

На правах рукописи



КУКУШКИН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ПОЛНОСТЬЮ ЗАМЕЩЕННЫХ
para-НИТРОЗОФЕНОЛОВ С ПИРИДИНОВЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

02.00.03 – органическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Томск – 2018

Работа выполнена на кафедре органической химии и технологии органических веществ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный университет науки и технологий имени академика М.Ф. Решетнева» (г. Красноярск).

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Товбис Михаил Семенович

Официальные оппоненты: **Ильясов Сергей Гаврилович**,
доктор химических наук, доцент,
ФГБУН «Институт проблем химико-энергетических технологий» СО РАН (г. Бийск),
лаборатория синтеза высокоэнергетических соединений, заведующий лабораторией
Васильева Наталья Юрьевна,
кандидат химических наук,
ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет» (г. Красноярск), кафедра органической и аналитической химии, доцент

Ведущая организация: ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр
"Красноярский научный центр СО РАН"
Институт химии и химической технологии СО
РАН - обособленное подразделение ФИЦ КНЦ
СО РАН

Защита состоится 7.02.2018 г. в 16.30 часов на заседании диссертационного совета Д.212.269.04 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а, 2-й корпус ТПУ, Малая химическая аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-технической библиотеке ФГАОУ ВО НИ ТПУ по адресу: 634050, г. Томск, ул. Белинского, 55 и на сайте <http://portal.tpu.ru/council/911/worklist>.

Автореферат разослан « » 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д.212.269.04



Т.М. Гиндуллина

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Большой интерес, который вызывают у химиков нитрозосоединения ароматического ряда, вызван тем, что, исходя из этих соединений, можно легко получать самые различные органические вещества, менять их функционализацию, при этом изменяя биологическую активность. Так, от нитрозофенолов легко можно перейти к аминофенолам. Если учесть, что многие важнейшие лекарственные препараты, представляющие собой аминофенолы и их ацилированные производные, например, парацетамол, применяемый как жаропонижающее, противовоспалительное средство и анальгетик, становится ясной важность создания новых перспективных методов синтеза нитрозофенолов с различным набором функциональных групп.

Ранее на кафедре органической химии и технологии органических веществ СибГТУ г. Красноярск, была открыта реакция циклоконденсации изонитрозодикетонов с кетонами, которая позволяет синтезировать целый ряд нитрозофенолов с уникальным набором заместителей, например, с алкильными и сложноэфирными группами в кольце. Особое внимание обращают на себя полностью замещенные производные *пара*-нитрозофенолов, получаемых по такому методу, так как они могут служить полупродуктами при получении веществ, обладающих биологической активностью, например, проявляющих выраженные противоаритмические свойства, анальгетическую и противовоспалительную активность.

В то же время, синтетические возможности, которые открывает метод циклизации для получения нитрозофенолов, далеко не исчерпаны. Так, перзамещенные нитрозофенолы с другими группировками в кольце, например, с пиридиновыми заместителями, до настоящего времени получены не были, хотя данный метод синтеза открывает такие возможности, позволяя гетерилировать бензольное кольцо в мягких условиях.

Исходя из этого, работы по синтезу и исследованию свойств новых производных перзамещенных нитрозофенолов безусловно актуальны, поскольку открывают перспективы для получения на их основе ранее неизвестных потенциально биологически активных веществ.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с госбюджетным планом научно-исследовательских работ Сибирского государственного технологического университета на 2014-2016 годы по теме: «Синтез и свойства функционально замещенных карбоциклических, гетероциклических и металлокомплексных соединений ароматического ряда», регистрационный номер № 01201058969, и в рамках базовой части Госзадания Министерства образования и науки РФ на 2016 год.

Цель работы. Синтез, исследование строения и свойств новых перзамещенных *пара*-нитрозофенолов, содержащих пиридиновые заместители и выявление биологической активности для различных производных перзамещенных аминофенолов.

Задачи исследования:

- Синтез изонитрозо- β -дикетонов с пиридиновыми фрагментами и их циклизация с эфирами ацетондикарбоновой кислоты для получения перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновые заместители.
- Выделение ранее неизвестных полностью замещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями в виде солей и в свободном виде и доказательство их строения.
- Исследование свойств полученных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями, изучение процессов таутомерии, димеризации и определение констант кислотности. Проведение квантово-химических расчетов, позволяющих оценить геометрическое строение молекул нитрозофенолов с ароматическими и гетероциклическими заместителями.
- Разработка способа восстановления полностью замещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями в различных условиях с целью получения новых соответствующих аминокпроизводных и доказательство их строения.
- Компьютерное прогнозирование и экспериментальное выявление биологической активности перзамещенных аминокпроизводных с пиридиновым заместителем *in vitro* на грибах, изучение действия ариламидов гексазамещенных аминокфенолов *in vivo* на животных.

Научная новизна. Впервые изучена реакция эфиров 3-оксопентандиовой кислоты и изонитрозо- β -дикетонов, содержащих пиридиновые фрагменты, в результате которой осуществлено гетерилирование бензольного кольца в мягких условиях и получены новые, ранее неизвестные перзамещенные нитрозофенолы с пиридиновыми заместителями. Установлено, что для синтезированных соединений в растворах существует как равновесие димер-мономер, так и равновесие между оксимным и нитрозофенольным таутомерами. Впервые получены константы кислотности пиридилзамещенных нитрозофенолов и показано, что введение пиридинового остатка значительно увеличивает кислотность нитрозофенолов. Геометрическое строение рассматриваемых молекул рассчитывали посредством квантово-химических вычислений, которые позволили оценить степень копланарности пиридинового и бензольного колец.

Практическая значимость полученных результатов. Впервые синтезированы новые, ранее неизвестные перзамещенные нитрозофенолы и при их каталитическом восстановлении гидразингидратом – ряд новых аминокфенолов с пиридиновыми заместителями, компьютерное прогнозирование для которых указывает на перспективу в плане биологической активности. Для аминокфенолов с пиридиновым заместителем выявлен фунгицидный эффект, а для аминокфенолов с ариламидными группами антигипертензивное и антиаритмическое действие, на которое получен патент РФ.

Личный вклад автора заключался в планировании и проведении экспериментов, связанных с организацией, разработкой методик, проведением органического синтеза и обработкой полученных данных.

Все разделы диссертационной работы выполнены и проанализированы автором, равно как обработка результатов и оформление их в виде научных публикаций. Некоторые эксперименты в рамках диссертационной работы выполнены в соавторстве, соавторы не возражают против использования соискателем результатов совместных работ.

Апробация работы. По итогам работы были представлены доклады на X Международной научно-практической конференции «Европейская наука XXI века» (Przemysl, Polska, 2014), Всероссийской научно-практической конференции «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». (Красноярск 2013, 2014, 2015, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (Красноярск, 2009, 2012, 2014, 2015, 2016, 2017), XVIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2017), II Международной научной конференции «Science, society, progress» (Чехия, Карловы Вары, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликованы: 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 3 из них в журналах, входящих в базы цитирования Web of Science и Scopus, 22 статьи в сборниках трудов конференций различного уровня; получен патент РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы по тематике исследования, трех глав обсуждения результатов, главы описания эксперимента, выводов и библиографического списка. Материалы диссертации изложены на 104 страницах, в ней содержатся 20 схем, 45 рисунков, 18 таблиц. Список литературы включает в себя 129 наименований.

Искренняя признательность автора выражается за помощь в исследованиях методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии к.х.н. Кондрасенко А.А. (ИХХТ СО РАН), за изучение биологической активности д.б.н., профессору Толстиковой Т.Г. (НИОХ им. Ворожцова СО РАН), за помощь в квантово-химических расчетах к.т.н. Краснову П.О. (СибГУ им. М.Ф.Решетнева).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

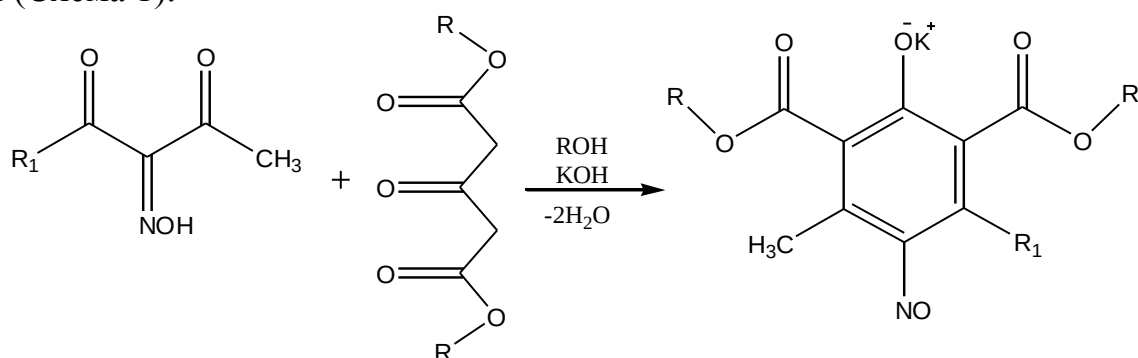
В главе I рассмотрены литературные источники, содержащие описание методов синтеза нитрозосоединений, обсуждены особенности строения и химических свойств известных ароматических перзамещенных нитрозосоединений, сформулированы цель и задачи исследования.

В главе II изучена циклизация изонитрозо- β -дикетонов, содержащих пиридиновые фрагменты, с эфирами ацетондикарбоновой кислоты, приводящая к получению перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновые заместители. Проведено выделение новых полностью замещенных

нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями в виде солей и в свободном виде, приведены доказательства их строения.

2.1 Синтез калиевых солей перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновый фрагмент

Разработан метод синтеза перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновый фрагмент, путем циклоконденсации эфиров ацетондикарбоновой кислоты с пиридилзамещенными изонитрозо- β -дикетонами в спиртовом растворе гидроксида калия. Для этого по известным, модифицированным нами методикам получены исходные пиридилизонитрозодикетоны. В результате получены ранее недоступные соединения, содержащие пиридиновый заместитель, в виде калиевых солей, 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-2(3,4)-ил]фенолятов калия (Схема 1):



Ia-Ie

Ia- R₁= α -пиридил, R= Me Выход 51%;

Ib- R₁= β -пиридил, R= Me Выход 66%;

Id- R₁= γ -пиридил, R= Me Выход 70%;

Iб- R₁= α -пиридил, R= Et Выход 37%;

Iг- R₁= β -пиридил, R= Et Выход 58%

Iе- R₁= γ -пиридил, R= Et Выход 66%

Для определения времени проведения реакции изучали степень накопления конечных продуктов спектрофотометрическим методом. Об изменении концентрации целевого нитрозофенола во времени судили по величине оптической плотности на аналитической длине волны 650 нм, так как все синтезированные нитрозофенолы имеют максимум поглощения $n \rightarrow \pi^*$ перехода в данной области длин волн. Установили, что по достижении 75 минут концентрация нитрозофенола становилась максимальной, после чего начинала снижаться.

Для остальных солей результаты были аналогичными. Поэтому в таких же условиях мы синтезировали ряд 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-2(3,4)-ил]фенолятов калия.

Сравнение со скоростью протекания конденсации для изонитрозо- β -дикетонов без пиридиновых заместителей показало, что при R₁= CH₃ (схема 1) реакция проходит намного быстрее, за 20 минут, а при R₁= C₆H₅ максимальная степень превращения достигается лишь за 9,5 часа. Эти данные подтверждают, что при замыкании цикла (схема 2) скорость определяет нуклеофильное присоединение по карбонильной группе: быстрее всего по «алифатическому» карбонилу, затем по карбонилу, связанному с пиридином, и медленнее всего по карбонильной группе, связанной с бензолом, что

согласуется с теоретическими представлениями о реакционной способности карбонильных групп.

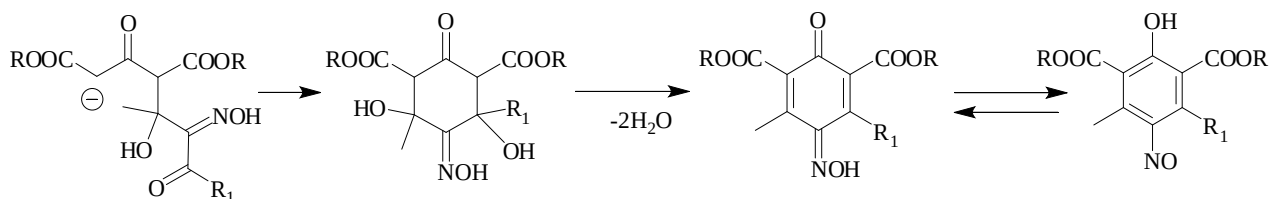


Схема 2 – Стадия замыкания нитрозофенольного цикла.

Для увеличения выхода нитрозофенолов, содержащих пиридиновый фрагмент, были проведены опыты по установлению влияния концентрации спиртового гидроксида калия на степень превращения в целевой реакции. Выяснилось, что при эквимольном соотношении щелочи к β -дикарбонильному синтону реакция проходит с хорошими выходами только в случае β - и γ -пиридиновых заместителей. Однако в случае α -пиридинового заместителя выход соответствующего нитрозофенола значительно снижался. Исходя из этого, нами экспериментальным путем определено, что если мольное отношение концентрации едкого кали к изонитрозодикетону составляет 2:1, выход продуктов значительно возрастает.

Полученные таким образом калиевые соли нитрозофенолов имели ярко-зеленую окраску, присущую *пара*-нитрозоанилинам и тем *пара*-нитрозофенолам, которые существуют в мономерной нитрозоформе. Такая специфическая окраска обязана $n\text{-}\pi^*$ переходу электронной пары нитрозогруппы, сопряженной с бензольным кольцом и электронодонорным заместителем.

Выходы 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-2(3,4)-ил] фенолятов калия составили от 35% до 70%, в зависимости от пиридинового заместителя, причем увеличивались в ряду $\alpha\text{-Py} \rightarrow \beta\text{-Py} \rightarrow \gamma\text{-Py}$.

Для доказательства строения всех впервые полученных соединений использовали ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ИК, электронную спектроскопию и масс-спектрометрию.

Во всех ЯМР ^1H спектрах присутствуют сигналы алифатических протонов метильной группы кольца в области δ 1,8-3,25 м.д. в виде синглета, триплет метильных (или триплет и квадруплет в случае этильных заместителей) групп карбоксильного заместителя в области δ 3,0-4,0(0,7-1,5) м.д., сигналы ароматических протонов пиридинового заместителя и хим. сдвигом в области δ 7,5-8,6 м.д..

В качестве примера, на рисунке 1 представлен ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-4-ил]фенолята калия в тяжелой воде. В данном спектре наблюдается в сильном поле, в области δ 2.35 м.д., синглетный сигнал протонов метильной группы, связанной с ароматическим кольцом. С хим. сдвигом δ 3.44 м.д. и δ 3.87 м.д. проявляются синглетные сигналы, соответствующие протонам метоксикарбонильных

заместителей синтезированного перзамещенного нитрозофенола. В области слабого поля наблюдаются дублетные сигналы с химсдвигами δ 7.12 м.д. и δ 8.41 м.д., что свидетельствует о наличии ароматических протонов пиридинового заместителя, связанного с ароматическим ядром нитрозофенола.

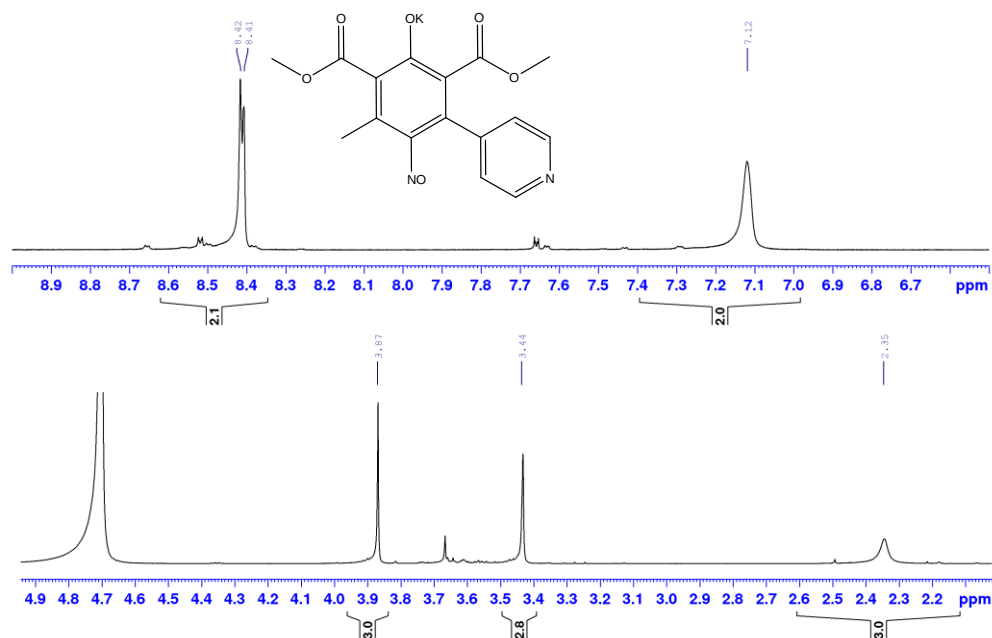


Рисунок 1 – ЯМР ^1H спектр калий 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-4-ил]фенолята в D_2O .

В ЯМР ^{13}C спектрах сигналы, присущие всем атомам углерода 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-2(3,4)-ил]фенолятов калия, обнаружены, отнесены и приведены в таблице 1.

В УФ спектрах впервые синтезированных соединений (табл. 1) присутствовали полосы поглощения в области длин волн 630-670 нм, характерные для $n\text{-}\pi^*$ перехода нитрозогруппы. В ИК спектрах присутствовали сильные валентные колебания карбонильных групп и нитрозогруппы.

Спектральные данные соединений I а-е представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Калиевые соли нитрозосоединений с пиридиновым фрагментом

Вещество	ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.	ЯМР ^{13}C спектр, δ , м.д.	Масс-спектр	УФ спектр $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (ϵ)	ИК спектр, ν , см $^{-1}$
Ia	3.25 уш.с (3H, CH ₃), 3.40 с (3H, OCH ₃), 3.77 с (3H, OCH ₃), 7.16 м (1Hаром.), 7.60 м (1Hаром.), 8.38 м (1Hаром.), 8.43 м (1Hаром.)	15.7, 18.0, 51.4, 51.9, 66.2, 121.9, 124.6, 129.2, 134.9, 148.8, 150.1, 156.7, 157.4, 160.2, 170.0, 171.1, 174.7	44 (100), 39 (11), 29 (9), 30 (6)	635 (64)	1706 (C=O) 1520 (NO)

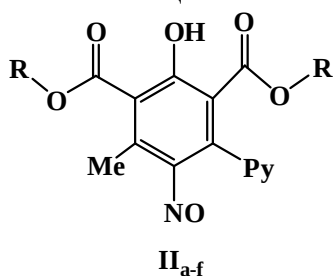
Iб	0.75 т (3Н, СН ₃), 1.26-1.35 м (6Н, 2СН ₃), 3.74 к (2Н, ОСН ₂), 4.26 к (2Н, ОСН ₂), 7.18 д (2Наром.), 7.59 д (1Наром.), 8.42 д (1Наром.).	14.1, 14.7, 60.4, 60.9, 66.2, 121.8, 134.8, 148.7, 160.6, 169.3, 170.6, 174.8	93 (100), 66 (65), 39 (47), 32 (72)	636 (59)	1714 (C=O) 1543 (NO)
Iв	2.34 уш.с (3Н, СН ₃), 3.43 с (3Н, ОСН ₃), 3.86 с (3Н, ОСН ₃), 7.46 м (1Наром.), 7.65 м (1Наром.), 8.49 м (1Наром.), 8.52 м (1Наром.).	17.0, 52.5, 52.9, 120.9, 122.8, 123.9, 148.0, 148.8, 148.9, 149.0, 168.8, 170.4, 181.3	44 (100), 39 (11), 29 (9), 30 (6)	639 (73).	1716 (C=O) 1520 (NO)
Iг	0.78 т (3Н, СН ₃), 1.27 т (3Н, СН ₃), 1.80 с (3Н, СН ₃), 3.90 к (2Н, ОСН ₂), 4.33 к (2Н, ОСН ₂), 7.17 д (1Наром.), 7.63 д (1Наром.), 8.41 д (1Наром.), 8.50 д (2Наром.).	12.5, 13.2, 23.1, 62.5, 62.9, 120.9, 122.8, 123.9, 148.0, 148.8, 148.9, 149.0, 168.8, 170.4, 181.3	93 (100), 66 (65), 39 (47), 32 (72)	639 (73)	1697 (C=O) 1543 (NO)
Iд	2.35 уш.с (3Н, СН ₃), 3.44 с (3Н, ОСН ₃), 3.87 с (3Н, ОСН ₃), 7.12 уш.с (2Наром.), 8.41 д (2Наром.).	17.0, 52.5, 52.9, 122.9, 123.7, 126.9, 147.8, 147.9, 148.9, 155.5, 169.5, 170.9, 173.8	44 (100), 39 (11), 29 (9), 30 (6)	635 (73)	1716 (C=O) 1520 (NO)
Iе	0.81 т (3Н, СН ₃), 1.31 т (3Н, СН ₃), 2.41 с (3Н, СН ₃), 3.93 к (2Н, ОСН ₂), 4.37 к (2Н, ОСН ₂), 7.19 уш.с (2Наром.), 8.43 д (2Наром.).	12.2, 13.1, 23.1, 62.5, 63.1, 120.9, 122.8, 123.9, 148.0, 148.8, 148.9, 149.0, 168.8, 170.4, 181.3	93 (100), 66 (65), 39 (47), 32 (72)	641 (73)	1650 (C=O) 1543 (NO)

Таким образом, в результате проведенных исследований были впервые синтезированы 6 новых, ранее неизвестных полностью замещенных нитрозофенолов в виде калиевых солей, содержащих пиридиновые заместители в кольце. Строение этих веществ надежно установлено. Однако представлялось важным выделить и охарактеризовать эти перзамещенные нитрозофенолы в свободном виде.

2.2 Получение перзамещенных нитрозофенолов, содержащих пиридиновый заместитель, в свободном виде.

В свободном виде все нитрозофенолы выделяли из их калиевых солей подкислением 1н соляной кислотой. При этом для снижения потерь целевых

продуктов было необходимо контролировать pH среды, что обусловлено кислотно-основными свойствами синтезируемых веществ (в щелочном растворе образуются водорастворимые нитрозофеноляты, а в чрезмерно кислой среде протонируется атом азота пиридинового заместителя, увеличивая растворимость пиридил-4-нитрозофенола в воде). Поэтому оптимальной областью для выделения свободных нитрозофенолов оказалась pH от 6.2 до 6.8. Таким способом выделили *para*-нитрозофенолы светлого бежевого цвета с выходами, близкими к количественным.



II_a Py= Пиридин-4-ил, R = C₂H₅, 93%

II_b Py= Пиридин-4-ил, R = CH₃, 95%

II_c Py= Пиридин-3-ил, R = C₂H₅, 90%

II_d Py= Пиридин-3-ил, R = CH₃, 92%

II_e Py= Пиридин-2-ил, R = C₂H₅, 91%

II_f Py= Пиридин-2-ил, R = CH₃, 93%

Во всех спектрах ЯМР ¹H (DMSO-d₆) имеются характерные сигналы протонов пиридинового кольца в области δ 7.3-9.4 м.д., метильной группы ароматического кольца нитрозофенола в области δ 2.3-2.7 м.д.. Сигналы алифатических протонов сложноэфирного заместителя δ 3.46-4.56 м.д. для метоксикарбонильной группы или δ 3.46-4.56 м.д. и δ 0.84-1.41 м.д. метильной и метиленовой групп этоксикарбонильной составляющей.

На рисунке 2 видно, что в DMSO-d₆ сигналы всех протонов «двоились», очевидно, из-за нахождения нитрозофенолов в форме хиноноксимного таутомера и влияние син- либо анти-расположения по отношению к гидроксилу оксимной группы. Подобное явление описано для соединений аналогичного строения.

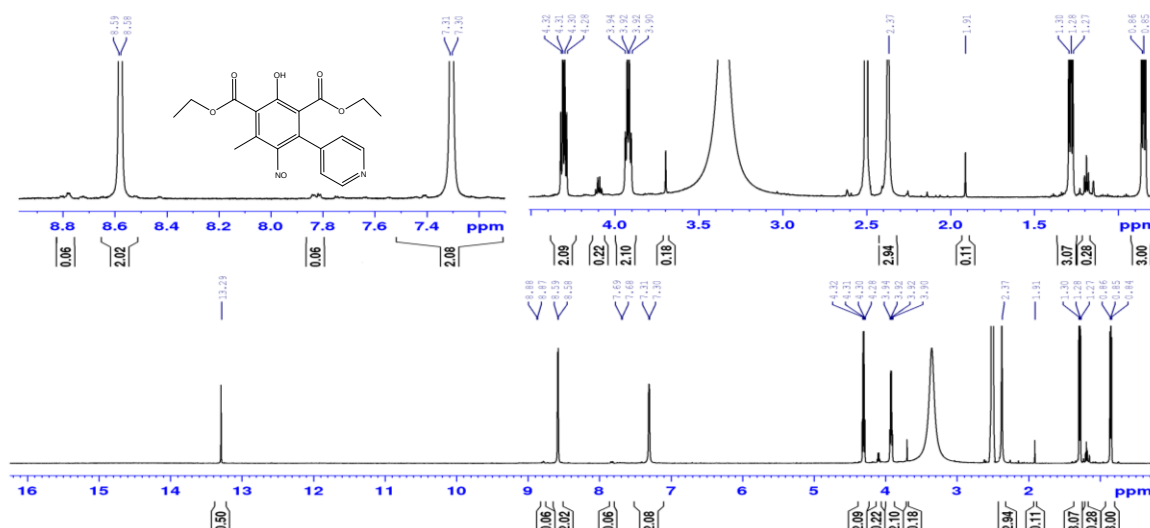


Рисунок 2 – ЯМР ¹H спектр 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-4-нитрозо-5-[пиридин-4-ил]фенола в DMSO-d₆.

Для всех нитрозофенолов в УФ спектрах в 0.1н КОН имеются максимумы поглощения в области 635-640 нм с коэффициентом молярной

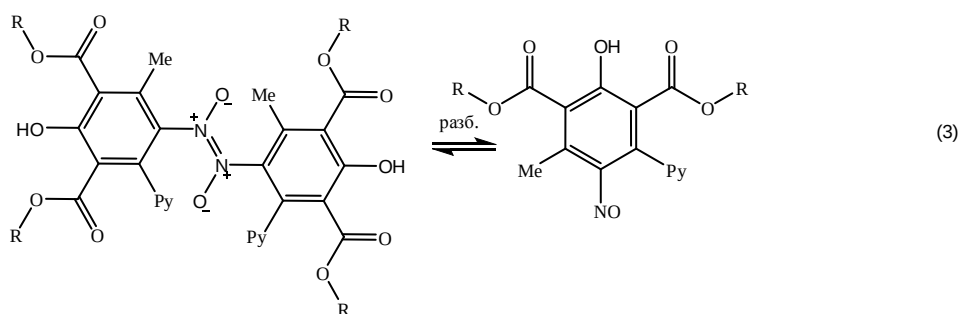
экстинкции 46-73, что характерно для $n \rightarrow \pi^*$ перехода нитрозогруппы. В ИК спектрах присутствуют сильные валентные колебания карбонильных групп сложноэфирных заместителей в области 1740-1680 см^{-1} .

В главе III исследованы свойства новых нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями, для них изучена таутомерия и димеризация, определены константы кислотности и проведены квантово-химические расчеты. Подобран метод восстановления солей 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил-5-пиридил-4-нитрозофенолов гидразингидратом на катализаторе. Выделено 4 новых аминифенола, строение которых подтверждено методами ЯМР ^1H спектроскопии, УФ, ИК и масс-спектрометрии.

3.1. Изучение таутомерии и димеризации нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями.

Для уточнения строения нитрозофенолов проводились дополнительные ЯМР ^1H спектроскопические исследования в органических растворителях. При этом проверяли возможность димеризации молекул перзамещенных нитрозофенолов и наличия таутомерного равновесия *para*-нитрозофенол-*para*-бензохинонмонооксим.

Из-за димеризации молекул по типу азодиоксидов, нитрозофенолы в твердом состоянии не имеют зеленой окраски, подобно тому, как димеризуются молекулы алифатических и ароматических нитрозосоединений (схема 3):



Результаты изучения поведения полностью замещенных нитрозофенолов с пиридиновым заместителем методом ЯМР ^1H в растворе CDCl_3 приведены на рисунке 3.

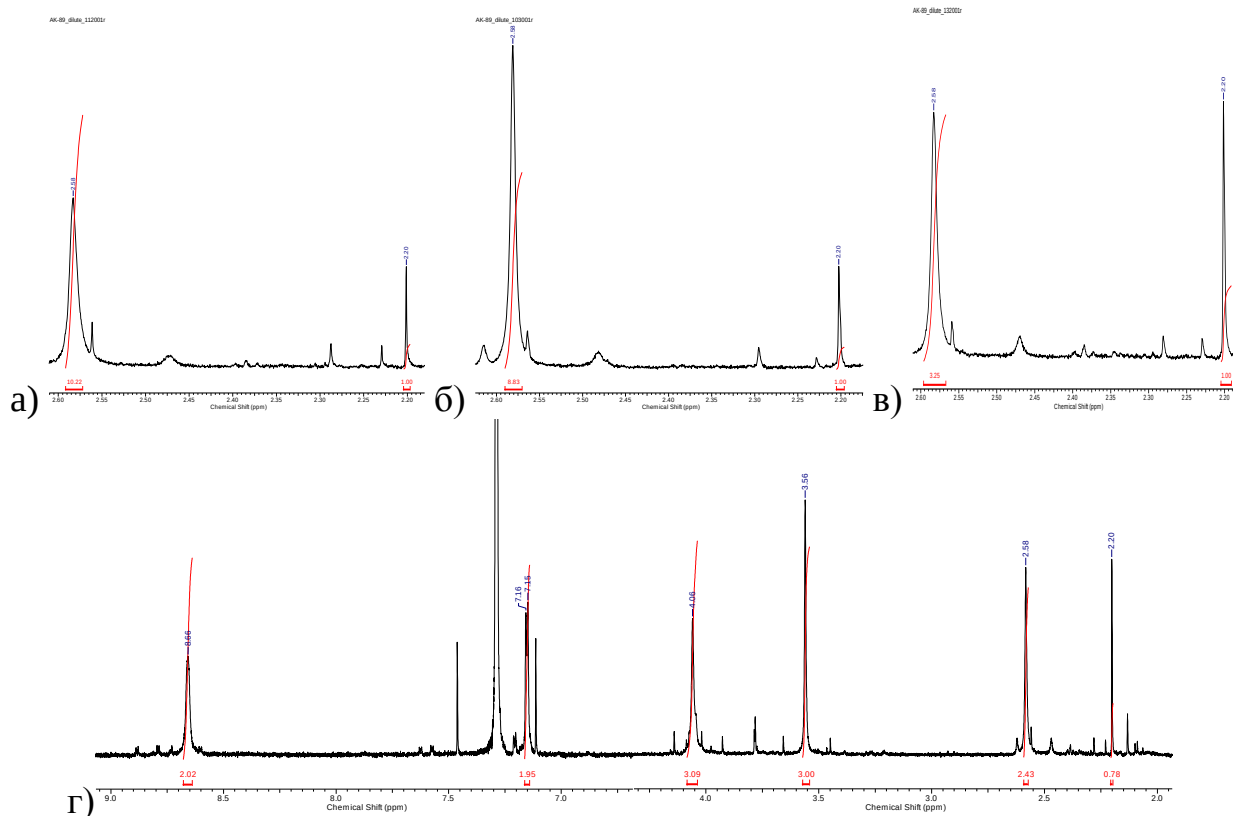


Рисунок 3 – Спектр ЯМР ^1H 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола в дейтерохлороформе:

а) при концентрации $8 \cdot 10^{-3}$ моль/л в области 2,2-2,8 м.д., б) при разбавлении в 2 раза, в) при разбавлении в 4 раза, г) полный спектр нитрозофенола

В ЯМР ^1H спектре мы наблюдали два сигнала, относящиеся к протонам метильной группы бензольного кольца. Один из них имел хим. сдвиг δ 2.58 м.д., который относится к димеру, другой, с δ 2.20 м.д. к мономерной форме. Интегральная интенсивность сигнала метильной группы мономера растет при разбавлении, а интенсивность сигнала димерной метильной группы снижается вплоть до полного исчезновения при очень большом разбавлении.

В таблице 2 представлены экспериментальные данные, полученные методом ЯМР ^1H в растворе CDCl_3 . По этим данным для исследуемого нитрозофенола удалось вычислить константу равновесия между димерной и мономерной формами на примере 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола.

Таблица 2. - Равновесие между мономерной и димерной формами нитрозофенола в CDCl_3 при различных концентрациях для 2-х параллельных серий опытов.

№ Опыта	Концентрация общая моль/л.	Доля мономера	Доля димера
1	0,0078	1	8,9
2	0,0040	1	12
3	0,0020	1	7,3
4	0,0010	1	3

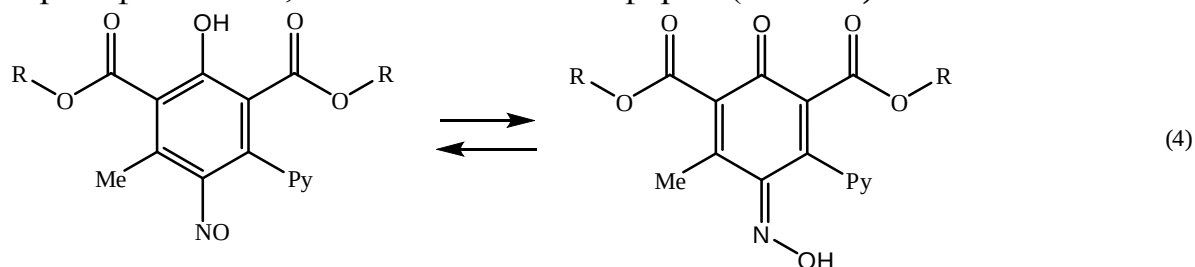
$$K_p = \frac{[\text{мономер}]^2}{[\text{димер}]}$$

Отсюда найдено среднее значение $K_p = (0,58 \pm 0,3) \cdot 10^{-4}$ при 25°C .

Очень низкое значение константы мономеризации K_p подтверждает, что в растворе CDCl_3 преобладает димер, а наблюдать мономерную форму возможно только при очень низких концентрациях нитрозофенола. Однако для нитрозофенолов без пиридинового заместителя значение константы мономеризации было значительно выше и составляла $K_p = (16,8 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$ при 25°C для нитрозосоединений с метильными заместителями в кольце и $K_p = (6,1 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$ при 25°C для фенилсодержащих нитрозофенолов.

В то же время, в растворе DMSO-d_6 спектр ЯМР выглядит совершенно иначе (рис.2).

В спектре наблюдаются все признаки того, что нитрозофенол находится не в нитрозофенольной, а в хиноноксимной форме (схема 4).



Во-первых, в спектре присутствуют два сигнала разной интенсивности для метильной группы бензольного кольца: в сильном поле, (δ 1.91 м.д.) и в более слабом (δ 2.37 м.д.) из-за того что метильная группа находится либо в син-положении, либо в анти-положении по отношению к гидроксиминной группе оксимной формы.

Во-вторых, видно при изменении масштаба по оси химических сдвигов, что оба сигнала протонов этильных групп сложноэфирного заместителя “двоятся”, это также хорошо объясняется нахождением сложноэфирных групп в *Z*- либо *E*-положении по отношению к гидроксилу оксимной группы.

В-третьих, в области очень слабого поля присутствует сигнал одиночного “кислого” протона (δ 13,29 м.д.), что характерно для гидроксиминной группы.

3.2 Кислотные свойства нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями и их геометрическое строение.

Известно, что нитрозофенолы являются полупродуктами в синтезе различных классов соединений. Знание их кислотных свойств, которые являются фундаментальными для органических соединений, позволяет выбирать наиболее оптимальные условия для проведения дальнейших химических превращений.

Для ряда перзамещенных нитрозофенолов, содержащих одновременно сложноэфирные группировки и метильные группы в кольце, а также для случаев, когда подобные соединения содержат в ароматическом ядре

пиридиновый или фенильный фрагмент, мы определяли константы кислотности.

Определение pK_a 2,6-диалкоксикарбокси-4-нитрозо-3,5-дизамещенных фенолов проводили спектрофотометрическим методом при температуре $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$, в цитратных буферных растворах. Этот метод оказался подходящим для определения pK_a , т.к. спектры перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями и их анионов существенно отличаются (пример рис.6). Аналитическая длина волны для измерений λ_{max} составила 390-400 нм. Именно на этой длине волны наблюдается максимальное поглощение нитрозофенолят-ионов в щелочной среде, в то же время недиссоциированная форма в этой области имеет весьма малый коэффициент молярной экстинкции. Поэтому разность в поглощении для двух форм велика, что создает идеальные условия для определения ионизационного отношения.

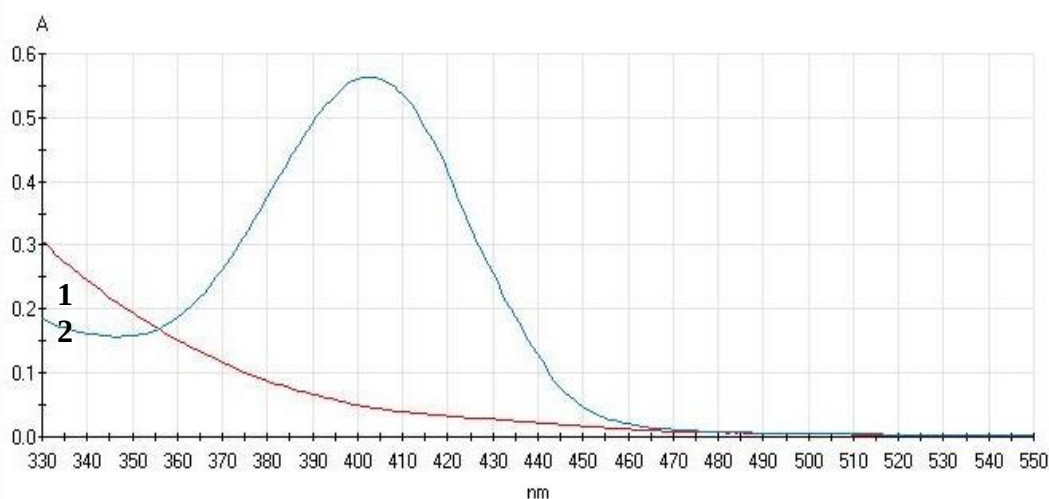


Рисунок 4 – УФ спектры аниона и недиссоциированной формы на примере 2,6-диметилкарбокси-4-нитрозо-3-метил-5-пиридил фенолов в 0,1н HCl(1) и 0,1н KOH(2).

Спектры для остальных эфиров 2,6-диалкоксикарбонил-4-нитрозо-3-метил-5-пиридилфенолов выглядели аналогично.

Полученные данные по значениям ионизационных отношений в зависимости от pH среды для двух из 6 пиридилзамещенных нитрозофенолов приведены на графике (рис. 5).

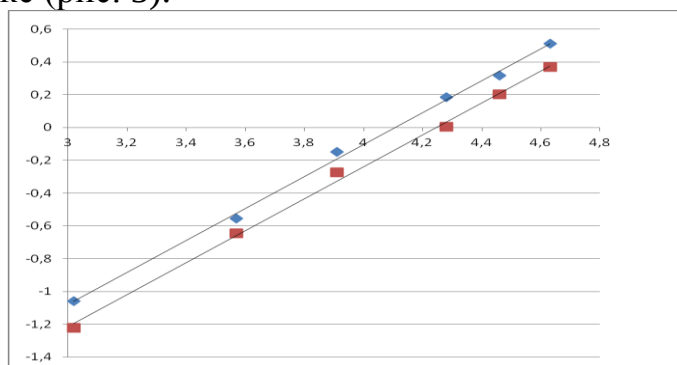


Рисунок 5 – Зависимость $\lg I$ от pH буферного раствора для 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола(1) и ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-нитрозофенола (2).

Исходя из основной зависимости для определения показателя кислотности, следует, что:

$$\lg I = \text{pH} - \text{pKa}$$

С использованием этого уравнения были рассчитаны по 5-7 значений рКа для каждого исследуемого соединения. После усреднения значений констант кислотности и статистической обработки результатов были получены следующие значения рКа (таблица 3), в которую для сравнения включены рКа метил- и фенилзамещенных нитрозофенолов (IIg-IIm):

Таблица 3 – Константы кислотности нитрозофенолов

№	R	Ry	pKa
IIa	CH ₃ -	γ-пиридил	4,10± 0,04
IIb	CH ₂ CH ₃ -	γ-пиридил	4,24± 0,07
IIc	CH ₃ -	β-пиридил	4,42± 0,08
IId	CH ₂ CH ₃ -	β-пиридил	4,62± 0,04
IIe	CH ₃ -	α-пиридил	4,35± 0,06
IIf	CH ₂ CH ₃ -	α-пиридил	4,46± 0,04
IIg	CH ₃ -	Ph-	4,72± 0,03
IIi	CH ₂ CH ₃ -	Ph-	4,75± 0,04
IIk	CH ₃ -	CH ₃ -	5,33± 0,01
IIm	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	5,35± 0,04

Из данных таблицы 3, видно, что для полностью замещенных нитрозофенолов, содержащих пиридинильный фрагмент, значение рКа составляет от 4,10 до 4,62. В то же время для нитрозофенолов без пиридинового заместителя также содержащих этоксикарбонильные и метоксикарбонильные группы, как и нитрозофенолы с пиридиновым фрагментом (таблица 3) значение рКа составляло 5,33-5,35, а с фенильным заместителем в ароматическом ядре нитрозофенола рКа составляло 4,72-4,75.

Из приведенных данных следует, что введение пиридинового остатка в молекулы перзамещенных нитрозофенолов существенно увеличивает кислотность по сравнению с метил- и фенилзамещенными.

Если допустить, что увеличение кислотности связано с индуктивным эффектом пиридинового кольца, то значение рКа должно уменьшаться в ряду от α- к β- и γ-пиридилзамещенным нитрозофенолам, так как индуктивный эффект атома азота затухает с расстоянием. Однако при сравнении кислотности соединений из таблицы 3 видно, что значения кислотности уменьшаются в ряду от γ-пиридилзамещенных нитрозофенолов к α- и β-пиридилзамещенным нитрозофенолам. Такая закономерность, на наш взгляд, говорит о некотором вкладе отрицательного мезомерного эффекта атома азота, который не затухает с расстоянием. Учитывая описанное выше, для того, чтобы мезомерный эффект передавался в нитрозофенольное кольцо по

сопряженной системе π -связей, пиридиновое и бензольное кольца должны в какой-то степени сохранять копланарность взаимного расположения.

О сопряжении пиридинового кольца с нитрозофенольным говорит и батохромный сдвиг максимума поглощения аниона на 10 нм, по сравнению с нитрозофенолами с метильным и на 5 нм с фенильным заместителем.

Для оценки геометрического строения рассматриваемых молекул были проведены квантовохимические вычисления методом стационарной теории функционала плотности (DFT) с использованием обменно-корреляционного функционала BP86, базисного набора атомных орбиталей def2-SVP и полуэмпирического дисперсионного потенциала *Grimme* в программном пакете ORCA.

В результате проведенных вычислений показано (Рисунок 6), что расположение пиридинового и фенольного колец друг относительно друга не является ни копланарным, ни ортогональным. Абсолютное значение торсионного угла θ между ними находится в диапазоне от $47,3^\circ$ до $56,7^\circ$, либо от $125,5^\circ$ до $128,7^\circ$ (Таблица 4), поэтому может наблюдаться некоторое перекрывание сопряженных π -систем.

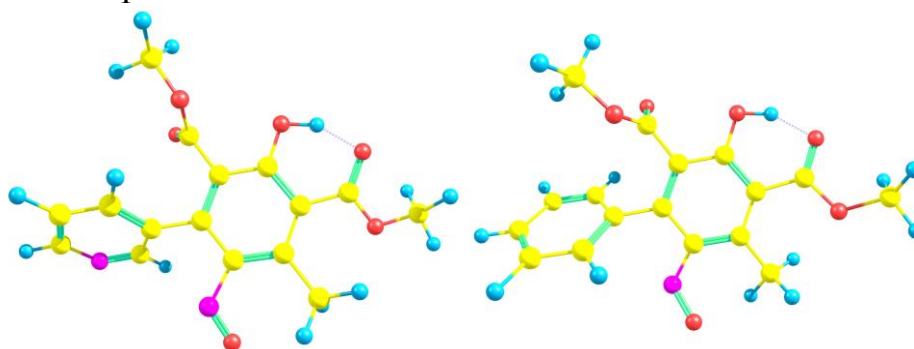


Рисунок 6 – Расчитанные структуры 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5 пиридин-3-ил-4-нитрозофенола и 2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-фенил-4-нитрозофенола.

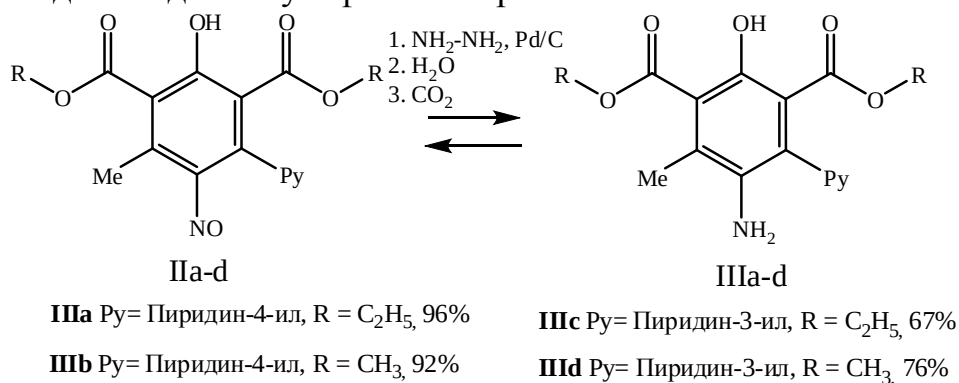
Таблица 4 – Параметры некоторых из рассматриваемых соединений

Соединение	$\theta(\text{C1C2C3C4})$, градусы	$d(\text{O}\cdots\text{H})$, Å	$q(\text{O})$, e	$q(\text{H})$, e
<i>IIa</i>	125,5	1,518	-0,267	0,207
<i>IIc</i>	128,3	1,521	-0,268	0,207
<i>IIf</i>	52,2	1,527	-0,265	0,205
<i>IIf</i>	56,7	1,526	-0,267	0,206

Для всех исследуемых структур наблюдается образование водородной связи между атомом водорода гидроксильной группы и карбонильным атомом кислорода метокси- или этоксикарбонильной группы, находящейся во втором положении фенольного кольца. В целом, расстояние $d(\text{O}\cdots\text{H})$ между данными двумя атомами слабо зависит как от природы углеводородного радикала R, так и от положения атома азота в пиридиновом кольце (табл. 4).

3.3. Каталитическое восстановление перзамещенных нитрофенолов с пиридиновыми заместителями гидразингидратом.

Восстановление проводили в среде абсолютного этилового спирта, гидразингидратом, в присутствии катализатора (Pd/C). Окончание реакции определяли методом ТСХ с УФ-индикатором. Далее отфильтровывали катализатор, после чего добавляли воду и в полученный раствор продували CO₂ до pH, близкого к 7. Выпавший светлый осадок отфильтровывали и сушили над безводным сульфатом натрия.



3.4. Установление строения синтезированных аминифенолов с пиридиновыми заместителями.

Для перзамещенных аминифенолов с пиридиновым заместителем были записаны ЯМР ¹H спектры. В спектрах присутствуют сигналы алифатических протонов метильной группы кольца в области δ 1,8-3,25 м.д. в виде синглета, а также синглет метильных (или триплет и квадруплет в случае этильных заместителей) групп карбоксильного заместителя в области δ 3,0-4,0(0,7-1,5) м.д., сигналы ароматических протонов пиридинового заместителя с хим. сдвигом в области δ 7,5-8,6 м.д., кроме того присутствует синглет соответствующий аминогруппе в области 3.84-4.31 м.д.

В качестве примера, на рисунке 8 представлен ЯМР ¹H спектр 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-4-амино-5-[пиридин-4-ил]фенола.

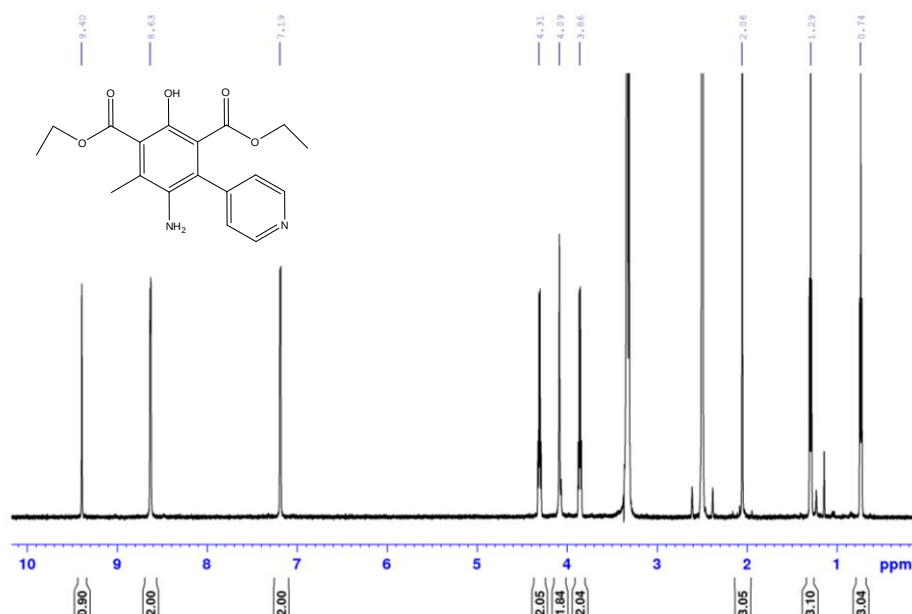


Рисунок 7. - ЯМР ^1H спектр 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-4-амино-5-[пиридин-4-ил]фенола.

В главе 4 представлены данные по изучению биологической активности синтезированных перзамещенных аминифенолов.

С помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), для этих соединений с высокой вероятностью предсказывается целый ряд проявлений биологической активности, например, противосеборейный эффект и возможность применения в качестве фибринолитиков и противоэпидемных средств.

Экспериментальные исследования фунгицидного действия проводили для 2,6-ди(этоксикарбонил)-3-пиридин-4-ил-5-метил-4-аминофенола при концентрациях (0,1; 0,05; 0,025; 0,0125; 0,00625; 0,003125 г/мл) на грибах *Trichoderma Aspirellum*. Было выявлено, что при концентрациях от 0,1 до 0,0125 мг/мл рост грибов полностью прекращается. Но даже при концентрации 0,003125 г/мл наблюдается замедление роста грибов на 10%, что подтвердило наличие фунгицидного эффекта.

Для пиридилзамещенных аминифенолов существенного действия на сердечно-сосудистую систему не выявлено. Однако для 2,6-ди(*n*-хлорфенилкарбамоил)-3,5-диметил-4-аминофенола и 2,6-ди(*n*-толилкарбамоил)-3,5-диметил-4-аминофенола обнаружено значительное антиаритмическое и антигипертензивное действие на животных; совместно с НИОХ СО РАН на эти вещества получен патент РФ.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведена реакция циклоароматизации изонитрозодикетонных, содержащих пиридиновые фрагменты, с эфирами ацетондикарбоновой кислоты, что позволило расширить препаративные возможности реакции и синтезировать ряд новых, ранее неизвестных перзамещенных *пара*- нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями.

Данный метод является удобным способом пиридилирования бензольного кольца в мягких условиях при комнатной температуре.

2. Установлено, что в CDCl_3 полученные перзамещенные *пара*-нитрозофенолы существуют в нитрозоформе, в равновесии димер-мономер, где преобладает димерная форма. Впервые вычислена константа равновесия мономеризации димерной формы.

3. Для полностью замещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями показано наличие равновесия между хиноноксимным и нитрозофенольным таутомерами, положение которого зависит от растворителя: в диметилсульфоксиде присутствует только хиноноксимный таутомер.

4. Впервые получены константы кислотности для *пара*-нитрозофенолов с метильными, фенильными и пиридинными заместителями и показано, что введение пиридинового остатка значительно увеличивает кислотность нитрозофенолов по сравнению с метильным и фенильным заместителями. Квантовохимический расчет позволил оценить степень копланарности нитрозофенольного кольца и пиридинового заместителя.

5. Разработанный метод восстановления нитрозофенолов позволил впервые получить новые перзамещенные аминифенолы с пиридиновыми заместителями.

6. Установлено, что синтезированные перзамещенные аминифенолы с пиридиновыми заместителями обладают полезной фунгицидной активностью по отношению к грибам *Trichoderma Aspirellum*. Ариламидные производные перзамещенных аминифенолов оказывают антиаритмическое и антигипертензивное действие в экспериментах на животных.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Кукушкин, А.А. Кислотность новых перзамещенных *п*-нитрозофенолов [Текст] / А.А. Кукушкин, Д.Г. Слащинин, М.С. Товбис // Журн. орган. химии, 2011.-Т.47, вып. 9.- С. 1406.

2. Кукушкин, А.А. Циклоконденсация гидразина с β -дикетонами, содержащими пиридиновый фрагмент [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, Е.В. Гончаров, Л.А. Гончарова, Г.А. Субоч // Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология, 2012 Т.55, вып.8, С. 124-125.

3. Кукушкин, А.А. Синтез 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3-метил- 4-нитрозо-5-[пиридин-3(4)-ил]фенолятов калия [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, Г.А. Субоч, А.А. Кондрасенко // Журн. орган. химии, 2015.-Т.51, вып. 5.- С. 749-750.

4. Кукушкин, А.А. Получение новых перзамещенных 4-нитрозофенолов с пиридиновым заместителем [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, Г.А. Субоч, Е.В. Кулумаева, А.А. Кондрасенко // Журн. орган. химии, 2016, -Т.52, вып. 8.- С. 1219-1221.

5. Кукушкин, А.А. Спектроскопическое изучение строения, таутомерии и димеризации новых перзамещенных нитрозофенолов с

пиридиновыми заместителями [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, Г.А. Субоч, А.В. Скрипальщикова, А.А. Кондрасенко // Успехи современного естествознания, 2016, вып. 4, С. 32-37.

6. Кукушкин, А.А. Кислотность перзамещенных *пара*-нитрозофенолов, содержащих пиридиновый заместитель [Текст] / А.А. Кукушкин, А.П. Привалихина, Е.В. Роот, Д.Г. Слащинин, Г.А. Субоч, М.С. Товбис // Успехи современного естествознания, 2017, вып. 6, С. 53-61.

7. Пат. № 2593592 Российская Федерация, МПК С 07С 237/44. Применение гексазамещенных *пара*-аминофенолов с ариламидными группами в 2,6-положениях по отношению к гидроксилу в качестве антиаритмических и антигипертензивных средств / Товбис М.С., Толстикова Т.Г., Брызгалов А.О., Роот Е.В., Кукушкин А.А., Субоч Г.А.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Сибирский государственный технологический университет. - №2015126147/04; заявл. 30.06.2015; опубл. 10.08.2016, Бюл. №22. 6с.

8. Кукушкин, А.А. Циклоконденсация изонитрозо- β -дикарбонильных соединений, содержащих γ -пиридиновый фрагмент, с гидразином [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, Е.В. Гончаров, Л.А. Гончарова, Г.А. Субоч // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2009. - Т. 4. - С. 409-411.

9. Кукушкин, А.А. Синтез 4-нитрозопиразолов, содержащих β -пиридиновый фрагмент [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, Е.В. Гончаров // Молодёжь, наука и инновации. Материалы всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Махачкала - 2009. - С. 201-202

10. Кукушкин А.А. Определение кислотности гексазамещенных *пара*-нитрозофенолов [Текст] / А.А. Кукушкин, Д.Г.Слащинин, М.С.Товбис // Материалы XLIX Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс». Химия. Новосибирск. 2011. С. 68.

11. Кукушкин, А.А. Получение новых перзамещенных *пара*-нитрозофенолов, содержащих пиридиновый фрагмент [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». Красноярск. - 2013. - Т. 2. - С. 72-73.

12. Кукушкин, А.А. Циклоконденсация эфиров ацетондикарбоновой кислоты с 3-арилгидразом 2,3,4-пентантриона [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, Е.В. Кулумаева // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2014. - Т. 2. - С. 76-79.

13. Кукушкин, А.А. Синтез β -пиридилзамещенных нитрозофенолов и доказательство их строения [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, А.В. Скрипальщикова // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2014. - Т. 2. - С. 79-81.

14. Кукушкин, А.А. Поиск оптимальных условий синтеза и идентификация пиридилзамещенных *пара*-нитрозофенолов [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, А.В. Скрипальщикова, Е.В. Кулумаева // Materiały X międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Europejska nauka XXI wieka - 2014». Przemysł. Polska. - 2014. – Vol. 29. - P. 89-91.

15. Кукушкин, А.А. Спектральное установление строения пиридилзамещенных нитрозофенолов [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, А.В. Скрипальщикова, Е.В. Кулумаева // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». Красноярск. - 2014. - С. 236-238.

16. Кукушкин, А.А. Циклоконденсация гидразин гидрата с 1-(4-пиридил)-3-фенил-2-(4-нитрофенилазо)-1,2,3-пропантрионом [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, А.В. Скрипальщикова, Е.В. Кулумаева // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2015. - Т. 2. - С. 42-44.

17. Кукушкин, А.А. иклоконденсация пиридилзамещенных 1,3-дикетонов с адамантил гидразином [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, Т.А. Фроленко, Я.А. Матросов, А.Н. Шапкин // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2015. - Т. 2. - С. 49-51.

18. Кукушкин, А.А. Синтез перзамещенных аминофенолов, содержащих пиридиновый фрагмент [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, А.В. Скрипальщикова, Е.В. Кулумаева // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». Красноярск. - 2015. - С. 6-7.

19. Кукушкин, А.А. Получение новых пиридилзамещенных нитрозофенолов в свободном виде [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, А.В. Скрипальщикова, Е.В. Кулумаева // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». Красноярск. - 2015. - С. 7-9.

20. Кукушкин, А.А. О димеризации новых перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновым заместителями [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, А.В. Скрипальщикова, Е.В. Кулумаева // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2016. - Т. 2. - С. 142-145.

21. Кукушкин, А.А. О таутомеризации перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновым фрагментом [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, А.В. Скрипальщикова, Е.В. Кулумаева // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2016. - Т. 2. - С. 145-147.

22. Кукушкин, А.А. Определение константы кислотности, пиридилсодержащих нитрозофенолов спектрофотометрическим методом [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, Н.С. Босая, Ю.А. Заборцева // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». Красноярск. - 2016. - Т. 2 - С. 46-48.

23. Кукушкин, А.А. К вопросу о кислотности перзамещенных гидроксиизофталатов, содержащих пиридиновый фрагмент [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, А.В. Скрипальщикова, Е.В. Кулумаева // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». Красноярск. - 2016. - Т. 2 – С. 30-32.

24. Кукушкин, А.А. Константа кислотности производных салициловой кислоты, содержащих вторую сложноэфирную группу и β -пиридиновый фрагмент [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, А.П. Привалихина, Е.В. Розинко // Всероссийская научно-практическая конференция «Лесной и химический комплексы – проблемы и решения». Красноярск. - 2016. - Т. 2 - С. 32-34.

25. Кукушкин, А.А. Определение констант кислотности перзамещенных нитрозофенолов с пиридиновыми заместителями [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот // Материалы XVIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых ХИМИЯ И ХИМИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ В XXI ВЕКЕ ХХТ-2017 Томск. - 2017. - С. 146-147.

26. Кукушкин, А.А. Синтез пара-аминофенолов, содержащих альфа-пиридиновый фрагмент [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, Ю.А. Заборцева, Г.А. Субоч // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2017. - Т. 2. - С. 45-47.

27. Кукушкин, А.А. Восстановление нитрозофенолов, содержащих гамма-пиридиновый фрагмент, дитионитом натрия. [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, А.Д. Раджабов, Г.А. Субоч // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2017. - Т. 2. - С. 47-49.

28. Кукушкин, А.А. Получение перзамещенных аминофенолов с бета-пиридиновым фрагментом. [Текст] / А.А. Кукушкин, Е.В. Роот, М.С. Товбис, Н.С. Босая, Г.А. Субоч // Всероссийская научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки». Красноярск. - 2017. - Т. 2. - С. 50-52.

29. Кукушкин А.А., Бондарь П.Н., Любяшкин А.В., Товбис М.С. Фунгицидная активность полностью замещенных аминофенолов с γ -пиридиновым заместителем// Science, society, progress: Proceedings of articles the international scientific conference. Czech Republic, Karlovy Vary - Russia, Moscow, 2017. - С 19-24.