

Рыжков Федор Владимирович

кандидатская диссертация по теме “Домино-реакции альдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя”

02.00.03

химические науки

Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Предполагаемая дата защиты диссертации: 23 мая 2017 года

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru>:
17 февраля 2017 года

Дата приема к защите: 28 февраля 2017 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak2.ed.gov.ru: 02 марта 2017 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



РЫЖКОВ ФЕДОР ВЛАДИМИРОВИЧ

**ДОМИНО-РЕАКЦИИ АЛЬДЕГИДОВ И С-Н КИСЛОТ В
МИНИМАЛЬНОМ КОЛИЧЕСТВЕ РАСТВОРИТЕЛЯ**

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва — 2017

Работа выполнена в Лаборатории аналогов карбенов и родственных интермедиатов № 1 Отдела химии нестабильных молекул и малых циклов Института органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Элинсон Михаил Николаевич
(ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН)

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
кафедры органической химии,
Белоглазкина Елена Кимовна
(Химический ф-т МГУ им. М.В. Ломоносова)

кандидат химических наук, доцент,
заведующий кафедрой ХТОС (химии и
технологии органического синтеза)
Попков Сергей Владимирович
(РХТУ им. Д.И. Менделеева)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт
элементоорганических соединений имени
А. Н. Несмеянова Российской академии
наук

Защита диссертации состоится “23” мая 2017 г. в “11:00” часов на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на сайте <http://zioc.ru>

Автореферат разослан “30” марта 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН,
доктор химических наук,
профессор РАН

А. Д. Дильман

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Популярность «зелёной химии» значительно возросла в последние годы и прочно укрепила свои позиции в современном органическом синтезе. Нарастающее беспокойство об экологии, желание сохранить и обезопасить окружающую среду побуждают разрабатывать новые методы органического синтеза в соответствии с основными принципами «зелёной химии». Важность экологически приемлемых химических процессов в будущем возрастет в еще большей степени.

Одними из интенсивно развивающихся современных экологичных направлений органического синтеза являются домино-реакции и мультикомпонентные реакции. В настоящее время мультикомпонентные реакции являются перспективным инструментом для синтеза практически важных органических соединений.

Весьма актуально для современных химических процессов применение реакций, проводимых в минимальном количестве растворителя. На сегодняшний день в ‘**solvent-free**’ и ‘**on-water**’ условиях успешно проводятся реакции различных типов. Эти методы экологичны и экономичны, а потому весьма привлекательны для проведения домино-процессов.

С-Н кислоты и их производные часто и успешно используются в органической и элементоорганической химии, в том числе для получения многих природных и фармакологически активных соединений. Применение ‘**solvent-free**’ и ‘**on-water**’ методов в домино-трансформациях С-Н кислот и карбонильных соединений открывает новые перспективы для синтетической и промышленной органической химии.

Цель работы. Создание простых, эффективных и наиболее экологичных методов домино-реакций альдегидов и С-Н кислот, а также накопление и обобщение знаний в области мультикомпонентных реакций в минимальном количестве растворителя.

Научная новизна работы. Предложена и разработана методология ‘**on-solvent**’ мультикомпонентной трансформации карбонильных соединений (альдегидов или изатинов) и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя с образованием би-, три-, тетра- и пентациклических (в том числе спироциклических) гетероциклических систем, так называемых ‘privileged medicinal scaffolds’.

- обнаружена ‘**non-catalytic**’, ‘**solvent-free**’ мультикомпонентная механохимическая трансформация бензальдегидов, малонитрила и димедона с образованием тетрагидро-4*H*-хроменов с высокими выходами;

- реализована катализируемая AcONa ‘**on-solvent**’ мультикомпонентная трансформация изатинов, малонитрила и пиридинов в ранее неизвестные замещенные спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридины];

- с высокими выходами осуществлены мультикомпонентные трансформации бензальдегидов и С-Н кислот (в том числе и гетероциклических) в пирано[2.3-

d]пиримидины (катализ KF) и дигидропирано[2,3-с]пиразолы (катализ AcONa) в **'solvent-free'** условиях;

- с высокими выходами реализованы катализируемые основными катализаторами (NaOH, AcONa, KF) **'solvent-free'**, **'on-water'** и **'on-solvent'** domino-трансформации салициловых альдегидов и C-H кислот (в том числе гетероциклических) в замещенные 2-амино-4*H*-хромены;

- реализована в **'on-solvent'** условиях (катализ AcONH₄) мультикомпонентная трансформация бензальдегидов, малонитрила и гетероциклических C-H кислот (4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она, кумарина, *N*-метилхинолона) в 4*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пиран-5-оны и 4,6-дигидро-5*H*-пирано[3,2-с]пиридин-5-оны с высокими выходами;

- осуществлены в **'solvent-free'** и **'on-solvent'** условиях мультикомпонентные трансформации изатинов, малонитрила и циклических, в том числе гетероциклических C-H кислот (димедона, 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она, кумарина и хинолонов) в замещенные спирохромен-4,3'-индолины, спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пираны], спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хромены], дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]хинолины] с высокими выходами.

Практическая ценность работы. Практическая значимость проведенных исследований заключается в разработке новых эффективных и экологичных **'solvent-free'**, **'on-water'** и **'on-solvent'** методов получения би-, три-, тетра- и пентациклических (в том числе спироциклических) гетероциклических систем, относящихся к классу **'privileged medicinal scaffolds'** – соединений, активно взаимодействующих с биологическими рецепторами и обладающих ярко выраженной фармакологической активностью.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по domino- и мультикомпонентным реакциям альдегидов и C-H кислот. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, выделял и очищал конечные соединения. Диссертант устанавливал строение полученных веществ с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации представлены на 2 международных и 8 всероссийских конференциях. Результаты, полученные в работе, изложены в 21 публикациях, из которых 11 статей в рецензируемых научных отечественных и зарубежных журналах, включенных в Перечень ВАК, и сборниках тезисов докладов (10 тезисов) на международных и всероссийских конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертация включает в себя введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список

литературы. Диссертация содержит 192 страницы, 35 таблиц, 71 схему; список литературы содержит 218 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции бензальдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя.

В настоящей работе мы предоставляем систематическое исследование домино- и мультикомпонентных реакций карбонильных соединений и двух С-Н кислот в наиболее экологичных условиях с максимальным сокращением количества растворителя или его заменой на воду ('on-water' реакции), а также без растворителя ('solvent-free' реакции), максимально соответствующих принципам «зеленой химии».

Планирование домино-процесса основано на следующих принципах:

- Лучший растворитель – это отсутствие растворителя. Если растворитель необходим, то вода является лучшим вариантом;

- При низкой эффективности 'solvent-free' или 'on-water' условий в реакционную среду добавлялось небольшое количество спирта, вплоть до полной замены воды спиртом ('on-solvent' – реакции, проходящие в эмульсиях органических растворителей или смеси органического растворителя с водой). Химическое превращение в таких системах идет на границе раздела фаз.

- Использование вспомогательных реагентов, в том числе катализаторов, должно сводиться к минимуму.

- Оптимальным выделением является выделение без растворителя. Предпочтительным выделением из эмульсий принято фильтрование осадка, при необходимости дополнительного промывания использовать экологичный растворитель - воду.

1.1. '*Solvent-free*', '*non-catalytic*' мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малонитрила и димедона.

На первом этапе диссертационной работы изучалась мультикомпонентная трансформация бензальдегидов **1a-i**, малонитрила **2** и димедона, в ходе которой образуются тетрагидро-4*H*-хромены **3a-i** (Схема 1). Соединения этого типа используются при лечении нейродегенеративных болезней, в том числе болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона. Известно применение для лечения амиотрофического латерального склероза и деменции, вызванной СПИДом.

В ходе исследований обнаружены наиболее перспективные с экологической точки зрения '*solvent-free*', '*non-catalytic*' условия мультикомпонентного превращения (растирание в ступке в течение 15 мин.).

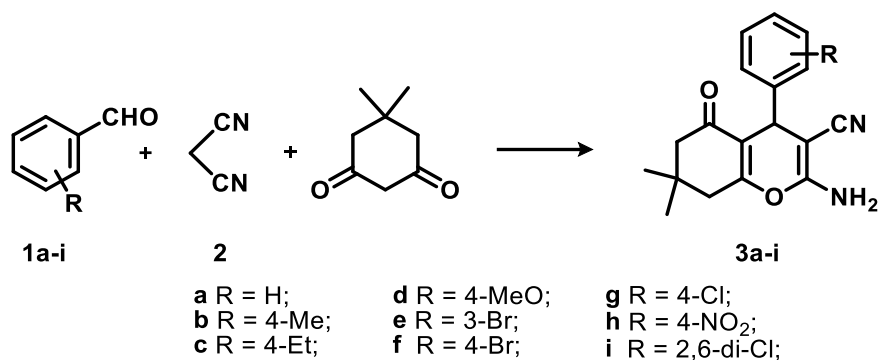


Схема 1

В оптимальных ‘solvent-free’, ‘non-catalytic’ условиях мультикомпонентные трансформации бензальдегидов **1a-i**, малононитрила **2** и димедона привели к соответствующим тетрагидро-4*H*-хроменам **3a-i** с выходом 83-98% (Схема 1, Таблица 1).

Таблица 1. ‘Solvent-free’, ‘non-catalytic’ домино-трансформация бензальдегидов **1**, малононитрила **2** и димедона^[a].

Альдегид	R	Время, мин.	Хромен	В
1a	H	15	3a	96
1b	4-Me	15	3b	93
1c	4-Et	15	3c	95
1d	4-MeO	15	3d	88
1e	3-Br	15	3e	90
1f	4-Br	15	3f	95
1g	4-Cl	15	3g	97
1h	4-NO ₂	15	3h	98
1i	2,6-Cl ₂	15	3i	93

[a] 3 ммоль **1a-i**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль димедона, растирание в ступке.

[b] Выход выделенных 4*H*-хроменов **3**.

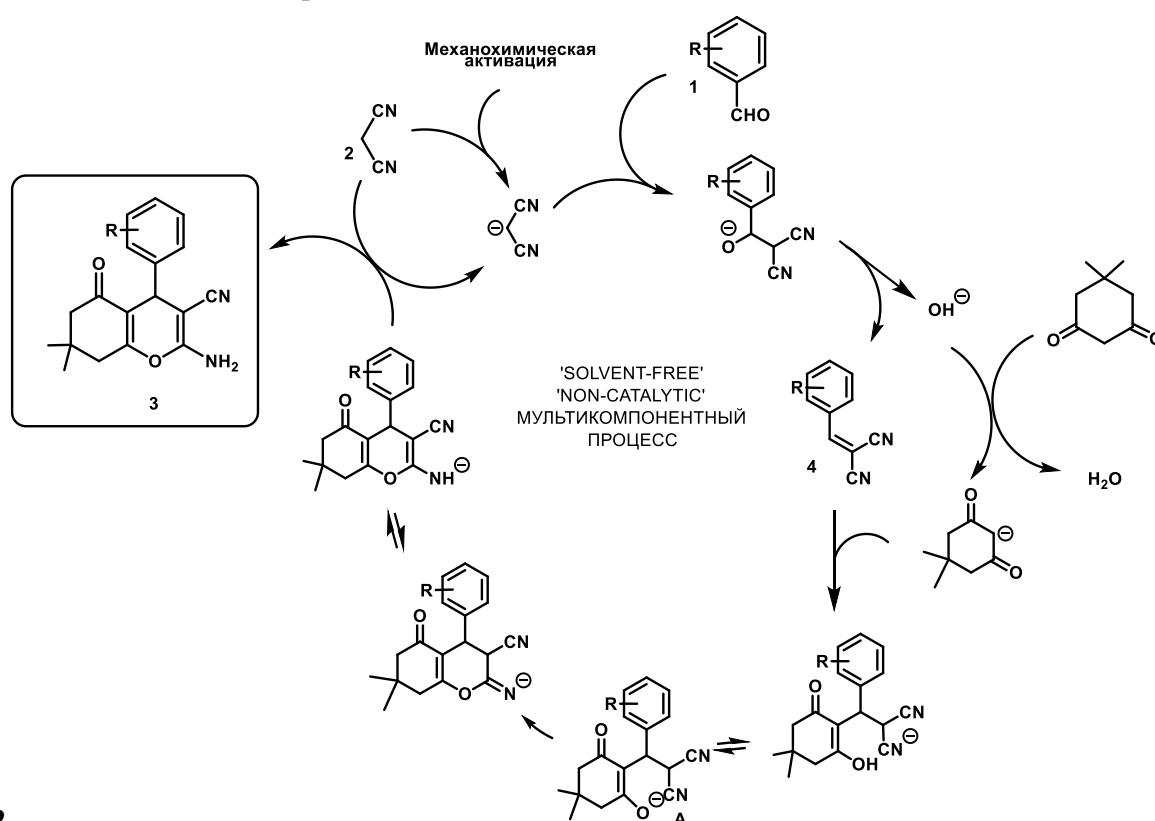


Схема 2

Предложенный механизм трансформации бензальдегидов **1**, малононитрила **2** и димедона приведен на Схеме 2. В результате механохимической активации образуется анион малононитрила, вступающий в конденсацию по Кневенагелю с бензальдегидом **1** с образованием непредельного аддукта **4** (Схема 2). Молекула димедона присоединяется по Михаэлю к непредельному аддукту **4**. Внутримолекулярная циклизация аниона **A** приводит к тетрагидро-4*H*-хромену **3** и регенерации аниона малононитрила, который вступает в следующий цикл каталитического процесса, взаимодействуя с другой молекулой **1**.

1.2. 'Solvent-free' мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и *N,N'*-диалкил барбитуровых кислот.

На следующем этапе исследований была изучена мультикомпонентная трансформация бензальдегидов **1**, малононитрила **2** и *N,N'*-диалкил барбитуровых кислот **5a,b** в пирано[2,3-*d*]пиримидины **6a-k** (Схема 3). В ходе исследований определены оптимальные условия этой трансформации: 'solvent-free', 10 мол.% KF, 15 мин., 60°C.

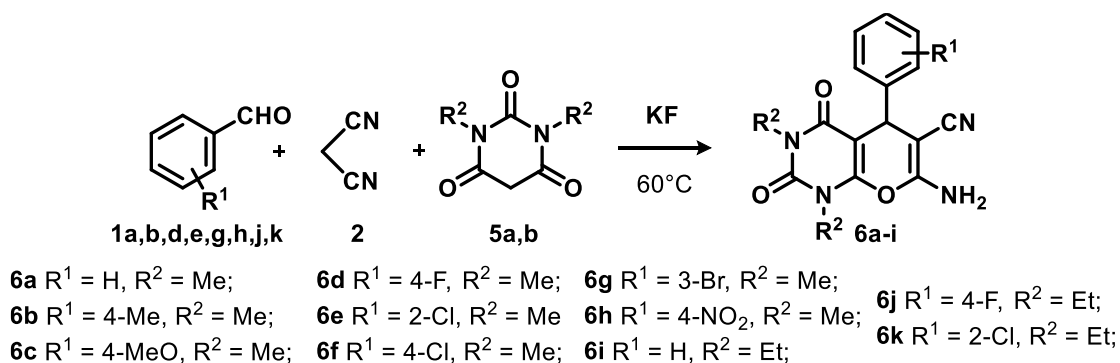


Схема 3

Таблица 2. 'Solvent-free' домино-трансформация бензальдегидов **1**, малононитрила **2** и барбитуровых кислот **5a,b**^[a].

Альдегид	R ¹	Барбитуровая кислота	R ²	Пирано[2,3- <i>d</i>]пиримидин	В
1a	H	5a	Me	6a	95
1b	4-Me	5a	Me	6b	91
1d	4-MeO	5a	Me	6c	90
1i	4-F	5a	Me	6d	92
1k	2-Cl	5a	Me	6e	91
1g	4-Cl	5a	Me	6f	93
1e	3-Br	5a	Me	6g	93
1h	4-NO ₂	5a	Me	6h	95
1a	H	5b	Et	6i	89
1j	4-F	5b	Et	6j	90
1k	2-Cl	5b	Et	6k	92

[a] 5 ммоль **1a,b,d,e,g,h,j,k**, 5 ммоль **2**, 5 ммоль **5a,b**, 0.5 ммоль KF, 15 мин., 60°C.

[b] Выход выделенных тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидинов **6**.

В оптимальных ‘solvent-free’ условиях пирано[2,3-*d*]пиримидины **6a-k** получены с высокими выходами 89-95% (Схема 3, Таблица 2).

Механизм ‘solvent-free’ трансформации бензальдегидов **1**, малононитрила **2** и барбитуровых кислот **5** в пирано[2,3-*d*]пиримидины **6** аналогичен приведенному на Схеме 2 (Стр. 4), однако образование аниона малононитрила происходит под действием KF.

Пиранопиримидины проявляют антибактериальную, антималярийную, и противовирусную активность. Кроме того, для них обнаружены противораковые, гепатопротекторные, кардиотонические и диуретические свойства.

1.3. ‘Solvent-free’ и ‘on-water’ мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она.

В данном разделе приведены данные по исследованию мультикомпонентной трансформации бензальдегидов **1**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** в замещенные дигидропирано[2,3-*c*]пиразолы **9** (Схема 4).

В ходе исследования найдены оптимальные условия трансформации: растирание всех реагентов в ступке в присутствии 20 мол.% AcONa с 1 мл H₂O в течение 15 мин. Реакции без катализатора приводили к 2-((5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразолил-4)(фенил)фенил)малононитрилу **8**. В разработанных оптимальных ‘on-water’ условиях были проведены мультикомпонентные реакции бензальдегидов **1a,b,d,e,g,j,p**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7**. Выходы дигидропирано[2,3-*c*]пиразолов **9a-g** составили 90-95% (Таблица 3).

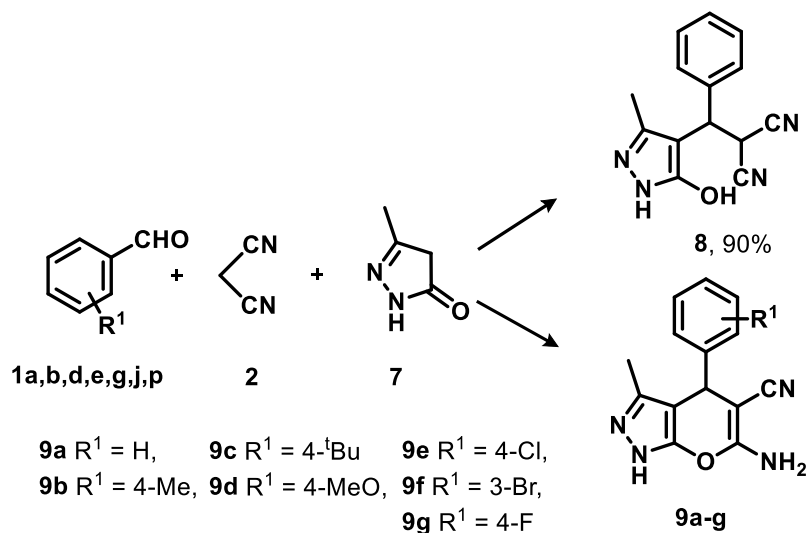


Схема 4

Таблица 3. ‘On-water’ домино-трансформация бензальдегидов **1, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7**^[a].**

Альдегид	R	Дигидропирано- [2,3- <i>c</i>]пиразол	Выход, % ^[b]
a	H	8	
1a	H	9a	95
1b	4-Me	9b	91
1p	4- <i>t</i> -Bu	9c	93
1d	4-MeO	9d	90
1g	4-Cl	9e	92
1e	3-Br	9f	91
1j	4-F	9g	93

[a] 2 ммоль **1a,b,d,e,g,j,p**, 2 ммоль **2**, 2 ммоль **7** растирание в ступке в течение 15 мин. с добавлением 1 мл воды и 0.5 ммоль AcONa.

[b] Выход выделенных 1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразолов **8,9a-g**.

[c] 2 ммоль **1a**, 2 ммоль **2**, 2 ммоль **7** растирание в ступке с 2 мл воды без катализатора.

Предложенный нами ‘on-water’ процесс позволяет осуществить за 15 мин. прямую трансформацию бензальдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она в замещенные дигидропирано[2,3-*c*]пиразолы с высокими выходами.

Пиранопиразолы являются агонистами никотиновых рецепторов, проявляют противораковую и гепатопротекторную активность, применяются при лечении бронхита. Кроме того, они известны как средства, обладающие противовирусными свойствами (лекарства против герпеса, ринита, пневмонии).

1.4. ‘On-solvent’ мультикомпонентная реакция бензальдегидов, малононитрила и гетероциклических C-H кислот.

В этом разделе описана ‘on-solvent’ мультикомпонентная трансформация альдегидов **1**, малононитрила **2** и гетероциклических C-H кислот **10-12** (4-гидрокси-2H-пиран-2-она, кумарина, NMe-хинолона) в замещенные 4H,5H-пирано[4,3-*b*]пиран-5-оны и 4,6-дигидро-5H-пирано[3,2-*c*]пиридин-5-оны **13a-s** (Схема 5). Добавление небольшого количества спирта в реакционную смесь позволяет повысить селективность мультикомпонентного процесса (в сравнении с ‘on-water’ реакциями). Поскольку система при этом остается гетерогенной, мы предложили назвать этот метод ‘on-solvent’.

В ходе исследования разработаны оптимальные условия этой мультикомпонентной трансформации: избыток бензальдегида **1** (3.3 ммоль), избыток малононитрила **2** (3.3 ммоль), гетероциклическая кислота **10-12** (3 ммоль), кипячение в 3 мл EtOH в присутствии 10 мол.% AcONH₄ в течение 3-8 мин. (Схема 5, Таблица 4).

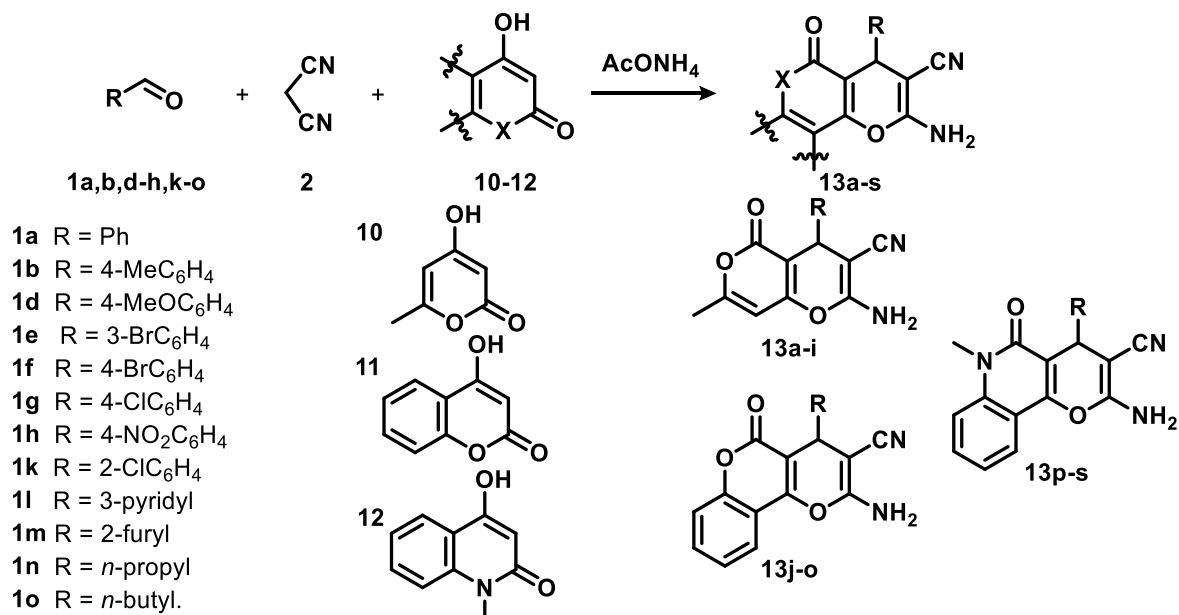


Схема 5

В предложенных оптимальных условиях гетероциклические соединения **13a-s** получены с высокими выходами 88-97% (Схема 5, Таблица 4).

Таблица 4. Мультикомпонентная ‘**on-solvent**’ реакция альдегидов **1**, малононитрила **2** и гетероциклических C-H кислот **10-12** (пирон, кумарин, *N*-метилхинолон)^[a].

R	Гетер. C-H кислота	Гетероцикл	Время, мин.	Выход,% ^[b]
1a	10	13a	3	95
1b	10	13b	3	91
1d	10	13c	8	92
1g	10	13d	3	90
1e	10	13e	3	91
1l	10	13f	5	92
1n	10	13g	5	90
1o	10	13h	5	91
1a	11	13j	3	93
1b	11	13k	6	97
1k	11	13l	3	94
1h	11	13m	3	92
1m	11	13n	6	90
1o	11	13o	5	88
1a	12	13p	3	92
1b	12	13q	3	94
1g	12	13r	3	92
1f	12	13s	3	93

[a] 3.3 ммоль альдегида **1a,b,d-h,k-o**, 3.3 ммоль малононитрила **2**, 3 ммоль гетероциклической кислоты **10-12**, 0.3 ммоль AcONH₄ кипячение в 3 мл этанола.

[b] Выход выделенного гетероцикла **13a-s**.

Механизм трансформации альдегидов **1**, малононитрила **2** и гетероциклических кислот **10-12** в замещенные гетероциклы **13a-s** аналогичен механизму, приведенному на Схеме 2 (Стр. 4), с тем отличием, что образование аниона малононитрила происходит под действием AcONH_4 .

Малое время проведения реакции (3-8 мин.), доступные реагенты и оборудование, экологичный и дешевый катализатор, легкое выделение конечных соединений характеризуют предложенный нами домино-процесс как удобный, экологичный и наиболее общий метод получения функционально замещенных 4*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пирановых и 4,6-дигидро-5*H*-пирано[3,2-*c*]-пиридиновых систем. 4*H*,5*H*-Пирано[4,3-*b*]пираны относятся к классу ‘medicinally privileged scaffold’, среди которых следует отметить такие структуры как UCPH-101 и UCPH-102F, являющиеся селективными ЕААТ1 ингибиторами. 4,6-Дигидро-5*H*-пирано[3,2-*c*]-пиридин-5-оны известны своей антибиотической активностью, а представителем природных соединений в этом классе является zanthosimuline – алкалоид, проявляющий активность к раковым опухолям, устойчивым к лечению обычными препаратами.

2. Домино-реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя.

2.1. ‘Solvent-free’ домино-трансформация салициловых альдегидов и двух эквивалентов циануксусного эфира.

Домино-трансформация салициловых альдегидов **14a-g** и двух эквивалентов циануксусного эфира **15a,b** приводит к 2-амино-4*H*-хроменам **16a-l** (Схема 6).

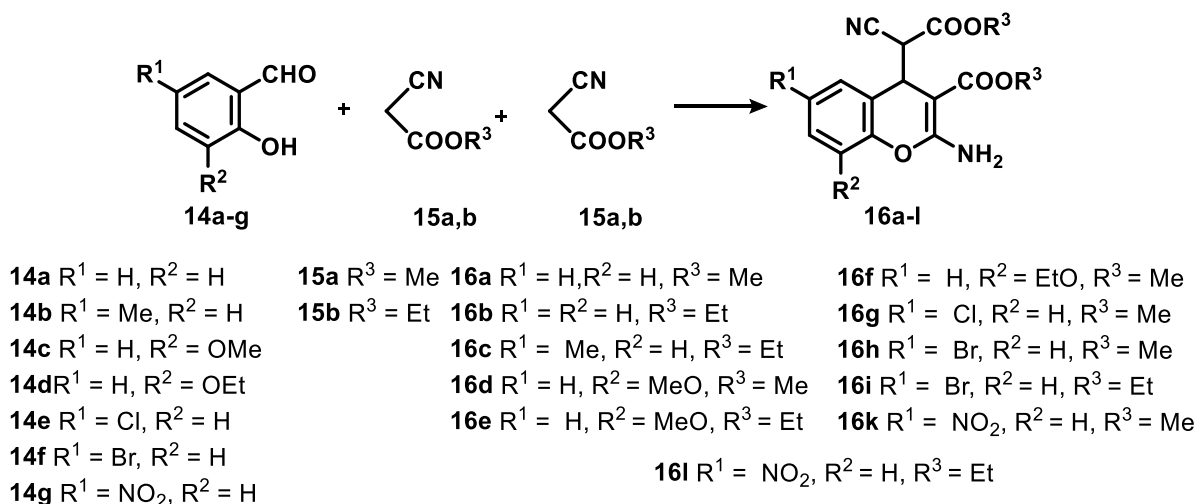


Схема 6

Оптимальными для трансформации этого типа являются ‘solvent-free’ условия при перемешивании в колбе в течение 30 мин. в присутствии 10 мол.% KF (Метод А, Таблица 5) или в ‘solvent-free’ условиях при растирании в ступке в течение 15 мин. в присутствии 10 мол.% KF (Метод Б, Таблица 5). В этих условиях 2-амино-4*H*-хромены **16a-l** получены с высокими выходами 88-98% (Таблица 5).

Механизм трансформации альдегидов **14a-g** и двух эквивалентов циануксусного эфира **15a,b** в замещенные 4*H*-хромены **16a-l** аналогичен Пути Б на Схеме 10, Стр. 14.

Таблица 5. ‘Solvent-free’ домино-трансформация бензальдегидов **14** и двух эквивалентов циануксусного эфира **15** Методом А^[a] или В^[b].

Альдегид	Эфир	Хромен	Выход в Методe А, % ^[c]	Выход в Методe В, % ^[c]
14a	15a	16a	98	97
14a	15b	16b	94	91
14b	15b	16c	92	90
14c	15a	16d	91	91
14c	15b	16e	90	90
14d	15a	16f	93	89
14e	15a	16g	91	91
14f	15a	16h	93	93
14f	15b	16i	90	92
14g	15a	16k	92	91
14g	15b	16l	91	88

[a] 5 ммоль **14a-g**, 10 ммоль **15a,b**, KF 0.5 ммоль, перемешивание в колбе 30 мин.

[b] 5 ммоль **14a-g**, 10 ммоль **15a,b**, KF 0.5 ммоль растирание в ступке 15 мин.

[c] Выход выделенных 2-амино-4*H*-хроменов **16a-l**.

Предложенный нами ‘solvent-free’ процесс позволяет осуществить за 15-30 мин. прямую и экологичную домино-трансформацию с образованием функционально замещенных 2-амино-4*H*-хроменов. 2-Амино-4*H*-хромен **16i** (**НА 14-1**) является коммерчески доступным востребованным соединением, стоимость которого составляет несколько миллионов рублей за 1 грамм готового вещества в компании Sigma-Aldrich в России (2017 г.). **НА 14-1** - перспективное соединение в терапии рака, его аналоги являются классом соединений, вызывающих апоптоз в клетках лимфомы В и лейкемии HL-60.

3. Мультикомпонентные реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя.

3.1. ‘On-water’ мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малонитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она.

Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **14a-d,f-i**, малонитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** с образованием 2-амино-4*H*-хроменов **19a-h** изучена в ‘on-water’ условиях (Схема 7).

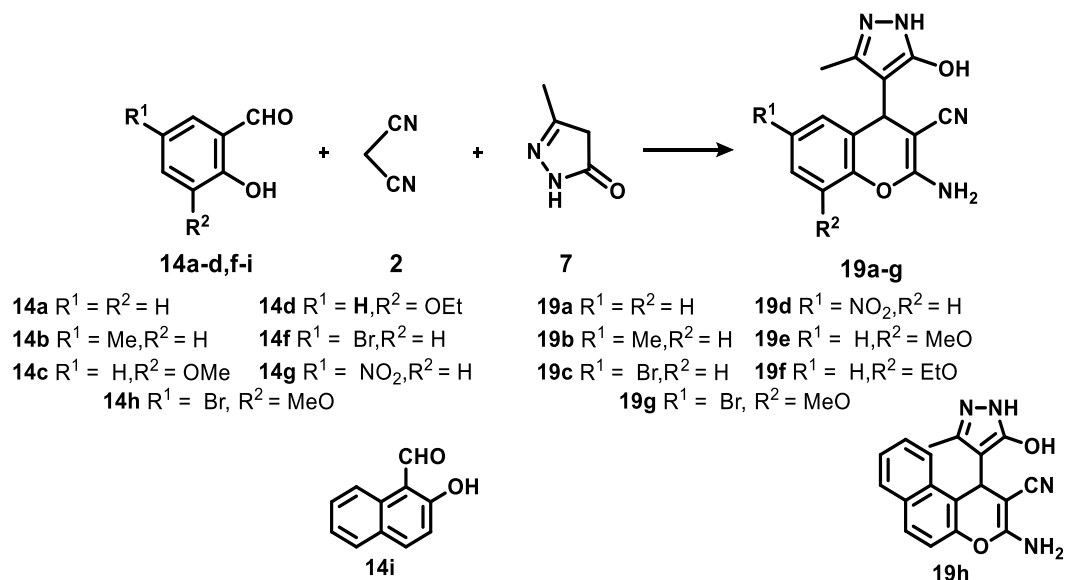


Схема 7

Оптимальные условия: растирание в ступке в течение 10 мин. в ‘on-water’ условиях (1 мл H_2O) в присутствии 10 мол.% $AcONa$. В этих условиях соответствующие 2-амино-4H-хромены **19a-h** получены с выходом 90-96% (Таблица 6).

Таблица 6. ‘On-water’ домино-трансформация бензальдегидов **14**, малононитрила **2** и 3-метил-2-пиразолин-5-она **7** ^[a].

R^1	R^2	Салициловый альдегид	2-Амино-4H-хромен	Выход, % ^[b]
H	H	14a	19a	95
Me	H	14b	19b	91
Br	H	14f	19c	90
NO_2	H	14g	19d	92
H	MeO	14c	19e	93
H	EtO	14d	19f	96
Br	MeO	14h	19g	94
2-гидрокси-1-нафталальдегид		14i	19h	91

[a] 2 ммоль **14a-d, f-i**, 2 ммоль **2**, 2 ммоль **7** растирание в ступке в присутствии 1 мл воды и 0.2 ммоль $AcONa$ в течение 10 мин.

[b] Выход выделенных 2-амино-4H-хроменов **19a-h**.

Малое время проведения реакции (10 мин.), простое оборудование, использование доступного и экологичного катализатора (10 мол.% $AcONa$), легкость выделения конечных соединений (фильтрование реакционной смеси) обеспечивают экологичность и эффективность этого метода для получения функционально замещенных 2-амино-4H-хроменов с высокими выходами (90-96%). 2-Амино-4-(5-гидрокси-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-4H-хромен-3-карбонитрилы относятся к классу замещенных 2-амино-3-циано-4H-хроменов, обладающих множественным действием против клеток рака молочной железы, клеток рака легкого и рака толстой кишки.

3.2. 'On-water' мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и цианацетамидов.

Мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов **14a-g**, малононитрила **2** и цианацетамидов **21a-c** приводит к 2-амино-4*H*-хроменам **22a-l** (Схема 8).

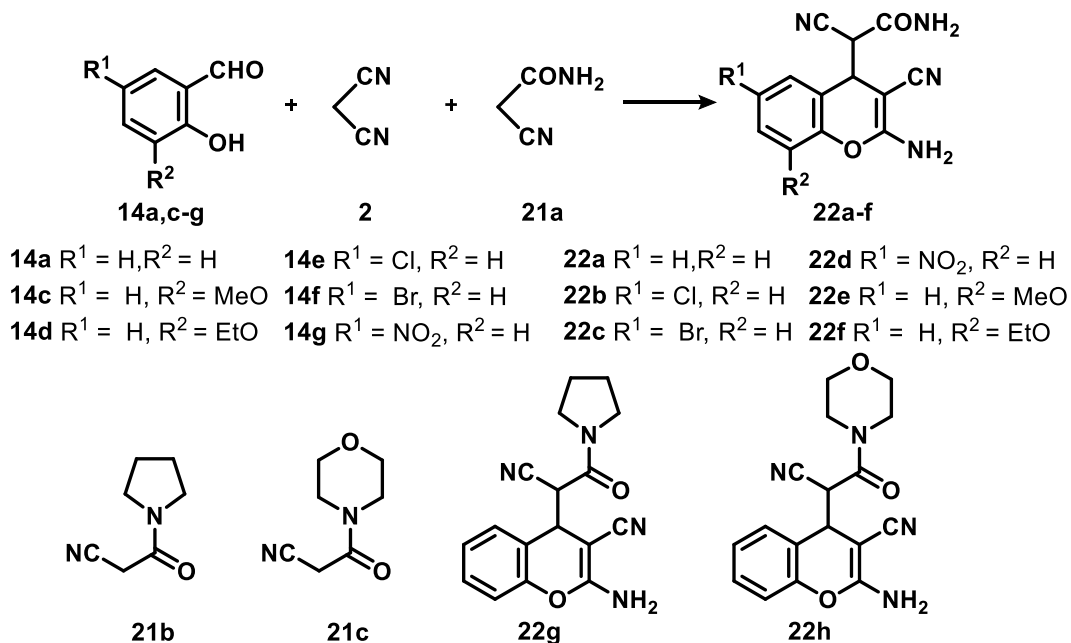


Схема 8

Оптимальным для проведения этой мультикомпонентной реакции является перемешивание в колбе с 5 мол.% NaOH при нагревании (60°C) в течение 3 ч. в 5 мл H₂O. В разработанных оптимальных 'on-water' условиях осуществлена трансформация замещенных салициловых альдегидов **14a,c-f**, малононитрила **2** и цианацетамидов **21a-c** с выходами 2-амино-4*H*-хроменов **22a-h** 80-95% (Таблица 7).

Таблица 7. 'On-water' домино-реакция бензальдегидов **14**, малононитрила **2** и цианацетамидов **21**^[a].

Альдегид	Амид	Хромен	Выход, % ^[b]
14a	21a	22a	95
14e	21a	22b	90
14f	21a	22c	81
14g	21a	22d	85
14c	21a	22e	88
14d	21a	22f	80
14a	21b	22g	82
14a	21c	22h	87

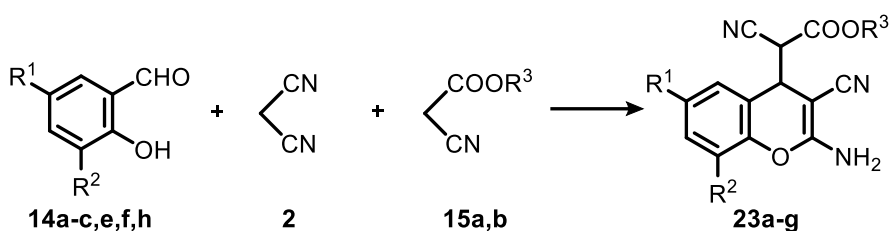
[a] 5 ммоль **14a,c-g**, 5 ммоль **2**, 5 ммоль **21a-c** перемешивали при 60°C в 5 мл воды 3 ч.

[b] Выход выделенных 2-амино-4*H*-хроменов **22a-h**.

Разработанная нами простая ‘on-water’ методика позволяет осуществить прямую трансформацию салициловых альдегидов **14**, малононитрила **2** и цианацетамидов **21** в замещенные 2-амино-4*H*-хромены с высокими выходами. Экологичная ‘on-water’ методика, недорогие реагенты и доступное оборудование в сочетании с простым выделением конечных соединений характеризуют предложенный нами домино-процесс как эффективный и простой метод получения функционально замещенных 2-амино-4*H*-хроменов. 2-Амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил-2-цианацетамиды относятся к классу 2-амино-4*H*-хроменов - соединениям, активно взаимодействующим с биологическими рецепторами и широко известными как ‘privileged medicinal scaffolds’.

3.3. ‘On-solvent’ мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и циануксусных эфиров.

Мультикомпонентная трансформация салицилового альдегида **14a**, малононитрила **2** и циануксусного эфира **15a** в ‘solvent-free’ условиях приводит к 2-амино-4*H*-хромену **23a** с выходом 53-66%. В ‘on-water’ условиях 2-амино-4*H*-хромен **23a** был получен с выходом 70-73% (Схема 9).



14a R¹ = H, R² = H **14e** R¹ = Cl, R² = H **15a** R³ = Me **23a** R¹ = R² = H, R³ = Me **23d** R¹ = Cl, R² = H, R³ = Me
14b R¹ = Me, R² = H **14f** R¹ = Br, R² = H **15b** R³ = Et **23b** R¹ = R² = H, R³ = Et **23e** R¹ = Br, R² = H, R³ = Me
14c R¹ = H, R² = OMe **14h** R¹ = Br, R² = OMe **23c** R¹ = R³ = Me, R² = H **23f** R¹ = H, R² = OMe, R³ = Me
23g R¹ = Br, R² = OMe, R³ = Me

Схема 9

Мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов **14**, малононитрила **2** и циануксусных эфиров **15** с образованием 2-амино-4*H*-хроменов **23** была изучена в ‘on-solvent’ условиях. Оптимальные условия: перемешивание в колбе в присутствии 10 мол.% AcONa в течение 1 ч. в системе вода-метанол 1:1 (2 мл) при 20°C.

Таблица 8. ‘On-solvent’ домино-трансформация бензальдегидов **14**, малононитрила **2** и циануксусных эфиров **15**^[a].

Альдегид	Эфир	Хромен	Выход, % ^[b]
14a	15a	23a	95
14a	15b	23b	89
14b	15a	23c	96
14e	15a	23d	93
14f	15a	23e	91
14c	15a	23f	88
14h	15a	23g	94

[a] 3 ммоль **14**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль **15** перемешивание в колбе в 1 мл H₂O и 1 мл MeOH 1 ч.

[b] Выход выделенных 2-амино-4*H*-хроменов **23a-h**.

В разработанных оптимальных условиях осуществлено превращение замещенных салициловых альдегидов **14a-c,e,f,h**, малононитрила **2** и циануксусных эфиров **15a,b**. Выходы 2-амино-4*H*-хроменов **23a-g** составили 88-96% (Таблица 8).

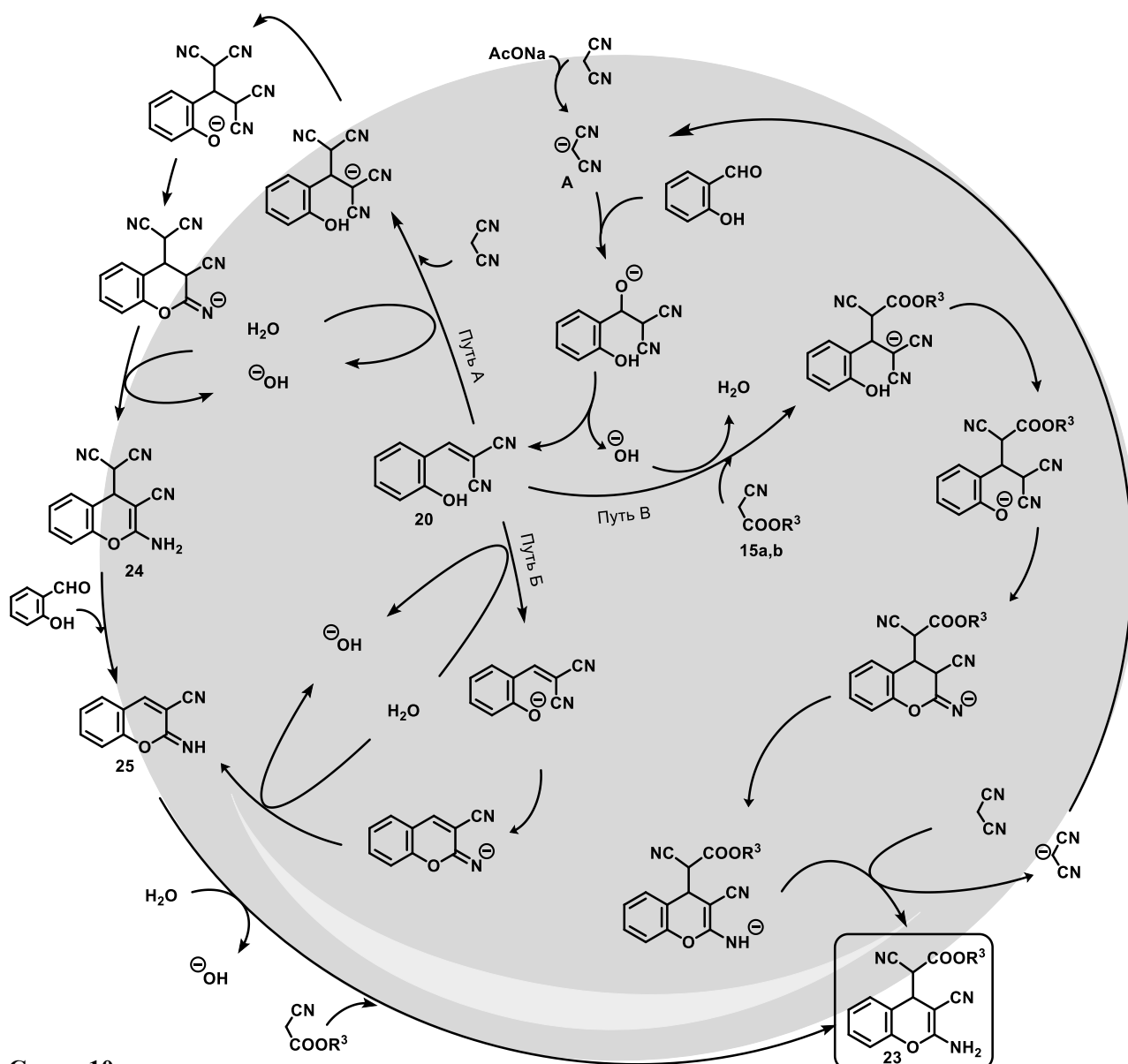


Схема 10

Трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и циануксусных эфиров в 2-амино-4*H*-хромены **23** представляет собой систему реакций, состоящую из трех путей (Путь А, Б, и В, Схема 10).

2-Амино-4*H*-хромены обладают широким спектром биологической активности: известна их активность против клеток рака молочной железы, клеток рака легкого и рака толстой кишки. Эффективность соединений этого типа сохраняется даже при лечении раковых опухолей, устойчивых к действию других известных противораковых средств.

4. Домино-реакции изатинов и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя.

4.1. 'Solvent-free' мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и димедона.

В этом разделе диссертационной работы в качестве карбонильного соединения использован изатин – аналог альдегидов по реакционной способности.

Мультикомпонентная трансформация изатинов **26a-k**, малононитрила **2** и димедона в 'solvent-free' условиях приводит к образованию тетрагидро-4*H*-хроменов **27a-k** (Схема 11).

Оптимальные условия для этой реакции: растирание в ступке в течение 15-30 мин. в присутствии 10 мол.% AcONa. В этих условиях осуществлена трансформация изатинов **26a-k**, малононитрила **2** и димедона в замещенные спирооксиндолы **27a-k** с высокими выходами 90-99% (Таблица 9).

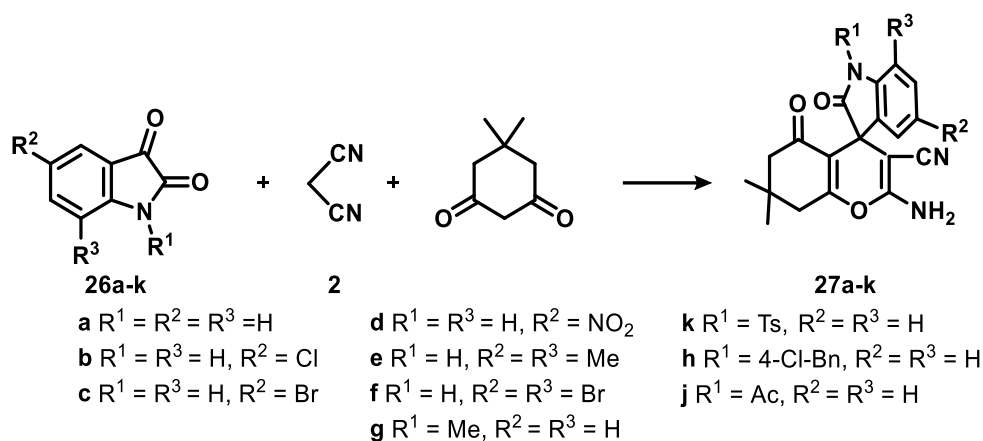


Схема 11

Таблица 9. 'Solvent-free' реакция изатинов **26**, малононитрила **2** и димедона^[a].

R ¹	R ²	R ³	Изатин	Спирооксиндол	Время	Выход, % ^[b]
H	H	H	26a	27a	15	95
H	Cl	H	26b	27b	15	96
H	Br	H	26c	27c	15	90
H	NO ₂	H	26d	27d	15	95
Me	H	Me	26e	27e	15	91
H	Br	Br	26f	27f	15	95
Me	H	H	26g	27g	15	98
4-Cl-Bn	H	H	26h	27h	15	95
Ac	H	H	26j	27j	15	85
Ac	H	H	26j	27j	20	99
Ts	H	H	26k	27k	15	51
Ts	H	H	26k	27k	30	91

[a] 3 ммоль **26a-k**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль димедона растирание в ступке.

[b] Выход выделенных спирооксиндолов **27a-k**.

Предложенный механизм трансформации изатинов **26**, малононитрила **2** и димедона приведен на Схеме 12. Под действием AcONa образуется анион малононитрила, вступающий в конденсацию по Кневенагелю с изатином **26** с образованием непредельного аддукта **28**. Молекула димедона присоединяется по Михаэлю к непредельному аддукту **28**. Внутримолекулярная циклизация аниона **В** приводит к спирооксиндолу **27** и регенерации аниона малононитрила, который вступает в следующий цикл каталитического процесса, взаимодействуя с другой молекулой **26**.

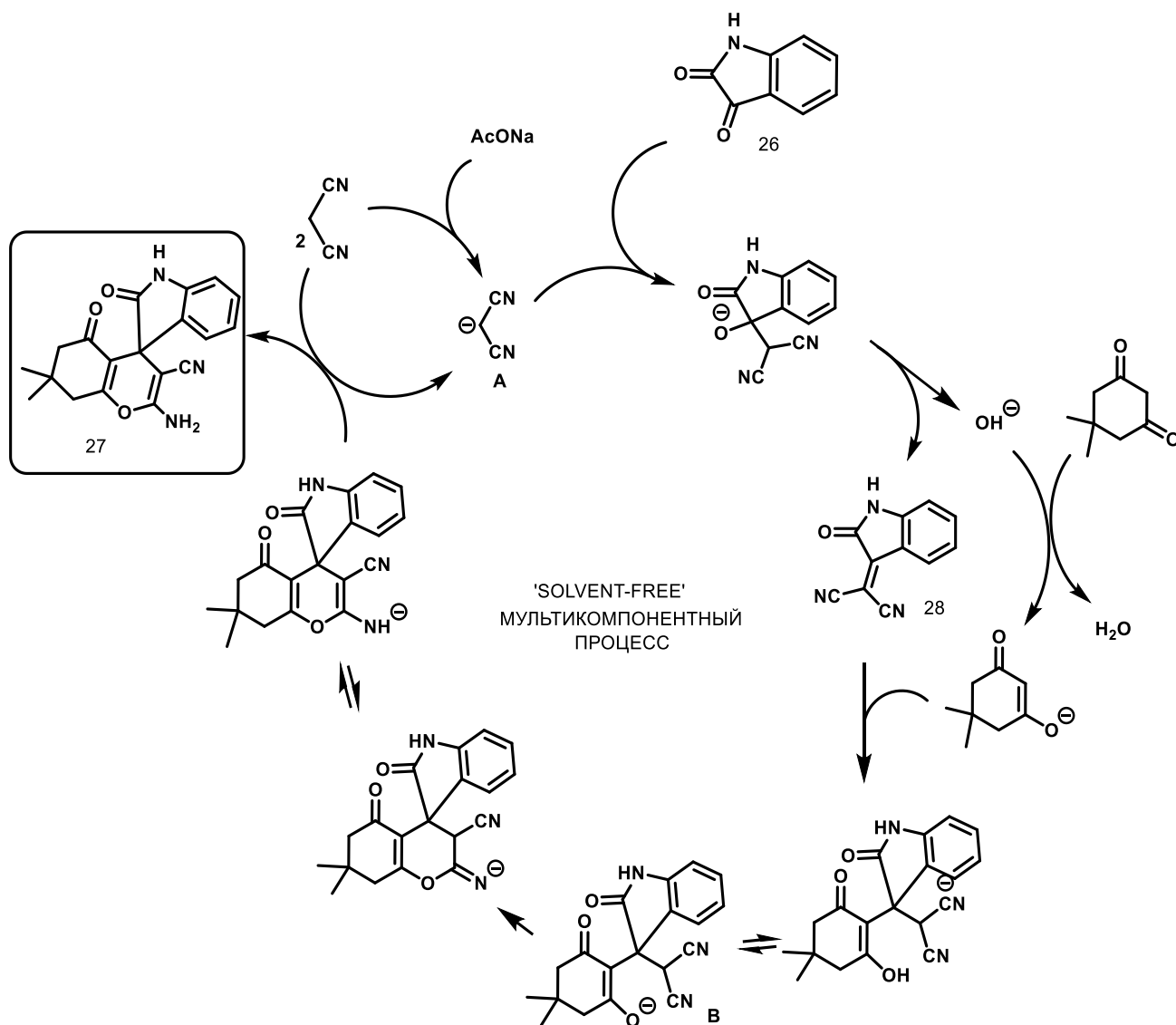


Схема 12

газработанная нами простая методика позволяет осуществить в 'solvent-free' условиях прямую мультикомпонентную реакцию изатинов, малононитрила и димедона в спирооксиндолы **27** с высокими выходами. Простое и доступное оборудование, малое время реакции (15 мин.), использование недорогих исходных реагентов (катализ AcONa), легкое выделение конечных соединений фильтрованием и промыванием водой отличают предложенный 'solvent-free' домино-процесс, в результате чего он является эффективным и экологичным методом получения функционально замещенных спирооксиндолов с высокими выходами.

Производные спирооксиндолы проявляют активность против малярии, способны подавлять развитие опухолевых клеток. Одним из спирооксиндолов является алкалоид хорсфилин - известный природный анальгетик. Тетрагидро-5H-хромен-5-оновый фрагмент спирооксиндолов **27** позволяет ожидать активности при лечении нейродегенеративных болезней.

4.2. 'Solvent-free' и 'on-solvent' мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она.

На следующем этапе диссертационной работы была исследована мультикомпонентная трансформация изатинов **26**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она **10** в замещенные спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пираны] **29a-g** (Схема 13).

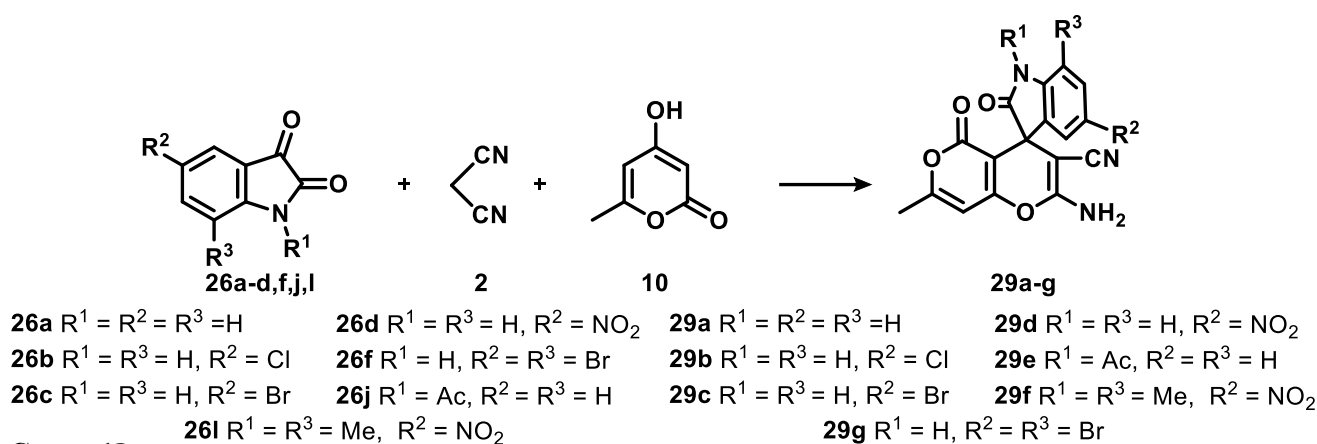


Схема 13

В ходе исследования определены оптимальные условия реакции: перемешивание в колбе в 'on-solvent' условиях (2 мл EtOH) при кипячении с 10 мол.% KF в течение 3 мин. В этих оптимальных условиях проведена мультикомпонентная трансформация изатинов **26a-d,f,j,l**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она **10** в спирооксиндолы **29a-g** (Таблица 10).

Таблица 10. 'On-solvent' реакция изатинов **26**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-2H-пиран-2-она **10**^[a].

R ¹	R ²	R ³	Изатин	Спирооксиндол	Выход, % ^[b]
H	H	H	26a	29a	94
H	Cl	H	26b	29b	96
H	Br	H	26c	29c	92
H	NO ₂	H	24d	29d	94
Ac	H	H	26h	29e	93
Me	NO ₂	H	26l	29f	95
H	Br	Br	26f	29g	94

[a] 3 ммоль **26a-d,f,j,l**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль **10** кипячение в 2 мл этанола 3 мин.

[b] Выход выделенных спирооксиндолов **29a-g**.

Малое время проведения реакции (3 мин.), простое оборудование, использование недорогих исходных реагентов (катализ KF), легкое выделение конечных соединений простым фильтрованием делают предложенный нами 'on-solvent' метод доступным и эффективным для получения функционально замещенных спирооксиндолов с высокими выходами.

Соединения **29** сочетают в себе фрагменты спирооксиндола и пирано[4,3-*b*]пирана. Пирано[4,3-*b*]пираны способны подавлять развитие ВИЧ, лейшманий, а также лейкозных и опухолевых клеток. Объединение фармакологически активного фрагмента спирооксиндола с активным фрагментом пирано[4,3-*b*]пирана позволяет рассчитывать на усиление их фармакологических свойств.

4.3. 'Solvent-free', 'on-water' и 'on-solvent' мультикомпонентная реакция изатинов, малонитрила и гетероциклических C-H кислот (кумарин и хинолоны).

Мультикомпонентная трансформация изатинов **26a,d,e,j**, малонитрила **2** и гетероциклических кислот **11,12,30** приводит к спирооксиндолам **31a-k** (Схема 14).

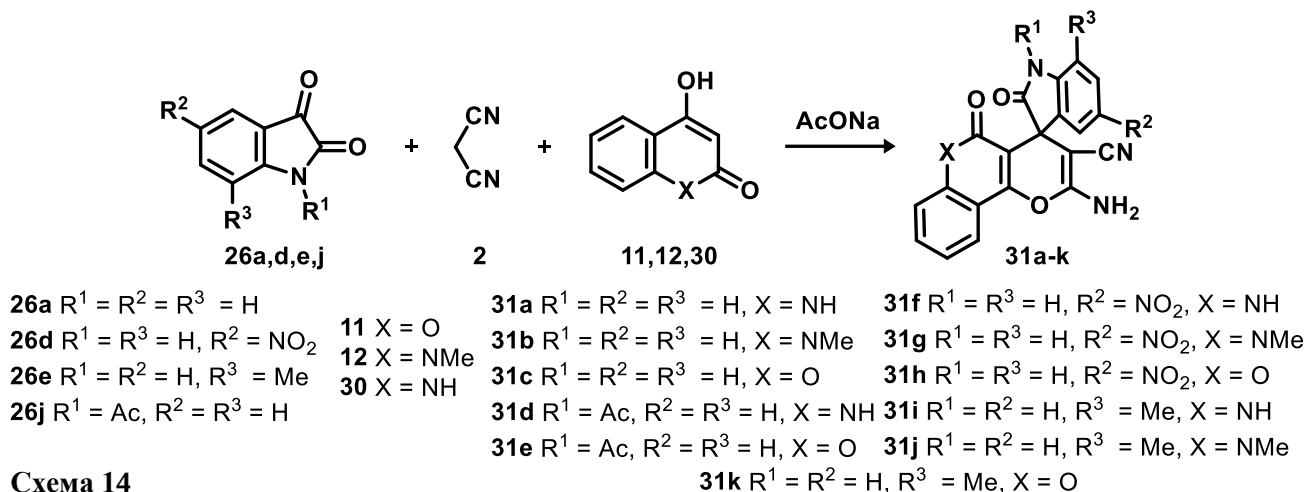


Схема 14

Соединения **31a, 31b, 31f, 31g, 31h** успешно получены в 'solvent-free' условиях при растирании в ступке в течение 15 мин. в присутствии 10 мол.% AcONa (90-93%). Спирооксиндол **31c** получен в 'on-water' условиях (95%), спирооксиндолы **31d, 31e, 31i, 31j, 31k** синтезированы в 'on-solvent' условиях в присутствии 10 мол.% AcONa (90-95%).

Все полученные соединения **31a-k** сочетают в себе фармакологически активный фрагмент спирооксиндола, а также фрагменты кумарина и хинолонов.

Кумарины (пирано[3,2-*c*]хромены) используются для стимуляции когнитивных функций и для замедления развития нейродегенеративных болезней (болезней Альцгеймера, Паркинсона, синдрома Дауна и шизофрении). Аннелированные пираны являются противораковыми, антианафилактическими, спазмолитическими, диуретическими, противоопухолевыми средствами, а также подавляют проявления ВИЧ.

4.4. 'On-solvent' мультикомпонентная реакция изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1H)-онов.

Мультикомпонентная трансформация изатинов **26a,d,e,f**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1H)-онов **32a,b** приводит к ранее неизвестным дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридинам] **33a-g** (Схема 15).

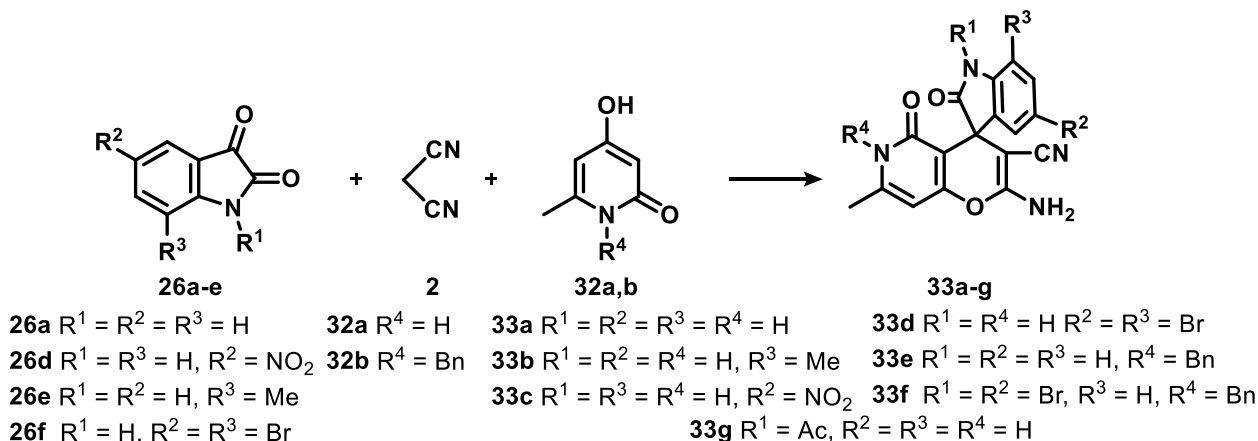


Схема 15

Оптимальные условия для мультикомпонентной трансформации изатина **26a**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1H)-она **32a**: перемешивание в 'on-solvent' условиях (5 мл EtOH, 78°C) в присутствии 10 мол.% AcONa в течение 1 ч. В этих оптимальных условиях проведены мультикомпонентные трансформации изатинов **26a,d,e,f**, малононитрила **2** и пиридинов **32a,b** с образованием ранее неизвестных дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридинов] **33a-f**. Лучший выход ранее неизвестного **33g** получен при кипячении в 5 мл пиридина. (Таблица 11).

Таблица 11. 'On-solvent' мультикомпонентная реакция изатинов **26**, малононитрила **2** и 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1H)-онов **32**^[a].

Изатин	Пиридинон	Спирооксиндол	Выход, % ^[c]
26a	32a	33a	98
26e	32a	33b	95
26d	32a	33c	90
26f	32a	33d	95
26a	32b	33e	80
26f	32b	33f	85
26j ^[b]	32a	33g	84

[a] 3 ммоль **26a,d,e,f**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль **32a,b**, 10 мол.% AcONa, 78°C, 1 ч. в 5 мл EtOH.

[b] 3 ммоль **26a,d,e,f**, 3 ммоль **2**, 3 ммоль **32a,b** кипячение 1 ч. в 5 мл пиридина.

[c] Выход выделенных спирооксиндолов **33a-g**.

В литературе не известны методы получения дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридинов] **33**. Разработанная нами методика позволяет осуществить прямую трансформацию изатинов **26**, малононитрила **2** и пиридинов **32** в

дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-с]пиридины **33** с высокими выходами. Соединения **33a-g** сочетают в себе фармакологически активный фрагмент спирооксиндола и пиридинона. Пиридинон является частью многих природных и синтетических фармакологически активных молекул, среди них **diazaquinomycin A** (противоопухолевые и антибиотические свойства), **L-697,661** (ингибитор некоторых процессов репликации ВИЧ) и **milrinone** (ингибитор фосфодиэстеразы).

ВЫВОДЫ

1. Проведено систематическое исследование домино-трансформаций альдегидов и С-Н кислот в би-, три-, тетра- и пентациклические (в том числе спироциклические) гетероциклические системы, перспективные с фармакологической точки зрения, под действием механохимической активации и активации мягкими основными катализаторами в **'solvent-free'** условиях, а также под действием оснований в **'on-water'** условиях. Основные химические стадии этих процессов включают конденсацию по Кневенагелю и реакцию Михаэля с последующей циклизацией.
2. Предложена и разработана методология **'on-solvent'** мультикомпонентной сборки карбонильных соединений (альдегидов или изатинов) и С-Н кислот в минимальном количестве растворителя с образованием би-, три-, тетра- и пентациклических гетероциклических систем, так называемых **'privileged medicinal scaffolds'** – соединений, активно взаимодействующих с биологическими рецепторами и с ярко выраженной фармакологической активностью.
3. Реализованы мультикомпонентные трансформации бензальдегидов и С-Н кислот (ациклических, циклических и гетероциклических С-Н кислот) в функционально замещенные трициклические гетероциклические системы с выходом 88-98%:
 - а) **'solvent-free'**, **'non-catalytic'** реакция бензальдегидов, малонитрила и димедона в 5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромены. Соединения этого типа используются при лечении нейродегенеративных болезней, обладают цитопротекторными свойствами и являются агонистами АМРА-рецепторов;
 - б) катализируемая фторидом калия **'solvent-free'** сборка бензальдегидов, малонитрила и *N,N'*-диалкил барбитуровых кислот в пирано[2,3-*d*]пиримидины – класс соединений с известными противоопухолевыми, антивирусными, гепатопротекторными и кардиотоническими свойствами;
 - в) катализируемая ацетатом натрия **'solvent-free'** и **'on-water'** трансформация бензальдегидов, малонитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она в 1,4-дигидропирано[2,3-*c*]пиразолы, которые перспективны при лечении герпеса, ринита и пневмонии;
 - г) катализируемое ацетатом аммония **'on-solvent'** превращение бензальдегидов, малонитрила и гетероциклических С-Н кислот в 4*H*,5*H*-пирано[4,3-*b*]пиран-5-оны и 4,6-дигидро-5*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-5-оны. Соединения этих классов используются для замедления развития болезней Альцгеймера, Паркинсона, подавляют проявления ВИЧ, а также проявляют активность против раков, устойчивых к лечению обычными препаратами.
4. Осуществлены катализируемые ацетатом натрия или гидроксидом натрия домино-реакции салициловых альдегидов и С-Н кислот с образованием замещенных

полициклических 2-амино-4*H*-хроменовых систем с выходом 80-98% (соединения этого типа вызывают апоптоз в клетках раковых опухолей):

- а) **'solvent-free'** домино-трансформация салициловых альдегидов и двух эквивалентов циануксусного эфира;
- б) **'solvent-free'** и **'on-water'** мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и 3-метил-2-пиразолин-5-она;
- в) **'on-water'** мультикомпонентная сборка салициловых альдегидов, малононитрила и цианацетамидов;
- г) **'on-solvent'** мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и циануксусного эфира.

5. Реализованы катализируемые ацетатом натрия или фторидом калия домино-реакции изатинов и С-Н кислот с образованием тетра- и пентациклических спирогетероциклических систем с выходом 80-99%:

- а) **'solvent-free'** сборка изатинов, малононитрила и димедона в 5,6,7,8-тетрагидроспиро[хромен-4,3'-индолины] – класс соединений перспективных в качестве анальгетиков и при лечении нейродегенеративных заболеваний;
- б) **'solvent-free'** и **'on-solvent'** превращение изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-она в 5'*H*-спиро[индол-3,4'-пирано[4,3-*b*]пираны], обладающие противовирусными и противоопухолевыми свойствами;
- в) **'solvent-free'**, **'on-water'** и **'on-solvent'** реакция изатинов, малононитрила и гетероциклических бициклических С-Н кислот в 5'*H*-спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*c*]хромены] и 5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*c*]хинолины] – спирогетероциклические соединения с известной противоопухолевой и противовоспалительной активностью;
- г) **'on-solvent'** трансформация изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-пирдин-2(1*H*)-она в ранее неизвестные 5',6'-дигидроспиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*c*]пиридины] – структурные аналоги соединений с противоопухолевой активностью.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Elinson M.N. Solvent-free multicomponent assembling of isatins, malononitrile, and dimedone: fast and efficient way to functionalized spirooxindole system / Elinson M.N., **Ryzhkov F.V.**, Zaimovskaya T.A., Egorov M.P. // *Monatsh Chem* – **2015**. – 147(4). – P. 755–760.
2. Elinson M.N. Solvent-free multicomponent assembling of aldehydes, *N,N'*-dialkyl barbiturates and malononitrile: fast and efficient approach to pyrano[2,3-*d*]pyrimidines / Elinson M.N., **Ryzhkov F.V.**, Merkulova V.M., Ilovaisky A.I., Nikishin G.I. // *Heterocycl. Commun.* – **2014**. – 20(5). – P. 281–284.
3. Elinson M.N. Solvent-free and 'on-water' multicomponent assembling of aldehydes, 3-methyl-2-pyrazoline-5-one and malononitrile: fast and efficient approach to medicinally

- relevant pyrano[2,3-*c*]pyrazole scaffold / Elinson M.N., Nasybullin R.F., **Ryzhkov F.V.**, Zaimovskaya T.A., Nikishin G.I. // *Monatsh. Chem.* – **2015.** – 146 – P. 631–635.
4. Elinson M.N. Fast efficient and general PASE approach to medicinally relevant 4*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-5-one and 4,6-dihydro-5*H*-pyrano-[3,2-*c*]pyridine-5-one scaffolds / Elinson M.N., **Ryzhkov F.V.**, Nasybullin R.F., Vereshchagin A.N., Egorov M.P. // *HeIv. Chim. Acta.*, – **2016.** – 99. – P. 724–731.
 5. Elinson M.N. Solvent-free cascade assembling of salicylaldehydes and cyanoacetates: fast and efficient approach to medicinally relevant 2-amino-4*H*-chromene scaffold / Elinson M.N., Nasybullin R.F., **Ryzhkov F.V.**, Zaimovskaya T.A., Egorov M.P. // *Monatsh. Chem.* – **2014.** – 145. – P. 605–610.
 6. Elinson M.N. Solvent-free and ‘on-water’ multicomponent assembling of salicylaldehydes, malononitrile and 3-methyl-2-pyrazolin-5-one: A fast and efficient route to the 2-amino-4-(1*H*-pyrazol-4-yl)-4*H*-chromene scaffold / Elinson M.N., Nasybullin R.F., **Ryzhkov F.V.**, Egorov M.P. // *C. R. Chimie* – **2014.** – 17. – P. 437–442.
 7. Elinson M.N. Multicomponent assembling of salicylaldehydes, malononitrile and cyanoacetamides: A simple and efficient approach to medicinally relevant 2-amino-4*H*-chromene scaffold / Elinson M.N., **Ryzhkov F.V.**, Vereshchagin A.N., Gorbunov S.V., Egorov M.P. // *C.R. Chimie* – **2015.** – 18. P. 540–546.
 8. Elinson M.N. Sodium acetate catalyzed salicylaldehydes, malononitrile and cyanoacetates assembling in water-alcohol emulsion: the new type of efficient multicomponent approach to medicinally privileged 2-amino-4*H*-chromene scaffold / Elinson M.N., **Ryzhkov F.V.**, Nasybullin R.F., Zaimovskaya T.A., Egorov M.P. // *Mendeleev Commun.* – **2014.** – 24(3). P. 170–172.
 9. Elinson M.N. Solvent-free multicomponent assembling of isatins, malononitrile, and dimedone: fast and efficient way to functionalized spirooxindole system / Elinson M.N., **Ryzhkov F.V.**, Zaimovskaya T.A., Egorov M.P. // *Monatsh. Chem.* – **2015.** – 147(4). P. 755–760.
 10. Elinson M.N. Pot, atom and step economic (PASE) synthesis of medicinally relevant spiro[indole-3,4-pyrano[4,3-*b*]pyran] scaffold / Elinson M.N., **Ryzhkov F.V.**, Korolev V.A., Egorov M.P. // *Heterocycl. Commun.* – **2015.** – 22(1). 11–15.
 11. Elinson M.N. Multicomponent transformation of isatins, malononitrile, 4 hydroxy-6-methylpyridin-2(1*H*)-one: ‘one-pot’ efficient approach to privileged spiro[indoline-3,4'-pyrano[3,2-*c*]pyridine]-2,5'(6'*H*)-dione scaffold / Elinson M.N., **Ryzhkov F.V.**, Vereshchagin A.N., Zaimovskaya T.A., Korolev V.A., Egorov M.P. // *Mendeleev Commun.* – **2016.** – 05. P. 399–401.
 12. Рыжков Ф. В. Мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и циануксусных эфиров в эмульсиях вода-спирт, катализируемая ацетатом натрия: новый тип эффективного синтеза фармакофорных 2-амино-4*H*-хроменов / **Рыжков Ф.В.**, Насыбулин Р.Ф., Элинсон М.Н. // Третья Всероссийская научная конференция с международным участием “Успехи синтеза и комплексообразования”, Москва – **2014.** С. 272.

13. Насыбуллин Р. Ф. Solvent-free эффективный синтез фармакофорных 2-амино-4*H*-хроменов / Насыбуллин Р.Ф., **Рыжков Ф.В.** // III Всероссийская научная конференция с международным участием “Успехи синтеза и комплексообразования, Москва – **2014.** – С. 240.
14. Рыжков Ф. В. ‘Solvent-free’ и ‘On-water’ мультикомпонентная трансформация салициловых альдегидов, малононитрила и пиразолин-5-она в фармакофорные 2-аминопиразол-4-ил-4*H*-хромены / **Рыжков Ф.В.**, Насыбуллин Р.Ф., Элинсон М.Н. // VI Молодежная конференция ИОХ РАН, посвященная 80-летию со дня основания ИОХ РАН, Москва – **2014.** – С. 271.
15. Ryzhkov F. Solvent-free multicomponent synthesis of pyrano[2,3-*d*]pyrimidines / **Ryzhkov F.**, Elinson M. // 2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry, Novosibirsk, Russia – **2015.** – P. 258.
16. Рыжков Ф.В. ‘On-water’ мультикомпонентные реакции альдегидов, 3-метил-2-пиразолин-5-она и малононитрила: быстрый и эффективный синтез пирано[2,3-*c*]пиразолов / **Рыжков Ф.В.**, Насыбуллин Р.Ф., Элинсон М.Н. // X Всероссийская конференция «химия и медицина» и молодежная научная школа, Уфа, – **2015.** – С. 188.
17. Рыжков Ф.В. Мультикомпонентная реакция салициловых альдегидов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она: быстрый и эффективный синтез 2-амино-4*H*-хроменов / **Рыжков Ф.В.**, Бобровский С.И., Элинсон М.Н. // Конференция «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015, Иркутск – **2015.** – С. 206–207.
18. Рыжков Ф.В. 'Solvent-free' мультикомпонентные реакции изатинов, малононитрила и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она / **Рыжков Ф.В.**, Элинсон М.Н. // IV Всероссийская конференция с международным участием "Современные проблемы химической науки и фармации, посвященная 80-летию В.В. Базыльчика“, Чебоксары – **2015.** – С. 96.
19. Рыжков Ф.В. Экологичный ‘solvent-free’ мультикомпонентный синтез 2-аминотетрагидроспиро[хромено-4,3'-индолин]-3-карбонитрилов / **Рыжков Ф.В.**, Элинсон М.Н. // IV Всероссийская конференция по органической химии. Москва – **2015.** – С. 232.
20. Рыжков Ф.В. 'On-solvent' домино-реакция изатинов, малононитрила и хинолонов: 'one-pot' эффективный синтез спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*c*]хинолинов] / **Рыжков Ф.В.**, Элинсон М.Н. // «Успехи химии гетероциклических соединений», Репино, Санкт-Петербург – **2016.** – С. 435.
21. Рыжков Ф.В. 'On-solvent' домино-реакции изатинов, малононитрила и кумарина: 'one-pot' эффективный синтез спиро[индолин-3,4'-пирано[3,2-*c*]хроменов] / **Рыжков Ф.В.**, Элинсон М.Н. // I Всероссийская молодёжная школа-конференция “Успехи синтеза и комплексообразования”, Москва – **2016.** – С. 178.