

На правах рукописи

ИВОНИН МАКСИМ АНДРЕЕВИЧ

**ONE-POT СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ
АЗОЛО(АЗИНО)ПИРИМИДИНОВ**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

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

Саратов - 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» на кафедре органической и биоорганической химии

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Сорокин Виталий Викторович

Официальные оппоненты: **Великородов Анатолий Валериевич**
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Астраханский
государственный университет»,
заведующий кафедрой органической,
неорганической и фармацевтической химии

Головина Надежда Владимировна
кандидат химических наук, ФГУП «Государственный
научно-исследовательский институт органической
химии и технологии» (г. Москва), ведущий научный
сотрудник

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Пермская государственная
фармацевтическая академия»

Защита состоится 23 декабря 2019 года в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.243.07, созданного на базе Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, по адресу: 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корпус 1, Институт химии СГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке им. В.А. Артисевич Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского по адресу: 410000, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, 42 и на сайте: <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/d-212-243-07>.

Автореферат разослан _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор химических наук, доцент

Русанова Т.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

Бензимидазольный, хиназолиновый и пиримидиновый фрагменты входят в состав широкого спектра лекарственных препаратов и иных практически полезных соединений, среди которых: анальгетики, сердечно-сосудистые вазодилататоры, блокирующие агенты кальциевых каналов, ингибиторы калиевых каналов, индукторы апоптоза и др. Поиск подходов к комбинированию фармакофорных фрагментов и получению разнообразных систем с азольным или азиновым циклами – важная задача синтетической органической химии, удобным подходом к решению которой является использование бинуклеофилов аминоказольного и аминоказинового типа в реакциях с метиленактивными и карбонильными соединениями. Особую практическую и теоретическую значимость имеет разработка простых способов синтеза азоло(азино)пиримидинов и родственных систем на основе многокомпонентных реакций, что позволяет получать сложнопостроенные соединения с использованием принципов «зелёной химии», а также служит хорошей основой для более глубокого изучения фундаментальных вопросов современной органической химии полифункциональных соединений с несколькими реакционными центрами: зависимость регионаправленности превращений от различных факторов, строение и таутомерия замещённых конденсированных гетероциклов.

Настоящая работа является **актуальной**, поскольку посвящена синтезу на основе *one-pot* конденсаций доступных полидентных реагентов, установлению механизмов образования и использования для дальнейших модификаций новых потенциально биологически активных соединений с замещёнными и конденсированными циклами аминоказола и аминоказина.

Цель работы. *One-pot* синтез азоло(азино)пиримидинов на основе карбонильных соединений, C- и N,N-нуклеофилов, установление их (регио)изомерного и таутомерного состава и биологической активности.

Задачи исследования:

- Разработка условий *one-pot* синтеза бензимидазо(хиназолинов)цикланопиримидинов углового строения, азинопиримидинов, соединений ряда аминоказирола и спироциклогексанаминоказирола на основе доступных карбонильных и метиленактивных полидентных субстратов (альдегиды, циклоалканоны, малондинитрил), а также N,N-бинуклеофильных реагентов (2-аминопиримидин, 2-аминобензимидазол, гидразины);

- Выявление наиболее вероятных путей протекания трехкомпонентных конденсаций посредством выделения интермедиатов и встречных постадийных синтезов;

- Установление строения, изомерного и таутомерного состава всех конечных соединений и ряда интермедиатов;

- Построение новых спироциклогексанипиразолохиназолинов с использованием синтезированных спироциклогексанаминопиразолов в роли бинуклеофильных реагентов в трехкомпонентной конденсации с карбонильными соединениями;

- Изучение цитотоксической активности синтезированных веществ.

Научная новизна. Трехкомпонентной конденсацией синтезирован ряд ранее неизвестных бензимидазола(хиназолинов)цикланопиримидинов углового строения, содержащих электронодонорные и электроноакцепторные заместители в пиримидиновом фрагменте. Изучены возможные пути протекания конденсации посредством встречных синтезов.

Предложена методика *one-pot* синтеза известных, но получаемых многостадийно, аминопиразолов и ранее неизвестных хроменопиразола и спироциклогексанаминопиразолов на основе трехкомпонентной конденсации гидразинов, малондинитрила и ароматических альдегидов, с использованием принципов зеленой химии.

One-pot трёхкомпонентным усложнением структуры спироциклогексанаминопиразола получены новые спироциклогексанипиразолопиримидины в виде смеси позиционных изомеров углового и линейного строения с довольно редким расположением кратной связи в алициклическом фрагменте.

При введении в трехкомпонентную конденсацию (N,N-бинуклеофил-малондинитрил-альдегид) 2-аминопиридина синтезированы ранее неизвестные аминопиридопиримидинкарбонитрилы, существующие в смеси с ациклическим таутомером 2-(арил(пиридин-2-иламино)метил)-малондинитрилом, а также таутомерные имино(амино)хроменопиридопиримидины. Спектрально установлен состав и строение всех таутомерных смесей, влияние заместителей на соотношение таутомеров.

На защиту выносятся результаты исследований по:

- синтезу замещенных бензимидазола(пиразоло)хиназолинов(цикланопиримидинов) углового и линейного строения; установлению изомерного состава и стадийности протекающих взаимодействий;

- *one-pot* синтезу известных и ранее неизвестных аминоцианов ряда пиразола, хроменопиразола и спироциклогексанипиразола;

- применению полученных спироциклогексанаминопиразолов в качестве бинуклеофильного агента для синтеза пиразолохиназолинов;

- сравнительному анализу химического поведения аминозолов (спироциклогексанаминопиразол, 2-аминобензимидазол) в синтезе азолохиназолинов;

- синтезу и установлению таутомерного состава новых пиридопиримидинов и хроменопиридопиримидинов;

- цитотоксической активности полученных веществ.

Практическая значимость. Предложены доступные эффективные, в том числе одnoreакторные, способы синтеза новых полизамещенных бензимидазологексагидрохиназолинов, бензимидазолоцикланопиримидинов,

аминопиразолов, спироциклогексанаминопиразолов, пиридопиримидинов и хроменопиридопиримидинов. Серия новых соединений различных рядов, содержащих в своем составе фармакофорные фрагменты (бензимидазольный, пиразольный, пиридиновый, пиримидиновый, бензохромоновый) и заместителей (фенольный, арильный, циклоалкановые, amino, циано и др.) протестирована на цитотоксичность по отношению к линии клеток *Vero*, выявлены представители, перспективные для дальнейших исследований.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на российских и международных конференциях: Всероссийская молодежная конференция «Методы компьютерной диагностики в биологии и химии» (Саратов, 2015), Международная научно-практическая конференция «Проблемы и инновации в области механизации и технологий в строительных и дорожных отраслях. Секция экология» (Саратов, 2015), Международная научная конференция, «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи-2015» (Иркутск, 2015), Всероссийская интерактивная (с международным участием) конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов 2016, 2017, 2018), XI Всероссийская интерактивная конференция молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Санкт-Петербург, 2016), Международная научно-методическая конференция «Фармообразование» (Воронеж, 2016), Saratov Fall Meeting 2016: International Symposium «Optics and Biophotonics-IV» (Saratov, 2016, 2017, 2018, 2019), XX, XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016; С.-Петербург, 2019), XX Международная заочная конференция «Развитие науки в XXI веке» (Харьков, 2016), Международный молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ» (Москва, 2016), VIII научная конференция молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы» (Москва, 2017), II Всероссийская конференция с международным участием «Химия биологически активных веществ» (Саратов, 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 21 работа, из них 4 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 12 статей в сборниках научных трудов, 5 тезисов докладов международных и российских конференций.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, включая введение, четыре главы, заключение, список использованных источников из 169 наименований, 14 таблиц, 27 рисунков. Приложение содержит 10 страниц и 15 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. N,N-бинуклеофилы в трехкомпонентных синтезах новых азоло(азино)пиримидинов(хиназолинов) (обсуждение результатов)

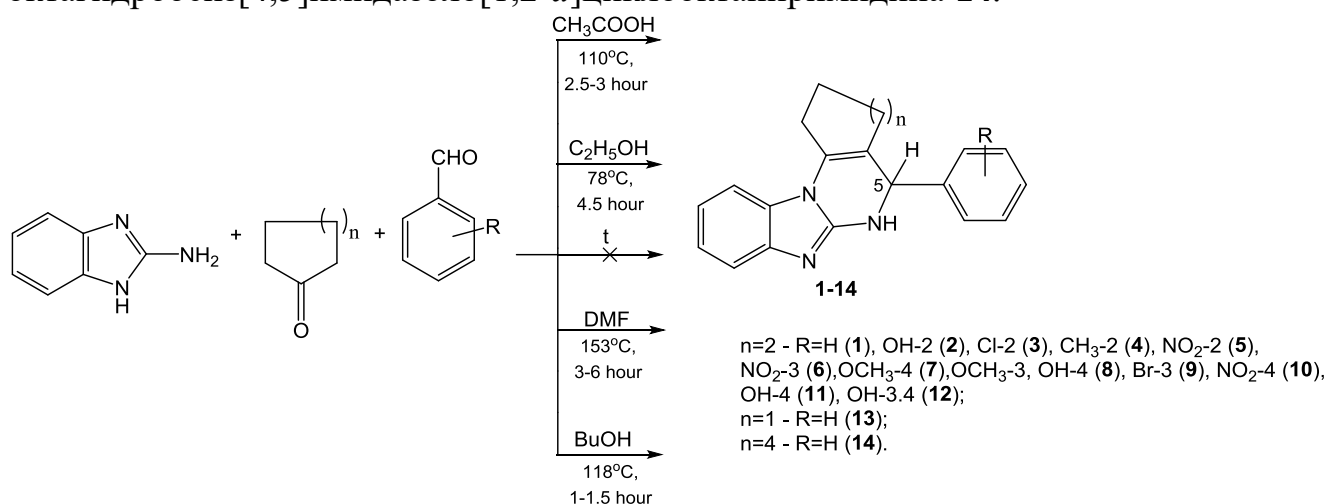
1.1 Синтез и пути образования бензимидазологексагидрохиназолинов и бензимидазолоцикланопиримидинов

Имеющиеся в литературе примеры синтеза соединений бензимидазолохиназолинового ряда основываются на взаимодействии 2-

аминобензимидазола с альдегидами и дикарбонильными соединениями (димедон, эфиры ацетоуксусной кислоты). При этом во всех работах выделялись продукты только линейного строения.

Нами впервые осуществлен синтез и изучены возможные пути образования ранее неизвестных бензимидазоло(хиназолинов)цикланопиримидинов на основе конденсации 2-аминобензимидазола с бензальдегидами и циклоалканонами с использованием one-pot методологии мультикомпонентных реакций, относящейся к «зеленой химии». Варьируя ароматические альдегиды и циклоалканоны C_5 - C_8 получены бензимидазолохиназолины и бензимидазолоцикланопиримидины, содержащие электронодонорные и электроноакцепторные группы в *o*-, *m*-, *p*-положениях фенильного заместителя, либо имеющие различный размер конденсированного алицикла.

Реакция протекает селективно при кипячении эквимольных соотношений реагентов в таких растворителях, как ледяная уксусная кислота, диметилформамид, бутиловый спирт, и приводит к образованию ранее неизвестных 5-R-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазоло[1,2-*a*]хиназолинов **1-12**, 4-фенил-1,2,3,4,5-пентагидробенз[4,5]имидазоло[1,2-*a*]циклопентапиримидина **13** и 7-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидробенз[4,5]имидазоло[1,2-*a*]циклооктапиримидина **14**.

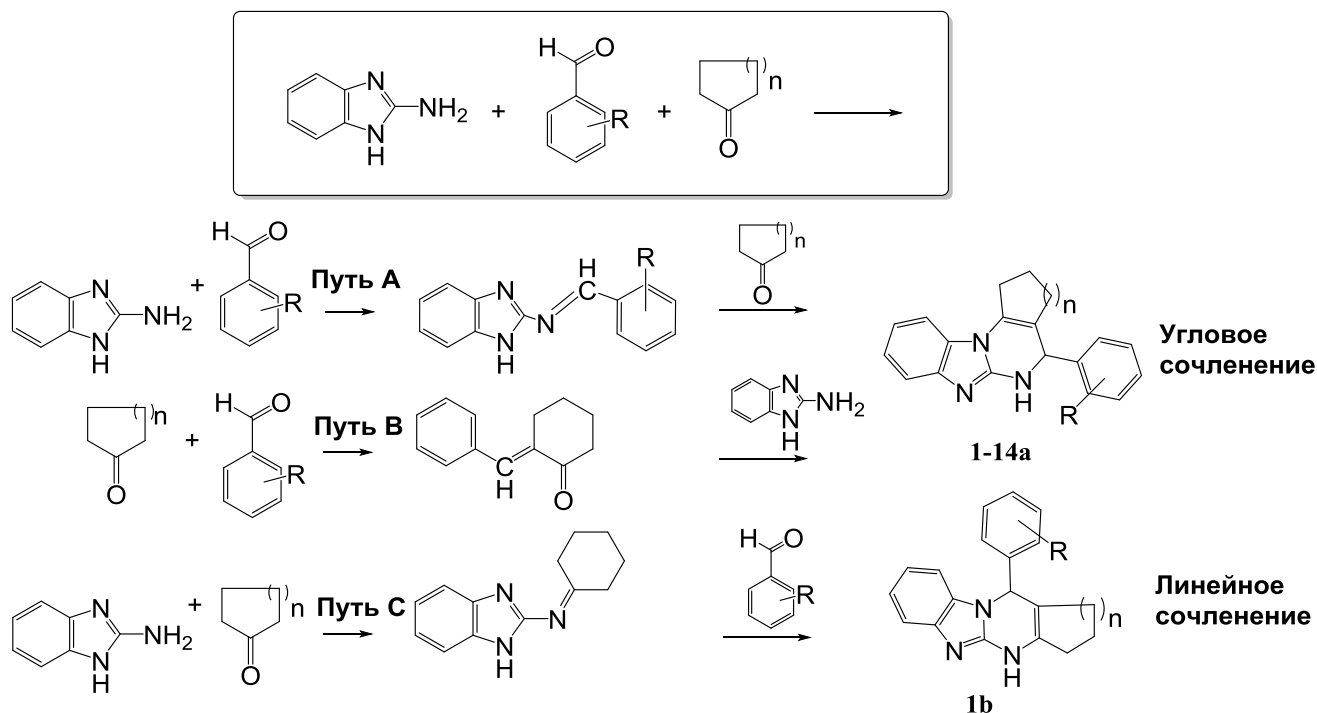


Время реакции и выходы продуктов колеблются в зависимости от выбранных условий и характера заместителя в альдегидной компоненте. Кипячение реагентов в отсутствии растворителя приводит к осмолению реакционной смеси. Подбор условий выявил оптимальный растворитель - бутиловый спирт, поскольку он обеспечивает изначальную гомогенность реакционной смеси, снижает время реакции и повышает выход вследствие простоты выделения продукта.

Состав и строение продуктов **1-14** подтверждено данными элементного анализа, ИК, ЯМР 1H , ^{13}C спектров. В ИК спектрах присутствуют полосы валентных колебаний связей NH ($3350-3444\text{ см}^{-1}$), C=N ($1615-1637\text{ см}^{-1}$), ароматических колец ($1455-1600\text{ см}^{-1}$). В ЯМР 1H спектрах имеются синглеты метиновых протонов H^5 (6.26-6.35 м.д.) и NH протона (10.35-10.49 м.д.), мультиплеты протонов алицикла (1.2-2.5 м.д.), а также конденсированного

бензольного кольца (6.88-7.25 м.д.) и арильного заместителя (7.35-7.77 м.д.). Положение двойной связи $C^{4a}-C^{12a}$ подтверждается отсутствием сигналов винильных протонов. В ЯМР ^{13}C спектрах количество и характер сигналов соответствует предложенному строению.

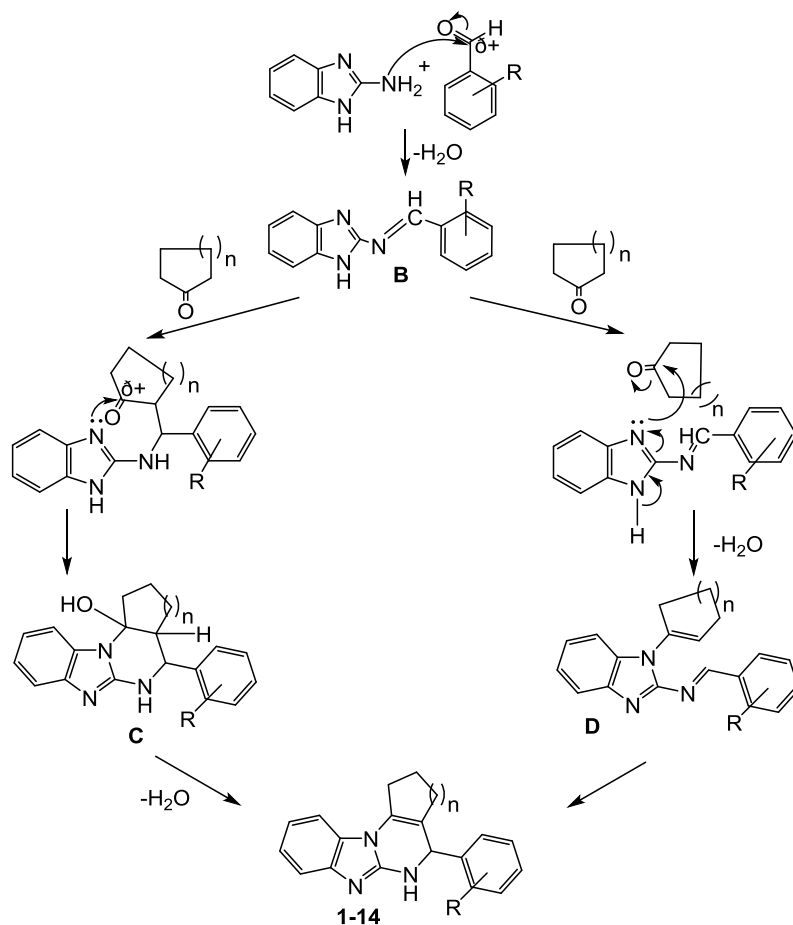
Поскольку реакция является трёхкомпонентной, то для неё теоретически возможны три варианта первоначального взаимодействия реагентов: бензимидазол + альдегид (Путь А); кетон + альдегид (Путь В); бензимидазол + кетон (Путь С).



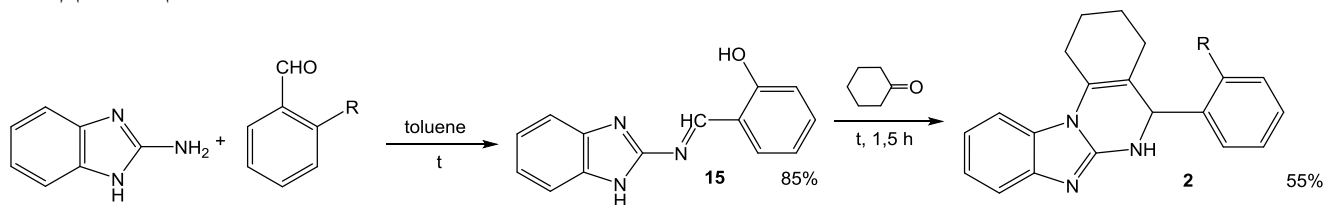
Нами проанализированы все три направления и проведены необходимые встречные синтезы.

Можно полагать, что формирование ангулярных систем **1-14** по пути А протекает через альдимин **В**, его последующую конденсацию с циклогексаноном, азоциклизацию в **С** и дегидратацию. Однако высокие выходы гексагидробензимидазолохиназолинов, содержащих донорные группы в арильном заместителе, могут свидетельствовать в пользу иной схемы образования соед. **1-14** по пути А. Донорные заместители, вступая в сопряжение в структуре **В**, усиливают нуклеофильность циклического атома азота, который в свою очередь, атакует карбонильный углерод циклоалканона с образованием продуктов через иминосенамин **Д**.

Путь А



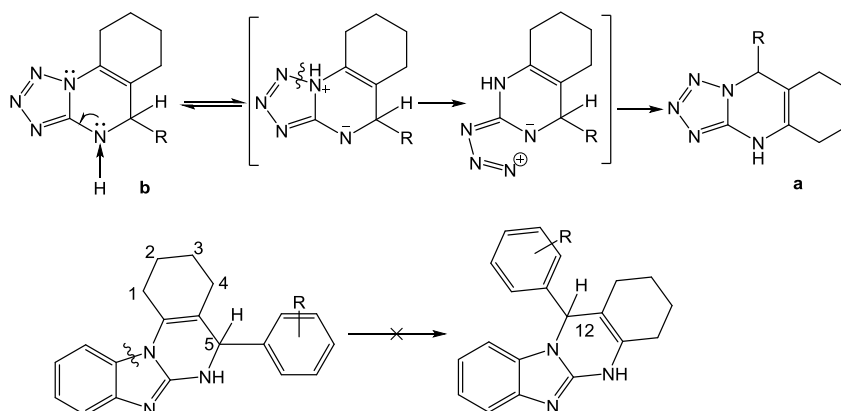
Ангулярное строение полученных хиназолинов подтверждено встречным синтезом соединения **2** посредством взаимодействия предварительно полученного альдимида **15** и циклогексанона. При этом был получен 5-(*орто*-гидроксифенил)-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазола[1,2-*a*]хиназолин **2**, характеристики которого полностью совпадают с хиназолином, полученным трехкомпонентной конденсацией.



R=H (1), OH (2), Cl (3), CH₃ (4), NO₂ (5)

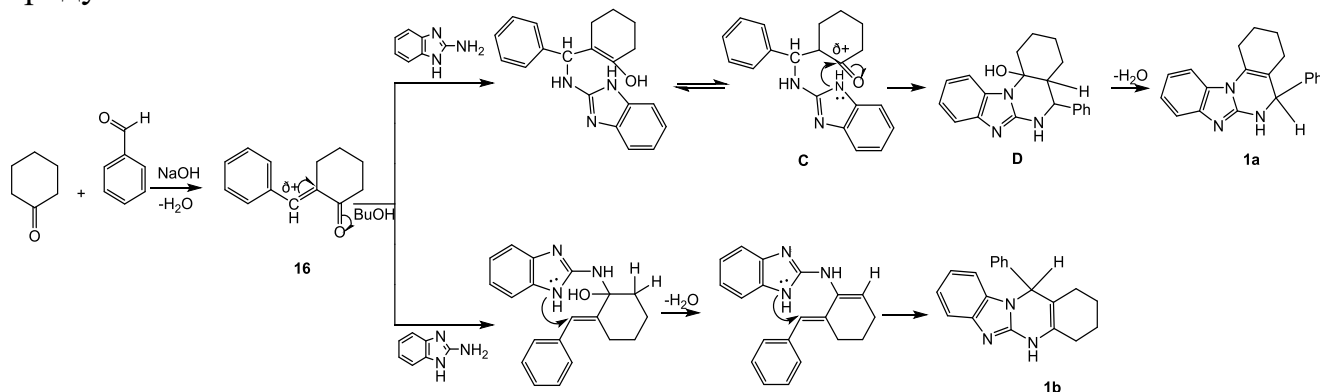
Образование продуктов с угловым сочленением колец существенно отличает конденсацию с участием 2-аминобензимидазола от известной реакции, где роль гетероциклического амина выполняет С-аминотетразол, а первоначально возникающие угловые изомеры претерпевают перегруппировку в термодинамически более стабильные изомеры линейного строения **a**, которые выделяются в чистом виде при термической обработке (150-160⁰С) смеси изомеров. Полученные нами результаты являются примером образования полигетероатомных гетероциклов с угловым сочленением колец, содержащих узловой атом азота. Наши попытки изомеризовать

бензимидазологексагидрохиназолины **1-5** посредством термического воздействия (150°C , 2ч) оказались безуспешными, что объясняется трудностью разрыва связи $\text{C}^{4a}\text{-N}^5$ (по сравнению со связью N-N в тетразолсодержащих системах).



Возможность промежуточного образования продукта конденсации циклогексанона с аминокетолом (Путь С), мы теоретически исключали из-за меньшей карбонильной активности циклогексанона по сравнению с альдегидами, кроме того, по данному направлению может образоваться лишь линейный продукт.

Путь В мы исследовали, предварительно получив по известной методике продукт кротоновой конденсации альдегида и циклогексанона - бензилиденциклогексанон **16**. Взаимодействие последнего с 2-аминобензимидазолом в течение 15 минут приводит к образованию смеси линейного 12-фенил-1,2,3,4,5,12-гексагидробенз[4,5]имидазоло[2,1-*b*]хиназолина **1b** и углового 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазоло[1,2-*a*]хиназолина **1a**. Наличие позиционных изомеров свидетельствует о реализации двух предполагаемых путей синтеза: а) по кратной связи как 1,4-сопряженное присоединение, азоциклизация возникающего аминокетона **С** и дегидратация аминокислота **Д** с образованием продукта углового строения **1a**; б) по карбонильному атому углерода с дальнейшей циклизацией с участием эндоциклического атома азота 2-аминобензимидазола с образованием линейного продукта **1b**.



В ЯМР ^1H спектре смеси изомеров **1a,b** присутствуют два сигнала метиновых протонов H^5 и H^{12} , относящихся к линейному и угловому изомерам, интегральная интенсивность этих сигналов указывает на преобладание в 1,8 раза

углового изомера. Двумерная спектроскопия HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) позволила установить корреляционные сигналы непосредственно связанных ядер H^5/C^5 (5.62/61.75 м.д) и $\text{H}^{12}/\text{C}^{12}$ (5.41/64.71 м.д), относящихся к разным изомерным структурам, что показано на рисунке 1.

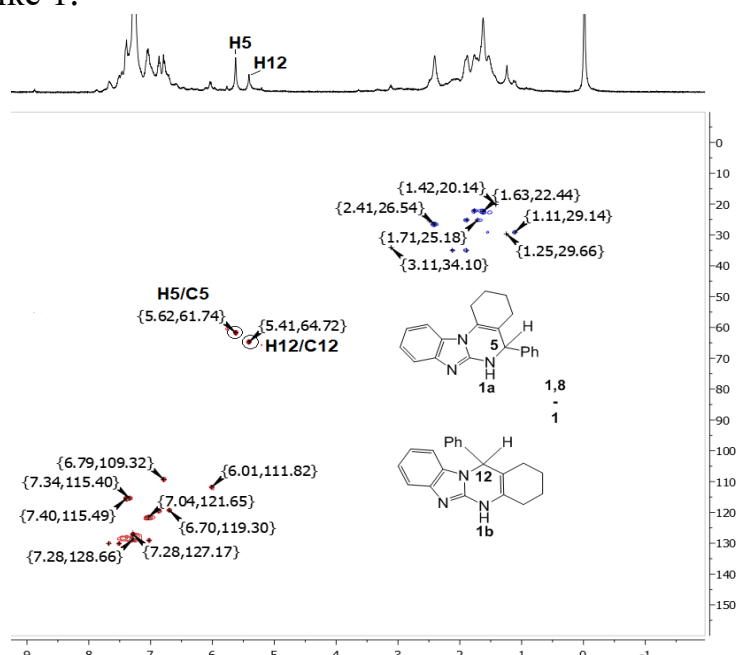


Рис. 1. ЯМР $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC спектр смеси 12-фенил-1,2,3,4,5,12-гексагидробенз[4,5]имидазоло[2,1-*b*]хиназолина **1b** и 5-фенил-1,2,3,4,5,6-гексагидробенз[4,5]имидазоло[1,2-*a*]хиназолина **1a** (DMSO- d_6 , δ , м.д.).

В результате с помощью спектральных методов установлено, что взаимодействие 2-аминобензимидазола с бензилиденциклогексаноном (Путь В) первоначально протекает как по кратной связи, так и по карбонильному атому углерода и приводит к образованию смеси позиционных изомеров углового (бензимидазоло[1,2-*a*]хиназолин) и линейного (бензимидазоло[2,1-*b*]хиназолин) строения, с преобладанием доли углового изомера.

Таким образом, трехкомпонентной конденсацией был получен ряд ранее неизвестных бензимидазолохиназолинов углового строения, был доказан наиболее вероятный путь (А) протекания данной трехкомпонентной конденсации через первоначально образующийся альдимин и его последующую конденсацию с циклогексаноном, азоциклизацию и дегидратацию.

2. Синтез аминокянов ряда пиразола и пиразолохиназолинов

Известные синтезы аминокянопиразолов, как правило, двух и более стадийные и чаще касаются 5-аминозамещённых продуктов. Учитывая потенциальную значимость аминокянопиразолов, как фармакофорной основы для синтеза сложнопостроенных соединений, представляется важным разработка доступного одnoreакторного способа получения ранее неизвестных 3-аминопиразолов. Нами разработаны условия и изучена стадийность трёхкомпонентной *one-pot* конденсации, позволяющей в рамках принципов «зелёной» химии получать 3-амино-5-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилы, 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрилы, а также продемонстрирована

способность последних участвовать в качестве бинуклеофильного агента в синтезе полициклических гетеросистем.

2.1 Синтез 3-амино-5-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов

5-Арил-3-амино-1*H*-пиразол-4-карбонитрилы **17-19**, в том числе описанные в литературе (**17** и **19**) как продукты постадийного синтеза, получены нами трехкомпонентной конденсацией гидразингидрата, динитрила малоновой кислоты и ароматических альдегидов (бензальдегиды, салициловый альдегид) в присутствии каталитических количеств триэтиламина в условиях микроволновой или термической активации (табл.1).

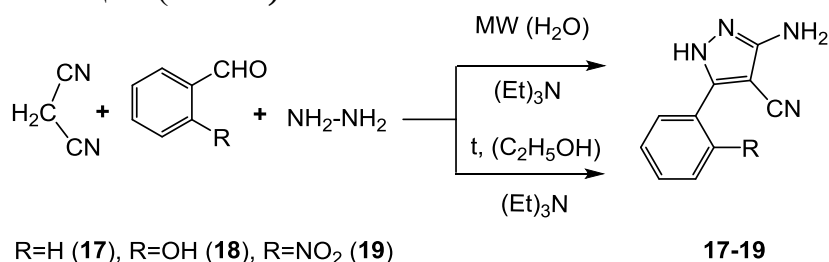


Таблица 1

Условия реакции и характеристики полученных 3-амино-5-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов **17-19**

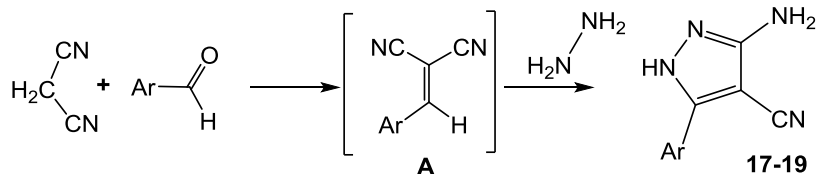
Соединение	R	Метод синтеза	Время, мин	T _{пл} , °C	Выход, %
17	H	Δ	180	200-202	31
		MW	2		82
18	OH	Δ	180	218-221	25
		MW	2		90
19	NO ₂	Δ	240	201-203	55
		MW	4		88

Использование микроволнового облучения не меняет направления трехкомпонентной конденсации, но позволяет значительно сократить время реакции, в разы повысить выход целевого продукта и использовать воду в качестве растворителя, что относит представленную методику к так называемой «зеленой химии».

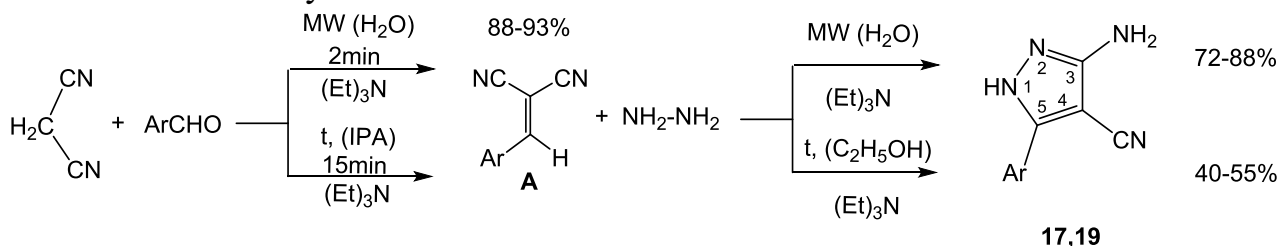
Состав соединений **17-19** подтвержден данными элементного анализа, а строение спектральными методами. В ЯМР ¹H спектре присутствуют синглеты протонов NH (11.08-11.85 м.д.) и аминогрупп (6.54- 8.98 м.д.), дублеты протонов арильных заместителей (6.93-7.88 м.д.), а для соединения **18** синглет протона гидроксильной группы (4.98 м.д.). В ИК спектрах соединений **17-19** присутствуют полосы валентных колебаний связей N-H (3417, 3365, 3296 см⁻¹), Ar-H (3049 см⁻¹), C≡N (2223 см⁻¹).

Вероятную схему образования пиразолкарбонитрилов **17-19**, можно

представить через первоначальную конденсацию Кневенагеля динитрила малоновой кислоты с ароматическим альдегидом и последующую гетероциклизацию интермедиата **A** с бинуклеофильным реагентом.

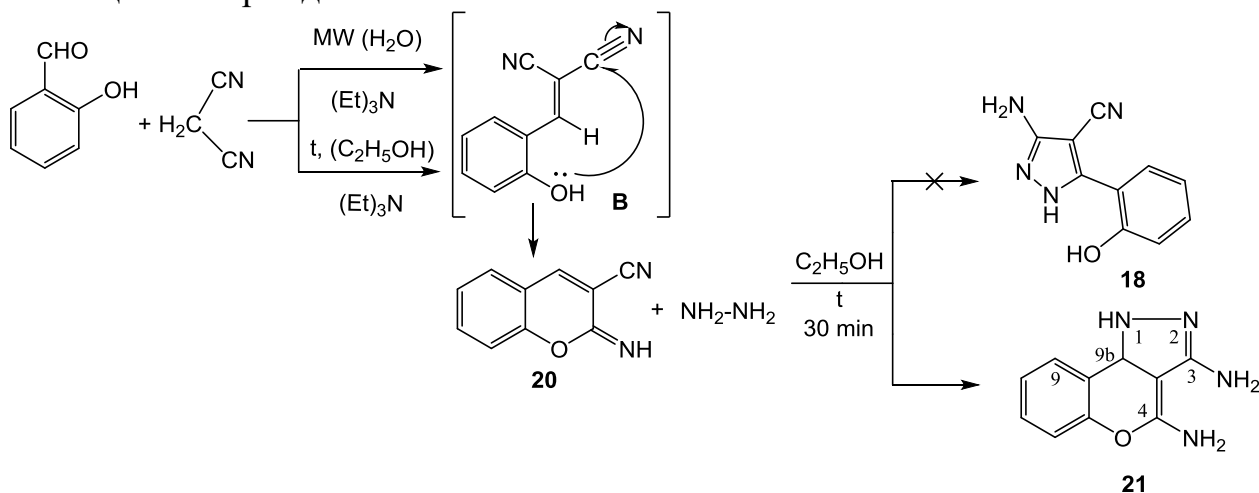


С целью подтверждения стадийности нами проведен ряд встречных синтезов. Предварительно полученные арииденмалононитрилы **A** вводились в реакцию с гидразином, давая аминопиразолы **17**, **19**, аналогичные полученным трехкомпонентным путем.



Ar=C₆H₅ (**17**), C₆H₄-NO₂-2 (**19**)

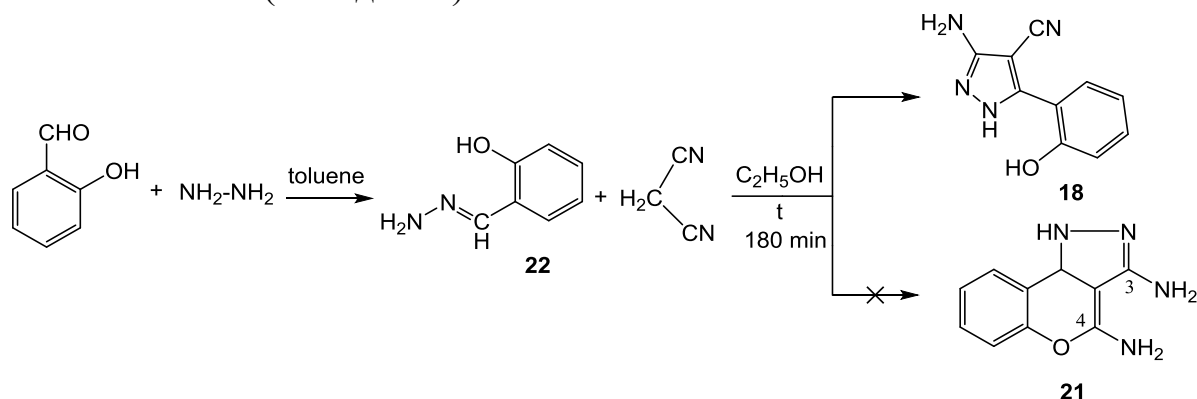
При использовании салицилового альдегида в той же последовательности взаимодействий вместо ожидаемого гидроксифенилзамещенного аминопиразола **18** был выделен ранее неизвестный 1,9b-дигидрохромено[4,3-с]пиразол-3,4-диамин **21** с выходом 75%. Иное регионаправление реакции объясняется промежуточным образованием иминохромена **20** за счет внутримолекулярной циклизации интермедиата **B**.



В ЯМР ¹H спектре хроменопиразола **21** присутствуют синглеты протонов первичных (6.49 и 6.35 м.д.) и вторичной аминогруппы (12.62 м.д.), сигналы протонов ароматического фрагмента (7.09-9.40 м.д.), а также синглет метинового протона H^{9b} (5.47 м.д.). В ИК спектре присутствуют полосы валентных колебаний связей N-H (3442, 3350, 3238 см⁻¹), Ar-H (3188 см⁻¹), C_{sp3}-H (2925 см⁻¹).

Аминопиразол **18** с о-гидроксифенильным заместителем удаётся получить постадийно лишь изменив последовательность проведения реакций, а именно получив предварительно азометин **22** конденсацией салицилового альдегида и

гидразина и введением его во взаимодействие с малононитрилом в условиях основного катализа (выход 40%).



Стоит отметить, что *орто*-гидроксифенилзамещенный 3-амино-1*H*-пиразол-4-карбонитрил **18**, в отличие от интермедиата **В**, не циклизуется далее в хроменопиразол **21**, ввиду меньшей активности нитрильного атома углерода. Так, в интермедиате **В**, две цианогруппы оказывают электроноакцепторное действие друг на друга, несмотря на донорные свойства гидроксифенильного заместителя, а в аминцианопиразоле **18** цианогруппа сопряжена с π -избыточным гетероциклом, содержащим также электронодонорную аминогруппу.

Полученные данные свидетельствуют о том, что одностадийной трёхкомпонентной конденсацией между малононитрилом, гидразином и салициловым альдегидом можно получать аминопиразолы, недоступные при постадийном синтезе и наоборот.

Таким образом, представлен новый метод синтеза 3-амино-5-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов с использованием принципов «зеленой химии» (однореакторность, низкое время реакции, экологичные растворители), а варьированием сочетаний и числа реагентов удалось достичь разных синтетических целей.

2.2 Синтез 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрилов

Нами показано, что при замене карбонильной компоненты на циклогексанон, трехкомпонентная конденсация может быть использована для синтеза спироциклогексанпиразолиновых систем – реакция гладко протекает до ранее неизвестных 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрилов **23-25** (табл.2).

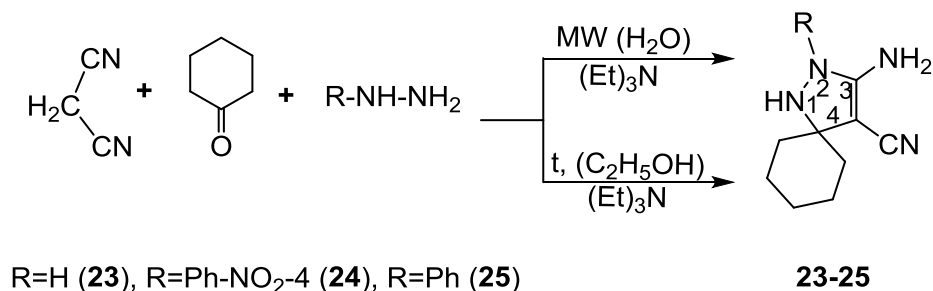


Таблица 2

Условия реакции и характеристики 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрилов **23-25**

Продукт	R	Метод синтеза	Время (мин)	T _{пл} , °C	Выход %
23	H	Δ	360	245-248	30
		MW	4		78
24	Ph-NO ₂ -4	Δ	420	253-255	41
		MW	6		75
25	Ph	Δ	420	>250	45
		MW	5		72

Использование микроволнового облучения для синтеза спиросоединений также приводит к увеличению выходов в 2-3 раза и сокращению времени реакции в 70-90 раз.

Состав соединений **23-25** подтвержден данными элементного анализа, а строение спектральными методами. В ЯМР ¹H спектре присутствуют синглеты протонов NH (8.12-8.81 м.д.) и первичной аминогруппы (6.24-6.60 м.д.), мультиплеты сигналов алицикла (1.08-1.70 м.д.), а для соединений **24-25** дублеты протонов арильного заместителя (6.95-7.60 м.д.). В ЯМР ¹³C спектре характерными являются сигналы спироуглеродных атомов (69.35-55.76 м.д.).

Наличие арильного заместителя именно в положении 2 доказано корреляцией протонов вторичной аминогруппы с *sp*³-гибридным атомом углерода алицикла и спироуглеродным атомом в НМВС (¹H/¹³C) спектре (рисунок 2) соединения **24** (8.05 м.д./33.46 м.д.).

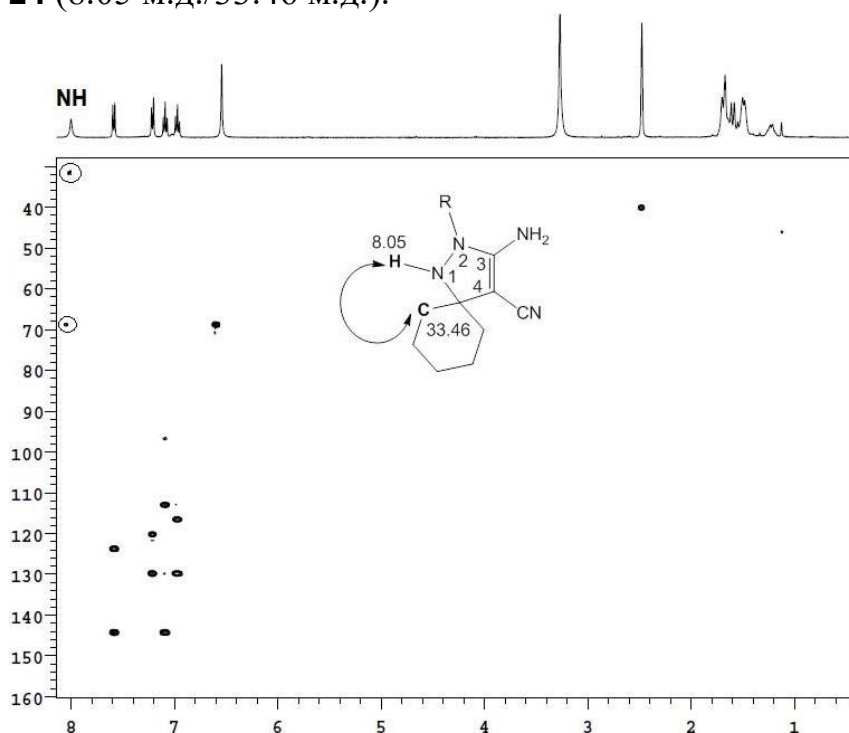
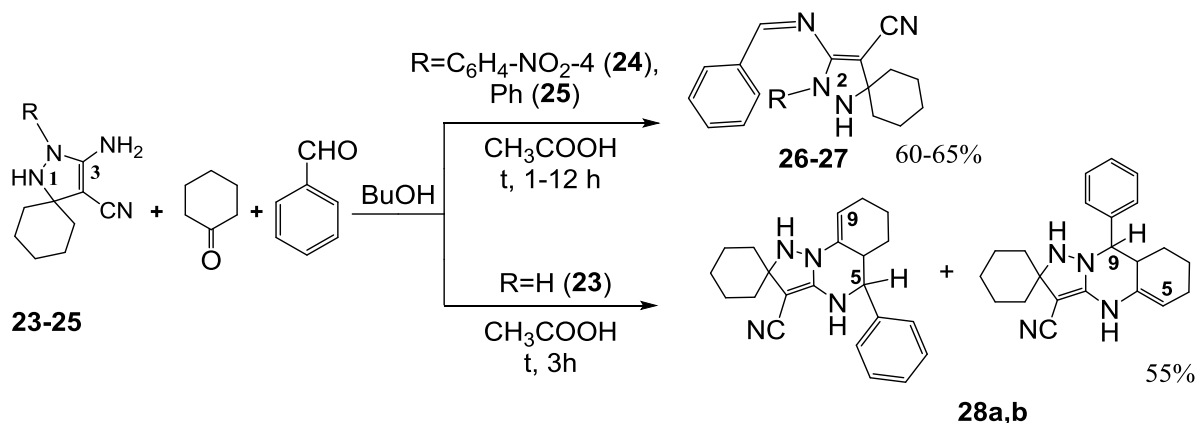


Рис. 2. ЯМР НМВС (¹H/¹³C) спектр 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрила **24** (DMSO-d₆, δ, м.д.).

2.3 Синтез спироциклогексанпиразолохиназолинов

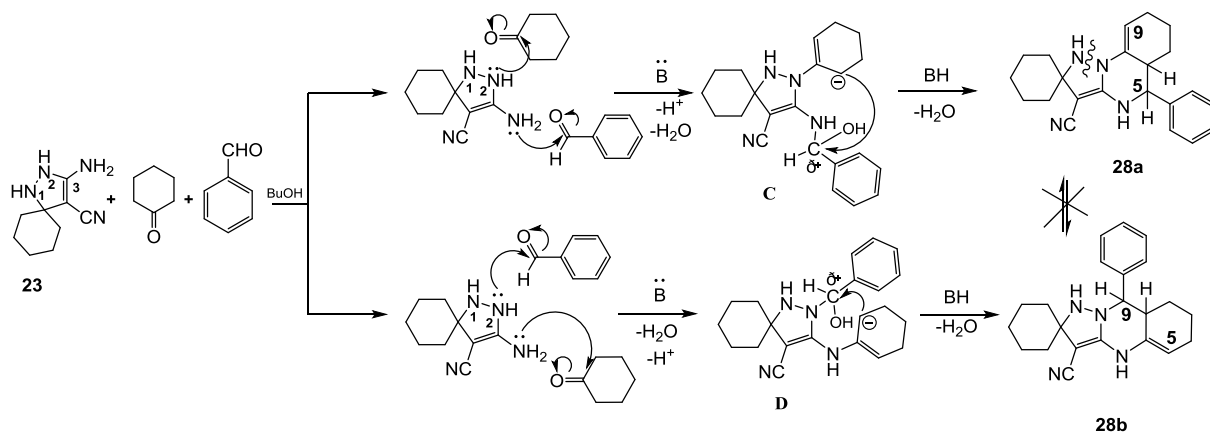
Наличие функциональных групп и их взаимное расположение в 3-амино-2-*R*-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрилах благоприятствует гетероциклизации и иным реакциям с усложнением структуры. В связи с этим, нашей задачей было построение на базе полученных аминокетонимов, с помощью трехкомпонентной конденсации азолохиназолиновых систем, имеющих цикланопиримидиновый фрагмент, подобный бензимидазолохиназолинам **1-14** (гл.1.1.).

Установлено, что при конденсации 3-амино-2-*R*-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрилов **24-25** циклогексанона и бензальдегида в уксусной кислоте спустя 60 мин из реакционной смеси выделяются азометины **26-27**. Продукты гетероциклизации при дальнейшем кипячении (360 мин) не образуются, что лишний раз доказывает взаимное расположение заместителей в соединениях **24-25**.



При использовании в качестве *N,N*-бинуклеофильного агента незамещенного по положению 2 пиразольного цикла 3-амино-2*H*-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрила **23** в результате конденсации была выделена смесь позиционных изомеров 5'-фенил-4',5',5*a*',6',7',8'-гексагидро-1*H*-спиро[циклогексан-1,2'-пиразоло[1,5-*a*']хиназолин]-3'-карбонитрила **28a** и 9'-фенил-4',6',7',8',8*a*',9'-гексагидро-1*H*-спиро[циклогексан-1,2'-пиразоло[5,1-*b*']хиназолин]-3'-карбонитрила **28b** в соотношении 2 к 1.

При образовании изомерной смеси хиназолинов углового и линейного строения, вероятно, реализуются 2 возможных варианта атаки первичной и вторичной аминогрупп. Если с бензальдегидом реагирует экзоциклическая аминогруппа, а с циклогексанонам эндоциклическая, то через промежуточный аминспирт **C** образуется спироциклогексанпиразолохиназолин **28a** углового строения. В ином случае образуется промежуточный аминспирт **D** и далее спироциклогексанпиразолохиназолин **28b** линейного строения. Вероятно, оба пути катализируются исходным основанием (аминопиразолом **23**). Преобладание изомера **28a**, можно объяснить стерически более выгодной первоначальной атакой первичной аминогруппы на карбонильный углерод бензальдегида.



Ранее нами описан переход схожих позиционных изомеров из одной формы в другую для азолахиназолов, построенных на основе аминотриазола и аминотетразола, за счёт разрыва связи N-N в азольном цикле. Для позиционных изомеров **28a,b** подобная перегруппировка не наблюдается ввиду больших энергетических затрат, необходимых на её реализацию.

Состав соединений **26-27** и смеси **28a,b** подтвержден данными элементного анализа, а строение ИК, одномерными ЯМР ^1H и двумерными COSY, HSQC спектрами. В ИК спектрах присутствуют полосы валентных колебаний связей N-H (3343 см^{-1}), Ar-H (3068 см^{-1}), $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ($2927, 2897\text{ см}^{-1}$), $\text{C}\equiv\text{N}$ (2223 см^{-1}). В ЯМР ^1H спектре смеси **28a,b** характерными являются синглеты протонов NH (9.39, 9.98, 10.18, 10.61 м.д.), мультиплеты сигналов алициклов (0.85-2.32 м.д.) и фенильного заместителя (6.55-7.89 м.д.), также для изомера **28b** дублет протона H^9 ($J=12, 4.38$ м.д.), мультиплет винильного протона H^5 (7.41 м.д.), а для изомера **28a** дублет протона H^5 ($J=8, 4.79$ м.д.) и мультиплет винильного протона H^9 (7.37 м.д.). По интегральным интенсивностям протонов H^5 и H^9 установлено двухкратное преобладание угловой формы. В спектрах COSY ($^1\text{H}/^1\text{H}$), присутствуют кросс пики между дублетом протона H^5 и мультиплетом узлового протона H^{5a} (H^5/H^{5a} 4.78/2.25 м.д.) для изомера **28a** и дублетом протона H^9 и мультиплетом узлового протона H^{8a} (H^9/H^{8a} 4.36/1.93 м.д.) для изомера **28b** (рисунок 3).

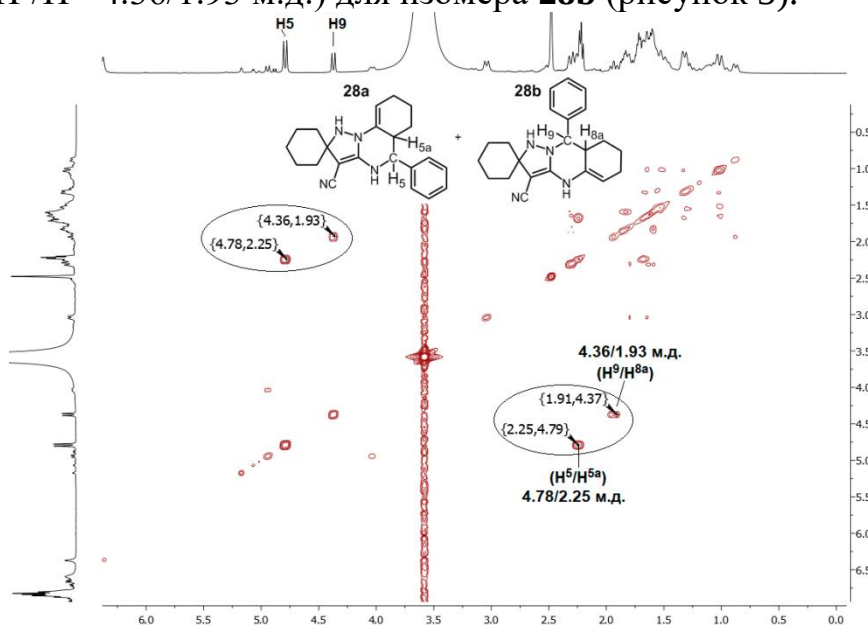


Рис. 3. ЯМР COSY ($^1\text{H}/^1\text{H}$) спектр 5'-фенил-4',5',5a',6',7',8'-гексагидро-1H-спиро[циклогексан-

1,2'-пиразоло[1,5-*a*]хиназолин]-3'-карбонитрила **28a** и 9'-фенил-4',6',7',8',8a',9'-гексагидро-1*H*-спиро[циклогексан-1,2'-пиразоло[5,1-*b*]хиназолин]-3'-карбонитрила **28b** (DMSO-*d*₆, δ , м.д.).

С помощью двумерной спектроскопии HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) установлены корреляционные сигналы непосредственно связанных ядер H^5/C^5 (4.80/55.78 м.д) для изомера **28a** и H^9/C^9 (4.37/55.61 м.д) для изомера **28b**, относящихся к разным позиционным изомерам (Рисунок 4).

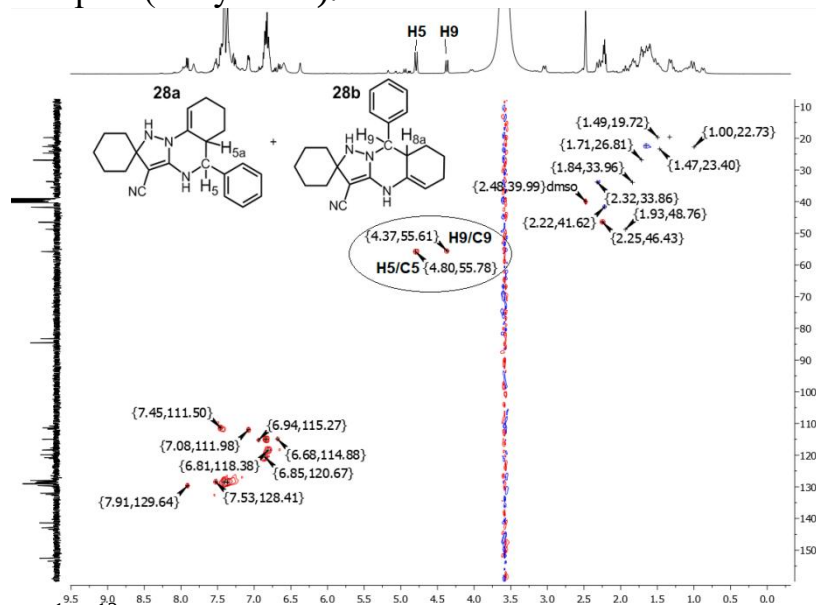


Рис. 4. ЯМР HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) спектр 5'-фенил-4',5',5a',6',7',8'-гексагидро-1*H*-спиро[циклогексан-1,2'-пиразоло[1,5-*a*]хиназолин]-3'-карбонитрила **28a** и 9'-фенил-4',6',7',8',8a',9'-гексагидро-1*H*-спиро[циклогексан-1,2'-пиразоло[5,1-*b*]хиназолин]-3'-карбонитрила **28b** (DMSO-*d*₆, δ , м.д.).

Таким образом, на базе спироциклогексанаминоазола **23** с помощью одностадийной трехкомпонентной конденсации удалось получить смесь пиразолохиназолинов **28a,b** линейного и углового строения, что отличает их от бензимидазолохиназолинов **1-14** (глава 1.1 автореферата), образующихся в виде углового моноизомера, и имеющих иное расположение кратной связи в хиназолиновом фрагменте. Наличие арильного заместителя в положении 2 пиразольного цикла 3-амино-2-*R*-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрилов **24-25** блокирует реакции гетероциклизации до пиразолохиназолинов, что является химическим доказательством положения аминогрупп.

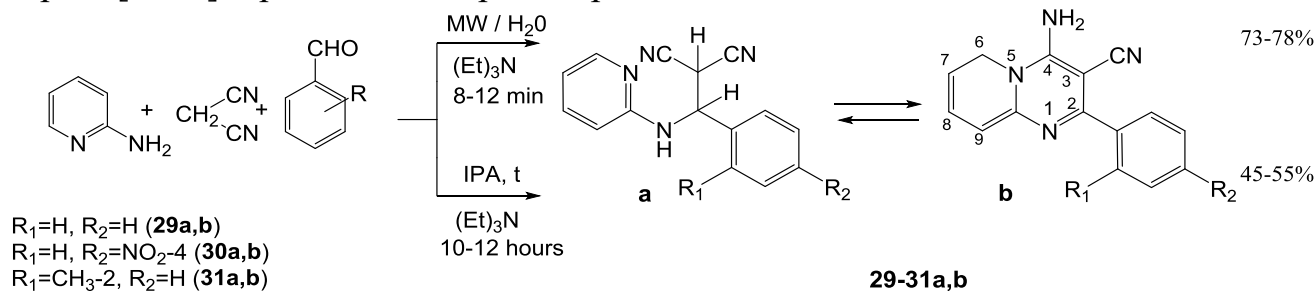
3. Синтез азинопиримидинов

Производные 1,8-нафтиридина и пиридопиримидина являются наиболее частыми и широко описанными продуктами конденсации аминопиримидинов с различными оксосоединениями, эфирами, органическими кислотами, амидами и др. Однако данные о синтезе аминотиоцианов ряда пиридо[1,2-*a*]пиримидина в литературе отсутствуют, а введение таких фармакофорных группировок, как нитрильная и аминная, может увеличить биодействие.

3.1 Синтез пиридо[1,2-*a*]пиримидинкарбонитрилов

Нами показана возможность синтеза пиридо[1,2-*a*]пиримидинкарбонитрилов путём трехкомпонентной конденсации 2-аминопиримидина, динитрила малоновой кислоты и ароматических альдегидов

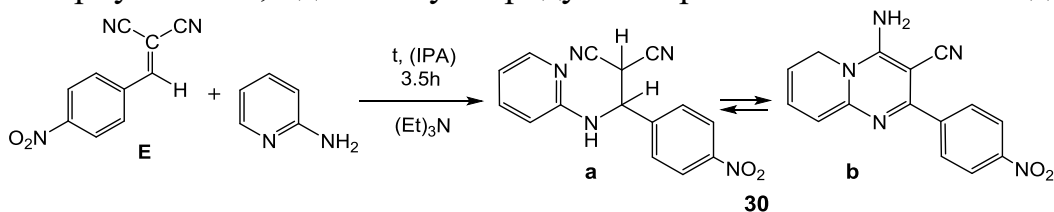
(бензальдегид, *n*-нитроэсальдегид, *o*-метилбензальдегид, салициловый альдегид) в эквимольном соотношении в присутствии каталитических количеств триэтиламина, как в условиях микроволновой, так и термической активации, а также изучены таутомерные превращения продуктов. Установлено, что в ходе конденсации образуется равновесная смесь кольчато-цепных таутомеров: 2-(арил(пиридин-2-иламино)метил)-малононитрилы **29-31a** и 4-амино-2-арил-6*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбонитрилы **29-31b**.



При кипячении реакционной смеси в изопропиловом спирте в течение 10-12 часов выход продуктов составил 45-55%, а при проведении реакции в водной среде под действием микроволнового излучения в течение 8-12 минут выход повышался до 73-78%.

Строение таутомерных смесей **29-31a,b** установлено ИК, одномерными ЯМР ^1H и двумерными COSY, HSQC спектрами. В ИК спектре (на примере **30a,b**) ключевыми являются полосы валентных колебаний связей N-H ($3352, 3313, 3211\text{ см}^{-1}$), Ar-H ($3109, 3078\text{ см}^{-1}$), $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ($2927, 2854\text{ см}^{-1}$), $\text{C}\equiv\text{N}$ (2208 см^{-1}). Ключевыми сигналами в ЯМР ^1H спектрах бициклических таутомеров «**b**» являются синглеты протонов первичной аминогруппы (10.16-9.14 м.д.), дублеты и триплеты протонов H^7 (6.65-6.50 м.д.), H^8 (6.70-6.78 м.д.), H^9 (6.56-6.59 м.д.), мультиплеты метиленовых протонов H^6 (3.30-4.03 м.д.), а для изомеров «**a**» - синглеты протона NH (10.02-8.76 м.д.) и дублет дублетов вицинальных протонов (6.26-5.12 м.д.). В двумерных спектрах COSY ($^1\text{H}/^1\text{H}$), на примере соединения **29a,b**, для таутомера «**a**» также найдены характерные корреляции между дублетами вицинальных протонов (6.03/5.17 м.д.). В HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) спектре **29a,b** присутствуют следующие корреляции: H^7/C^7 (6.51/108.78 м.д.), H^8/C^8 (6.70/115.30 м.д.), H^9/C^9 (6.56/109.60 м.д.), $\text{H}^{\text{6a}}\text{-H}^{\text{6b}}/\text{C}^6$ (3.32-3.36/41.85 м.д.).

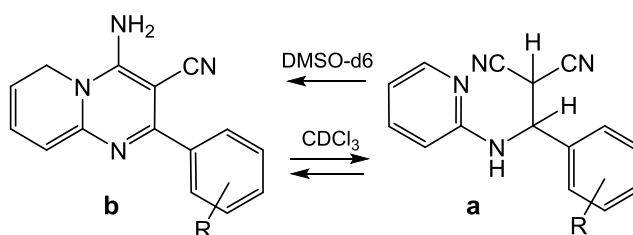
Стадийность трёхкомпонентной реакции, вероятно, включает в себя первоначальное образование арилиденмалононитрила, который подвергается нуклеофильной атаке первичной аминогруппы 2-аминопиридина с образованием нециклического продукта **a**, частично циклизующегося далее по эндоциклическому атому азота в бициклический пиридопиримидинкарбонитрил **b**. Реакция предварительно полученного интермедиата **E** с 2-аминопиридином дала таутомерную смесь, идентичную продуктам трехкомпонентной конденсации.



При записи ЯМР ^1H спектров в растворе ДМСО- d_6 равновесие в смеси полностью смещается в сторону бициклического изомера **b**, что установлено по отсутствию дублетов вицинальных протонов нециклической формы **a**. По интегральной интенсивности вицинальных протонов открытой и протона H^b циклической форм найдено соотношение таутомеров в двух растворителях, которое не меняется при выдерживании растворов в течение 48 часов (Таблица 3).

Таблица 3

Соотношение таутомеров в смесях 2-(арил(пиридин-2-иламино)метил)-малонитрилов **29-31a** и 4-амино-2-арил-6*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбонитрилов **29-31b**, в различных растворителях

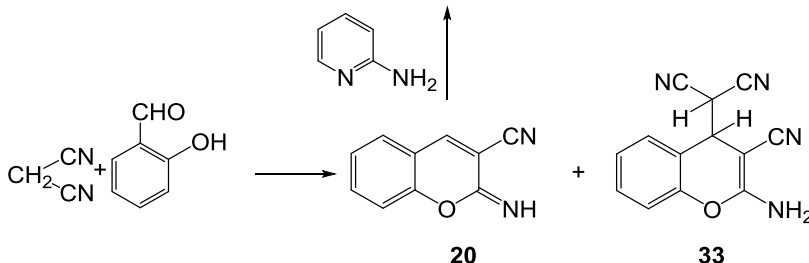


№	R	b : a (%)	
		ДМСО- d_6	CDCl_3
29a,b	H	100 : 0	69,7 : 30,3
30a,b	NO_2 -4	100 : 0	84,2 : 15,8
31a,b	CH_3 -2	100 : 0	72,3 : 27,7

Склонность продуктов **29-31b** к раскрытию обусловлена наличием в них редкого гидропиридинового фрагмента, который менее выгоден по сравнению с ароматическим пиридиновым кольцом таутомеров **29-31b**. Тем не менее, превалирование бициклической формы **b**, вероятно, связано с большей устойчивостью этой структуры в целом за счет более длинной цепи сопряжения по сравнению с таутомером **a**.

При использовании салицилового альдегида в качестве карбонильной компоненты реакция пошла по другому пути: возникающий на первом этапе иминохромен, подвергается нуклеофильной атаке с образованием двух из семи теоретически возможных таутомерных форм хроменопиридопиримидина, а именно 6-имино-6*H*,13*aH*-хромено[4,3-*d*]пиридо[1,2-*a*]пиримидин-7-амин **32a** и 7-имино-7*H*,13*aH*-хромено[4,3-*d*]пиридо[1,2-*a*]пиримидин-6-амин **32b** (суммарный выход 50-55%).

В смеси также отмечается присутствие побочного продукта образования иминохромена (2-(2-амино-3-циано-4*H*-хромен-4-ил)малонитрила **33**), который не удаётся отделить дробной перекристаллизацией и колоночной хроматографией. Соотношение продуктов **33**, **32a** и **32b** в смеси установлено по интегральной интенсивности ключевых сигналов в спектрах ЯМР ^1H и составляет 1:1:1.



В ИК спектре смеси **33,32a,b** ключевыми являются полосы валентных колебаний связей N-H (3456, 3334, 3213 см⁻¹), Ar-H (3055, 3012 см⁻¹), C_{sp3}-H (2924, 2854 см⁻¹), C≡N (2225, 2193 см⁻¹). В ЯМР ¹H спектре полученной таутомерной смеси **32a,b** характерными являются синглеты двух метиновых протонов H^{13a} (6.06 и 5.94 м.д.) с аналогичной интегральной интенсивностью, синглеты амино- (4,96 м.д.) и иминогрупп (4.73 и 5.41 м.д.), а также дублет дублетов вицинальных протонов (4.55 и 6.42 м.д.) для побочного продукта **33**. В двумерном спектре COSY (¹H/¹H) найдена корреляция между дублетами вицинальных протонов (6.03/5.17 м.д.) для побочного продукта **33**. В HSQC (¹H/¹³C) спектре (рисунок 5) присутствуют корреляции между сигналами метиновых протонов с соответствующими им разными sp³-гибридными атомами углерода H^{13a}/C^{13a} (5.94/48.48 м.д. и 6.06/49.60 м.д.).

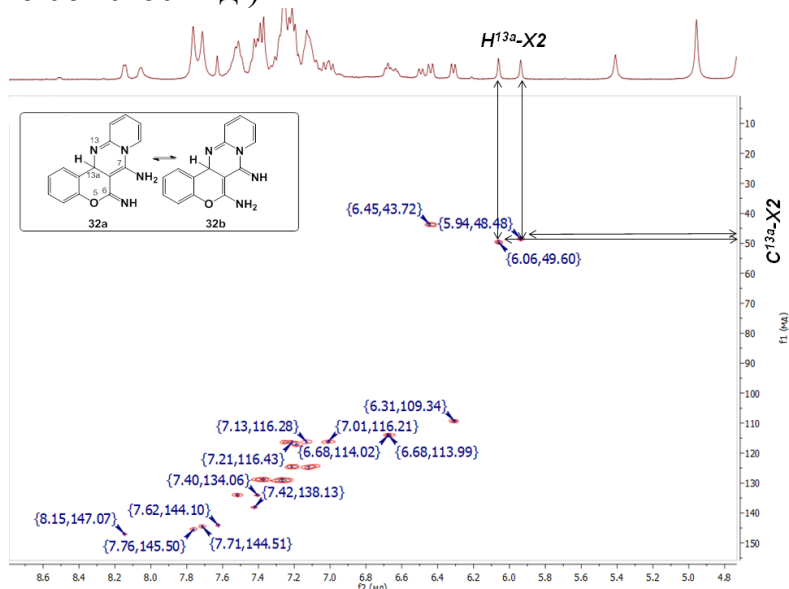


Рис. 5. ЯМР HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) спектр смеси 6-амино(7-амино)-7-имино(6-имино)-13aH-хромено[4,3-d]пиридо[1,2-a]пиримидинов **32a,b** (CDCl_3 , δ , м.д.).

В спектре НМВС ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) отмечены два набора кросс-пигов между сигналами протонов $\text{H}^{13\text{a}}$, относящихся к разным таутомерам, с семью

возможными атомами углерода, находящимися на расстоянии двух либо трех связей H^{13a}/C^{12a} , C^7 , C^6 , C^{6a} , C^{4a} , C^1 , C^{1a} (рисунок 6).

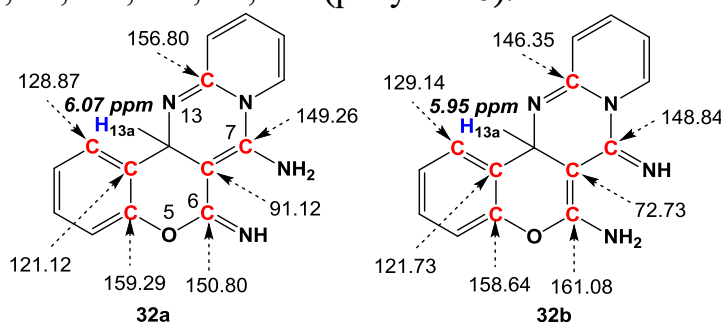


Рис. 6. ЯМР НМВС ($^1H/^ {13}C$) корреляции протона H^{13a} в таутомерной смеси 6-амино(7-амино)-7-имино(6-имино)-13aH-хромено[4,3-d]пиридо[1,2-a]пиримидинов **32a,b** ($CDCl_3$, δ , м.д.).

Направления возможного практического применения полученных веществ. Цитотоксическая активность

Исследование цитотоксической активности проводилось *in vitro* на линии клеток Vero (клетки почки Африканской зеленой марьяшки) с помощью колориметрического теста для оценки метаболической активности клеток с использованием индикатора AlamarBlue, а также МТТ-теста. Среди бензимидазолохиназолинов наиболее активными являются представители с 4-метоксифенильным ($IC_{50}=75\text{мкг/мл}$) и фенильным ($IC_{50}=100\text{мкг/мл}$) заместителем, а среди всех протестированных образцов наиболее активными являются таутомерная смесь пиридопиримидина с его открытой формой ($IC_{50}=50\text{мкг/мл}$) и спироциклогексанапиразолокарбонитрил с *n*-нитрофенильным заместителем ($IC_{50}=55\text{мкг/мл}$), при этом исходные 2-аминобензимидазол и 2-аминопиридин ингибировали метаболическую активность лишь на 20-30% при максимальных концентрациях.

Заключение

1. Трехкомпонентная *one-pot* конденсация 2-аминобензимидазола, ароматических альдегидов и циклоалканонов приводит к ряду ранее неизвестных бензимидазоло(хиназолинов)цикланопиримидинов углового строения. Реакция протекает через образование азометина, атаку его эндоциклического атома азота по карбонильному углероду циклоалканона и циклизацию иминоенамина. Постадийные варианты конденсации позволили доказать последовательность превращений *one-pot* реакции, а также получить смесь бензимидазоло(хиназолинов)цикланопиримидинов углового и линейного строения.

2. 3-Амино-5-арил-1*H*-пиразол-4-карбонитрилы и ранее неизвестные 3-амино-2-арил-2-диазаспиро[4.5]дека-3-ен-4-карбонитрилы могут быть получены по принципам «зеленой химии» на основе гидразинов, малонодинитрила и бензальдегидов. Постадийная реакция с салициловым альдегидом позволяет получить 1,9b-дигидрохромено[4,3-с]пиразол-3,4-диамин, недоступный при трёхкомпонентном синтезе.

3. Использование новых спироциклогексанаминопиразолов в роли бинуклеофилов в трёхкомпонентной конденсации с циклогексаном и

альдегидами открывает простой путь к поликонденсированным позиционным угловым и линейным спироциклогексантиазазолинам с редким расположением кратной связи в алициклическом фрагменте, труднодоступных иными способами синтеза.

4. Трехкомпонентная конденсация 2-аминопиридина, малонодинитрила и бензальдегидов приводит к ранее неизвестным аминопиридопиримидинкарбонитрилам, участвующих в кольчато-цепной таутомории с минорной формой - 2-(арил(пиридин-2-иламино)метил)-малононитрилами.

5. Конденсация 2-аминопиридина, малонодинитрила и салицилового альдегида протекает с первоначальным образованием иминохромена и приводит к смеси таутомерных имино(амино)хроменопиридопиримидинов.

6. Среди полученных соединений обнаружены вещества, обладающие цитотоксической активностью.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

Статьи в журналах перечня ВАК:

1. Ивонин М.А., Дымолазова Д.К., Сорокин В.В. Синтез *орто*-R-фенил бензимидазологексагидрохиназолинов с угловым сочленением колец // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2016. Том. 16. Вып. №4. С. 370-371. DOI: 10.18500/1816-9775-2016-16-4-370-371.
2. Ивонин М.А., Бычок О.Ю., Сафарова Н.В., Сорокин В.В. Трехкомпонентный синтез 5-арил-3-амино-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов и 3-амино-1,2-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-4-карбонитрилов // Журнал общей химии. 2017. Т. 87. № 10. С. 1728-1731. DOI: 10.1134/S1070363217100322.
3. Ивонин М.А., Василькова Н.О., Бурыгин Г.Л., Прилепский А. Ю., Кривенько А.П. Цитотоксическая активность арилзамещенных тетраолоцикланопиримидинов // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т.51. №9. С. 8-11. DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-9-8-11
4. Ивонин М. А., Аль Фахдави А. Х. А., Сорокин В. В., Кривенько А. П. Синтез и пути образования гидроксифенилзамещенных бенз[4,5]имидазоло-1,2,3,4,5,6-гексагидро[1,2-*a*]хиназолинов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2018. Т. 18. Вып. 1. С. 4–8. DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-1-4-8.

Статьи в сборниках и тезисы докладов:

1. Ивонин М.А., Василькова Н.О., Кривенько А.П. Однореакторные синтезы и строение тиазоло-тетразолохиназолинов // Вопросы биологии, экологии, химии и методики обучения. Вып. 16. 2014. С.96-98.
2. Ивонин М.А., Василькова Н.О. Синтез тетраоло-цикланопиримидинов в условиях ультразвуковой активации // Сборник Международной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне». Иркутск. 2015. С. 142-143.
3. Ивонин М.А., Тюлькина И.Р., Мещерякова А.А., Бурыгин Г.Л., Сорокин В.В. Трехкомпонентный синтез новых аминотианов ряда пиридопиримидина // Межвуз. сборник науч. труд. II Всероссийской конф. с междунар. участием, посвящ. 110-летию СГУ им. Н.Г. Чернышевского, 90-лет. Ин. Хим. (химический факультет), 150-лет. Период. закона и Период. табл. Хим. элементов Д.И. Менделеева. Сар: Изд-во «Саратовский источник». 2019. С. 134-135.
4. Ивонин М.А., Дымолазова Д.К., Сорокин В.В. *One-pot* синтез замещенных бензимидазолохиназолинов / XI Всероссийская интерактивная конференция молодых ученых

«Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» Санкт-Петербург. 27 июня – 1 июля 2016 г. С. 344.

5. Ивонин М.А., Василькова Н.О., Бурыгин Г.Л., Прилепский А.Ю., Кривенько А.П. Цитотоксическая активность *o*-хлорфенил замещенных тетраолоцикланопиримидинов // Материалы 6-й международной научно-методической конференции «Фармобразование - 2016». Воронеж. 2016. С. 204-208.

6. Ивонин М.А., Кривенько А.П., Василькова Н.О., Матикенова А.А., Калугина А.С., Сорокин В.В. Новое в химии тетраолоцикланопиримидинов // Материалы XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. 2016 Екатеринбург 26–30 сентября. В 5 т. Т.1. Фундаментальные проблемы химической науки: тез. докл. Екатеринбург. 2016. С. 236.

7. Ивонин М.А., Аль Фахдави А.Х., Сорокин В.В. Трехкомпонентный синтез замещенных бензимидазолоцикланопиримидинов // Межвуз. сб. науч.тр. XI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов. 2016. С. 19-20.

8. Ивонин М.А., Дымолазова Д.К., Сорокин В.В. Синтез частично гидрированных азолахиназолинкарбоксилатов // Межвуз. сб. науч.тр. XI Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии», Саратов. 2016. С. 21-22.

9. Ивонин М.А., Бычок О.Ю., Сафарова Н.В., Сорокин В.В. Мультикомпонентный синтез спиро- и арил-замещенных пиразолкарбонитрилов // Сборник статей научно-информационного центра «Знание» по материалам XX международной заочной научно-практической конференции: «Развитие науки в XXI веке» г. Харьков. № 20. Т.3. С. 128-130.

10. Ивонин М.А., Василькова Н.О., Кривенько А.П. *One-pot* синтез и альгицидное действие новых соединений ряда азолазинов // Материалы Всероссийской школы-семинара «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине – 2015» г. Саратов. 2015г. С. 224-227.

11. Ивонин М.А., Бычок О.Ю., Сафарова Н.В., Сорокин В.В. Синтез замещенных пиридо[1,2-*a*]пиримидинкарбонитрилов // Межвуз. сборник науч. трудов XII Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов. 2017. С. 49-51.

12. Ивонин М.А., Василькова Н.О., Матикенова А.А., Дымолазова Д.К., Сафарова Н.В., Бурыгин Г.Л., Прилепский А.Ю., Голубев А.А., Кривенько А.П., Сорокин В.В. Колориметрическая оценка биологической активности новых азолахиназолинов и азолоцикланопиримидинов // Материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы *Saratov Fall Meeting*. 2016. – С. 11-14

13. Ивонин М.А., Василькова Н.О., Дымолазова Д.К., Сафарова Н.В., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Установление строения *n*-, *o*-, *s*-содержащих гетероциклических соединений спектральными методами // Материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы *Saratov Fall Meeting*. 2017. С. 80-83.

14. Ивонин М.А., Василькова Н.О., Никулин А.В., Мещерякова А.А., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Спектральные характеристики новых соединений ряда азолопиримидинов и азолахиназолинов // Материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы *Saratov Fall Meeting*. 2018. Р.89-93.

15. Ивонин М.А., Василькова Н.О. Аминоазолы в трехкомпонентном синтезе азологидрохиназолинов // Материалы VIII научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы – 2017». – М.: Издательство «Перо», 2017. – С. 616.

16. Ивонин М.А., Бурыгин Г.Л., Мещерякова А.А., Тюлькина И.Р., Сорокин В.В. Цитотоксическая активность некоторых представителей ряда бензимидазоло[1,2-*a*]хиназолина, пиридо[1,2-*a*]пиримидина и пиразолокарбонитрилов // Межвуз. сборник науч. трудов XIII Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов. 2018. С. 37-39.

17. Ivonin M.A., Meshcheryakova A.A., Sorokin V.V. Multi-component synthesis of condensed and spirocyclic azoheterocycles // XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry. Book 5: Abstracts. – Saint Petersburg. - 2019 – P. 290.