

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

«Илиденмалонитрилы в синтезе полигетероциклических систем»

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

студентки II курса 251 группы
направления 04.04.01 «Химия»
Институт химии

Мещеряковой Анны Аркадьевны

Научный руководитель
д.х.н, профессор

Сорокин В.В.

Зав. кафедрой

Саратов 2021

Актуальность работы. Производные хроменопиридинов и спироиндолов проявляют широкий спектр биологической активности: противомикробной, противоопухолевой противовирусной, противосудорожной, противовоспалительной, анти-ВИЧ-активностью и др. Также сопряженная структура хроменопиридинового фрагмента обеспечивает наличие у некоторых представителей флуоресцентных свойств.

Одной из актуальных задач фундаментальной органической химии является поиск новых простых путей синтеза подобных соединений с использованием разнообразных синтонов. Илиденмалонитрилы, благодаря наличию нескольких электрофильных центров в структуре, являются перспективными субстратами, так как наличие нескольких электрофильных центров в их структуре открывает возможность широкого выбора нуклеофилов, способных реагировать с ними в простых условиях и получения сложнопостроенных гетероциклических соединений путем дальнейших реакций гетероциклизации. Экологичность и простота получения используемых илиденмалонитрилов обеспечивает возможность проведения реакций постадийно и в многокомпонентном режиме.

Целью работы является исследование синтетических возможностей илиденмалонитрилов в качестве компонента и/или интермедиата в реакциях замещения и присоединения с нуклеофилами для построения новых потенциально биологически активных гетероциклических систем.

При этом ставились следующие **задачи**:

- проведение одnoreакторных и постадийных реакций с участием производных илиденмалонитрилов и N-нуклеофилов;
- установления вероятных путей реакций;
- установление состава и строения продуктов реакций методами ИК- и ЯМР-спектроскопии;
- оценка возможной биологической активности с помощью сервиса PASS.

Научная новизна

Впервые проведены реакции 2-(2-амино-3-циано-4H-хромен-4-ил)малонитрилов с различными N-нуклеофилами (2-аминопиридина, гидразин гидрат, 2-аминоафтил, 2-аминобензимидазол).

Получены ранее неизвестные таутомеры 5-амино-2,4-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,4,10b-тетрагидро-1H-хромено[3,4-c]пиридин-1-карбонитрила и 4-амино-2,5-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,5,10b-тетрагидро-1H-хромено[3,4-c]пиридин-1-карбонитрил. Предложены пути их образования.

Практическая значимость. Предложены простые методики синтеза замещённых конденсированных гетероциклических систем с хроменопиридиновыми фармакофорными фрагментами, перспективные для углубленного изучения биологической активности.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на следующих конференциях: II Всероссийская конференция "Химия биологически активных веществ" с международным участием

(ХимБиоАктив-2019), 24.10.2019 г.; XXIII международная школа для студентов и молодых ученых по оптике, лазерной физике и биофизике Saratov Fall Meeting-2019, 26.09.2019 г; XIV всероссийская интерактивная (с международным участием) конференции молодых ученых «современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (МолУч-2020) 1 - 31 октября 2020 года; XIX международная школа для студентов и молодых ученых по оптике, лазерной физике и биофизике Saratov fall meeting 2020, 29 сентября - 2 октября 2020 года; VIII Всероссийская научная школа-семинар «Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами», 25 - 26 мая 2021 г.

Объем и структура работы. Магистерская работа изложена на 117 страницах машинописного текста, включая введение, 3 главы, заключение, список использованных источников из 115 наименований, 9 таблиц, 21 рисунков.

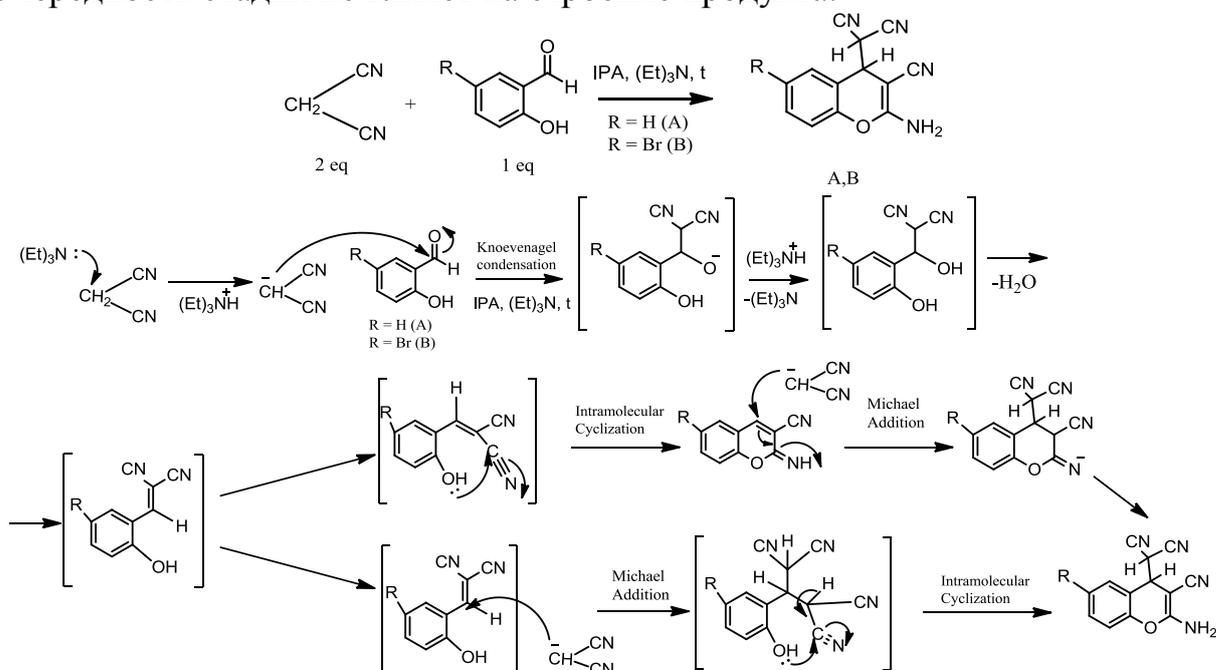
Благодарность. Автор выражает благодарность, доктору физико-математических наук, профессору, заведующему кафедрой теоретической физики Института физики СГУ Бабкову Льву Михайловичу, инженеру кафедры теоретической физики Института физики СГУ, Ивлиевой-Перетокиной Ирине Валерьевне за проведённые расчёты с помощью квантовых методов.

Основное содержание работы

Реакции 2-(2-амино-3-циано-4Н-хромен-4-ил)малононитрилов с N-нуклеофилами

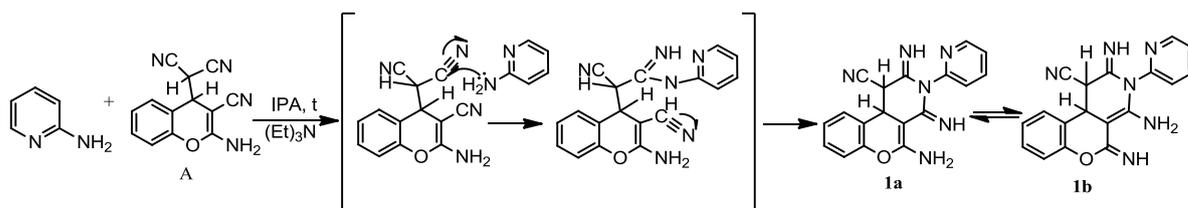
На первом этапе нами была изучена возможность использования 2-(2-гидроксибензилиден)малононитрила (и его бромзамещенного производного), так как наличие гидроксильной группы во втором положении ароматического кольца может привести к различным реакциям гетероциклизации.

В условиях синтеза бензилиденмалононитрилов путем реакции малононитрила и салицилового альдегида (в соотношении 2:1) нами были получены 2-(2-амино-3-циано-4Н-хромен-4-ил)малононитрилы А, В. Вероятная схема реакции включает образование 2-(2-гидроксибензилиден)малононитрила, затем стадии внутримолекулярной О-циклизации и присоединения по Михаэлю второй молекулы малононитрила. Очередность стадий не влияет на строение продукта.



Таким образом, 2-(2-гидроксибензилиден)малононитрилы в данных условиях подвергаются гетероциклизации и являются только интермедиатом. Полученные продукты А, В могут использоваться в реакциях с различными N-нуклеофилами благодаря нескольким электрофильным центрам.

Взаимодействие 2-(2-амино-3-циано-4Н-хромен-4-ил)малононитрила с 2-аминопиридином при кипячении в изопропиловом спирте в присутствии основного катализатора триэтиламина привело к образованию хроменопиридинкарбонитриловых систем **1a,b** (5-амино-2,4-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,4,10b-тетрагидро-1Н-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрила **a** и 4-амино-2,5-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,5,10b-тетрагидро-1Н-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрила **b**). Вероятная схема образования **1a,b** представляет собой атаку аминогруппы 2-аминопиридина на активную цианогруппу субстрата А с последующей азоциклизацией.



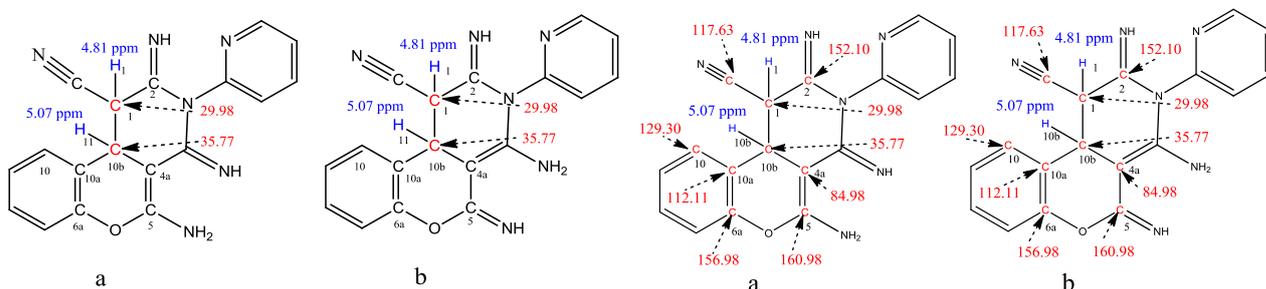
Теоретически при этом могут образовываться ряд изомеров, но с помощью данных одномерной (ЯМР ^1H) и двумерной (HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ и HNBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) спектроскопии нами доказано, что образуются именно **1a** и **1b** в виде смеси amino-имино таутомеров (суммарный выход 70%).



В ЯМР ^1H спектре таутомерной смеси **a,b**, характерными являются сигналы синглетов аминогрупп (6.64 (**1a**) и 6.17 (**1b**) м.д.) и иминогрупп (3.88 (**b**); 3.30 (**a**) м.д.), дублета дублетов вицинальных протонов $\text{H}^{10\text{b}}-\text{H}^1$ (5.07; 4.81 м.д.). По интегральной интенсивности синглетов первичных аминогрупп (6.64 (**a**), 6.17 (**b**) м.д.) и иминогрупп (3.88 (**b**), 3.30 (**a**)) установлено, что процентное соотношение таутомеров **a:b** составляет 49,56:50,44%.

В двумерном спектре COSY ($^1\text{H}/^1\text{H}$) обнаружены кросспики вицинальных протонов $\text{H}^{10\text{b}}-\text{H}^1$ (5.07 м.д.) и (4.81 м.д.), которые в спектре HSQC коррелируют с sp^3 -гибридизованными атомами углерода $\text{C}^{10\text{b}}$ (5.07/35.77 м.д.) и C^1 (4.81/29.98 м.д.).

В спектре HNBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) была отмечена корреляция протона H^1 с sp^3 -гибридным $\text{C}^{10\text{b}}$ (4.81/35.77 м.д.) и с sp -гибридным углеродом группы CN (4.81/117.63 м.д.) и корреляция протона $\text{H}^{10\text{b}}$ с sp^3 -гибридными атомами углерода C^1 (5.07/29.98 м.д.), с sp^2 -гибридными атомами углерода $\text{C}^{4\text{a}}$ (5.07/84.98 м.д.), $\text{C}^{10\text{a}}$ (5.07/112.11 м.д.), C^{10} (5.07/129.30 м.д.), C^2 (5.07/152.10 м.д.), $\text{C}^{6\text{a}}$ (5.07/156.98 м.д.), C^5 (5.07/160.98 м.д.) с sp -гибридным атомом углерода группы CN (5.07/117.63 м.д.).



ЯМР HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) таутомерной смеси **1a** и **b**.

Корреляции в спектре HNBC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) смеси таутомеров **1a**, **b**.

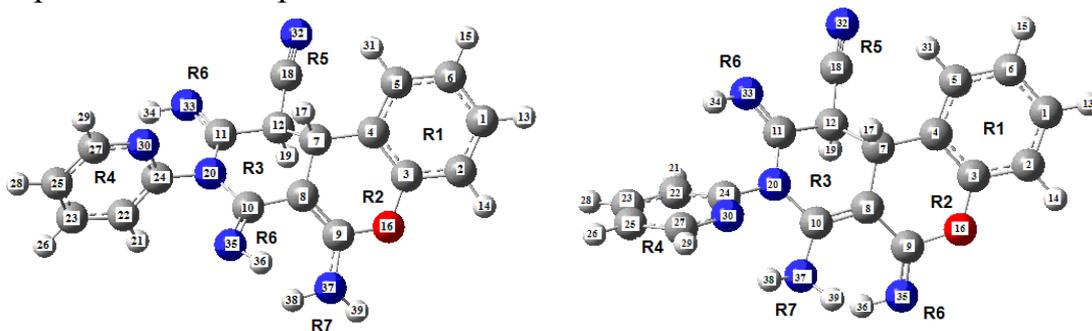
В ИК спектре обнаружены характерные полосы колебаний связей N-H (3483.44; 3387.00 cm^{-1}); цианогруппы (2200 cm^{-1}); 1070,49; 1037 ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$).

Раствор таутомеров **1a,b** флуоресцирует в ДМСО и ацетоне (1 мг/5 мл) в УФ при длинах волны 366 нм и 254 нм. Растворы исходных реагентов в ДМСО и в ацетоне (1 мг/5 мл) флуоресценции не дают.

Анализ полученных хроменопиридинкарбонитрилов **1a,b** квантовыми методами расчета*

Более подробный анализ структуры соединения, а также объяснение тонкостей таутомерного перехода и их физико-химических характеристик возможен с применением методов квантовой химии.

Методом функционала плотности B3LYP/6-31G(d), реализованном в программном пакете GAUSSIAN'03, были построены структурно-динамические модели соединений **1a,b**, минимизирована энергия, рассчитаны структуры, частоты нормальных колебаний в гармоническом приближении и распределение интенсивности в ИК спектре молекулы. Проведена интерпретация ИК смеси amino-имино таутомеров, измеренного в диапазоне 400—3700 см⁻¹ при комнатной температуре. ИК спектры рассчитаны в гармоническом приближении.



Строение молекул таутомеров 5-амино-2,4-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,4,10b-тетрагидро-1H-хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрила **1a** и 4-амино-2,5-диимино-3-(пиридин-2-ил)-2,3,5,10b-тетрагидро-1хромено[3,4-с]пиридин-1-карбонитрила **1b**.

Анализ вычисленных геометрических параметров **1a,b** показал, что amino-иминный таутомерный переход оказывает значительное влияние на геометрию: меняется угол поворота кольца R4 относительно остальной части молекулы, меняются длины некоторых связей.

Из-за громоздкости результатов расчета ИК спектров соединений (**1a**) и (**1b**), мы остановимся на описании лишь наиболее существенных моментов, касающихся ИК спектров и их интерпретации.

Наличие колебаний с частотами 3439 см⁻¹ и 3483 см⁻¹ в полученном экспериментально ИК спектре обусловлены таутомерным переходом. Колебание с частотой 3483 см⁻¹ соответствует валентному колебанию q(NH) группы NH₂ с частотой 3466 см⁻¹ формы **1a**, а колебание с частотой 3439 см⁻¹ - колебанию q(NH) группы NH₂ с частотой 3439 см⁻¹ формы **1b**.

Колебание с частотой 1346 см⁻¹ измеренного спектра соответствует колебанию с частотой 1353 см⁻¹ формы **1b** - это неплоское деформационное

колебание фрагмента, непосредственно прилегающего к группам =NH и -NH₂.

Колебание с частотой 1234 см⁻¹ измеренного спектра соответствует колебанию с частотой 1253 см⁻¹ формы **1a** - это неплоское колебание кольца R₄, угол поворота которого изменяется при таутомерном переходе.

Колебание 1037 см⁻¹ измеренного спектра соответствует колебанию с частотой 1054 см⁻¹ соединения **1b** - это неплоское деформационное колебание связи С-О.

Таблица 1. Экспериментально полученные и рассчитанные методом V3LYP/6-31G(d) колебания ИК-спектра

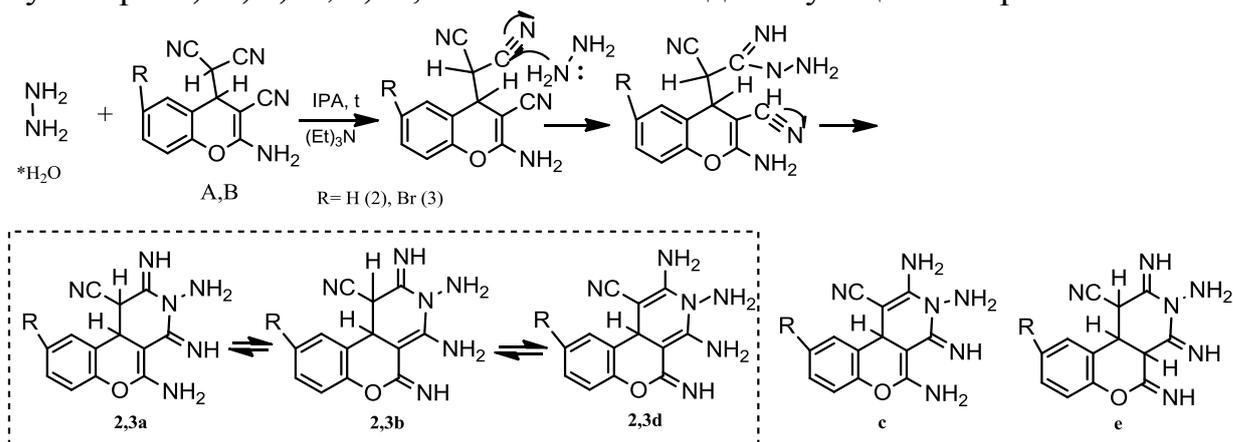
ν _{эксперим.} см ⁻¹	ν _{теор.} см ⁻¹		Ф о р м ы к о л е б а н и й	
	a	b	a	b
1037 неплоское деформационное колебание связи С-О		1054		Q _{R2} (CO), β _{R2 R6} (C=NH), β _{R3 R6} (C=NH)
1234 неплоское колебание кольца R ₄ , угол поворота которого изменяется при таутомерном переходе.	1252		Q _{R4} (CC), β _{R3 R6} (C=NH), β _{R4} (CCH)	
1346 неплоское деформационное колебание фрагмента, прилегающего к =NH и -NH ₂ .		1353		β _{R3} (CCH), χ _{R2 R3} (CCCH), χ _{R3} (CCCH), χ _{R1 R3} (CCCH), Q _{R1} (CC), χ _{R3} (HCCH), β _{R1 R3} (CCH)
3439 см ⁻¹ (a) ; 3483 см ⁻¹ (b) ! валентное колебание q(NH) группы NH ₂	3466	3439	q _{R7} (NH)	

С помощью квантовых методов расчета установлено строение таутомеров **1a** и **1b**, подтверждено их наличие в смеси таутомеров, дана более подробная интерпретация измеренного ИК спектра.

Далее были изучены реакция 2-(2-амино-3-циано-4Н-хромен-4-ил)малононитрила А и 2-(2-амино-6-бromo-3-циано-4Н-хромен-4-ил)малононитрила В с другим N-нуклеофилом, гидразин гидратом. Состав и строение полученных продуктов были доказаны с помощью данных элементного анализа и ИК-спектроскопии.

Теоретически возможно образование пяти таутомерных форм продукта реакции а-е. Однако, как было показано на предыдущем примере с 2-аминопиридином в качестве N-нуклеофила, устойчивыми являются аналоги

форм **2,3a** и **2,3b**. Мы предполагаем, что наиболее устойчивыми является таутомеры **2,3d**, **2,3a**, **2,3b**, т.к. имеют более длинную цепь сопряжения.

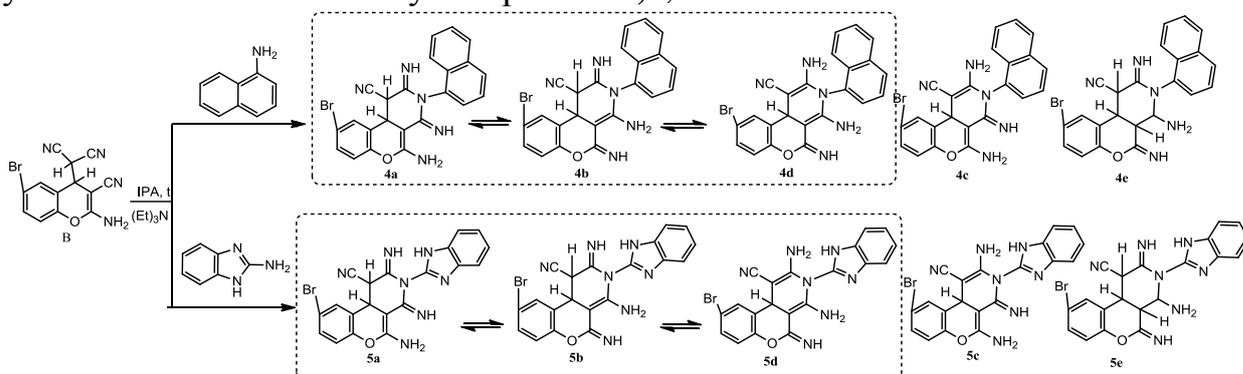


В ИК-спектре 2 обнаружены характерные полосы колебаний связей N-H (3437.15 , 3348.42 , 3213.41 cm^{-1}); цианогруппы (2202.71 cm^{-1}); CH_2 -, Ar-H, (3080.32 , 1544.98 cm^{-1}), Csp³-H (2926.01 , 2856.58 cm^{-1}), -C-O-C- (1155.36 ; 1118.71 cm^{-1}).

В ИК-спектре 3 обнаружены характерные полосы колебаний связей N-H (3336.85 ; 3207.62 , cm^{-1}); цианогруппы (2200.01 cm^{-1}); CH_2 -, Ar-H, (1629.85 ; 1508.33 ; 1481.33 cm^{-1}), Csp³-H (2924.09 ; 2854.65 cm^{-1}), -C-O-C- (1182.36 ; 1105.21 ; 1076.28 cm^{-1}).

Растворы соединений **2d,a,b** и **3d,a,b** в ДМСО (1 мг/5 мл) флуоресцирует в УФ при длинах волны 366 нм и 254 нм. Растворы исходных реагентов в ДМСО, в ТГФ, в ИПСе (1 мг/5 мл) флуоресценции не дают.

Также нами были проведены реакции 2-(2-амино-6-бromo-3-циано-4H-хромен-4-ил)малононитрила В, где в качестве N-нуклеофилов использовались ароматические амины 2-аминонафтил и 2-аминобензимидазол. Реакции проводились при кипячении в этаноле в присутствии пиперидина или Et₃N. В обоих случаях были выделены таутомерные смеси продуктов а-е. Мы также предполагаем, что наиболее устойчивыми является таутомеры **4-5 d,a,b**.



В ИК-спектре смеси таутомеров **4a,b,d** обнаружены характерные полосы колебаний связей N-H (3456.44 ; 3346.50 ; 3313.71 ; 3207.62 cm^{-1}); цианогруппы (2208.49 cm^{-1}); CH_2 -, Ar-H, (3084.18 , 1610.56 ; 1548.84 ; 1473.62 cm^{-1}), Csp³-H (2935.66 ; 2833.43 cm^{-1}); -C-O-C- (1161.15 ; 1087.85 ; 1043.49 cm^{-1}).

В ИК-спектре смеси таутомеров **5a,b,d** обнаружены характерные полосы колебаний связей N-H ($3313,71 \text{ см}^{-1}$); цианогруппы ($2208,49 \text{ см}^{-1}$); CH_2 -, Ar-H, ($3057,17$; $1550-1650 \text{ см}^{-1}$), $\text{Csp}^3\text{-H}$ ($2995,45$; $2926,01$; $2854,65$; $2787,14 \text{ см}^{-1}$); $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ ($1163,08$; $1126,43$; $1089,78 \text{ см}^{-1}$).

Раствор таутомеров **4a,b,d** (1 мг/5 мл) в этаноле и **5a,b,d** (1 мг/5 мл) в ДМСО флуоресцирует в УФ при длинах волны 366 нм и 254 нм.

Таким образом, нами были получены и охарактеризованы новые системы ряда хроменопиридинкарбонитрилов ангулярного строения.

Изатилиденмалонитрилы и флуорилиденмалонитрилы в реакциях замещения и присоединения с N-нуклеофилами

Далее нами были изучены реакции илиденмалонитрилов, содержащих ароматические гетероциклические заместители - изатилиденмалонитрила С и флуорилиденмалонитрила D с гидразинами в качестве N-нуклеофилов. Изучена возможность проведения таких реакций как постадийно, через стадию выделения илиденмалонитрилов С и D, так и путем трёхкомпонентной конденсации гетероциклического кетона, малонитрилла и N-нуклеофила, где илиденмалонитрилы С и D являются интермедиатами.

В результате трёхкомпонентных реакций изатина с гидразинами и малонитрилом в различных условиях, образовывались не предполагаемые продукты 5'-амино-2-оксо-1'-R-1',2'-дигидроспиро[индолин-3,3'-пиразол]-4'-карбонитрилы **11** и 5'-амино-1'-R-1',2'-дигидроспиро[флуорен-9,3'-пиразол]-4'-карбонитрилы **12**, а гидразоны соответствующих гетероциклических кетонов **6** ($\text{R} = \text{H} - 215-217^\circ\text{C}$), **7** ($\text{R} = \text{Ph}-2,4-\text{NO}_2 - 223-225^\circ\text{C}$), **8** ($\text{R} = \text{Ph}-4-\text{NO}_2 - 183-184^\circ\text{C}$), **10**.

В реакциях С и D с гидразинами в соотношении 1:1 в различных условиях аналогично трехкомпонентной методике образовывались гидразоны **6**, **7**, **8**, **10**. В случае с замещенными фенилгидразинами и субстратом D, в смеси находились только исходные продукты.

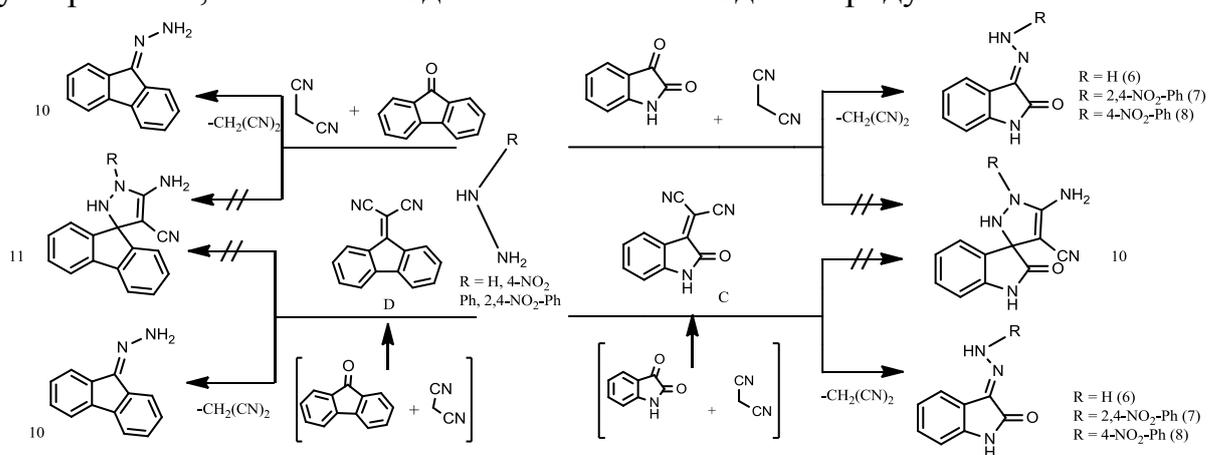
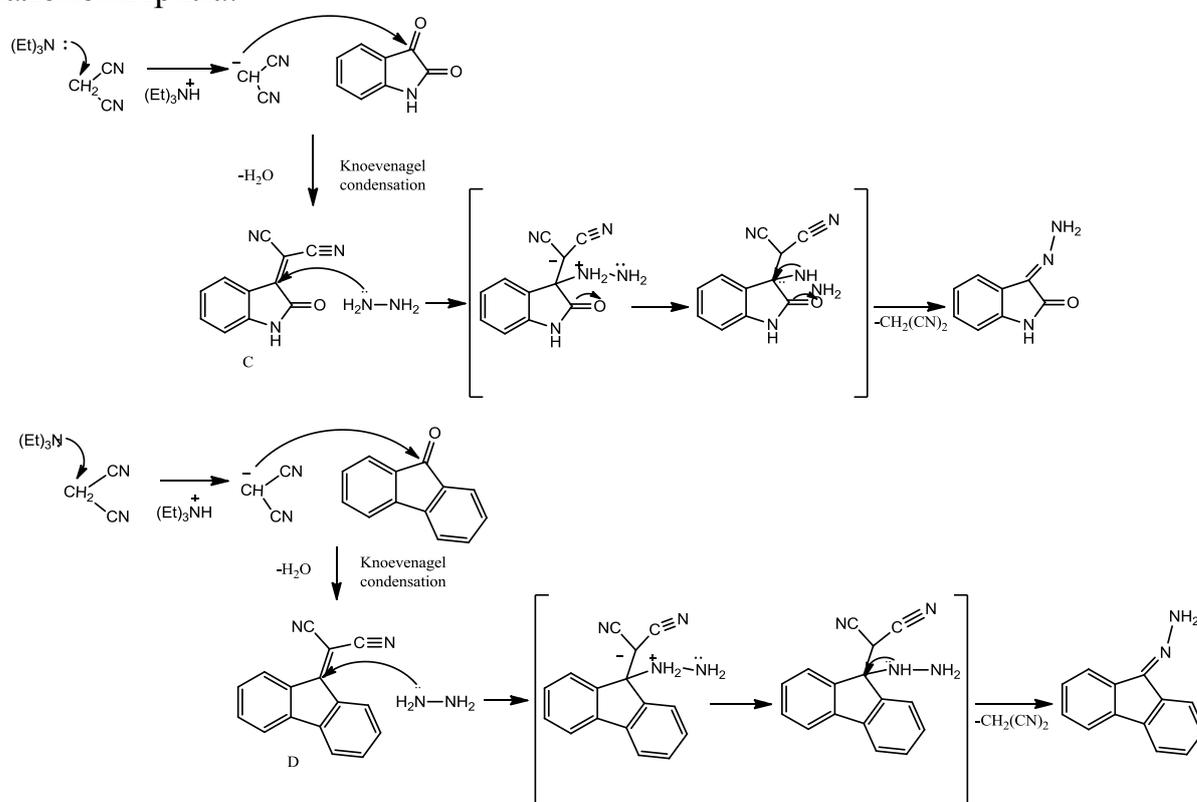


Таблица 2. Условия получения гидразонов **6**, **7**, **8**, **10**.

Соединение	Условия
------------	---------

6	А) EtOH (или H ₂ O, ИПС, пиридин), Et ₃ N (или пиперидин, CAN), t, 6 ч. (трехкомп.) Б) EtOH (или ИПС, диоксан, ТГФ), Et ₃ N (или пиперидин, CAN.), t, 3,5 ч. (двухкомп, ч/з изатилиден).
7	А) ИПС (или EtOH), пиперидин (или Et ₃ N, CAN), t, 7-8 ч (трехкомп) Б) ТГФ (или диоксан, ButOH), Et ₃ N (или пиперидин, CAN.), t, 4-5 ч (двухкомп, ч/з изатилиден).
8	А) ИПС (или EtOH), пиперидин (или Et ₃ N, CAN), t, 6-6,5 ч (трехкомп) Б) ТГФ (или диоксан, ButOH), Et ₃ N (или пиперидин, CAN.), t, 4-5 ч (двухкомп, ч/з изатилиден).
10	А) EtOH (или ИПС), пиперидин (или Et ₃ N), t, 1-2 ч (трехкомп) Б) EtOH, Et ₃ N (или пиперидин), t, 1-1,5 ч (двухкомп, ч/з изатилиден).

На основании проведенных экспериментов можно предположить вероятный механизм данных реакций. Наличие электрооакцепторных заместителей (карбамидной и цианогрупп и конденсированных бензольных заместителей) при карбонильной группе исходного компонента делает атомы углерода С3 у С и С9 у D более электрофильными, что способствует нуклеофильной атаке гидразина на него с последующим отщеплением малононитрила.

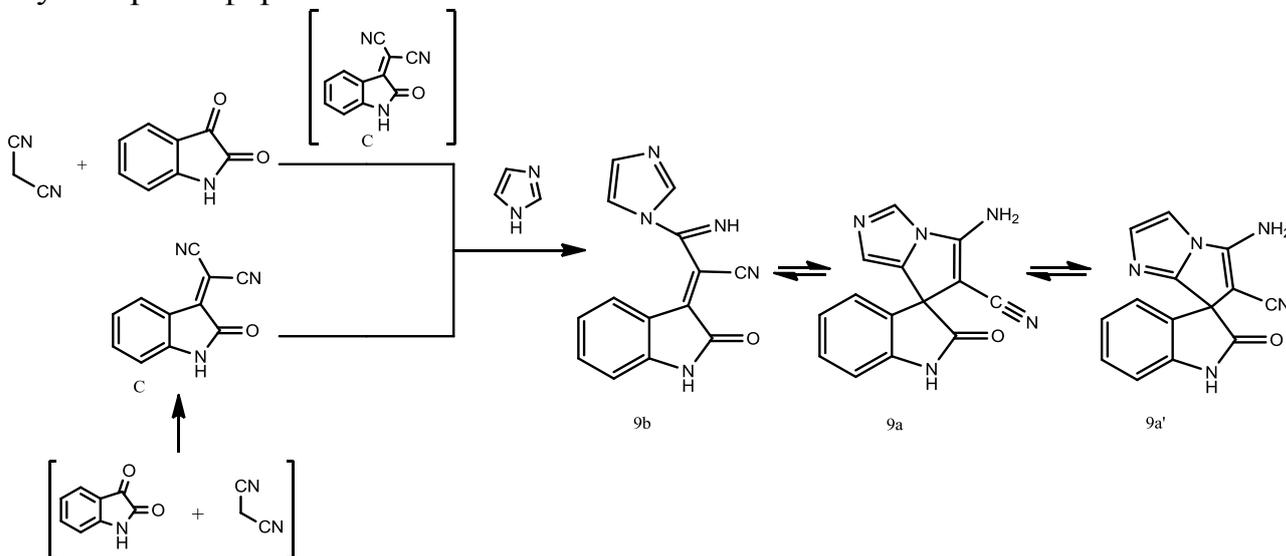


Таким образом, образование гидразонов является более энергетически выгодным, поэтому такие карбонильные компоненты не могут быть

использованы для получения требуемых продуктов. Возможно, подобные реакции приведут к желаемым продуктам, если использовать ароматические карбонильные компоненты (бензальдегиды) с элетронодонорными заместителями в бензольном кольце, или электроноизбыточные фурфурол и тиофенкарбальдегид.

Трёхкомпонентная и постадийные реакции изатина, малонитрила и имидазола

Нами были изучены трёхкомпонентная и постадийная реакции изатина с малонитрилом и имидазолом при нагревании в пиридине, в результате чего образовался предполагаемый продукт оксоспиро[индолин-пирроло-имидазол] **9a** (или 5'-амино-2-оксоспиро[индолин-3,7'-пирроло[1,2-а]имидазол]-6'-карбонитрила **9a'**) находящийся в равновесии с «открытой» таутомерной формой **9b**.



В ИК-спектре **9** обнаружены характерные полосы колебаний связей N-H (3257,8; 3404,4; 1620,2; см⁻¹); CH₂-, Ar-H (3100; 1585,5; 1465,9; 1340,5; 966,3; 792,7; 756,1; 684,9 см⁻¹), CN (2231,6 см⁻¹), C=O (1720,5 см⁻¹).

Результаты виртуального скрининга биологической активности полученных веществ

Полученные нами новые соединения были изучены в программе PASS на предмет возможной биологической активности. Были выявлены структуры со степенью вероятности ($87,6\% > P_a > 40,5\%$) проявления различных видов активности. Наиболее значимые результаты, свидетельствующие о перспективности прикладного изучения наших соединений, представлены в таблице.

Таблица 3. Спектр наиболее вероятной биологической активности синтезированных соединений

Соединение	P_a	Активность
1a,b	0,658	Антиангинальная
	0,580	Ингибитор цистиниламинопептидазы
	0,552	Лечение облысения
	0,556; 0,491; 0,491	Ингибиторы L-лактатдегидрогеназы A4, C, C4
	0,468	Антиметастатическая
	0,450	Ингибитор захвата нейротрансмиттеров
	P_a	Активность
2a,b,d	0,876	Антагонист белка - предшественника бета - амилоида
	0,821	Блокатор кальциевых каналов N-типа (b,d)
	0,767; 0,757; 0,703	Ингибиторы L-лактатдегидрогеназы A4, C, C4 (b,d)
	0,637	Антиангинальная (b,d)
	0,609	Ингибитор цистиниламинопептидазы (a,d)
	0,577	Лечение облысения
	0,499	Ингибитор захвата нейротрансмиттеров
	0,494	Антиметастатическая (a,b)
	P_a	Активность
3a,b,d	0,862	Антагонист белка - предшественника бета - амилоида
	0,791	Блокатор кальциевых каналов N-типа (d, b)
	0,592	Антиангинальная
	0,591; 0,528; 0,528	Ингибиторы L-лактатдегидрогеназы A4, C, C4 (b, d)
	0,538	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
	0,503	Ингибитор цистиниламинопептидазы
	0,461	Противоопухолевая (a)
Соединение	P_a	Активность
4a,b,d	0,605	Антиангинальная (b, d)

	0,508	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
	0,498	Антагонист белка - предшественника бета - амилоида (d)
	0,471	Ингибитор цистиниламинопептидазы (a, d)
	0,464	Ингибиторы L-лактатдегидрогеназы A4
	0,446	Стимулятор каталазы (a)
	0,425	Агонист апоптоза (a)
	0,440	Лечение облысения
	Pa	Активность
5a,b,d	0,491	Усилитель экспрессии генов HMGCS2
	0,542	Антиангинальная
	0,421	Антагонист белка - предшественника бета - амилоида
	0,405	Антиметастатическая
	Pa	Активность
9a,a',b	0,847	Лечение сердечной недостаточности
	0,742	Лечение аутоиммунных заболеваний
	0,694	Лечение ревматоидного артрита
	0,717	Ингибитор маннотетраозы 2-альфа-N-ацетилглюкозаминилтрансферазы
	0,678	Лечение ринита (a')
	0,643; 0,494	Ингибитор CYP11B2, CYP17
	0,662	Противоопухолевая
	0,606	Ингибитор птериндезаминазы (a')
	0,559	Ингибитор 27-гидроксихолестерин-7альфа-монооксигеназы
	0,584	Ингибитор оксиредуктазы
	0,551	Ингибитор глюкан-эндо-1,6-бета-глюкозидазы (b)
	0,579	Противовирусная (пикорнавирус)

Выводы

- В результате реакции N-нуклеофилов (2-аминопиридин, гидразины, 2-аминобензимидазол, 2-нафтиламин) с 2-(2-амино-3-циано-4Н-хромен-4-ил)малонитрилами А образуются *хроменопиридины* (**1-5 a,b,d**).

- В результате реакции изатилиденмалонитрила с имидазолом образуется продукт, которому по данным ИК-спектроскопии было приписано строение 5'-амино-2-оксоспиро[индолин-3,7'-пирроло[1,2-с]имидазол]-6'-карбонитрила **9a** (5'-амино-2-оксоспиро[индолин-3,7'-пирроло[1,2-а]имидазол]-6'-карбонитрила **9a'**), находящегося в равновесии с «открытой» таутомерной формой **9b**.

- В результате как трехкомпонентных реакций изатина или флуоренона, малонитрила и гидразинов, так и в реакциях изатилиденмалонитрила или флурилиденмалонитрила с теми же гидразинами образуются не предполагаемые спироиндолины (5'-амино-2-оксо-1',2'-дигидроспиро[индолин-3,3'-пиразол]-4'-карбонитрил и 5'-амино-1'-(2,4-нитрофенил)-2-оксо-1',2'-дигидроспиро[индолин-3,3'-пиразол]-4'-карбонитрил), а гидразоны **6-10**. Возможная причина - наличие электроноакцепторных заместителей - карбамидной и цианогрупп в изатилиденмалонитриле и конденсированных бензольных заместителей в флуореноне, что делает атомы углерода C3 (у изатилидена) и C9 (у флуорилидена) более электрофильными, что способствует нуклеофильной атаке сильного N-нуклеофила гидразина на него с отщеплением молекулы малонитрила.

- Строение и состав полученных соединений подтвержден с помощью элементного анализа, ЯМР и ИК-спектроскопии.

- С помощью сервиса PASS найдены вероятности того, что синтезированные соединения способны оказывать ингибирующее действие на ферменты и обладают различными видами биологической активности, такими как антивирусная, противоопухолевая, активность против облысения, и т.д.

**Основное содержание выпускной квалификационной работы
изложено в следующих публикациях:**

1. Борисова С. В., Мещерякова А. А., Сорокин В. В. 1, 3-Бинуклеофилы и 1, 3-диполи в трёхкомпонентном синтезе новых биологически активных полигетероциклических систем //современные проблемы теоретической и экспериментальной химии. – 2020. – С. 34-37 (работа входит в РИНЦ).
2. Ивонин М. А., Василькова Н. О., Никулин А. В., Мещерякова А. А., Тюлькина И. Р., Сорокин В. В., Кривенько А. П. Определение строения региоизомеров и таутомеров поли-функциональных гетероциклических соединений ряда гидрохинолина, гидрохромена, хроменопиридопиримидина // Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2019 : материалы 7--го Международного симпозиума и 23-й Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting-2019 / под ред. Г. В. Симоненко, В. В. Тучина. – Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 2020. – 106 с. : ил. ISBN 978-5-292-04638-7 (print); ISBN 978-5-292-04639-4 (online) С. 44-51 (работа входит в РИНЦ).
3. Ивонин М.А., Мещерякова А.А., Сорокин В.В. Мультикомпонентные синтезы конденсированных и спироциклических азагетероциклов // Межвуз. сборник науч. трудов XXI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Санкт-Петербурге. **2019. С 290.**
4. Ивонин М.А., Тюлькина И.Р., Мещерякова А.А., Бурыгин Г.Л., Сорокин В.В. Трёхкомпонентный синтез новых аминоцианов ряда пиридопиримидина // Межвуз. сборник науч. труд. II Всероссийской конф. с международ. 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. eLIBRARY ID: 41425427
5. Ивонин М.А., Мещерякова А.А., Сорокин В.В. Межвуз. сборник науч. трудов XXI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Санкт-Петербурге. **2019, 290.**
6. А.А. Мещерякова, Н.О. Василькова, Е.С. Васильева, В.В. Сорокин, А.П. Кривенько. Ямр-спектроскопия в установлении строения полизамещённых пиридинов и тиазолопиримидинов // Проблемы оптической физики и биофотоники. SFM-2020: материалы Международного симпозиума и Международной молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2020 / под ред. Г. В. Симоненко, В. В. Тучина. – Саратов : Изд - во «Новый ветер», **2020. – 114с.** : ил. ISBN 978-5-98116-259-6. С. **28-34.**
7. А.В.Никулин, А.А.Мещерякова, А.Е. Скляр, Н.О. Василькова*, В.В. Сорокин, А.П. Кривенько. Аннелирование пиримидинового, пиридинового цикла к замещённым 4н-хроменам // Журнал органической химии. 2021. (в печати)
8. *И.В.Ивлиева (Перетокина), А.А. Мещерякова, Л.М. Бабков, В.В.Сорокин. Ик спектры и структура хроменопиридинкарбонитрильных систем // Сборник статей восьмой Всероссийской научной школы-семинара*

Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: Сборник статей восьмой Всероссийской научной школы-семинара / под ред. проф. Ал.В. Скрипаля – Саратов: Изд-во «Саратовский источник», **2021.** – 280 с.: ил. ISBN 978-5-6046464-5-8 **С. 161-166.**