

На правах рукописи



Никулин Александр Владиславович

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИИ 4,8-С-ЗАМЕЩЕННЫХ
2-АМИНОХРОМЕН(ХИНОЛИН)-3-КАРБОНИТРИЛОВ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой

степени кандидата химических

наук

Саратов - 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Научный руководитель:

Кривенько Аделъ Павловна
доктор химических наук, профессор,
профессор кафедры органической и
биоорганической химии

Официальные оппоненты:

Пурыгин Петр Петрович
доктор химических наук, профессор,
ФГАОУ ВО «Самарский национальный
исследовательский университет
имени академика С.П. Королева»,
профессор кафедры неорганической химии

Голиков Алексей Геннадьевич
доктор химических наук, доцент,
ФГУП «Государственный научно-исследовательский
институт органической химии и технологии»,
начальник научно-исследовательского отдела

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Институт органической
химии имени Н.Д. Зелинского Российской
Академии Наук»

Защита состоится «11» декабря 2025 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета 24.2.392.03, созданного на базе ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по адресу 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83, СГУ, корп. 1, Институт химии

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» (410012, г. Саратов, ул. Университетская, д. 42) и на сайте https://www.sgu.ru/sites/default/files/2025-10/Диссертация_Никулин.pdf

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.392.03,
доктор химических наук, доцент



Русанова Татьяна Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Химия 2-аминохромен-3-карбонитрилов и их функциональных аналогов хинолинового ряда интенсивно и динамично развивается из-за широких возможностей их применения в качестве лекарственных препаратов, фотоактивных материалов, электрохимических сенсоров и молекулярных платформ для построения гибридных гетеросистем.

Многочисленные исследования посвящены поиску новых синтетических подходов, соответствующих принципам эффективности, экологичности и экономичности. Большое внимание уделяется мультикомпонентным реакциям в их синтезе, различным видам активации, использованию экологичных растворителей, катализаторов, поиску практически полезных соединений и прежде всего биологически активных.

Однако химия аминотетрагидрохромен(хинолин)карбонитрилов до сих пор не исчерпала свои возможности. В настоящее время центральными вопросами остаются синтез новых соединений указанного типа с широким структурным разнообразием, что во многом определяет их реакционную способность, делает привлекательными для практического использования, трансформации в различных реакциях, изучения путей их образования. В соответствии с требованиями времени, по-прежнему актуальными остаются экологические и экономические аспекты химии аминогидрохромен(хинолин)карбонитрилов.

Настоящая работа, выполненная в контексте решения вышеуказанных проблем, является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского.

Целью диссертационной работы является направленный синтез гетероциклов ряда аминотетрагидрохромен(хинолин)карбонитрилов, соединений на их основе, изучение их строения, реакций, путей образования и практически полезных свойств.

Для реализации поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Синтез 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов и их аналогов хинолинового ряда при варьировании синтетических подходов (бинарные и мультикомпонентные реакции, термическая, УЗ-, электрохимическая активация).
2. Модификация 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов с участием различных реакционных центров посредством гетероаннелирования, ацилирования, рециклизации, кватернизации, галогенирования.
3. Установление строения и путей образования полученных гетероциклических систем с применением комплекса физико-химических методов ИК-, одномерной (^1H , ^{13}C) и двумерной (HSQC, HMBC) ЯМР спектроскопии.
4. Выявление биологической активности *in vitro* впервые синтезированных соединений

Научная новизна. Найдены эффективные подходы к построению 2-

аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов, их функциональных аналогов хинолинового ряда, содержащих линейносвязанные арильные (пиридинные) заместители, и продуктам их модификации.

Посредством бинарных и трехкомпонентных реакций на основе доступных карбонильных соединений (кросс-сопряженные диеновые производные циклогексана, циклогексанон, (гетеро)ароматические альдегиды) и С-, N-нуклеофильных реагентов (малонитрил, ацетат аммония) при варьировании условий активации (термическая, сонохимическая, электрохимическая) получена серия 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов. Среди использованных подходов к синтезу 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов наиболее перспективным оказался электрохимический за счет исключения токсичного катализатора, чистоты и наноразмерности продуктов. Реакции несимметричных диенов циклогексанового ряда, содержащих неэквивалентные электрофильные реакционные центры, и малонитрила протекают региоселективно с образованием региоизомерных аминохромен(хинолин)карбонитрилов, разделенных с помощью колоночной и ВЭЖ-хроматографии.

Получены новые данные о превращениях синтезированных многоцентровых соединений хроменого и хинолинового рядов под действием различных реагентов (NBS, Br₂, I₂, (CH₃CO)₂O, CH₃I, CH₃COONH₄), протекающих по ключевому гетерофрагменту (гетероаннелирование, радикальное бромирование, окислительное дегидрирование, рециклизация) или избирательно с участием арильных (пиридинных) заместителей (иодметилирование, N,O-ацетилирование) и аминогруппы (N-ацетилирование).

В синтезе хроменопиримидинов и пиримидохинолинов – продуктов аннелирования фармакофорного пиримидинового фрагмента к аминохромен(хинолин)карбонитрилам, впервые использован гетерогенный углеродный кислотный катализатор – оксид графена, проявивший себя как перспективный, эффективный, рециркулируемый катализатор, альтернативный агрессивной серной кислоте.

Посредством двух, трех- и четырехкомпонентных реакций получены водорастворимые иодметилаты пиридилзамещенных аминохромен(хинолин)карбонитрилов.

Предложены и обсуждены экспериментально обоснованные вероятные схемы реакций.

Строение синтезированных соединений установлены с использованием ИК-, одномерной (¹H, ¹³C) и двумерной (HSQC, HMBC) ЯМР спектроскопии, выделены ключевые сигналы для каждого типа соединений, определено соотношение региоизомеров.

Практическая значимость. Предложены эффективные способы получения новых гетеросистем с фармакофорными фрагментами и группами (хроменовой, хинолиновой, пиримидиновой, пиридинной, арильные заместители). При первичном биоскрининге in

in vitro среди полученных веществ выявлены соединения, обладающие выраженной цитотоксической активностью в отношении раковой клеточной линии *HeLa*, антибактериальной активностью в отношении штамма *Staphylococcus aureus*.

Методология и методы исследования. Использовались классические методы и приемы органической химии, методология МКР. Электросинтез осуществлялся в ячейке с неразделенным катодным (Pt) и анодным (графит) пространством, УЗ-активация проводилась в ультразвуковой ванне (частота ультразвука 40 кГц, мощность ультразвука 120 Вт, мощность нагрева 100 Вт). Состав и строение новых веществ установлены на основе элементного анализа, ИК-, ЯМР (^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC) спектров. Для разделения региоизомеров использовались колоночная хроматография и ВЭЖХ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности ВАК 1.4.3 Органическая химия по отрасли наук – «Химические науки» в п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п.7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство»».

На защиту выносятся результаты по:

- двух- и мультикомпонентному синтезу 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов и соединений на их основе;
- анализу синтетических подходов к построению новых гетеросистем (МКР, УЗ-, электрохимическая активация, карбокатализ);
- выявлению направления реакций полученных многоцентровых соединений с участием различных активных центров (ацетилирование, гетероаннелирование, рециклизация, бромирование, иодметилирование);
- анализу строения спектральными методами (ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC) новых гетеросистем;
- изучению цитотоксической и антистафилококковой активности новых веществ.

Апробация работы. Основные результаты работы представлялись на: Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2021, 2022, 2023), IX Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2021), Международном симпозиуме «Проблемы оптической физики и биофотоники SFM» (Саратов, 2021, 2022, 2024), XIII конференции молодых ученых «Presenting Academic Achievements to the World. Natural sciences» (Саратов, 2022), Всероссийской конференции молодых ученых «Фундаментальная и прикладная медицина» (Саратов, 2022), Всероссийской конференции по электрохимии с международным участием «Электрохимия-2023» (Москва, 2023), Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2023, 2024, 2025), Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2024), XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Федеральная территория «Сириус»),

2024), XXXV Российской молодежной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2025).

Достоверность полученных результатов обеспечивалась использованием классических приемов органической химии, воспроизводимостью результатов эксперимента, использованием современного сертифицированного оборудования.

Публикации. Опубликовано 30 научных работ, из которых 7 статей в рекомендованных ВАК рецензируемых научных изданиях, 8 статей в сборниках научных трудов и 15 тезисов докладов на конференциях различного ранга.

Личный вклад соискателя. Автор осуществлял сбор, систематизацию и анализ литературных данных, синтез новых соединений, интерпретацию спектральных данных. Принимал участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 206 страницах машинописного текста, включая введение, три главы (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводы, список использованных источников из 115 наименований, 36 таблицы, 24 рисунков. Приложение содержит 28 страниц, 33 рисунка, 2 таблицы.

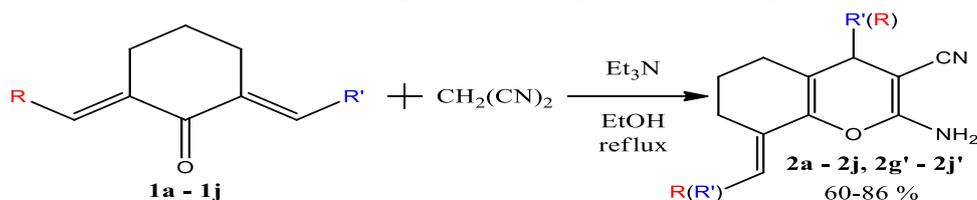
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов

1.1. Двух- и трехкомпонентный синтез 2-аминохромен-3-карбонитрилов в условиях термической и УЗ-активации

В качестве субстратов в синтезе аминохроменкарбонитрилов были использованы препаративно доступные кросс-сопряженные диеноновые производные циклогексанового ряда, содержащие одинаковые или различные терминальные заместители (фенил, 4-метоксифенил, 4-гидрокси-3-метоксифенил, 3- и 4-нитрофенил, 3-пиридил).

При взаимодействии выбранных субстратов с малонитрилом по модифицированной методике (кипячение в этаноле, ТЭА) синтезированы 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилы, в том числе ранее неизвестные **2b**, **2g:2g'-2j:2j'**, с выходами 60-86%. Реакции несимметричных диенонов **1g-1j** протекают с образованием в сопоставимых количествах региоизомеров **2g:2g' - 2j:2j'** с небольшим преимуществом **2g**, **2h**, **2i'**, **2j** со стороны электроноакцепторного заместителя (схема 1).



R = R' = Ph (1a, 2a), 3-Py (1b, 2b), 4-CH₃O C₆H₄ (1c, 2c), 3-CH₃O-4-OH C₆H₃ (1d, 2d), 3-NO₂ C₆H₄ (1e, 2e), 4-NO₂ C₆H₄ (1f, 2f);

R = Ph: R' = 3-NO₂ C₆H₄ (1g, 2g, 2g'), 4-NO₂ C₆H₄ (1h, 2h, 2h'), 4-CH₃O C₆H₄ (1i, 2i, 2i'), 3-Py (1j, 2j, 2j')

Схема 1

В ИК-спектрах наблюдаются валентные колебания первичной аминогруппы (3430, 3350 см^{-1}), CN (2190 см^{-1}), сопряженной эфирной связи C-O-C (1260 см^{-1}), внеплоскостные деформационные колебания связи =CH (984-967 см^{-1}), свидетельствующие о s-транс-конфигурации.

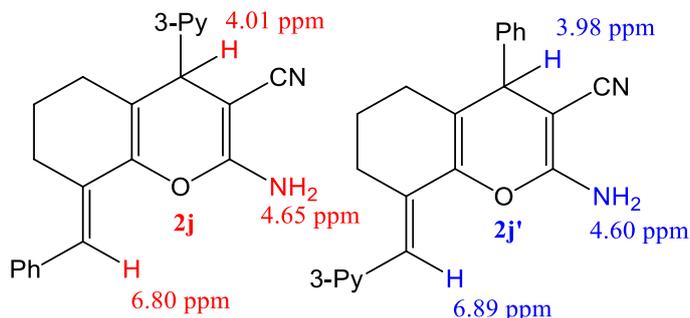


Рис. 1.1.1. Ключевые сигналы в ЯМР ^1H спектре 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрилов **2j, 2j'**

В спектрах ЯМР ^1H региоизомеров характерными являются удвоенные сигналы протонов H^4 (с., 3.95-4.15 м.д.), аминогруппы (с., 4.50-4.65 м.д.), метилиденового фрагмента (с., 6.80-7.10 м.д.) (рис. 1.1.1), по интегральной интенсивности которых установлены соотношения региоизомеров.

Проведенная нами впервые в условиях УЗ-активации конденсация халконов **1a-1j** и малононитрила (EtOH, TEA, 50 $^\circ\text{C}$) позволила значительно сократить время реакций (с 1-6 часов до 25-60 минут) при сохранении выходов (80-89 %) продуктов, не нуждающихся в дополнительной очистке.

Разделение изомеров **2j, 2j'** осуществлено с помощью колоночной хроматографии (сорбент – силикагель, элюент – хлороформ:этилацетат = 1:1), установлены их т.пл. и спектральные характеристики.

Вероятная схема образования аминохроменкарбонитрилов, с учетом литературных аналогий, включает конденсацию Михаэля, keto-енольную таутомерию, внутримолекулярную O-циклизацию и имин-енаминную таутомерию (схема 2).

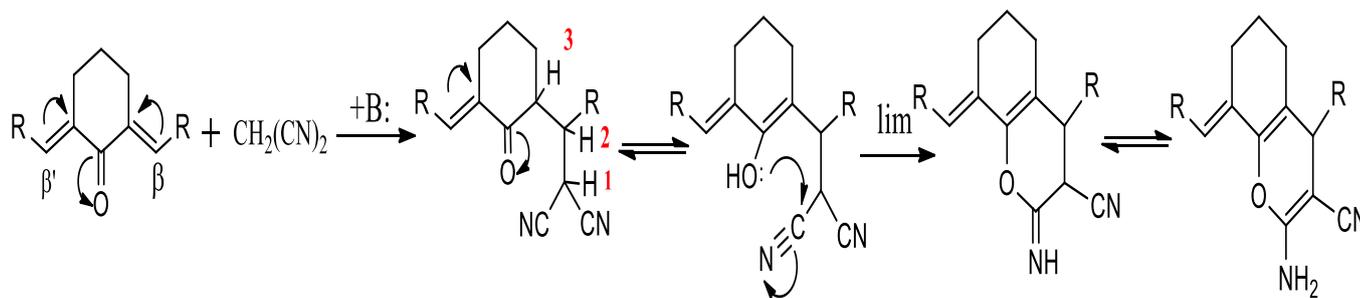


Схема 2

С помощью эксперимента в ампуле ЯМР-спектрометра (диенон **1a**, малононитрил, ТЭА, d6-DMCO) установлено, что лимитирующей стадией является O-циклизация. После внесения реагентов в ампулу спектрометра зарегистрировано образование аддукта Михаэля по наличию сигналов протонов H^1 (д. 5.00 м.д.), H^2 (т. 2.88 м.д.), H^3 (м. 1.68-1.71 м.д.). При выдерживании реакционной смеси в течение 48 часов наблюдалось постепенное исчезновение михаэлевского аддукта и накопление аминохроменкарбонитрила **2a**.

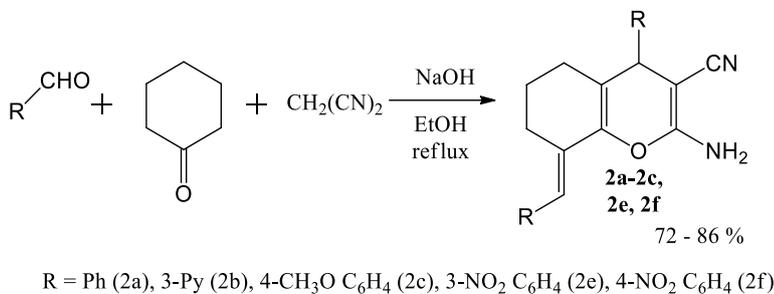


Схема 3

NaOH) (схема 3) позволил исключить предварительное получение диеновых производных циклогексана при сохранении выходов (72-86 %), однако эта методика неприменима к несимметричным диенонам.

Оставался открытым вопрос исключения токсичных реагентов (триэтиламин и NaOH) из сферы реакции. Для этого нами впервые исследована возможность электрохимического синтеза соединений рассматриваемого ряда.

1.2. Электрохимический синтез 2-аминотетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрилов

Электрохимический синтез справедливо признан экологически чистым, поскольку опасные токсичные катализаторы заменены электрическим током. Нами впервые осуществлен электросинтез аминохроменкарбонитрилов* на основе дилиденциклогексанонов и малонитрила (схема 4). Реакции проводились гальваностатическим способом в ячейке с неразделенным катодным (Pt) и анодным (графит) пространством (80% EtOH, электролит – KBr). Физические (т.пл., Rf) и спектральные (ЯМР ¹H, HSQC) характеристики продуктов совпали с полученными при термическом и УЗ-воздействии (стр. 6).

На примере 2,6-добензилиденциклогексанона **1a** оптимизированы условия электролиза (плотность тока 16 мА/см², температура 45 °С, время реакции 16 минут).

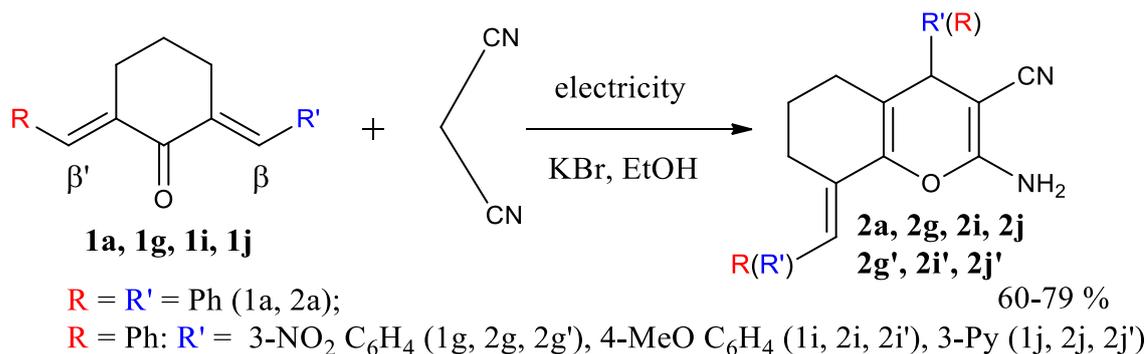


Схема 4

Электрохимическое поведение реагентов изучено с использованием циклической вольтамперометрии с помощью потенциостата-гальваностата IPC-Pro, стандартной трехэлектродной ячейки (рабочий электрод - платиновая пластина, вспомогательный электрод - графит малозольный, электрод сравнения - хлорсеребрянный электрод в

* При консультации д.х.н., проф. кафедры физической химии СГУ Бурашниковой Марины Михайловны

насыщенном растворе KCl).

В водно-спиртовом растворе KBr и малонитрила на обратном ходе циклической вольтамперометрической кривой (рис. 1.2.1) скачок тока в области потенциала 0.09 В свидетельствует о прямой активации на платиновом электроде метиленовой компоненты с образованием аниона малонитрила $\text{CH}_2(\text{CN})_2 + e \rightarrow \text{}^-\text{CH}(\text{CN})_2 + \frac{1}{2}\text{H}_2$.

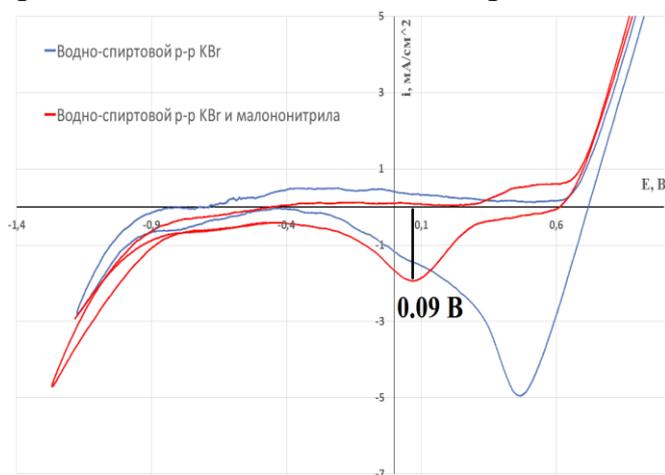


Рисунок 1.2.1. Циклические вольтамперограммы: водно-спиртового раствора KBr, водно-спиртового раствора KBr и малонитрила

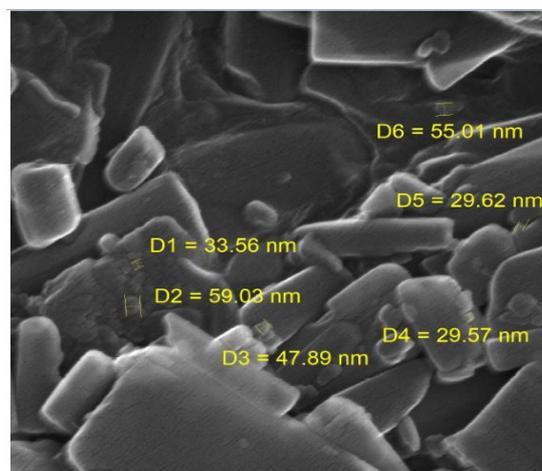


Рисунок 1.2.2. СЭМ-снимок 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (2a)

Завершение реакции определялось по исчезновению на кривой вольтамперограммы скачка тока, характеризующего анион малонитрила.

Следует отметить различную морфологию продуктов, полученных различными методами. Так, аминокроменкарбонитрил **2a**, синтезированный в традиционных условиях (кипячение реагентов в этаноле), после перекристаллизации представляет собой визуально наблюдаемые переплетающиеся игольчатые кристаллы, а полученный в условиях электролиза имеет вид мелкодисперсного порошка. Сканирующая электронная микроскопия последнего свидетельствует об образовании цилиндрических наночастиц в размерном диапазоне 29-59 нм, чему способствует электрическое диспергирование (рис. 1.2.2).

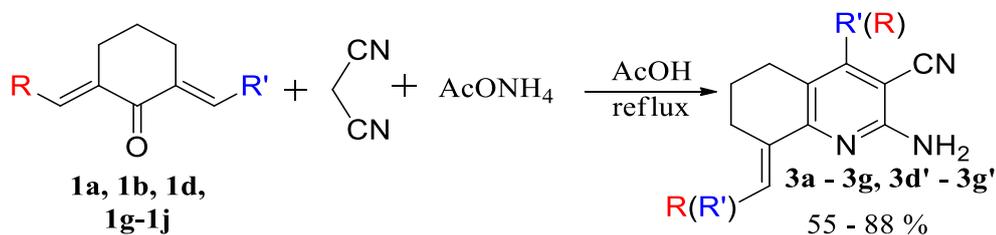
Электрохимический синтез является эффективным и перспективным из-за возможности исключения токсичного катализатора, мониторинга в реальном времени с помощью циклической вольтамперометрии, получения продуктов в наноразмерном диапазоне.

2. Синтез 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов

Синтез 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов на основе диенонов и малонитрила в литературе представлен несоизмеримо меньше по сравнению с их хроменными аналогами, что предопределило постановку исследований в этом направлении.

В качестве субстратов нами впервые использованы диеноны, содержащие

одинаковые или различные терминальные заместители (фенильный, 4-гидрокси-4-метоксифенил, *m*- и *p*-нитрофенил, 4-метоксифенил, 3-пиридил). Реакции проводились при эквимольных соотношениях халконов и малонитрила, избытке ацетата аммония, в ледяной уксусной кислоте и привели к образованию 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилов **3a-3c** и региоизомеров **3d-3g**, **3d'-3g'** с выходами 55-88 % (схема 5).



R = R' = Ph (1a, 3a), 3-Py (1b, 3b), 3-CH₃O-4-OH C₆H₃ (1d, 3c);
R = Ph: **R'** = 3-NO₂ C₆H₄ (1g, 3d, 3d'), 4-NO₂ C₆H₄ (1h, 3e, 3e'),
 4-CH₃O C₆H₄ (1i, 3f, 3f'), 3-Py (1j, 3g, 3g');

Схема 5

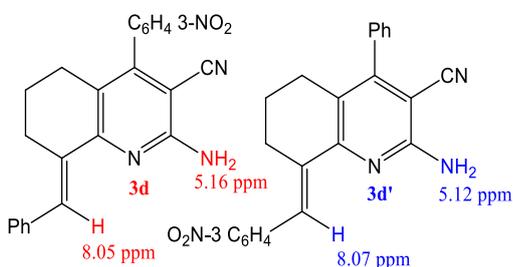


Рис. 2.1. Ключевые сигналы в ЯМР ¹H спектре 2-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрилов **3d**, **3d'**

В спектрах ЯМР ¹H региоизомеров **3d-3g**, **3d'-3g'** присутствуют удвоенные синглеты протонов NH₂ (с., ~5.10 м.д.) и винильного протона (с., ~8.00-7.00 м.д.), отнесенные для каждого (рис. 2.1). По интегральной интенсивности этих сигналов установлены соотношения региоизомеров (**3d:3d'**=1.3:1.0; **3e:3e'**=1.4:1.0; **3f:3f'**=1.0:1.4; **3g:3g'**=1.2:1.0) как результат предпочтительной нуклеофильной атаки в сторону более электроноакцепторного заместителя.

Путь образования аминохинолинкарбонитрилов можно представить через формирование 2-аминохромен-3-карбонитрила, его ANRORC-рециклизацию и окисление (схема 6):

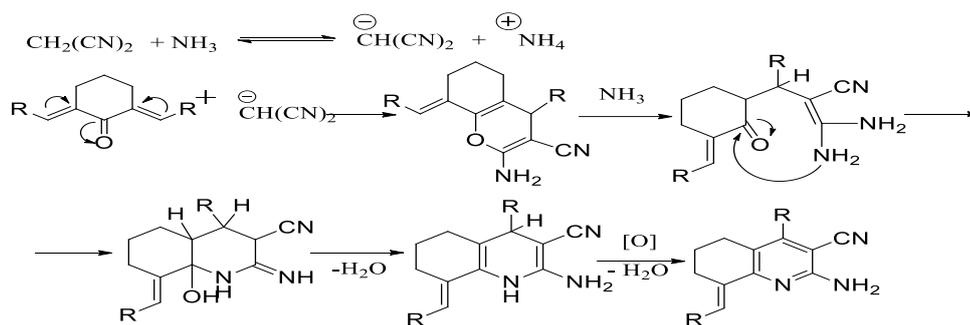
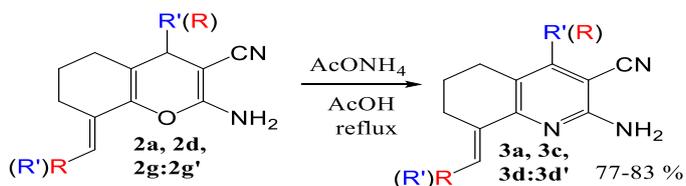


Схема 6



R = R' = Ph (2a, 3a), 3-CH₃O-4-OH C₆H₃ (2d, 3c);
R = Ph: **R'** = 3-NO₂ C₆H₄ (2g, 2g', 3d, 3d')

Схема 7

Подтверждением схемы является встречный синтез 2-аминохинолин-3-карбонитрилов на основе хроменов в тех же условиях (схема 7).

3. Реакции 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов

Наличие нескольких реакционных центров (амино-, цианогруппа, пирановый фрагмент, терминальные заместители) открывает возможности для дальнейшей модификации 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов. Нами изучены реакции ацетилирования, гетероаннелирования, галогенирования, рециклизации, кватернизации синтезированных новых соединений.

3.1. Избирательное N-ацетилирование 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов

В литературе имеются единичные данные об избирательном N-ацелировании 2-амино-4-арил-8-арилметилен-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов под действием хлорангидрида хлоруксусной кислоты и бензоилхлорида, и вовсе не изучены хинолиновые аналоги.

Нами при кипячении 2-аминохромен-3-карбонитрилов **2a**, **2d**, **2g**, **2g'** в избытке уксусного ангидрида в присутствии пиридина получены N-(3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-2-ил)ацетамиды **4a-4c**, **4c'** (схема 8).

Особенностью химического поведения хромена **2d**, содержащего гидроксигруппы в фенильных заместителях, является O-,N-бисацетилирование. В ЯМР ¹H спектре продукта **4b** регистрируются три синглета протонов ацетильных групп (2.19, 2.32, 2.49 м.д.) при отсутствии сигналов протонов OH групп.

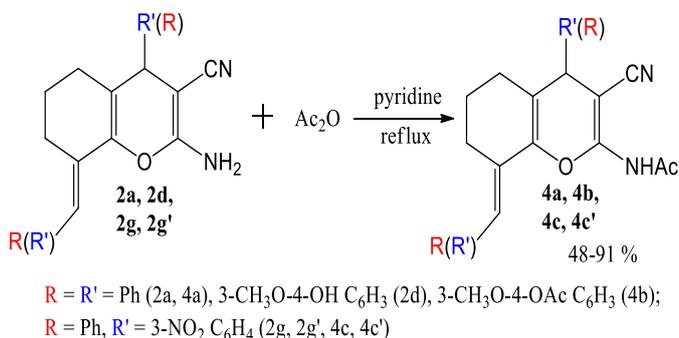


Схема 8

На примере 2-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила **3a** показано, что его ацетилирование в тех же условиях протекает аналогично хроменовому аналогу **2a** с образованием N-ацетильного производного **5a** с выходом 84 % (схема 9).

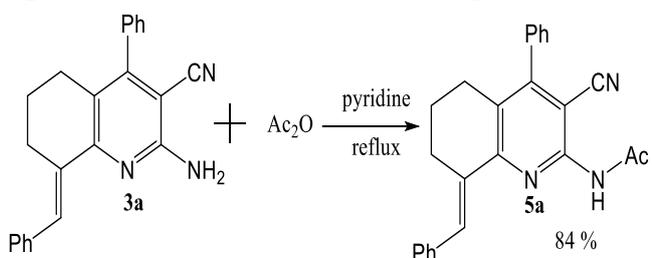


Схема 9

По интегральной интенсивности удвоенных сигналов протонов CH₃, H⁴ и =C-H в ЯМР ¹H спектре ацетамидов **4c**, **4c'** определено практически равное соотношение изомеров **4c:4c'** (1.1 : 1.0), соответствующее соотношению региоизомеров исходных 2-аминохромен-3-карбонитрилов **2g:2g'**.

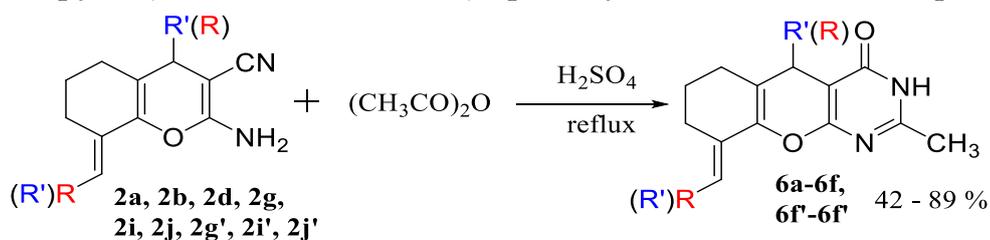
При замене пиридина на кислотный катализатор (H₂SO₄) реакции протекают в ином направлении – с одновременным участием вицинальных амино- и цианогруппы.

3.2. Аннелирование пиримидинового цикла к 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилам

Вицинальное расположение amino- и цианогрупп в 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилах благоприятно для гетероаннелирования. Эта реакция осуществлена ранее на единичном примере при использовании 2-амино-4-(2-хлорфенил)-8-(2-хлорбензилиден)-5,6,7,8-тетрагидрохроменкарбонитрила (кипячение в избытке уксусного ангидрида), а хинолиновые аналоги вовсе не использовались.

При взаимодействии полученных нами 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов с уксусным ангидридом, взятым в 20-кратном избытке (растворитель и реагент) в присутствии каталитических количеств серной кислоты синтезированы ранее неизвестные 2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3H-хромено[2,3-d]пиримидин-4-оны **6a-6c**, **6d:6d'-6f:6f'** с выходами 42-89 % (схема 10).

Наряду с гетероаннелированием, при использовании 2-аминохромен-3-карбонитрила **2d**, содержащего гидроксигруппы в ароматических заместителях, протекает O-ацетилирование, что подтверждено наличием в спектре ЯМР ¹H трех синглетов протонов CH₃ групп (2.28, 2.32, 2.33 м.д.) при отсутствии сигналов гидроксигрупп.

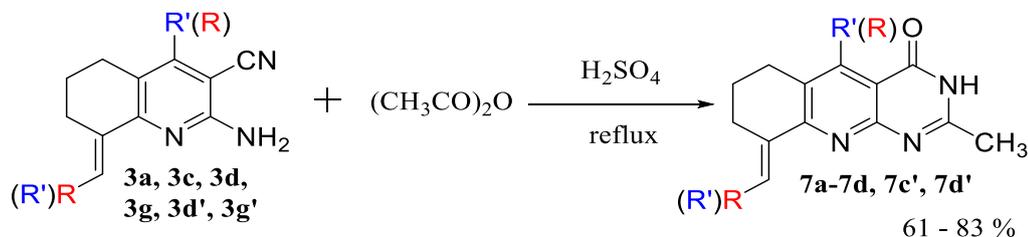


R = R' = Ph (2a, 6a), 3-Py (2b, 6b), 3-CH₃O-4-OH C₆H₃ (2d), 3-CH₃O-4-AcO C₆H₃ (6c);
 R = Ph: R' = 3-NO₂ C₆H₄ (2g, 2g', 6d, 6d'), 4-CH₃O C₆H₄ (2i, 2i', 6e, 6e'), 3-Py (2j, 2j', 6f, 6f')

Схема 10

Региоизомеры **6f**, **6f'** разделены с помощью колоночной хроматографии (сорбент – силикагель, элюент – хлороформ : этилацетат = 2 : 1), определены их температуры плавления, значения R_f, получены спектральные характеристики.

Аналогичные превращения в тех же условиях (уксусный ангидрид, H₂SO₄) претерпевали 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрилы с формированием 2-метил-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-b]хинолин-4(3H)-онов (схема 11).



R = R' = Ph (3a, 7a), 3-CH₃O-4-OH C₆H₃ (3c), 3-CH₃O-4-AcO C₆H₃ (7b);
 R = Ph: R' = 3-NO₂ C₆H₄ (3d, 3d', 7c, 7c'), 3-Py (3g, 3g', 7d, 7d')

Схема 11

В ИК-спектрах хроменопиримидинонов **6a-6f**, **6d'-6f'** и пиримидо[4,5-b]хинолин-4-онов **7a-7d**, **7c'**, **7d'** наблюдаются интенсивные полосы валентных и деформационных

колебаний амид I, амид II, C=O группы при отсутствии полосы поглощения цианогруппы, характерной для исходных аминокромен(хинолин)карбонитрилов. В спектрах ЯМР ^1H регистрируются синглеты протона NH, CH_3 -группы. В спектрах ЯМР ^{13}C ключевыми являются сигналы атомов углерода C=O и метильной группы при отсутствии сигналов атома углерода цианогруппы.

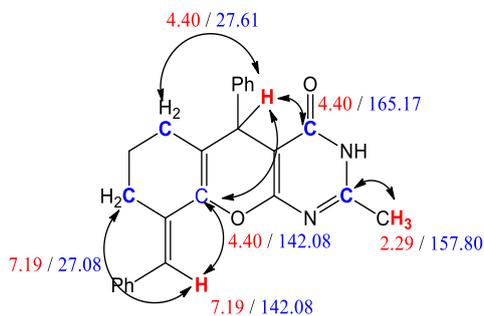


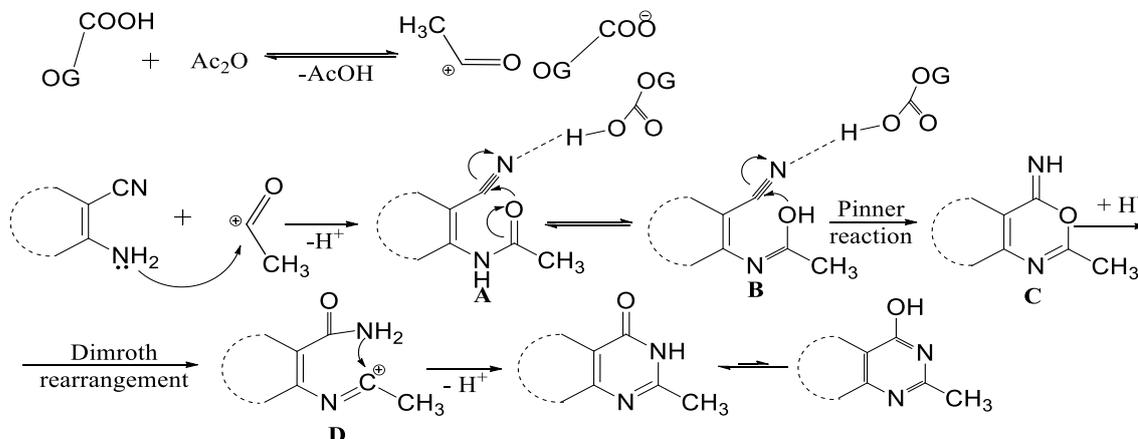
Рисунок 3.2.1. Корреляции в НМВС спектре 5-фенил-9-бензилиден-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-3Н-хромено[2,3-d]пиримидин-4-она (6а)

В спектре НМВС хроменопиримидинов присутствуют корреляции метинового протона пиранового цикла H^5 с атомами углерода ароматических заместителей, алицикла, а также ключевой кросс-пик $\text{H}^5/\text{C}=\text{O}$ (рис. 3.2.1). Таким образом, из возможных таутомерных форм (лактим-лактаминная таутомерия) реализуется наиболее стабильная лактаминная форма.

С целью исключения из сферы реакции агрессивной серной кислоты нами впервые был выбран в качестве альтернативы оксид графена (ОГ)*, ранее успешно использованный как кислотный катализатор в органическом синтезе. Оксид графена представляет собой многослойные частицы со средним размером 30 мкм и периодически повторяющимися слоями толщиной < 0.1 мкм.

Реакции 2-аминотетрагидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилов и уксусного ангидрида в присутствии ОГ протекали в ожидаемом направлении с образованием хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов **6a**, **6b**, **6d:6d'**, **6f:6f'** и пиримидо[4,5-b]хинолин-4-онов **7a**, **7c:7c'**, **7d:7d'**.

Вероятная схема аннелирования пиримидинового кольца к 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилам включает кислотно-катализируемую активацию ацетилирующего реагента и образующегося амида **A**, амид-имидальную таутомерию, внутримолекулярную реакцию Пиннера имидной формы **B** и перегруппировку Димрота **C-D** (схема 12).



* Работа выполнена при участии Брудника С.В. – аспиранта Саратовского государственного технического университета имени Гагарина Ю.А.

Схема 12

Таблица 3.2.1
Рециркулируемость оксида графена

Цикл	1	2	3	4
Время, ч	9.5	9.5	10.5	15
Выход бf, бf, %	77	73	62	47

Оксид графена является рециркулируемым катализатором. Отфильтрованные через нейлоновую мембрану по окончании каталитического цикла и высушенные частицы оксида графена повторно использованы в течение трех циклов при дальнейшей заметной потере каталитической активности (табл. 3.2.1).

Оценка структуры отработанного катализатора, осуществленная методами рентгеновской дифракции, КР-спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии (рис. 3.2.2), свидетельствует о незначительных изменениях – слои оксида графена хаотично эксфолированы и менее агрегированы по сравнению с исходным образцом. Вероятно, к снижению эффективности катализатора приводят потери при его извлечении (фильтрование через мембрану) и проведение реакций с малыми количествами реагентов.

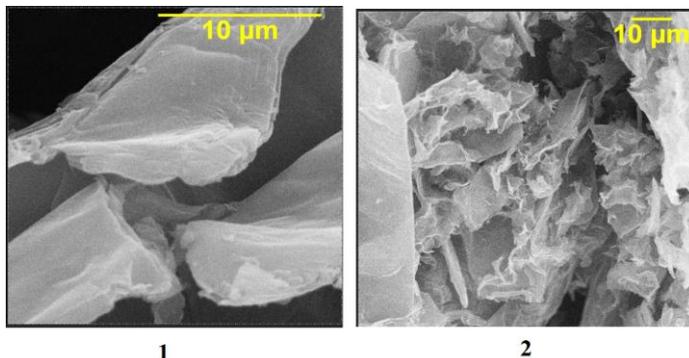


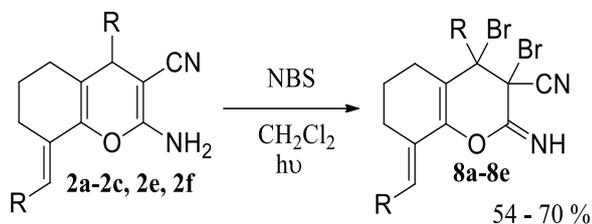
Рисунок 3.2.2. СЭМ-снимки оксида графена до (1) и после (2) катализа

Таким образом, получены новые данные об успешном использовании оксида графена в качестве эффективного, экологичного и рециркулируемого кислотного катализатора в синтезе гибридных гетеросистем изучаемого типа.

3.3. Реакции 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов с галогенами и галогенсодержащими реагентами Бромирование 2-аминохромен-3-карбонитрилов под действием N-бромсукцинимиды и молекулярного брома

Наличие нескольких реакционных центров (аллильный, бензильный, C=C связи) в 2-аминохроменкарбонитрилах открывает возможности их модификации посредством галогенирования, с целью введения дополнительных реакционных центров. Известно, что бромирование 3-аминобензо[f]хромен-2-карбонитрилов под действием NBS в среде дихлорметана при комнатной температуре протекает, в зависимости от количества NBS, с образованием продуктов моно- и дибромирования.

Нами впервые проведено бромирование по Циглеру 4,8-С-замещенных 2-амино-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов бромсукцинимидом (CH_2Cl_2 , RT, $h\nu$).



R = Ph (2a, 8a), 3-Py (2b, 8b), 3-NO₂ C₆H₄ (2e, 8c),
4-NO₂ C₆H₄ (2f, 8d), 4-CH₃O C₆H₄ (2c, 8e)

Схема 13

В ИК-спектрах появляются полосы валентных колебаний NH-группы и связей C-Br, пропадают валентные колебания первичной аминогруппы. В ЯМР ¹H спектрах исчезают синглеты протонов H⁴ и NH₂, и появляется слабоинтенсивный сигнал протона NH в слабopольной области. В ЯМР ¹³C спектре присутствуют пять сигналов sp³-гибридных атомов углерода (по сравнению с четырьмя сигналами в исходных 2-аминохромен-3-карбонитрилах).

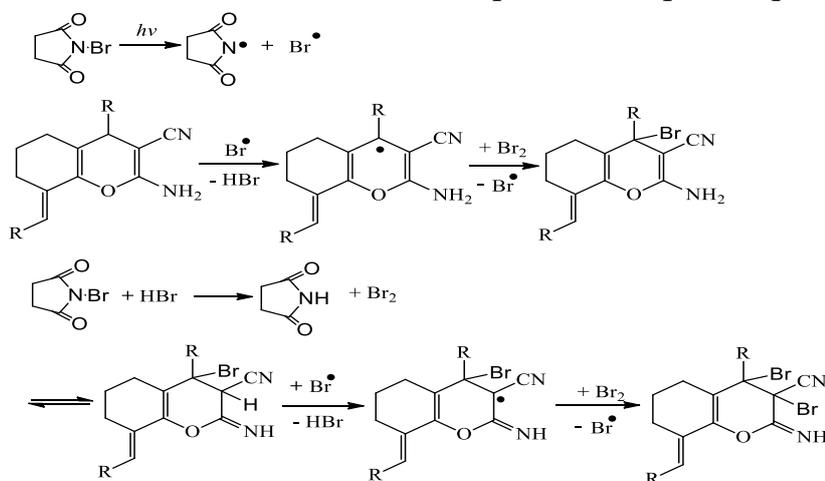


Схема 14

Введение в реакцию двух- и трехкратного избытка NBS не изменило направление реакции.

В отличие от 2-аминохромен-3-карбонитрилов, возможными реакционными центрами для радикального бромирования их хинолиновых аналогов является только алициклический фрагмент. Однако бромирование на примере 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила **3a** в тех же условиях не имело места.

В ином направлении протекают реакции при использовании молекулярного брома. Нами впервые изучено превращение замещенных 2-аминотетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрилов под действием молекулярного брома на примере дифенил- и дипиридилсодержащих хроменов **2a**, **2b** (эквимольное соотношение реагентов, CHCl₃, 0-5 °C). В выбранных условиях реакция протекает как дегидрирование с образованием 2-имино-5,6,7,8-тетрагидрохромен-3-карбонитрилов **10a**, **10b** с хорошими выходами (схема 15).

Реакции протекали исключительно по пирановому фрагменту с образованием 3,4-дибром-2-иминогексагидрохромен-3-карбонитрилов **8a-8e** с хорошими выходами (схема 13).

В ИК-спектрах появляются полосы валентных колебаний NH-группы и связей C-Br, пропадают валентные колебания первичной

Вероятная схема реакции включает первоначальную атаку радикала брома на наиболее окисленный атом углерода C⁴ субстрата с формированием устойчивого радикала бензильного типа, амино-иминную таутомерию, бромирование с участием третичного атома C³ интермедиата A (схема 14).

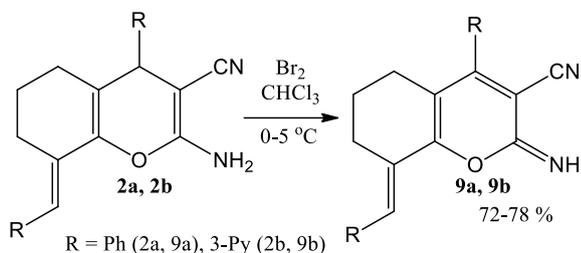


Схема 15

В отличие от бесцветных кристаллов исходных соединений **2a**, **2b**, продукты дегидрирования имеют насыщенный желтый (**10a**) и оранжевый (**10b**) цвет, что обусловлено протяженной хромофорной цепи сопряжения.

В ИК-спектрах продуктов наблюдается широкая полоса валентных колебаний иминогруппы, в ЯМР ^1H спектрах при отсутствии сигналов протонов H^4 и NH_2 появляется синглет иминного протона, в ЯМР ^{13}C спектрах присутствуют сигналы трех sp^3 -гибридных атомов углерода алициклического фрагмента.

Таким образом, реакции полученных нами 2-аминотетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрилов с N-бромсукцинимидом или молекулярным бромом протекают по пирановому циклу, не затрагивая иные возможные реакционные центры.

3.4. O,N-Рециклизация 2-аминохромен-3-карбонитрилов под действием иода

Известно, что под действием иода аминопиранкарбонитрилы преобразуются в оксодигидропиридинкарбонитрилы, содержащие фармакофорный 2-пиридоновый фрагмент. В литературе отсутствуют сведения об аналогичных превращениях 2-аминохромен-3-карбонитрилов.

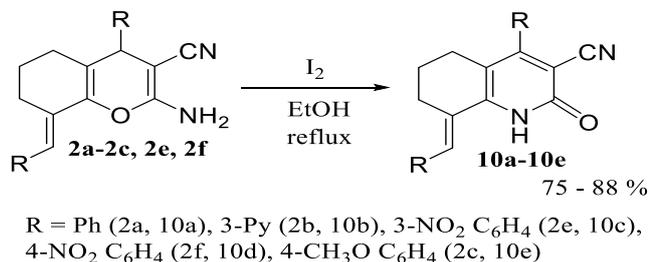


Схема 16

Нами впервые осуществлена рециклизация 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов (кипячение в этаноле, 20 мол.% I_2) в 2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилы с высокими выходами (схема 16).

В ИК-спектрах продуктов присутствуют валентные и деформационные колебания амидного фрагмента, связи $\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{C}=\text{O}$, в спектрах ЯМР ^1H появляется синглет протона NH в слабopольной области при исчезновении сигналов протонов H^4 и NH_2 , характерных для исходных хроменов.

Вероятная схема включает первоначальное электрофильное замещение по атому углерода бензильного типа C^4 , последующую реорганизацию интермедиата **A** в соль пиридия **B**, внутримолекулярную перегруппировку с образованием соли пиридония **C** и далее 2-оксохинолин-3-карбонитрила (схема 17).

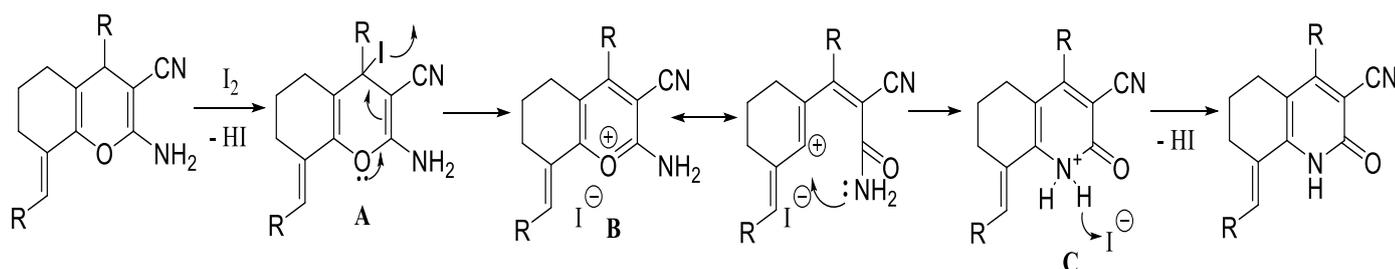


Схема 17

Таким образом, реакции 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов, в зависимости от природы галогена и условий, протекают с участием пиранового цикла как дибромирование (NBS), окислительное дегидрирование (Br_2) и O,N-рециклизация (I_2).

3.5. Реакции с участием терминальных заместителей. Избирательная кватернизация пиридилсодержащих 2-аминохромен(хинолин)-3-карбонитрилов.

Кватернизация аминов проводится для увеличения их растворимости в воде, полярных растворителях, придания биоактивности.

Реакции 3-пиридилзамещенных 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов при избытке иодистого метила (ацетонитрил, 20 °С) привели к водорастворимым продуктам избирательной кватернизации атомов азота пиридильного заместителя – иодметилатам 2-аминохромен-3-карбонитрилов (схема 18).

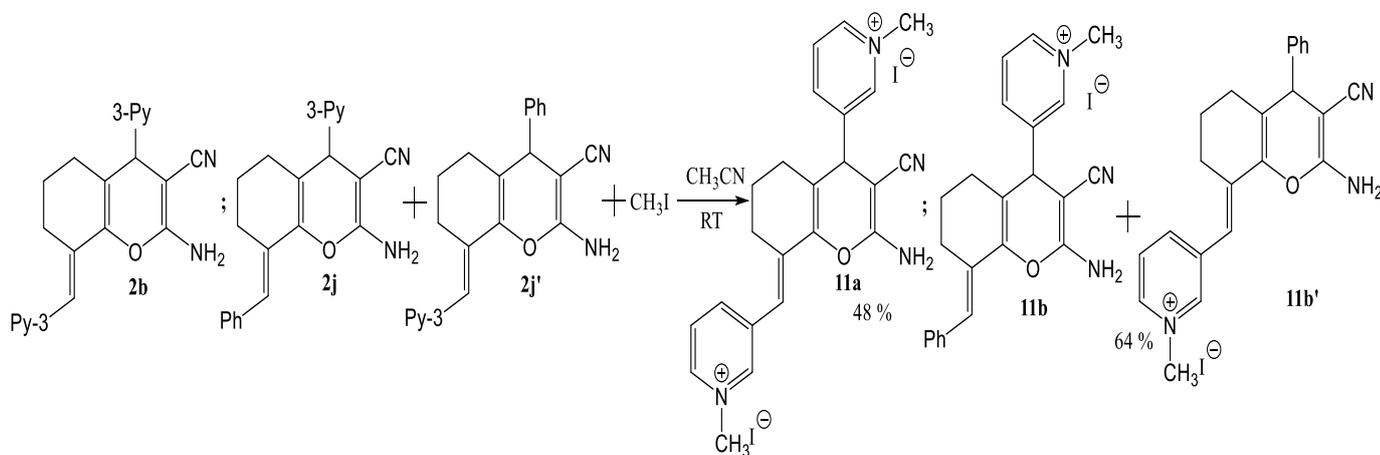


Схема 18

Подтверждением такого направления реакции является отрицательный результат взаимодействия дифенилзамещенного аминохроменкарбонитрила **2a** с иодистым метилом в тех же условиях. Инертность первичной аминогруппы можно связать с сильным электроноакцепторным влиянием цианогруппы и терминальных заместителей.

В ИК-спектрах продуктов присутствуют колебания CH_3 группы и первичной аминогруппы, в спектрах ЯМР ^1H присутствуют удвоенные сигналы протонов метильных групп, в двумерных спектрах HSQC ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) содержатся характерные кросс-пики метильной группы CH_3/CN_3 .

С помощью жидкостной хроматографии гидрофильного взаимодействия (HILIC) выделены изомерные иодметилаты 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов **11b**, **11b'** в чистом виде (время удерживания 6,705 и 8,063 мин) (рис. 3.5.1).

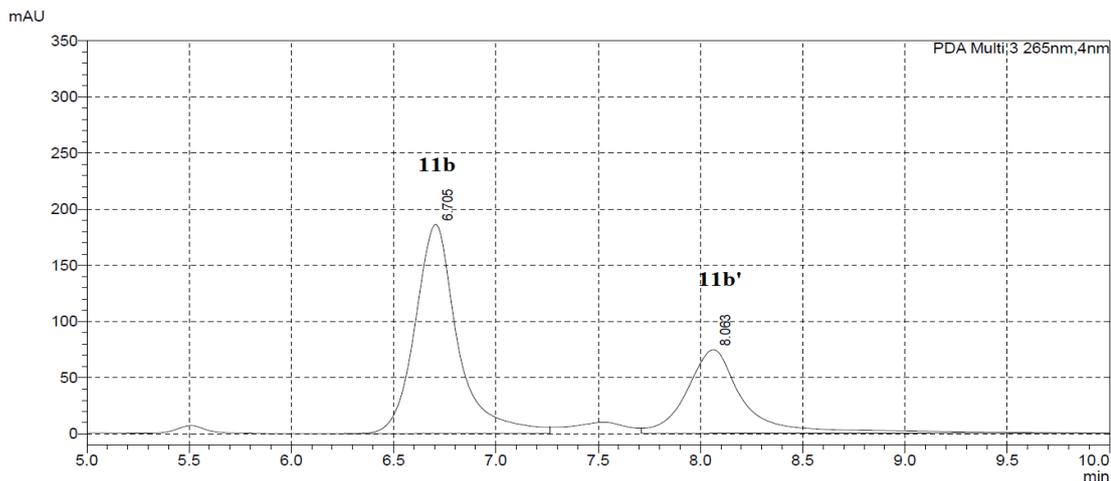


Рисунок 3.5.1. Хроматограмма 3-(2-амино-8-бензилиден-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-4-ил)-1-метилпиридиния иодида (**11b**) и 3-(2-амино-4-фенил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-8-метилен)-1-метилпиридиния иодида (**11b'**)

Основываясь на преимуществах методологии МКР, синтез диодметилата **11a** осуществлен путем трех- (диенон **1b**, малонитрил, иодистый метил) и четырехкомпонентной (альдегид, циклогексанон, малонитрил, иодистый метил) реакций при поэтапном смешении реагентов в указанных последовательностях (схема 20).

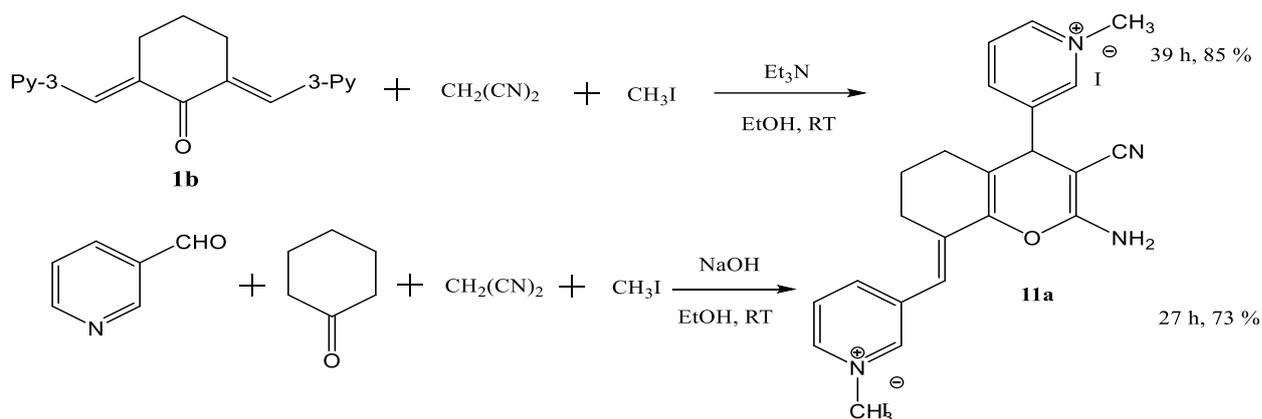


Схема 20

Иодметилирование пиридилзамещенных 2-аминохинолин-3-карбонитрилов в аналогичных условиях протекало также избирательно с участием пиридилных фрагментов с образованием иодметилатов 2-аминохинолин-3-карбонитрилов **12a**, **12b:12b'** и сохранением конденсированного пиридинового кольца (схема 21).

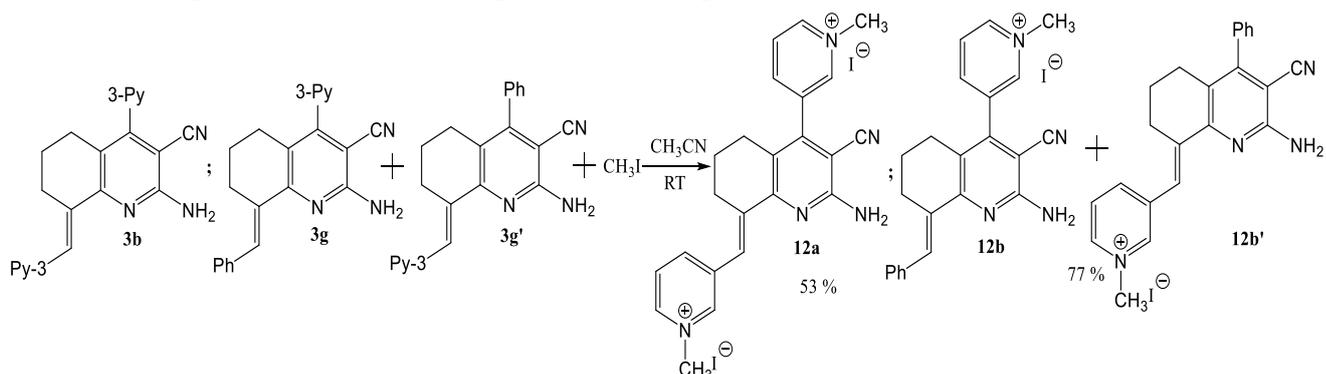


Схема 21

4. Биологическая активность вновь синтезированных соединений

Прогноз биологической активности вновь синтезированных соединений с помощью онлайн предикт-программы PASS выявил несколько потенциальных направлений, включая антиангинное, противоопухолевое, антимикробное, в лечении синдрома Альцгеймера и др. Полученные данные определили проведение исследования цитотоксической и антистафилококковой активности на базе ЦКП «СИМБИОЗ» ИБФРМ РАН.

Цитотоксическую активность 2-аминохромен-3-карбонитрилов изучали в отношении раковой клеточной линии HeLa методом МТТ-теста. Наиболее активными оказались аминохроменкарбонитрилы, содержащие *m*-нитрофенильный (**2g:2g'**), фенильный (**2a**) и *n*-нитрофенильный (**2h:2h'**) заместители (IC₅₀ 11.5, 15.0 и 17.0 мкг/мл соответственно), приближающиеся по активности к препарату сравнения (доксорубин, IC₅₀ = 9 мкг/мл).

Оценка антибактериальной активности *in vitro* синтезированных соединений осуществлялась в отношении штамма бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Среди всех проанализированных соединений дипиридилсодержащие 2-аминотетрагидрохинолин-3-карбонитрил **3b** и 2-оксотетрагидрохинолин-3-карбонитрил **10b** проявили наибольшую антистафилококковую активность (EC₅₀ 10 и 12.5 мкг/мл). Несколько менее активным оказался хроменовый аналог **2b** (EC₅₀ 36 мкг/мл), что выгодно выделяет наличие пиридинового и хинолинового фрагментов в структуре исследуемого соединения.

Хорошие результаты показали выделенные в чистом виде фенил(пиридил)замещенные хромено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны **6f** (EC₅₀ = 12.5 мкг/мл), **6f'** (EC₅₀ = 14.5 мкг/мл), превышающие активность их смеси.

Соединения-лидеры (**2b**, **3b**, **6f**, **6f'**, **10b-10c**), приближенные по активности к препарату сравнения (EC₅₀ фурацилин = 5 мкг/мл), рекомендованы для дальнейшего углубленного изучения.

ВЫВОДЫ

1. Осуществлен синтез серии новых 4,8-*C*-замещенных 2-аминогидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов и их функциональных аналогов хинолинового ряда на основе доступных карбонильных соединений, *C*- и *N*-нуклеофильных реагентов при варьировании синтетических подходов; изучены их превращения в реакциях с участием различных активных центров, строение и свойства.
2. Среди использованных подходов к синтезу замещенных 2-аминогидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов (термическая, УЗ- и электрохимическая активация) наиболее эффективным и перспективным оказался электрохимический из-за исключения токсичных реагентов, сокращения продолжительности, мониторинга в реальном времени, получения чистых продуктов в наноразмерном диапазоне.

3. Впервые в синтезе хроменопиримидинов и пиримидохинолинов посредством аннелирования пиримидинового фрагмента к 2-аминогидрохромен(хинолин)-3-карбонитрилам использован гетерогенный кислотный катализатор оксид графена (альтернатива агрессивной серной кислоте), проявивший себя как эффективный, экологичный, рециркулируемый катализатор.
4. Выявлены направления превращений амино(арил/гетарил)гидрохроменкарбонитрилов под действием галогенов, протекающие избирательно по гетерофрагменту с образованием продуктов радикального бромирования, окислительного дегидрирования, O,N-рециклизации.
5. 3-Пиридилзамещенные аминогидрохромен(хинолин)карбонитрилы при взаимодействии с иодистым метилом образуют иодметилаты с участием линейносвязанных пиридилных заместителей, не затрагивая иные возможные реакционные центры. Разработаны эффективные синтезы иодметилатов с использованием методологии мультикомпонентных реакций.
6. Строение новых соединений установлено с помощью ИК-, одномерной (^1H , ^{13}C) и двумерной (HSQC, HMBC) ЯМР спектроскопии; выделены ключевые сигналы для каждого типа соединений.
7. Среди серии синтезированных веществ выявлены соединения с выраженной цитотоксической, антистафилококковой активностью.

Основные публикации по теме диссертации:

Статьи в журналах перечня ВАК (Web of Science):

1. Василькова Н.О., Калугина А.С., **Никулин А.В.**, Кривенько А.П. Кросс-сопряженные диеноновые производные циклогексана в реакциях с малондинитрилом. Синтез замещенных гидрохинолин(гидрохромен)карбонитрилов // Журнал органической химии. 2019. Т. 55. №. 7. С. 1098-1102.
Vasilkova N.O., Kalugina A.S., **Nikulin A.V.**, Krivenko A.P. Reactions of Malononitrile with Cross-conjugated Dienone Derivatives of Cyclohexane. Synthesis of Substituted Partially Hydrogenated Quinoline- and Chromenecarbonitriles // Russian Journal of Organic Chemistry. 2019. Vol. 55, № 7. P. 995-998.
2. **Никулин А.В.**, Мещерякова А.А., Скляр А.Е., Василькова Н.О., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Аннелирование пиримидинового, пиридинового цикла к замещенным 4Н-хроменам // Журнал органической химии. 2021. Т. 57. №. 10. С. 1466-1473.
Nikulin A.V., Meshcheryakova A.A., Sklyar A.E., Vasilkova N.O., Sorokin V.V., Krivenko A.P. Fusion of Pyrimidine and Pyridine Rings to Substituted 4H-Chromenes // Russ. J. Org. Chem. 2021. V. 57. No. 10. P. 1650-1655.
3. **Nikulin A.V.**, Vasilkova N.O., Krivenko A.P. Synthesis, Structure, and Reactions of Substituted 2-Aminotetrahydroquinoline-3-carbonitriles // Russian Journal of Organic Chemistry. 2024. Vol. 60. № 9. P. 1630-1637.
4. Кривенько А.П., Василькова Н.О., **Никулин А.В.**, Сорокин В.В. Методология «зеленой» химии в синтезе замещенных 2-аминопиран(пиридин)-3-карбонитрилов // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. 2022. Т. 65. № 9. С. 13-19.
5. **Никулин А.В.**, Бурашникова М.М., Василькова Н.О., Кривенько А.П. Электрохимический синтез замещенных 2-амино-4Н-хромен-3-карбонитрилов на основе кросс-сопряженных диеноновых

производных циклогексана и малонитрила // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2024. Т. 24. № 3. С. 240-248.

6. **Никулин А.В.**, Брудник С.В., Василькова Н.О., Кривенько А.П., Яковлева Е.В. Оксид графена в каталитическом синтезе хромено[2,3-d]пиримидин-4-онов и пиримидо[4,5-b]хинолин-4-онов // Известия Академии наук. Серия химическая. 2025. Т. 74. № 1. С. 94-101.

Nikulin A.V., Brudnik S.V., Vasilkova N.O., Krivenko A.P., Yakovleva E.V. Graphene oxide in the catalytic synthesis of chromeno[2,3-d]pyrimidine-4-ones and pyrimido[4,5-b]quinolin-4-ones // Russian Chemical Bulletin. 2025. Vol. 74. № 1. P.94-101.

7. **Никулин А.В.**, Василькова Н.О., Кривенько А.П. Реакции бинарного и трехкомпонентного синтеза 3-пиридилзамещенных аминокроменкарбонитрилов и их иодметилатов // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. 2025. Т. 68. № 3. С. 20-26.

Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций:

1. Калугина А.С., **Никулин А.В.** Кросс-сопряженные диеновые производные циклогексана и мононитрил в синтезе замещенных гидрохинолинов и гидрохроменов. // Материалы IX научной конференции молодых ученых "Инновации в химии: достижения и перспективы - 2018". – Москва, 2018. – С. 597.

2. Василькова Н.О., **Никулин А.В.**, Бурыгин Г.Л., Кривенько А.П. Антимикробная активность тетрагидрохинолинкарбонитрилов. // Межвузовский сборник научных трудов XIII Всероссийской конференции молодых ученых с межд. участием "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" – Саратов, 2018. – С. 28-29.

3. Ivonin M.A., Vasilkova N.O., **Nikulin A.V.**, Meshcheryakova A.A., Sorokin V.V., Krivenko A.P. Spectral characteristics of new compounds of a number of azolopyrimidines and azoloquinazolines. // Problems of optical physics and biophotonics SFM-2018: proceedings of the International Symposium and the International Youth Scientific School Saratov Fall Meeting 2018. – Saratov, 2018 – P. 89-93.

4. **Никулин А.В.**, Кривенько А.П. Направленный синтез и строение гидрохинолин(гидрохромен)карбонитрилов // Межвузовский сборник научных трудов II Всероссийской конференции с межд. участием «Химия биологически активных веществ». – Саратов, 2019. – С. 208-209.

5. Ivonin M.A., Vasilkova N.O., **Nikulin A.V.**, Meshcheryakova A.A., Tyulkina I.R., Sorokin V.V., Krivenko A.P. Determination of the structure of regioisomers and tautomers of polyfunctional heterocyclic compounds of a number of hydroquinoline, hydrochrome, chromenopyridopyrimidine // Problems of optical Physics and Biophotonics SFM–2019: Proceedings of the 7th International Symposium and the 23rd International Youth Scientific School. – Saratov, 2019. – P. 44-50.

6. **Никулин А.В.**, Рогов Д.А, Кривенько А.П. Циквалон в реакциях с С- и N-нуклеофильными реагентами // Межвузовский сборник научных трудов XIV Всероссийской конференции молодых ученых с межд. участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Саратов, 2020. – С. 57-60.

7. **Никулин А.В.**, Кулиева В.Р., Рогов Д.А., Кривенько А.П. Реакции 4,8-С замещенных 2-аминохромено-3-карбонитрилов с участием амино- и цианогрупп // Межвузовский сборник научных трудов XV Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Саратов, 2020. – С. 83-87.

8. Meshcheryakova A.A., **Nikulin A.V.**, Sklyar A.E., Neumoina K.S., Vasilkova N.O., Sorokin V.V., Krivenko A.P. Spectral characteristics of substituted chromenopyrimidinones and bromenopyridines with different types of ring articulation // Problems of optical Physics and Biophotonics SFM–2021: Proceedings

of the 9th International Symposium on Optics and Biophotonics and the 25th International Youth Scientific School on Optics, Laser Physics and Biophotonics. – Saratov, 2021. – P. 66-69.

9. **Никулин А.В.**, Скляр А.Е. Синтез и строение замещенных гексагидрохромен[2,3-d]пиримидин-4-онов // Ломоносов-2021: Материалы XXVIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Севастополь, 2021. – С. 667

10. **Никулин А.В.**, Кривенько А.П. Новые примеры one-pot синтеза изомерных арилметилензамещенных 2-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрилов и пиримидо[4,5-b]хинолин-4-онов на их основе // Сборник тезисов докладов IX Молодежной конференции ИОХ РАН. – Москва, 2021. – С. 213.

11. **Nikulin A.V.** Synthesis of substituted 2-aminotetrahydro-4H-chromene-3-carbonitriles based on cross-conjugated dienone derivatives of cyclohexane and malononitrile under thermal and ultrasound activation // Presenting Academic Achievements to the World. Natural sciences: papers from the XIII conference for young scientists. – Saratov, 2022. – Issue 12. – P. 125-128.

12. **Никулин А.В.** Химический и электрохимический синтез замещенного 2-амино-8-бензилиден-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрила // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2022». – Москва, 2022. – С. 560.

13. **Никулин А.В.**, Кулиева В.Р., Бурыгин Г.Л., Кривенько А.П. Исследование цитотоксической активности новых соединений ряда 2-аминохромен-3-карбонитрилов // Фундаментальная и прикладная медицина: Материалы Всероссийской конференции молодых ученых. – Саратов, 2022. – С. 102.

14. Meshcheryakova A.A., Sklyar A.E., **Nikulin A.V.**, Puzanov D.A., Vasilkova N.O., Sorokin V.V., Krivenko A.P. Spectral study of the structure of new poly-substituted hydroquinolines, quinosalines and chromenopyridines // Problems of optical physics and Biophotonics. SFM-2022. The International Symposium and the 26th International Youth Scientific School Saratov Fall Meeting 2022. – Saratov, 2022. – P. 18-21.

15. **Никулин А.В.**, Бурашникова М.М., Кривенько А.П. Электрохимический синтез замещенных 2-аминогидрохромен-3-карбонитрилов // Сборник тезисов докладов «Электрохимия-2023: всероссийская конференция по электрохимии с международным участием». – Москва, 2023. – С. 407-408

16. **Никулин А.В.**, Кулиева В.Р., Чернышова К.А., Кривенько А.П. Синтез потенциально биологически активных 2-аминогидрохромен-3-карбонитрилов и их иодметилатов // Сборник тезисов VII Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа, 2023. – С. 64-66.

17. **Никулин А.В.**, Смолькина А.А. Мультикомпонентный синтез 3-пиридилсодержащих 2-аминотетрагидрохромен-3-карбонитрилов // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2024», секция «Химия». – Москва, 2024. – С. 639.

18. **Никулин А.В.**, Смолькина А.А., Кривенько А.П. Реакции 2-аминохромен-3-карбонитрилов с участием различных реакционных центров // Сборник тезисов IX Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки». – Уфа, 2024. – С. 77-78.

19. Кривенько А.П., Василькова Н.О., **Никулин А.В.**, Пузанов Д.А. Методология «зеленой» химии в синтезе функциональнозамещенных N,O-гетероциклов ряда хромена, хинолина, хиназолина с фармакофорными фрагментами и группами // XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Сборник тезисов докладов в 7 томах. Том 6. – Сириус, 2024. – С 21.

20. **Никулин А.В.**, Кривенько А.П. Превращения 2-аминотетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов под действием N-бромсукцинимиды // Сборник тезисов VIII Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа, 2024 г. – С. 53-55.
21. **Nikulín A.V.**, Krivenko A.P. Determination of the structure and separation of regioisomeric pyridyl-containing aminochromencarbonitriles by spectral and chromatographic methods // Problems of optical physics and Biophotonics. SFM-2024: proceedings of the International Symposium, the International Youth Scientific School Saratov Fall Meeting 2024 and the International Youth Scientific School on Fluorescent Dyes, Proteins and Devices in the field of life sciences. – Saratov, 2024 – P. 45-50.
22. **Никулин А.В.**, Смолькина А.А., Кривенько А.П. Превращения аминогидрохроменкарбонитрилов под действием галогенов и иодистого метила // Сборник тезисов XXXV Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург, 2025 г. – С. 451.
23. **Никулин А.В.**, Астанкова А.С., Кривенько А.П., Бурьгин Г.Л. Замещенные тетрагидрохроменкарбонитрилы, синтез, региоизомеры, биологическая активность // Достижения молодых ученых: химические науки: тезисы докладов X Всероссийской молодежной конференции. – Уфа, 2025 г. – С. 120.