

На правах рукописи



КАЛИТА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

**СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ
АЛКЕНИЛЬНЫХ И ПРОПАРГИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
2-ПИРИДОНОВ, 2-ПИРИДИНТИОНОВ И 2-АМИНОПИРИДИНА**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Иваново – 2020

Работа выполнена на кафедре «Теоретическая и прикладная химия»
(ранее Органическая химия) федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Южно-Уральский государственный университет
(национальный исследовательский университет)»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Ким Дмитрий Гымнанович

Официальные оппоненты: **Кофанов Евгений Романович**
доктор химических наук, профессор, профессор
кафедры органической и аналитической химии
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
технический университет»

Кустова Татьяна Петровна
доктор химических наук, профессор, директор
Института математики, информационных технологий
и естественных наук, заведующий кафедрой
фундаментальной и прикладной химии
ФГБОУ ВО «Ивановский государственный
университет»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»,
г. Пермь

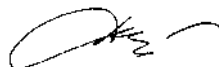
Защита состоится «23» ноября 2020 г. в 10:00 на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 212.063.07 при ФГБОУ ВО «ИГХТУ» по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 7, ауд. Г 205.

С диссертацией можно ознакомиться в информационном центре ФГБОУ ВО «ИГХТУ» по адресу: 153000, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 10, и на сайте университета <http://www.isuct.ru> по ссылке https://www.isuct.ru/sites/default/files/department/ighu/dissertacionnye-sovety/files/kalita_elena_vladimirovna-25032020/dissertaciya_kalita_ev.pdf.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 153000, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 7, Ученый совет. E-mail: dissovet@isuct.ru. Тел., факс: +7 (4932) 325-433.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь совета Д 212.063.07



Елена Адольфовна Данилова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Производные пиридина в виде различных модифицированных составляющих присутствуют в живых системах, и могут быть использованы для лечения самых разнообразных болезней в качестве лекарственных средств, таких как, например, изониазид, фтивазид, ниаламид, промедол и др. Витамин В₃ (РР) – 3-пиридинкарбоновая (никотиновая) кислота участвует во многих окислительно-восстановительных реакциях, образовании ферментов и обмене липидов и углеводов в живых клетках. Некоторые синтезированные производные 2-пиридона, к примеру, лекарственные препараты милринон и амринон применяются в качестве кардиотонического средства. Соединения на основе 1-гидрокси-2-пиридонов используются для лечения лейкозов, кожных грибковых и бактериальных инфекций. Среди лекарственных препаратов на основе 2-аминопиридина наиболее известны пироксикам, теноксикам, сульфасалазин, обладающие противовоспалительной активностью, делабирдин (рескриптор), использующийся как анти-ВИЧ препарат, нифепидин и амплодипин, применяемые для лечения стенокардии, сульфапиридин – в качестве антибактериального и трипеленамин в качестве антигистаминного препарата, а также пинацидил – препарат для лечения гипертонической болезни.

Среди производных пиридина его конденсированные аналоги с точки зрения биологической активности представляют больший интерес, чем соответствующие моноциклические соединения. Решающую роль при этом играет возникновение качественно новых свойств аннелированной молекулы, увеличение возможности варьирования фармакофорных групп в различных положениях, а также способность взаимодействовать с более широким кругом рецепторов. Следует отметить, что электрофильная гетероциклизация непредельных производных 2-пиридонов, 2-пиридинтионов и 2-аминопиридина под действием галогенов является эффективным способом получения новых оксазоло-, тиазоло- и имидазопиридиниевых систем с галогенметильными группами.

В то же время, анализ научной литературы показал, что синтез конденсированных тиазоло(оксазоло)[3,2-*a*]пиридиниевых, имидазо[1,2-*a*]пиридиниевых и пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиниевых(тиазиниевых) систем методом внутримолекулярной электрофильной гетероциклизации под действием галогенов систематически не изучен, а известные методы получения некоторых систем не всегда рациональны. Поэтому, синтез новых веществ подобной структуры путем галогенциклизации **является актуальной задачей.**

Целью работы является разработка эффективных методов синтеза оксазоло(тиазоло)[3,2-*a*]пиридиниевых, пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиниевых(тиазиниевых) и имидазо[1,2-*a*]пиридиниевых систем на основе галогенциклизации алкенильных и пропаргильных производных 2-пиридонов, 2-пиридинтионов и 2-аминопиридина.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие **задачи**:

1. Синтезировать алкенильные и пропаргильные производные 2-пиридона, 2-пиридинтиона и их замещенных, а также 2-аминопиридина;
2. Путем внутримолекулярной электрофильной циклизации получить на основе синтезированных *N*-, *O*- и *S*-алкенильных и пропаргильных производных пиридинов конденсированные системы 2,3-дигидро[1,3]оксазоло(тиазоло)[3,2-*a*]пиридиния, 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,3-*b*][1,3]оксазиния(тиазиния), и 2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния.
3. Исследовать строение синтезированных соединений методами: хроматомасс-спектрометрии, ЯМР ¹H и ¹³C, двумерного ЯМР и рентгеноструктурного анализа.

Научная новизна.

Впервые синтезированы 1-(2-бромаллил)(пренил,(бут-3-енил))-2-пиридоны, 1-металлил((2-бромаллил),пренил,циннамил,пропаргил,(бут-3-енил))-5-нитро-2-пиридоны, 1-аллил(металлил,(2-бромаллил),пренил,циннамил,пропаргил,(бут-3-енил))-4,6-диметил-3-

циано-2-пиридоны, 4,6-диметил-3-циано-2-аллил(металлил)оксипиридины, 2-(2-бромаллил)-сульфанилпиридин, 4,6-диметил-3-циано-2-металлил((2-бромаллил),пренил,циннамил,(бут-3-енил))сульфанилпиридины, 2-аллил(металлил,(2-бромаллил),пренил,циннамил,пропаргил,(бут-3-енил))сульфанилникотиновые кислоты, аллил(металлил,пропаргил)-2-аллил(металлил,пропаргил)сульфанилникотинаты, галогениды 2-амино-1-металлил(2-бромаллил),-пренил,циннамил,(бут-3-енил))пиридиния, дибромид 1,1'-(дибут-2-енил)бис(2-аминопиридиния) и 1-металлил-2-аминопиридин, состав и строение которых изучено методами ХМС и ЯМР ^1H .

Установлено, что алкилирование 4,6-диметил-3-циано-2-пиридона металлилхлоридом в системе K_2CO_3 -DMFA протекает с преобладанием *O*-металлильного производного, в отличие от алкилирования 2-пиридона и 5-нитро-2-пиридона, где преобладающим продуктом является *N*-изомер.

Найдено, что 2-пропаргилсульфанилникотиновая кислота при комнатной температуре подвергается внутримолекулярной циклизации и прототропной изомеризации с образованием 3-метил-5*H*-[1,4]оксатиепино[5,6-*b*]пиридин-5-она, что подтверждено методом ЯМР ^1H и ^{13}C .

Показано, что бромид 2-амино-1-(2-бромаллил)пиридиния реагирует с метилатом натрия в метаноле с образованием продукта внутримолекулярной циклизации – 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина.

Разработаны эффективные методы селективного синтеза производных [1,3]оксазоло(тиазоло)[3,2-*a*]пиридиниевых, пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиниевых(тиазиниевых) и имдазо[1,2-*a*]пиридиниевых систем с узловым атомом азота на основе электрофильной внутримолекулярной гетероциклизации *N*-, *O*- и *S*- аллил(металлил,(2-бромаллил),пренил,циннамил,пропаргил,бутенил)производных 2-пиридонов, 2-пиридинтионов и 2-аминопиридина. Строение систем доказано методами ЯМР ^1H , ^{13}C двумерного ЯМР HMBC ^1H - ^{15}N , HMBC ^1H - ^{13}C , HSQC ^1H - ^{13}C , NOESY ^1H - ^1H и рентгеноструктурного анализа.

Установлено, что взаимодействие 1-пренил-5-нитро-2-пиридона с иодом не останавливается на стадии галогенциклизации с образованием трииодида 2,2-диметил-3-иод-7-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиния, а идет дальнейшее восстановление с образованием трииодида 2,2-диметил-7-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиния.

При взаимодействии аллил-2-аллилсульфанилникотината и металлил-2-металлилсульфанилникотината с иодом протекает гетероциклизация по *S*-пропаргильной группе, а с пропаргил-2-пропаргилсульфанилникотинатом – гетероциклизация по *S*-пропаргильной группе и присоединение иода по тройной связи *O*-пропаргильной группы.

Практическая значимость. Получен ряд новых галогензамещенных производных 2,3-дигидро[1,3]оксазоло(тиазоло)[3,2-*a*]пиридиниевых, 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиниевых(тиазиниевых) и 2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиниевых систем – перспективных лекарственных платформ.

Данные о путях фрагментации в масс-спектрах широкого ряда *N*-, *O*- и *S*-производных 2-пиридонов, 2-пиридинтионов и 2-аминопиридина, полученные в результате работы, имеют большую практическую значимость для использования в исследовании строения новых алкильных производных азинов.

Для некоторых впервые синтезированных систем 2,3-дигидро[1,3]оксазоло(тиазоло)-[3,2-*a*]пиридиния и 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиния получены положительные результаты испытаний на микробиологическую активность в отношении *Staphylococcus Aureus*, *Escherichia Coli*, *Candida Albicans* и *Aspergillus Niger*, что показывает перспективы дальнейших исследований в направлении использования в качестве бактерицидных и фунгицидных препаратов.

Положения, выносимые на защиту: Алкилирование 2-пиридона, 5-нитро-2-пиридона, 4,6-диметил-3-циано-2-пиридона, 2-пиридинтиона, 4,6-диметил-3-циано-2-пиридинтиона, 2-меркаптоникотиновой кислоты и 2-аминопиридина.

Синтез 2,3-дигидро[1,3]оксазоло(тиазоло)[3,2-*a*]пиридиниевых, 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиниевых(тиазиниевых), и 2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиниевых систем гетероциклизацией *N*-, *O*- и *S*-алкенильных и пропаргильных производных 2-пиридонов, 2-пиридинтионов и 2-аминопиридина под действием галогенов.

Доказательство строения синтезированных соединений методами хроматомасс-спектрометрии, ЯМР ¹H, ¹³C, двумерного ЯМР и РСА.

Личный вклад. Автором выполнена экспериментальная часть работы по синтезу и хромато-масс-спектрометрическому исследованию соединений, обзор литературы по теме диссертации, анализ данных физико-химических испытаний, систематизация полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и тезисов докладов.

Апробация работы. Основные результаты проделанной работы представлены на всероссийских и международных конференциях: «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (2016, 2018, 2019 гг); «XX и XXI Менделеевский съезд по общей прикладной химии» (2016, 2019 гг), «Актуальные проблемы органической химии» (2015, 2018 гг), «Пчелка» (2017 г), «МОБИ-Хим» (2013, 2015, 2019 гг), «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи» (2014 г), «Chemistry of nitrogen containing heterocycles CNCH» (2012 г), «Успехи синтеза и комплексообразования» (2012 г), «Органический синтез: химия и технология» (2012 г).

Часть работы выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках выполнения государственного задания № 4.9665.2017/8.9 и Правительства РФ (Постановление №211 от 16.03.2013 г.), соглашение № 02.А03.21.0011.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий (ВАК), 7 из которых в журналах, входящих в библиографическую и реферативную базу данных Scopus и Web of Science, 14 тезисов докладов в сборниках трудов конференций всероссийского и международного уровней. Также по материалам диссертации получен Патент РФ № 2717943 от 27.03.2020 г, (заявка № 2019128323 от 09.09.2019 г).

Структура и объём диссертации. Работа изложена на 194 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и заключения. Работа содержит 28 рисунков, 147 схем, 29 таблиц, 331 ссылку на литературные источники отечественных и зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** дано обоснование актуальности работы, сформулированы ее цель и задачи, отмечена научная новизна и практическая значимость исследования.

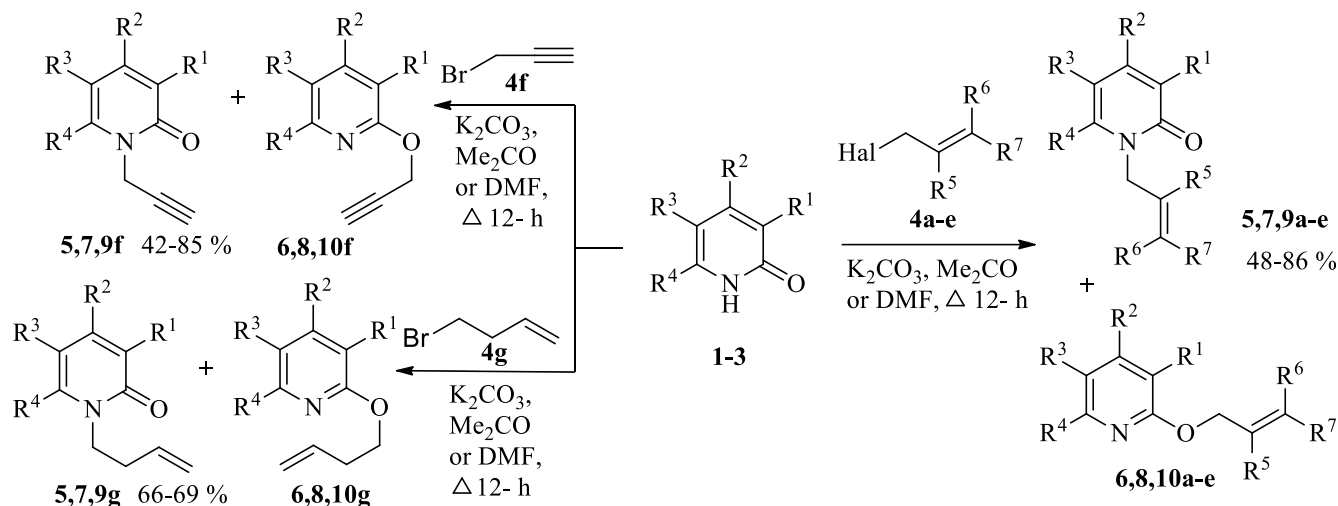
В **литературном обзоре** проанализированы отечественные и зарубежные работы по алкилированию 2-пиридонов, 2-пиридинтионов и 2-аминопиридина в различных условиях. Рассмотрены методы синтеза систем [1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиния, [1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния и 1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния. Однако на момент постановки настоящей работы были найдены лишь разрозненные примеры алкилирования пиридинов галогеналкенами(алкинами), а синтез конденсированных [1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиниевых, [1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиниевых и 1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиниевых систем на основе *N*-, *O*-, *S*-алкенильных и пропаргильных производных пиридинов методом внутримолекулярной электрофильной гетероциклизации под действием галогенов практически не был изучен.

В **экспериментальной части** приведено подробное описание методик синтеза и спектральных характеристик целевых соединений, обсуждаемых в работе. Приведены условия инструментальных методов анализа полученных органических соединений.

Результаты и их обсуждение.

1. Синтез алкенильных и пропаргильных производных 2-пиридонов

Впервые осуществлено алкилирование 2-пиридонов, 5-нитро-2-пиридонов, 4,6-диметил-3-циано-2-пиридонов **1-3** 3-бромпропеном (аллилбромидом) (**4a**), 2-метил-3-хлорпропеном (металлилхлоридом) (**4b**), 2,3-дибромпропеном (**4c**), 1-бром-3-метил-2-бутеном (пренилбромидом) (**4d**), 1-хлор-3-фенил-2-пропеном (*транс*-циннамилхлоридом) (**4e**), 3-бромпропином (пропаргилбромидом) (**4f**) и 4-бромбутеном (**4g**) в системах K₂CO₃-ацетон и K₂CO₃-ДМФА. Найдено, что реакция протекает с образованием смеси неизвестных ранее *N*-алкенил(пропаргил)производных 2-пиридонов (**5,7,9a-g**) и *O*-алкенил(пропаргил)производных 2-пиридонов (**6,8,10a-g**), при этом, преобладающими продуктами в большинстве случаев являются *N*-изомеры.



Hal = Br, Cl; **1,5,6**: R¹ = R² = R³ = R⁴ = H; **2,7,8**: R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = NO₂; **3,9,10** R¹ = CN, R² = R³ = CH₃, R⁴ = H;
a: R⁵ = R⁶ = R⁷ = H; **b**: R⁵ = CH₃, R⁶ = R⁷ = H; **c**: R⁵ = Br, R⁶ = R⁷ = H; **d**: R⁵ = H, R⁶ = R⁷ = CH₃; **e**: R⁵ = R⁶ = H, R⁷ = Ph

N-Изомеры могут быть отделены обработкой смеси гексаном, при этом *O*-изомеры **6,8,10a-g**, в отличие от *N*-изомеров **5,7,9a-g**, легко растворяются в гексане. Соотношение *N*- и *O*-алкенильных-(пропаргильных) производных 2-пиридонов и 5-нитро-2-пиридонов составляет ~ 20:1, а в случае с 3-циано-4,6-диметил-2-пиридоном составляет ~ 3:1. Однако, алкилирование цианопиридонов **3** металлилхлоридом **4b** приводит к образованию в основном *O*-изомера **10b** и минорной части *N*-изомера **9b**. Увеличение содержания продукта *O*-алкилирования 3-циано-4,6-диметил-2-пиридонов связано со стерическими факторами метильной группы в положении 6. Строение 1-аллил-4,6-диметил-3-циано-2-пиридонов (**9a**) установлено методом РСА (рисунок 1).

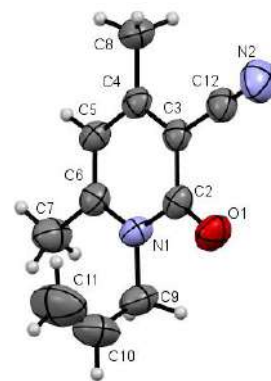
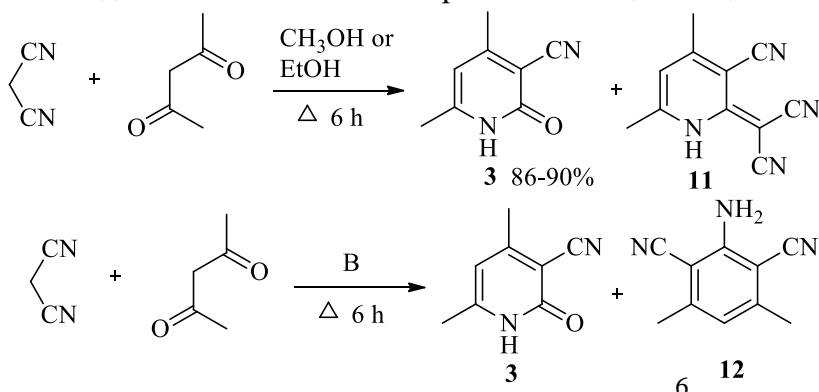
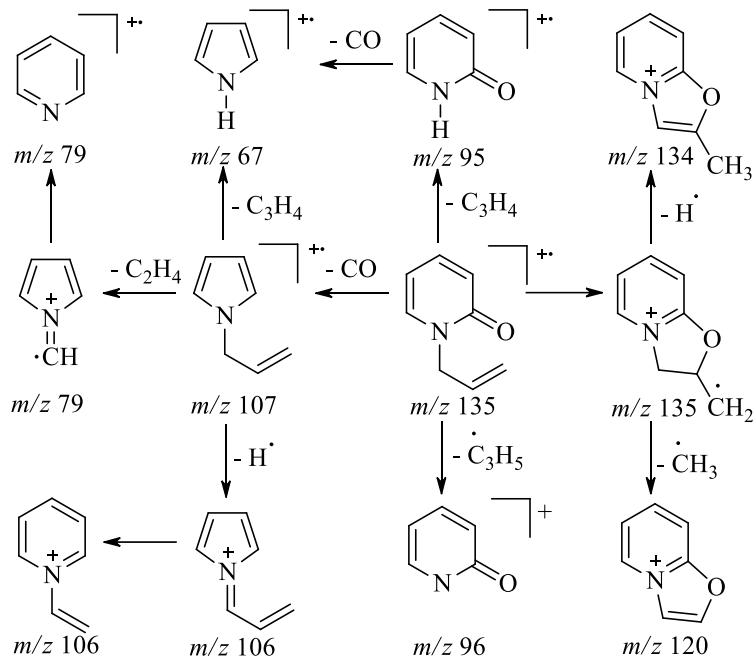


Рисунок 1. Общий вид молекулы **9a** по данным РСА.

Нами неожиданно 4,6-диметил-3-циано-2-пиридон (пиридон Гуарески) **3** получен взаимодействием малонитрила и ацетилацетона в отсутствие основания при перемешивании и нагревании в спиртах. Наряду с пиридоном **3** в следовых количествах образуется 2-(3-циано-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-илиден)малонитрил (**11**). В присутствии основания реакция протекает с образованием смеси пиридонов **3** и 2,6-дициано-3,5-диметиланилина (**12**).



В масс-спектрах соединений **5-10a,b,d-g** наблюдается пик молекулярного иона $[M]^{++}$ и $[M-H]^+$ иона. Фрагментация соответствующих *N*- и *O*-алкенильных и пропаргильных производных 2-пиридонов близко совпадает.

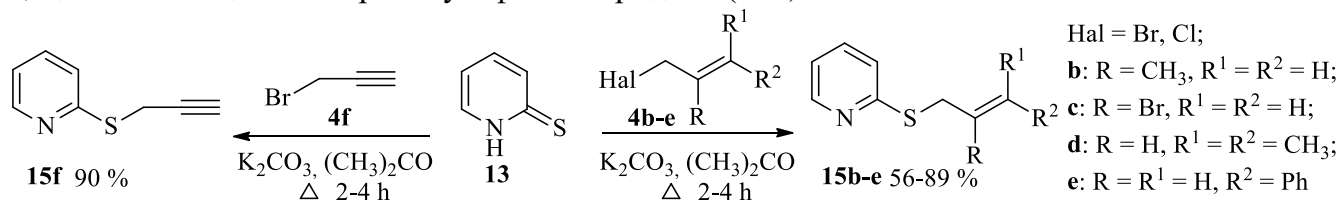


При фрагментации молекулярного иона $[M]^{++}$ 1-аллил-2-пиридона **5a** происходит элиминирование H и CH_3 радикалов с образованием ароматических [1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиниевых систем (m/z 134 и m/z 120). Также происходит элиминирование молекулы CO с образованием катион-радикала *N*-аллилпиррола (m/z 107), элиминирование аллена с образованием катион-радикала 2-пиридона (m/z 95). В свою очередь катион-радикал *N*-аллилпиррола распадается с образованием катион-радикалов пиридина (m/z 79) и пиррола (m/z 67).

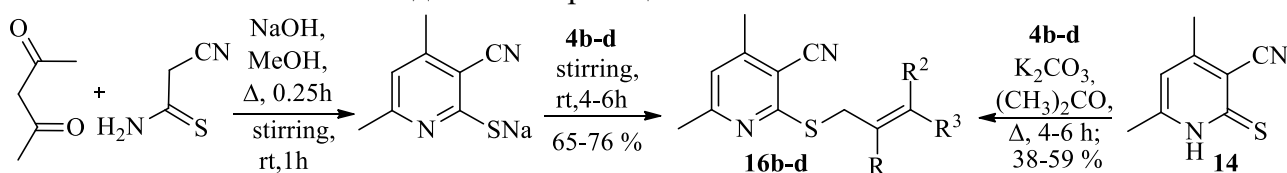
В масс-спектрах 2-бром-аллильных производных пиридинов **5-10c** отсутствует пик молекулярного иона $[M]^{++}$, а пик иона $[M-Br]^+$ является максимальным, что обусловлено образованием ароматической [1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиниевой системы. К такой же системе приводит выброс метильного радикала, что и обуславливает максимальную интенсивность пика иона $[M-CH_3]^+$ для метиллильных производных пиридинов **5-10b**.

2. Синтез алкенильных и пропаргильных производных 2-пиридинтионов

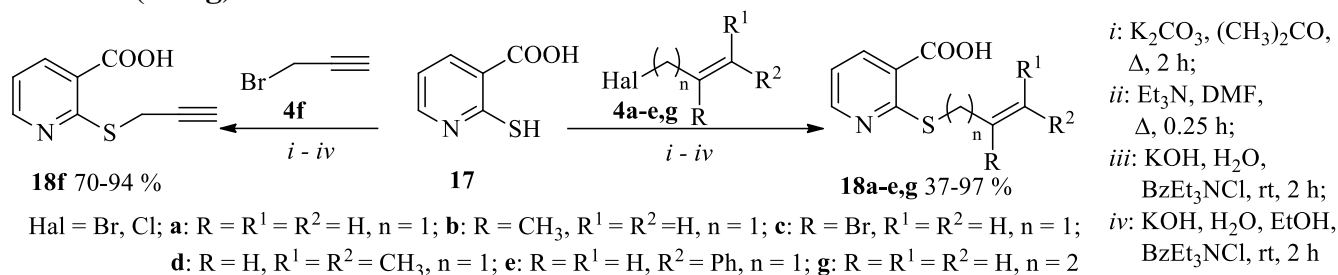
С целью синтеза новых алкенильных и пропаргильных производных 2-пиридинтиона осуществлено взаимодействие 2-пиридинтиона (**13**) и 4,6-диметил-3-циано-2-пиридинтиона (**14**) с алкенил(пропаргил)галогенидами **4b-f** в системе K_2CO_3 -ацетон. Установлено, что во всех случаях реакция протекает региоселективно с образованием сульфидов **15b-f**, **16b-d**: 2-металлилсульфанилпиридина (**15b**), 2-(2-бромаллил)сульфанилпиридина (**15c**), 2-пренилсульфанилпиридина (**15d**), *транс*-2-циннамилсульфанилпиридина (**15e**), 2-пропаргилсульфанилпиридина (**15f**), а также 4,6-диметил-3-циано-2-металлилсульфанилпиридина (**16b**), 4,6-диметил-3-циано-2-(2-бромаллил)сульфанилпиридина (**16c**), и 4,6-диметил-3-циано-2-пренилсульфанилпиридина (**16d**).



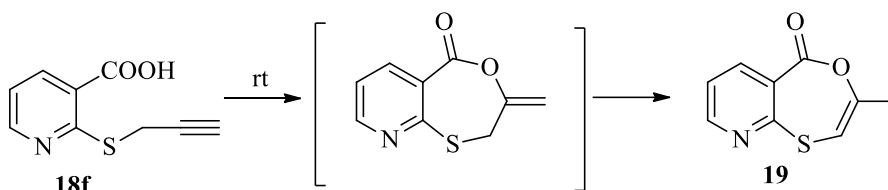
Нами разработан одnoreакторный (one-pot) синтез сульфидов **16b-d**. Сущность метода заключается во взаимодействии цианотиоацетамида с ацетилацетоном в присутствии NaOH, (образование натриевой соли 4,6-диметил-3-циано-2-пиридинтиона) и последующим добавлением алкенилгалогенидов **4b-d** к реакционной смеси.



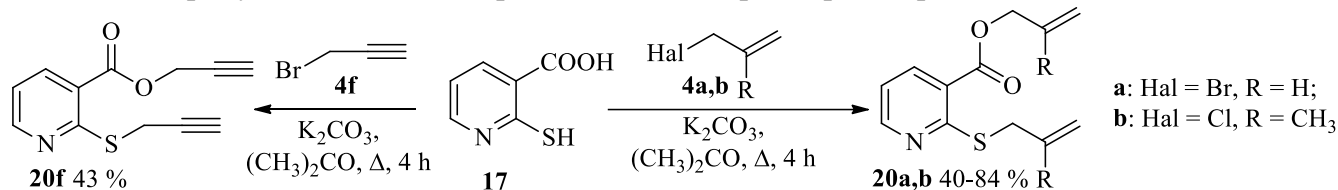
Нами впервые изучено алкилирование 2-меркаптотоникотиновой кислоты (**17**) алкенил(пропаргил)галогенидами **4a-g** в системах K_2CO_3 -ацетон, триэтиламин-ДМФА, $KOH-H_2O$ -ТЭБАХ и $KOH-H_2O$ -этанол-ТЭБАХ. При эквимольном соотношении реагентов образуются продукты моноалкилирования, 2-алкенил(пропаргил)сульфанилникотиновые кислоты (**18a-g**).



Нами обнаружено, что при продолжительном хранении (~ 1 мес) пропаргилсульфид **18f** подвергается внутримолекулярной циклизации и прототропной изомеризации с образованием 3-метил-5H-[1,4]оксатиепино[5,6-b]пиридин-5-она (**19**), что подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C. В спектре ЯМР ¹H имеются трехпротонный синглет CH_3 -группы при 2.72 м.д. и однопротонный синглет SCH= группы при 8.18 м.д.



При алкилировании кислоты **17** двукратным избытком алкилирующего агента **4a,b,f** основными продуктами являются продукты диалкилирования – аллил-2-аллилсульфанилникотинат (**20a**), металлil-2-металлилсульфанилникотинат (**20b**) и пропаргил-2-пропаргилсульфанилникотинат (**20f**). Продукты диалкилирования **20a,b,f**, в отличие от продуктов моноалкилирования **18a-g** хорошо растворимы в ацетоне.



В масс-спектрах исследуемых сульфидов **15b-f**; **16b-d**; **18a-g** и **20a,b,f**, за исключением 4,6-диметил-3-циано-2-(2-бромаллилсульфанил)пиридина **16c**, присутствуют пик молекулярных ионов с интенсивностью от 3 % до 100 % и осколочных ионов, соответствующих образованию ион-радикала 2-сульфанилпиридина (m/z 111), 2-пиридилкатиона (m/z 78). Наличие сигналов ионов $[M-CH_3]^+$, $[M-SH]^+$ и $[M-CH_3SH]^+$ в масс-спектрах связано с образованием пирролопиридиновых, тиазолопиридиновых и тиазинопиридиновых систем.

3. Синтез галогенидов 1-алкенил(пропаргил)-2-аминопиридиния и 1-аллил(металлил)-2-иминопиридинов

Алкилирование 2-аминопиридина (**21**) алкенил(пропаргил)галогенидами **4a-g** в ацетоне в отсутствие основания протекает по эндоциклическому атому азота с образованием кристаллических галогенидов 1-алкенил(пропаргил)-2-аминопиридиния (**22a-g**). В случае с 4-бром(бут-2-ен)илбромидом (**4i**) образуется продукт сшивки - дибромид 1,1'-(дибут-2-ен)илбис(2-аминопиридиния) (**23**), который выпадает из раствора.

Структуры бромида 1-аллил-2-аминопиридиния (**22a**), хлорида 2-амино-1-металлилпиридиния (**22b**), бромида 2-амино-1-(2-бромаллил)пиридиния (**22c**) и бромида 2-амино-1-пропаргилпиридиния (**22f**) установлены методом РСА (рисунки 2-5).

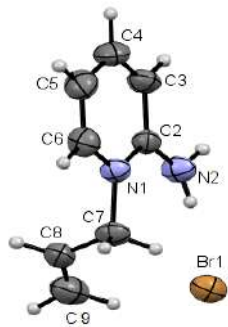
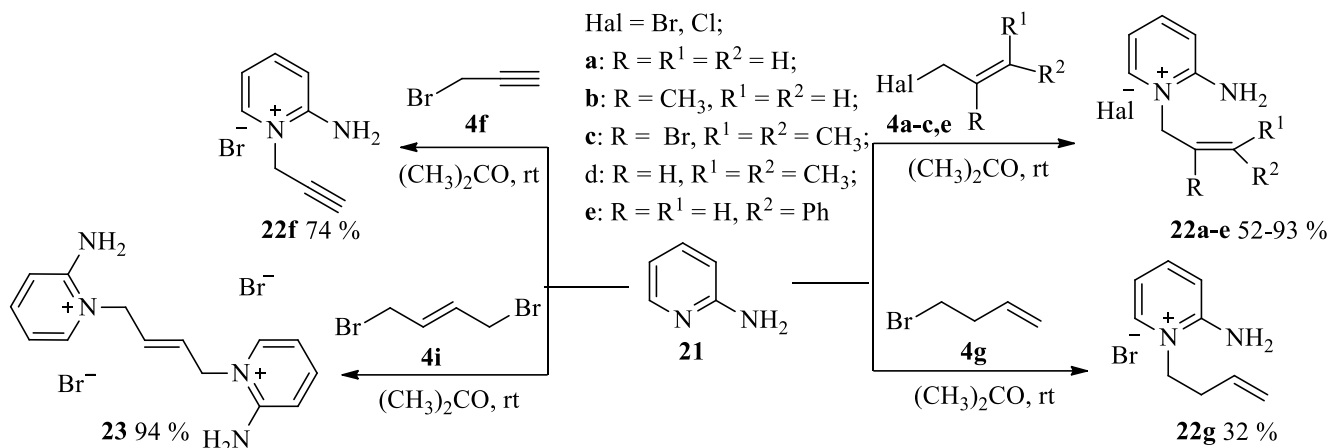


Рисунок 2. Общий вид молекулы **22a** по данным PCA

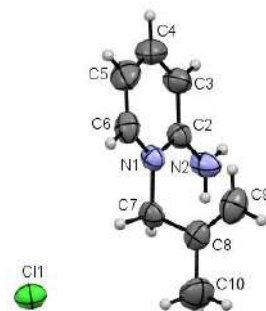


Рисунок 3. Общий вид молекулы **22b** по данным PCA

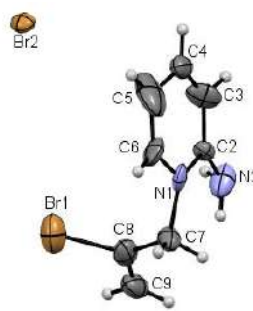


Рисунок 4. Общий вид молекулы **22c** по данным PCA

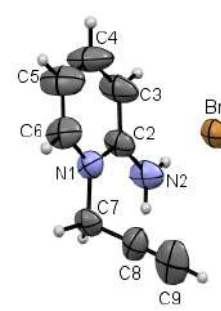
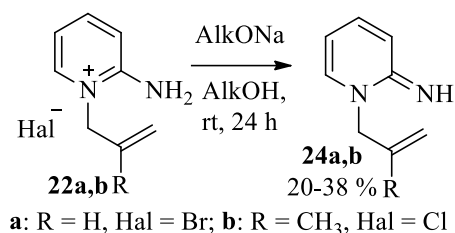
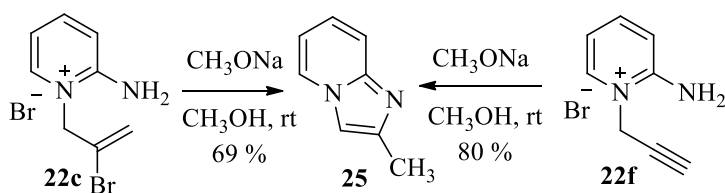


Рисунок 5. Общий вид молекулы **22f** по данным PCA

Галогениды **22a,b** при взаимодействии с алкоголями натрия в спиртах образуют 1-аллил(металлил)-2-иминопириды (**24a,b**). При исследовании галогенидов **22a-g** методом масс-спектрометрии путем прямого ввода образца в ионный источник (T=350 °C) наблюдается отщепление молекулы галогенводорода с образованием соответствующих иминов **24a-g**.

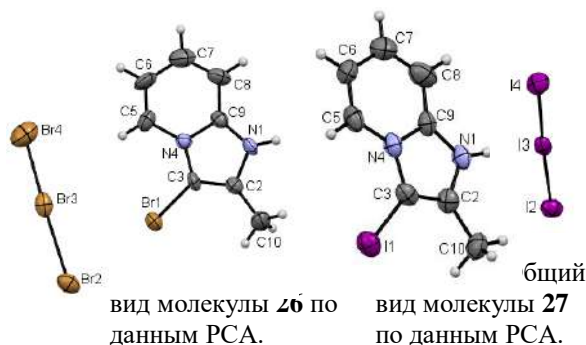
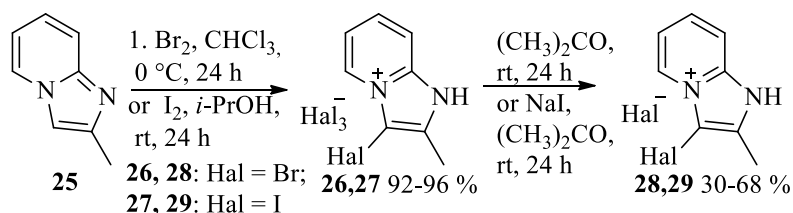


Нами впервые обнаружено, что бромиды 2-амино-1-(2-бромаллил)-пиридиния **22c** и 2-амино-1-пропаргилпиридиния **22f** при стоянии в растворе спирта и алкогелята натрия подвергаются внутримолекулярной



циклизации с образованием 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина (**25**), что подтверждено методом ЯМР ¹H и ¹³C.

Установлено, что 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин **25** реагирует с бромом и иодом с образованием неизвестных ранее тригалогенидов 3-галоген-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (**26, 27**), структура которых установлена методом PCA (рисунки 6, 7).



При взаимодействии трибромида **26** с ацетоном и трииодида **27** с иодидом натрия в ацетоне образуются галогениды (**28, 29**).

4. Гетероциклизация *N*- и *O*-производных 2-пиридонов под действием Br₂ и I₂

О взаимодействии *N*-аллильных производных 2-пиридонов с галогенами в литературе имеются лишь ограниченные сведения. Нами впервые изучены реакции *N*-аллильных **5,7,9a** и металильных **5,7,9b** производных 2-пиридонов с галогенами. Установлено, что реакция протекает по схеме реакции галогенциклизации с аннелированием пятичленного цикла и образованием галогенидов 2-галогенметил-2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиния (**30-35a,b**). Триодид 2-иодметил-2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиния (**31a**) синтезирован также методом окислительной иодциклизации 1-аллил-2-пиридона (**5a**), при растворении его в избытке HI (57 %), и добавлении по каплям H₂O₂ (30 %).

Нами впервые осуществлена иодциклизация 1-аллил-4,6-диметил-3-циано-2-пиридона (**9a**) трехкратным избытком иода в ацетоне. В результате реакции получен комплекс триодида 2-иодметил-5,7-диметил-8-циано-2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиния с иодом (**35a**), строение которого установлено методом РСА (рисунок 8). Следует отметить, что использование ацетона в качестве растворителя в реакциях иодирования очень удобно, т.к. в нем хорошо растворяются исходные соединения и иод, а для выделения триодидов достаточно переосаждения диэтиловым эфиром.

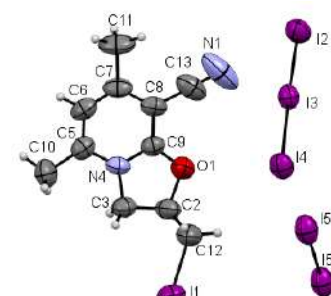
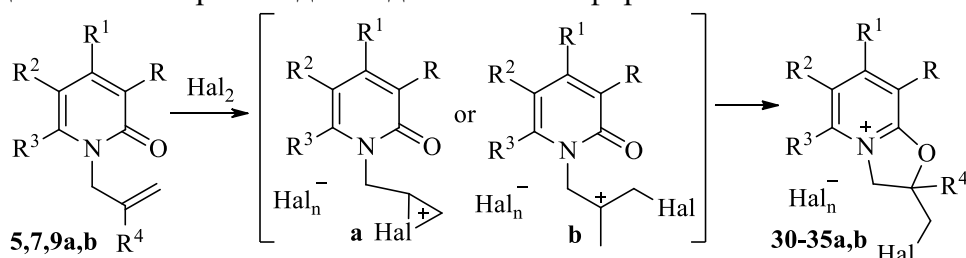
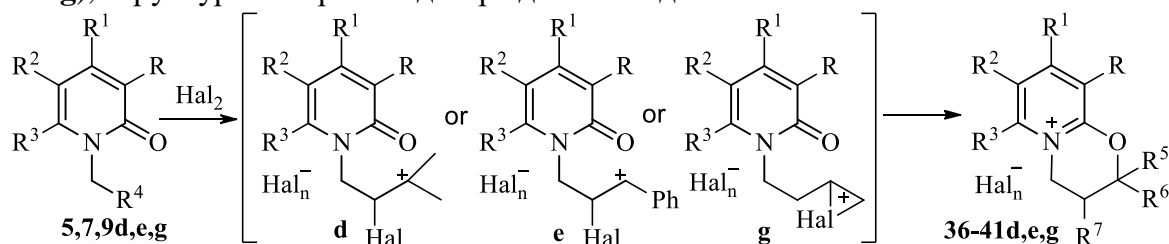


Рисунок 8. Общий вид молекулы **29a** по данным РСА

5, 30, 31: R = R¹ = R² = R³ = H; **7, 32, 33:** R = R¹ = R³ = H, R² = NO₂; **9, 34, 35:** R = CN, R¹ = R³ = CH₃, R² = H. **a:** R⁴ = H; **b:** R⁴ = CH₃; **30, 32, 34:** Hal = Br, n = 1;

31, 33, 35: Hal = I, n = 3

Взаимодействие *N*-пренильных, циннамилных и бутенильных производных 2-пиридонов **5,7,9d,e,g** с галогенами протекает с аннелированием шестичленного цикла с образованием неизвестных ранее галогенидов 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиния (**36-41g**), структура которых подтверждена методами ЯМР ¹H и ¹³C.

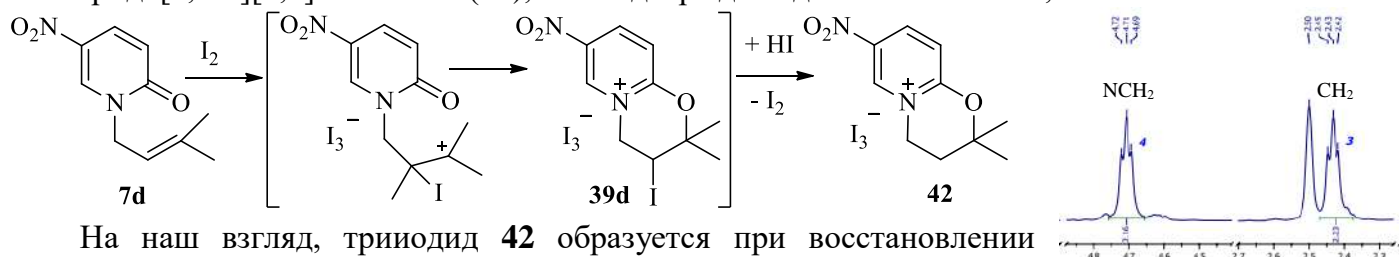


5,36,37: R = R¹ = R² = R³ = H; **7,38,39:** R = R¹ = R³ = H, R² = NO₂; **9,40,41** R = CN, R¹ = R³ = CH₃, R² = H.

5,7,9d: R⁴ = CH=C(CH₃)₂; **5,7,9e:** R⁴ = CH=CH-Ph; **5,7,9g:** R⁴ = CH₂-CH=CH₂; **36-41d:** R⁵ = R⁶ = CH₃, R⁷ = Hal;

36-41e: R⁵ = H, R⁶ = Ph, R⁷ = Hal; **36-41g:** R⁵ = R⁷ = H, R⁶ = CH₂Hal; **36,38,40** Hal = Br, n = 1; **37,39,41** Hal = I, n = 3

Неожиданно для нас, при взаимодействии 1-пренил-5-нитро-2-пиридона **7d** с иодом, вместо ожидаемого триодида **39d** был получен триодид 2,2-диметил-7-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиния (**42**), что подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹³C и 2D.



На наш взгляд, триодид **42** образуется при восстановлении триодида **39d** иодоводородом, источником которого на наш взгляд может служить продукт присоединения иода – 1-(2,3-диод-3-метилбутил)-5-нитро-2-

пиридон. В спектре ЯМР ^1H трииодида **42** наблюдаются двухпротонный триплет NCH_2 -группы при 4.69 м.д. и двухпротонный мультиплет метиленовой группы при 2.40 м.д.

Трииодид **31a** получен ранее моим руководителем, но структура его подтверждена лишь методом ЯМР ^1H с рабочей частотой прибора 80 МГц. Нам не удалось получить монокристаллы трииодида **31a** пригодные для РСА, поэтому мы решили заменить трииодид-анион на более тяжелый анион $[\text{Pd}_2\text{I}_6]^{2-}$. Для этого нами было осуществлено взаимодействие трииодида **31a** с дииодидом палладия в ДМСО. В результате реакции нами получен бис(2-иодметил-2,3-дигидрооксазоло[3,2-*a*]пиридиний) бис(μ_2 -иод)-тетракис(иод)дипалладия (**43**), который удалось исследовать методом РСА (рисунок 9).

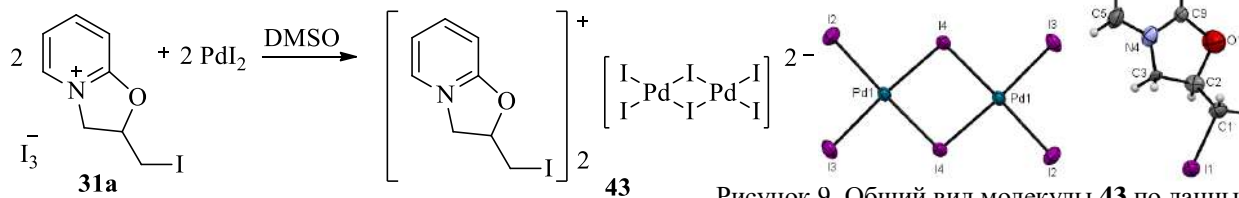


Рисунок 9. Общий вид молекулы **43** по данным РСА

По этому же принципу было осуществлено взаимодействие бромидов 2-бромметил-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиния (**36g**) с гексабромплатинатом калия в ДМСО. Образующийся гексабромплатинат (IV) 2-бромметил-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиния (**44**) также удалось исследовать методом РСА (рисунок 10).

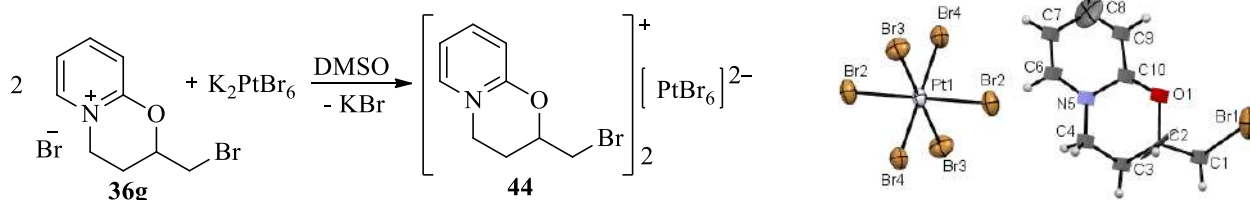
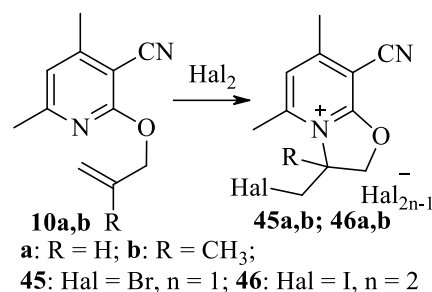


Рисунок 10. Общий вид молекулы **44** по данным РСА.

Нами впервые изучена галогеницилизация *O*-аллильных производных на примере взаимодействия 4,6-диметил-3-циано-2-аллил(металлил)оксипиридинов (**10a,b**) с иодом и бромом в CHCl_3 и CH_2Cl_2 . Установлено, что реакция протекает с аннелированием пятичленного цикла и образованием неизвестных ранее галогенидов 3-галогенметил-2,3-дигидро[1,3]оксазоло-[3,2-*a*]пиридиния (**45a,b; 46a,b**), что доказано методом ЯМР ^1H и ^{13}C .



Наличие в молекулах **34a** и **45a** асимметрического атома приводит к неэквивалентности протонов метиленовых групп, однако величина неэквивалентности химических сдвигов существенно различается в региоизомерах. Сигналы sp^3 -углеродов оксазольных циклов C-2, C-3 и углеродов C-1' отнесены по кросс-пикам в спектрах 2D HSQC с метиновыми протонами и неэквивалентными протонами метиленовых групп. Существенные различия в химических сдвигах углеродов C-2, C-3 позволяют идентифицировать региоизомерные продукты галогеницилизации (рисунок 11).

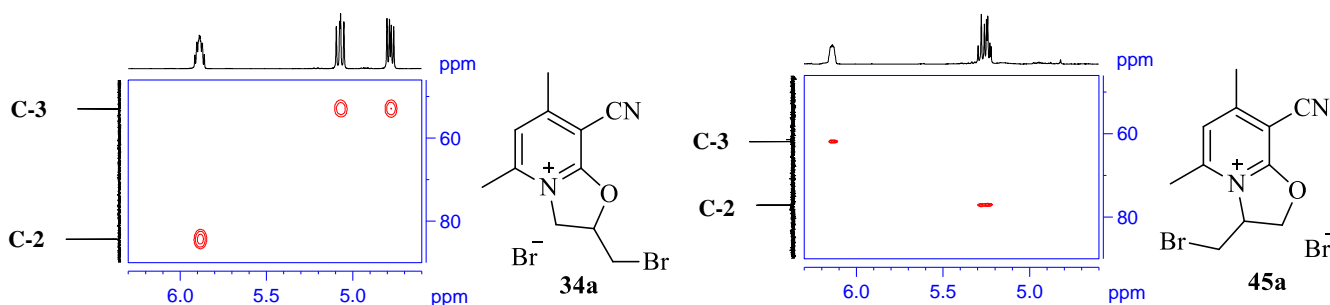


Рисунок 11. Фрагменты спектров 2D ^1H - ^{13}C HSQC (500 МГц, ДМСО- d_6) региоизомерных бромидов **34a** и **45a**

5. Гетероциклизация *S*-производных 2-пиридинтионов под действием Br₂ и I₂

Нами впервые показано, что в результате реакции 2-металлил(пренил)сульфанилпиридинов (**15b,d**), 4,6-диметил-3-циано-2-металлил(пренил)-сульфанилпиридинов (**16b,d**) и 2-аллил(металлил, пренил)сульфанилникотиновых кислот (**18a,b,d**) с бромом и иодом происходит аннелирование пятичленного цикла с образованием неизвестных ранее галогенидов 2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния (**47-52a,b,d**). Строение трииодида 3-иодметил-3-метил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния (**48b**) установлено методом РСА (рисунок 12).

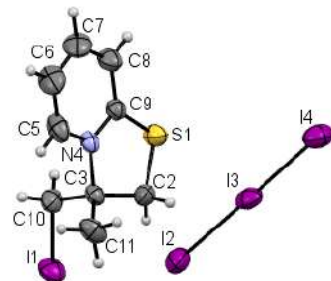
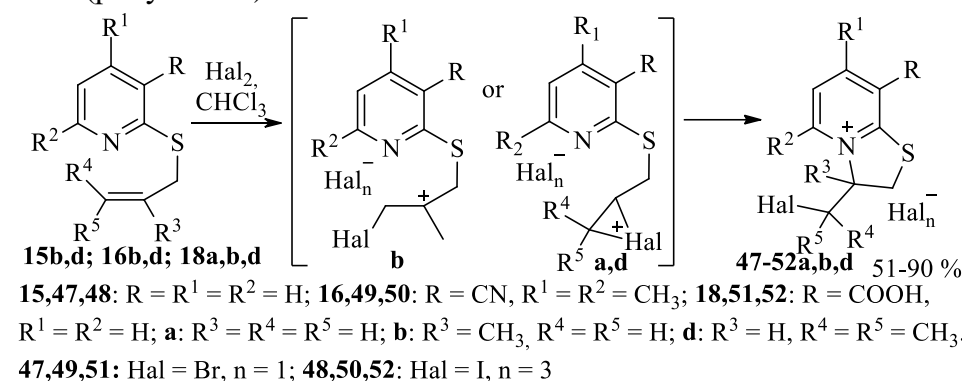
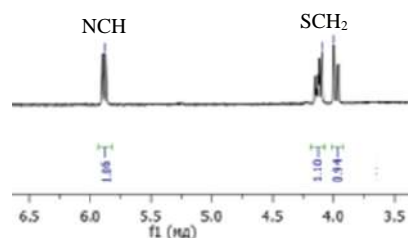
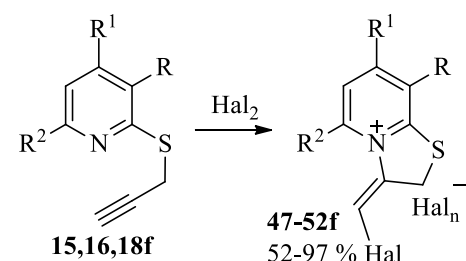


Рисунок 12. Общий вид молекулы **48b** по данным РСА.



В спектре ЯМР ¹H бромида **51d** наблюдаются сигналы SCH₂-группы при 3.99 и 4.09 м.д. Сигналы SCH₂-группы тиазинового цикла в продукте галогенизации *S*-бутенильного производного находятся в более сильном поле при 3.33-3.35 м.д.

Нами впервые изучено взаимодействие пропаргилсульфидов **15,16,18f** с бромом и иодом, протекающее с аннелированием тиазинового цикла и образованием 3-галогенметилено-2,3-дигидро[1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиридиниевых систем (**47-52f**).



Обнаружено, что реакция 2-(2-бромаллил)-сульфанилпиридинов **15,16,18c** с иодом не останавливается на стадии образования трииодидов 3-бром-3-иодметил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния (**48,50,52c**), а происходит дальнейшее отщепление бромистого иода с образованием трииодидов 3-метилено-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния (**53-55**). Строение комплекса трииодида 3-метилено-8-карбокси-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния с иодом (**55**) установлено методом РСА (рисунок 13) и ЯМР ¹H, ¹³C.

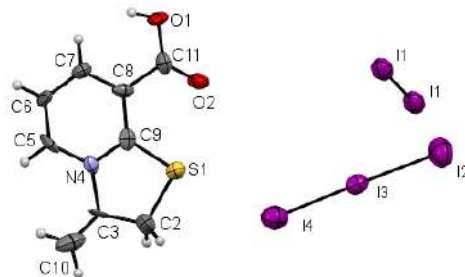
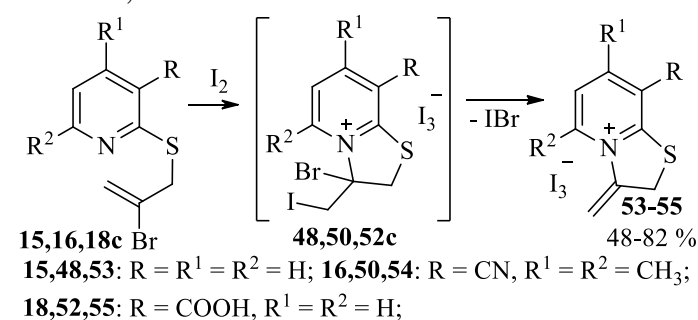
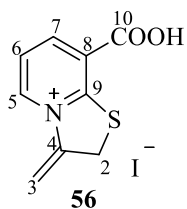


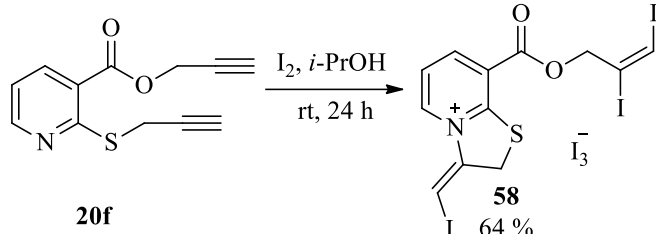
Рисунок 13. Общий вид молекулы **55** по данным РСА

При взаимодействии полииодида **55** с иодидом натрия в ацетоне образуется иодид 3-метилено-8-карбокси-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния (**56**), строение которого подтверждено методами ЯМР ¹H, ¹³C, 2D. Наиболее информативными в спектре



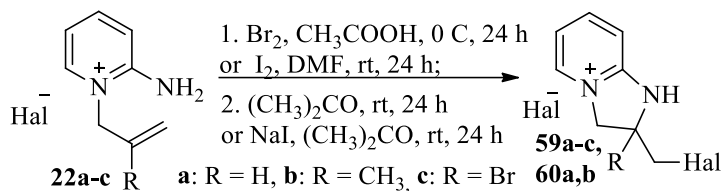
2D ^1H - ^{13}C gHMBC являются кросс-пики C-3/H-4, H-2, H-5; C-9/H-2, H-5, H-7; C-8/H-6; C-5/H-6, H-7. В спектре 2D ^1H - ^{13}C gHSQC наблюдаются кросс-пики, характерные для прямых C-H взаимодействий: C-2/H-2, C-4/H-4, C-5/H-5, C-6/H-6 и C-7/H-7. В спектре ^1H - ^{15}N gHMBC наблюдаются кросс-пики атома азота пиридинового цикла и протонов H-4, H-2, H-5 и H-6, которые позволили также определить значение его химсдвига (213.6 м.д.).

Нами впервые изучено взаимодействие аллил-, металлил- и пропаргилсульфанилникотинатов **20a,b,f** с иодом. Иодирование соединений **20a,b** протекает с аннелированием тиазольного цикла и образованием трииодидов 8-(аллил(металлил)-оксикарбонил)-3-иодметил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния (**57a,b**). А взаимодействие пропаргил-2-пропаргил-сульфанилникотината (**20f**) с иодом протекает по *S*- и *O*-пропаргильным группам с образованием трииодида 8-(2,3-дииод-аллил)-оксикарбонил-3-иодметил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния (**58**).

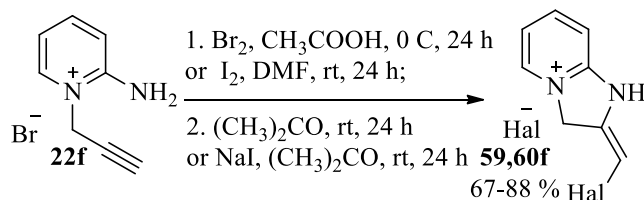


6. Гетероциклизация галогенидов 1-алкенил(пропаргил)-2-аминопиридиния и 1-алкенил(пропаргил)-2-иминопиридинов под действием Br_2 и I_2

Нами установлено, что галогениды 2-амино-1-аллил(металлил, 2-бромаллил)-пиридиния (**22a,b,c**) реагируют с бромом в уксусной кислоте и иодом в ДМФА с образованием 2-галогенметил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиниевых систем (**59a-c**, **60a,b**). Бромид **22c** с иодом не реагирует, что обусловлено ослаблением нуклеофильности двойной связи из-за влияния электроноакцепторного атома брома.



Бромид 2-амино-1-пропаргилпиридиния (**22f**) вступает в реакцию с бромом и иодом с образованием галогенидов 2-галогенметил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (**59**, **60f**).



Взаимодействие 1-аллил(металлил)-2-иминопиридинов (**24a,b**) с галогенами протекает аналогично как и в случае галогенизации соответствующих солей **22a,b** с аннелированием пятичленного цикла и образованием галогенидов 2-галогенметил-2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния (**59,60a,b**).

7. Изучение биологической активности

Для ряда систем 2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния была исследована бактерицидная и фунгицидная активность в отношении штаммов *Escherichia coli* (Γ^-), *Staphylococcus aureus* (Γ^+), *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. Исследования проводились с независимым контролем, тестировалось вещество с концентрацией 1 %, в качестве стандарта использовались известные противогрибковые и антибактериальные средства – клотримазол и цефазолин. Наибольшая антибактериальная и противогрибковая активность была обнаружена у иодидов 3-метил-8-карбокси-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния **56** и 3-иодметил-3-метил-8-карбокси-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния **52b**. Зона угнетения роста штамма-возбудителя для препаратов **56** и **52b** оказалась выше зоны действия цефазолина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам работы были сформулированы следующие выводы:

1. Показано, что алкилирование 2-пиридоном, 5-нитро-2-пиридоном и 4,6-диметил-3-циано-2-пиридоном алкенил(пропаргил)галогенидами в системе K_2CO_3 -ацетон, протекает с образованием смеси *N*- и *O*-алкенильных (пропаргильных) производных со значительным преобладанием *N*-изомеров, а в случае алкилирования 4,6-диметил-3-циано-2-пиридоном металлилхлоридом в системе K_2CO_3 -ДМФА основным является продукт *O*-алкилирования;

2. Разработан однореакторный (one-pot) синтез 2-алкенил(пропаргил)сульфанил-4,6-диметил-3-циано-2-пиридинов из цианотиоацетамида, ацетилацетона, NaOH и алкенил(пропаргил)галогенида в метаноле без предварительного выделения натриевой соли 4,6-диметил-3-циано-2-пиридинтиона.

3. Найдено, что 2-пропаргилсульфанилникотиновая кислота при комнатной температуре подвергается внутримолекулярной циклизации и прототропной изомеризации с образованием 3-метил-5*H*-[1,4]оксатиэпино[5,6-*b*]пиридин-5-она.

4. Показано, что бромид 2-амино-1-(2-бромаллил)пиридиния под действием метилата натрия в метаноле подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина.

5. Установлено, что *N*-аллильные и пропаргильные производные 2-пиридоном, 5-нитро-2-пиридоном, 4,6-диметил-3-циано-2-пиридоном взаимодействуют с бромом и иодом с образованием 2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиниевых систем, а *N*-пренильные и (бут-3-енильные) производные - с образованием 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиниевых систем, строение которых подтверждено методами ЯМР и РСА.

6. Найдено, что взаимодействие 1-пренил-5-нитро-2-пиридоном с иодом не останавливается на стадии галогенциклизации, а идет дальнейшее восстановление иодметилового группы в метиленовую с образованием трииодида 2,2-диметил-7-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиния.

7. Найдено, что при взаимодействии аллил-2-аллилсульфанилникотината и металлил-2-металлилсульфанилникотината с иодом протекает гетероциклизация, а при взаимодействии пропаргил-2-пропаргилсульфанилникотината - гетероциклизация по *S*-пропаргильной группе и присоединение иода по *O*-пропаргильной группе.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Наиболее перспективными для дальнейшей разработки являются следующие направления:

- Синтез *N*-, *O*-, *S*-алкенильных и пропаргильных производных 2-пиридоном и 2-пиридинтионом, содержащих F- и CF_3 -группы и исследование их в реакциях галогенциклизации.

- Гетероциклизация *N*-, *O*- и *S*-алкенильных и пропаргильных производных 2-пиридоном, 2-пиридинтионом и 2-аминопиридина под действием других электрофильных реагентов (галогенидов ртути и минеральных кислот).

- Синтез *S*-алкенильных производных 2-дицианометилден-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила и исследование их в реакциях галогенциклизации.

- Исследование свойств [1,3]оксазоло(тиазоло)[3,2-*a*]пиридиниевых, 2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиниевых(тиазиниевых) и 1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиниевых систем в реакциях с *S*-, *N*-, *O*-нуклеофилами.

Публикации по теме диссертации:

Публикации в рецензируемых журналах (ВАК):

1. Ким, Д.Г. Синтез и галогенциклизация аллильных производных 4,6-диметил-3-циано-2-пиридоном / Д.Г. Ким, **Е.В. Калита**, В.В. Шарутин, И.Г. Овчинникова, М.А. Ежикова, М.И. Кодесс, П.А. Слепухин, А.В. Василенко // Химия гетероциклических соединений. - 2019. - Т. 55. - № 6. - С. 566–572. DOI: 10.1007/s10593-019-02497-3.

2. **Калита, Е.В.** Синтез и галогенциклизация пропаргильных производных 2-меркаптотимотиновой кислоты / Е. В. Калита, Д. Г. Ким, О. С. Ельцов, Т. С. Штукина, И. В. Мухаметгалеева // Химия гетероциклических соединений. – 2019. – Т. 55. – № 4/5. – С. 473–477. DOI: 10.1007/s10593-019-02483-9.
3. **Калита, Е.В.** Синтез 2,3-дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиниевых систем галогенциклизацией галогенидов 1-алкенил(пропаргил)-2-аминопиридиния / Е.В. Калита, Д.Г. Ким, Д.А. Рахматуллина, М.А. Пыльнева, Е.М. Крынина // Журнал общей химии. – 2019. – Т. 89. – № 8. – С. 1176–1181. DOI: 10.1134/S107036321908005X.
4. Шлепотина, Н.М. Антимикробный эффект некоторых соединений платины и одного из производных пиридиния в отношении *Escherichia Coli* / Н.М. Шлепотина, О.Л. Колесников, Ю.С. Шишкова, И.В. Галагудин, **Е.В. Калита**, А.Р. Ткачева, Д.Г. Ким // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13(22). – № 3. – С. 1313–1318.
5. Ким, Д.Г. Исследование свойств трииодида 2-йодметил-2,3-дигидрооксазоло[3,2-*a*]пиридиния / Д.Г. Ким, **Е.В. Калита**, В.В. Шарутин, В.С. Сенчурин, В.О. Белов // Журнал общей химии. – 2018. – Т. 88. – № 12. – С. 1979–1984. DOI: 10.1134/S1070363218120071.
6. **Калита, Е.В.** О взаимодействии малонитрила с ацетилацетоном / Е.В. Калита, Д.Г. Ким // Журнал органической химии. 2018. – Т. 54. – № 10. – С. 1552–1554. DOI: 10.1134/S1070428018100214.
7. **Калита, Е.В.** Синтез галогенидов 2-галогенметил-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиния / Е.В. Калита, Д.Г. Ким // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – № 7. – С. 1028–1031. DOI: 10.1134/S1070428017070132.
8. **Калита, Е.В.** Синтез и галогенциклизация алкенильных производных 5-нитро-2-пиридона / Е.В. Калита, Д.Г. Ким, О.С. Ельцов, Т.С. Штукина // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – № 8. – С. 1157–1161. DOI 10.1134/S1070428016080091.
9. Ким, Д.Г. Алкилирование 2-аминопиридина аллилбромидом и металлилхлоридом / Д.Г. Ким, **Е.В. Бердникова¹ (Калита)**, П.А. Слепухин // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Химия». – 2014. – Т. 6. – № 4. – С. 5–13.
10. Ким, Д.Г. Синтезы 1-аллил-2-пиридона / Д.Г. Ким, **Е.В. Бердникова (Калита)** // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Химия». 2012. – Т. 9. – № 24 (283). – С. 13–17.

Статья РИНЦ и тезисы докладов:

1. Корляков, К.А. Воздействие бромидов и иодидов 2,3-дигидрооксазоло[3,2-*a*]пиридиния и 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]оксазиния на физиологические характеристики различных таксономических групп микро- и макроорганизмов / К.А. Корляков, А.А. Малева, Т.С. Пояркова, **Е.В. Калита**, Д.Г. Ким // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2017. – Т. 3. – № 2 (17). С. 8–13.
2. **Калита, Е.В.** Синтез и галогенциклизация 2-алкенилсульфанилпиридинов / Е.В. Калита, Д.Г. Ким, Е.А. Семькина, В.О. Белов // XXI Менд. съезд по общей и прикл. хим. Тез. докл. в 6 т. Т. 1. Фундам. пробл. хим. науки. СПб. 9-13.09.2019. – С. 403.
3. Калита, Е.В. Синтез и иодциклизация 2-(2-бромпроп-2-енил)сульфанилпиридинов / Е.В. Калита, Д.Г. Ким, В.О. Белов, Е.А. Семькина // Сборн. тез. докл. V Междис. конф. «Молек. и биол. асп. хим., фармац. и фармакол.». Судак, Крым, 15-18.09.2019. – С. 162.
4. Крынина Е.М. Синтез и галогенциклизация галогенидов 1-алкенил(пропаргил)-2-аминопиридиния / Е.М. Крынина, М.А. Пыльнева, **Е.В. Калита**, Д.Г. Ким // Пробл. теор. и эксп. хим. Тез. докл. XXIX Росс. мол. научн. конф. с междунар. участ. Екб, Изд-во Уральск. унив-та. 23–26.04.2019. – С. 371.
5. **Калита Е.В.** Синтез и иодциклизация аллилового эфира 2-аллилтионотиновой кислоты / Е.В. Калита, Д.Г. Ким // Сборн. тез. Всеросс. мол. шк.-конф. «Актуальн. пробл. орг. хим.»: Новосибирск-Шерегеш. 09-16.03.2018. – С. 131.

¹ Публикации автора под фамилией Бердникова считать публикациями Калита в связи с изменением фамилии в 2015 году (основание: свидетельство о заключении брака П-ИВ № 712433 от 13.01.2015).

6. Белов, В.О. Синтез и галогенциклизация 1-бутенил-3-циано-4,6-диметил-2-пиридоны / В.О. Белов, **Е.В. Калита**, Д.Г. Ким // Пробл. теор. и эксп. хим. Тез. докл. XXVIII Росс. мол. научн. конф. с междунар. участ. Екб, 25–27.04.2018. – С. 404.
7. **Калита, Е.В.** Синтез и галогенирование 4,6-диметил-1-пропаргил-3-циано-2-пиридоны / Е.В. Калита, Д.Г. Ким // Тез. докл. XX всеросс. шк.-конф. по орг. хим. «Пчелка-2017». Казань. 18-21.09.2017. – С. 148.
8. **Калита, Е.В.** Синтез и галогенирование 2-бутенилтионикотиновой кислоты / Е.В. Калита, Д.Г. Ким // XX Менд. съезд по общ. и прикл. хим. Тез. докл. в 5 т. Секц. Мед. хим.: фонд. и прикл. асп. УрО РАН. 2016. – С. 500.
9. Рахматуллина, Д.А. Синтез и галогенциклизация 1-аллил- и 1-металлил-2-иминопиридинов / Д.А. Рахматуллина, **Е.В. Калита**, Д.Г. Ким // Пробл. теор. и эксп. хим.: тез. докл. XXVI Рос. мол. науч. конф. – Екб: 2016. – С. 485-486.
10. **Kalita, E.V.** Investigation of the Alkylation of 2-Aminopyridine with Allyl Bromide and Methallyl Chloride / E.V. Kalita, D.G. Kim // Abstract, Siberian youth conference «Current topics in organic chemistry», March 21-27, 2015, Sheregesh, Russia. P. 134
11. **Калита Е.В.** Галогенциклизация 2-пренилмеркаптоникотиновой кислоты / Е.В. Калита, Д.Г. Ким // Тез. докл. II Межд. симп. по мед., орг. и био. хим. – МОБИ-Хим2015. Новый Свет. Крым. 27-30.09.2015. – С. 157.
12. **Бердникова (Калита), Е.В.** Синтез и галогенциклизация N-аллильных производных 2-пиридонов / Е.В. Бердникова (Калита), Д.Г. Ким // Тез. докл. Всеросс. научн. конф. с между. уч. «Теор. и эксп. хим. глаз. мол.-2014». Иркутск, 26-28.05.2014. – С. 76-77.
13. **Berdnikova (Kalita), E.V.** Synthesis and halogencyclization of 2-allyloxy-4,6-dimethyl-3-суанопуридин / E.V. Berdnikova (Kalita), D.G. Kim // Abstracts of VI International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH-2012, Kharkov, Ukraine. P-20.
14. **Бердникова (Калита), Е.В.** Синтез и галогенирование 1-аллил-5-нитро-2-пиридоны / Е.В. Бердникова (Калита), Д.Г. Ким // Тез. докл. Всеросс. конф. «Орг. синт.: хим. и технол.», Екб, 2012. – С-6.
15. **Бердникова (Калита), Е.В.** Синтез 1-аллил-2-пиридоны / Е.В. Бердникова (Калита), Д.Г. Ким // Тез. докл. секц. «Орг. хим.» II Всеросс. научн. конф. «Успехи синтеза и комплексообразования», М.: 2012. – С. 98.

Патент:

1. Патент № 2717943 Российская Федерация, МПК C07D 513/04, C07D 513/14, A61K 31/437, A61K 31/52, A61P 31/04, A61P 31/10. Конденсированные [1,3]тиазолоазиниевые системы с узловым атомом азота, обладающие фунгицидной и бактерицидной активностью (варианты) – № 2019128323 ; заявл. 09.09.2019 ; опубл. 27.03.2020 / **Калита Е.В.** Петрова К.Ю., Ким Д.Г., Корляков К.А. – 10 с.

Автор выражает глубокую признательность и благодарность:

- д.х.н., профессору **Киму Д.Г.** за бесценную помощь и поддержку при выполнении и написании работы, а также за помощь в планировании исследований;
- сотрудникам Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН к.х.н. **Кодессу М.И.**, **Ежиковой М.А.** и сотрудникам Уральского федерального университета им. Б.Н. Ельцина к.х.н. **Ельцову О.С.**, **Штукиной Т.С.** за регистрацию спектров ЯМР;
- д.х.н., профессору Южно-Уральского государственного университета (НИУ) **Шарутину В.В.** и сотруднику Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН к.х.н. **Слепухину П.А.** за осуществление рентгеноструктурных исследований;
- сотруднику Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН к.х.н. **Овчинниковой И.Г.** за проведение ЯМР экспериментов;
- сотруднику Челябинского государственного университета к.б.н. **Корлякову К.А.** и сотрудникам Южно-Уральского государственного медицинского университета д.м.н., профессору **Колесникову О.Л.**, **Шлепотиной Н.М.** за проведение микробиологических исследований.