

На правах рукописи

МАЖУКИНА ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА

**ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ И НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ  
СЛОЖНОПОСТРОЕННЫХ ПОЛИОКСОСОЕДИНЕНИЙ  
2Н-ХРОМЕН-2-ОНОВОГО РЯДА**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

Саратов - 2011

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

*Научный руководитель:* доктор химических наук,  
профессор **Федотова Ольга Васильевна**

*Официальные оппоненты:* доктор химических наук,  
профессор **Гейн Владимир Леонидович**

доктор химических наук,  
профессор **Древко Борис Иванович**

*Ведущая организация:* **Воронежский государственный университет**

Защита состоится 24 ноября 2011 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.243.07 при Саратовском государственном университете имени Н.Г. Чернышевского по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, Институт химии СГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского.

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ октября 2011 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Русанова Т.Ю.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и цель работы.** В настоящее время значительное число исследований в области химии гетероциклических соединений связано с разработкой новых подходов к их построению. Большой интерес среди таких систем представляют хромен-2-оны (кумарины), широко распространенные в растительном мире.

Обширные литературные данные свидетельствуют о спектре биологического действия хромен-2-онов природного и синтетического происхождения. Структурное многообразие этого класса соединений позволило создать на их основе ряд высокоэффективных и малотоксичных лекарственных препаратов, оказывающих антикоагулянтное, антиоксидантное, противоопухолевое, противовирусное, ингибирующее ВИЧ-интегразу действие. Хроменоновый фрагмент входит в состав витамина Е, коронарорасширяющих и сенсibiliзирующих средств, представлен в соединениях, служащих в качестве флуоресцентных зондов и меток для биологических исследований. Благодаря близости по строению к веществам, содержащимся в живом организме, многие хромен-2-оны могут вовлекаться в биологические процессы за счет ферментативных систем. Всё это определяет перспективы их исследования.

Если химия соединений хромен-2-онового ряда рассмотрена достаточно полно, как в плане установления их строения, так и реакционной способности, то свойства 3-замещенных (4-гидрокси)-2*H*-хромен-2-онов, в том числе арилметиленис-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-онов не представлены в периодической печати, что весьма не оправдано, учитывая их высокий химический потенциал, а именно наличие карбонильных групп различного характера (кетонной и лактонной), гетероциклической системы, потенциально способной к де- и рециклизации.

Таким образом, многоцентровость полиоксосоединений хромен-2-онового ряда делает их ценными субстратами в синтезе *O*-, *N*- содержащих, практически важных гетероциклических систем.

В связи с этим, целью диссертационной работы является разработка синтетических подходов к функционализированным полиоксосоединениям, включающим 2*H*-хромен-2-оновый фрагмент, установление корреляций строение - реакционная способность в электрофильных и нуклеофильных превращениях в кислород-, азотсодержащие гетероциклы. При этом в **задачи исследования** входит решение вопросов по изучению:

- 1) строения 3-замещенных 2*H*-хромен-2-онов методами ИК, УФ, ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии, для установления возможных направлений их превращений;
- 2) поведения в реакциях с азануклеофильными (формаид, ацетат аммония, гидразин гидрат, солянокислый гидроксилламин, этаноламин), электрофильным (бром) реагентами в различных средах;
- 3) комплексообразующих свойств в реакциях с ацетатом меди(II) и хлоридом палладия;
- 4) вероятных механизмов протекания превращений, в том числе с привлечением квантово-химических расчетов, особенностей тонкой структуры субстратов и продуктов реакций.

В русле указанных выше актуальных проблем выполнено диссертационное исследование.

Настоящая работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биорганической химии Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского по теме: «Теоретическое и экспериментальное исследование новых материалов и систем с заданными физико-химическими свойствами (рег. № 3.4.03)» и «Фундаментальные и прикладные аспекты химии сложнопостроенных синтетических и природных веществ и материалов, новые подходы к синтезу и физико-химическому анализу (рег. № 01201169641)», а также выполняемых при финансовой поддержке гранта РФФИ «Разработка синтетических подходов к построению ангулярных и линейных полигетероатомных систем на основе оксосоединений» (№ 06-03-32667).

**Научная новизна.** Сочетанием методов ИК, УФ, ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии, квантово-химических расчетов установлена возможность реализации кето-енольной таутомерии в рядах 3-замещённых (4-гидрокси)-2*H*-хромен-2-онов, арилметиленбис-2*H*-хромен-2-онов, определяющаяся особенностями их строения, природой растворителя.

Системный подход в изучении бромирования выше указанных соединений позволил выявить преимущественные направления реакций как электрофильное присоединение реагента через енольную форму субстрата и (или) замещение метиновых протонов.

Показана принципиальная возможность перехода к нового типа солям дигидроксисантилия, линейным, ангулярным бромзамещённым пирано(ди)хроменам через стадию полукетализации, способствующую также формированию сложнопостроенных эфиров.

Найдены новые условия раскрытия лактонных фрагментов при гидразинировании и получения N-замещённых дихромен-1,4-дигидропиридинов с участием енаминоенгидроксильных форм - целевых продуктов арилметиленбис-2*H*-хромен-2-онов в реакциях с азануклеофилами.

С привлечением методов квантовой химии и спектрального анализа выявлены общие закономерности формирования комплексов Cu(II) и Pd(II) на основе полиоксосоединений 2*H*-хромен-2-оновоно ряда, их способность превращаться в полукетали при содействии хлорида палладия(II) или ацетата меди(II) как бифункционального катализатора.

**Практическая значимость** работы заключается: в разработке способов получения N-, O-содержащих, в том числе бромзамещённых и металлокомплексных соединений, полифункциональность которых может быть использована для построения нового типа конденсированных соединений; в выявлении антимицробной, антифаговой активностей 3-ацетоацетилзамещённых 2*H*-хромен-2-онов и их комплексов с солями Pd(II), а также возможность использования в качестве сред для хранения биологических препаратов в коллекционных центрах; в обнаружении эффективности применения Cu-содержащего катализатора на основе комплекса гидроксibenzoил-2*H*-хромен-2-она в процессе селективного каталитического восстановления высокотоксичных (выхлопные и дымовые газы) оксидов азота оксидом углерода.

**На защиту выносятся результаты** исследований:

-кето-енольной таутомерии в рядах 3-замещенных 2*H*-хромен-2-онов, определяющей их направление превращений в электрофильных (с бромом) и нуклеофильных (с формамидом, ацетатом аммония, гидроксиламином, гидразином, этаноламином) реакциях и комплексообразовании;

-выявленных общих закономерностей и особенностей образования сложнопостроенных полукеталей, эфиров и комплексов с их участием, енаминов, дигидропиридинов, пирано(ди)хроменов, оксазепинов;

- спектрального анализа арилметиленбис-, 3-замещенных-2*H*-хромен-2-онов и продуктов их превращения, квантово-химических расчетов геометрии молекул, ВЗМО и НСМО интермедиатов реакции бромирования;

-обнаруженной для вновь синтезированных соединений биологической и каталитической активности.

**Апробация работы.** Основные результаты работы представлялись на II, III, IV Международных конференциях «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии» (Астрахань 2008, 2009, 2010), XI Всероссийской научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008), молодежной научно-технической конференции «Современные проблемы катализа и нефтепереработки», посвященной 100-летию Натана Сауловича Печуро (Саратов, 2010), XVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «ЛОМОНОСОВ» (Москва, 2010), 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции. «Фармобразование» (Воронеж, 2010), VI Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Санкт-Петербург, 2010), VII Всероссийской интерактивной конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Саратов, 2010, 2011), VII Всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, ОРХИМЕД» (Уфа 2009, 2010), Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2010), VIII Международной конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 2010), III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений", посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста (Москва, 2010), V Всероссийской конференции студентов и аспирантов «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, 2011), XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011), Второй Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Ставрополь, 2011).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 13 статей в сборниках научных трудов, 8 тезисов докладов, 1 глава (в соавторстве) в монографии.

**Объем и структура работы:** диссертация изложена на 205 страницах машинописного текста, включая введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 159 наименований, 26 таблиц, 99 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Синтез ангулярных и линейных полигетероатомных систем на основе 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она

#### 1 Исходные соединения, особенности их синтеза и строения

Особый интерес к 3-замещенным (4-гидрокси)-2*H*-хромен-2-онам определяется возможностью совмещения в одной молекуле двух и более типов гетероциклических систем, каждая из которых, характеризуясь высокой реакционной и биологической активностью, могла привести к соединениям, определяющим новое направление в химии гетероциклов.

Синтез исходных полиоксосоединений **4-6** осуществлялся путем кротоновой конденсации, с последующей конденсацией Михаэля.

Установлено, что при действии салицилового альдегида на 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он (**1**), взятых в различных соотношениях (1:1, 2:1, 3:1, 4:1), единственным продуктом реакции является 3-(3-гидрокси-1-оксобут-2-ен-2-ил)-2*H*-хромен-2-он (**5**).

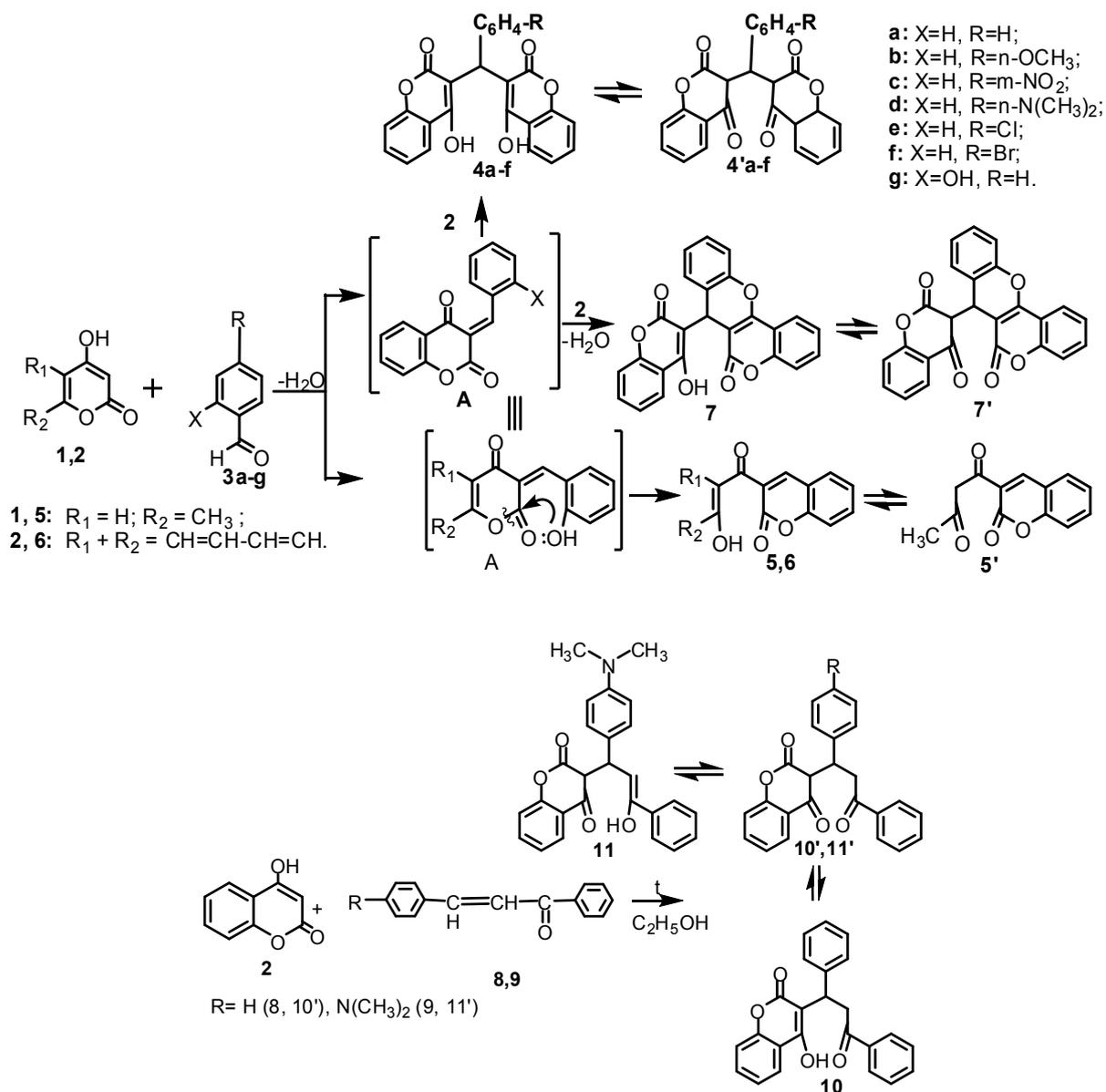
В результате конденсации 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**2**) с салициловым альдегидом **3g** через один и тот же интермедиат (**A**) выделены 3-(2-гидроксибензоил)-2*H*-хромен-2-он (**6**) и 7-(4-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-6*H*,7*H*-хромено[4,3-*b*]хромен-6-он (**7**).

Арилметиленбис-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оны **4a-f** возникают в результате реакции 4-гидроксихромен-2-она (**2**) с замещенными ароматическими альдегидами.

Впервые в условиях щелочной конденсации Михаэля 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она (**2**) с 1,3-дифенил- (**8**) и 1-фенил-3-(4-диметиламинофенил)-2-пропен-1-онами (**9**) получены неизвестные ранее 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)-2*H*-хромен-2-он (**10**) и его диметиламинофенильный аналог (**11**) в нетипичной для 3-замещенных 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-онов форме енола - 3-(1-(4-диметиламинофенил)-3-гидрокси-3-фенилаллил)-3*H*-хромен-2,4-диона.

Реакционная способность замещенных 2*H*-хромен-2-онов и успехи их практического использования в значительной степени зависят от функциональных групп, формирующих скелет молекулы. Входящие в их состав: гетероцикл, карбонильные функции различного типа (лактонная, кетонная) в зависимости от характера реагента, растворителя, рН среды, могут претерпевать различные превращения, в том числе таутомерные (кето-енольные). В связи с чем, информация об их структуре, полученная с привлечением физико-химических методов исследования, таких как ИК, УФ, ЯМР спектроскопия, позволяет осуществлять корректный прогноз их поведения в реакциях и устанавливать строение продуктов.

Анализ данных ИК, УФ и ЯМР спектроскопии позволяет нам сделать вывод о наличии для субстратов **4a-f**, **5**, **7**, **10,11** кето-енольной таутомерии за счет подвижного протона при C<sub>3</sub> хроменонового фрагмента (**4'a-f**, **7'**, **10'**) или метиленового звена алифатической цепи (**5'**, **11'**). В ИК спектрах констатируются обе формы оксосоединений. Согласно данным УФ и ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии смещение таутомерного равновесия определяется природой растворителя.



Так, в ЯМР<sup>1</sup>H спектрах указанных субстратов, зарегистрированных в CDCl<sub>3</sub>, проявляется лишь енольная форма, однако для ацетоацетил-2*H*-хромен-2-она (**5**) в DMSO-*d*<sub>6</sub> отмечены обе таутомерные формы.

УФ спектр соединений **4-7,10,11**, дает более полную картину: наблюдаются три интенсивные полосы с  $\lambda_{\max}$  254-293, 304-313, 325-326 нм. Полосы с  $\lambda_{\max}$  254-293 нм ( $A=0.37-1.60$ ) и  $\lambda_{\max}$  304-313 нм ( $A=0.35-1.32$ ) в спектрах исследуемых соединений относятся к запрещенным по симметрии  $\pi-\pi^*$  переходам ароматических колец. Наличие лактонного фрагмента приводит к батохромному смещению и существенному усилению последней, которая в кетонной форме становится одной из самых интенсивных. Наиболее характеристичной для енольной формы является полоса с  $\lambda_{\max}$  325-326 нм ( $A=0.24-0.89$ ), соответствующая  $\pi-\pi^*$  и  $n-\pi^*$  переходам енкарбонильного фрагмента. Для определения соотношения кетонных и енольных форм в различных по полярности растворителях использовали хемометрический метод независимых компонент, реализованный в алгоритме MILCA (совместно с научной группой проф. Муштаковой С.П.). Декомпозиция спектров поглощения соединений в различных растворителях на индивидуальные составляющие показала наличие поглощения обеих таутомерных форм.

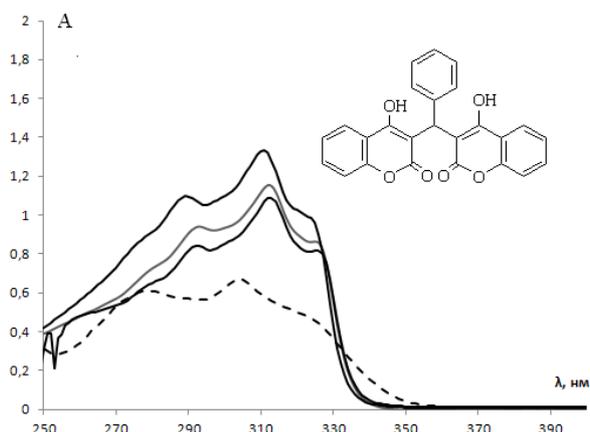


Рис. 1. УФ спектр 4-гидрокси-3-((4-гидрокси-2*H*-хромен-2-он-3-ил)фенилметил)-2*H*-хромен-2-она (**4a**): 1) пропан-2-ол, 2) хлороформ, 3) тетрахлорметан, 4) этанол ( $UV-1800$ ,  $5 \cdot 10^{-5}$  моль/л)

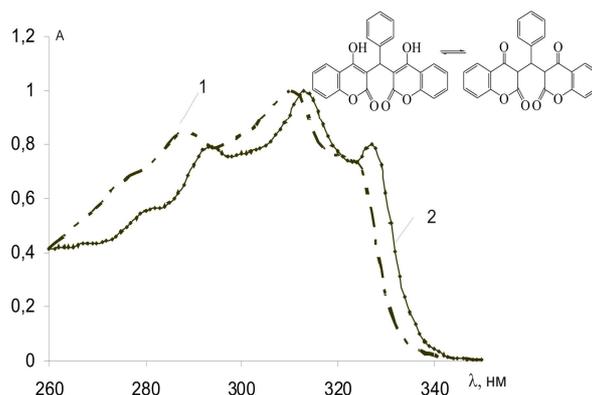


Рис. 2. УФ спектр двух таутомерных форм, полученных обработкой исходных УФ спектров с использованием алгоритма MFLCA для **4a**: 1) кетонная форма, 2) енольная форма

Выбор между кетонной и енольной формами сделан по информации об относительных концентрациях таутомеров и виду выделенных спектральных кривых. Так, кетонная форма преобладает в более полярном растворителе (например, этанол), а максимумы в спектрах поглощения енольной формы сдвинуты bathochromно относительно таковых в кетонной форме (вследствие более развитой цепи сопряжения у енольной формы соединения) (рис. 2), что также согласуется с данными ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии.

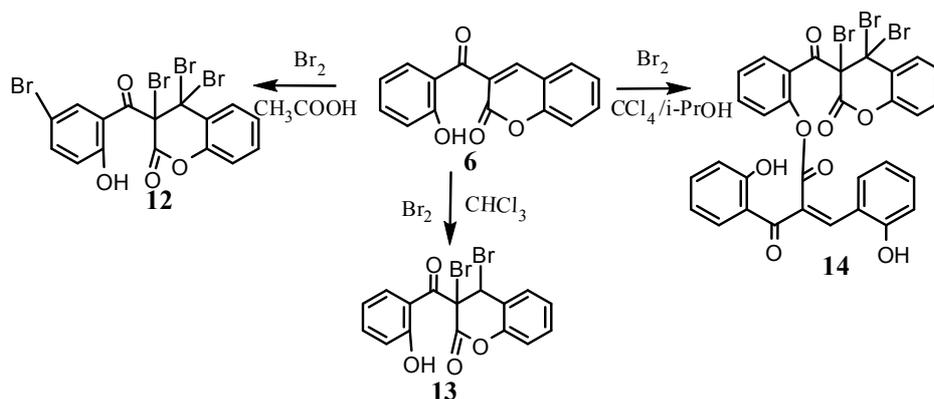
Эти данные являются основополагающими для установления характера дальнейших превращений изучаемых полиоксосоединений.

## 2 Бромирование полиоксосоединений 2*H*-хромен-2-онового ряда

Согласно литературным данным бромирование 2*H*-хромен-2-онов различного строения не носит систематического характера. Не удается построить корреляции структура-реакционная способность, точно предсказать направление атаки и механизмы реакций, хотя перспективность этих превращений очевидна в плане дальнейшей функционализации субстратов. В связи с этим нами было осуществлено исследование поведения 3-замещенных 2*H*-хромен-2-онов (**5**, **6**) и арилметиленбис-4-гидрокси-2*H*-хромен-2-онов (**4a-f**) с бромом в растворителях различной полярности.

Установлено, что при действии брома на 3-(2-гидроксибензоил)-2*H*-хромен-2-он (**6**) в уксусной кислоте основными направлениями превращений являются электрофильное присоединение и замещение, в том числе по ароматическому кольцу бензоильной группы в *n*-положение к фенольному гидроксилу с образованием 3,4,4-трибром-3-(5-бром-2-гидроксибензоил)-хромен-2-она (**12**).

В хлороформе при том же соотношении реагентов происходит только электрофильное присоединение брома по двойной связи гетерофрагмента до 3,4-дибром-3-(2-гидроксибензоил)-хромен-2-она (**13**).



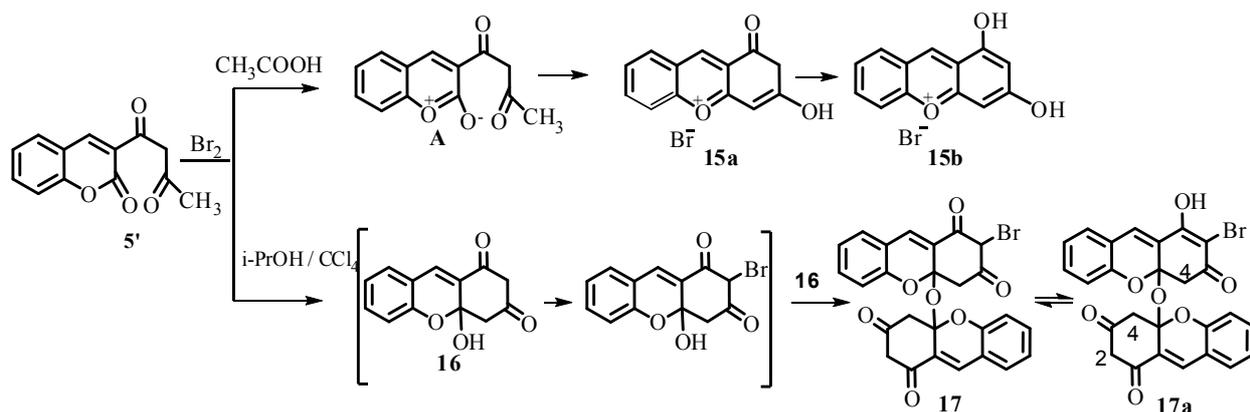
В смеси тетрахлорметана и пропан-2-ола (3:1), где растворимость субстрата выше, имеет место раскрытие лактонного цикла под действием выделившегося в ходе реакции бромоводорода и формирование сложноэфирной связи с участием фенольного гидроксила одного фрагмента молекулы и кислотной функции другого.

При этом происходит как электрофильное присоединение, так и замещение атомов водорода на бром в одном из фрагментов эфира с образованием 2-[(3,4,4-трибром-3,4-дигидро-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)карбонил]фенил-2-(2-гидроксibenзоил)-3-(2-гидроксифенил)проп-2-еноата (**14**). Выходы продуктов в рассматриваемых растворителях составили 63-68%.

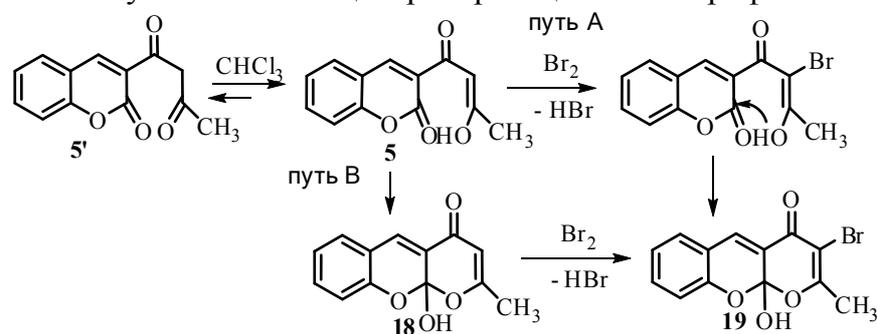
При замене гидроксibenзоильного заместителя на ацетоацетильный при  $\text{C}_3$  гетерофрагмента в 2*H*-хромен-2-оне выявлены иные особенности рассматриваемой системы. Показано, что для 3-(1,3-диоксibутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-она (**5'**), вследствие возможности его существования в кислой среде в виде биполярного иона **A**, в уксусной кислоте имеет место карбоциклизация и солеобразование в бромид 1,3-дигидроксиксантилия (**15**) с выходом 47%. Такого рода превращения в соли ксантилия для 3-замещенных хромен-2-онов ранее не наблюдались, и предлагаемую реакцию можно рассматривать как новый метод их получения. Кето-енольное равновесие для бромида **15** полностью смещено в сторону енольной формы **15b**, что подтверждается наличием в ЯМР<sup>1</sup>H спектре ( $\text{DMSO-}d_6$ ) синглета двух протонов гидроксильных групп при 9.28 м.д. Сигнал двух протонов при кратных связях диенольного фрагмента проявляется при 4.21 м.д. и 4.48 м.д.

В смеси пропан-2-ола и тетрахлорметана прослеживаются аналогичные закономерности - карбоциклизация, с последующим связыванием двух молекул через эфирную связь и бромирование одной из них до 4*a*-(2-бром-4,4*a*-дигидро-1-гидрокси-3-оксо-3*H*-ксантен-4*a*-илокси)-4,4*a*-дигидро-2*H*-ксантен-1,3-диона (**17a**).

В его ЯМР<sup>1</sup>H спектре ( $\text{CDCl}_3$ ) отмечены дублеты протонов  $\text{CH}_2$  групп при  $\text{C}_4$  в бромзамещенной и незамещенной гетероциклических системах соединения **17a** и при  $\text{C}_2$  в последней; проявляются при 3.76 м.д.; 3.97 м.д. ( $J=16\text{Гц}$ ) и 5.17 м.д.; 5.23 м.д. ( $J=15\text{Гц}$ ) с интегральной интенсивностью 2:1 соответственно. Протон енольной гидроксильной группы отмечен в виде уширенного синглета при 12.05 м.д. (исчезает в  $\text{DMSO-}d_6$ ). Этот факт, а также наличие сигнала третичного протона в спектре  $\text{DMSO-}d_6$  при 4.40 м.д., свидетельствует о возможности проявления кето-енольной таутомерии между формами эфира **17a** и **17**.



В хлороформе, где по данным УФ спектроскопии облегчена енолизация ацетильного карбонила, реакция может протекать как электрофильное присоединение брома с участием енольной формы соединения **5**, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью, как это свойственно кетонам, с последующей гетероциклизацией в 3-бром-10*a*-гидрокси-2-метил-4*H*-пирано[2,3-*b*]хромен-4-он (**19**) (путь А). Однако, возможно, сначала происходит полукетализация, а затем бромирование дигидропиранового фрагмента (путь В). Расчет зарядов и вкладов в граничные молекулярные орбитали атомов реакционных центров интермеdiатов - енольной формы субстрата **5** и полукетала **18** (программный пакет PC GAMESS v. 7.0 версии GAMESS (US), метод B3LYP 6-31G(d,p) в газовой фазе и с учетом растворителя) показал, что атом углерода в еноле является более нуклеофильным, что позволяет предположить большую вероятность участия этого центра в реакции с электрофилом.



Таким образом, впервые показано, что 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-он (**5'**) в зависимости от характера растворителя претерпевает карбо- либо гетероциклизацию с участием лактонной карбонильной группы и образует новые конденсированные и димерные гетеросистемы.

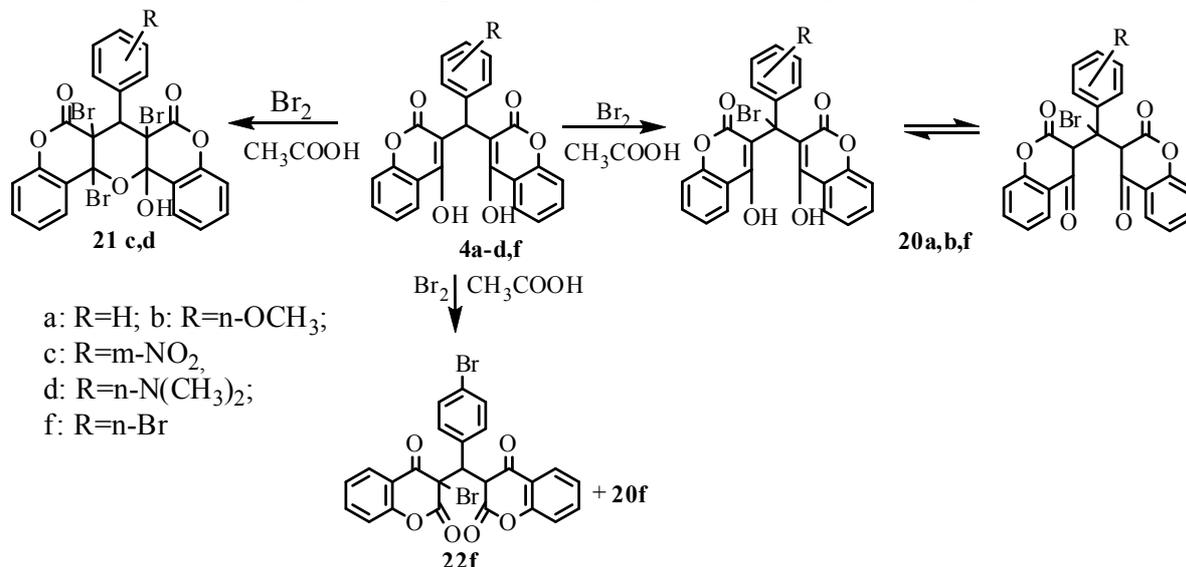
С целью выявления влияния второго 2*H*-хромен-2-онового фрагмента и характера заместителя при  $sp^3$  гибридном атоме углерода на направление превращений впервые изучено поведение метиленбисхромен-2-онов **4a-d,f** в реакции бромирования.

Установлено, что соединения **4a** и **4b** в ледяной уксусной кислоте в результате электрофильного замещения водорода на бром при третичном атоме углерода преобразуются в 3-(3-бром-(хромен-2,4-дион-3-ил)(4-*R*-фенил)метил)-3*H*-хромен-2,4-дионы (**20a,b**).

Наличие в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах сигналов протонов третичных атомов углерода (5.10 м.д. и 4.76 м.д.) и гидроксильных групп (11.42 м.д., 11.87 м.д.) свидетельствует, что соединения **20a** и **20b** существуют в виде смеси двух таутомерных форм.

В случае *m*-нитро- и *n*-диметиламинозамещенных субстратов **4c,d** в уксусной кислоте удается выделить *6a,14a*-дибром-7-(4-диметиламино) – (**21c**) и *6a,14a*-дибром-7-(3-нитро)фенил-*6a*-бром-*14a*-гидрокси-7*H*-пирано[3,2-*c*;5,6-*c'*]дихроман-6,8-дионы (**21d**), представляющие собой трибромзамещенные полукетали.

Можно полагать, что первоначально имеет место гетероциклизация метиленбисхромен-2-онов до конденсированных полукеталей, стабилизированных акцепторными заместителями, а затем бромирование. Диметиламинофенильный заместитель становится таковым в условиях реакции при выделении бромоводорода.



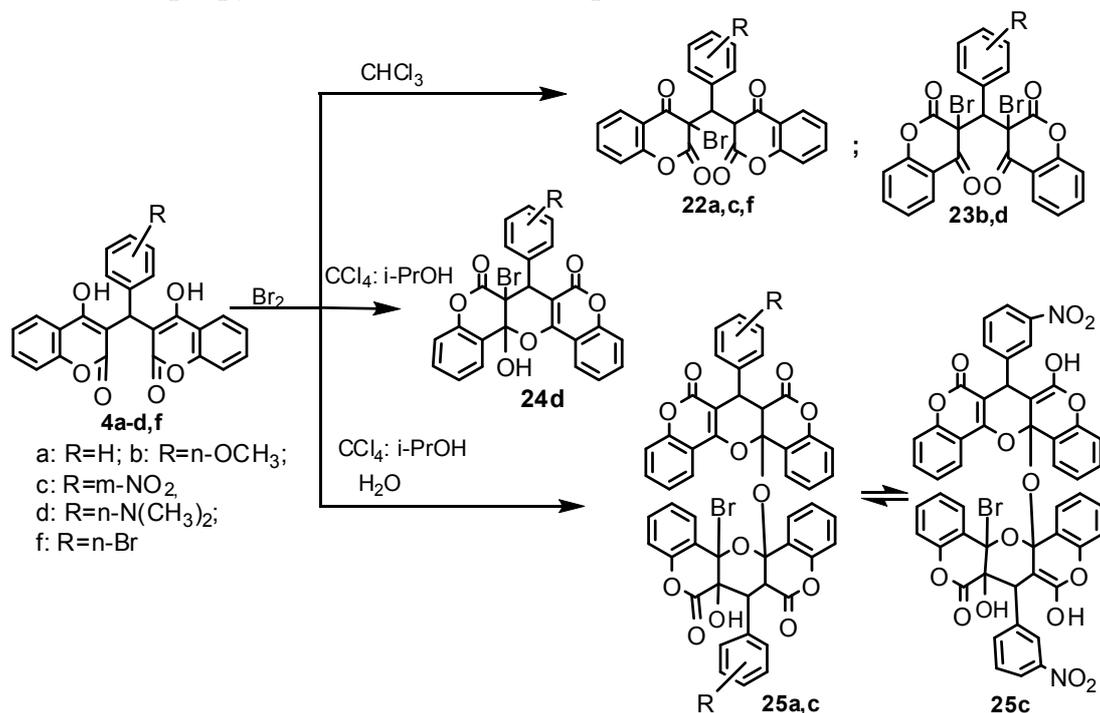
Тетракетон **4f** в уксусной кислоте существует в двух таутомерных формах (кетонной и енольной) в соотношении 1:1, что и определяет направления его превращений - электрофильного присоединения-отщепления по C<sub>3</sub> хромен-2-онового фрагмента (**22f**) через енольную форму субстрата и электрофильного замещения по третичному метиновому атому углерода (**20f**). Для последнего также характерна кето-енольная таутомерия, о чем свидетельствует наличие в ЯМР<sup>1</sup>H спектре сигналов протонов енольных гидроксильных групп при 11.21 м.д. и синглета метиновых протонов при 6.00 м.д.

При использовании в качестве среды слабой СН-кислоты хлороформа для всех рассматриваемых субстратов **4a-d, f** имеет место общий характер реакции и наблюдается образование продуктов бромирования в нециклической тетракарбонильной форме – 3-бром-, 3-((3-бром-3,4-дигидро-2*H*-хромен-2,4-дион-3-ил)(4(3)-*R*-фенил)метил)-хроман-2,4-дионов (**22a, c, f; 23 b, d**).

Природа растворителя тетрахлорметан - пропан-2-ол (3:1) в случае соединений **4 a,c** способствует формированию эфирных связей между молекулами интермедиатов, как это имело место для ацетоацетильного производного **5** и 3-гидроксибензоилзамещенного хромен-2-она **6**, и приводит к простым эфирам **25 a,c**. При этом бром, сопряжено с водой, присоединяется по двойной связи одной из молекул промежуточно образовавшегося полукетала, как это имело место при формировании соединения **24d**.

ИК спектры соединений **25a,c** позволяют зафиксировать для них в твердом состоянии лишь кетонную форму, тогда как продукт **25c** в растворе, согласно данным УФ спектрометрии, существует в виде смеси двух таутомерных форм, процентное

соотношение которых определяется природой используемого растворителя и наличием, вероятно, водородной связи между атомами водорода енольного гидроксила и нитрогруппой в *m*-положении ароматического заместителя.



При бромировании в аналогичных условиях (4-диметиламинофенил)метил)-бис-2*H*-хромен-2-она (**4d**) реакция останавливается на образовании 6*a*-бром-14*a*-гидрокси-7-(4-диметиламино)фенил-6*a*,14*a*-дигидро-7*H*-пирано[3,2-*c*;5,6-*c'*]дихромен-6,8-диона (**24d**) с выходом 54%.

### 3 Синтез сложнопостроенных азотсодержащих гетероциклов

Располагая данными о строении полиоксосоединений 2*H*-хромен-2-онового ряда и их поведении в электрофильных реакциях, представлялось необходимым для получения целостной информации об их свойствах иметь представление о реакционной способности под действием нуклеофильных реагентов. Это значительно расширяет возможности рассматриваемых субстратов путём их функционализации (гетероциклизации) и является актуальным в связи с возможностью конструирования биологически активных систем с участием фармакофорных фрагментов.

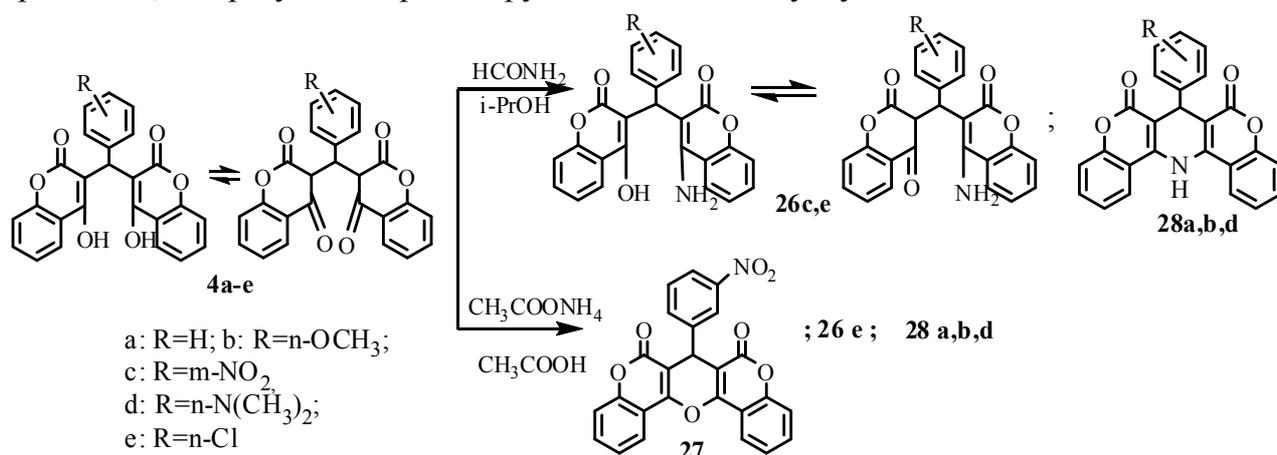
#### 3.1 Взаимодействие арилбисхромен-2-онов с мононуклеофильными реагентами

Нами установлено, что в случае арилметилбис-2*H*-хромен-2-онов (**4c,e**), для которых, согласно данным УФ спектроскопии соотношение таутомерных форм кетон-енол равно 1:1, имеет место нуклеофильная атака формамида лишь по одной карбонильной группе субстратов с образованием замещенных 4-аминохромен-2-онов (**26c,e**) с выходом 43-58%.

Последний был также выделен в результате превращения субстрата **4e** при действии ацетата аммония.

Однако, при введении в реакцию с ацетатом аммония в среде уксусной кислоты субстрата **4c**, содержащего в *m*-положении ароматического заместителя нитро-

группу реализуется конкурирующее направление O-гетероциклизации в пиранодихромен **27**, как результат протонирующего действия уксусной кислоты.

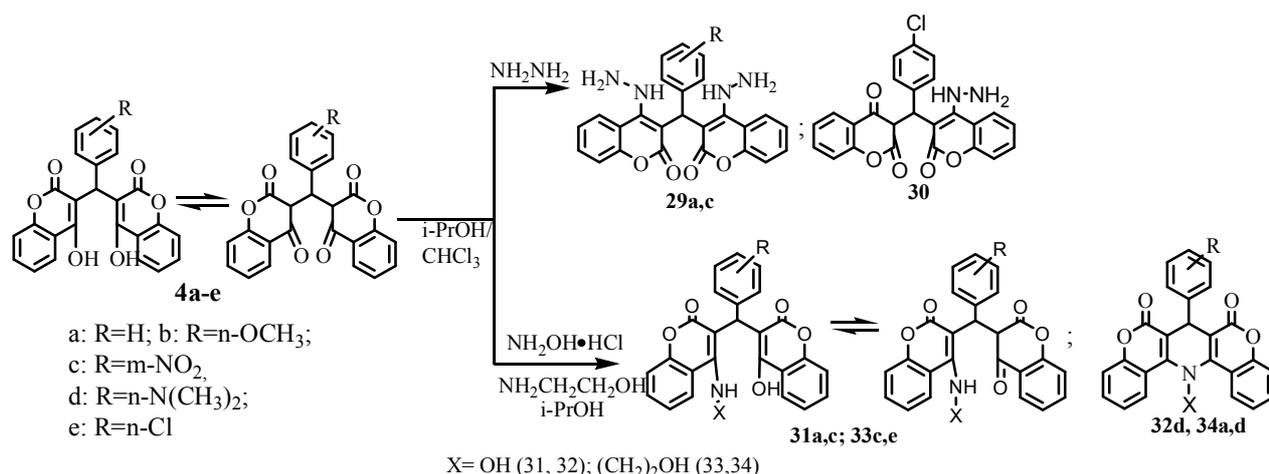


Для фенил-, 4-метоксифенил- и 4-диметиламинофенилзамещенных метиленбисхромен-2-онов **4a,b,d** реакция с указанными азануклеофилами протекает иначе, что вероятно связано с увеличением нуклеофильности азота в интермедиатах (енаминокетонах), гетероциклизация которых завершается образованием соединений, содержащих в своем составе 1,4-дигидропиридиновый цикл - 7-(4-(4-R-фенил)дихромено[4,3-b:3',4'-e]пиридин-6,8(7H,14H)-дионов (**28 a,b,d**). Выход продуктов составил 45-51%. Образующиеся енамины и дигидропиридины стабильны благодаря высокой степени делокализации электронной плотности с участием конденсированного бензольного кольца и являются представителями нового типа гетероциклических соединений, способных найти применения в тонком органическом синтезе и прикладных областях химии.

### 3.2 Взаимодействие арилметиленбисхромен-2-онов с бинуклеофильными реагентами (гидразингидратом, солянокислым гидроксиламином, этаноламином)

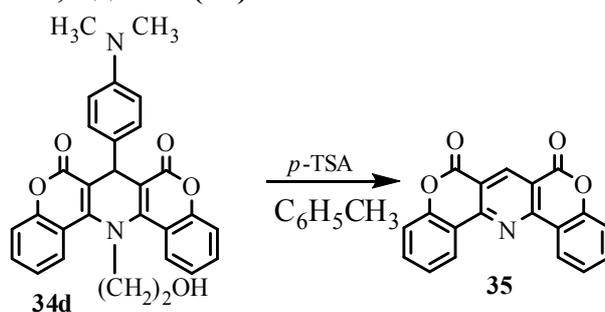
Реакцию гидразинирования арилметиленбисхромен-2-онов **4a-e** проводили при кипячении в пропан-2-оле. Нами установлено, что вследствие существования исходных фенил- и 3-нитрофенилметиленбисхромен-2-онов **4a** и **4c** в данном растворителе преимущественно в кетонной форме реакция протекает с образованием продуктов замещения по двум карбонильным группам, сопряженным с ароматическими кольцами - 4-гидразинил-3-((4-гидразинил-2H-хромен-2-он-3-ил)(3-R-фенил)метил)-2H-хромен-2-онов (**29a,c**). В противоположность соединениям **4a,c** оксосоединение **4e** существует в двух таутомерных формах (1:1) и в аналогичных условиях дает 3-((4-гидразинил-2H-хромен-2-он-3-ил)(4-хлорфенил)метил)-3H-хромен-2,4-дион (**30**), продукт нуклеофильного замещения по одной карбонильной группе, который можно рассматривать как интермедиат реакции гидразинирования.

Такая же общность поведения для фенил- (**4a**) и м-нитрофенилметиленбисхромен-2-онов (**4c**) наблюдается и при кипячении в смеси пропан-2-ол - хлороформ (3:1) с солянокислым гидроксиламином; субстрат **4d** дает N-замещенный дихроменодигидропиридин **32d**.



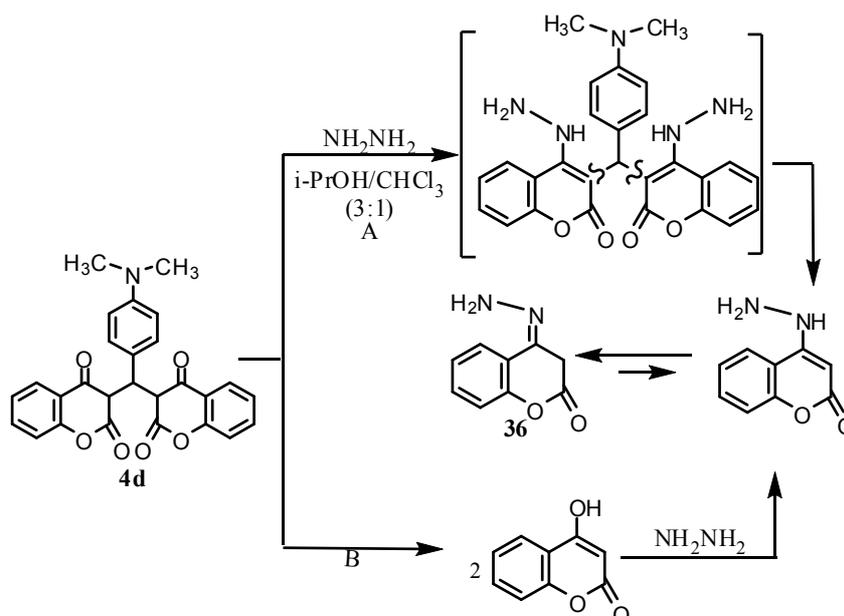
При переходе к органическому нуклеофилу - этаноламину, в случае наличия электроноакцепторных заместителей в кольце ароматического заместителя, таких как нитрогруппа (**4c**) и хлор (**4e**) реакция нуклеофильного замещения протекает аналогично с возникновением продуктов (**33c,e**), тогда как электронодонорные заместители (**4a,d**) облегчают внутримолекулярную нуклеофильную атаку NH-замещенной группой второй карбонильной функции с образованием дигидропиридинов **34a,d**, демонстрируя системность свойств рассматриваемых субстратов с бинуклеофилами (гидразином, гидросиламином) и мононуклеофилами (формами, ацетат аммония).

Показано, что соединения **31**, **33** согласно данным УФ спектроскопии существуют в виде смеси двух таутомерных форм. Найдены их соотношения в зависимости от природы растворителя. Возникновение дигидропиридиновых структур доказано реакцией ароматизации **34d** под действием *n*-толуолсульфокислоты. В ходе ароматизации происходит отщепление объемных этанольного и диметиламинофенильного фрагментов, что, вероятно, вызвано наибольшей устойчивостью конечного дихромено[4,3-*b*:3',4'-*e*]пиридин-6,8-диона (**35**).

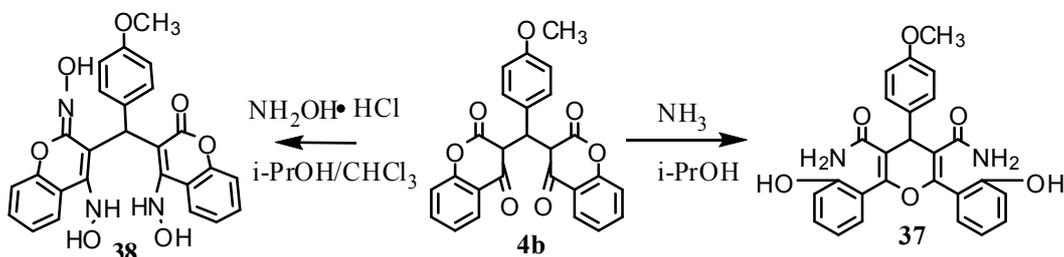


Особенностью ариметилденбис-2Н-хромен-2она **4d** в реакции гидразинирования явилось образование 4-гидразинохромен-2она (**36**). Предложены вероятные пути (А, В) фрагментации при его формировании.

В отличие от всех рассмотренных ариметилденбисхромен-2онов метоксизамещенный субстрат **4b** при взаимодействии с гидразином в одном пропан-2-оле образует не типичный для изучаемого бинуклеофила как азареагента энгидразин, а диамид **37**.



Поскольку протоны амидной группы в диамиде **37** в ЯМР<sup>1</sup>H спектре проявляются в виде уширенного дублета при 8.21 м.д. с КССВ 20 Гц для подтверждения строения пирандикарбоксамиды нами записан его ЯМР<sup>15</sup>N спектр, в котором отмечены два сигнала атомов азота при -207 м.д. и -216 м.д., которые попадают в область, соответствующую амидным группам.



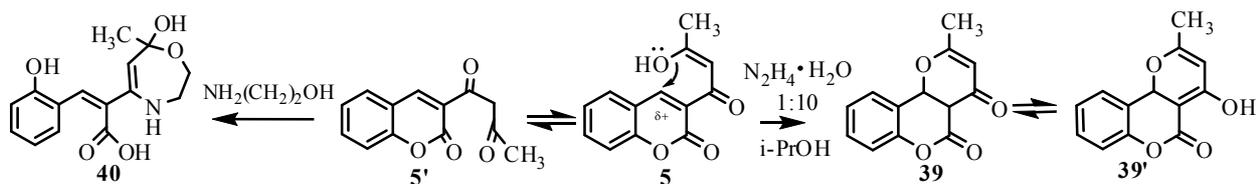
Оксимирование *n*-метоксифенилметиленисхромен-2-она (**4b**) проходит по трем карбонильным группам как сопряженным, так и лактонной до 4-(гидроксиамино)-3-((4-(гидроксиамино)-2-(гидроксиимино)-2*H*-хромен-3-ил)(4-метоксифенил)метил)-2*H*-хромен-2-она (**38**). В качестве дополнительного доказательства образования предложенной структуры к ЯМР<sup>1</sup>H спектру нами был записан ЯМР<sup>15</sup>N спектр, в котором отмечены сигналы двух атомов азота интенсивностью 1:2 при -282.32 м.д. и -296.16 м.д.

Таким образом, реакции арилметиленис-2*H*-хромен-2-онов с бинуклеофильными реагентами имеют как общий характер, в том числе и с моноклеофильными реагентами, так и отличительные особенности.

### 3.3 Реакции 3-замещенных хромен-2-онов с бинуклеофильными реагентами

Найдено, что в реакции соединения **5** с избытком гидразингидрата (1:10), имеет место *O*-гетероциклизация при участии двойной связи с образованием ангулярного 2-метил-4*a*,10*b*-дигидро-4*H*,5*H*-пирано[3,2-*c*]хромен-4,5-диона (**39**), выход которого составил 82%. Вероятно, гидразин в данном случае наряду с пропан-2-олом выступа-

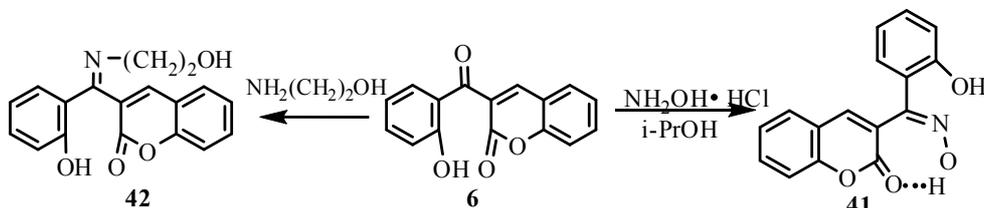
ет в качестве среды, позволяя через енольную форму субстрата переходить к новой конденсированной системе.



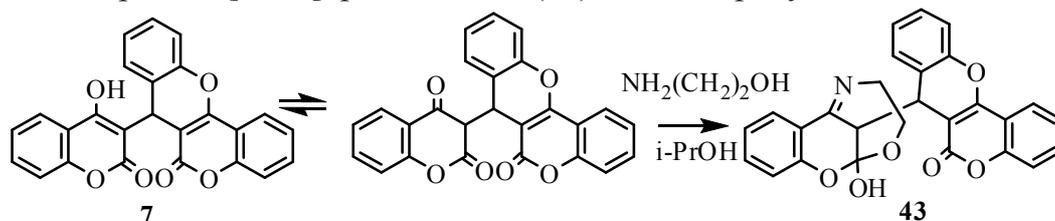
Обнаружено, что реакция субстрата **5** с этаноламином протекает по наиболее активному 1,3-дикарбонильному фрагменту алифатической цепи субстрата с формированием семичленного цикла. При этом выявлена не наблюдаемая ранее для него дециклизация лактонного фрагмента с образованием в конечном итоге 2-(7-гидрокси-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1,4-оксазепин-5-ил)-3-(2-гидроксифенил)пропен-2-овой кислоты (**40**) с выходом 75% с уникальными по характеру замещающими группами (ЯМР<sup>15</sup>N спектр:  $\delta = -315.6$  м.д.).

Системное изучение поведения 2*H*-хромен-2-онов в реакциях с бинуклеофильными реагентами и переход от 3-ацетоацетильного заместителя к гидроксibenзоильному в 2*H*-хромен-2-оне позволили выявить изменение характера взаимодействия с бинуклеофилами вследствие изменения числа и доступности реакционных центров в молекуле.

Так, реакция диоксосоединения **6** с солянокислым гидроксиламином и этаноламином в среде пропан-2-ола протекает для него одинаково по наиболее реакционноспособному центру - кетонному карбонилу с образованием соединений **41** и **42** соответственно.



Показано, что, атака аминогруппы этаноламина в случае сложнопостроенного полиоксосоединения **7** по-прежнему направлена на кетонную карбонильную группу при C<sub>4</sub> хромен-2-онового цикла. Однако в отличие от 3-(2-гидроксibenзоил)-2*H*-хромен-2-она (**6**) вторично происходит нуклеофильная атака свободной гидроксильной группой этаноламина по лактонному карбонилу того же цикла, с образованием новой гетеросистемы - 7-(2-гидрокси-4,5-дигидро-2,7-метано-1,3,6-бензодиоксазонин-12-ил)-6*H*,7*H*-хромено[4,3-*b*]хромен-6-она (**43**). Выход продукта составил 60%.



В ЯМР <sup>13</sup>C спектре соединения **43** присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной функции при C<sub>3</sub> при 160.73 м.д., углерод связи C=N проявляется при 171.79 м.д. Четвертичный атом углерода C<sub>7</sub> проявляется при 76.23 м.д.

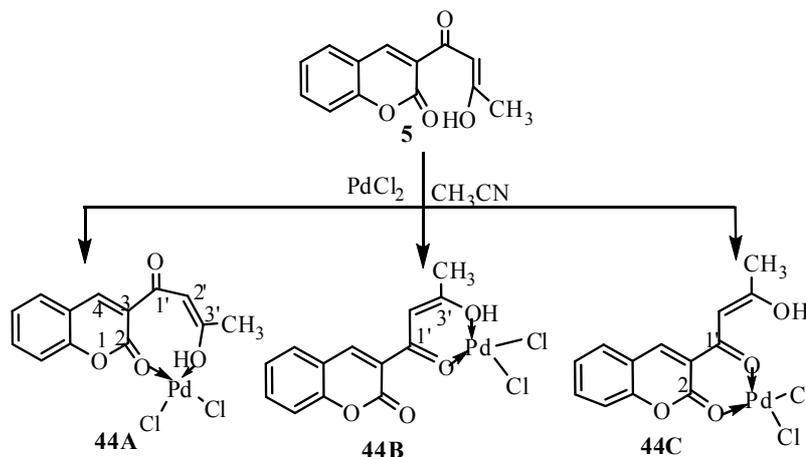
Таким образом, на примере 3-замещенных хромен-2-онов впервые показана возможность участия в реакциях с биазануклеофилами как  $\alpha,\beta$ -непредельного (**5**), так и 1,3-дикарбонильного фрагментов (**5,7**) в построении нового типа ангулярной и полигетероатомной систем, в том числе с участием лактонной функции.

#### 4 Взаимодействие 3-замещенных хромен-2-онов с солями переходных металлов

Бурное развитие координационной химии переходных металлов d-ряда привело к накоплению огромного фактического материала по составу, структуре и физико-химическим свойствам их комплексов с органическими лигандами. Однако в периодической литературе не описаны реакции конденсированных 3-замещенных 2*H*-хромен-2-онов с солями переходных металлов, что позволило бы значительно расширить представление не только об их реакционной способности, но и о возможности их практического применения, в том числе биологической активности в координированном состоянии.

Синтез комплексов палладия осуществлялся взаимодействием хлорида палладия с изучаемыми лигандами **4a,d,5-7** в растворе ацетонитрила. При этом учитывалось наличие в молекуле лигандов нескольких донорных центров, позволяющих ставить вопрос о конкурентной координации.

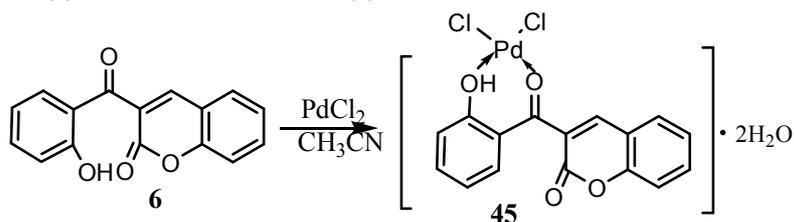
Так, в случае 3-(3-гидрокси-1-оксобутен - 2-ил)-2*H*-хромен-2-она (**5**) с учетом донорных центров молекулы можно было предположить формирование комплекса палладия **44** в форме одной из трех возможных структур **A-C**.



В оптимизированных структурах (программа Д.Н. Лайкова «Природа-06», метод DFT с функционалом Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE)) шестичленный металлоцикл структуры **C** практически плоский и копланарен хромен-2-оновому фрагменту. Это является его отличительной особенностью от структур **A, B**. Параметры молекулы **C** (длины связей, валентные и диэдральные углы) наилучшим образом согласуются с литературными данными и делают ее предпочтительной, что подтверждается спектрально.

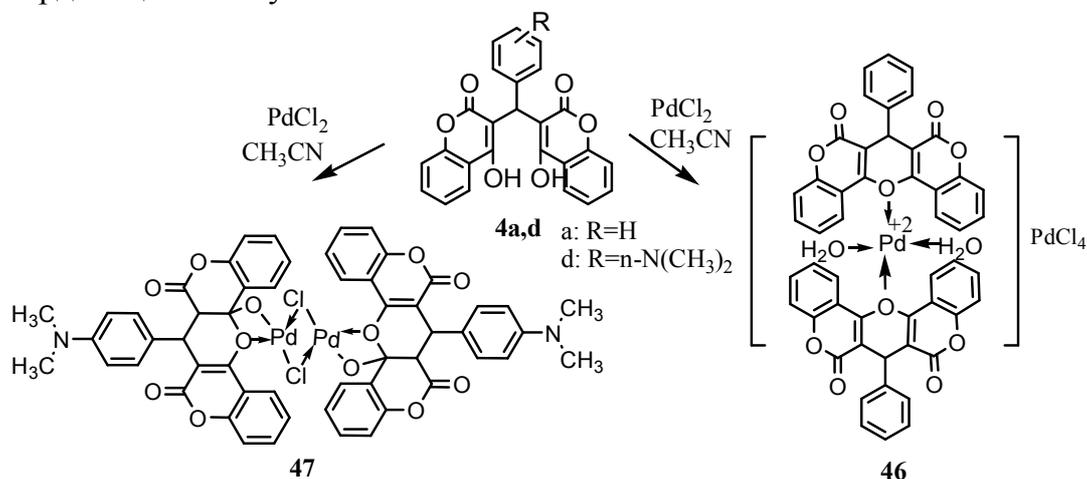
При комплексообразовании 3-(2-гидроксибензоил)-2*H*-хромен-2-она (**6**) с хлоридом палладия координация металла осуществляется посредством атомов кислорода гидроксильной и карбонильной групп с образованием комплекса **45**, на что указывает смещение соответствующих полос поглощения в ИК спектре комплекса и подтверждается данными ЯМР<sup>1</sup>H спектроскопии, согласно которым изменяется положение

ние сигнала гидроксильной функции с 10.65 м.д. до 7.29 м.д.; появляется уширенный сигнал протонов воды в области 6.23 м.д.



При рассмотрении дериватограммы комплекса палладия **45** наблюдается эндотермический эффект дегидратации при 140<sup>0</sup>С. Расчет по кривой ТГ позволяет судить о выделении двух молей воды.

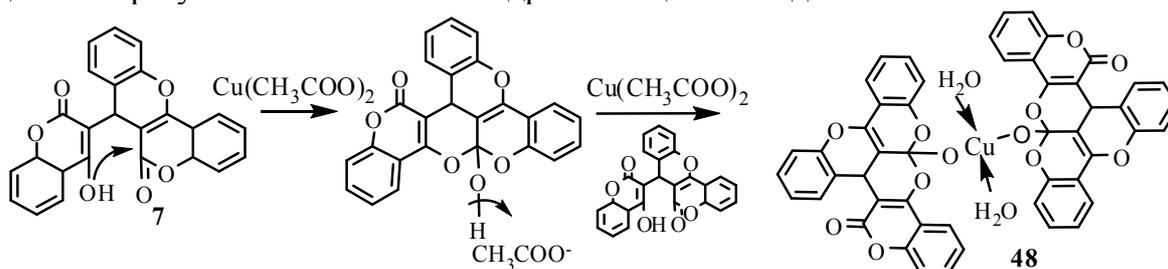
При введении в комплексообразование бисхроменонов **4a,d** с PdCl<sub>2</sub> - соли сильной кислоты и слабого основания, имеет место кислотокатализируемая O-гетероциклизация в пиран или полукеталь (для соединений **4a** и **4d**, соответственно), с последующим образованием биядерных структур **46,47** с плоскоквадратным строением координационных узлов.



Комплексы меди (II) с соответствующими лигандами - (**4a,d**; **5-7**, **10,11**) впервые получены методом изменения лигандного окружения ацетата меди (II) в растворе по нижеследующей реакции:

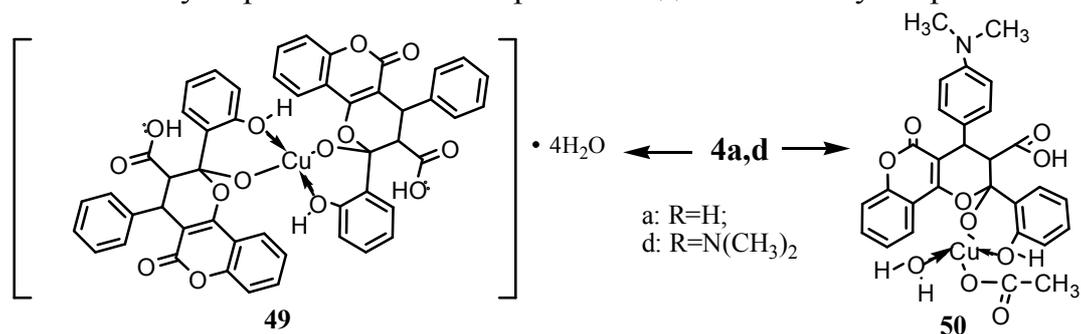


Показано, что субстраты **4a,d**, **7**, в структуру которых входит один или два 4-гидроксихромен-2-оновых фрагмента, отличающихся замещающей группой при С<sub>3</sub> последнего, имеют общую тенденцию к полукетализации с участием однотипных реакционных центров – енольной группы при С<sub>4</sub> хромен-2-онового фрагмента и карбонильной (**4a,d**) или лактонной (**7**) функции, которой способствует кислотность среды, созданная в результате частичного гидролиза ацетата меди.



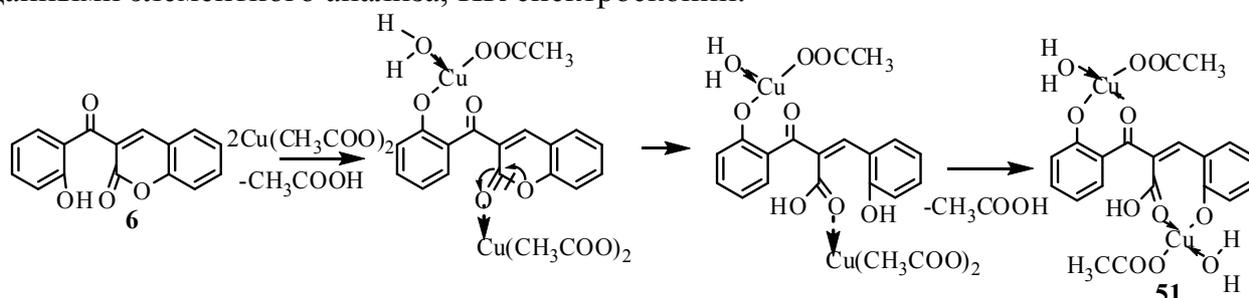
В ЯМР<sup>1</sup>Н спектре комплекса **48** отмечено удвоение синглета метиновых протонов вследствие образования биядерной структуры комплекса (5.39 м.д. и 5.78 м.д.)

и отсутствие сигнала гидроксильной функции в области 11 м.д., характерной для субстрата. Появление уширенного сигнала при 4.04 м.д. соответствует протонам воды.

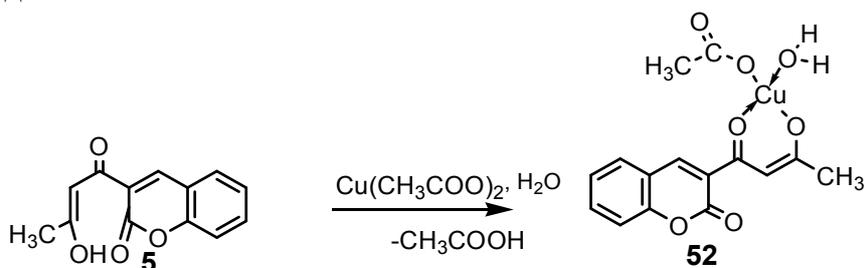


Для пропанонилхромен-2-онов **10**, **11** сохраняется общая тенденция протекания реакций комплексообразования в этаноле.

Отличительной особенностью лиганда **6** является координация двух атомов меди с возникновением комплекса **51**. Состав и строение комплексов подтверждены данными элементного анализа, ИК спектроскопии.



Комплексообразование при участии ацетоацетилхромен-2-она (**5**) протекает по 1,3-енкарбонильному фрагменту, как наиболее активному и стабильному в растворителях различной полярности. При этом возникает устойчивый шестичленный металлоцикл соединения **52**.



Таким образом, показана склонность сложнопостроенных 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-онов к полукетализации и дециклизации лактонного фрагмента в реакциях комплексообразования, чему способствует нахождение их в выбранных условиях (кислая среда) в енольной форме.

## 5 Поиск направлений возможного практического применения полученных соединений

Изучена сравнительная антимикробная (совместно с ассистентом Пермяковой Н.Ф.) и антифаговая активности серии веществ хромен-2-онового ряда, в том числе палладиевых комплексов, на основе 3-замещенных 2*H*-хромен-2-онов и продуктов их превращения. В качестве модельных микроорганизмов для экспериментов использовали штаммы *Bacillus cereus* 8035, *Escherichia coli* 113-13, *Staphylococcus aureus* 209 P. Выяв-

лено, что введение палладия в молекулу 3-замещенных хромен-2-онов существенно влияет на антимикробную активность препарата, усиливая ее в 8-250 раз. Так, соединение **46** проявляет бактерицидное действие в отношении: *Bacillus cereus* 8035 в концентрации до 6.75 мкг/мл, *St. aureus* 209P - при всех рабочих концентрациях (МПК до 4 мкг/мл), *E. coli* 113-13 в концентрациях до 1,65 мкг/мл. Комплекс на основе 1,3-диоксобутан-2H-хромен-2-она (**45**) проявил высокую бактерицидную активность в отношении *St. aureus* 209P (МПК 0.4 мкг/мл) – представителя грамположительных кокков и *Bacillus cereus* 8035 (МПК 12.5 мкг/мл); это говорит о перспективности их как антимикробных препаратов.

Биологическое тестирование 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)- 2H-хромен-2-она (**5'**) и его производных **14, 16, 18, 37, 38** с целью выявления наличия или отсутствия биологической агрессии проводили в системе бактериофага T4 – штамм *E. coli* B, предоставленного ГКП «Микроб». На основании полученных результатов практически все исследуемые вещества отнесены к группе соединений, обладающих слабо ингибирующим действием. Показано, что лишь соединения **17** и **39**, включающие конденсированный пиран-4-оновый фрагмент, относятся к веществам, оказывающим умеренное ингибирующее действие (выживаемость фага 24%) и инактивирующее действие (выживаемость фага 4%). Таким образом, основываясь на данных биологического тестирования можно отметить возможность дальнейшего исследования соединения **39**, в том числе как перспективного консерванта биологических препаратов.

Исследования высокоэффективных алюмомедных каталитических систем детоксикации газовых выбросов (совместно с проф. Кузьминой Р.И.) показывают перспективность применения Cu-содержащего катализатора на основе комплекса **51** (температура 100%-ной конверсии оксида углерода (II) составляет 300°C, оксидов азота - 600°C) в процессе селективного каталитического восстановления оксидов азота оксидом углерода.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые в результате комплексного исследования возможности реализации кетоенольной таутомерии в полиоксосоединениях 4-гидрокси-2H-хромен-2-онового ряда установлена зависимость енолизации, ее направления от полярности растворителя и строения субстрата (гетерокольцо, заместитель при C<sub>3</sub> гетерофрагмента).
2. Показана общая тенденция бромирования 3-замещенных хромен-2-онов в хлороформе как электрофильное присоединение через енольную форму субстрата и образование бромзамещенных простых (сложных) эфиров в смеси тетрахлорметан-пропан-2-ол.
3. Найдено, что бромирование в кислой среде сопровождается карбо- или гетероциклизацией с образованием соответственно солей дигидроксиксантилия, не доступных иным путем, и линейных, ангулярных пирано(ди)хроменов через стадию полукетализации.
4. Установлено, что, как правило, как слабые, так и сильные азануклеофильные реагенты (ацетат аммония, формамид, гидроксилламин, гидразин, этаноламин) не приводят к дециклизации лактонного фрагмента полиоксосоединений хромен-2-онового ряда, стабильного вследствие бензаннелирования.
5. Показано, что реакции арилметиленисхромен-2-онов с моно- и биазануклеофильными реагентами протекают с формированием N-замещенных дихромен-1,4-дигидропиридинов через стадию образования енаминоенгидроксильных форм.

6. На примере 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-она впервые показана возможность участия в реакциях с бизануклеофилами как  $\alpha,\beta$ -непредельного, так и 1,3-дикарбонильного фрагментов с построением нового типа ангулярной системы и оксазепина.
7. С привлечением спектральных методов и квантовой химии на примере 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-она показано, что комплексообразование с хлоридом палладия протекает с участием лактонной и кетонной карбонильных функций в отличие от арилметиленбисхромен-2-онов и замещенного хроменохромен-6-она, имеющих преимущественную тенденцию к первоначальной полукетализации и образованию биядерных комплексов.
8. Обнаружено, что для арилметиленбис-2*H*-хромен-2-онов и пропанонил-2*H*-хромен-2-онов при содействии ацетата меди(II), как бифункционального катализатора, возможно раскрытие лактонного цикла и эта тенденция имеет общий характер.
9. Найдены возможные направления практического использования впервые синтезированных бромзамещенных, O-, N-, Pd(II), Cu(II) - содержащих гетероциклических, органокомплексных соединений как биологически активных веществ, проявляющих высокие антимикробные, антифаговые свойства, катализаторов процесса селективного каталитического восстановления оксидов азота оксидом углерода.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

1. Григорьева (Мажукина) О.А., Буров А.М., Федотова О.В. Превращения 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-она под действием брома // ХГС. 2010. №4. С. 518-522.
2. Григорьева (Мажукина) О.А., Федотова О.В., Шкель А.А. Взаимодействие 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2*H*-хромен-2-она с азануклеофильными реагентами // ХГС. 2010. № 12. С. 1867-1871.
3. Шкель А.А., Мажукина О.А., Федотова О.В. Синтез новых гетероциклических систем – тиопиранохромен-2-онов // ХГС. 2011. №5. С. 789-791.
4. Мажукина О.А., Федотова О.В. Новое в химии конденсированных 2*H*-хромен-2-онов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Сер. Химия. Биология. Экология. 2010. Т.10. Вып. 2. С. 1-7.
5. Григорьева (Мажукина) О.А., Никишин А.Ю., Федотова О.В. и др. Спектральные характеристики хроменонов, хроменоксантенов, ксантенонов, пиранохроменов, хроменопиридинов и родственных веществ // Определение строения карбо- и гетероциклических соединений спектральными методами. Монография. Саратов: ИЦ «Наука», 2010. С. 65-115.
6. Григорьева (Мажукина) О.А., Гончаренко Н.М., Никишин А.Ю. Синтез и реакции азациклизации окса-1,5-дикетоннов 4-гидроксипиран-2-онового ряда // Тез. докл. Всеросс. интерактивной конференции "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" Секция 2. Саратов: Изд-во «Научная книга», 2007. С. 85-88.
7. Григорьева (Мажукина) О.А., Никишин А.Ю., Федотова О.В. Оксосоединения бензопиран-2-онового и 1,3-циклогександионового рядов в реакциях с гидразином // Сб. науч.тр. «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». Саратов: Изд-во «Научная книга», 2008. С. 73-75.
8. Григорьева (Мажукина) О.А., Никишин А.Ю., Плотников О.П., Федотова О.В. Прогноз антиоксидантной активности карбонилсодержащих соединений на основе 3D – структуры // Сб. материалов II Международной конф. «Фундаментальные и при-

кладные проблемы современной химии». Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2008. С. 149-151.

9. Григорьева (Мажукина) О.А., Никишин А.Ю., Шкель А.А., Федотова О.В. Реакция Чичибабина триоксосоединений циклогексан-1,3-дионового и бензопиран-2-онового рядов // Сб. материалов III Международной конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов». Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2009. С. 27-29.

10. Григорьева (Мажукина) О.А., Никишин А.Ю., Федотова О.В. Нейросетевое и экспериментальное исследование количественной взаимосвязи структуры и антифаговой активности полиоксосоединений бензопиран-2-онового ряда // Тез. докл. «Химия и медицина, ОРХИМЕД-2009». VII Всероссийской конференции с Молодежной научной школой. Уфа: Изд-во «Гилем», 2009. С. 160.

11. Григорьева (Мажукина) О.А., Никишин А.Ю., Федотова О.В. Полиоксосоединения бензопиран-2-онового ряда в реакции бромирования // Сб. материалов IV Международной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследование, инновации и технологии». Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2010. С.39-42.

12. Мажукина О.А., Афонин А.А. Медно-никелевые металлокомплексные катализаторы взаимодействия оксидов азота и углерода (II) // Сб. статей Молодежной научно-технической конференции «Современные проблемы катализа и нефтепереработки», посвященной 100-летию Натана Сауловича Печуро. Саратов: ИЦ «Наука», 2010. С. 33.

13. Григорьева (Мажукина) О.А., Шкель А.А. Реакции 3-замещенных хромен-2-онов с сероводородом *in situ* // Сб. материалов XVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «ЛОМОНОСОВ». М.: МАКС Пресс, 2010. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

14. Григорьева (Мажукина) О.А., Никишин А.Ю., Федотова О.В. Направленный поиск биологически активных веществ в ряду замещенных кумаринов // Сб. материалов 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции. «Фармообразование 2010». Часть II. «Научные основы создания новых лекарственных средств». Воронеж: Воронежский государственный университет, 2010. С.128-130.

15. Григорьева (Мажукина) О.А., Платонова А.Г., Федотова О.В. Бискумарины в синтезе потенциально биологически активных соединений // Сб. материалов VI Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». Санкт-Петербург: Изд-во «Сборка», 2010. С. 27.

16. Григорьева (Мажукина) О.А., Магакян С.В., Кузнецова Н.Н., Пермякова Н.Ф. Комплексы хлорида палладия полиоксосоединений хромен-2-онового ряда // Сб. материалов VII Всероссийской интерактивной конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: Изд-во «КУБиК», 2010.С. 63-65.

17. Григорьева (Мажукина) О.А., Страшила И.В., Абдрахманова Г.Р., Монахова Ю.Б. Бисхромен-2-оны в реакциях с азануклеофилами // Сб. материалов VII Всероссийской интерактивной конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов: Изд-во «КУБиК», 2010. С. 66-69.

18. Григорьева (Мажукина) О.А., Ливенцев П.В., Афонин А.А., Кузьмина Р.И., Федотова О.В. Металлокомплексы 3-замещенных кумаринов как компоненты катализаторов очистки промышленных газов // Сб. статей Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» Учреждение Российской академии наук, Институт технической химии Уральского отделения РАН. Пермь, Ч.2, 2010. С. 106-110.

19. Григорьева (Мажукина) О.А., Платонова А.Г., Федотова О.В. Новые аспекты в химии бискумаринов // Тез. докл. VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина». Уфа: Изд-во «Гилем», 2010. С. 158-160.
20. Григорьева (Мажукина) О.А., Федотова О.В., Плотников О.П. Антиоксидантная активность 3-замещенных хромен-2-онов // Тез. докл. VIII Международной конференции «Биоантиоксидант» М.: Изд-во «РУДН», 2010. С. 122-123.
21. Григорьева (Мажукина) О.А., Плотников О.П., Пермякова Н.Ф., Кузнецова Н.Н. Федотова О.В. Синтез новых азаетеросистем на основе 3-замещенных хромен-2-онов // Тез. докл. III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений", посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста. Москва: Изд-во «Эребус», 2010. С. 66.
22. Платонова А.Г., Мажукина О.А. Пропанонилхромен-2-оны в реакциях бромирования // Тез. докл. V Всероссийской конференции студентов и аспирантов «Химия в современном мире». Санкт-Петербург: Изд-во «ВВМ», 2011. С. 423-424.
23. Платонова А.Г., Мажукина О.А., Кумаргалиева Д.Н., Колесникова С.С., Федотова О.В. Превращения 3-(1-(4-диметиламинофенил)-3-гидрокси-3-фенилаллил)-3Н-хромен-2,4-диона под действием брома в различных условиях // Сб. материалов VII Всероссийской интерактивной конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" Саратов. Изд-во «КУБиК», 2011. С. 92-94.
24. Птицкая С.А., Парашенко И.И., Мажукина О.А., Смирнова Т.Д. Флюоресцентные свойства некоторых кумаринов и их комплексов с ионами лантаноидов // Сб. материалов VII Всероссийской интерактивной конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" Саратов. Изд-во «КУБиК», 2011. С. 135-137.
25. Федотова О.В., Мажукина О.А., Платонова А.Г. Нуклеофильные превращения 3-замещенных 2Н-хромен-2-онов // Тез. докл. XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Волгоград, 2011. Т. 1. С. 411.
26. Шкель А.А., Мажукина О.А., Федотова О.В. Гетероатомные 1,5-дикетоны в реакциях с сероводородом // Тез. докл. Второй Межд. конф. «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Ставрополь: Графа, 2011. С. 178.