

На правах рукописи



НУРИАХМЕТОВА ЗОЯ ФАЗЛИАХМЕТОВНА

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТИЛ
4Н-ТИЕНО[3.2-В]ПИРРОЛ-5-КАРБОКСИЛАТА**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН)).

Научный
руководитель: **Торосян Седа Арамовна**
кандидат химических наук, старший научный сотрудник
лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов
Уфимского Института химии – обособленного структурного
подразделения Федерального государственного бюджетного
научного учреждения Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук

Официальные
оппоненты: **Глушков Владимир Александрович**
доктор химических наук, старший научный сотрудник
лаборатории синтеза активных реагентов филиала Федерального
государственного бюджетного учреждения науки Пермского
федерального исследовательского центра Уральского отделения
Российской академии наук «Институт технической химии
Уральского отделения Российской академии наук»

Ларионов Владимир Анатольевич
кандидат химических наук, старший научный сотрудник
лаборатории асимметрического катализа Федерального
государственного бюджетного учреждения науки Института
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук

Ведущая
организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования Уфимский государственный
нефтяной технический университет (г. Уфа)

Защита диссертации состоится 15 марта 2023 г. в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347) 2356066. E-mail: dissovetioh@gmail.com

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ufaras.ru) по адресу: http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2022/09/2022_8_NuriakhmetovaZF_Dissertatsia.pdf

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук

Цыпышева И.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Более 60% известных природных и синтетических лекарственных средств созданы на основе гетероциклических соединений. Разработка практических методов и синтез новых гетероциклов в том числе практически важных из числа известных, а также «scaffold»-структур в поиске эффективных фармакологических агентов, является одной из важнейших задач синтетической органической химии. При этом отметим важность роли в медицинской химии соединений, содержащих фрагменты пиррола и тиофена, а также замещенных би- и трициклических систем на их основе.

Среди многочисленных гетероциклов весьма перспективными представляются производные тиенопирролов, в частности метиловых и этиловых эфиров 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты. Здесь модифицированием структур найдены высокоактивные против вирусных и онкологических заболеваний соединения. Они представляют интерес также как базисные матрицы в синтезе π -сопряженных конденсированных систем для оптоэлектроники. В связи с этим разработка подходов к новым производным тиено[3.2-*b*]пирролового ряда на основе 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты является перспективной и актуальной для синтетической органической химии пирролов.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по теме: «Направленные синтезы природных и неприродных биоактивных соединений, конструирование новых структур для оптоэлектроники» (№ АААА-А17-117011910032-4, № АААА-А20-120012090021-4, 2017-2021 г), «Дизайн и синтез биоактивных природных и неприродных циклопентаноидов, гетероциклов, эпотилонов и аналогов» (№122031400261-4, 2022 г), при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-33-90113, 2019-2022 г).

Степень разработанности темы. Синтезу и изучению свойств производных тиено[3.2-*b*]пиррола посвящено довольно большое количество работ отечественных и зарубежных авторов. Из модификатов получена серия карбоксамидов тиенопирроловой природы и их производные, для исследования наличия биологической активности (противовирусной, противоопухолевой и т.д.). Однако синтезу и изучению производных *N*-замещенных тиено[3.2-*b*]пирролов, включающих в себя гидразидный фрагмент, уделено незначительное внимание, что открывает широкую область исследования.

Цель работы. Синтез и превращения производных метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата в поиске перспективных биологически активных соединений и полимерных материалов.

Задачи работы: а) разработка методов получения базисных *N*-замещенных производных эфира 4*H*-тиено[3.2-*b*]пирролкарбоновой кислоты и их трансформированных продуктов (спиртов, кислот и др.); б) синтез новой серии амидов *N*-замещенных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты; в) получение гидразидов *N*-замещенных тиено[3.2-*b*]пирролкарбоновой кислоты и их превращения в направлении к новым арилиден- и гетарилиден гидразидам; г) синтез новых производных 1,3,4-оксадиазолов и 1,2,3-триазолов, δ -связанных с фрагментом 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррола; д) изучение реакции конденсации с пирролом и самоконденсации *N*-замещенных тиено[3.2-*b*]пирролов

для исследования полимерных материалов; е) оценка биологической активности синтезированных соединений.

Научная новизна. Получены новые *N*-замещенные производные метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата как удобные синтоны для дальнейшей функционализации. На основе полученных производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты синтезирован ряд новых амидов, гидразидов, 1,3,4-оксадиазолов и 1,2,3-триазолов для изучения их фунгицидной, противораковой и противотуберкулезной активности. Обнаружена реакция самоконденсации спиртов *N*-замещенных тиено[3.2-*b*]пирролов с образованием новых дитиенопиррометанов. Бромированием продуктов перекрестной конденсации *N*-замещенных (4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-ил)метанолов с незамещенным пирролом получены новые соединения полимерного типа.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные амиды, гидразиды и их производные, а также 1,3,4-оксадиазолы и 1,2,3-триазолы тиенопирролового ряда являются перспективными фармакологическими агентами. Разработан новый подход к получению бис-тиенопиррометанов, разработан оригинальный путь синтеза полимеров из тиенопиррометанов и *бис*-тиенопиррометанов.

Методология и методы исследования. В работе использовались современные методы органического синтеза. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры: спектроскопия ядерного магнитного резонанса, инфракрасная спектроскопия, масс-спектрометрия и элементный анализ.

Положения, выносимые на защиту. Синтез новых производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (эфиры, спирты, альдегиды, кислоты). Синтез амидов с использованием аминокислот, первичных и вторичных аминов; синтез гидразидов *N*-замещенных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот и модификатов на его основе, таких как ацилгидразины, арилиден- и гетарилиденгидразиды. Изучение превращений гидразидной функции 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты в фрагменты 1,3,4-оксадиазола и лактамный цикл. Изучение наличия биологической активности отдельных представителей синтезированных соединений. Разработка синтеза *бис*-тиенопиррометанов на основе *N*-замещенных (4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-ил)метанолов, а также несимметричных тиенопиррометанов, сочлененных с пиррольным кольцом метиленовым фрагментом. Бромирование *бис*- и тиенопиррометанов для получения продуктов конденсации.

Степень достоверности результатов и апробация работы. Структуры полученных соединений однозначно подтверждены методами физико-химического анализа: ЯМР ¹H и ¹³C, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Основные результаты научной квалификационной работы докладывались на II всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (г. Уфа, 2017 г.), VI междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (г. Нижний Новгород, 2020 г.), VII международной молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современного материаловедения: материалы» (г. Уфа,

2020 г.), XXVIII международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (г. Москва, 2021 г.), II всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых» (г. Уфа, 2021 г.), II школе молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (г. Москва, 2022 г.).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК и тезисы 11 докладов на конференциях.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в обсуждении постановки задач, выполнении синтеза и выделении всех полученных соединений, анализе спектральных данных, подготовке данных к публикациям в статьях и тезисах докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка сокращений, списка цитируемой литературы (143 наименования). Содержит 1 таблицу, 16 рисунков и 69 схем, 4 приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

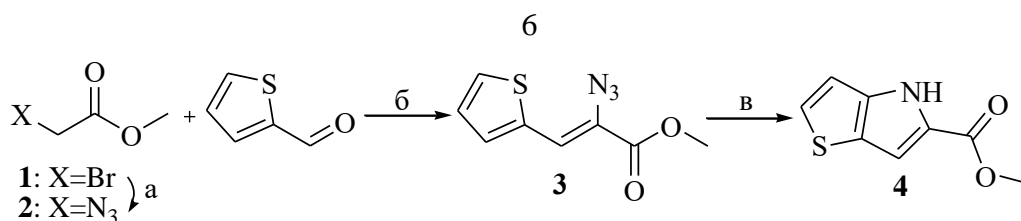
Глава 1 – «Литературный обзор» включает данные о различных методах синтеза тиенопирроловых структур, синтезу производных эфиров 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата и изучению их биологической активности. В **Главе 2 – «Обсуждение результатов»** представлены результаты выполненного исследования. **Глава 3 – «Экспериментальная часть»** содержит методики получения и физико-химические характеристики синтезированных соединений.

1. Получение *N*-замещенных производных метил 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата

Производные метиловых и этиловых эфиров 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты представляют интерес в поиске биоактивных структур тиенопирролового ряда, а также как базисные матрицы в синтезе π -сопряженных конденсированных систем для оптоэлектроники.

В последние годы соединениям ряда тиено[3.2-*b*]пирролкарбоксамидов уделяется большое внимание в связи с появлением новых перспективных направлений приложения, в т.ч. в медицинской практике. Так, из числа амидов этой кислоты найдены представители, обладающие высокой активностью против вируса гепатита С, ингибиторы альфавирусов СНКV, флавивирусов и нейротропных арбавирусов, и др.

Нами в качестве базисной структуры для получения новых производных тиенопиррола был выбран метиловый эфир 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты **4**, легко получаемый конденсацией метилового эфира азидоуксусной кислоты **2** с тиофен-2-карбальдегидом в метаноле в присутствии K_2CO_3 и последующей внутримолекулярной циклизацией кипячением в толуоле (схема 1).

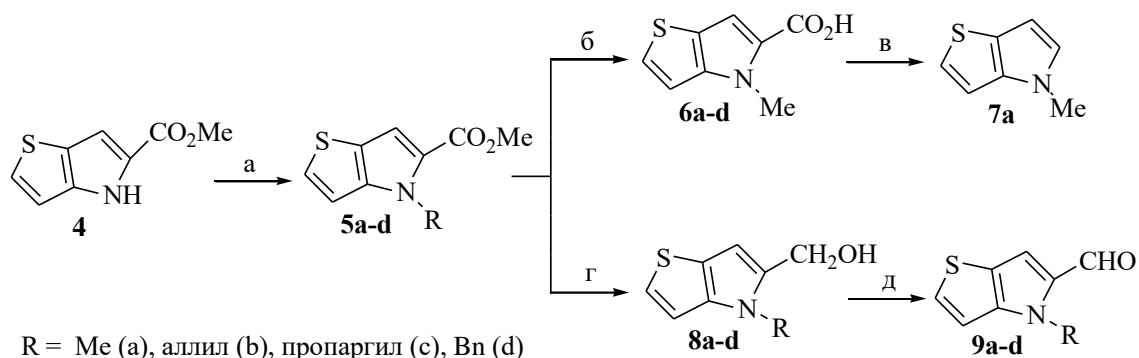


Реагенты и условия: а) NaN₃, ДМФА; б) K₂CO₃, MeOH; в) толуол, Δ.

Схема 1

Для исследования дальнейших превращений и с целью синтеза новых *N*-модифицированных производных на основе **4** были получены *N*-алкилированные производные. Так, *N*-алкилированием активированного гидридом натрия эфира **4** аллил-, пропаргил- и бензилбромидами в присутствии катализатора межфазового переноса тетрабутиламмоний йодида в ТГФ получили соответствующие продукты замещения **5b-d** с хорошими выходами. Стоит отметить, что *N*-алкилирование метилом йодистым протекало без участия катализатора с получением известного продукта **5a**.

Дальнейшие превращения эфиров **5** осуществлялись в нескольких направлениях: получения кислот, спиртов и альдегидов. Так, водно-щелочной гидролиз эфиров **5a-d** с высокими выходами приводил к кислотам **6a-d**. На примере кислоты **6a** была проведена реакция декарбоксилирования с получением продукта **7a** как возможного мономера для полимеризационных превращений. Восстановление эфиров **5a-d** LiAlH₄ в ТГФ приводило к спиртам **8a-d** с выходами 63-81%, которые окислением PhI(OAc)₂ при катализе TEMPO, были превращены в альдегиды **9a-d** с хорошими выходами (схема 2).



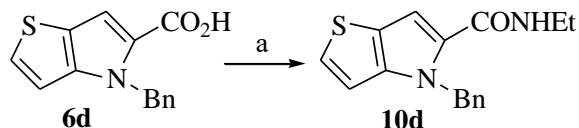
Реагенты и условия: а) NaN, MeI или RBr, Bu₄NI, ТГФ, Δ, 65-95%; б) LiOH, EtOH, H₂O, Δ, 83-87%; в) K₁₀, Δ; г) LiAlH₄, ТГФ, Δ, 63-81%; д) PhI(OAc)₂, TEMPO, ТГФ, 68-82%.

Схема 2

Получены *N*-алкилированные эфиры **5a-d**, кислоты **6a-d**, спирты **8a-d** и альдегиды **9a-d** тиено[3.2-*b*]пирролового ряда, которые являются удобными блоками для дальнейших трансформаций в более сложные структуры.

2. Синтез новых карбоксамидов 4*H*-тиено[3.2-*b*]пирролов

С целью выхода к новым *N*-модифицированным в карбоксамидной частях тиенопирроллам были изучены превращения кислот **6a-d** (схема 3). Были реализованы несколько вариантов выхода к целевым карбоксамидам. Первый из них – это получение этиламида **10d** прямой реакцией кислоты **6d** с 70%-ным водным раствором этиламина перемешиванием при комнатной температуре.

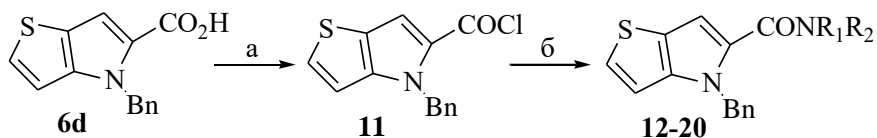


Реагенты и условия: а) EtNH₂ (водн., 65%), 96%.

Схема 3

Реакция проходила в течение ~7 суток и приводила к амиду **10d** с выходом 96%. Однако этот путь специфичен и не пригоден для получения более сложных амидов.

Второй вариант синтеза амидов был осуществлен на примере кислоты **6d** превращением её в хлорангидрид **11** действием SOCl₂ или оксалилхлорида в присутствии каталитических количеств ДМФА в хлороформе при кипячении. Далее полученный хлорангидрид **11** без предварительной очистки вводили в реакции с первичными и вторичными аминами (бензиламин, *m*-толуидин, *n*-анизидин, циклогексиламин, аллиламин, морфолин, *N*-метилпиперазин, анилин, *R*-(+)- α -метилбензиламин) с получением соответствующих продуктов **12-20** с хорошими выходами (схема 4).



12: R₁=H, R₂=CH₂Ph; 63%
13: R₁=H, R₂=*m*-CH₃C₆H₄; 56%
14: R₁=H, R₂=*p*-CH₃OC₆H₄; 67%
15: R₁=H, R₂=циклогексил; 59%
16: R₁=H, R₂=CH₂CH=CH₂; 66%

17: R₁, R₂=морфолинил; 71%
18: R₁, R₂=*N*-метилпиперазинил; 68%
19: R₁=H, R₂=Ph; 85%
20: R₁=H, R₂=CH(Me)Ph; 72%

Реагенты и условия: а) SOCl₂ или (COCl)₂, ДМФА, CHCl₃, Δ ;
 б) NHR₁R₂, Py, Δ .

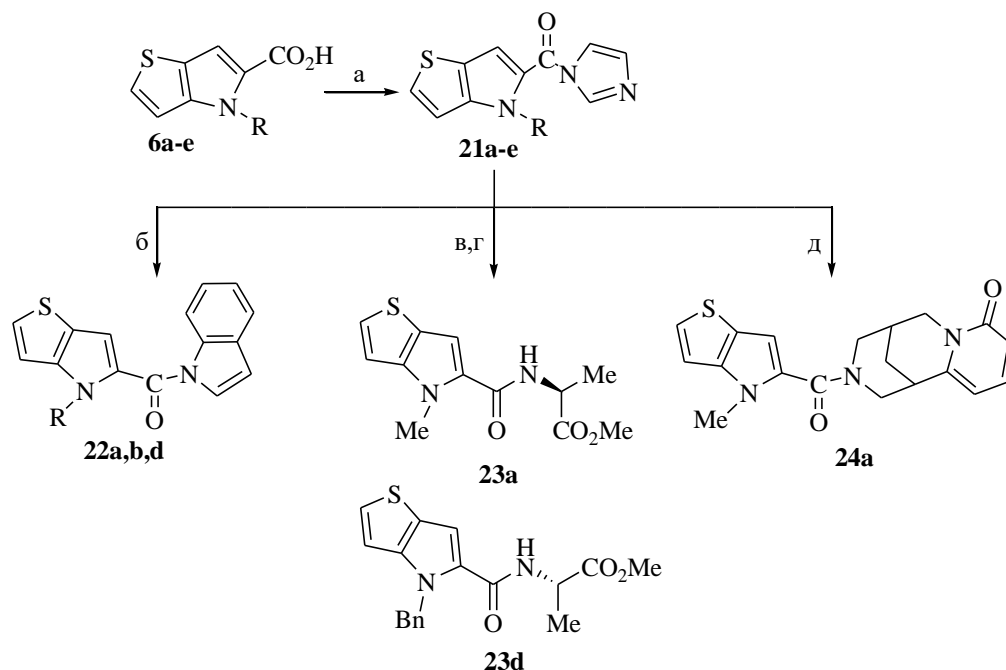
Схема 4

Еще один вариант синтеза более сложных амидов предполагает предварительную активацию карбоксильной группы в виде ацилимидазолидов **21a-e** и последующую их реакцию с соответствующими аминопроизводными. Так, взаимодействием имидазолидов **21a,b,d** с индолом, метиловыми эфирами *L*- и *D*-аланина, цитизинном были получены амиды **22-24** (схема 5).

В случае получения соединений **22a,b,d** индол был дополнительно активирован действием NaN в ТГФ. Амиды **23** и **24** были получены кипячением имидазолида **21a** и **21d** с соответствующими аминами в хлороформе в присутствии пиридина. Метиловые эфиры *L*- и *D*-аланина были получены предварительным перемешиванием гидрохлоридов соответствующих эфиров в 0.5 мл раствора пиридина в течение 20 минут при комнатной температуре.

Включение индола, *L*- или *D*-аланина и цитизина в соединения, изначально обладающие биологической активностью, позволяет добиться не только улучшения уже имеющихся показателей, но также открывает возможность появления новых направлений оказываемого действия. В связи с этим, вполне целесообразно ожидать фармакологическую перспективность для синтезированных амидов **22-24**, содержащих в

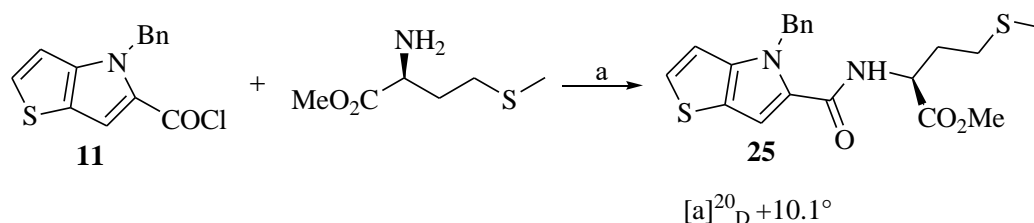
своей структуре как фрагменты индола, аланина и цитизина соответственно, так и тиено[3.2-*b*]пиррольный остаток.



Реагенты и условия: а) CDI, DCM, 3-4 ч; б) индол, NaN, ТГФ, Δ , 71-78%; в) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{Me}$, CHCl_3 , Py, Δ , 81%; г) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{Me}$, CHCl_3 , Py, Δ , 45%; д) цитизин, CHCl_3 , Py, Δ , 43%.

Схема 5

Амид **25** на основе *L*-метионина был синтезирован взаимодействием его метилового эфира с хлорангидридом **11** с выходом 64% (схема 6). Гидрохлорид метилового эфира метионина предварительно перемешивали в 0.5 мл пиридина в течение 20 минут при комнатной температуре. Стоит отметить, что попытка получения амида **25** посредством реакции имидазолида **21e** с метиловым эфиром метионина не давала желаемого результата даже после многодневного кипячения реакционной массы. Следует добавить, что метионин является незаменимой аминокислотой и играет значительную роль в организме человека. В частности, в нашей лаборатории ранее были получены производные хлорциклопентенонов, содержащие в своей структуре фрагмент *L*-метионина, которые показали высокую противовирусную активность в отношении штамма птичьего гриппа H1N1. В этом аспекте для соединения **25** также можно ожидать широкий профиль биологической активности.



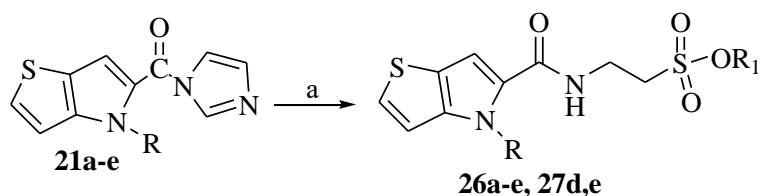
Реагенты и условия: а) Py, CHCl_3 , Δ , 64%.

Схема 6

Таким образом, синтезированы новые амиды ряда тиено[3,2-*b*]пиррола, содержащие фрагменты природных аминокислот, первичные и вторичные амины циклической и ациклической природы. Отдельные представители полученных амидов были проверены на наличие бактерицидной и фунгицидной активности и показали удовлетворительные результаты. В частности, соединение **18** показало максимальную антигрибковую активность в наименьшей концентрации (1,8 мг/мл) по сравнению с амидами **16** и **17**, которые показывали фунгистатический характер действия на большинство тестируемых грибов. Исследования проводились в отношении как темноокрашенных грибов *Alternaria alternata* и *Bipolaris sorokiniana*, так и в отношении светлоокрашенных грибов *Fusarium culmorum* и *Fusarium oxysporum*.

3. Синтез конъюгатов 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты с производными таурина

Конденсация имидазолидов **21a-e** с тетрабутиламмониевой солью таурина и самим таурином в присутствии DIPEA или Py приводила к конъюгатам **26a-e**, **27d,e** с выходами 69-74% и 68-83% соответственно (схема 7).



$R_1 = N^+Bu_4$ (**26a-e**), 69-74%; $R_1 = H$ (**27d,e**), 68-83%

$R = Me$ (a), аллил (b), пропаргил (c), Bn (d), H (e)

Реагенты и условия: а) NHR_1R_2 , DIPEA или Py, MeCN, Δ.

Схема 7

Следует отметить, что примеров введения в структуру биоактивного соединения природной аminosульфокислоты таурина достаточно много. Таурин и другие специфические аминокислоты сами по себе являются интересными переносчиками лекарственных препаратов, способствуя улучшению не только физико-химических свойств, но также ослаблению их побочных действий. Так, в патенте США получены производные таксола и таурина для увеличения растворимости таксола в воде, что приводит к увеличению его биодоступности и стабильности в химиотерапевтических формулах. Другие примеры ослабления побочных и вредных эффектов с использованием таурина основаны на получении производных нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов (НПВП) и таурина.

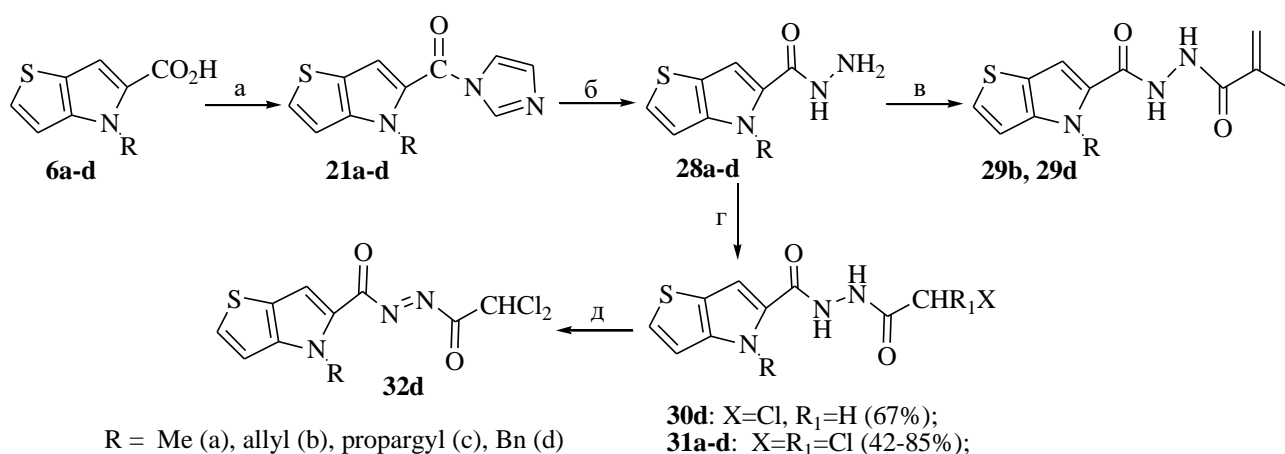
Модифицирование структур кислот **6** таурином или в виде заряженной объемистой четвертичной аммониевой соли позволяет ожидать для соединений **26** и **27** новых свойств, в том числе растворимость в воде. Реакции конденсации проводились при нагревании в пиридине или ацетонитриле в присутствии DIPEA, во избежание потерь водная обработка была исключена.

В целом, синтезированные тауринсодержащие карбоксамиды **26** и **27** представляют безусловный интерес в поиске новых антивирусных и антираковых средств.

4. Синтез гидразидов *N*-замещенных 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот и реакции на их основе

В русле поиска новых антитуберкулоstaticических агентов, исходя из базисных кислот **6a-d**, были получены соединения **29-32** ацилгидразидного типа (схема 8). В синтезе гидразидов **28a-d** карбоксильные группы **6a-d** активировали в виде имидазолилпроизводных **21a-d**, которые вводили в реакцию с коммерчески доступным 60%-ным водным раствором гидразингидрата в кипящем этаноле. Стоит отметить, что получение гидразидов **28a-d** по стандартной методике через прямую реакцию эфиров **5a-d** с гидразингидратом в условиях кипячения в этаноле оказалось более длительным процессом, приводило к малым выходам целевых соединений и большому количеству побочных продуктов, либо реакция не проходила совсем. В то же время, реакция имидазолидов **21a-d** с гидразингидратом проходила в течение 20-30 минут и с хорошими выходами приводила к гидразидам **28a-d**.

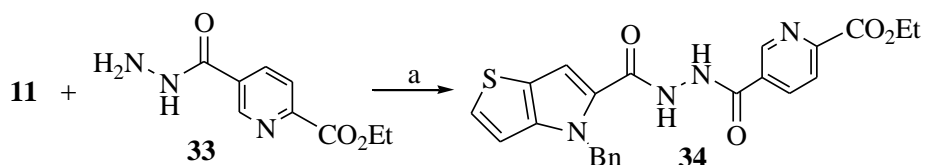
Ацилирование гидразидов **28a-d** хлорангидридами метакриловой, моно- и дихлоруксусной кислот приводило к блокам **29b,d**, **30d**, **31a-d**, содержащим удобную для последующего модифицирования терминальную функционализацию (схема 8). Окисление замещенного гидразида **31d** тетраацетатом свинца привело к диазосоединению **32d** с π-сопряженной системой двойных связей.



Реагенты и условия: а) CDI, DCM, 82-84%; б) N₂H₄·H₂O, EtOH, Δ, 60-80%; в) ClC(O)CMe=CH₂, Py, CHCl₃, Δ, 60-62%; г) CClH₂C(O)Cl или Cl₂HC(O)Cl, Py, CHCl₃, Δ; д) Pb(OAc)₄, DCM, 50%.

Схема 8

Смешанный гидразид **34** получен реакцией хлорангидрида **11** с гидразидом моноэтилового эфира пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты **33** (схема 9). Гидразид **33** был синтезирован реакцией диэтилового эфира 2,5-пиридиндикарбоновой кислоты с 1.8-кратным избытком водного раствора гидразингидрата.



Реагенты и условия: а) Py, Δ, 55%.

Схема 9

Соединения **28d**, **29d** и **31d** были исследованы в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере на наличие противотуберкулезной активности, при этом соединение **31d** показало умеренную активность.

Таким образом, нами предложен ряд функционализированных 1,2-бис-ацилпроизводных гидразина, предназначенных для последующего наращивания и усложнения структур в скрининговом поиске биоактивных молекул. Среди синтезированных производных соединение **31d** проявлял противотуберкулезную активность.

5. Синтез гидразонов из гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты

Следует отметить, что наиболее эффективными для лечения туберкулеза остаются препараты, являющиеся гидрамидами ароматических и гетероароматических кислот (изониазид, фтивазид, метаизид и др.). Имеются также публикации о синтезе и высокой противотуберкулезной активности гидразидов тритерпеновых кислот, других гетероароматических кислот и их производных.

В плане поиска новых противотуберкулезных средств изучены реакции гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты **28d** с некоторыми ароматическими и гетероароматическими альдегидами, а также рядом предельных и непредельных альдегидов.

Реакции проводили в стандартных условиях кипячением в этаноле (схема 10). Продукты конденсации **35-48** получены с высокими выходами и представляют собой кристаллические высокоплавкие окрашенные соединения. Очистка полученных продуктов производилась кристаллизацией из смеси ацетон-петролейный эфир.

В отличие от остальных продуктов, которые были выделены в виде единственных изомеров, соединения **37**, **39** и **40** были выделены в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров в соотношении ~3:1, 7:2 и 2:3 соответственно (по интегральной интенсивности протонов CH₂Ph-группы в спектрах ЯМР ¹H).

Гидразон **36**, переданный на оценку противотуберкулезной активности, к сожалению, не показал ожидаемых результатов. Однако исследования на наличие цитотоксических и бактерицидных свойств показали неожиданные результаты. Исследование в Институте биохимии и генетики УФИЦ РАН на цитотоксичность выявило, что соединение **36** с фрагментом салицилового альдегида показало высокую активность в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 (IC₅₀ 4.97 мкМ) и культуры клеток эмбриональной почки НЕК293 (IC₅₀ 4.88 мкМ). Производное **37** с фрагментом анисового альдегида показало умеренную активность по отношению этих же линий клеток.

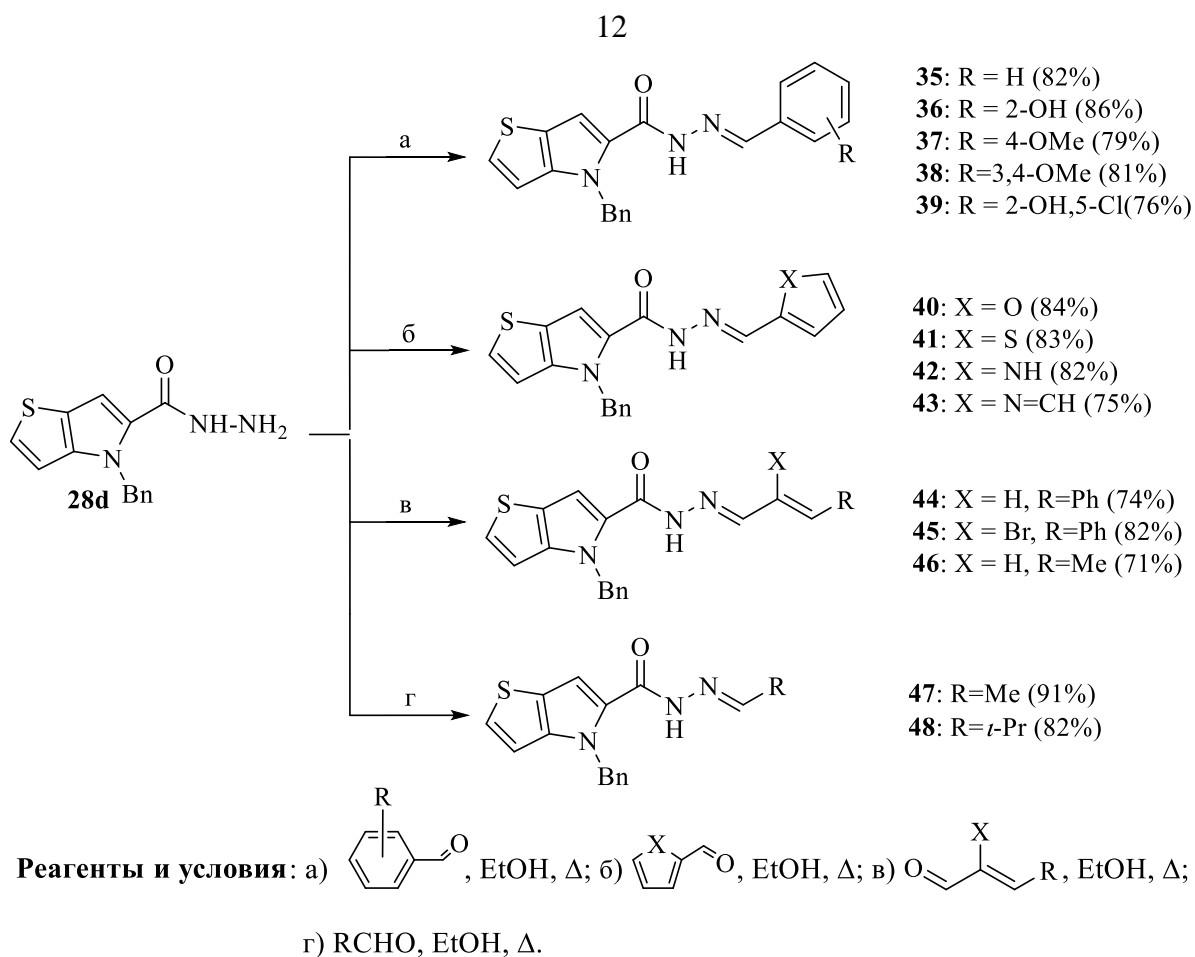


Схема 10

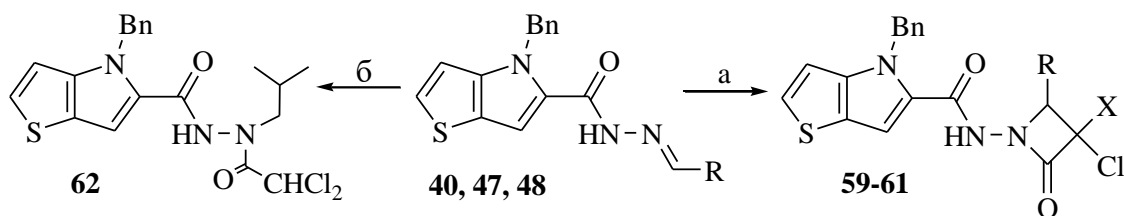
Исследование бактерицидной активности в Институте биологии УФИЦ РАН, показало, что соединение **36** оказывало преимущественно бактериостатическое влияние, приводя только к задержке роста тест-штаммов грамположительных *Bacillus cereus* и грамотрицательных *Enterobacter cloacae* бактерий.

Таким образом, получен ряд гидразонов на основе гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты, среди которых найдены соединения, имеющие высокую цитотоксическую, а также бактерицидную активность.

6. Синтез оксадиазолов, триазолов и азетидинов на основе гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты

Многие производные четырех и пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, в частности, 1,3,4-оксадиазолов, 1,2,3-триазолов, азетидинов, обладают высокой биологической активностью. С учетом этого было осуществлено построение δ -связанных с тиенопиррольным фрагментом 1,3,4-оксадиазолов, 1,2,3-триазолов и азетидинов на основе гидразида **28d**.

Так, взаимодействие гидразида **28d** с CS₂, которое гладко протекает в среде водного KOH с образованием соединения **49**, и последующая обработка последнего метилбромацетатом и дихлоруксусной кислотой приводили к производным 1,3,4-оксадиазола **50** и **51** соответственно (схема 11).

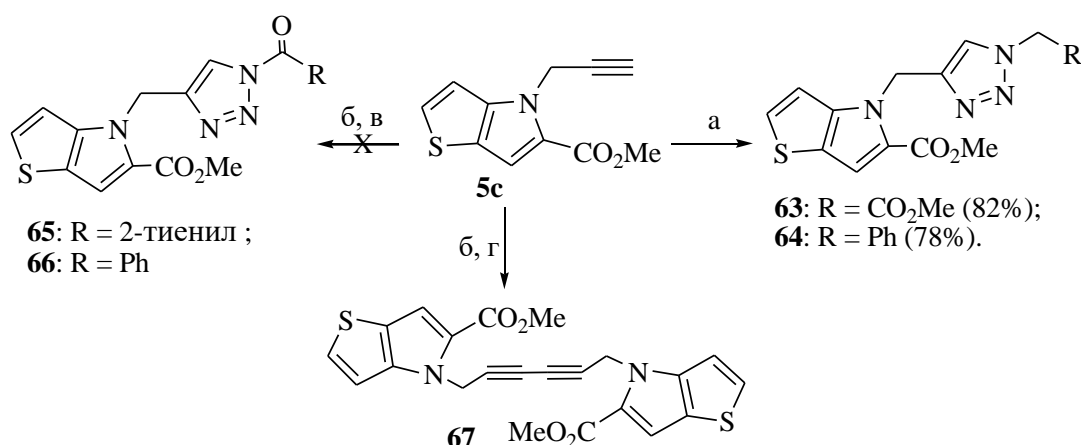


40: R= 2-фурил; **47:** R=CH₃; **48:** R=i-Pr; **59:** X=Cl, R= 2-фурил, 59%; **60:** X=Cl, R=CH₃, 68%; **61:** X=H, R=CH₃, 51%.

Реагенты и условия: а) Cl₂CHC(O)Cl или ClCH₂C(O)Cl, DIPEA, CHCl₃, Δ;
б) Cl₂CHC(O)Cl, DIPEA, CHCl₃, Δ, 52%.

Схема 13

Синтез 1,2,3-триазольных производных осуществляли с использованием «клик-реакции» азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения между соединением **5c** и азидами, полученными из метилбромацетата и бензилбромида, в диоксане в присутствии ацетата меди. Соединения **63** и **64** получают с высокими выходами и представляют собой кристаллические вещества (схема 14). По аналогичной схеме из тиенопиррола **5c** и азидов тиофен-2-карбоновой и бензойной кислот планировалось получить 1,2,3-триазольные производные **65** и **66** с дополнительным гетероциклическим и ароматическим фрагментами. Однако анализ данных ЯМР спектров и масс-спектрометрии показал, что вместо желаемых продуктов **65** и **66** в обоих случаях образуется димерное производное **67** с выходом более 60%, которое ранее было получено в условиях сочетания по Глазеру с умеренным выходом (схема 15). Проведение реакции эфира **5c** с 2-тиенокарбонилазидом в присутствии двукратного избытка CuI и DIPEA в ацетонитриле не привело ни к продукту циклизации **65**, ни к димерному соединению **67**. Проведение этой же реакции в отсутствие азидов с использованием двукратного избытка моногидрата ацетата меди (II) также приводило к димерному соединению **67** с выходом 62% (схема 14).

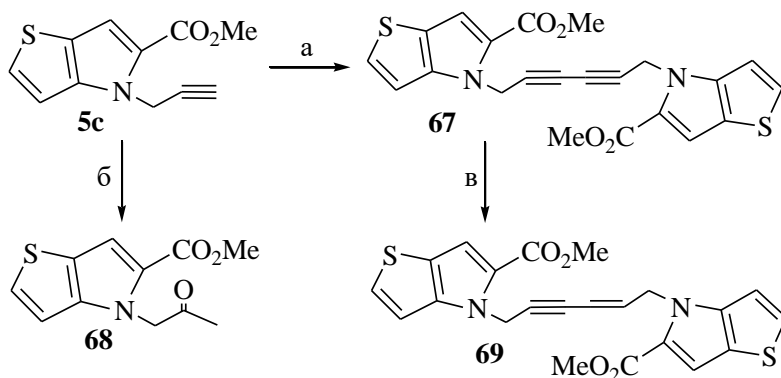


Реагенты и условия: а) N₃CH₂CO₂Me или N₃CH₂C₆H₅, Cu(OAc)₂, диоксан, Δ;
б) 2-тиофенкарбонилазид или бензоилазид, Cu(OAc)₂, диоксан, Δ, 62%; в) CuI, DIPEA, MeCN, Δ; г) Cu(OAc)₂, диоксан, Δ.

Схема 14

В целом, выход к димерным структурам представляется достаточно интересным в плане получения перспективного блока **67** для дальнейших модификаций. Попытка

оптимизации выхода димера **67** с использованием ацетата ртути (II) привела лишь к продукту гидратации **68** (схема 15). Восстановлением диацетиленового производного **67** действием LiAlH_4 в ТГФ при $-5\text{ }^\circ\text{C}$ получен енин **69**.



Реагенты и условия: а) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, Py/MeOH/Et₂O, 62%;
б) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, Py/MeOH/Et₂O, 79%; в) LiAlH_4 , ТГФ, 50%.

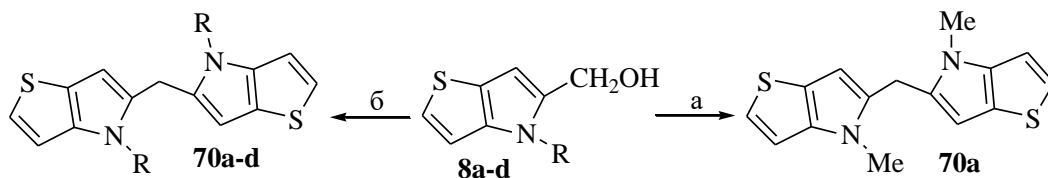
Схема 15

Полученные соединения **50**, **51**, **53** и **59-61**, содержащие в структуре две активные фармакофорные субъединицы, представляют интерес с одной стороны, как новые потенциально биоактивные гетероциклы, и с другой стороны – как синтетически привлекательные базисные платформы для последующего модифицирования. Эти производные будут исследованы на предмет обнаружения противотуберкулезной и противогрибковой активностей.

Таким образом, на основе гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты были получены соединения, содержащие в своей структуре фрагменты 1,3,4-оксадиазолов **49-51**, **53**, **57**, **58**, 1,2,3-триазолов **63**, **64** и азетидинонов **59-61**, связанных с тиено[3,2-*b*]пирроловым кором δ -связью. В попытке получения 1,2,3-триазольных производных **65** и **66**, содержащих тиенильные и бензоильные остатки, было обнаружено, что реакции приводят к образованию продукта димеризации **67** по терминальному алкинильному концу с хорошим выходом.

7. Бис-тиенопиррометаны

В цикле превращений, представленных на схеме 2, несколько ранее в ходе очистки на SiO_2 спирта **8a** было замечено образование незначительных количеств нового продукта. Заинтересовавшись этим фактом, было проведено несколько опытов по оптимизации выхода побочного соединения, в частности, выдерживанием спирта **8a** в системах SiO_2 -DCM и *p*-TSA- C_6H_6 при нагревании. Во всех опытах наблюдалось образование данного продукта, но конверсия спирта была неполной даже при многодневном выдерживании. В то же время в системе Амберлит-15(H^+)-DCM спирт **8a** практически нацело превратился в новый продукт, спектральные данные и анализ масс-спектра которого указывали на образование бис-тиенопиррометана **70a** (схема 16). Аналогично, спирты **8b-d** выдерживанием в системе Амберлит-15(H^+)-DCM трансформированы в бис-тиенопиррометаны **70b-d** (схема 16).



R = Me (a), аллил (b), пропаргил (c), Bn (d)

Реагенты и условия: а) SiO₂, DCM / *p*-TSA, C₆H₆; б) Amberlyst 15, DCM, 43-62%.

Схема 16

Предполагаемый механизм самоконденсации представлен на схеме 17. Спирт **8** при перемешивании с Амберлит-15(H⁺) превращается в карбокатион **A**, который в дальнейшем региоселективно атакует центр C² второй молекулы **8**. Предполагается, что образовавшийся таким образом аддукт **B** со вторичным карбокатионным центром высвобождает молекулу формальдегида и протон, давая конечный стабильный бис(тиенопирролил)метан **70**.

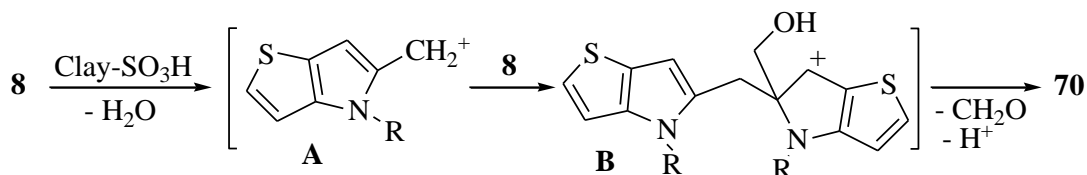


Схема 17

Сведений о синтезе подобных **70** симметричных бис-тиенопиррометанов в литературе нами не обнаружены. Наиболее близкий прецедент – конденсация альдегида **71** (рисунок 1) с незамещенными при C⁵ пирролами с генерированием соответствующих несимметричных тиенопиррометанов – промежуточных соединений в синтезе BODIPY-комплексов.

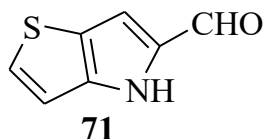
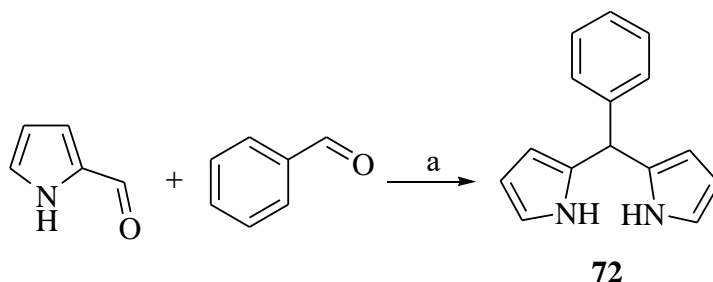


Рисунок 1

В то же время синтезы более простого строения дипиррометанов **72** (схема 18) хорошо разработаны. Известна также реакция самоконденсации ацетилметилпирролов в присутствии монтмориллонита.



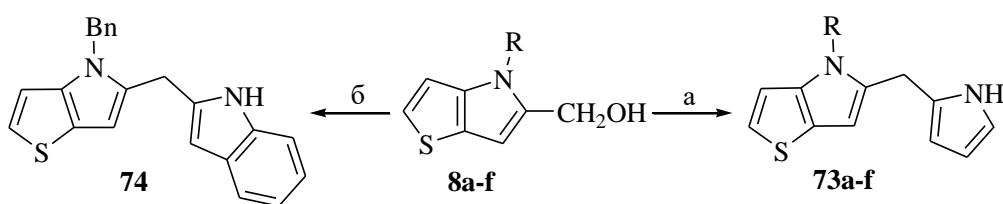
Реагенты и условия: а) H₂O, HCl, rt.

Схема 18

Таким образом, полученные *бис*-тиенопиррометаны **70** представляют интерес как новые «скаффолды» в дизайне и поиске новых биоактивных соединений, конструировании кросс-сопряженных структур и др.

8. Реакции бромирования тиенопиррометанов

Полагая, что в переходе **8**→**70** реакции протекают с участием карбокатионных интермедиатов, генерируемых H^+ -катализируемым отщеплением воды от спиртов **8**, был реализован перекрестный вариант этого превращения, путем введения в конденсацию со спиртами **8** незамещенного пиррола. В условиях получения тиенопиррометанов **70b-e** спирты **8a-f** гладко реагировали с пирролом, приводя с выходами 59-90% к ожидаемым продуктам перекрестной конденсации **73a-f**. В аналогичных условиях также была проведена реакция спирта **8d** с индолом с получением соединения **74** (схема 19).



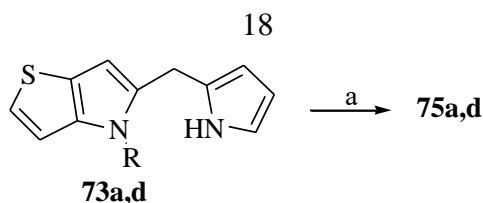
R = Me (a), аллил (b), пропаргил (c), Bn (d), H (e), $(CH_2)_{19}CH_3$ (f)

Реагенты и условия: а) пиррол, Amberlyst 15, DCM, rt, 59-90%; б) индол, Amberlyst 15, DCM, rt, 35%.

Схема 19

Одним из вариантов использования соединений типа **73** является выход к π -сопряженным материалам донорного типа. Для превращения метиленразделенной системы π -связей тиенопиррометанов **73a,d** в сопряженную исследовали их реакции с *N*-бромсукцинимидом (NBS). Было предположено, что под действием NBS произойдет окислительная полимеризация соединений **73** и здесь возможно образование олигомеров и полимеров с единой сопряженной системой π -связей (схема 20).

Реакции эквимольных количеств соединений **73a,d** с NBS проводили в растворе тетрахлорметана при комнатной температуре, контролируя ход реакции по ТСХ (3-5 ч). По мере израсходования исходного тиенопиррола реакционная масса окрашивалась в синий цвет и наблюдалось выпадение осадка. Осадок отфильтровали, промывали петролейным эфиром, дихлорметаном и сушили на воздухе. В результате были получены порошкообразные вещества **75a,d** глубокого темно-синего или темно-фиолетового цвета с выходами 80-90%. Эти вещества не растворялись в органических растворителях, кислотах (H_2SO_4 , CF_3CO_2H) и водных растворах щелочей. Они не претерпевали изменений при действии NEt_3 и $NaBH_4$. Из-за плохой растворимости нам не удалось получить спектры ЯМР 1H и ^{13}C этих продуктов.

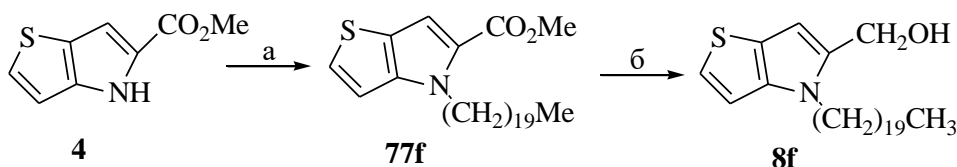


R = Me (a), аллил (b), пропаргил (c), Bn (d), H (e), (CH₂)₁₉CH₃ (f)

Реагенты и условия: а) NBS, CCl₄.

Схема 20

Как известно, одним из приемов улучшения растворимости в органических растворителях является введение в структуру соединения длинных липофильных алкильных заместителей. С этой целью *N*-алкилированием арахидиновым спиртом ранее описанного соединения **4** в условиях реакции Мицунобу (схема 21) получили эфир **76f**, который после восстановления в спирт **8f** действием LiAlH₄ и конденсации с пирролом, трансформировали в производное тиенопиррометана **73f** (схема 20).

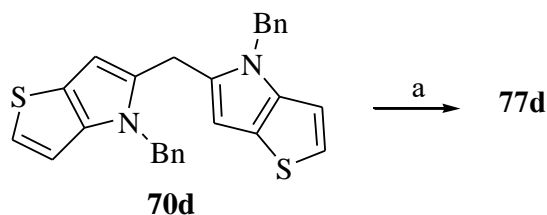


Реагенты и условия: а) Me(CH₂)₁₉OH, PPh₃, DEAD, ТГФ, 72%;
б) LiAlH₄, ТГФ, 80%.

Схема 21

Реакция соединения **73f** с NBS также протекала гладко с окрашиванием реакционной массы в сине-фиолетовый цвет (схема 20). После обработки реакционной массы был получен темно-синего цвета осадок, который не растворялся в органических растворителях.

В аналогичных условиях было опробовано бромирование с помощью NBS ранее полученного димера **70d** (схема 22); при этом также образуется продукт полимерного типа **77d**, что подтверждает общий характер этого превращения.



Реагенты и условия: а) NBS, CCl₄.

Схема 22

Таким образом, были получены продукты перекрестной конденсации спиртов **8** с пирролом, которые после бромирования под действием NBS приводили к нерастворимым осадкам, структуры которых пока не установлены. Введение длинного алкильного заместителя не дало ожидаемого повышения растворимости продукта бромирования для установления структуры получаемого полимера спектральными методами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения диссертационной работы получена линейка новых *N*-замещенные метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилаты, которые реакциями гидролиза и восстановления превращены в соответствующие производные. На основе *N*-производных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты были получены различной природы амиды и гидразиды. Синтезированные гидразиды стали удобной платформой для дальнейшей функционализации путем ацилирования хлорангидридами кислот, конденсацией с альдегидами, взаимодействием с CS₂. Среди производных гидразида *N*-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты найдены соединения с перспективной противотуберкулезной и противоопухолевой активностью. Обнаружена новая реакция самоконденсации *N*-замещенных (4*H*-тиено[3,2-*b*]пирроло-5-ил)метанолов с образованием бис-тиенопиррометанов. Изучены реакции бромирования тиенопиррометанов NBS, получены окрашенные в темно-синий цвет соединения полимерного типа.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы новые *N*-замещенные производные метил 4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата и изучены их превращения (гидролиз, восстановление, окисление).

2. На основе ряда *N*-замещенных 4*H*-тиено[3.2-*b*]пирролкарбоновых кислот получены соответствующие ацилимидазолиды и хлорангидриды, реакцией которых с первичными и вторичными аминами (циклические и ациклические насыщенные и непредельные амины, ароматические амины и др.), с природными аминокислотами (*L*, *D*-аланин, таурин, *L*-метионин), а также алкалоидом цитизином синтезированы соответствующие амиды.

3. Вовлечением в реакцию ацилирования хлорангидридами монохлор-, дихлоруксусной и метакриловой кислот гидразида *N*-замещенные 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновые кислоты превращены в соответствующие смешанные бис-ацилгидразины. Аналогично взаимодействием хлорангидрида 4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты с моногидразидом этил пиридин-2,5-дикарбоксилата синтезирован этил-5-({2-[(4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-ил)карбонил]гидразино} карбонил)-пиридино-2-карбоксилат. Среди синтезированных производных найдено соединение с умеренной противотуберкулезной активностью.

4. Конденсацией гидразида 4-бензил-4*H*-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты с ароматическими и гетероароматическими альдегидами синтезированы соответствующие арилиден- и гетарилиденгидразиды с высокими выходами, среди которых найдены соединения, обладающие высокой цитотоксической активностью.

5. Превращениями в гидразидной части 4-бензил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты получены δ-связанные с фрагментом 4-бензилтиено[3.2-*b*]пиррол-5-ила 1,3,4-оксадиазолы и производные лактамной природы. На основе метил-4-пропинил-4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата синтезированы новые 1,2,3-триазолы, соединенные метиленовым мостиком с тиено[3.2-*b*]пирроловым остовом.

6. Для продуктов восстановления производных метил(4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-ил)карбоксилата – *N*-замещенных (4*H*-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-ил)метанолов обнаружена

склонность к самоконденсации с образованием соответствующих *бис*-тиенопиррометанов.

7. Осуществлен перекрестный вариант конденсации спиртов с незамещенным пирролом и синтезированы соответствующие тиенопиррометаны, которые при обработке NBS в CCl₄ при комнатной температуре привели к нерастворимым в органических растворителях продуктам полимерного типа. Аналогичный результат выявлен и для *бис*-*N*-бензил-тиенопиррометана.

Основное содержание работы изложено в следующих работах:

1. Новые 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксамиды / С.А. Торосян, **З.Ф. Нуриахметова**, В.В. Загитов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – Т. 54. – № 8. – С. 819-822.
2. Конъюгаты 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоксилата с таурином и его тетрабутиламмониевой солью / С.А. Торосян, **З.Ф. Нуриахметова**, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 12. – С. 1916-1920.
3. Новые 4R-5-(1Н-пиррол-2-илметил)-4Н-тиено[3,2-*b*]пирролы в реакциях с NBS / С.А. Торосян, **З.Ф. Нуриахметова**, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 12. – С. 1921-1925.
4. Гидразиды 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновых кислот и производные / С.А. Торосян, **З.Ф. Нуриахметова**, Ф.А. Гималова [и др.] // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – №9. – С. 1369-1375.
5. Новые карбоксамиды ряда тиено[3,2-*b*]пирролов / С.А. Торосян, **З.Ф. Нуриахметова**, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – №10. – С. 1624-1629.
6. Нуриахметова, З.Ф. *N*-замещенные производные метил 4Н-тиено[3.2*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты как фармакологически перспективные соединения / **З.Ф. Нуриахметова**, С.А. Торосян, Ф.А. Гималова // Вестник Башкирского университета. – 2020. – Т. 25. – №3. – С. 487-492.
7. Ароматические и гетероароматические гидразиды 4-бензил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты / С.А. Торосян, **З.Ф. Нуриахметова**, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – №1. – С. 115-120.
8. Производные 4-бензилтиено[3.2-*b*]пиррола, несущие остатки 1,3,4-оксадиазола и азетидинона / С.А. Торосян, **З.Ф. Нуриахметова**, Н.С. Востриков, Ф.А. Гималова // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – № 9. – С. 1314-1321.
9. Новые амиды *N*-бензил-4Н-тиено[3.2-*b*]пирролкарбоновой кислоты / С.А. Торосян, **З.Ф. Нуриахметова**, Э.М. Миннибаева, Н.В. Журба // Вестник Башкирского университета. – 2021. – Т. 26. – №3. – С. 707-712.
10. **Нуриахметова, З.Ф.** Биологически активные производные гидразидов *N*-замещенных 4Н-тиено[3.2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты / **З.Ф. Нуриахметова**, С.А. Торосян, Ф.А. Гималова // Башкирский химический журнал. – 2021. – Т. 28. – № 4. – С. 16-22.
11. **Нуриахметова, З.Ф.** Синтез и превращения новых *N*-замещенных производных метил 4Н-тиено[3,2-*b*]пирроло-5-карбоксилата / **З.Ф. Нуриахметова**, В.В. Загитов, С.А.

Торосян // II Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2017. – С. 95.

12. **Нуриахметова, З.Ф.** Синтез новых 4Н-тиено[3.2-б]пиррол-5-карбоксамидов / **З.Ф. Нуриахметова**, С.А. Торосян, Н.В. Журба, М.С. Мифтахов // III Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2018. – С. 75-76.

13. Miftakhov, M.S. Conjugates of 4H-thieno [3.2-b] pirrol-5-carboxylate with taurin and his tetrabutylammonium salt / M.S. Miftakhov, S.A. Torosyan, **Z.F. Nuriakhmetova**, F.A. Gimalova // Markovnikov congress on organic chemistry. Moskow-Kazan, 2019. – P. 232.

14. **Нуриахметова, З.Ф.** Конденсация N-замещенных производных (4Н-тиено[3.2-б]-5-ил)метанола с пирролом / **З.Ф. Нуриахметова**, З.А. Султангулова, Н.В. Журба, С.А. Торосян // XIII Всероссийская научная интернет-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2019. – С.83.

15. **Нуриахметова, З.Ф.** Синтез новых амидов 4-метил(бензил)тиено[3.2-б]пирролкарбоновой кислоты / **З.Ф. Нуриахметова**, Г.Н. Стрижов, С.А. Торосян, Ф.А. Гималова // Шестая междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии»: сб. тезисов докладов. Нижний Новгород, 2020. – С. 207.

16. **Нуриахметова, З.Ф.** Гидразиды N-производных 4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоновой кислоты и их превращения / **З.Ф. Нуриахметова**, Н.В. Журба, З.А. Султангулова, Э.М. Миннибаева // VII Международная молодежная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2020. – С. 111-112.

17. **Нуриахметова, З.Ф.** Превращения гидразидов 4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоновых кислот с CS₂ / **З.Ф. Нуриахметова**, З.А. Султангулова, С.А. Торосян // IV Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2020. – С. 72-73.

18. **Нуриахметова, З.Ф.** Продукты конденсации гидразида 4-бензил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоновой кислоты / **З.Ф. Нуриахметова**, Н.В. Журба, Г.Н. Стрижов // XIV Всероссийская научная интернет-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2020. – С. 53.

19. **Нуриахметова, З.Ф.** Новые амиды 4-бензил-4Н-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоновой кислоты / **З.Ф. Нуриахметова**, Н.В. Журба, З.А. Султангулова, Э.М. Миннибаева // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», секция «Химия»: сб. тезисов докладов. Москва, 2021. – С. 670.

20. **Нуриахметова, З.Ф.** Новые амиды N-бензил-4Н-тиено[3.2-б]пирролкарбоновой кислоты / **З.Ф. Нуриахметова**, С.А. Торосян, Ф.А. Гималова // II Всероссийская молодежная научно-практическая конференция, посвященная 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского

центра РАН «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2021. – С. 50-52.

21. **Нуриахметова, З.Ф.** Синтез гидразона основе гидразида 4-бензил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоновой кислоты / **З.Ф. Нуриахметова**, Н.П. Горелько // II Школа молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации»: сб. тезисов докладов. Москва, 2022 г. – С. 80.