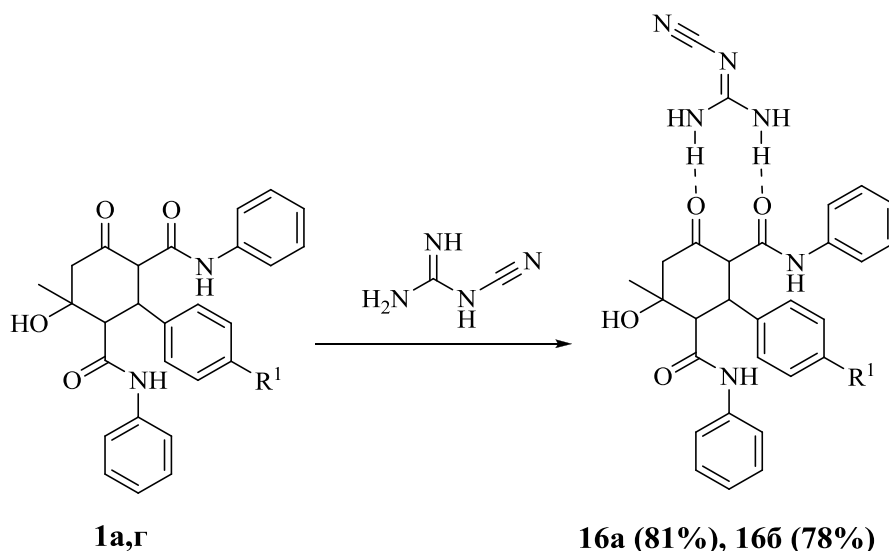


$R^1 = \text{H}$, $R^2 = 4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4$ (**1ж**, **15а**); $R^1 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^2 = 2\text{-тиенил}$ (**2к**, **15б**), 3-пиридил (**2л**, **15в**); $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = 4\text{-(CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**4**, **15г**).

Отсутствие в ИК-спектрах соединений **15а-г** валентных колебаний сопряженной СО-группы алицикла и С=С-связи, наличие в спектрах ЯМР ^1H сигналов протонов NH-групп в положениях 1, 2, 4 и дублета протона в положении 6, резонирующий с триплетом протона в положении 7 с константой спин-спинового взаимодействия 11.4-12.0 Гц подтвердили предложенную структуру азаспирана и исключили возможные альтернативные енаминную и иминную структуры.

Взаимодействие N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с цианогуанидином

При взаимодействии соединений **1а, г** с цианогуанидином в качестве единственных продуктов были получены аддукты исходных соединений с цианогуанидином **16а, б** в стехиометрическом соотношении ~1:1.



$R^1 = \text{H}$ (**1а**, **16а**), $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ (**1г**, **16б**).

В ИК-спектрах соединений **16а, б** помимо основных полос валентных колебаний, характерных для соединений **1а, г**, были найдены полосы NH-групп ($3064\text{-}3264\text{ см}^{-1}$), CN-группы ($2208\text{-}2288\text{ см}^{-1}$), C=N-связи ($1600\text{-}1644\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H соединений **16а, б** помимо основных сигналов протонов, характерных для соединений **1а, г**, обнаружены синглеты протонов

цианоганидина (6.50-6.53 м.д.). Величины химических сдвигов синглетов двух протонов NH-групп ариламидного фрагмента (9.49-9.60 м.д.) и одного протона OH-группы (5.02-5.04 м.д.) сдвинулись в область более сильного поля по сравнению с химическими сдвигами исходных соединений **1а, г**.

Окисление Байера-Виллигера N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксимидов

Далее было изучено окисление Байера-Виллигера N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксимидов **1д, н** в уксусной кислоте под действием 30% пероксида водорода. Проведенные исследования показали, что в данных условиях образуются новые 4-арил-2-карбоксиметил-2-метил-5-оксодигидрофуран-3-карбоксимиды **17а, б**, структура которых была доказана с помощью данных элементного анализа, ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии, РСА на примере соединения **17а** (рис. 5).

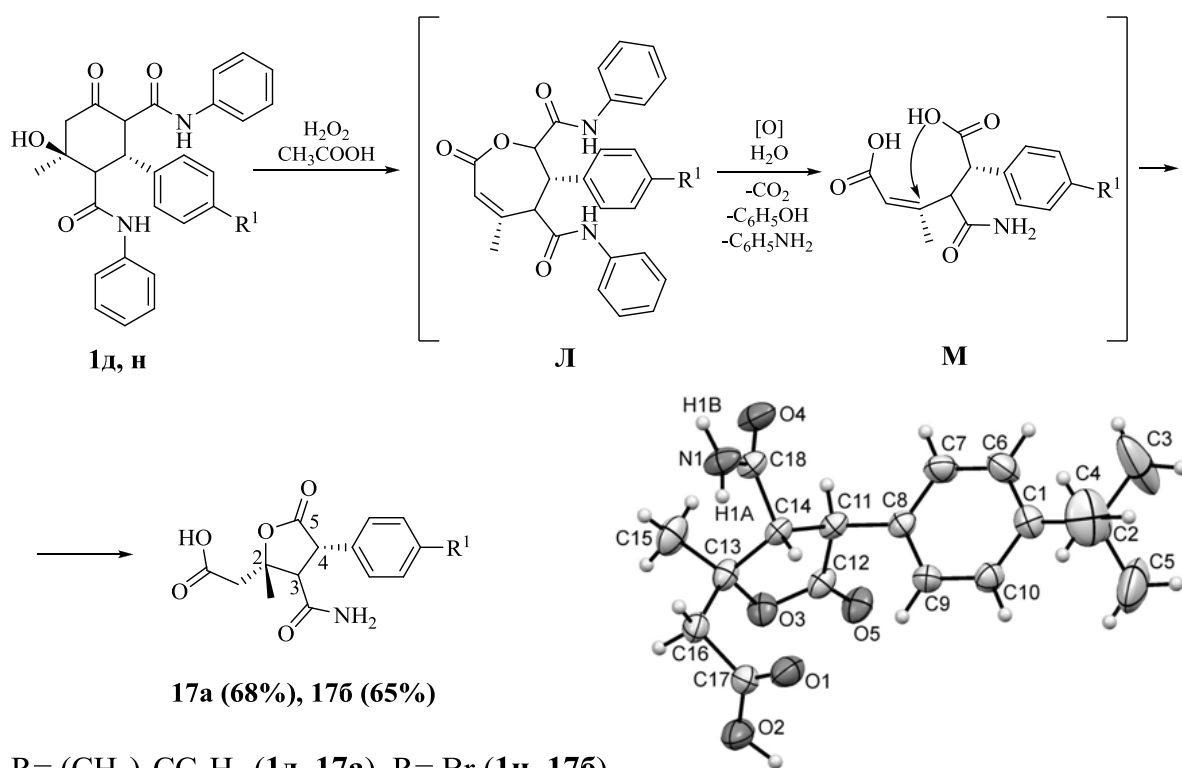


Рис. 5. Общий вид молекулы соединения **17а** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью

На основании полученных данных ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопии, РСА можно сделать вывод, что реакция протекала стереоселективно с образованием преимущественно ($2S^*$, $3R^*$, $4S^*$)-4-арил-2-карбоксиметил-2-метил-5-оксодигидрофуран-3-карбоксимидов.

Возможный механизм образования соединений **17а, б** протекал в 3 стадии. На первой стадии наблюдались дегидратация и окисление соединений **1д, н** до соответствующего лактона **Л**. Далее в соединении **Л** происходило раскрытие лактонного кольца, окислительное отщепление одной ариламидной группы и окислительное расщепление N-Ph-связи второй ариламидной группы

с образованием производного гексен-2-диовой кислоты **М** с последующей внутримолекулярной рециклизацией и образованием соединений **17а, б**.

Исследование антимикробной активности

На антимикробную активность было исследовано 59 соединений. Почти все из них, за исключением **149а**, показали наличие антимикробной активности в отношении *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р и *Candida albicans* NCTC 885-653.

В отношении *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р соединения **1в, г, и, 2а, г, к, 8а, ж, н, п, 10в, 11г** проявили бактериостатическое действие на уровне эталона сравнения – фурацилина. МИК составила 250 мкг/мл. Соединения **1б, в, и, г, 8а, ж, н, п** проявили самую высокую антимикробную активность в отношении *Escherichia coli* ATCC 25922. МИК составила 250 мкг/мл. Соединения **10а, в** проявили бактериостатическое действие в отношении *Candida albicans* NCTC 885-653. МИК составила 500 мкг/мл.

В главе 3 приведены методики синтеза, физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Реакцией N-арилацетоацетамидов с ароматическими альдегидами в присутствии пиперидина получен ряд новых N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов. Установлено, что при замене ароматического альдегида на нингидрин образуются 1-(1-арил-3а,8b-дигидрокси-2,4-диоксо-1,2,3а,4-тетрагидроиндено-[1,2-*b*]пиррол-3(8b*H*илиден)этенольяты пиперидиния. Замена пиперидина на хлорид железа (III) в данном синтезе приводит к образованию 1-арил-3а,8b-дигидрокси-3-(1-гидроксиэтилиден)-1,3,3а,8b-тетрагидроиндено[1,2-*b*]пиррол-2,4-дионон.

2. Впервые было установлено, что использование в данной реакции таких катализаторов, как ариламин и молекулярный йод, приводит к образованию ранее неописанных 6-арил-2-метил-4-оксо-N,N'-дифенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамидов. При использовании в данном синтезе нитрата висмута в качестве катализатора образуются новые 3-ариламино-5,8-диарил-1-гидрокси-N²,N⁶-дифенилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-2,6-дикарбоксами-ды.

3. Трехкомпонентной реакцией эфиров ацетоуксусной кислоты, ароматического альдегида и ариламина в присутствии кислот Льюиса осуществлен синтез ряда новых алкил 4-ариламино-1,2,6-триарил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов.

4. Показано, что реакция N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с ариламинами приводит к продуктам дегидратации исходных соединений N,N',2-триарил-6-метил-4-оксо-5-циклогексен-1,3-дикарбоксамидам, реакция N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразингидратом приводит к образованию N,4-диарил-3,6-дигидрокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-индазол-5-карбоксамидов.

5. Обнаружено, что взаимодействие N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразидами цианоксусной и салициловой кислот приводит к образованию соответствующих индазолов и N-замещенных 4-гидразонов. Впервые изучена реакция N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с гидразидом *n*-толуолсульфоновой кислоты, в результате которой образуются новые N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-(2-тозилгидразоно)циклогексан-1,3-дикарбоксамиды.

6. Взаимодействием N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с тиосемикарбазидом впервые были получены новые спиросистемы – N,N',7-триарил-9-гидрокси-9-метил-3-тиоксо-1,2,4-триазаспиро[4.5]декан-6,8-дикарбоксамиды. Реакцией между N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидами и цианогванидином были получены аддукты исходных соединений в стехиометрическом соотношении 1:1.

7. Впервые изучено окисление по Байеру-Виллигеру N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов, в результате которого были получены новые 4-арил-2-карбоксиметил-2-метил-5-оксодигидрофуран-3-карбоксамиды.

8. Установлено, что полученные соединения обладают в разной степени выраженной антимикробной активностью.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования заключаются в проведении комплекса теоретических и экспериментальных исследований возможностей использования результатов в области синтеза новых биологически активных гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре фрагменты циклогексанона, пиперидина, пиррол-2,4-диона, бицикло[2.2.2]октена, индазола и др., а также дальнейшие исследования антимикробной, анальгетической, противовоспалительной, седативной, антитуберкулезной, противосудорожной, противоопухолевой активностей полученных соединений.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. **Янкин А.Н.** Синтез N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов и их взаимодействие с *n*-толуидином и гидразингидратом / В.Л. Гейн, Т.Ф. Одегова, А.Н. Янкин и др. // ЖОХ. – 2015. – Т. 85, №1. – С. 51-57 (0.88 п.л./0.77 п.л.).

2. **Янкин А.Н.** Многокомпонентный синтез и антимикробная активность алкил 4-ариламино-1,2,6-триарил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов / А.Н. Янкин, Н.В. Носова, В.Л. Гейн и др. // ЖОХ. – 2015. – Т. 85, №4. – С. 600-606 (0.88 п.л./0.73 п.л.).

3. **Янкин А.Н.** Синтез и противомикробная активность N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов / В.Л. Гейн, Т.Ф.

Одегова, А.Н. Янкин и др. // Хим.-фарм. журн. – 2015. – Т. 49, №4. – С. 36-39 (0.38 п.л./0.30 п.л.).

4. **Янкин А.Н.** Образование 6-арил-2-метил-4-оксо-N,N'-дифенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамидов в реакции ацетоацетанилида с ароматическими альдегидами, катализируемой смесью ариламина и йода / В.Л. Гейн, А.Н. Янкин, Н.В. Носова и др. // ЖОХ. – 2016. – Т. 86, №1. – С. 63-68 (0.75 п.л./0.45 п.л.).

5. **Янкин А.Н.** Синтез 1-арил-3а,8b-дигидрокси-3-(1-гидроксиэтилиден)-1,3,3а,8b-тетрагидроиндено[1,2-b]пиррол-2,4-дионон / А.Н. Янкин, Н.В. Носова, М.В. Дмитриев и др. // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52, №2. – С. 222-225 (0.50 п.л./0.33 п.л.).

6. **Янкин А.Н.** N,N',2-Триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды в реакции Байера-Виллигера / В.Л. Гейн, А.Н. Янкин, Н.В. Носова и др. // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52, №3. – С. 400-404 (0.63 п.л./0.31 п.л.).

7. **Янкин А.Н.** Реакция N-ариламидов ацетоуксусной кислоты с нингидрином в присутствии пиперидина / А.Н. Янкин, Н.В. Носова, М.В. Дмитриев и др. // ЖОХ. – 2016. – Т. 86, №5. – С. 863-865 (0.38 п.л./0.33 п.л.).

8. **Yankin A.N.** One-pot multicomponent synthesis of highly substituted bicyclo[2.2.2]octane derivatives using bismuth nitrate as catalyst / V.L. Gein, A.N. Yankin, N.V. Nosova et al // Tetrahedron Lett. – 2016. – Vol. 57, No. 22. – P. 2441-2444 (0.50 п.л./0.40 п.л.).

Тезисы докладов и другие публикации

9. **Янкин А.Н.** Многокомпонентный синтез функционализированных производных тетрагидропиперидина / А.Н. Янкин, В.Л. Гейн // XVI молодежная школа-конференция по органической химии: сб. науч. статей, г. Пятигорск, 14-16 сентября 2013 г. – Ставрополь: Изд-во СКФУ, 2013. – С. 134 (0.12 п.л./0.06 п.л.).

10. **Янкин А.Н.** Изучение возможности поликомпонентной реакции в синтезе функционализированных производных пиперидинов / А.Н. Янкин, В.Л. Гейн // Актуальные вопросы фармацевтики и фармацевтического образования в России: сб. материалов всерос. конф. с междунар. участием. – Чебоксары: Изд-во ООО "Пегас", 2013. – С. 42-43 (0.12 п.л./0.07 п.л.).

11. **Янкин А.Н.** Синтез N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов и их химические свойства / А.Н. Янкин, Н.В. Носова, В.Л. Гейн // Техническая химия. От теории к практике: сб. тез. докл. IV междунар. конф., посвящ. 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАН Ю.С. Клячкина (1934-2000), г. Пермь, 24 октября 2014 г. – Пермь, 2014. – С. 163 (0.06 п.л./0.03 п.л.).

12. **Янкин А.Н.** Синтез N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов, их взаимодействие с гидразидом цианоуксусной кислоты / А.Н. Янкин, В.Л. Гейн // Наука сегодня: сб. науч. трудов по материалам междунар. науч.-практ. конф., г. Вологда, 24 октября 2014 г.: в 4 частях. – Вологда: ООО «Издательский дом Вологжанин», 2014. – С. 20-21 (0.09 п.л./0.09 п.л.).

13. **Янкин А.Н.** Синтез и химические свойства N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов / А.Н. Янкин, Н.В. Носова, В.Л. Гейн // Вестник ПГФА «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки»: мат. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Пермь, 1-3 декабря 2014 г. – Пермь, 2014. – № 14 – С. 108-109 (0.23 п.л./0.11 п.л.).
14. **Янкин А.Н.** Синтез и антимикробная активность функционализированных производных пиперидина / А.Н. Янкин, Н.В. Носова, В.Л. Гейн // Вестник ПГФА «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки»: мат. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Пермь, 1-3 декабря 2014 г. – Пермь, 2014. - № 14 – С. 109-111 (0.23 п.л./0.15 п.л.).
15. **Янкин А.Н.** Реакция N-ариламинов ацетоуксусной кислоты с нингидрином / А.Н. Янкин, Н.В. Носова, В.Л. Гейн, М.В. Дмитриев // Современные достижения химических наук: мат. Всерос. юбилейн. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию Перм. ун-та, г. Пермь, 19-21 октября 2016 г.; Перм. гос. нац. исслед. ун-т. – Пермь, 2016. – С. 241-243 (0.29 п.л./0.12 п.л.).
16. **Янкин А.Н.** Взаимодействие N,N',2-триарил-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов с нуклеофильными реагентами, антимикробная активность полученных соединений / А.Н. Янкин, Н.В. Носова, В.Л. Гейн // Вестник ПГФА «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление инновационного развития фармацевтической науки»: мат. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Пермь, 23 ноября 2016 г. – Пермь, 2016. – С. 174-177 (0.29 п.л./0.17 п.л.).