

На правах рукописи



Вандышев Дмитрий Юрьевич

**НОВЫЕ ПОЛИАЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ НА
ОСНОВЕ ДИАМИНОИМИДАЗОЛОВ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Воронеж – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»)

- Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор
Шихалиев Хидмет Сафарович
- Официальные оппоненты:** **Ракитин Олег Алексеевич**, доктор химических наук, профессор, ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН», лаборатория полисераазотистых гетероциклов № 31, заведующий
- Мамедов Вахид Абдулла оглы**, доктор химических наук, профессор, ФГБУН «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН», лаборатория химии гетероциклических соединений, заведующий
- Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» г. Москва

Защита состоится «20» декабря 2017 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.038.19 при Воронежском государственном университете по адресу: 394018, Воронеж, Университетская площадь, 1, ауд. № 439.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета и на сайте <http://www.science.vsu.ru>.

Автореферат разослан «2» ноября 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

к.х.н., доцент



Столповская Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Химия имидазола весьма многогранна и продолжает свое развитие уже более ста лет, привлекая внимание исследователей за счет своей практической и теоретической значимости. В ряду производных имидазола и его конденсированных производных проводятся широкие исследования по поиску БАВ, отличающихся высокими антибактериальными, антипротозойными, противовирусными, антилейкозными, иммунодепрессивными свойствами. В первую очередь это объясняется тем, что имидазол и его конденсированные системы – бензимидазол, имидазо[4,5-с]тиофен, имидазо[4,5-с]пиримидин (пурин), имидазо[1,2-а]пурин и пирроло[1,2-с]пурин содержатся в продуктах природного происхождения и выполняют важную роль в биохимических процессах, протекающих в живых и растительных организмах. При этом одной из ключевых проблем в конструировании новых и труднодоступных гетероциклических систем является выбор доступных субстратов, обладающих высокими препаративными возможностями.

В этом отношении перспективны 1,2-диаминоимидазолы, которые являются полинуклеофильными реагентами, на основе которых возможен синтез пяти-, шести- и семичленных аннелированных и линейно связанных гетероциклических систем. Химия 1,2-диаминоимидазолов недостаточно хорошо изучена, в частности, подробно исследованы только реакции с различными бикарбонильными соединениями и производными халконов. В то же время многие аспекты химии 1,2-диаминоимидазолов оставались открытыми.

Настоящая работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2017-2019 годы по проекту № 4.3633.2017/4.6.

Цель настоящего исследования заключалась в поиске методов синтеза новых конденсированных гетероциклических систем на основе 1,2-диаминоимидазолов, а именно 1,2-диамино-4-фенилимидазолов, N¹-арилметил-4-фенил-1H-имидазол-1,2-диаминов и 1,2-диаминобензимидазолов: изучение свойств, строения и механизмов образования синтезированных соединений на их основе.

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

- проведение квантово-химического расчета изучаемых молекул;
- разработка перспективных двух- и трёхкомпонентных методов гетероциклизации на основе 1,2-диаминоимидазолов;
- исследование строения и реакционной способности синтезированных веществ;
- разработка новых методов синтеза тетрагидроимидазо[1,5-b]пиридазинов и тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов;
- изучение перспектив практического применения выделенных веществ.

Научная новизна. В результате проведенных исследований разработан новый тип каскадной реакции 1,2-диамино-4-фенилимидазолов с 1,3-диэлектрофильными агентами и с триэтилортоформиатом или диметилацеталем диметилформамида, доказана структура полученных соединений при помощи РСА, а так же изучен вероятный маршрут взаимодействия с помощью ВЭЖХ/МС-анализа.

Изучена возможность использования 1,2-диаминоимидазолов в реакциях с первичными аминами и формальдегидом для one-pot синтеза 1-R-3-R1-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-аминов.

Найдено, что в ходе взаимодействия диаминоимидазолов с N-арилмалеимидами и N-арилитаконимидами региоселективно образуются замещенные тетрагидроимидазо[1,5-

b]пиридазин-2-оны и тетрагидропиримидо[1,2-а]бензимидазол-2-оны, предполагаемый маршрут данной реакции изучен с помощью ВЭЖХ/МС-анализа.

Установлено, что имидазо[1,5-б]пиридазины с количественным выходом образуются при взаимодействии исходных 1,2-диамино-4-фенилимидазолов с енаминокетонами, диметилацетилендикарбоксилатом, этилпропиоатом, исследованы предполагаемые маршруты реакций.

Разработаны методы синтеза новых имидазо[5,1-г][1,2,4]триазинтионов, имидазо[1,2-б][1,2,4]триазинов и [1,2,4]триазин[2,3-а]бензимидазолов.

Практическая значимость. Разработан ряд новых препаративно доступных способов синтеза имидазо[1,5-б]пиридазинов, пиримидо[1,2-а]бензимидазолов, имидазо[5,1-г][1,2,4]триазинов, [1,2,4]триазин[2,3-а]бензимидазолов с потенциальной фармакологической активностью. На основании первичного скрининга *in vitro* синтезированных соединений выявлены ингибиторы серин-треониновых киназ ALK, cRAF[Y340D][Y341D] и JAK3.

Положения, выносимые на защиту:

1. Данные квантово-химических расчетов исходных диаминоимидазолов;
2. Методики получения производных имидазопиридазинов, имидазопиримидинов, имидазотриазинов;
3. Результаты применения ВЭЖХ/МС метода для изучения предполагаемых маршрутов исследуемых реакций.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на Шестидесят шестой Всероссийской научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием – (Ярославль, 2013); VII Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых по химии. Менделеев. (Санкт-Петербург, 2014); V международной научной конференции, посвященной 40-летию института биорганической химии и 85-летию национальной Академии наук Белоруссии Химия, структура и функция биомолекул (Минск, 2014); IX International conference of young scientists on chemistry «Mendeleev-2015» (Санкт-Петербург, 2015); Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2015); International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» (Москва, 2015); 6-й международной научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Фармообразование-2016» (Воронеж, 2016); Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2016); Международной конференции «Успехи химии гетероциклических соединений» кластера ОргХим-2016 (Санкт-Петербург, 2016); Международной научно-практической конференции физико-химических основ ионообменных и хроматографических процессов «ИОНИТЫ-2017».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 22 работы: 9 статей в журналах, включенных в перечень ВАК; 2 статьи в журналах, входящих в базу цитирования «Chemical Abstracts»; 11 тезисов докладов конференций различных уровней.

Личный вклад автора Вклад автора состоит в определении цели исследования, теоретическом обосновании задач, планировании и личном участии в экспериментах, формулировке выводов и подготовке материалов к защите.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, включая введение, выводы, список цитируемой литературы из 239 наименования, состоит из 3 глав, содержит 43 рисунка, 83 схемы, 34 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез исходных диаминоимидазолов

Для синтеза 1,2-диаминоимидазола и 1,2-диаминобензимидазола использовались литературные методики, кратко представленные на схемах 1 и 2. Очистку выделенных соединений осуществляли перекристаллизацией из этанола.

Схема 1.

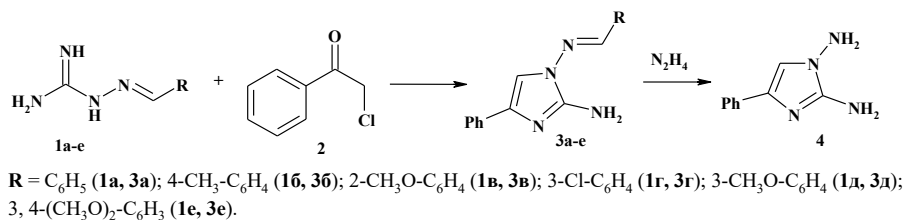
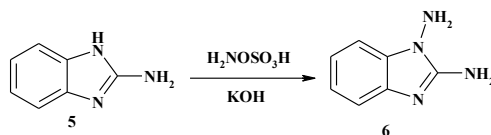
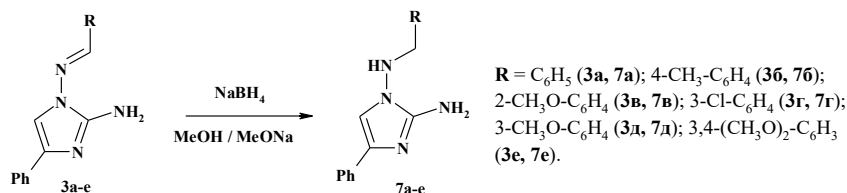


Схема 2.



В литературе также описывается способ получения 1-ариламино-2-аминоимидазолов из 1-арилметилендиаминоимидазолов **3a-e**, на примере 1-бензалиденамино-2-амино-4-фенилимидазола **3a**, который заключается в восстановлении кратной связи в присутствии палладия. Однако, исходя из экономических соображений, нами был разработан альтернативный и более удобный метод, представляющий собой обработку **3a-e**, растворенных в смеси метанол/метилат натрия, боргидридом натрия. Выходы конечных продуктов **7a-e**, в отличие от литературной методики, находятся в интервале 85-95%, что существенно выше.

Схема 3.



2. Квантово-механические расчеты молекул исходных диаминоимидазолов

Поскольку изучаемые диаминоазолы являются несимметричными полонуклеофилами, при их взаимодействии с электрофилами возникает вопрос регионаправленности реакции, определяемой соотношением активности четырех (в случае диаминоимидазола) или трех (для диаминобензимидазола) нуклеофильных центров. В связи с этим был произведен расчет геометрии и электронной структуры молекул изучаемых диаминоазолов, на примере **4**, **7a** и **6**, с использованием пакета Gaussian 09 по методу функционала плотности (DFT), с использованием обменно-корреляционного потенциала B3LYP в базисе 6-31G**.

Из результатов расчетов видно, что для всех изучаемых молекул наиболее отрицательно заряженным является атом азота аминогруппы во втором положении, а самая отрицательная область сконцентрирована на эндо-циклическом атоме азота в третьем положении. Однако расчеты заселенности электронами ВЗМО дают иной результат. Нами установлено, что электронная плотность, в случае диаминов **4** и **7a** сконцентрирована на имидазольном цикле, в частности на СН фрагменте, а для бензимидазола **6** - на циклическом атоме азота в третьем положении.

Таким образом, можно сделать вывод, что в зависимости от выбора электрофильного реагента, реакции с участием 1,2-диаминоимидазолов подчиняются либо орбитальному, либо зарядовому контролю. В то время как взаимодействия с диаминобензимидазолом находятся под влиянием обоих факторов.

3. Построение имидазопиридазиновых систем

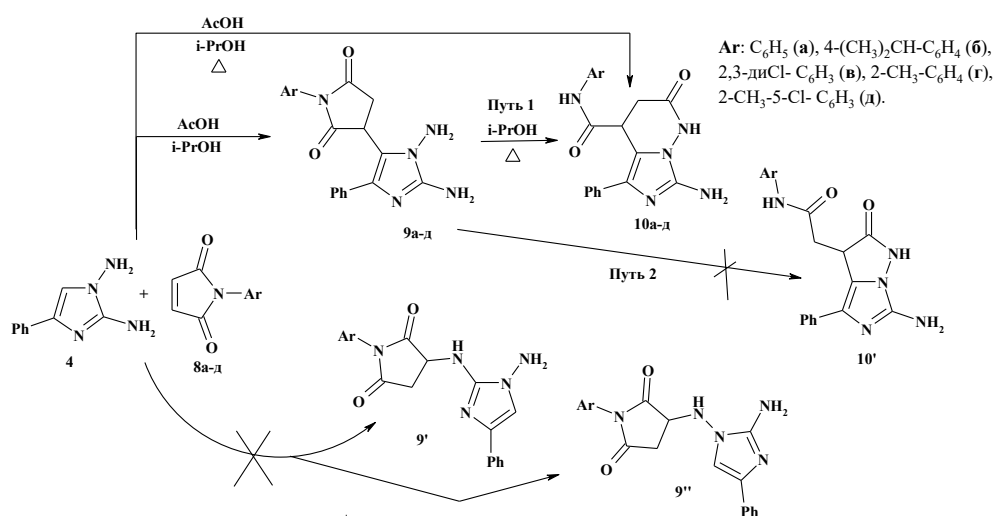
3.1. Образование тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазинов реакцией 1,2-диаминоимидазола с *N*-арилмалеимидами и *N*-арилитаконимидами

Известно, что рециклизации арилмалеимидов с *N,N*- и *C,N*-нуклеофилами включают стадии присоединения аминной или метиленовой групп по активированной двойной связи имидного цикла и его раскрытие с последующим переамидированием по свободной аминогруппе нуклеофильного субстрата. В зависимости от направления нуклеофильной атаки, отмечалось образование изомерных циклов, в которых метиленовая группа занимает эндо- или экзо-положение. Вышесказанное также справедливо для случая использования *N*-арилитаконимидов.

Так как данных о взаимодействии гетероциклических полинуклеофилов с указанными циклизующими агентами в литературе отсутствуют, нами были подробно изучены реакции 1,2-диамино-4-фенилимидазола с *N*-арилмалеимидами и *N*-арилитаконимидами.

Гетероциклизацию диаминоимидазола **4** с *N*-арилмалеимидами **8a-d** проводили при кипячении реагентов в изопропиловом спирте в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты в течение 1-2 часов (схема 4).

Данное взаимодействие приводило к образованию единственных продуктов (выход 70-90%), которым на основании спектральных данных была присвоена структура 7-амино-*N*-арил-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоксамидов **10a-d**. Проведение этого взаимодействия в аналогичных условиях, на примере **4** и **8b**, но при комнатной температуре, позволило выделить ациклический продукт **9b**, который подвергался циклизации при кипячении в изопропанол в течение 1 часа.



Так как диамин **4** является 1,3-*C,N* и 1,3-*N,N* нуклеофильным агентом, его взаимодействие с *N*-арилмалеимидами **8a-d** может включать следующую последовательность превращений. На первой стадии происходит присоединение диаминоимидазола **4** к арилмалеимиду **8** по кратной связи, что приводит к возможным линейно связанным продуктам **9**, **9'** и **9''**, образующимся за счет *CN* фрагмента имидазола или *NH*₂ группы соответственно. Анализ ЯМР ¹H спектра выделенного интермедиата показал, что в нем сохраняются сигналы протонов двух аминогрупп и пропадает сигнал *CN* имидазольного цикла. Помимо этого фиксируются сигналы метиленового и метинового протонов малеимидного фрагмента при $\delta = 3.24$ и $\delta = 4.57$ м. д. соответственно. Эти данные позволяют однозначно утверждать, что в ходе реакции образуется интермедиат **9**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация 3-(1,2-диамино-4-фенилимидазол-5-ил)-1-арилпирролидин-2,5-дионов **9** также может протекать по двум

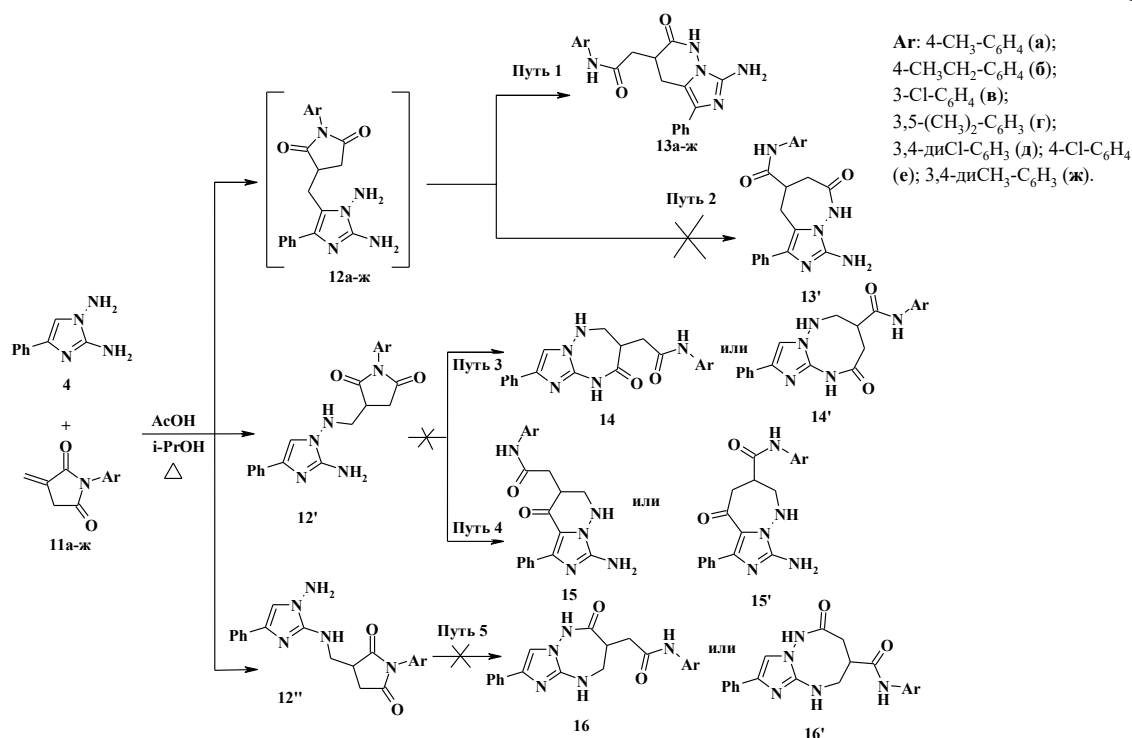
маршрутам: по пути 1 образуются тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазины **10**, а по пути 2 – дигидроимидазо[1,5-*b*]пиразолы **10'**.

В ЯМР ^1H спектрах соединений **10а-д** присутствует сигнал протонов аминогруппы имидазольного цикла при $\delta = 5.5\text{--}5.6$ м. д. Фиксируются сигналы метиленовых протонов в виде дублет дублетов и/или дублета при $\delta = 2.6\text{--}2.7$ и $\delta = 3.0$ м. д. ($\text{CH}_2\text{-3}$), а так же сигналы амидных протонов в более сильном поле (11.3-11.5 м.д.). Подтверждающим шестичленную структуру соединений **10а-д** является дублет-дублетный сигнал метинового протона группы CH-4 в области 4.3–4.6 м. д. ($J_{ax} = 6.2\text{--}6.9$ и $J_{eq} = 1.7\text{--}1.8$ Гц), который резонирует с протонами метиленовой группой ($\text{CH}_2\text{-3}$) пиридазинового цикла. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характерные сигналы атома углерода C-7 имидазольного цикла при 143–144 м.д. и узлового атома при 111–113 м.д.

Дополнительным доказательством структуры **10**, являются результаты двумерной корреляционной спектроскопии NOESY и HMBC.

В аналогичных условиях, а именно кипячение смеси реагентов в изопропиловом спирте в присутствии уксусной кислоты, протекает реакция между 1,2-диаминоимидазолом **4** и *N*-арилитаконимидами **11а-ж**. В связи с тем, что выделить промежуточный линейно-связанный продукт не удалось, на схеме 5 отражены возможные маршруты протекания реакции с учетом природы реагирующих веществ. Предполагается, что на первой стадии возможно присоединение имидазола к метилденовой группе арилитаконимида с использованием трех нуклеофильных центров, приводящее к линейносвязанным альтернативным продуктам **12**, **12'** и **12''**, подвергающимся дальнейшей внутримолекулярной циклизации по ближайшим нуклеофильным центрам.

Схема 5.



Однако в ходе процесса образовывались единственные продукты 2-(7-амино-2-оксо-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[1,5-*b*]пиридазин-3-ил)-*N*-арилацетомиды **13а-ж** с выходом 60-72%. Анализ спектров ЯМР ^1H выделенных соединений **13а-ж** показал, что в них сохраняются сигналы протонов второй аминогруппы имидазольного кольца в области 5.6-5.7 м.д. Фиксируются характерные сигналы метинового протона и метиленовой группы цикла в виде мультиплетных сигналов при $\delta = 2.8\text{--}3.0$ м.д. и $\delta = 3.27\text{--}3.30$ м.д. соответственно. Сигналы амидных протонов наблюдаются в области 9.87-

10.34 и 11.3-11.4 м.д., что позволяет исключить из рассмотрения имидазопиридазины **15** и **15'** образующихся по пути 4. Наличие двухпротонного синглета аминогруппы и отсутствие характерного сигнала СН фрагмента имидазольного цикла позволяет однозначно исключить структуры **14**, **14'** (путь 3) и **16**, **16'** (путь 5). В спектрах ЯМР ^{13}C имеются характерные сигналы пиридазинового цикла.

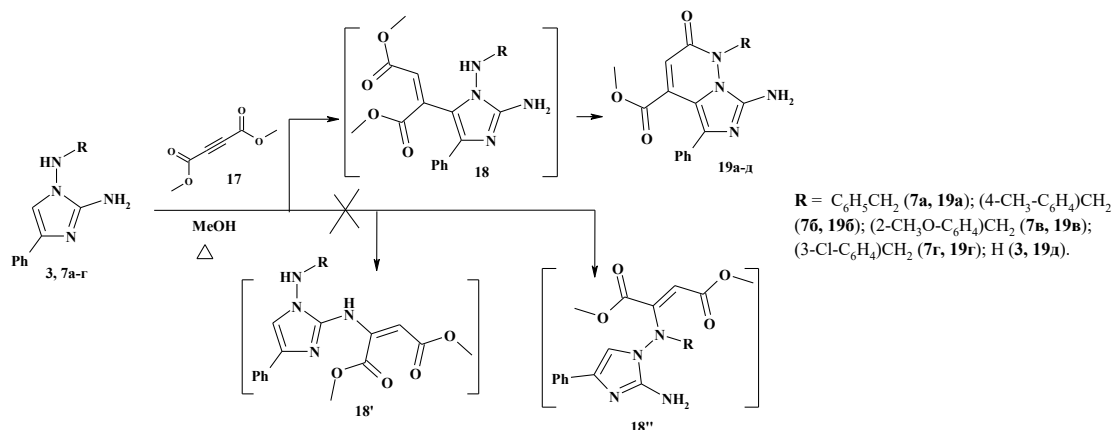
Дополнительным доказательством шестичленной структуры **13** являлись результаты двумерной корреляционной спектроскопии NOESY и HMBC.

Для определения маршрута реакции и последовательности взаимодействий между **4** и **11а-ж** был так же проведен ВЭЖХ/МС анализ в сочетании с УФ детектированием состава реакционной среды за счет определения молекулярных масс образующихся соединений. В качестве примера, изучалось образование имидазопиридазина **13е**.

3.2 Образование имидазо[1,5-*b*]пиридазинов реакцией 1,2-диаминоимидазола с диметилацетилендикарбоксилатом

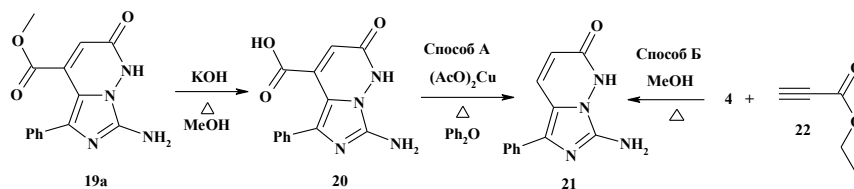
Известно, что взаимодействие бензалидендиаминоимидазолов с диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАК) приводит к образованию имидазопиридазиновых систем. Однако процесс протекал не селективно и приводил к большому количеству побочных продуктов. В целях расширения синтетического потенциала 1,2-диамино-4-фенилимидазолов **4**, **7** нами было изучено их взаимодействие с ДМАК. Взаимодействие проводили при нагревании смеси реагентов в метаноле в течение 15-30 минут (схема 6). Выходы конечных продуктов составляют 65-85%.

Схема 6.



В спектрах выделенных метиловых эфиров 7-амино-1,2-дигидро-1-*R*-2-оксо-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-карбоновых кислот **19** отсутствуют сигналы аминогруппы гидразинового фрагмента и СН протона имидазольного цикла. Вместо них появляется характерный сигнал метинового протона пиридазинового цикла при $\delta = 5.9\text{-}6.2$ м.д. и для **19а** сигнал амидного протона при $\delta = 11.75$ м.д. Сохраняется синглет аминогруппы при имидазольном цикле. На основании этих данных из рассмотрения были исключены интермедиаты **18'** и **18''** и возможные продукты на их основе.

Последующие превращения полученных имидазо[1,5-*b*]пиридазинов изучались на примере структуры **19а**. Синтезированный эфир подвергался гидролизу в спиртовом растворе гидроксида калия с образованием соответствующей карбоновой кислоты **20**, декарбоксилирование которой позволило получить 7-амино-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-он **21** (способ А). В связи с низким выходом желаемого продукта **21** было решено провести его встречный синтез взаимодействием исходного диаминоимидазола **4** с этилпропиоатом **22** (способ Б). Реакция проходила при постоянном перемешивании и нагревании реагентов в метаноле в течение 30 минут. Выход конечного продукта **21** в этой реакции был значительно выше по сравнению с реакцией декарбоксилирования. (схема 7).

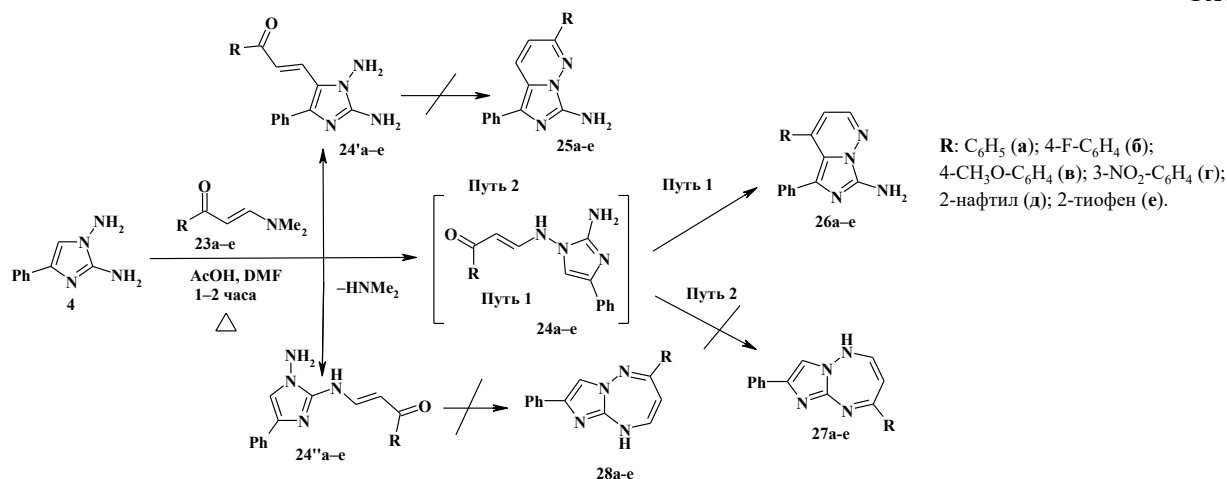


3.3 Построение имидазо[1,5-*b*]пиридазиновых систем реакцией 1,2-диаминоимидазола с енамиинпропенонами

Для построения новых гетероциклических соединений, в последние годы, стали широко использоваться енаминокетоны, как синтетические эквиваленты 1,3-дикарбонильных соединений. Реакции с их участием подробно описаны на примере различных гетероциклических 1,3-динуклеофильных соединений, однако на сегодняшний день их взаимодействие с такими полинуклеофилами как 1,2-диаминоимидазол осталось не изученным.

Реакцию между 1,2-диамино-4-фенилимидазолом **4** и 1-арил(гетарил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-онами **23a-e** проводили при двух часовом кипячении реагентов в диметилформамиде в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты (схема 8).

Схема 8.



На основании спектральных данных выделенным соединениям была присвоена структура 4-арил-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-7-аминов **26a-e** (выход 60-92%).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **26a-e** присутствуют синглеты протонов групп NH₂ (δ = 6.22–6.35 м. д.) и дублеты протонов пиридазинового фрагмента при δ = 6.26–6.43 и δ = 8.05–8.13 м. д. (J = 4.3 Гц) соответственно. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **26a-e** наблюдаются характерные сигналы атома С-7 имидазольного цикла и узлового атома С-4а при 144–147 м. д. и 114.0–114.8 м.д. соответственно. Наличие в спектрах продуктов двухпротонного синглета группы NH₂ однозначно исключает образование имидазотриазепинов **27** и **28**.

Для окончательного доказательства строения конечных соединений был проведен рентгеноструктурный анализ, на примере имидазопиридазина **26a** (рис. 1).

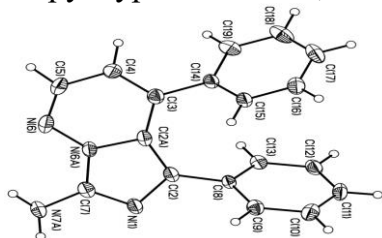


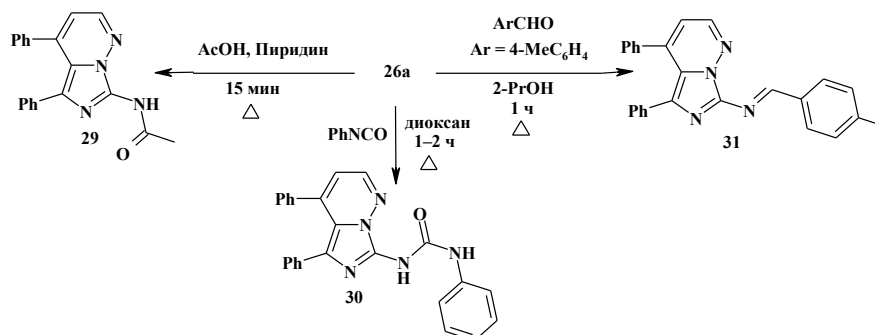
Рис. 1. Молекулярная структура соединения **26a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Возможный механизм процесса включает следующую последовательность превращений. На первой стадии протекает переаминирование диметиламинопропенонов **23a–e** с отщеплением диметиламина, которое может приводить к образованию енаминов **24**, и **24''**. Так как **24''** может приводить только к построению имидазотриазепинов **28**, данный интермедиат был исключен из дальнейшего рассмотрения. Внутримолекулярная циклизация интермедиатов **24a–e** также может протекать по двум маршрутам. Образование имидазо[1,5-*b*]пиридазинов **26a–e**, вероятно, связано с полностью ароматическим характером получающейся гетероциклической системы, в отличие от триазепина **27**.

В доказательство выше изложенных предположений о маршруте реакции был проведен ВЭЖХ/МС анализ состава реакционной смеси на примере синтеза имидазопиридазина **26a**.

Присутствие в имидазопиридазинах **26a–d** нуклеофильной экзоциклической аминогруппы дает возможность их дальнейшей функционализации (схема 9).

Схема 9.

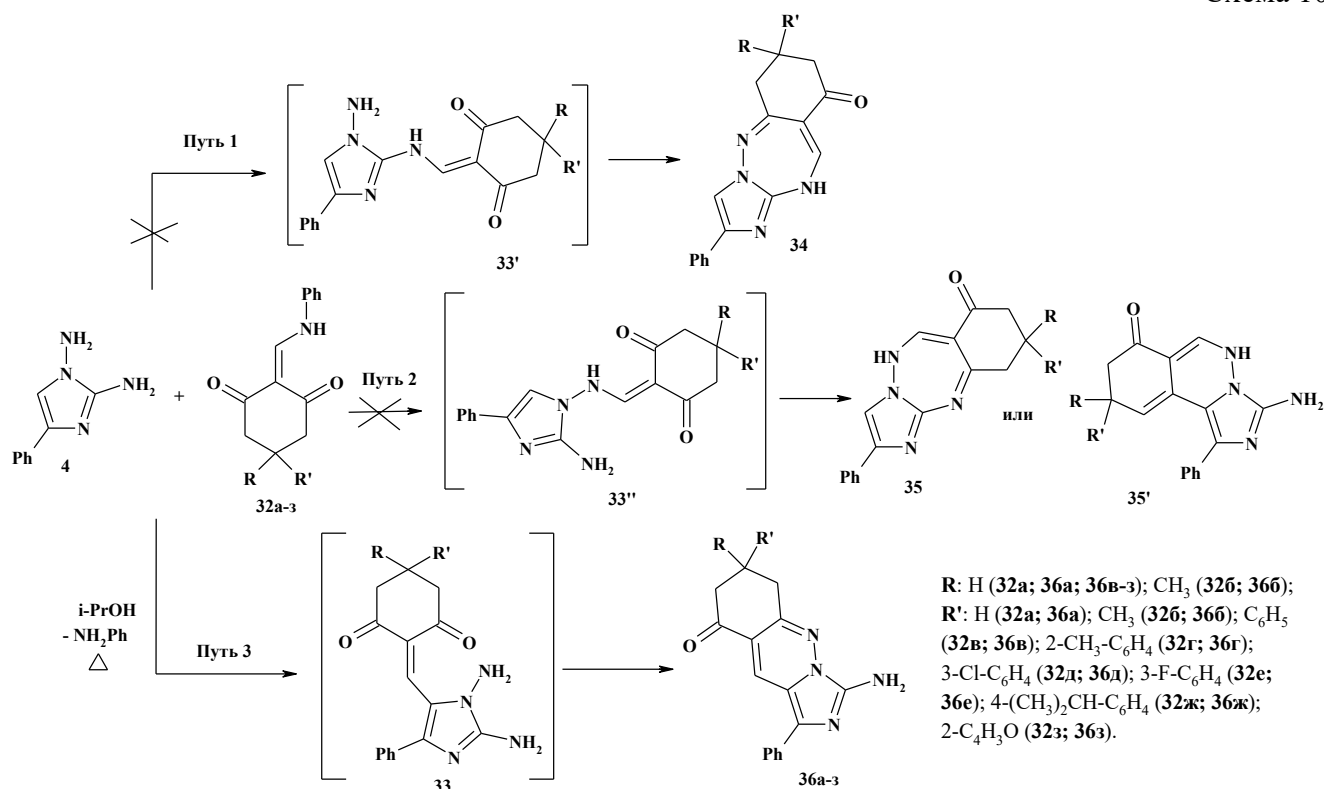


3.4 Двух- и трехкомпонентные взаимодействия 1,2-диаминоимидазола с метиленактивными соединениями

3.4.1 Взаимодействие с 1,3-диэлектрофилами и триэтилортоформиатом или диметилацеталем диметилформамида

При исследовании двухкомпонентной реакции 1,2-диаминоимидазола с 5,5-*R,R'*-2-(фениламинометилен)циклогесан-1,3-дионом **32a–z** установлено, что с высокими выходами образуются тугоплавкие кристаллические вещества темно-фиолетового цвета, которым на основании спектральных данных и РСА продуктам реакции была приписана структура 7,7-*R,R'*-3-амино-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-*b*]циннолин-9(6H)-онов **36a–ж** (выход 91–95%). Взаимодействие проводили при кипячении смеси реагентов в изопропиловом спирте в течение двух часов. Исходя из предыдущих результатов исследования и литературных данных, предполагается три возможных варианта протекания данной реакции отраженных на схеме 10.

В ЯМР ¹H спектрах выделенных соединений **36a–z** присутствует сигнал протонов аминогруппы во втором положении ($\delta = 6.8$ м.д.), отсутствуют сигналы протонов NH₂-группы гидразинового фрагмента и СН протона имидазольного цикла. Что позволяет исключить образование структур **34**, **35** и **35'**. В спектрах ЯМР ¹³C продуктов **36a–z** содержится характерный сигнал углерода карбонильной группы при 193 м.д.



Окончательное строение выделенных соединений было доказано при помощи спектров NOESY и HMBC, а также методом PCA на примере 3-амино-7,7-диметил-1-фенил-7,8-дигидроимидазо[1,5-*b*]циннолин-9(6H)-она **36б**.

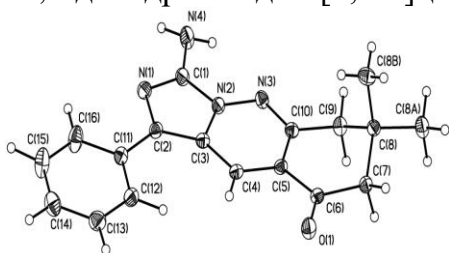
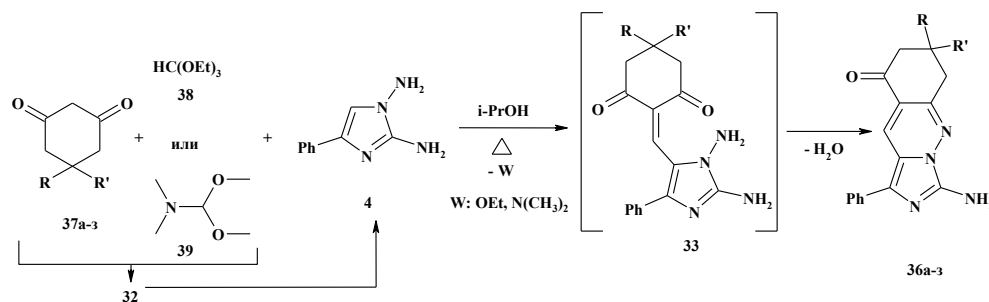


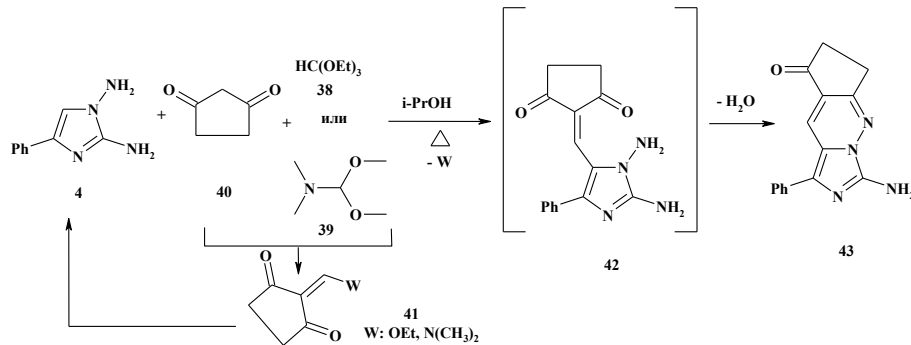
Рис.2. Общий вид молекулы **36б** в кристалле в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ($p=50\%$).

Аналогичные продукты были получены нами и в ходе трехкомпонентного процесса с использованием 1,3-циклогександионов и триэтилортоформиата или его синтетического эквивалента диметилацетата диметилформаида (схема 11).

Схема 11.

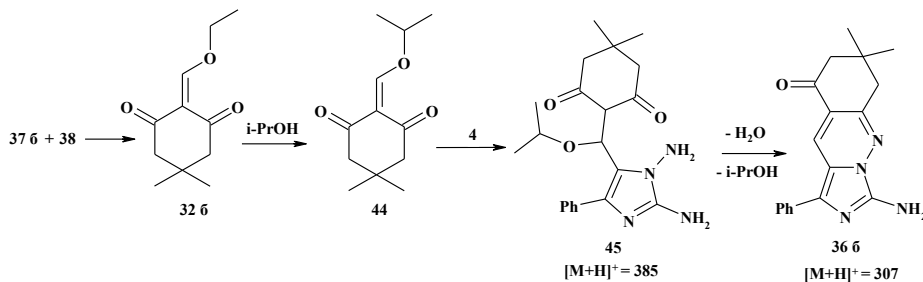


Вышеописанные двух- и трехкомпонентные взаимодействия были распространены на 1,3-циклопентандион (схема 12). В ЯМР ¹H спектре 3-амино-6,7-дигидро-1-фенил-8H-циклопент[*e*]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-8-она **43** присутствуют характерные сигналы протонов аминогруппы имидазольного фрагмента при $\delta \approx 6.91$ м.д. и СН протона пиридазинового цикла при $\delta \approx 8.29$ м.д. Так же наблюдаются характерные сигналы метиленовых протонов циклопентадиона в виде мультиплетных сигналов при $\delta \approx 2.65 - 2.69$ и $\delta \approx 2.99 - 3.04$ м.д.

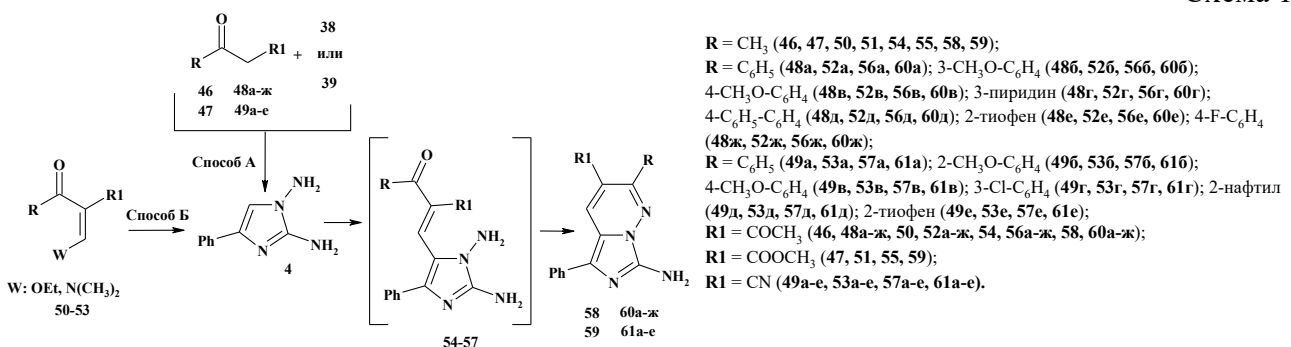


Принимая во внимание ранее полученные результаты, можно предположить, что мультикомпонентная реакция протекает через стадию образования енамин(этокси)метилен производного **32** и **41**, в ходе взаимодействия которого с диаминоимидазолом формируется интермедиат **33** и **42**. Дальнейшая внутримолекулярная конденсация последнего приводит к образованию конечных продуктов **36а-з** и **43**. Для подтверждения возможного маршрута нами были проанализированы результаты мониторинга реакции методом ВЭЖХ/МС на примере получения - дигидроимидазоцинолинона **36б**, результаты которого кратко представлены на схеме 13.

Исходя из условий проведения реакции для соотношения масс образующихся соединений, нами было сделано предположение, что образующееся этоксиметиленпроизводное димедона **32б** претерпевает стадию переэтерификации изопропиловым спиртом с образованием **44** и присоединяется по кратной связи к СН-фрагменту имидазола, формируя соединение **45**. Далее происходит внутримолекулярная циклизация **45** с отщеплением молекулы изопропанола и воды, приводя, таким образом, к конечному продукту **36б**.



Аналогично протекают реакции при использовании в качестве метиленактивных соединений ацетоуксусного эфира **46**, ацетилаcetона **47**, арилбутан-1,3-дионов **48а-ж**, ароилпропанонитрилов **49а-е**. Оптимальными условиями для проведения данных превращений оказалось двухчасовое кипячение смеси реагентов в смеси изопропилового спирта и диметилформамида.



Предполагается, что механизм процесса полностью идентичен взаимодействию диаминоимдазола с циклогександионами. Структура полученных имидазопиридазинов **58-61** (выход 59-95%) подтверждена данными ЯМР ^1H и ^{13}C , масс спектрометрии.

В качестве дополнительного доказательства строения образующихся имидазопиридазинов, были проанализированы спектры двумерной корреляционной спектроскопии NOESY.

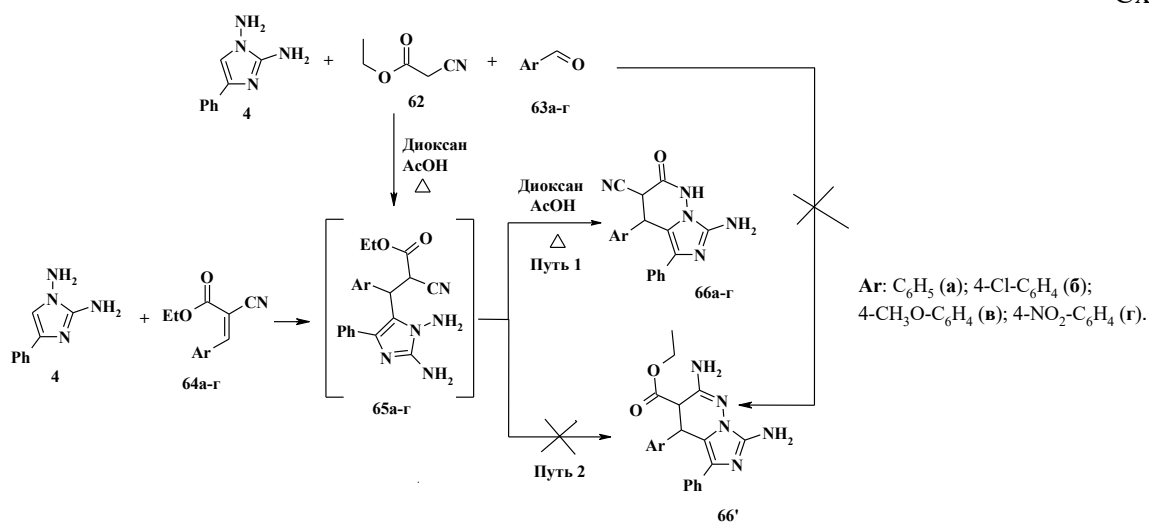
3.4.2 Взаимодействие с метиленактивными соединениями и альдегидами

Трехкомпонентные конденсации диаминоимдазола с альдегидами и кислотой Мельдрума или 1,3-циклогександионами описаны в литературе. В настоящей работе изучена подобная реакция с использованием этилового эфира циануксусной кислоты.

Взаимодействие диаминоимдазола **4** с циануксусным эфиром **62** и альдегидами **63а-г** проводили при кипячении реагентов в диоксане в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты (схема 15). При этом образовывались белые порошкообразные соединения, которым на основании спектральных данных была присвоена структура 7-амино-1,2,3,4-тетрагидро-4-арил-2-оксо-5-фенилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-3-карбонитрилов **66а-г** (выход 48-56%). Имидазопиридазины **66а-г** (выход 66-70%) также были получены двухкомпонентным синтезом с использованием: арилиденцианоацетатов **64а-г**.

Предполагается, что молекула имидазола присоединяется к двойной связи арилиденовых производных **64а-г**, с образованием интермедиатов **65а-г**, которые в свою очередь могут подвергаться внутримолекулярной циклизации по двум маршрутам. В первом случае, за счет этоксигруппы с образованием конечных тетрагидроимидазопиридазинов **66а-г**. Во втором – по цианогруппе с образованием альтернативных пиридазинов **66'**.

Схема 15.

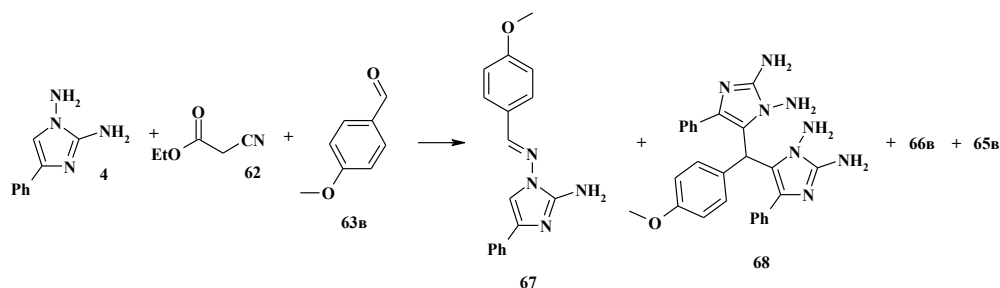


В ЯМР ^1H спектрах продуктов реакции отсутствует сигнал СН фрагмента имидазольного цикла и фиксируется двупротонный синглет аминогруппы второго положения при $\delta \approx 6.8\text{-}7.1$ м.д. Метинные протоны пиридазинового цикла представлены в виде двух уширенных сигналов при $\delta \approx 3.7\text{-}4.6$ и квартета (мультиплета) при $\delta \approx 4.8\text{-}4.5$ м.д., что позволяет предположить образование смеси диастереоизомеров. Сигнал амидного протона фиксируется в более слабом поле при $12.4\text{-}12.6$ м.д. В масс-спектрах этих соединений присутствуют молекулярные ионы соответствующие расчетным данным.

Необходимо отметить, что выход тетрагидроимидазопиридазинов **66а-г** в трехкомпонентной реакции был значительно ниже, чем в двухкомпонентной, что вероятно связано с побочным образованием оснований Шиффа. Для подтверждения данного предположения нами был изучен маршрут каскадной реакции методом ВЭЖХ/МС на примере синтеза тетрагидроимидазопиридазина **66в**.

Было установлено, что в ходе взаимодействия, помимо промежуточного интермедиата и конечного продукта реакции, фиксируется основание Шиффа **67** и бис-аддукт имидазола и анисового альдегида **68** (схема 16). Данные результаты объясняют низкие выходы конечных имидазопиридазинов **66**.

Схема 16.

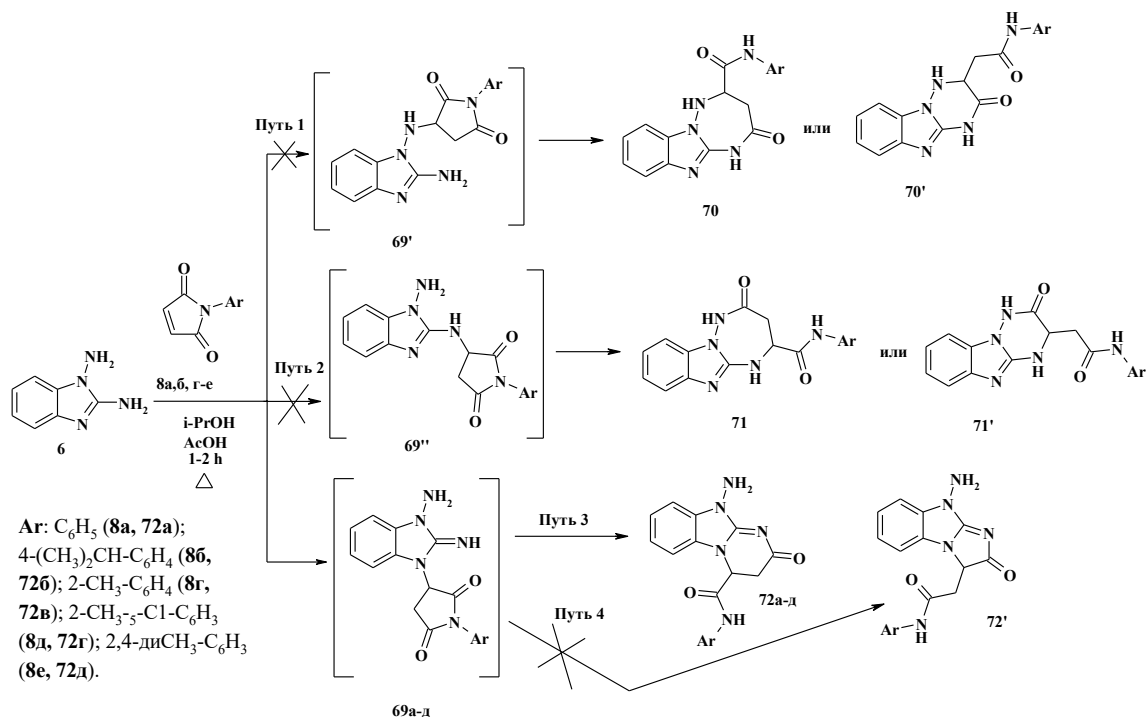


4 Построение имидазопиримидиновых систем

4.1 Построение тетрагидропиридино[1,2-а]бензимидазолов реакцией с N-арилитаконимидами и N-арилмалеимидами

С целью получения тетрагидроимидазопиримидиновых систем нами было изучено взаимодействие диаминобензимидазола **6** с арилмалеимидами **8а,б,г-е**. Гетероциклизацию проводили при кипячении реагентов в изопропиловом спирте в присутствии каталитического количества уксусной кислоты в течение 2 часов (схема 17).

Схема 17.



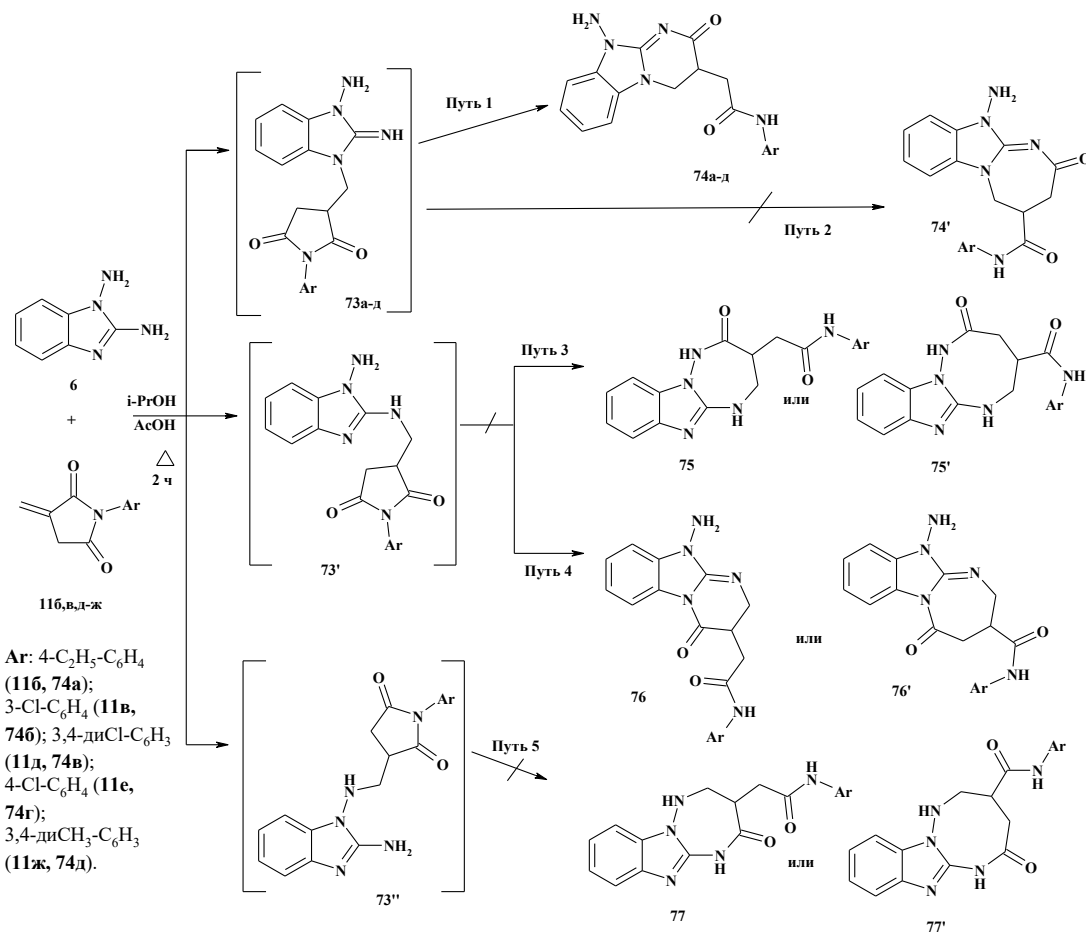
На основе теоретических сведений, квантово-химических расчетов и полученных ранее результатов нами был предложен возможный механизм данного процесса. Предполагается, что на первой стадии происходит присоединение малеимида по двойной связи к аминогруппам имидазола или к эндоциклической NH группе в третьем

положении (через таутомерную форму). Далее осуществляется рециклизация по ближайшему реакционному центру, через раскрытие цикла арилмалеимида. В случае образования интермедиатов **69'** и **69''** должны образовываться семичленные и шестичленные циклы (путь 1 и 2). При образовании **69**, способного подвергаться внутримолекулярной циклизации по двум маршрутам, вероятно образование пиримидобензимидазолов **72** (путь 3) или имидазобензимидазолов **72'** (путь 4).

Структура конечных 10-амино-2,3,4,10-тетрагидро-N-арил-2-оксо-пиримидо[1,2-a]бензимидазол-4-карбоксамидов **72a-d** подтверждена данными ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрии. Выход составил 83-92%.

Анализ спектров ЯМР ^1H показал, что в них сохраняется сигнал аминогруппы гидразинового фрагмента имидазольного цикла при $\delta = 5.69$ м.д., что однозначно исключает образование шести- **70',71'** и семичленных **70, 71** циклов. Появляются характерные сигналы метиленовых протонов в виде дублет-дублетов при 2.76-2.81 и 3.17-3.19 м.д. и сигналы амидного протона в более сильном поле при 9.80-10.50 м.д. Определяющим шестичленную структуру **72a-d** является дублетный сигнал метинового протона при $\delta = 5.34 - 5.48$ м.д., который резонирует с протонами метиленового фрагмента пиримидинового цикла. В случае реализации пятичленной структуры **72'** данный сигнал должен отсутствовать (путь 4). В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют характерные сигналы бензольного фрагмента при 108, 109, 122, 123, 135-138 м.д. и узлового атома при 155 м.д. Сигналы атомов углерода пиримидинового цикла наблюдаются при 33, 53 и 173 м.д.

Схема 18.



При исследовании реакции бенздиаминоимидазола **6** с N-арилитаконимидами **11б,в,д-ж** нами установлено, что реакция протекает аналогичным образом. Гетероциклизацию бенздиаминоимидазола **6** с N-арилитаконимидами **11б,в,д-ж**

проводили в тех же условиях: двух часовое кипячение смеси реагентов в изопропиловом спирте в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты. На схеме 18 отражены возможные интермедиаты и продукты данного взаимодействия.

Предполагается, что на первой стадии происходит присоединение диамина **6** к метилиденовой группе арилитакоимида **11** по аминогруппам или эндоциклическому атому азота в третьем положении, которое может привести, к линейно связанным альтернативным продуктам **73**, **73'**, **73''**. Соединения **73**, **73'**, **73''** могут подвергаться внутримолекулярной циклизации по нескольким маршрутам (путь 1-5).

В спектрах ЯМР ^1H выделенных имидазопиримидинов **74a-d** (выход 85-95%), присутствуют сигналы протонов аминогруппы гидразинового фрагмента имидазольного цикла при $\delta = 5.63$ м.д. Появляются сигналы протонов метиленовых групп в виде дублета дублетов при $\delta = 2.44-2.50$ м. д., которые частично накладываются на сигнал протонов ДМСО, и при $\delta = 2.93-2.95$ м. д., а также триплета и дублета дублетов при $\delta = 3.90$ и $\delta = 4.47-4.50$ м. д. соответственно. Синглетные сигналы амидных протонов находятся в области 9.87–10.36 м. д. Подтверждающую шестичленную структуру соединений **74a-d** является мультиплетный сигнал метинового протона пиримидинового цикла в области 3.10–3.12 м. д., который взаимодействует с протонами метиленовой группы. Сохранившийся сигнал аминогруппы в спектрах ЯМР ^1H продуктов реакции позволяет исключить образование соединений по пути 2 и 5, и предположить образование промежуточных соединений **73** или **73'**. Анализ спектров ЯМР ^{13}C показал, что в соединениях **74a-d** присутствуют характерные сигналы узловых атомов при 132, 133 и 154 м. д. Сигналы атомов тетрагидропиримидинового цикла наблюдаются при 35, 42 и 176 м. д. соответственно.

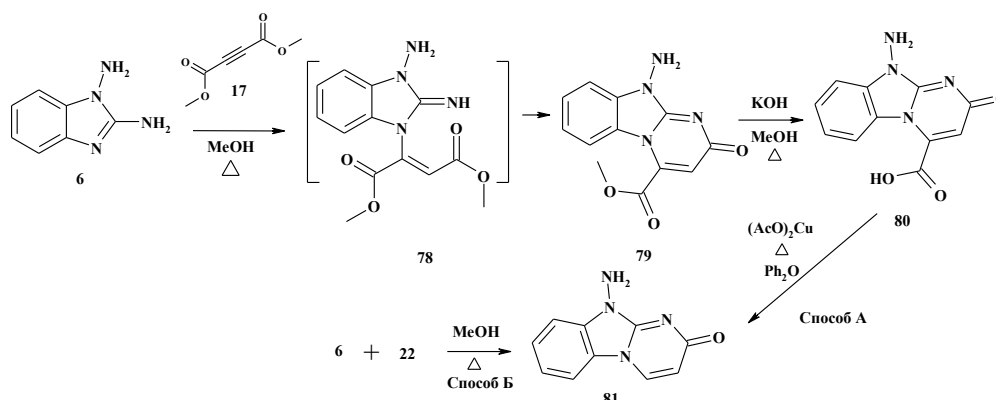
Для окончательного подтверждения структуры образующихся соединений были проанализированы двумерные спектры NOESY и HMBC на примере **74b**.

Данная реакция была так же исследована при помощи ВЭЖХ/МС анализа.

4.2 Построение пиримидо[1,2-а]бензимидазолов реакцией с диметилацетилендикарбоксилатом

С целью расширения синтетического потенциала 1,2-диаминобензимидазола, нами было изучено его взаимодействие с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **17** (схема 19). Установлено, что при кипячении смеси реагентов в метаноле в течение 20 минут образуется метиловый эфир 10-амино-2,10-дигидро-2-оксопиримидо[1,2-а]бензимидазол-4-карбоновой кислоты **79** (выход 94%).

Схема 19.



Строение эфира **79** подтверждено данными ЯМР ^1H и масс-спектрометрии. В отличие от исходного диаминоимидазола в спектре полученного соединения **79**

отсутствует сигнал протонов аминогруппы. Вместо этого появляется характерный сигнал СН-протонов пиридинового цикла, который фиксируется при $\delta = 6.57$ м.д.

Предположительный механизм процесса основан на данных квантово-механических расчетов и предшествующих данных, и заключается в стадии присоединения циклического атома азота к ДМАК, со смещением кратной связи на аминогруппу. Дальнейшая циклизация протекает по ближайшей аминогруппе с отщеплением молекулы метанола.

Дальнейший щелочной гидролиз выделенного эфира **79** приводит к образованию 10-амино-2,10-дигидро-2-оксопиримидо[1,2-а]бензимидазол-4-карбоновой кислоты **80** (83%). В ходе последующего декарбоксилирования **80** нами был получен 10-аминопиримидо[1,2-а]бензимидазол-2(10Н)-он **81** (54%). Продукт **81**, так же был получен встречным синтезом с использованием этилпропиоата **22**, но с большим выходом (79%) (схема 19).

5 Построение имидазотриазиновых систем

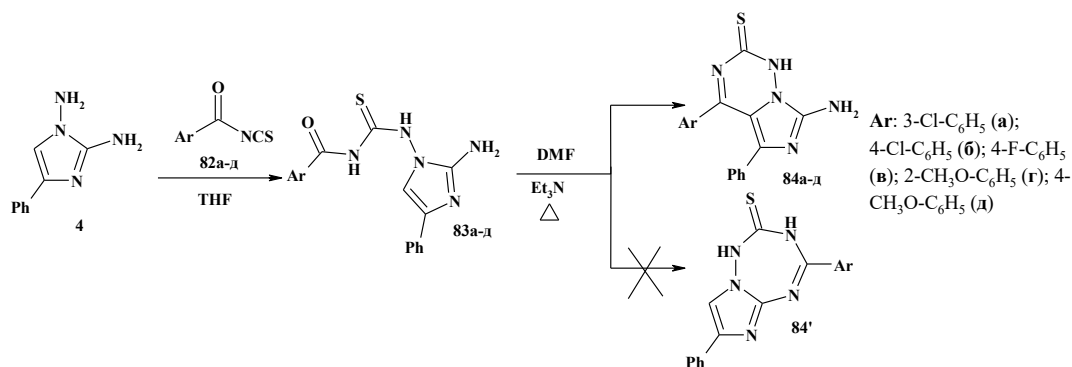
5.1 Образование имидазо[5,1-f][1,2,4]триазинов реакцией 1,2-диаминоимидазола с ароилизотиоцианатами

Большое количество работ посвящено построению азолотриазиновых систем с использованием ароилизотиоцианатов, которые благодаря своей высокой реакционной способности, по отношению к таким бинуклеофилам как аминотриазолы и аминопиразолы, позволяют получить желаемые системы с высоким выходом. Однако данное взаимодействие не было изучено для аминоимидазолов, в частности для диаминоимидазолов.

Реакцию 1,2-диамино-4-фенилимидазола **4** с ароилизотиоцианатами **82а-д** проводили при комнатной температуре и постоянном перемешивании в тетрагидрофуране в течение 1 часа (схема 20). Однако дальнейший анализ показал, что образующиеся соединения соответствуют продуктам линейного строения **83а-д** (выход 61-75%). Дальнейшая внутримолекулярная циклизация осуществлялась при непродолжительном кипячении **83а-д** в смеси ДМФА и триэтиламина.

Предположительно данный процесс может протекать по двум маршрутам: первый заключается в конденсации карбонильного фрагмента по СН-фрагменту имидазольного цикла с образованием конечных имидазотриазинов **84а-д** (выход 81-91%), второй – по аминогруппе с формированием имидазотриазепинов **84'**.

Схема 20.



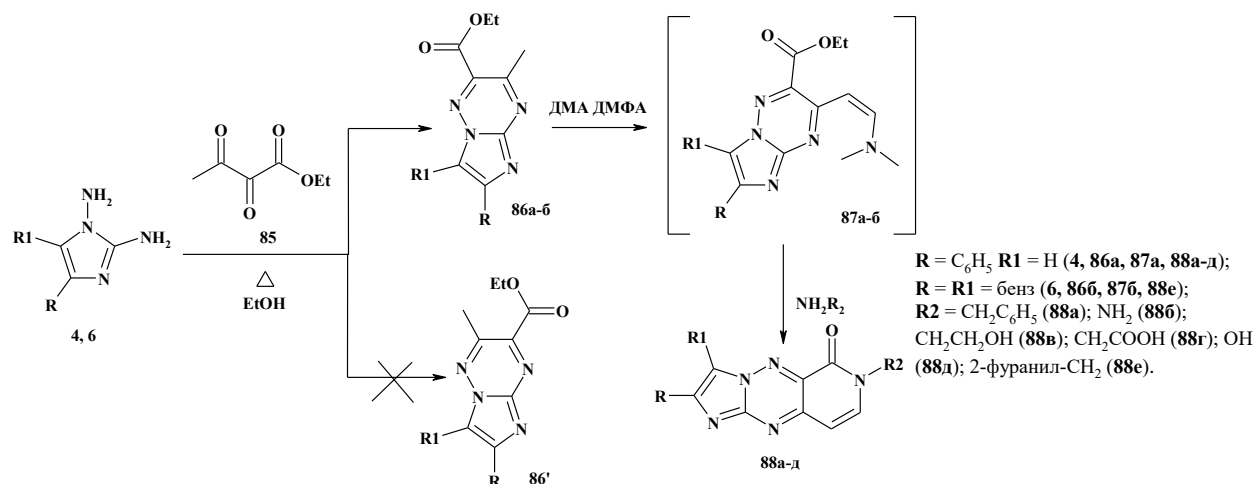
Анализ ЯМР¹Н спектров соединений **83а-д** показал, что в них, наряду с новыми сигналами протонов арильных заместителей, присутствуют синглеты протонов NH – групп фрагмента тиомочевины при 8.15 м.д. В ЯМР¹Н спектрах 7-амино-4-арил-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тионов **84а-д** отсутствуют сигналы протонов СН

фрагмента и одного тиаимидного протона. Благодаря этому из рассмотрения однозначно были исключены имидазотриазепиновые системы **84'**.

5.2 Построение имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазинов и [1,2,4]триазино[2,3-*a*]бензимидазолов

С целью расширения синтетического потенциала диаминоимидазолов **4**, **6** и получения нового ряда производных имидазо[1,2-*b*]триазинов и имидазо[2,3-*a*]триазинов, нами было изучено их взаимодействие с этиловым эфиром 2,3-диоксобутановой кислоты **85** (схема 21). Установлено, что в ходе часового кипячения в этаноле образуются единственные продукты желтого цвета.

Схема 21.



Анализ ЯМР ¹H спектров имидазотриазинов **86** показал, что в них фиксируются сигналы метильного протона в виде синглета при δ = 2.77 м.д. и этильного фрагмента сложноэфирной группы при δ = 1.38 и δ = 4.44 м.д., а так же отсутствуют сигналы аминогрупп, а для соединения **86a** сохраняется характерный сигнал СН протона при имидазольном цикле. Данные результаты позволяют приписать этим соединениям структуры этиловых эфиров 3-метил-6-фенилимидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-2-карбоновой кислоты **86a** и 3-метил-[1,2,4]триазино[2,3-*a*]бензимидазол-2-карбоновой кислоты **86б**.

За счет высокой активности метильной группы, обусловленной влиянием триазинового фрагмента, нами были проведены взаимодействия эфиров **86a,б** с диметилацеталем диметилформаида с целью получения соответствующих этиловых эфиров 3-(2-диметиламиновинил)-6-фенилимидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-2-карбоновой кислоты **87a** и 3-(2-диметиламиновинил)-[1,2,4]триазино[2,3-*a*]бензимидазол-2-карбоновой кислоты **87б**.

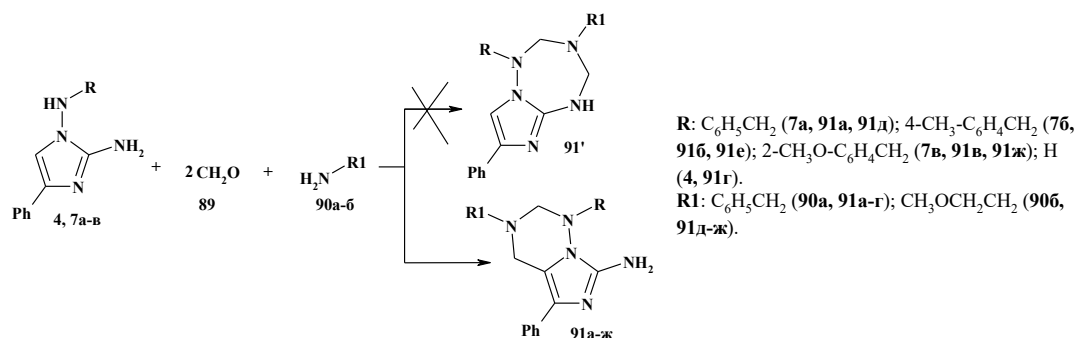
Так как выделение и очистка енаминов **87** была весьма затруднительна из-за высокой растворимости, они вводились в дальнейшие взаимодействия без индивидуализации. Оптимальными условиями циклизации **87a,б** с аминами оказалось кипячение компонентов в диметилформамиде в присутствии уксусной кислоты. В ходе реакции образовывались с выходом 60-91% 7-*R2*-2-фенилимидазо[1,2-*b*]пиридо[4,3-*e*][1,2,4]триазин-6-оны **88a-д** и 2-*R2*-пиридо[4,3':5,6][1,2,4]триазино[2,3-*a*]бензимидазол-1-он **88e**.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **88a-д**, наряду с образующимися сигналами заместителей, фиксируются характерные сигналы СН протонов пиридинового цикла в виде дублетов при 6.68 и 7.86 м.д. – для **88a-д** и 6.71 и 8.32-8.34 м.д. – для **88e**.

5.3 Построение тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазинов реакцией диаминоимидазолов с первичными аминами и формальдегидом

Для аминазолов, в частности 2-аминобензимидазола, описана реакция взаимодействия с первичными аминами и формальдегидом. Нами было решено распространить эту реакцию на диаминоимидазолы. Установлено, что оптимальными условиями для проведения реакции является кипячение смеси реагентов в изопропиловом спирте при мольном соотношении 1 : 2.2 : 1, в течение двух часов с добавлением каталитических количеств *p*-толуолсульфофосфорной кислоты (схема 22).

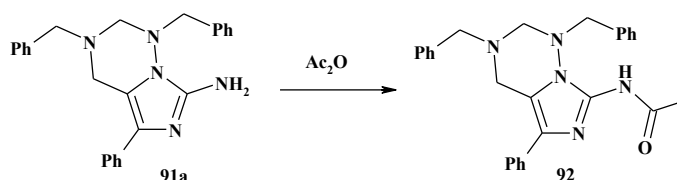
Схема 22.



Предполагалось, что данная реакция предпочтительно должна протекать по двум аминогруппам с образованием имидазотетразепинового цикла **91'**. Однако анализ спектров ЯМР ^1H продуктов данного взаимодействия показал, что в них сохраняется двухпротонный синглет аминогруппы второго положения и отсутствует характерный сигнал протона имидазольного цикла. Для соединений **91б-г** и **91е-ж** так же пропадает характерный сигнал аминогруппы гидразинового фрагмента. Во всех продуктах фиксируются уширенные сигналы метиленовых групп триазинового цикла при $\delta = 3.56-3.95$ и $\delta = 4.10-4.45$ м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **91** присутствуют характерные сигналы углеродного атома имидазольного цикла C-NH₂ при $\delta = 144.7$ м.д. и узлового атома углерода имидазотриазинового цикла при $\delta = 113.5$ м.д. Сигналы атомов CH₂ групп триазинового цикла резонируют в более сильном поле при $\delta = 49.9-50.6$ и $\delta = 66.5-70.6$ м.д. На основании этих данных и масс-спектрометрии полученным соединениям приписана структура 1-R-3-R1-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-аминов **91а-ж**. Относительно низкие выходы имидазотриазин-7-аминов (44-68%), скорее всего, связаны с побочным образованием аминформальдегидных смол.

Наличие свободной аминогруппы позволяет проводить дальнейшую функционализацию полученных соединений. Взаимодействием имидазотриазина **91а** с уксусным ангидридом в пиридине нами был синтезирован N-[1,3-добензил-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил]ацетамид **92а**.

Схема 23.



6. Исследование биологической активности синтезированных соединений

Чтобы найти возможность использовать на практике соединения, синтезированные в ходе выполнения работы, мы произвели их виртуальный скрининг в программе PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), которая была разработана в ИБМХ РАМН (г. Москва <http://www.way2drug.com/PASSOnline>). Таким образом, была рассчитана

вероятная физиологическая активность для всех полученных соединений. В результате выявлено, что возможную высокую биологическую активность с вероятностью более 70 % могут проявлять 35 соединений.

Для ряда соединений был также выполнен первичный скрининг *in vitro* на ингибирование серин-треониновых киназ методом иммуноферментного (ELISA) и гомогенного флуоресцентного анализа (HTRF). В результате установлено, что соединение **84в** селективно ингибируют киназы ALK, cRAF[Y340D][Y341D], JAK3 с коэффициентом ингибирования 72-86 %, а для структуры **88а** характерно ингибирование JAK3 с коэффициентом 66%.

ВЫВОДЫ

1. Впервые осуществлен квантово-химический расчет молекул 1,2-диамино-4-фенилимидазола, 4-фенил-N-бензил-1H-имидазол-1,2-диамина и 1,2-диаминобензимидазола. Установлено, что реакции, протекающие с участием 1,3-диэлектрофильных агентов, находятся под действием орбитального контроля, в то время как взаимодействия с 1,2-диэлектрофилами определяются зарядовым фактором.

2. Показано, что 1,2-диаминоимидазолы являются идеальными исходными реагентами для синтеза новых функциональных производных имидазо[1,5-b]пиридазинов, имидазо[5,1-f][1,2,4]триазинов, имидазо[1,2-b][1,2,4]триазинов и конденсированных систем с их фрагментом.

3. Установлено, что реакции гетероциклизации на основе 1,2-диаминобензимидазола приводят к образованию пиримидо[1,2-a]- и [1,2,4]триазино[2,3-a]бензимидазольных систем.

4. Доказано, что взаимодействие 1,2-диаминоимидазолов и 1,2-диаминобензимидазолов с N-арилитаконимидами или N-арилмалеимидами приводит к образованию 7-амино-2-оксо-5-фенилтетрагидроимидазо[1,5-b]пиридазин-4-карбоксамидов (3-ацетамидов) и 10-амино-2-оксо-тетрагидропиримидо[1,2-a]бензимидазол-4-карбоксамидов (3-ацетамидов) соответственно. Изучен маршрут данных реакций при помощи LCMS анализа.

5. Найдено, что взаимодействие 1,2-диаминоимидазола с ароилизотиоцианатами протекает в две стадии и приводит к образованию 7-амино-4-арил-5-фенилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-тионом.

6. Впервые осуществлен синтез ранее не описанных 7-R-2-фенилимидазо[1,2-b]пиридо[4,3-e][1,2,4]триазин-6-онов, 2-R-пиридо[4',3':5,6][1,2,4]триазино[2,3-a]бензимидазол-1-онов.

7. Изучены трехкомпонентные взаимодействия 1,2-диамино-4-фенилимидазола с различными метиленактивными карбонильными соединениями. Маршрут данных реакций изучен при помощи LCMS анализа.

8. Доказано, что в ходе реакции между 1,2-диаминоимидазолами, первичными аминами и формальдегидом образуются новые 1-R-3-R1-5-фенил-1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-амины.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Новый метод синтеза гетероциклической системы - 1,2,3,4-тетрагидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-амина / Д.Ю. Вандышев, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, С.И. Фирганг, М.Ю. Крысин // Химия гетероциклических соединений. — 2014. — № 4. - С. 638-640.

2. Каскадные двух- и трехкомпонентные реакции циклизации на основе 1,2-диамино-4-фенилимидазола и циклогексан-1,3-дионов / Д.Ю. Вандышев, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, М.Ю. Крысин // Химия гетероциклических соединений .— 2014 .— № 9. - С. 1428-1433.

3. Взаимодействие 1,2-диаминоимидазола с 7-диметиламиновинил-6-карбозтоксипиразолопиримидином / Д.Ю. Вандышев, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, В.Н. Вережников // Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. — Воронеж, 2015 .— № 1. - С. 7-9.

4. Двухступенчатый синтез новой гетероциклической системы - 7-амино-4-арил-5-фенилимидазо[5,1-F][1,2,4]триазин-2-тиона / Д.Ю. Вандышев, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, В.Н. Вережников // Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. — Воронеж, 2015 .— № 3. - С. 7-10.

5. Vandyshv, D.Yu. Interaction of 1,2-Diaminobenzimidazole with N-Arylimides / D.Yu. Vandyshv, Kh.S. Shikhaliev, A.Yu. Potapov // European Chemical Bulletin. — 2015 .— Vol. 4(9). - P. 424-427.

6. Vandyshv, D.Yu. Interaction of 1,2-Diaminoimidazoles with Ethoxymethylene-Containing Compounds / D.Yu. Vandyshv, Kh.S. Shikhaliev, A.Yu. Potapov // Journal of Materials Science and Engineering B. — 2015.— Vol. 7-8. - P. 288-292.

7. Новый способ синтеза пиримидо[1,2-а]бензимидазолов / Д. Ю. Вандышев, Х. С. Шихалиев, А. В. Коконова, А. Ю. Потапов, М. Г. Колпакова, А. Л. Сабынин, Ф. И. Зубков // Химия гетероциклических соединений.— Рига(Латвия), 2016 .— Вып. 52, № 7. - С. 493–497.

8. Конденсация 1,2-диамино-4-фенилимидазола с N-арилмалеимидами с образованием новых тетрагидроимидазо[1,5-b]пиридазинов / Д. Ю. Вандышев, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов, М. Ю. Крысин // Химия гетероциклических соединений.— Рига (Латвия), 2015 .— Вып. 51, № 9. - С. 829-833.

9. Новый метод синтеза имидазо[1,5-b]пиридазинов / Д. Ю. Вандышев, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов, М. Ю. Крысин // Химия гетероциклических соединений.— Рига(Латвия), 2015 .— Вып. 51, № 6. - С. 573-577.

10. Хромато-масс-спектрометрический анализ маршрута реакции между 1,2-диаминоимидазолом и 1-арил-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-оном / Д. Ю. Вандышев, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов, М. Ю. Крысин, А. В. Коконова // Сорбционные и хроматографические процессы .— Воронеж, 2017 .— Т. 17, № 3. - С. 490-495.

11. Квантово-химический расчет молекулы 1,2-диамино-4-фенилимидазола и исследование направлений электрофильной атаки при её взаимодействии с N-арилмалеимидами / Д. Ю. Вандышев, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов, А. С. Шестаков, О.Е. Сидоренко, М. Ю. Крысин // Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. — Воронеж, 2017 .— № 2. - С. 17-21.

12. Вандышев, Д.Ю. Трехкомпонентное взаимодействие 2-аминоимидазолов с диметилацеталем диметилформаида и 1,3-циклогександтонами / Д.Ю. Вандышев, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Шестдесят шестая всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием : тезисы докладов.— Ярославль, 2013 .— Ч. 1. - С. 47.

13. Вандышев, Д.Ю. Трехкомпонентное взаимодействие 1,2-диаминоимидазолов с диметилацеталем диметилформаида и 1,3-циклогександионами / Д.Ю. Вандышев, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов // Менделеев - 2014: VIII Всероссийская конференция с международным участием молодых ученых по химии: тезисы докладов.— Санкт-Петербург, 2014 .— С. 30-31.

14. Дизайн потенциальных БАВ на основе 5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-*I*]хинолин-1,2-диона / С.М. Медведева, Д.Ю. Вандышев, Х.С. Шихалиев // Химия, структура и функция биомолекул : V международная научная конференция, посвященная 40-летию института биоорганической химии и 85-летию национальной Академии наук Беларуси, 4-6 июня 2014 г. : сборник материалов.— Минск (Беларусь), 2014 .— С. 123-124.

15. Вандышев, Д.Ю. Взаимодействие 1,2-диаминоимидазолов с 3-диметиламино-1-арил-2-пропен-1-онами / Д.Ю. Вандышев, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов // Достижения молодых ученых: химические науки: Всероссийская молодежная конференция, Уфа, 24-27 мая 2015 г.: тезисы докладов.— Уфа, 2015 .— С. 64-65.

16. Vandyshev, D.Yu. Three-Component Condensation of 1,2-Diaminoimidazol with a Primary Amine and Formaldehyde / D.Yu. Vandyshev, Kh.S. Shikhaliyev, A.Yu. Potapov // Mendeleev-2015: IX International Conference of Young Scientists on Chemistry, 7-10 of April 2015, Saint Petersburg. — Saint Petersburg, 2015. - P. 324.

17. Гетероциклизация полифункциональных акрилонитрилов с C,N-динуклеофилами / А.В. Старухин, Д.Ю. Вандышев, Р.Н. Перепеченых, М.Ю. Крысин // International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015", Oct. 18-23, 2015, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation .— Moscow, 2015 .— С. 508.

18. Синтез имидазотриазинов и изучение их биологической активности / Д.Ю. Вандышев, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, А.В. Коконова // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: материалы 6 Международной научно-методической конференции "Фармобразование-2016", г. Воронеж, 21-23 апреля 2016 г. — Воронеж, 2016 .— С. 199-202.

19. Химия 1,2-диамино-4-арилимидазолов / Д.Ю. Вандышев, Х.С. Шихалиев, А.В. Коконова, М.Г. Колпакова, А.Ю. Потапов // ОргХим-2016: тезисы докладов кластера конференций по органической химии, Санкт-Петербург (пос. Репино), 27 июня-1 июля 2016 г. — Санкт-Петербург, 2016 .— С. 292-293.

20. Построение имидазопиридазинов реакцией 1,2-диаминоимидазола с N-арилитаконимидами / М. Г. Колпакова, А. В. Коконова, Д. Ю. Вандышев, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов // Достижения молодых ученых: химические науки: 2-я Всероссийская молодежная конференция: тезисы докладов.— Уфа, 2016 .— С. 105-106.

21. Аннелирование пиримидинового цикла к 1,2-диаминобензимидазолу / А. В. Коконова, Д. Ю. Вандышев, Х. С. Шихалиев, А. Ю. Потапов // Достижения молодых ученых: химические науки: 2-я Всероссийская молодежная конференция: тезисы докладов.— Уфа, 2016 .— С. 106-108.

22. Синтез и некоторые превращения этилового эфира 3-метил-6-фенилимидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазин-2-карбоновой кислоты / Д. Ю. Вандышев, Х. С. Шихалиев, А. В. Коконова, А. Ю. Потапов // Достижения молодых ученых: химические науки: 2-я Всероссийская молодежная конференция: тезисы докладов.— Уфа, 2016 .— С. 108-110.

Работы № 1-4, 7-11 опубликованы в изданиях, входящих в перечень ВАК.