

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи



РАССОХИНА
ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ АЦЕТИЛЕНОВ С АЛЬДЕГИДАМИ И
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ АМИНАМИ В СИНТЕЗЕ АННЕЛИРОВАННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н. И.В. Заварзин

Москва – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	2
I. Введение	4
II. Обзор литературы. A³-конденсация в синтезе гетероциклических соединений	9
II.1. Общая информация по A ³ -конденсации: история возникновения, механизм реакции и эффективные каталитические системы	9
II.2. Синтез пятичленных N,O-гетероциклов	14
II.2.1. Синтез имидазолов и имидазолидинов	14
II.2.2. Синтез пиразолов и пирролов	18
II.2.3. Синтез индолов и азаиндолов	20
II.2.4. Синтез изоиндолов, изоиндолинов и изоиндолинонов	22
II.2.5. Синтез индолизинов	24
II.2.6. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов	29
II.2.7. Синтез оксазолидинов, оксазолидинонов и оксазолов	32
II.2.8. Синтез O-содержащих гетероциклов	37
II.3. Синтез шестичленных N-гетероциклов	43
II.3.1. Синтез хинолинов	43
II.3.2. Синтез 1,2-дигидроизохинолинов	50
II.4. Синтез семи/восьми N-гетероциклов	52
III. Обсуждение результатов	58
III.1. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов	60
III.2. Синтез имидазо[2.1-b]тиазолов и структурно-близких соединений	76
III.3. Модификация природных соединений	86
III.3.1. Синтез имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов	86
III.3.2. Антипролиферативная активность имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов	93
III.3.3. Синтез и оценка противонематодной активности имидазо[1,2-а]пиридиновых производных Авермектина В ₁	98
IV. Экспериментальная часть	103
Выводы	146
Список литературы	147

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Acac	ацетилацетонат
Alk	алкил
Ar	арил
[Bmim]BF ₄	1-бутил-3-метилимидазолия тетрафторборат
Bn	бензил
DBU	диэтилэтилкарбодиазепин
DCC	N,N'-дициклогексилкарбодиимид
DIPEA	дипропилэтиламин
DMBA	1,3-диметилбарбитуровая кислота
Dr	соотношение диастереомеров
Ee	энантиомерный избыток
In situ	«на месте» (лат.), непосредственно в реакционной смеси
Hal	галоген
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
MS 4Å	молекулярные сита
Nuc	нуклеофил
NPs	наночастицы на подложке
OAc	ацетат
OTf	трифлат
PuBox	пиридинбисоксазолин
Pu	пиридин
p-TsOH	p-толуолсульфокислота
PMB	3-метоксибензил
Pfb	пентафторбензоат
TBAH	тетрабутиламмония бромид
TEMPO	2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил)
6-π-ER	электроциклическая реакция
ГАМК-А рецептор	рецептор γ-аминомасляной кислоты
ДХМ	дихлорметан
ДХЭ	дихлорэтан
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформаамид

ИК	инфракрасная спектроскопия
Петр. эф.	петролейный эфир
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТСХ	тонкослойная хроматография
ТФУК	трифторуксусная кислота
УЗ	ультразвук
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса

I. Введение

Актуальность темы. Мультикомпонентные реакции ацетиленов – один из основных инструментов современной органической химии, позволяющий получать структурно-разнообразные молекулы линейного и циклического строения в одну стадию из простых реагентов. В последние годы значительное развитие получила трёхкомпонентная конденсация терминальных ацетиленов с альдегидами и аминами, получившая название A^3 -конденсация. Реакция протекает в присутствии каталитических количеств солей π -металлов с образованием пропаргиламинов – продуктов электрофильного присоединения генерируемых *in situ* иминов к ацетиленидам металлов. Широкий ряд катализаторов на основе переходных металлов, таких как Cu(0, I, II), Ag(0,I), Au(I, III), Zn(II), Fe(III), In(III), Ni(II), Hg(I), Ru(III) и Co(II) используется для этого процесса. Возможность проведения реакции в энантиоселективном варианте, широкий круг активных субстратов ароматического и алифатического рядов, атомэкономичность процесса (единственным побочным продуктом реакции является вода), универсальность и высокие выходы сделали её идеальным инструментом во многих областях химии, прежде всего для получения молекулярных строительных блоков и лекарственных препаратов.

Наличие нескольких реакционных центров в пропаргиламинах обусловило развитие тандемных реакций на основе A^3 -конденсации в синтезе гетероциклических соединений. Две основные стратегии получили наибольшее распространение, а именно 1) обработка пропаргиламинов, генерируемых *in situ* с помощью A^3 -конденсации, различными реагентами, и 2) вовлечение в A^3 -конденсацию реагентов функционализированных дополнительными нуклеофильными центрами. A^3 -конденсация нашла применение в синтезе самых разнообразных пяти-, шести- и семичленных N,O-гетероциклов, включая хорошо известные фармакофоры, такие как имидазолы, имидазолидины, пиразолы, пирролы, индолы, азаиндолы, изоиндолы, индолизины, оксазолидины, оксазолы, хинолины, дигидроизохинолины, кумарины, бензоазепины и бензодиазепины и тд. Однако, наиболее значительным потенциалом A^3 -конденсация обладает, как новая стратегия получения имидазоланнелированных гетероциклов. Так, с момента пионерской работы Геворкяна с сотр. 2010 года, посвященной синтезу имидазо[1,2-а]пиридинов тандемной A^3 -конденсацией/циклоизомеризацией ацетиленов с 2-аминопиридинами и альдегидами, были опубликованы десятки работ в этом направлении.

Основные усилия исследователей были сосредоточены на получении имидазо[1,2-а]пиридиновых структур из функционализированных 2-аминопиридинов. Интерес к этим

соединениям связан с широким спектром их биологической активности, включающим противовирусную, антипротозойную, антигерпесную, антиапоптотическую, анксиолитическую, противосудорожную и тд. Кроме того, имидазоланнелированные гетероциклы привлекают внимание химиков-исследователей из-за широкого распространения в красителях, лигандах для металлических катализаторов и электронных материалах. Изучение круга субстратов, вступающих в A^3 -конденсацию с образованием аннелированных производных имидазола, показало, что она носит общий характер для терминальных ацетиленов и альдегидов алифатического и ароматического рядов, при этом наиболее эффективным является смешанный катализ с использованием солей меди (I,II) в инертных условиях.

В тоже время, попытки распространить A^3 -конденсацию на другие гетероамины с амидиновым фрагментом и ацетилены с функциональными заместителями, как и проведение её в воздушной атмосфере сопровождались значительным снижением выходов продуктов. Кроме того, этот тандемный вариант A^3 -конденсации/циклоизомеризации ранее не использовался для модификации природных соединений. В связи с этим, актуальными направлениями в рамках реализации синтетического потенциала стратегии A^3 -конденсации в синтезе имидазоланнелированных гетероциклов является проведение трёхкомпонентной конденсации гетероциклических аминов с функционализированными ацетиленами в аэробных условиях, а также вовлечение в неё субстратов природного происхождения.

Цели работы. (1) Разработка эффективных в атмосфере воздуха методик трёхкомпонентной гетероциклизации гетероциклических аминов, содержащих амидиновый фрагмент, с ацетиленами и альдегидами в имидазоланнелированные гетероциклы. (2) Вовлечение в A^3 -конденсацию новых классов гетероциклических аминов, в первую очередь 2-аминотиазолов и родственных им серосодержащих гетероциклов. (3) Получение новых веществ с заданной биологической активностью путём модификации природных соединений имидазо[1,2-а]пиридиновыми остатками с использованием A^3 -конденсации.

Научная новизна работы. В настоящей работе впервые систематически исследована возможность проведения Cu(I,II)-катализируемой трёхкомпонентной гетероциклизации 2-аминопиридинов с альдегидами и ацетиленами в инертной атмосфере и в присутствии кислорода воздуха.

Показано, что каталитические количества $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ в атмосфере воздуха могут обеспечить протекание гетероциклизации производных пропиоловой кислоты с 2-

аминопиридинами и ароматическими альдегидами в имидазо[1,2-а]пиридины с количественными выходами. Дополнительно был разработан Cu(I)-промотируемый вариант гетероциклизации 2-аминопиридинов с альдегидами и производными пропиоловой кислоты в имидазо[1,2-а]пиридины основанный на применении эквивалентных количеств CuCl.

Разработан новый общий метод синтеза имидазо[2.1-b]тиазолов, имидазо[2.1-b]бензотиазолов и имидазо[2,1-b]-[1,3,4]тиадиазолов на основе Cu(I)/Cu(II)-сокатализируемой гетероциклизации 2-аминотиазолов с альдегидами и ацетиленами. Установлены закономерности протекания этого процесса в зависимости от температурного режима, растворителя и используемого катализатора.

Впервые получена серия имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов эстранового и андростанового рядов и проведена оценка их антипролиферативной активности в отношении клеток рака молочной и предстательной желез.

Получена серия новых противонематодных препаратов на основе макроциклических лактонов – авермектинов, модифицированных по 5'-ОН группе имидазо[1,2-а]пиридиновым фрагментом через линкеры варьiruемой длины и жесткости.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что разработанные удобные методы синтеза значительно расширяют круг получаемых по реакции A³-конденсации имидазоланнелированных гетероциклов. В ходе работы найдены новые каталитические системы на основе солей меди, позволяющие повысить выход и селективность реакций A³-конденсации аминов, содержащих амидиновый фрагмент, с ацетиленами и альдегидами. Перспективность разработанных методов синтеза имидазо[1,2-а]пиридинов была продемонстрирована получением двух лекарственных препаратов имидазопиридинового ряда: золпидема (снотворное средство) и алпидема (анксиолитическое средство). Синтезированные имидазо[1,2-а]пиридиновые производные стероидов, полученные A³-конденсацией из 17 α -этинилстероидов, проявили себя как высокоэффективные антипролиферативные агенты, ингибирующие рост клеток гормонально-зависимого рака груди на субмикромольном уровне. Разработаны гибридные соединения на основе авермектинов и имидазопиридина, обладающие выраженной противонематодной активностью.

Личный вклад автора состоял в систематизации литературных данных, проведении синтезов, анализе составов реакционных смесей и строения продуктов реакций (по данным спектров ЯМР, ИК и МАСС), интерпретации экспериментальных данных,

подготовке материалов к публикации и представлении полученных результатов на конференциях.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и ИК-спектроскопии. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Основные результаты работы были представлены на российских и международных конференциях и конгрессах: XXII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов-2015" (Россия, Москва, 2015), ICHAC-XI, International Conference on Heteroatom Chemistry (France, Caen, 2015), IV Всероссийской конференции по органической химии (Россия, Москва, 2015), II Зимней конференции молодых ученых по органической химии "WSOC-2016" (Россия, Красновидово, 2016), VIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов-2016" (Россия, Москва, 2016), I Всероссийской молодежной школы-конференции "Успехи синтеза и комплексообразования" (Россия, Москва, 2016), 27th International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur „From fundamental research to application“ (Germany, Jena, 2016), Ежегодной конференции-конкурса научно-исследовательских работ молодых ученых и специалистов "Элементоорганические соединения, полимеры, органическая химия, теоретическая и физико-химические методы исследования строения веществ" (Россия, Москва, 2016), II Всероссийской Конференции по молекулярной онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Россия, Москва, 2016), III Зимней конференции молодых ученых по органической химии "Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней" (Россия, Красновидово, 2017).

Публикации по теме работы. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 10 тезисов докладов российских и международных конференций.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, посвященного A^3 -конденсации и её применению в синтезе N,O-гетероциклов, обсуждения

результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Материал диссертации изложен на 166 страницах машинописного текста, включает 17 таблиц, 5 рисунков и 84 схем. Библиография насчитывает 184 ссылок.

Благодарности. Глубокую благодарность и признательность автор выражает соруководителю данной диссертационной работы к.х.н. Волковой Юлие Алексеевне за совместно выполненные исследования, ценные научные замечания, предоставленные рекомендации и всестороннюю поддержку, к.х.н. Колотыркиной Наталье Георгиевне за регистрацию масс-спектров высокого разрешения (HRMS), Дмитренко Андрею Сергеевичу за регистрацию спектров ЯМР и Борисовой Ирине Александровне за регистрацию ИК спектров.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 15-16-00019.

II. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

A³-КОНДЕНСАЦИЯ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

II.1. Общая информация по A³-конденсации: история возникновения, механизм реакции и эффективные каталитические системы

A³-конденсация — реакция между альдегидами, терминальными ацетиленами и аминами протекающая в присутствии каталитических количеств солей π -металлов с образованием пропаргиламинов (Схема 1). Термин был введен в 2002 году группой профессора Ли [1-7], однако фактически A³-конденсация представляет собой реакцию Манниха, в которой в качестве СН-кислотной компоненты используются ацетилены.

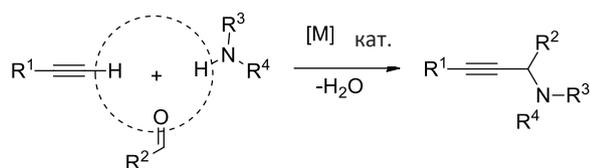


Схема 1. Общая схема A³-конденсации.

Механизм A³-конденсации слабо изучен, однако все исследователи сходятся на том, что ключевая стадия включает C-H активацию ацетилена катализатором за счет образования ацетиленида металла. Поскольку имеющиеся в реакционной смеси слабые основания (исходный амин, конечный пропаргиламин и т. д.) не способны депротонировать терминальный алкин, предполагают, что образованию ацетиленида предшествует образование комплекса π -металл-ацетилен, в котором отщепление протона облегчено. Ацетиленид металла реагирует с имином генерируемым *in situ* или ионом иминия, что приводит к образованию пропаргиламина и высвобождению катализатора в ходе восстановительного элиминирования (схема 2).

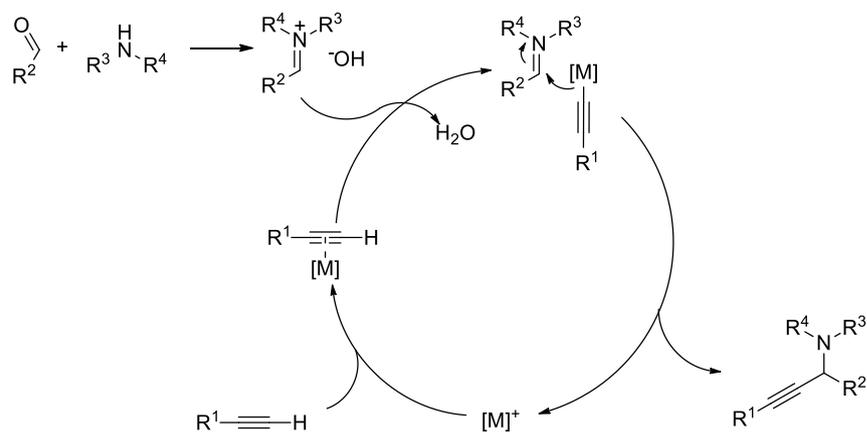


Схема 2. Предполагаемый механизм A^3 -конденсации.

Первый пример такого процесса - медь-катализируемая реакция Манниха терминального алкина, вторичного амина и формальдегида (схема 3), был описан еще в середине 20-го века [1, 2].

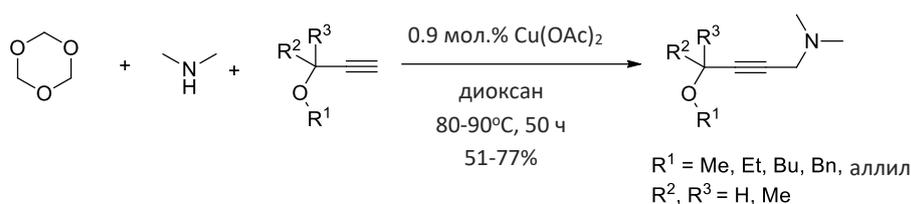


Схема 3. $Cu(OAc)_2$ -катализируемая реакция Манниха, приводящая к пропаргиламинам.

Однако развитие реакция получила лишь с конца 90-х после того как в ряде работ, выполненных в группах Ли, Дакс и Риверо, было показано, что A^3 -конденсация позволяет получать вторичные и третичные пропаргиламины хемоселективно в мягких условиях. В 1998 году Дакс с сотр. показал, что трёхкомпонентное сочетание альдегида, алкина и вторичного амина промотируемое эквивалентным количеством $CuCl$ является эффективным способом функционализации полимерной подложки пропаргиламиновыми остатками (схема 4) [3].

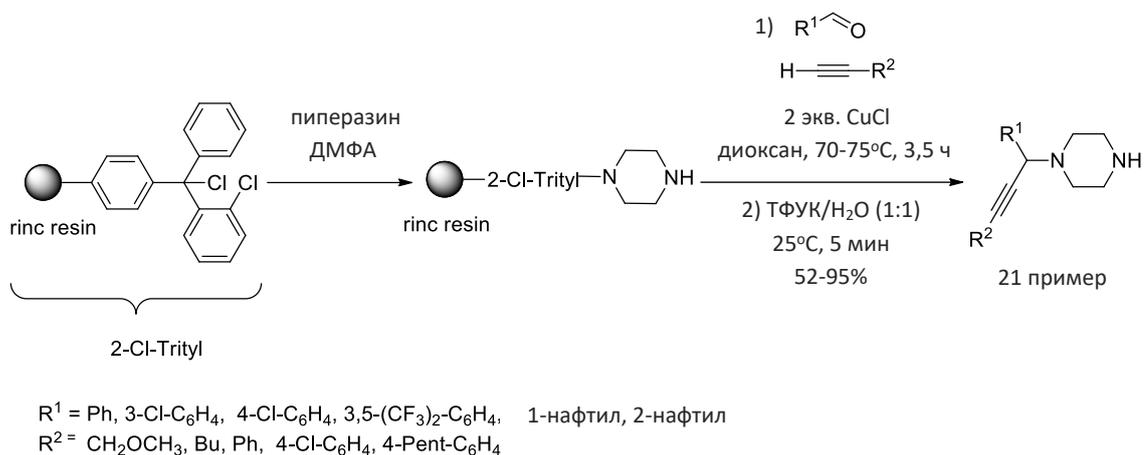


Схема 4. Твердофазный вариант A^3 -конденсации в синтезе пропаргиламинов.

Независимо, в том же году Дяткин и Риверо описали конденсацию ароматических ацетиленов на полимерной подложке с функционализированными ароматическими альдегидами и вторичными аминами, протекающую с образованием пропаргиламинов в присутствии каталитического количества (10 мол.%) CuCl (схема 5) [4].

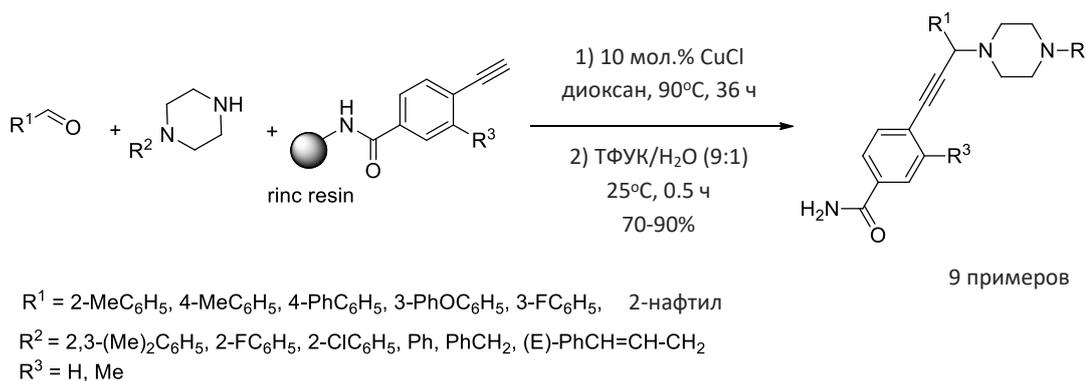
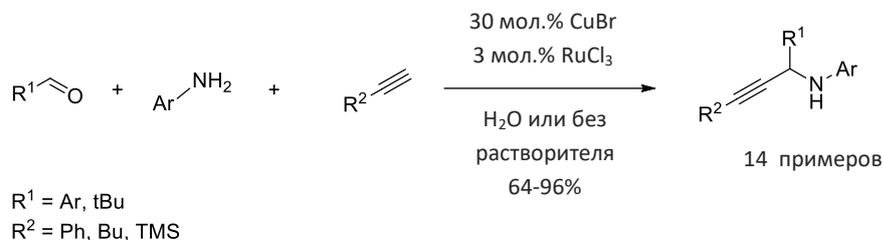
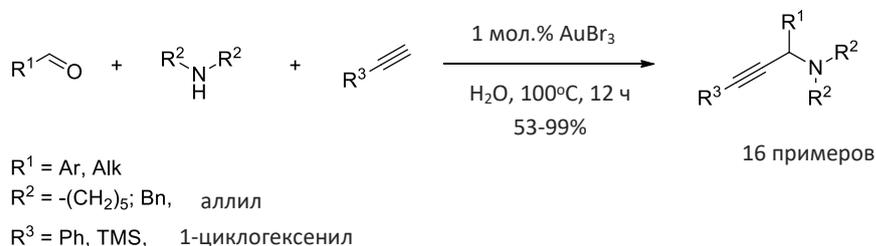


Схема 5. A^3 -конденсация с арилацетиленами на полимерной подложке.

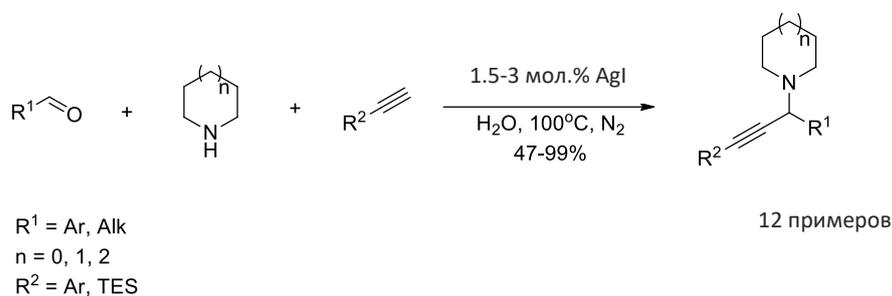
В начале 2000-х годов в группе Ли [5-7] было показано, что и без полимерной подложки альдегиды и ацетилены, как ароматического, так и алифатического рядов способны вступать в реакцию A^3 -конденсации. Реакции гладко протекали в воде или даже в отсутствии растворителя. Первичные ароматические амины вступали в конденсацию при использовании каталитической системы CuBr-RuCl₃, а вторичные амины в присутствии AuBr₃ и AgI (схема 6).



CuBr-RuCl₃ – сокатализируемая A³-конденсация в синтезе вторичных пропаргиламинов



AuBr₃-катализируемая A³-конденсация в синтезе третичных пропаргиламинов



AgI – катализируемая A³-конденсация в синтезе третичных пропаргиламинов

Схема 6. Пионерские работы группы Ли в области A³-конденсации.

В последующее десятилетие основные усилия химиков-органиков были сфокусированы на поиске новых эффективных для этого процесса каталитических систем. В результате было показано, что широкий набор катализаторов на основе переходных металлов, таких как Cu(0, I, II) [8-30], Ag(0, I) [7, 31-36], Au(I, III) [37-44], Zn(II) [45-48], Fe(III) [49], In(III) [50], Ni(II) [51], Hg(I) [52], Ru(III) [53], Co(II) [54] может быть использован для активации C-H связи терминальных ацетиленов в A³-конденсации. В том числе были предложены и эффективные регенерируемые гетерогенные каталитические системы. При этом соли Cu(I)/Cu(II), Ag(I) и Au(I)/Au(III) получили наибольшее распространение и на настоящий момент являются наиболее подробно изученными. A³-конденсация была реализована в энантиоселективном варианте за счет применения металло-комплексного катализа с хиральными лигандами [55-59]. Кроме того было проведено систематическое изучение A³-сочетания в условиях микроволновой активации [60, 61].

A^3 -конденсация в настоящее время рассматривается как одна из основополагающих реакций современной органической химии. Такие свойства как атомэкономичность (единственным побочным продуктом реакции является вода), универсальность, хемоселективность и высокие выходы продуктов сделали ее идеальным инструментом во многих областях науки, прежде всего в химии полимеров, а также фармакологии, где она нашла применение для синтеза библиотек соединений в рамках стратегии высокопроизводительного скрининга при поиске новых лекарственных соединений [62-69].

Современные тенденции в области A^3 -конденсации выходят далеко за границы целевого синтеза пропаргиламинов и связаны с рассмотрением последних в качестве синтетических предшественников самых разнообразных органических соединений линейного и циклического строения. Наличие нескольких реакционных центров (рисунок 1) в пропаргиламинах открывает путь для использования A^3 -конденсации в тандемных трансформациях.

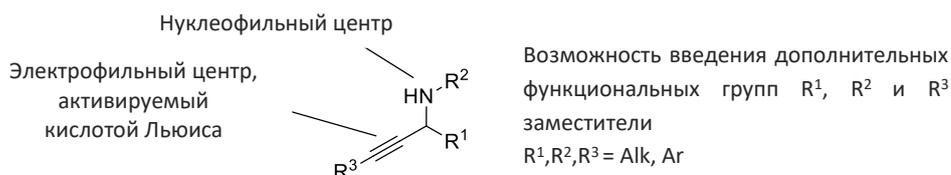


Рисунок 1. Реакционные центры пропаргиламинов в A^3 -конденсации.

В первую очередь, это касается тандемных реакций, включающих гетероциклизации генерируемых *in situ* функционализированных пропаргиламинов с образованием 5-ти и 6-ти членных N,O-гетероциклов [12, 71-144]. Однако, систематизация этих работ ранее не проводилась. В связи с чем, в данном обзоре нами предпринята попытка обобщить и проанализировать применение A^3 -конденсации в синтезе гетероциклических соединений.

II.2. Синтез пятичленных N,O-гетероциклов

II.2.1. Синтез имидазолов и имидазолидинов

Пропаргиламины, полученные в результате Cu-катализируемой A^3 -конденсации, нашли широкое применение в качестве предшественников в синтезе производных имидазола (схема 7). В 2009 году Жиль и Лупер разработали эффективный синтез полизамещенных 2-диалкиламиноимидазолов на основе цианирования по фон Брауну третичных пропаргиламинов с последующим $La(OTf)_3$ -опосредованным гидроаминированием/изомеризацией промежуточных пропаргилцианамидов.[70] Границы применимости этого метода были позднее расширены за счет использования в качестве активных нуклеофилов тиолов и спиртов, что позволило получить 2-тио- и 2-оксоимидазолы, соответственно [71].

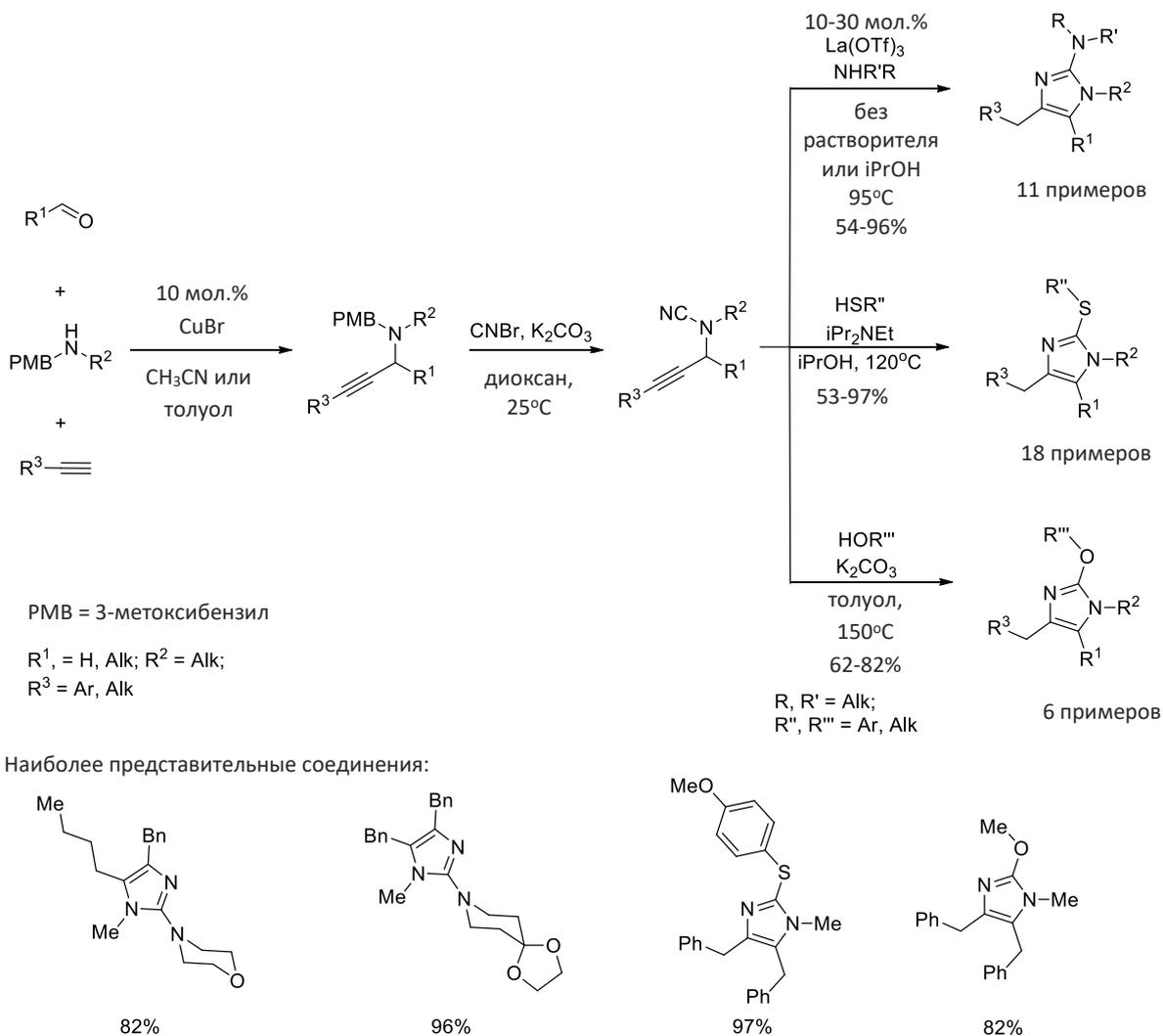
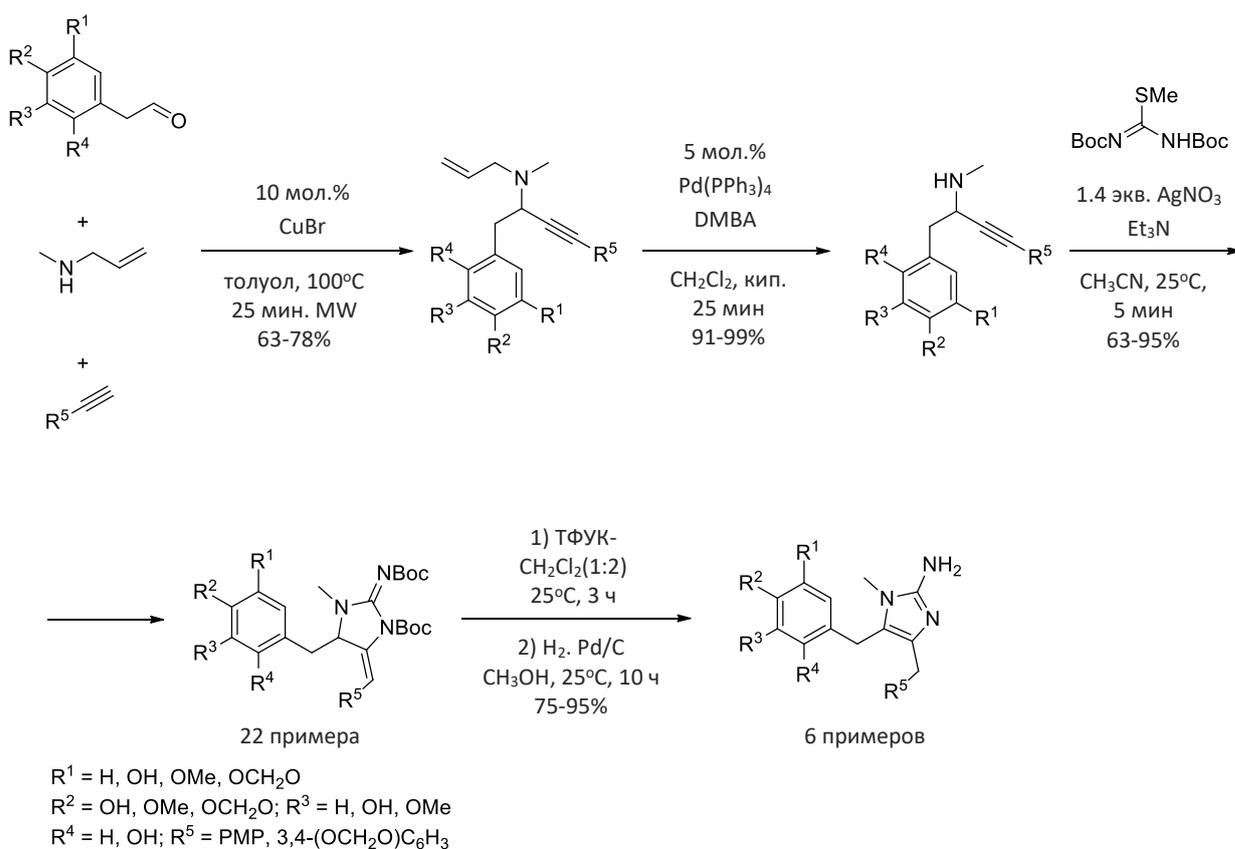


Схема 7. CuBr-катализируемая A^3 -конденсация - ключевая стадия синтеза производных имидазола.

В 2010 году в группе Ван дер Эйкена был предложен альтернативный метод сборки имидазольного кольца с использованием реакции A^3 -конденсации (схема 8) [72]. Третичные N-метилаллилпропаргиламины в две стадии были превращены в 2-аминоимидазольные алкалоиды семейства намина. Палладий(0)-катализируемое деаллилирование в присутствии 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (DMBA) с последующими Ag(I)-катализируемой гетероциклизацией с тиомочевинной и снятием защитных групп Boc и Bn, обеспечивало целевые намины А, С, Е, F, G и лейцетамин А с высокими выходами.



Наиболее представительные соединения:

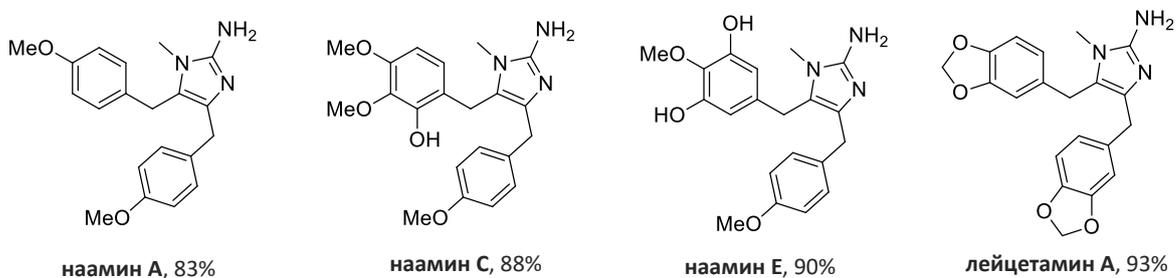


Схема 8. CuI-катализируемая A^3 -конденсация в синтезе алкалоидов семейства намина.

Ванг и Лу разработали эффективный и простой *one-pot* метод синтеза тетразамещенных имидазолов из пропаргиламинов, N-сульфонилазидов и терминальных алкинов с использованием CuI и Cs₂CO₃ (схема 9) [73]. Гетероциклизация носит общий характер для ароматических и алифатических аминов, однако для последних выходы продуктов значительно выше. Снижение выходов продуктов было показано для производных фенилацетилена, содержащих электронно-донорные заместители. Авторы предполагают, что ключевыми стадиями гетероциклизации являются пропаргилам-алленовая перегруппировка, генерируемого *in situ* N-сульфонилкетенимина, и последующая внутримолекулярная 6π-ECR циклизация, завершающаяся, сульфонил-1,3-сдвигом (схема 9).

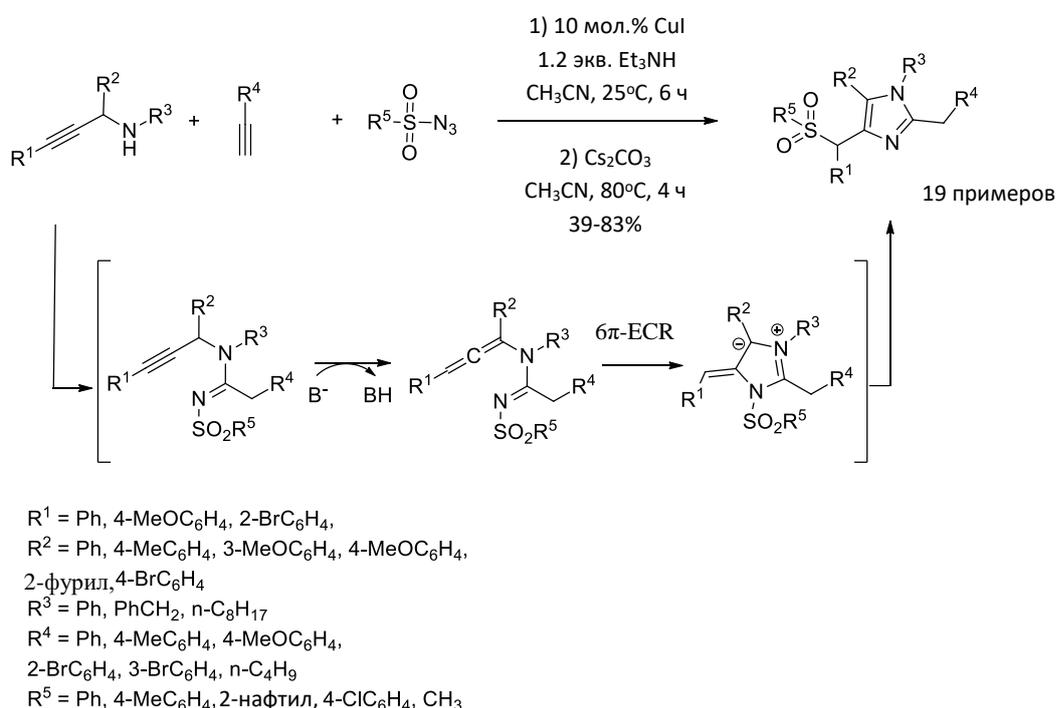


Схема 9. *One-pot* метод синтеза тетразамещенных имидазолов.

Лавилла с сотр. [74] предложили метод синтеза тетразамещенных имидазолиевых солей основанный на двухстадийной последовательности, включающей 1) A³-конденсацию первичных аминов, альдегидов и терминальных алкинов в условиях смешанного Cu(I)/Ru(III) катализа, приводящую к пропаргиламинам, 2) обработку последних изоцианидами в присутствии кислотных катализаторов (схема 10). Метод позволяет получать широкий спектр продуктов. Его ограничения связаны с низкими выходами для алифатических аминов.

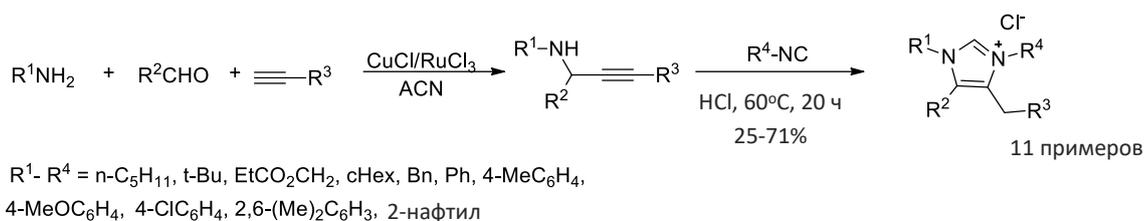


Схема 10. Синтез тетразамещенных имидазолиевых солей.

В 2014 г. группа Ли описала [75] интересный *one-pot* метод синтеза функционализированных имидазолидинов посредством медь (I)-катализируемого домино трехкомпонентного сочетания терминальных алкинов с двумя молекулами иминов, генерируемых из формальдегида и первичных аминов (схема 11). Разработанная стратегия обеспечивает простой и атом-экономичный путь получения имидазолидинов с выходами до 98%. В реакцию гладко вступают различные имины алифатического и ароматического рядов. Ограничения метода связаны с низкой реакционной способностью в предложенных условиях фенилацетилена и триметилсилилацетилена.

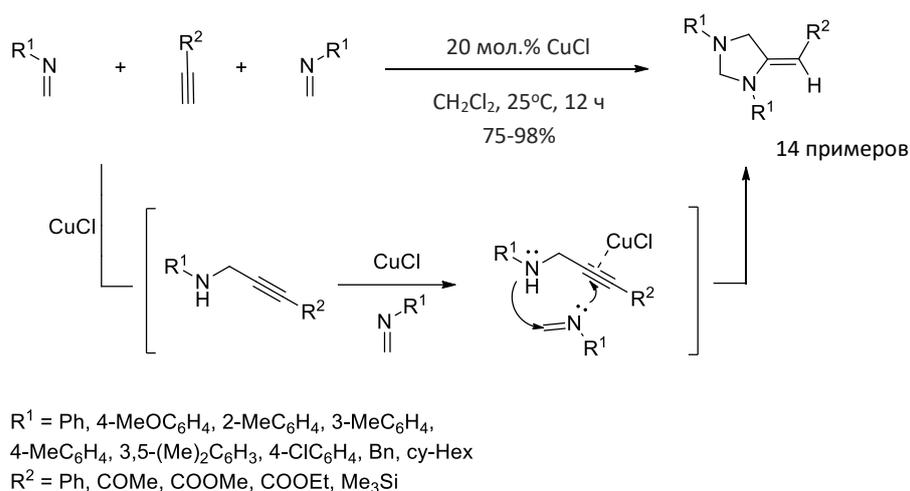


Схема 11. Синтез имидазолидинов.

II.2.2. Синтез пиразолов и пирролов

Использование в A^3 -конденсации в качестве аминовой компоненты органических гидразинов оказалось эффективным для получения пиразолов (схема 12). Пан с сотр. [76] показал, что конденсация ароматических гидразидов с алкенами и ароматическими ацетиленами в присутствии 20 мол.% TsOH приводит к тризамещенным пиразолам с выходами от умеренных до хороших.

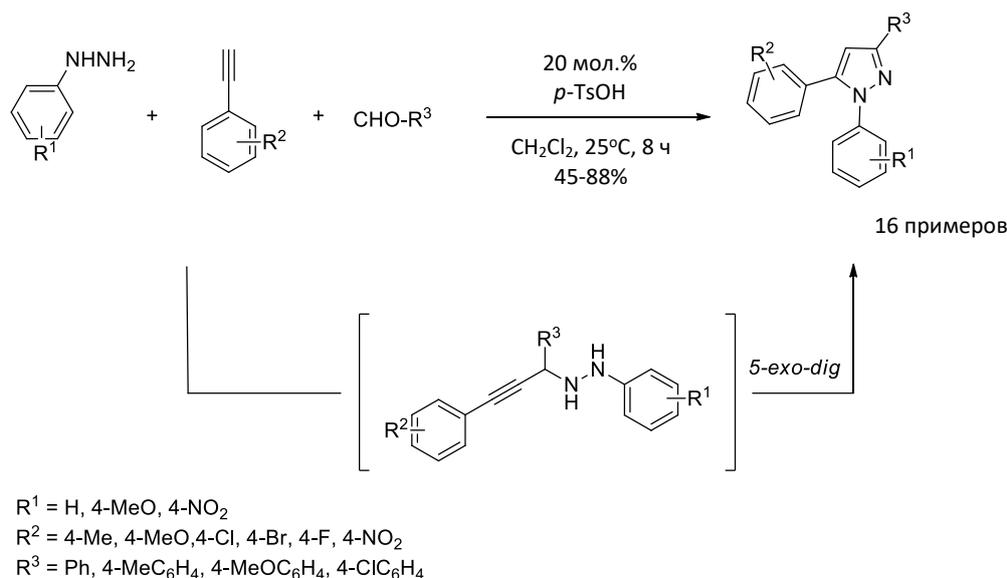


Схема 12. Синтез тризамещенных пиразолов.

Конденсация имида, предварительно полученного из альдегида и амина, с метиловым эфиром пропиоловой кислоты и карбокси-замещенными ацетиленами легла в основу эффективный метод синтеза пирролов (схема 13), разработанного в группе Хонгфея [77]. Гетероциклизация протекает в условиях смешанного катализа солями CuCl и FeCl_3 . Авторы предполагают, что генерирование промежуточного пропаргиламина происходит под действие CuCl , в то время как FeCl_3 обеспечивает аза-присоединения по Михаэлю к молекуле ацетилена. Метод удобен в исполнении, основан на коммерческих реагентах и позволяет получать синтетически-труднодоступные поликарбоксилированные пирролы.

II.2.3. Синтез индолов и азаиндолов

Эффективный подход к синтезу индолов через Cu(I)-катализируемую тандемную реакцию A³-сочетания/циклоизомеризацию N-тозил-2-этиниланилинов с вторичными аминами и альдегидами был разработан Фуджи и сотр. [79, 80] (схема 15). Разработанная методика оказалась универсальной в отношении различных нуклеофильных заместителей, обеспечивающих внутримолекулярную циклизацию пропаргиламинового интермедиата. Так бензо[1,2]тиазины и индены могут быть получены из сульфонамидов и малонатов, соответственно.

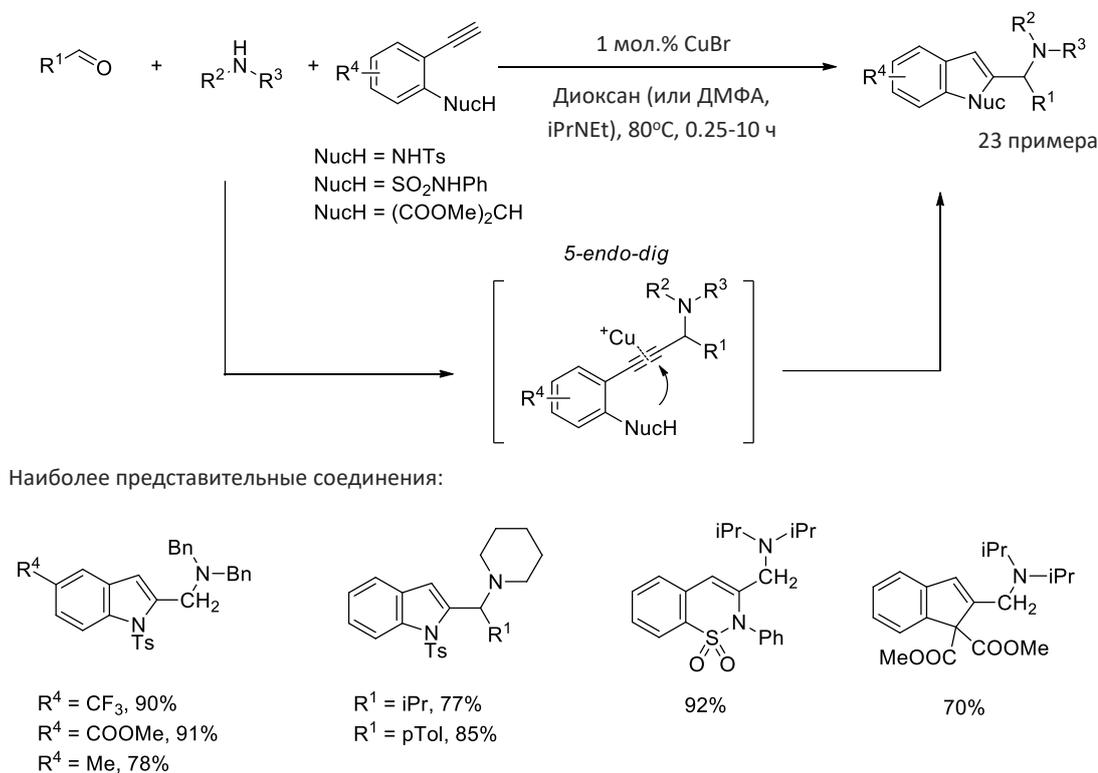


Схема 15. Синтез (2-аминометил)индолов и родственных структур через CuBr-катализируемую тандемную A³-конденсацию/циклоизомеризацию.

В рамках развития этого метода в 2010 году Геворгян с сотр. [81] реализовали синтез 3-аминоиндолов из N-тозил-2-аминобензальдегидов, вторичных аминов и терминальных алкинов в условиях Cu(I)/Cu(II) смешанного катализа (схема 16). Реакция протекает через A³-конденсацию/циклоизомеризацию с образованием 3-аминоиндолинов. Окислительная изомеризация последних в индолы протекает в присутствии сильного основания Cs₂CO₃. Кроме того, обработка некоторых N-тозилиндолинов металлическим Mg на

ультразвуковой бане вызывала одновременное N-детоцилирование и изомеризацию в индолы.

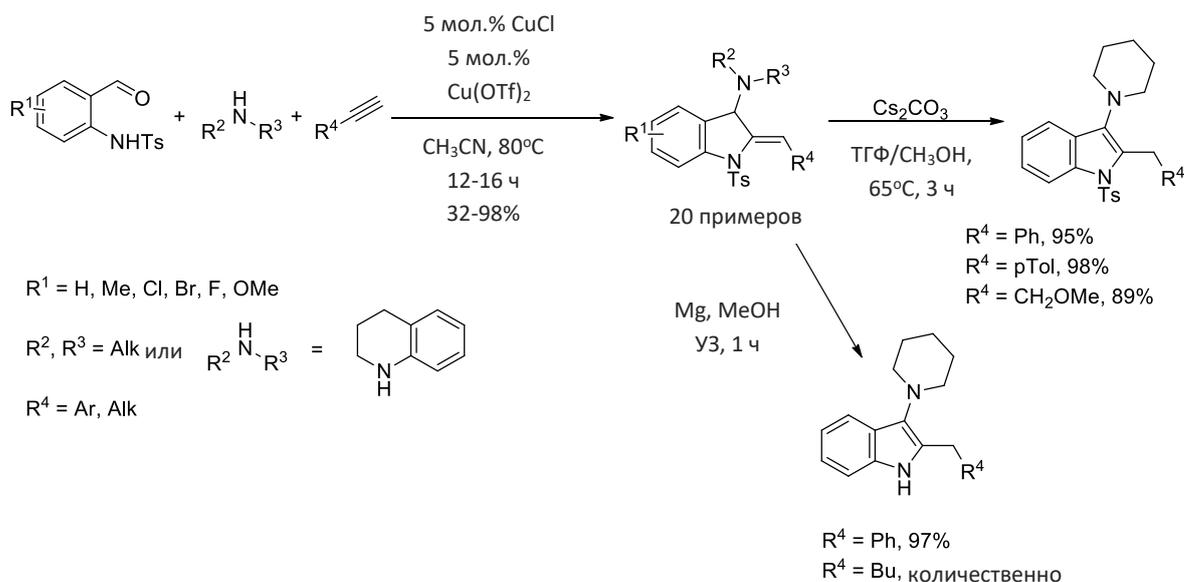


Схема 16. Синтез 3-аминоиндолинов через CuCl/Cu(OTf)_2 -сокатализируемую тандемную A^3 -конденсацию/циклоизомеризацию.

По аналогии группа Охны разработала метод синтеза производных азаиндолов [82] посредством Cu(I) -катализируемой домино конденсации N-замещенных-3-этинил-4-аминопиридинов со вторичными аминами и альдегидами (схема 17). Выходы продуктов варьировались в диапазоне от 30 до 85%.

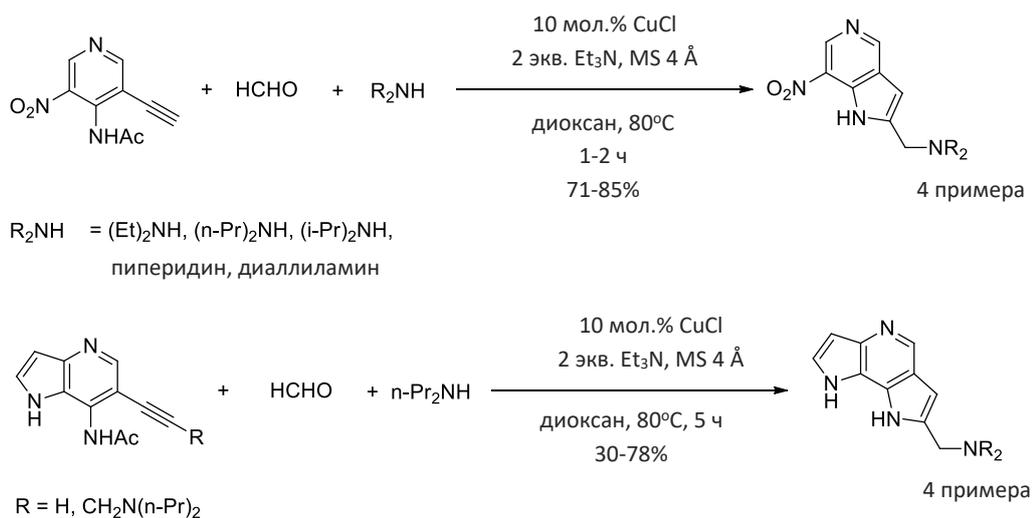


Схема 17. Синтез азаиндолов.

II.2.4. Синтез изоиндолов, изоиндолинов и изоиндолинонов

Синтез тетразамещенных изоиндолинов из формальдегида, анилинов и фенилацетилен (схема 18) был описан Бонфилдом и Ли [83]. Гетероциклизация протекает при использовании двукратного избытка формальдегида и трехкратного избытка фенилацетилен в присутствии солей Cu(I)/Ru(II) в каталитических количествах. Предполагается, что псевдо-шестикомпонентная циклизация включает две последовательные A³-конденсации, за которыми следует [2+2+2]-циклоприсоединение. Выходы продуктов варьировались от умеренных до хороших.

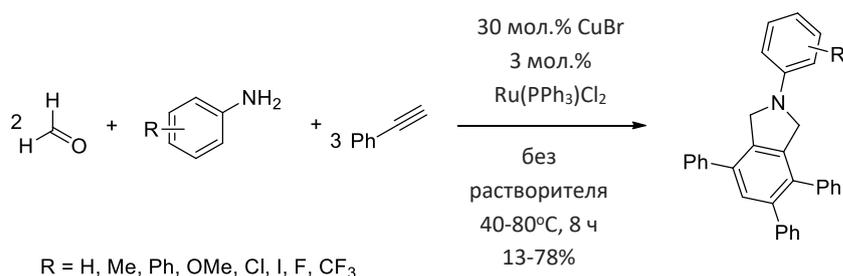
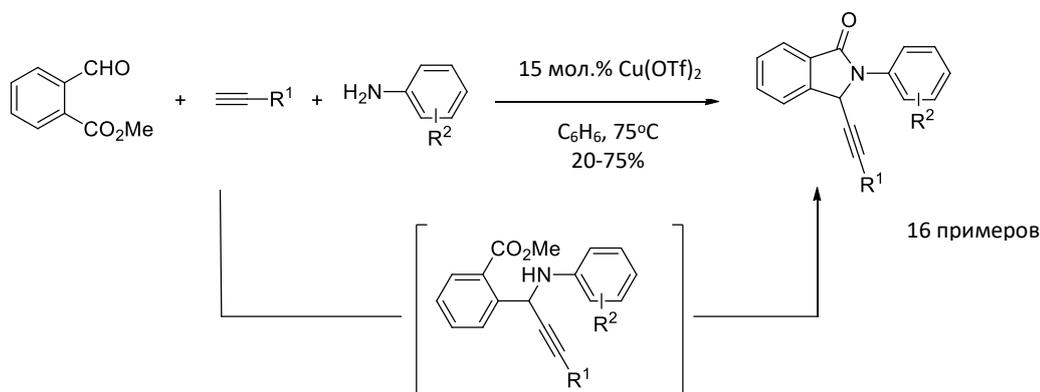


Схема 18. Синтез изоиндолинов.

Трёхкомпонентный синтез изоиндолинонов (схема 19) основанный на A³-конденсации был предложен Ли и сотр. [84] в 2012 году. Используя метил-2-формилбензоат в качестве функционализированной альдегидной компоненты, удалось направить гетероциклизацию с анилинами и терминальными алкинами в сторону образования этинилизиндолинонов. Реакция протекает в присутствии Cu(OTf)₂ катализатора, обеспечивая продукты с выходами 20-75%.



R¹ = Bu, hexyl, octyl, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 4-FC₆H₄

R² = H, o-OMe, p-OMe, p-SMe, 3,5-Me₂, 2,3-(OMe)₂, 3,4-(OMe)₂, 4,5-(OMe)₂, 3,4,5-(OMe)₃, 5-Br, 5-Ph, 5-NO₂, 5-CN

Схема 19. Синтез этинилизиндолинонов.

Энантиселективный вариант этой гетероциклизации был разработан в 2014 г в группе Сингха [85]. Использование в качестве катализатора хирального CuI-рубоx-diPh позволило получать этинилизиндолиноны с 99% ee и выходами от 39 до 97% (схема 20). Оценка границы применимости метода показала, что он носит общий характер для ароматических и алифатических ацетиленов, а также метил 2-формилбензоатов, замещенных электронно-донорными и электронно-акцепторными остатками.

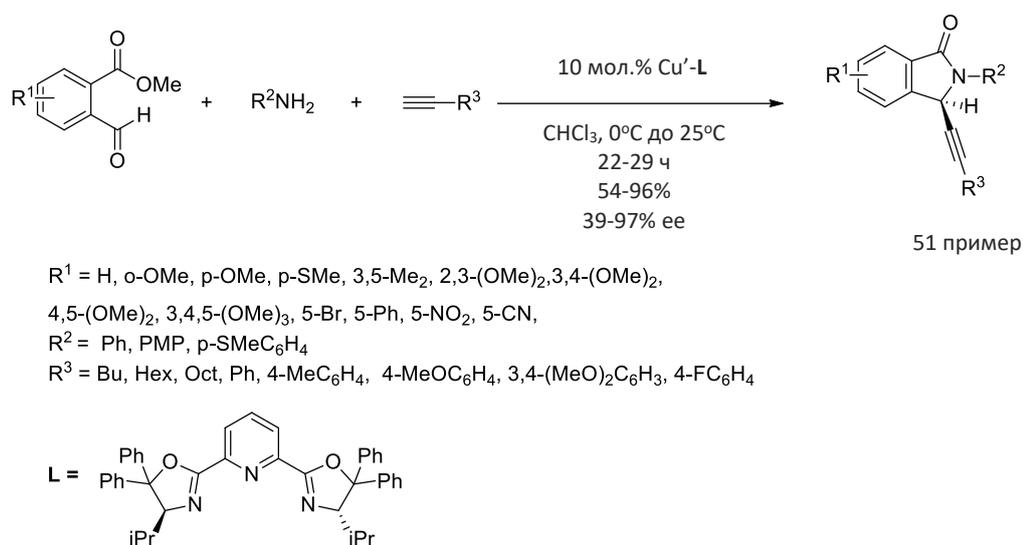


Схема 20. Энантиселективный синтез этинилизиндолинонов

Хуанг и Као разработали метод получения замещенных тетрагидро-1H-изоиндолонов [86], основанный на гетероциклизации замещенных винилацетиленов с имидами и α,β -ненасыщенными хлорангидами (схема 21). Двухстадийная последовательность включающая обработку 10 мол.% CuI и DBU в ацетонитриле при комнатной температуре оказалась эффективной для получения тетрагидро-1H-изоиндолонов с тремя стереогенными центрами с выходами 41-92% и высокой диастереоселективностью. Авторы предполагают, что реакция протекает через последовательные медь(I)-катализируемую A^3 -конденсацию, пропаргил-алленовую перегруппировку и внутримолекулярную [4+2]-циклизацию.

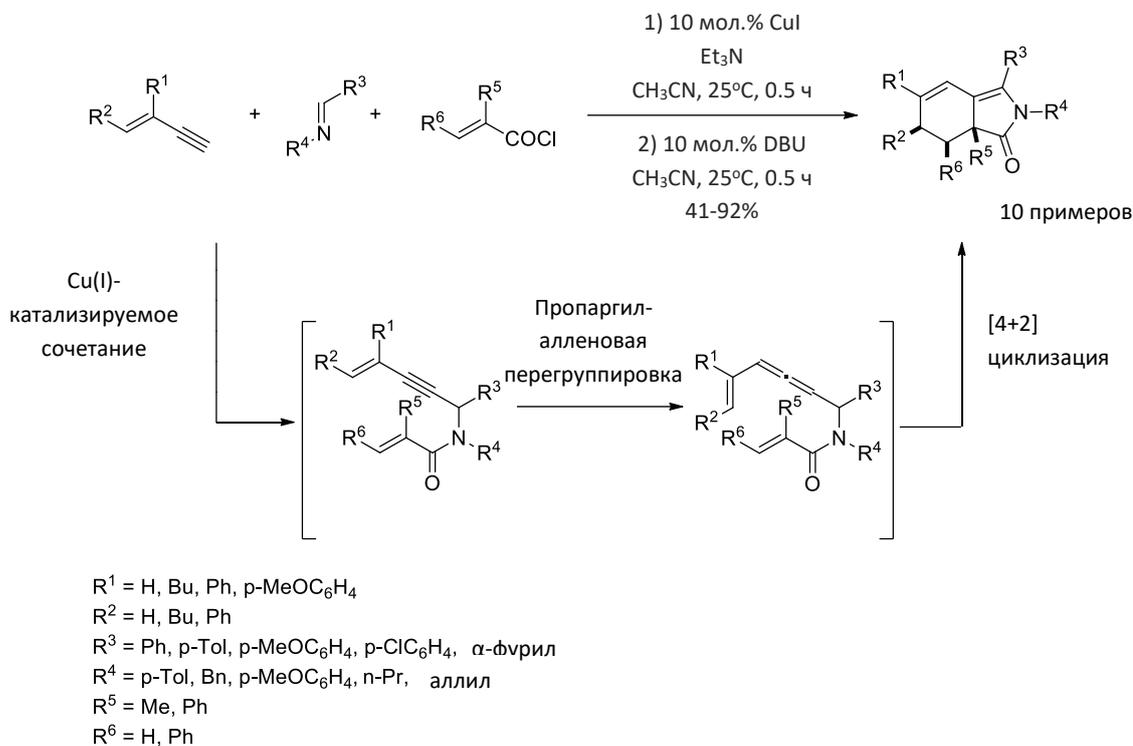
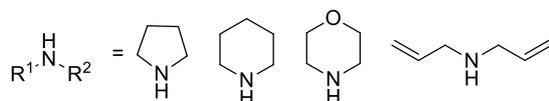
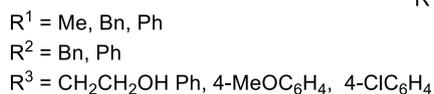
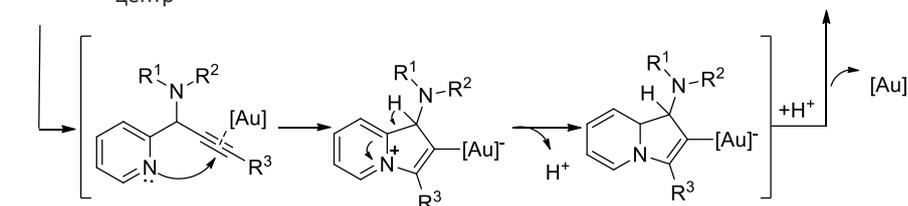
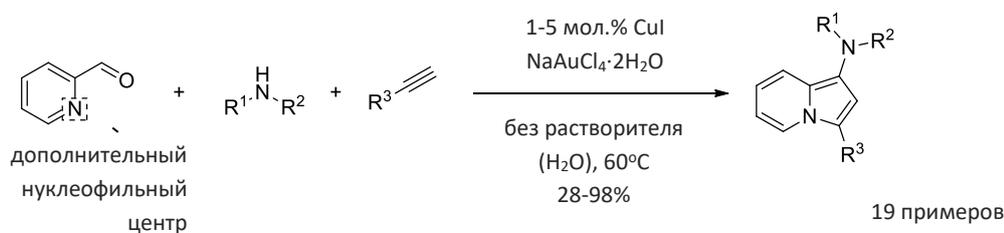


Схема 21. Синтез тетрагидро-1H-изоиндолов

II.2.5. Синтез индолизинов

Впервые синтез индолизинов по реакции A³-конденсации был описан в 2007 году Ян и Лю [87]. Au(III)-катализируемый вариант тандемной A³-конденсации/циклоизомеризации пиридин-2-карбоксальдегидов, вторичных аминов и алкинов в мягких условиях приводил к функционализированным аминокислотам с выходами 28-98% (схема 22). В этой реакции атом азота пиридин-2-карбоксальдегида выполняет роль дополнительного нуклеофильного реакционного центра, обеспечивая внутримолекулярную *5-endo-dig* циклизацию пропаргиламинового интермедиата. Примечательно, что применение хиральных эфиров N-бензиламино кислот, в качестве аминокислотной компоненты, обеспечивало соответствующие производные N-индолизин-α-аминокислот без потери энантиомерной чистоты (схема 22).



Наиболее представительные соединения:

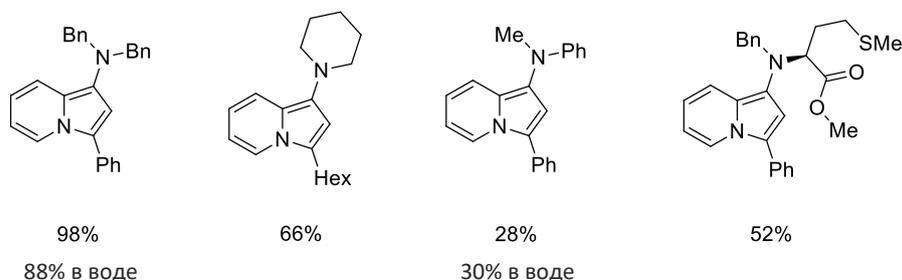


Схема 22. Синтез аминокиндолизинов посредством NaAuCl₄·2H₂O-катализируемой тандемной A³-конденсации/циклоизомеризации.

Кроме того, Батра с сотр.[88] показал, что полициклические соединения индолизинового ряда могут быть получены из пиридо[3,4-*b*]индол-1-карбальдегидов (схема 23). Реакцию катализирует хлорид меди (I) при нагревании в толуоле. Круг аминов и алкинов активных в гетероциклизации совпадает с ранее изученным в работе [87].

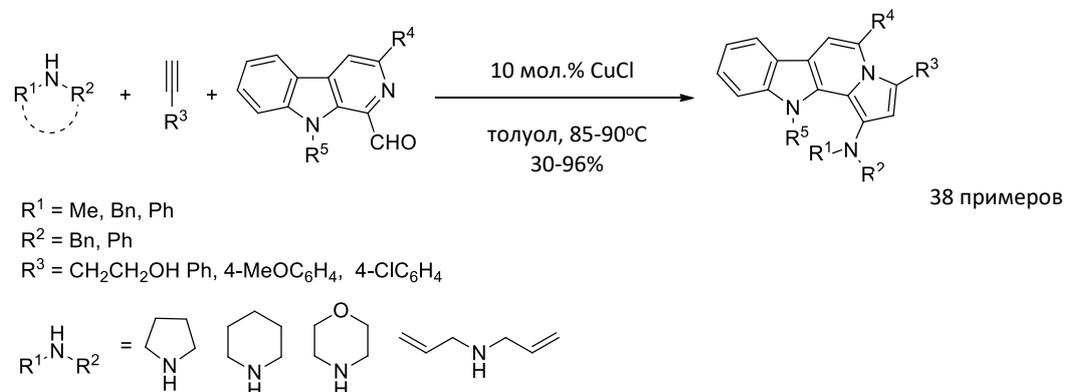


Схема 23. Синтез полициклических соединений на основе индолизина.

Основное развитие применения A^3 -конденсации в синтезе индолизинов было связано с поиском новых более экономически-выгодных каталитических систем. Так были предложены $AgBF_4$ /толуол [89], $Fe(acac)_3$ /ТВАОН [90] и CuI/PEG [91], обеспечивавшие получение замещенных индолизинов с высокими выходами в мягких условиях. Группа Ханджры [92] разработала легкий и удобный *one-pot* метод синтеза производных индолизинов основанный на использовании 10 моль% ZnI_2 в толуоле (схема 24). Индолизины были получены с выходами 67-92%. Авторы предполагают, что на первой стадии гетероциклизации происходит A^3 -конденсация пиридин-2-карбоксальдегида, вторичного амина и ацетилена, в результате чего образуется пропаргиламинный интермедиат. Координация ZnI_2 по тройной связи последнего приводит к его внутримолекулярной *5-endo-dig* циклизации с участием пиридинового атома азота. Финальное депротонирование/деметаллирование дает 2-аминоиндолизин.

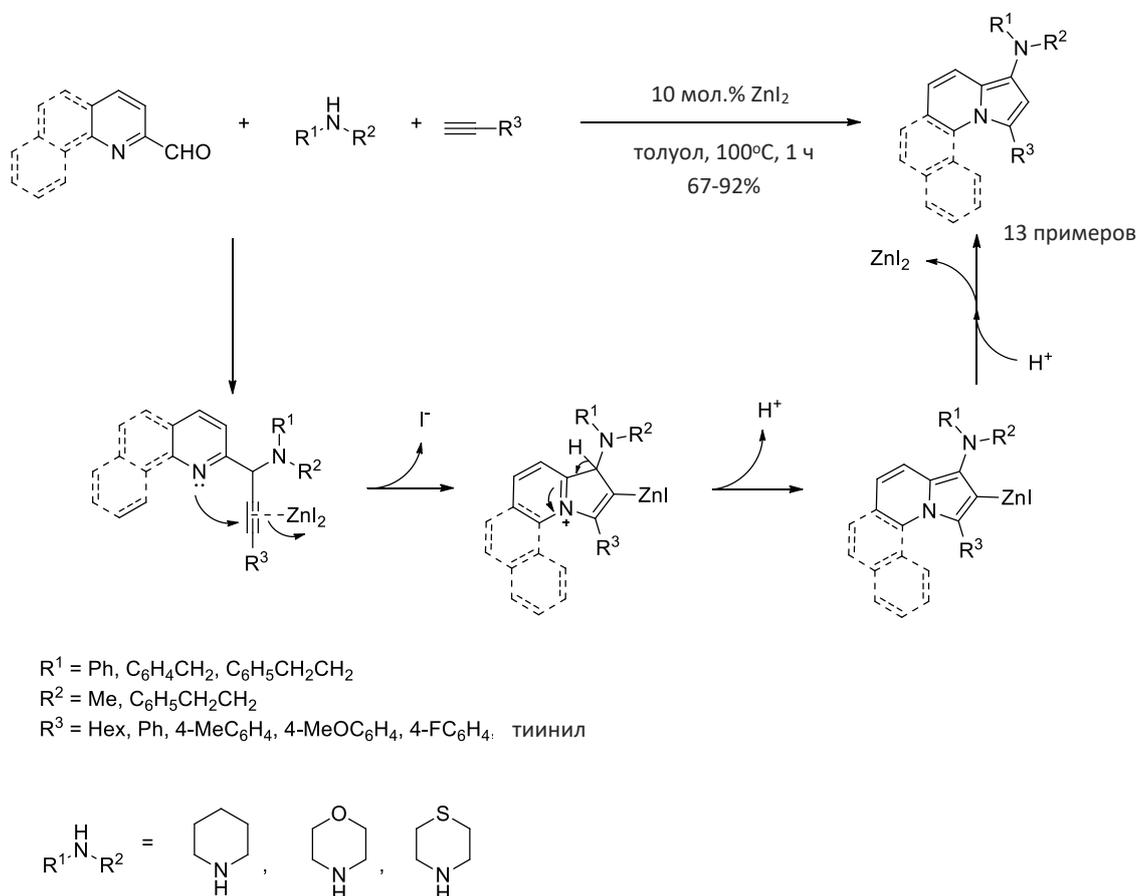


Схема 24. ZnI_2 -катализируемый синтез 2-аминоиндолизинов.

Алонсо с сотр. [93] предложили в качестве стабильного на воздухе и регенерируемого катализатора на основе меди $CuNPs/C$. Было показано, что наночастицы

меди, нанесенные на активированный уголь в дихлорметане обеспечивают синтез индолизинов из пиридин-2-карбальдегида, вторичных аминов и терминальных алкинов с выходами 42-93% (схема 25). Метод применим к различным функционализированным аминам и алкинам.

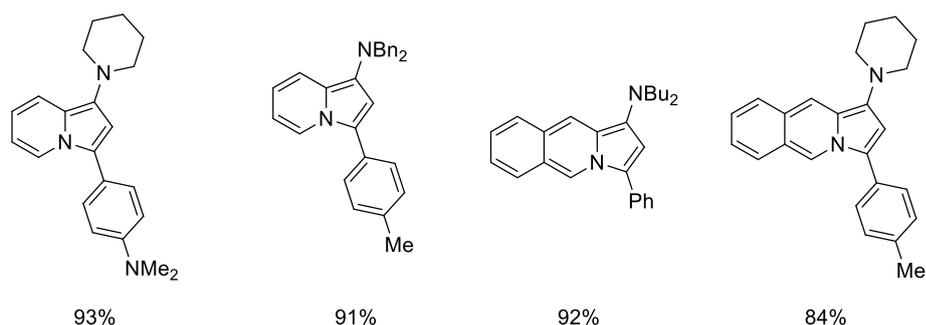
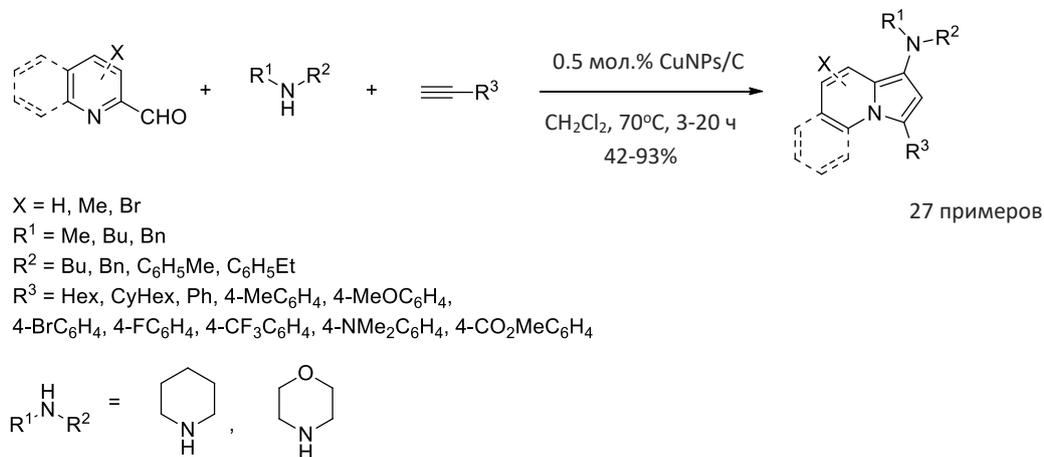


Схема 25. Трёхкомпонентный синтез 2-аминоиндолизинов катализируемый CuNPs/C.

Реакция предположительно протекает по механизму, представленному на схеме 26. Ключевыми стадиями образования индолизинов являются: 1) образование ацетиленида меди (I), 2) присоединение последнего к иону иминия генерируемого *in situ* из альдегида и вторичного амина, 3) [Cu]-промотируемая циклоизомеризацию пропаргиламина, включающая *5-endo-dig* циклизацию и ароматизацию; 4) высвобождение продукта в результате деметаллирования промежуточного индолизинида меди (схема 26).

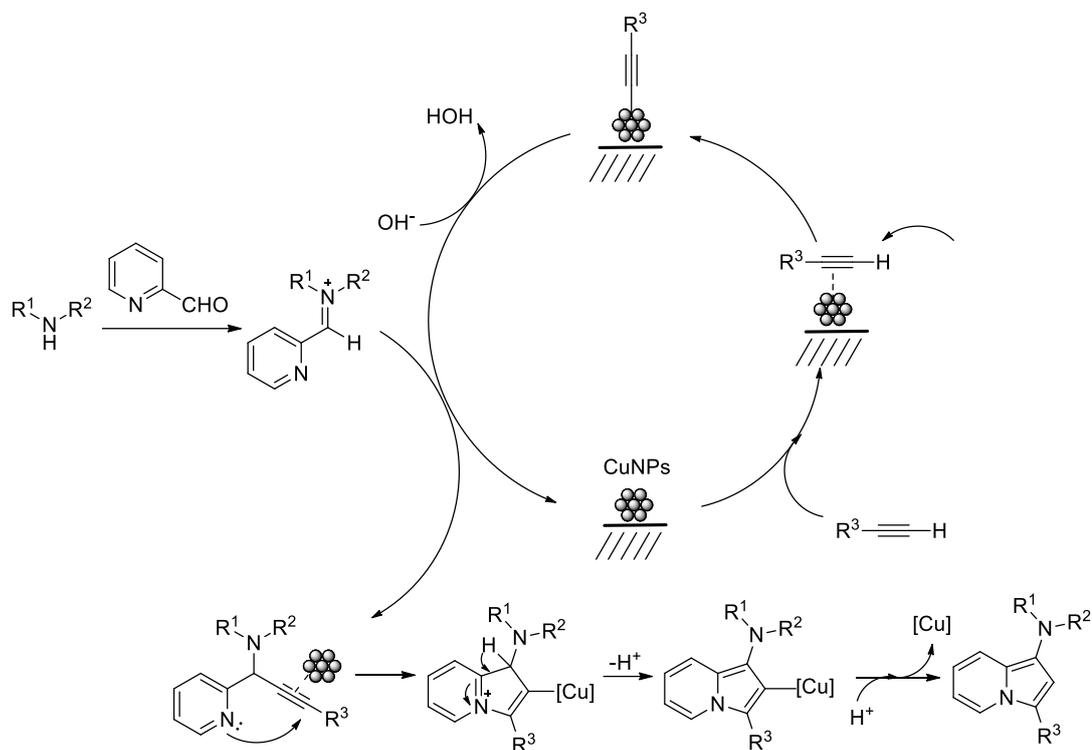


Схема 26. Предполагаемый механизм реакции для трехкомпонентного синтеза индолизинов катализируемый CuNPs/C.

Рават с коллегами [94] продемонстрировал эффективность использования наночастиц Cu@Fe₂O₃, полученных гидротермальным методом, в качестве катализатора в синтезе аминокиндолизинов и пирроло[1.2-а]хинолинов. @ - наночастицы.

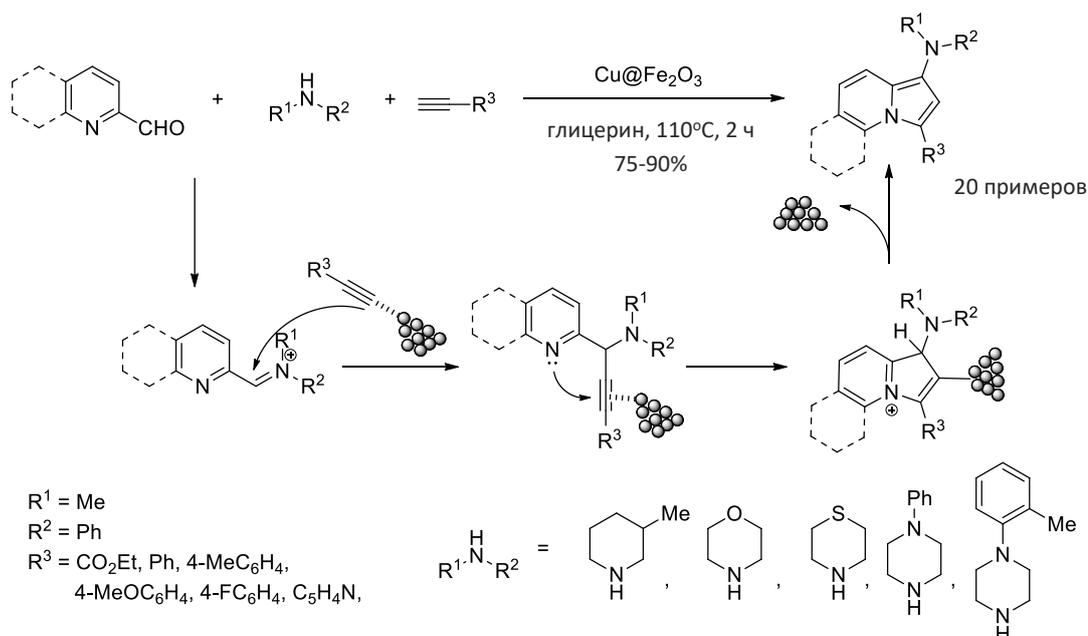
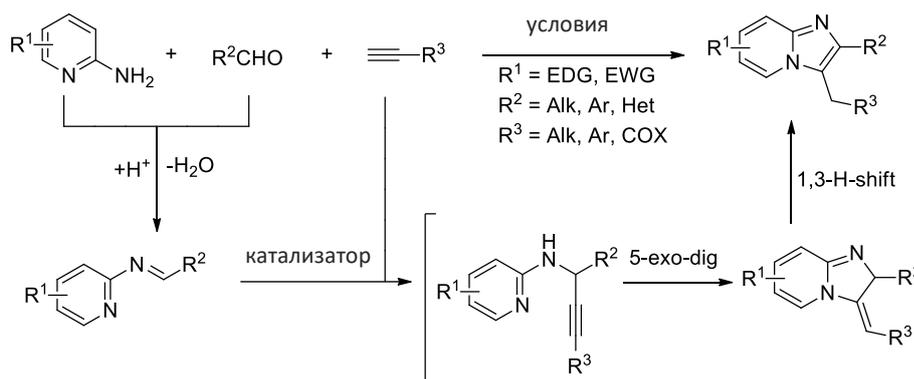


Схема 27. Cu@Fe₂O₃-катализируемый синтез 2-аминоиндолизинов.

Короткое время полной конверсии (2 часа), хорошие выходы продуктов (75-90%) и возможность регенерации катализатора без существенной потери его активности делают этот метод получения пирроло[1,2-а]хинолинов одним из самых эффективных.

II.2.6. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов

Первый пример применения трехкомпонентной A³-конденсации в синтезе имидазо[1,2-а]пиридинов был описан группой Геворгяна [95] в 2010 году (схема 28). Считается, что эта домино гетероциклизация включает следующие три стадии: 1) образование основания Шиффа из амина и альдегида, 2) Cu-катализируемое алкинилирование основания Шиффа приводящее к образованию пропаргиламина и 3) медь-промотируемая 5-*exo-dig* циклизация пропаргиламинового интермедиата с участием N-нуклеофильного центра пиридина. В оригинальной работе [95] была использована смешанная каталитическая система Cu(I)/Cu(II), обеспечивавшая получение имидазо[1,2-а]пиридинов с высокими выходами при проведении реакции в толуоле при 120°C. В связи с этим, предложенные в последствии модификации метода в основном были основаны на применении в качестве катализаторов процесса солей меди, таких как CuHal-Cu(OTf)₂ [96], CuI-NaHSO₄-SiO₂ [97], CuSO₄/p-TsOH [98], CuSO₄•5H₂O/D-глюкоза/кислород [99] и наноразмерных частиц меди [48, 100-103]. Кроме того, высокая каталитическая активность была обнаружена для InBr₃ [104], I₂ [105] и наночастиц Fe₃O₄-KHSO₄-SiO₂ [106], Fe₃O₄-SiO₂ [107].



Условия

Катализаторы на основе солей меди(I,II):

- CuCl, Cu(OTf)₂ (5 мол.%), PhMe, 120°C, 12-16 ч (44-92%)
- CuOTf•C₆H₆, Cu(OTf)₂, (10 мол.%), PhMe, 120°C, 24ч (40-76%)
- CuI (5 мол.%), NaHSO₄•H₂O, PhMe, Δ, 12-14 ч (60-91%)
- CuSO₄ (10 мол.%), TsOH (10 моль %), PhMe, Δ, 18 ч (28-68%)
- CuSO₄•5H₂O (10 мол.%), D-глюкоза, кислород воздуха, EtOH, Δ, 10-16 ч (20-82%)
- Шпинель окиси Cu-Mn (10 мол.%), H₂O, 100°C, 4 ч (70-90%)
- [Cu(BDC)] (10 мол.%), PhMe, 120°C, 30ч (93-97%)
- MNP•BiimCu (1.2 мол.%), СТАВ, H₂O, Δ, 5–8.5 ч (65–95%)
- CuONPs (5 мол.%), NaOAs, EtOH, 70°C, 10–18 ч (68–85%)
- Нано частцы Cu/нано частицы ZnAl₂O₄, без растворителя, 90°C, 4–6 ч (89–94%)

Другие каталитические системы:
 InBr₃ (10 мол.%), Et₃N, 4 Å MS, PhMe, Δ, 12 h (58–83%)
 Магнитные нано частицы Fe₃O₄·KHSO₄·SiO₂, PhMe, , 17–24 ч (55–89%)
 Наночастицы Fe₃O₄·SiO₂, K₂CO₃, EtOH, Δ, 3–6 ч (77–90%)
 I₂ (10 мол.%), H₂O, 60°C, 6–6.5 ч (65–87%)

Схема 28. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов посредством π-металл катализируемой тандемной A³-конденсации/циклоизомеризации.

Примером синтеза полигетероциклических структур, соержащих имидазо[1,2-а]пиридиновый фрагмент, с использованием A³-конденсации является работа Хан с сотр. [103]. 2-Триазол-илимидазо[1.2-а]пиридины и 2-(2-триазолимидазо[1.2-а]пиридин-3-ил)этанола были получены посредством трёхкомпонентного сочетания 1,2,3-триазол-альдегидов, 2-аминопиридинов и ацетиленов (схема 29). В качестве катализатора процесса был использован нанooksида меди (CuONPs) в присутствии аскорбата натрия в этаноле. Реакция носит общий характер для ацетиленов алифатического и ароматического рядов. Выходы продуктов варьировались в диапазоне 68-84%.

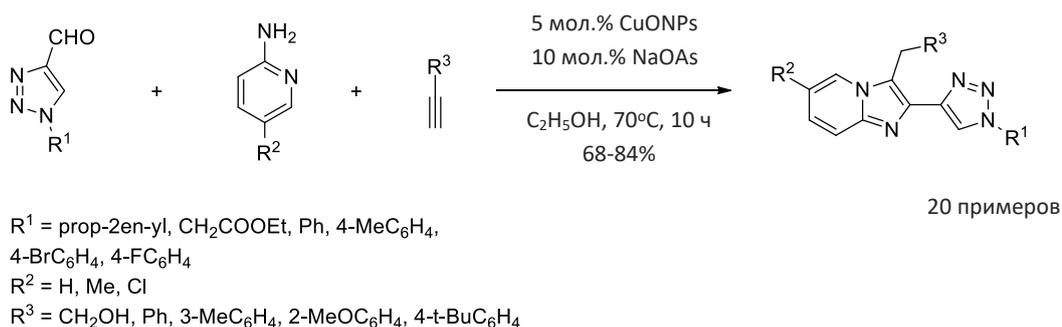
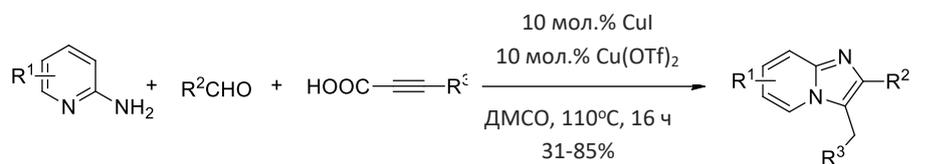
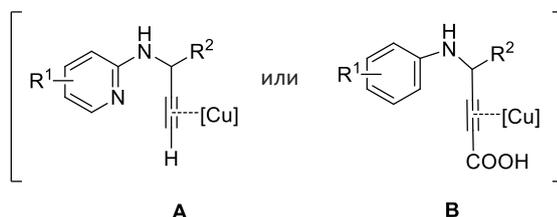


Схема 29. Синтез триазол-имидазо[1,2-а]пиридиновых конъюгатов.

Исследовательская группа Ли сообщила [96] о синтезе имидазо[1,2-а]пиридинов по реакции медь (I/II)-катализируемом тандемной A³-конденсации/циклоизомеризации сопровождающейся декарбоксилированием. Использование пропиоловой кислоты и ее производных в качестве ацетиленовой компоненты гетероциклизации с 2-аминопиридинами и ароматическими альдегидами позволило получить имидазо[1,2-а]пиридина с выходами 31-85% (схема 30). Наиболее эффективным катализатором для этого процесса оказалась пара CuI/Cu(OTf)₂ использованная в количестве 10 мол.%. На основе экспериментов с применением дейтериевых меток были предложены два возможных пропаргиламиновых интермедиата **A** и **B**.



27 примеров

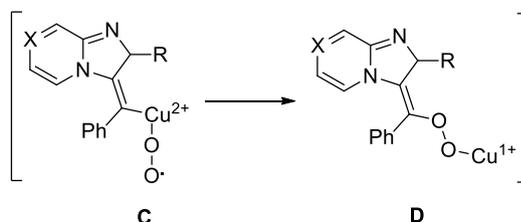
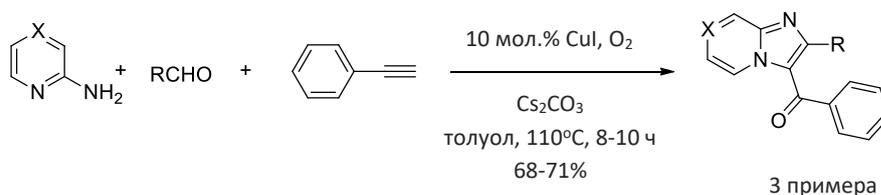


R¹ = H, Cl, Me; R² = Ph, Tol, p-(t-Bu)C₆H₄, o-ClC₆H₄, p-ClC₆H₄, m-FC₆H₄, o-HOC₆H₄, o-MeSC₆H₄, Fur, Cy, Py
R³ = H, Et, n-Bu, Ph, Tol, p-ClC₆H₄, p-EtC₆H₄ тиинил

Схема 30. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов посредством

A³-конденсации/циклоизомеризации, сопровождающейся декарбоксилированием.

Окислительный вариант A³-конденсации/циклоизомеризации в синтезе имидазо[1,2-а]пиридинов был реализован Саном с сотр.[108] *One-pot* медь(I) – катализируемая реакция бензальдегидов и аминогетероциклов с фенилацетиленом в атмосфере кислорода давала 3-бензоил-замещенные имидазо[1,2-а]пиридины с хорошими выходами (схема 31). Реакция протекает по механизму аналогично, описанному на схеме 28, за исключением того, что продукт 5-*exo-dig* циклизации перехватывается молекулой кислорода, с образованием медь(II)-пероксидного соединения **C**. Последнее подвергается восстановительному элиминированию (интермедиат **D**), за которым следует расщепление O-O связи с образованием кето-группы.



R¹ = Ph, Tol, p-O₂NC₆H₄; x = C, N

Схема 31. Окислительный вариант синтеза имидазо[1,2-а]пиридинов.

Таким образом, начиная с момента открытия более 6 лет назад, π -металл-катализируемая *one-pot* стратегия синтеза имидазо[1,2-а]пиридинового каркаса трехкомпонентным сочетанием 2-аминопиридинов с альдегидами и алкинами привлекла внимание многих исследовательских групп и продолжает активно развиваться в настоящий момент. Этот метод становится все более универсальным благодаря инновациям в разработке катализаторов и оптимизации условий реакции. Важно отметить, что коммерческая доступность катализаторов и разработка удобных методик являются ключевым фактором широкого применения стратегии A^3 -конденсации в синтезе имидазо[1,2-а]пиридинов.

II.2.7. Синтез оксазолидинов, оксазолидинонов и оксазолов

Другим классом гетероциклов синтез которых широко изучен в рамках стратегии A^3 -конденсации являются оксазолидины и родственные им S-аналоги. Их синтез предполагает, как правило, введение в реакцию дополнительной C=O или C=S-компоненты.

В 2008 году Ли с сотр. [109] сообщили о четырёхкомпонентном тандемном процессе A^3 -конденсации/карбоксилировании, в котором CO_2 используется в качестве C=O компоненты в синтезе оксазолидинонов (схема 32). Реакция гладко протекала для алифатических аминов и ароматических альдегидов в присутствии 30 мол.% CuBr в этаноле при 75 °C в атмосфере CO_2 при нормальном давлении. Выходы продуктов варьировались в диапазоне 38-91%.

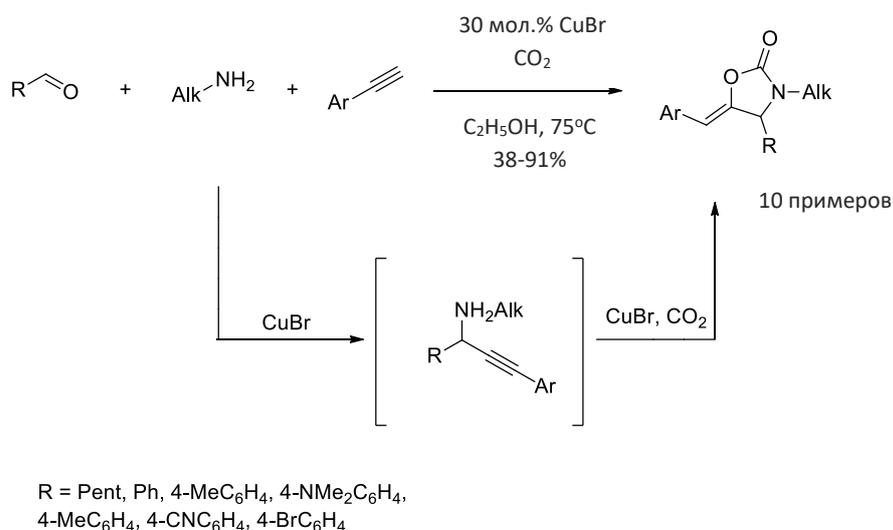
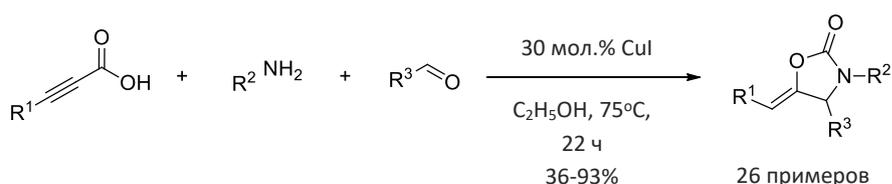


Схема 32. Синтез оксазолидинонов.

Альтернативный метод получения оксазолидинонов, основанный на генерировании CO_2 *in situ* в результате декарбоксилирования одного из реагентов, был предложен в группе Ван дер Эйкена.[110] Синтез полизамещенных оксазолидин-2-онов был реализован с помощью Cu(I)-катализируемой гетероциклизации производных пропиоловой кислоты с первичными аминами и альдегидами (схема 33). Метод применим к широкому спектру альдегидов, первичных аминов и производных пропиоловой кислоты. Соответствующие оксазолидин-2-оны могут быть получены с хорошими выходами 36-98% при использовании 30 моль % CuI в этаноле.



R¹ = Me, Et, i-Pr, Hex, Ph, 4-MePh, 4-MeOPh,
амил, нафтил
R² = Hex, Hept, cy-HexMe, cy-Pent,
октил, амил, нонил, ундецил,
PMB, 3,4-(MeO)₂Ph, 3-MeOPh
R³ = hex, cy-Hex, Hex, i-Bu, i-Pr,
cy-Pr, 3-C₂H₅Pr, Ph, 4-MeOPh

Наиболее представительные соединения:

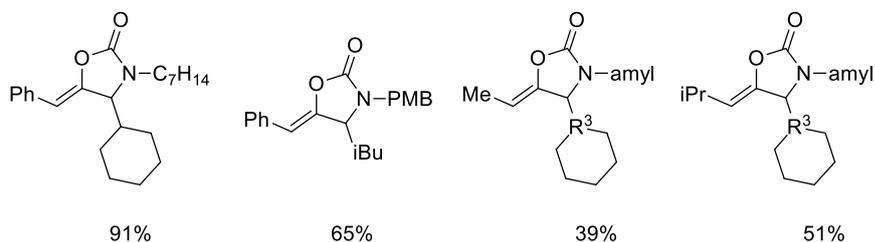


Схема 33. Синтез полизамещенных оксазолидин-2-онов.

Авторы предполагают [110], что на первой стадии гетероциклизации пропиоловая кислота подвергается Cu(I)-катализируемому декарбоксилированию, обеспечивающему образование ацетиленида меди и CO_2 . Затем происходит образование пропаргиламинового интермедиата. После этого Cu(I)-катализируемое присоединение CO_2 к пропаргиламину и финальная внутримолекулярная циклизация (схема 34).

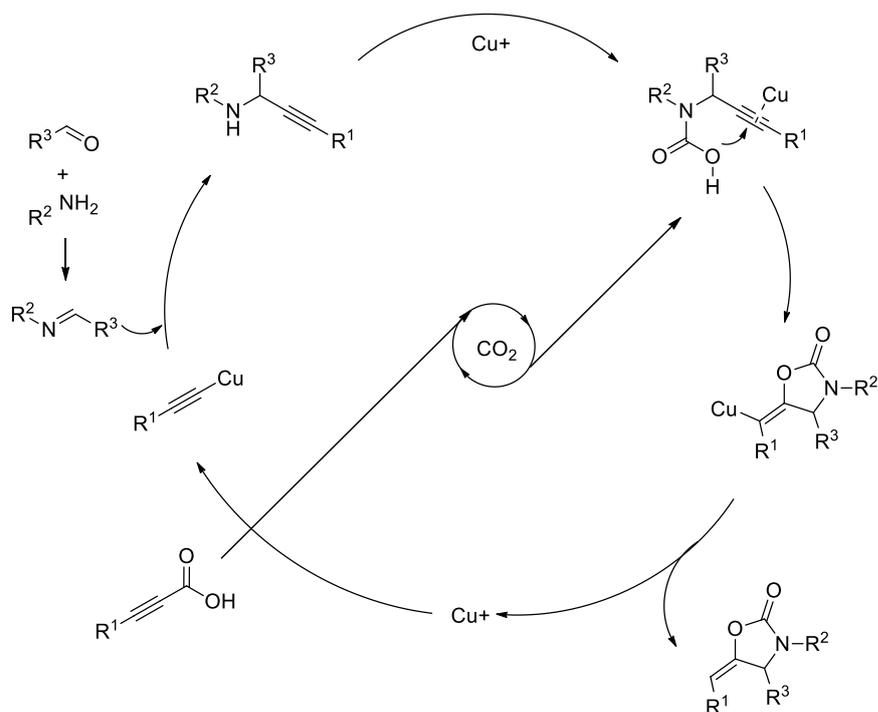
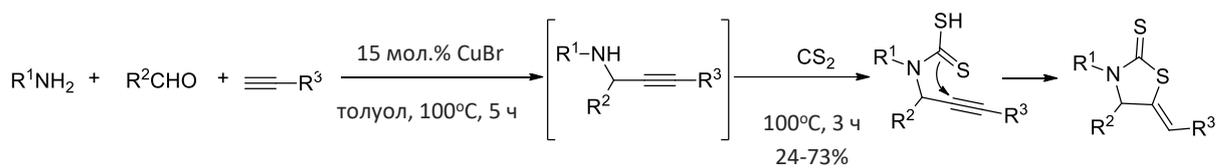


Схема 34. Предполагаемый механизм образования оксазолидин-2-онов.

В группе Ван дер Эйкена также был разработан [111] медь-катализируемый двухстадийный *one-pot* метод синтеза тиазолидин-2-тионов из ацетиленов, альдегидов, аминов и дисульфида углерода (схема 35). Генерируемый *in situ* пропаргиламин в присутствии 15 моль% $CuBr$ в толуоле при $100^\circ C$ вступает в реакцию с CS_2 образованием тиазолидин-2-тионов. Метод был успешно распространен на серию алифатических и ароматических аминов, альдегидов и ацетиленов. Единственные ограничения связаны с использованием бензальдегида и бутанала, для которых выходы продуктов не превысили 26%.



R¹ = PMB, Bn, Pent, 4-FC₆H₄CH₂, 4-ClC₆H₄CH₂, C₆H₅CH₂CH₂, MeOCH₂CH₂

R² = Pr, Bu, iBu, Bn, CH₂=CH(CH₂)₇CH₂, Ph

R³ = CyCH₂, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-EtC₆H₄, 4-PentC₆H₄, 4-t-BuC₆H₄,
3-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄,

тиин-3-ил

Наиболее представительные соединения:

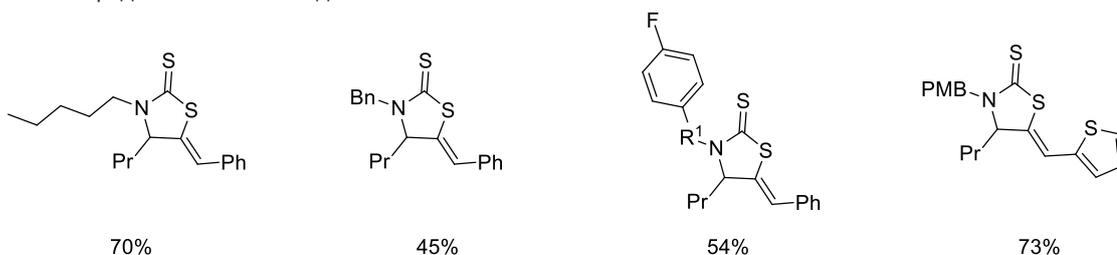
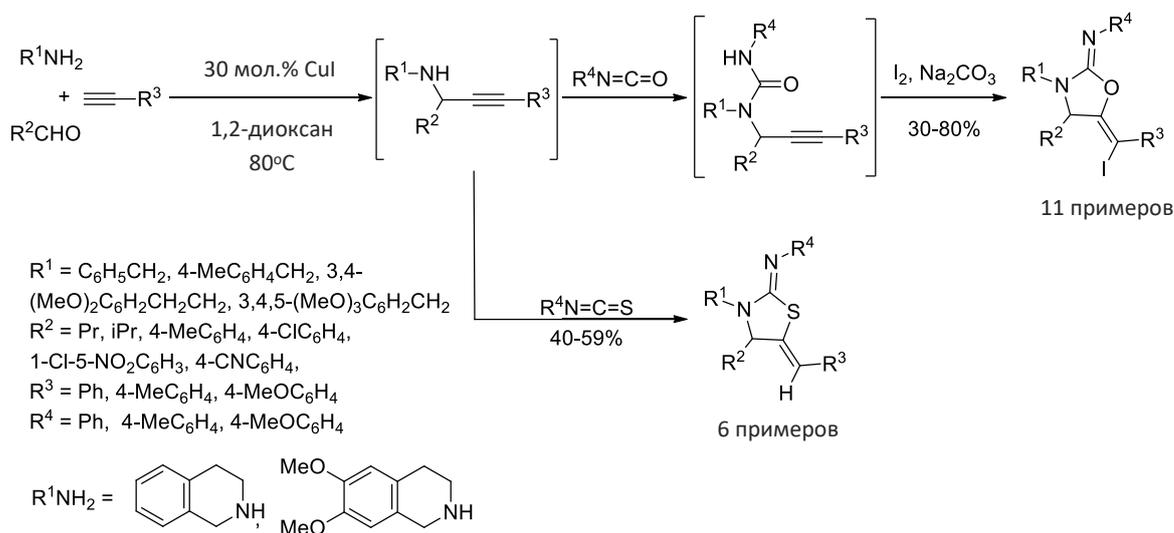


Схема 35. Синтез тиазолидин-2-тионов.

В работе [112] был предложен Cu(I)-катализируемый четырёхкомпонентный *one-pot* метод синтеза полизамещенных 5-идометилксазолидин-2-иминов основанный на конденсации альдегидов, аминов, алкинов с изоцианатами (схема 36). Гетероциклизация предполагает генерирование *in situ* пропаргиламина и амидирование последнего изоцианатом с образованием N-пропаргилмочевины, подвергающейся *5-exo-dig* циклизации в присутствии йода. Изучение механизма реакции показало, что циклизация протекает в результате нуклеофильной атаки O-нуклеофила по тройной связи. Оптимальными условиями реакции являются выдерживание в 1,2-диоксане при 80 °C в присутствии 10 мол.% CuI. Примечательно, что метод носит общий характер для изотиоцианатов, которые гладко вступают в гетероциклизацию в аналогичных условиях с образованием 5-метилтиазолидин-2-иминов.



Наиболее представительные соединения:

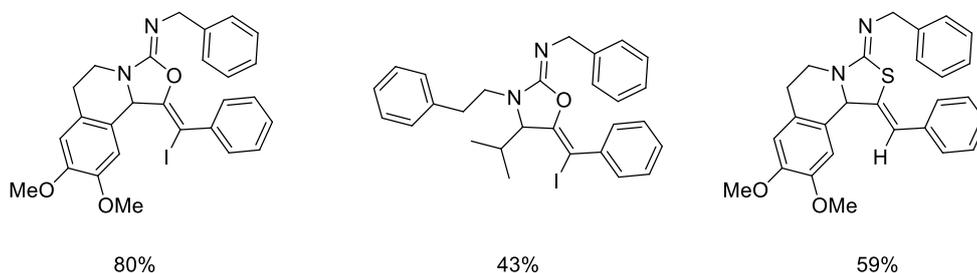


Схема 36. Синтез 5-йодметилоксазолидин-2-иминов и 5-метилтиазолидин-2-иминов.

Группа Ли описала [113] четырёхстадийный метод синтеза новой серии (4*S*,8*aS*)-3,4-дифенил-6,7,8,8*a*-тетрагидро-4*H*-изоксазоло[3,4-*a*]пирролизинов с применением A^3 -конденсации (схема 37). Первая стадия включает $Cu(acac)_2$ -катализируемое трехкомпонентное сочетание альдегидов с (*S*)-пирролидин-2-илметанолом и ацетиленами приводящее к образованию пропаргиламинов. Реакция A^3 -конденсации носит общий характер для ароматических и алифатических альдегидов и алкинов; обеспечивает получение вторичных хиральных пропаргиламинов с высокими выходами и хорошей диастереселективностью. Спиртовая группа в пропаргиламинах были превращена в альдегидную с использованием окисления по Сверну. Полученные конденсацией с гидроксиламином альдоксими подвергались внутримолекулярному 1,3-диполярному циклоприсоединению с образованием трициклических изоксазолов. Продукты были получены с высокой диастереселективностью и хорошими выходами.

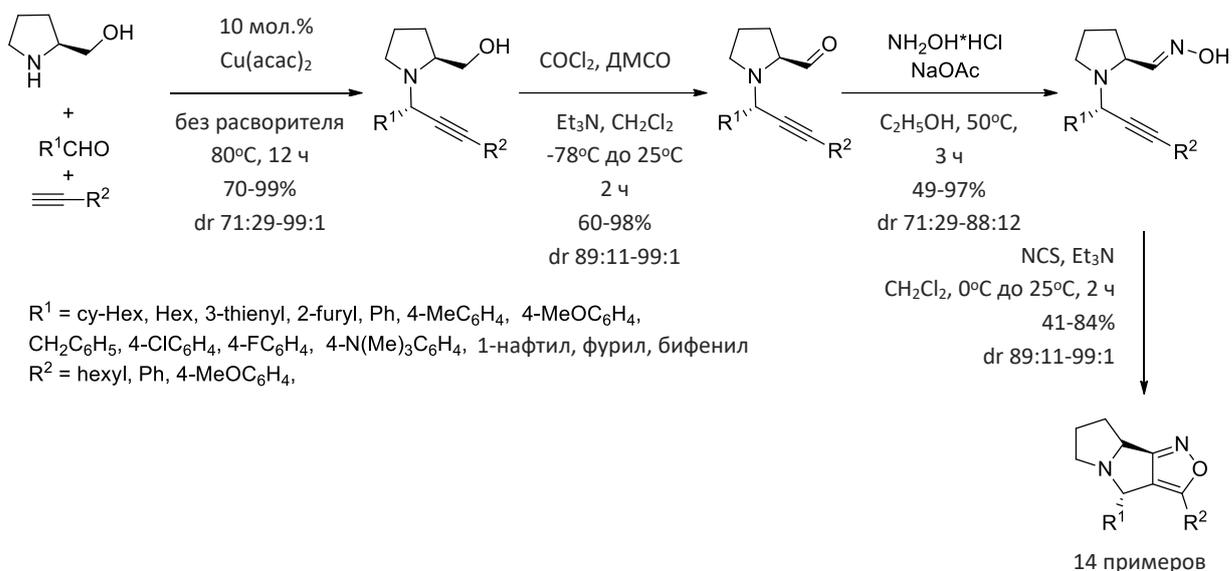
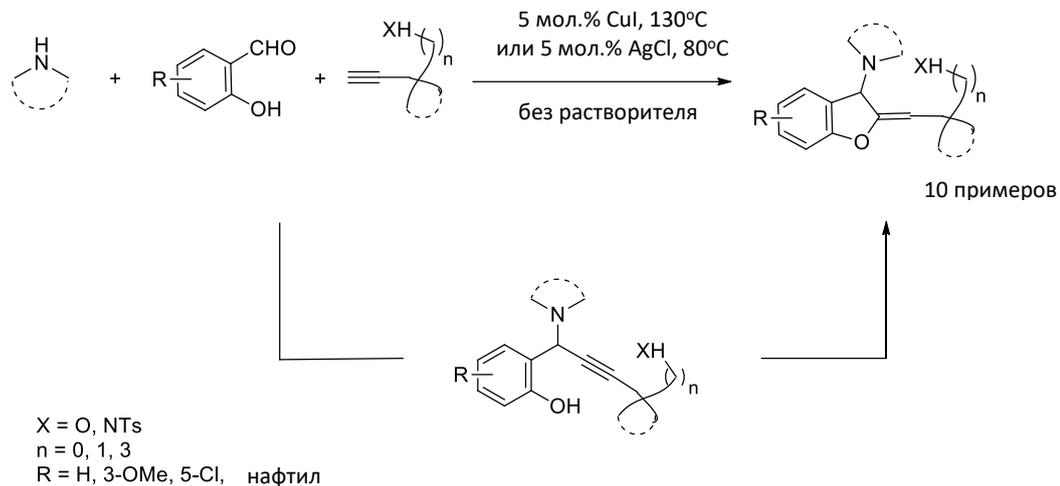


Схема 37. Синтез тетрагидро-4Н-изоксазоло[3,4- α]пирролизинов.

II.2.8. Синтез O-содержащих гетероциклов

Среди доступных функционализированных ароматических альдегидов салициловый альдегид является одним из наиболее часто используемых реагентов в синтезе O-содержащих аннелированных гетероциклов. Использование производных салицилового альдегида в A^3 -конденсации позволило разработать новые методы синтеза производных бензофурана.

Ли с сотр. [114] осуществили синтез дигидробензофуранов на основе Cu(I)-катализируемой трёхкомпонентной A^3 -конденсации (схема 38). Было показано, что замещенный салициловый альдегид гладко вступают в гетероциклизацию с терминальными ацетиленами и циклическими вторичными аминами в присутствии CuI (в ряде случаев AgCl) в качестве катализатора с образованием дигидробензофуранов. Реакция протекает через образование пропаргиламинового интермедиата. Гидроксильная группа салицилового альдегида выполняет функцию дополнительного внутримолекулярного нуклеофильно центра в генерируемых пропаргиламинах, обеспечивая замыкание пятичленного O-гетероцикла.



Наиболее представительные соединения:

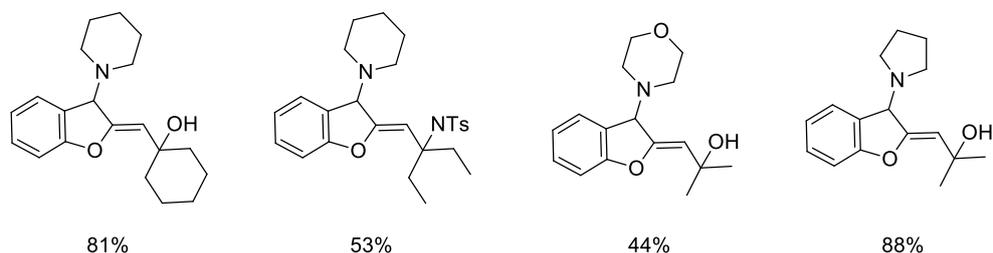


Схема 38. Синтез дигидробензофуранов.

Синтез 3-аминобензофуранов посредством трёхкомпонентного сочетания салицилового альдегида, вторичных аминов и алкинилсиланов (схема 39) с применением смешанной каталитической системы Cu(I)/Cu(II) был описан Сакаем с сотр. [115]. Оптимальным является проведение гетероциклизации в кипящем ацетонитриле в присутствии каталитических количеств CuCl и Cu(OTf)₂. Было показано, что добавка основания (DMAP) приводит к увеличению выходов продуктов, за счет интенсификации процесса на стадии циклоизомеризации. Авторы предполагают, что CuCl, наиболее вероятно, отвечает за образование ацетиленида меди, в то время как Cu(OTf)₂ ведет себя как кислота Льюиса, играющая двойную роль: (I) способствует образованию иона иминия *in situ* из *o*-гидроксibenзальдегида и вторичного амина и (II) что более важно, активирует тройную связь для внутримолекулярной нуклеофильной атаки *o*-гидроксильной группы.

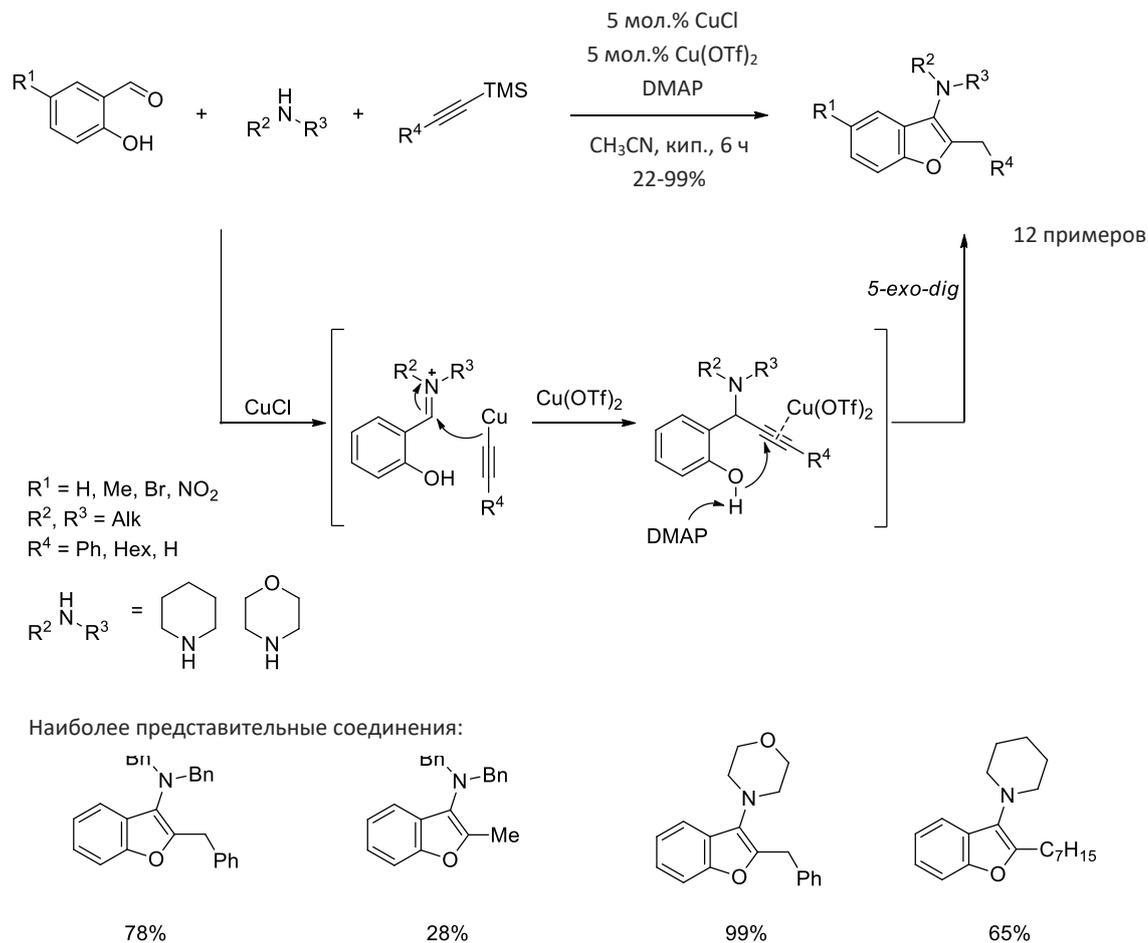
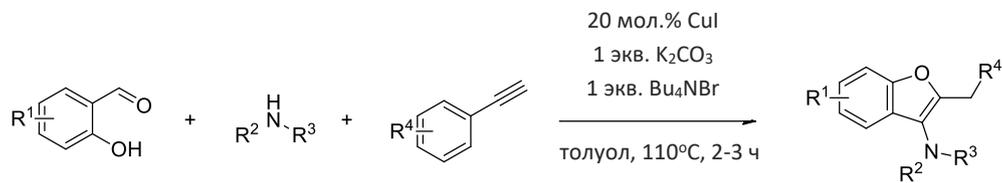


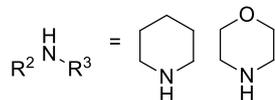
Схема 39. Синтез 3-аминобензофуранов по реакции CuCl/Cu(OTf)₂-сокатализируемой тандемной A³-конденсации/циклоизомеризации.

В 2009 году Ли с сотр. [116] предложили модифицированную методику синтеза 3-аминобензофуранов, в которой алкинилсилан был заменен классическим терминальным ацетиленом. Реакция протекала в толуоле при 110°C в присутствии солей Cu(I) 20 мол.%, основания (K₂CO₃) и катализатора фазового переноса (ТВАВ) Bu₄NBr. Функционализированные 3-аминобензофураны были получены с выходами в пределах от 33% до 86% (схема 40).



16 примеров

R¹ = H, 4-Cl, 4-Br, 4-NO₂
 R², R³ = Bu, Bn
 R⁴ = H, 4-OMe, 4-Cl



Наиболее представительные соединения:

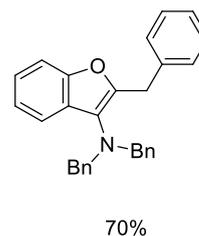
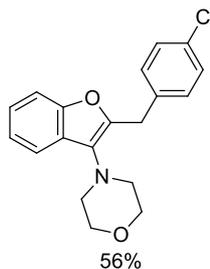
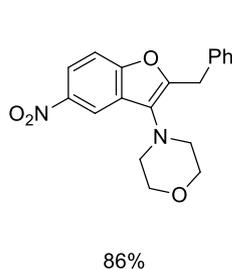
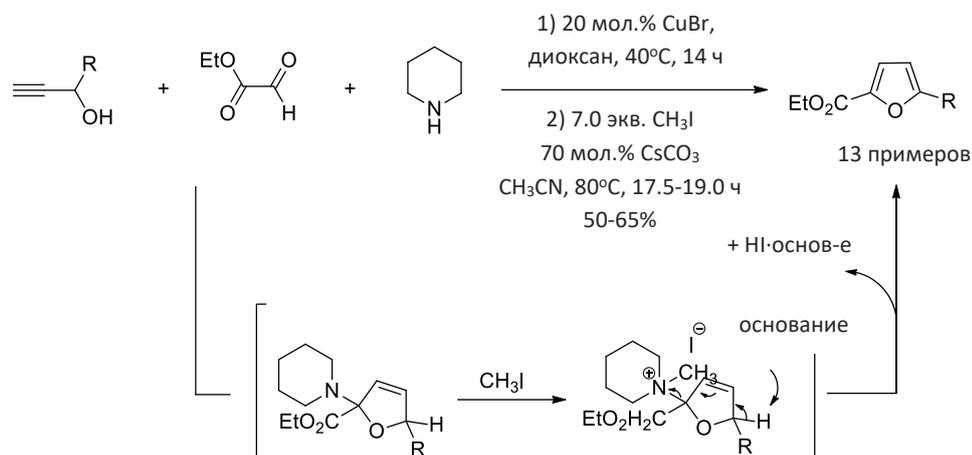


Схема 40. Синтез 3-аминобензофуранов по реакции Cu(I)-катализируемой тандемной A³-конденсации/циклоизомеризации.

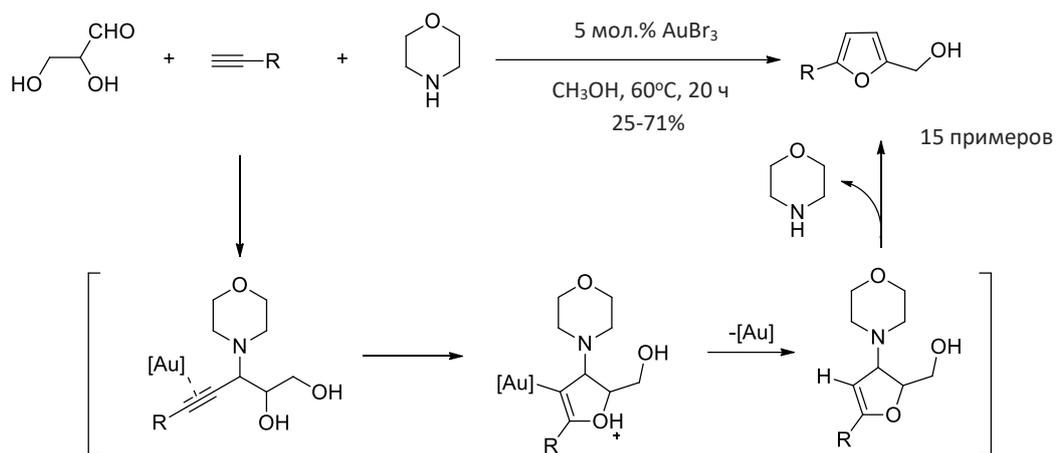
Ма и Фан [117] разработали эффективный двухстадийный *one-pot* метод синтеза 2,5-дизамещенных фуранов на основе трёхкомпонентной гетероциклизации пропаргиловых спиртов с этилглиоксалатом и пиперидином (схема 41). Предполагается, что на первой стадии домино реакции образуется пропаргиламин (A³-конденсация), который подвергается алкин-алленовой изомеризации с последующей циклизацией с получением дигидрофуранов. На второй стадии после обработки CH₃I и основанием дигидрофураны мягко превращаются в 2,5-дизамещенные фураны.



R = H, Me, Bn, Pent, Ph 2-нафтил, 2-фурил, (E)-стирил,
(E)-гекс-1-ен-1-ил

Схема 41. Синтез фуранов через CuBr-катализируемую конденсацию пропаргиловых спиртов с этилглиоксалатом и пиперидином.

Позднее Хашми с сотр. [118] разработал трёхкомпонентный *one-pot* метод синтеза фуранов на основе Au(III)-катализируемой каскадной A³-конденсации/циклоизомеризации. Использование в качестве альдегидной компоненты глицеринового альдегида в реакции с морфолином и терминальными ацетиленами при использовании AuBr₃ в качестве катализатора позволила получить производные фуран-2-илметанола (схема 42). Выходы продуктов составили 25-71%. Реакция носит общий характер для ароматических, гетероароматических и алифатических ацетиленов. Предполагаемый механизм приведен на схеме 42. На первом этапе в ходе A³-конденсации образуется пропаргиламинный спирт, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию и диметаллирование в результате атаки OH-группы по тройной связи с образованием дигидрофурана. Движущей силой реакции является ароматизация в фурановое кольцо при элиминировании морфолинового остатка дигидрофуранового интермедиата.



R = cy-Hex, Ph, 4-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄,
 2,4,6-(Me)₃C₆H₂, 4-EtC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-n-BuC₆H₄,
 4-t-BuC₆H₄, 4-n-PentC₆H₄, biPh, фурил

Схема 42. Синтез фуранов.

Два разных класса бутенолидов были получены с помощью Au(III)-катализируемого трёхкомпонентного сочетания глиоксильной кислоты с вторичными аминами и ацетиленами [119]. Предполагается, что реакция протекает через последовательные A³-конденсацию, внутримолекулярную *5-endo-dig* циклизацию по O-нуклеофильному центру и финальное присоединение внешнего электрофила к дицидрифурановому интермедиату (схема 43).

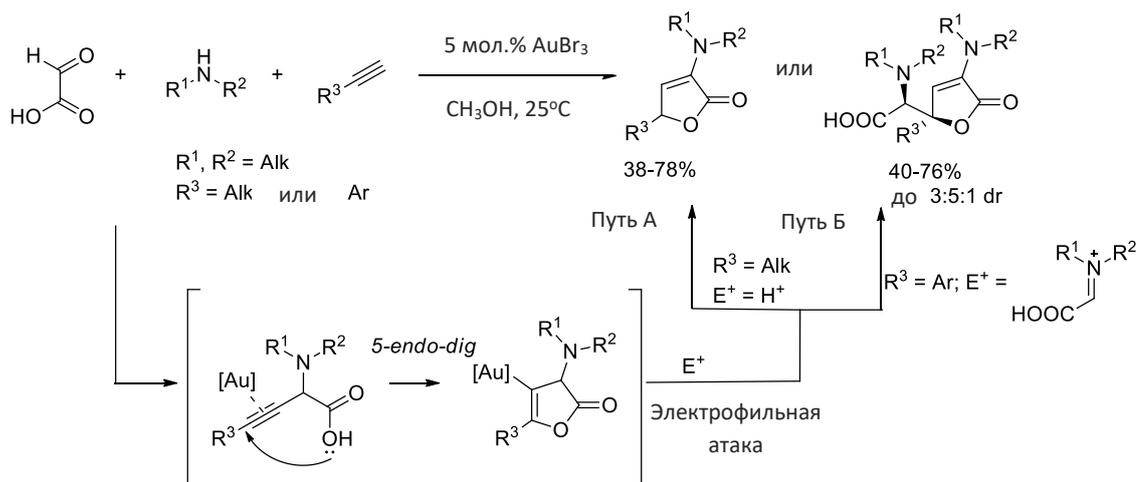


Схема 43. Синтез бутенолидов посредством AuBr₃-катализируемого сочетания глиоксильной кислоты, амина и алкина.

В случае реакции с алифатическими алкинами 3-аминофуран-2(5H)-оны были получены с выходами 38-78% (путь А, схема 43). Реакции с ароматическими ацетиленами в присутствии ионов иминия диастереоселективно приводили к бутенолидам, содержащим α -аминокислотный остаток в γ -положении (схема 43, путь Б). Выходы продуктов варьировались от умеренных до высоких.

II.3. Синтез шестичленных N-гетероциклов

II.3.1. Синтез хинолинов

Применение A^3 -кондесации в синтезе шестичленных гетероциклов в основном представлено в настоящий момент получением хинолинов [12, 120]. В присутствии кислот Льюиса пропаргиламины, полученные A^3 -конденсацией анилинов с альдегидами и ацетиленами, способны претерпевать внутримолекулярное аннелирование ароматического ядра в результате атаки NH-нуклеофильного центра по *o*-положению арильного фрагмента с последующим окислением (схема 44).

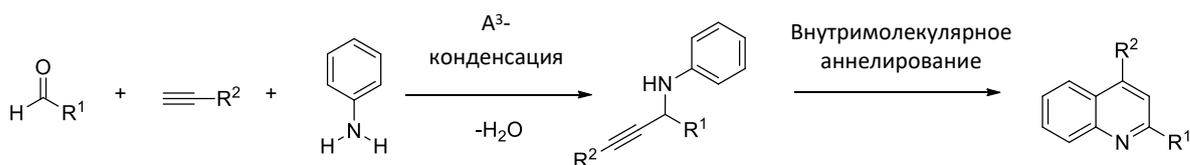


Схема 44. Общая схема синтеза хинолинов через тандемную реакцию A^3 -конденсации/циклоизомеризации/окисления.

Первый пример такого тандемного процесса в синтезе хинолинов был описан Икбалом сотр. [121] в 2002 году. В оригинальном варианте трёхкомпонентная *one-pot* конденсация ацетиленов с ароматическими альдегидами и анилинами в хинолины была реализована в инертной атмосфере в кипящем ТГФ в присутствии 30 мол.% CuCl. Выходы хинолинов в этих условиях варьировались от 31% до 48% (схема 45). Ароматические ацетилены в описанных условиях в гетероциклизацию не вступали. Невысокие выходы продуктов были связаны с неполной конверсией пропаргиламинов и с образованием в значительном количестве (~40%) вторичных аминов - продуктов восстановления иминов. В связи с чем, авторы предположили, что имин генерируемый *in situ* из анилина и альдегида, играет роль окислителя на последней стадии ароматизации.

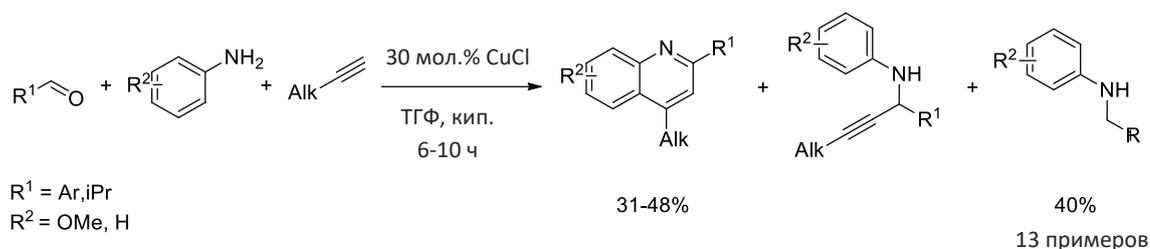


Схема 45. Синтез хинолинов через Cu(I)-катализируемую тандемную реакцию A^3 – конденсации/циклоизомеризации/окисления.

Синтез хинолинов из ароматических аминов, ацетиленов и альдегидов был реализован Жанг с сотр. [122] за счет применения катализа CuCl в атмосфере кислорода в условиях микроволновой активации. Широкая серия фтор-содержащих хинолинов была получена с выходами 61-85% (схема 46). Примечательно, что реакция может быть остановлена на стадии образования пропаргиламинов.

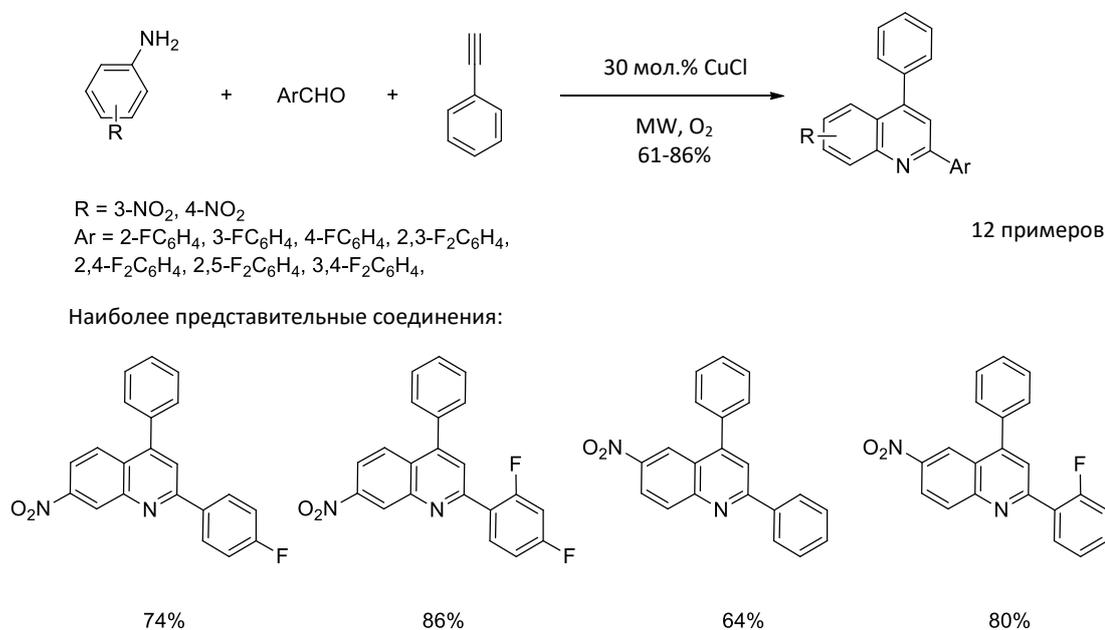


Схема 46. Синтез хинолинов с использованием Cu(I) катализатора в присутствии кислорода.

Применение катализаторов на основе медных солей позволило получить помимо хинолинов их более сложные структурные аналоги. В частности, в работе [123], опубликованной Нагараджан и сотр., описан синтез аннелированных индолохинолинов по тандемной реакции A^3 –конденсации/циклоизомеризации/окисления аминокарбазолов с альдегидами и ароматическими ацетиленами (схема 47). Реакции проводили в ионной

жидкости [Bmim]BF₄ при 100°C в присутствии CuCl/La(OTf)₃-сокатализаторов. Выходы продуктов варьировались в диапазоне 65-95%.

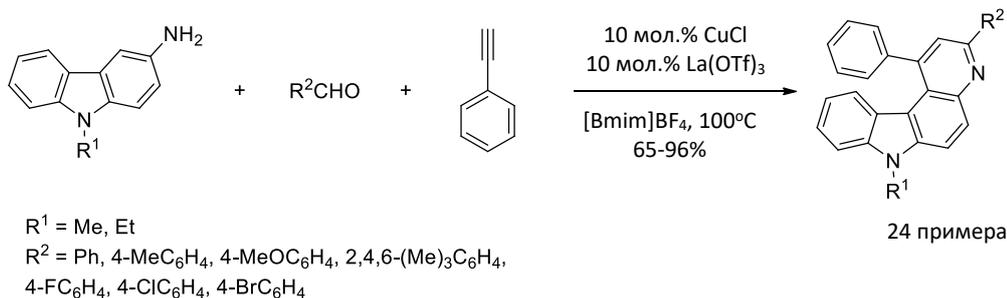
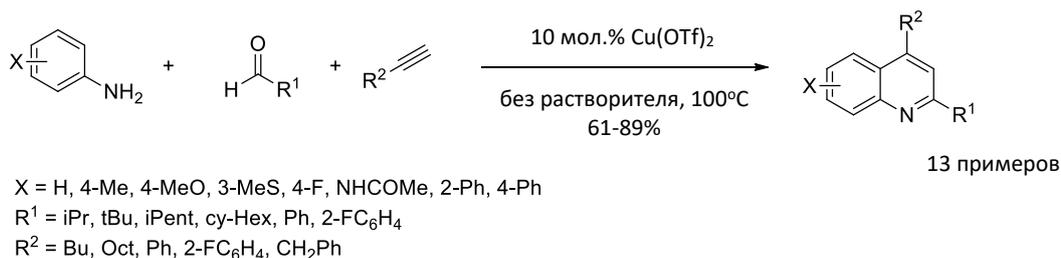


Схема 47. Синтез полициклических хинолинов.

В 2014 году Ларсен и сотр. [124] синтезировали хинолины с использованием исключительно Cu(II)-катализатора. Было показано, что 5 мол.% Cu(OTf)₂ эффективно катализирует гетероциклизацию анилинов, альдегидов и алкинов (схема 48). Реакции протекали без растворителей и добавок с образованием 2,4-дизамещенных хинолинов с выходами 61-89%.



Наиболее представительные соединения:

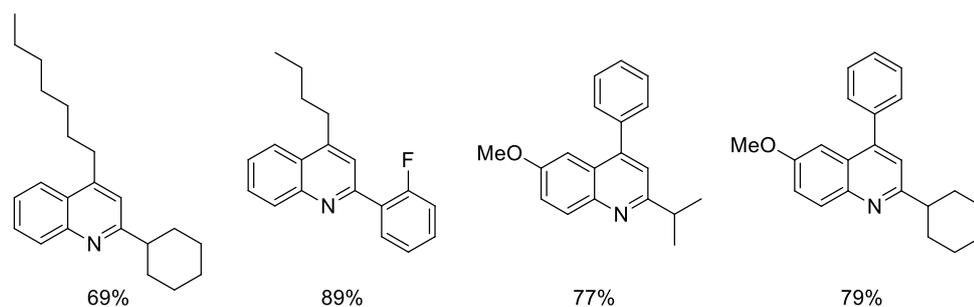
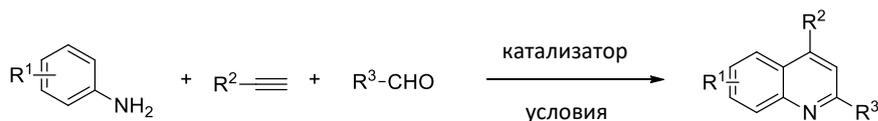


Схема 48. Синтез хинолинов с использованием в качестве катализатора Cu(OTf)₂.

Значительное внимание исследователей было уделено поиску каталитических систем на основе солей других *d*-металлов. Ванг и сотр. [125] предложили в качестве эффективной каталитической системы AuCl₃ (5 мол.%)/CuBr (30 мол.%) в метаноле (схема 49).

Кумар с сотр. [126] реализовали синтез хинолинов с использованием в качестве катализатора $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ в ионной жидкооности в условиях микроволнового облучения. Разработанная методика оказалась наиболее эффективной для 2,3-диарил замещенных хинолинов, которые были получены с количественными выходами (схема 49). Еще один пример эффективного катализа солями итербия(III) описан в работе Ванг с сотр. [127]. Авторы предложили в качестве регенерируемого катализатора $\text{Yb}(\text{Pfb})_3$ (Pfb = пентафторбензоат). Реакции проводили в отсутствие растворителя при 80-120°C. Выходы продуктов варьировались 62-92%.



5 мол.% AuCl_3 , 30 мол.% CuBr
40°C – 60°C
48-84%, 13 примеров
 $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$
 $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Ph}, 1\text{-нафтил}$
 $\text{R}^3 = 2\text{-аллилокси}, \text{Ph}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4,$
2-MeOC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄,
2-MeC₆H₄
Ванг и др.

10 мол.% $\text{Yb}(\text{OTf})_3/[\text{bmim}]\text{BF}_4$, MW
69-96%, 19 примеров
 $\text{R}^1 = \text{H}, 2,4,6\text{-(MeO)}_3, 4\text{-Cl}, 4\text{-NO}_2,$
4-Br, 4-I, 4-CN
 $\text{R}^2 = \text{Ph}, 1\text{-нафтил}$
 $\text{R}^3 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,4,6\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2,$
2-MeOC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-
FC₆H₄, 4-CNC₆H₄
Кумар и др.

2 мол.% $\text{Yb}(\text{Pfb})_3$
без растворителя, 80-120°C, на возд.
62-92%, 13 примеров
 $\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-MeO}, 4\text{-Cl}, 2\text{-Cl}, 3\text{-Cl},$
4-F
 $\text{R}^2 = \text{Ph}$
 $\text{R}^3 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-}$
ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 2-
NO₂C₆H₄
Ванг и др.

$\text{K}_2\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, MW
80-98%, 23 примера
 $\text{R}^1 = \text{H}, 2,4,6\text{-(MeO)}_3, 4\text{-Cl}, 4\text{-NO}_2,$
4-Br, 4-I, 4-CN
 $\text{R}^2 = \text{Ph}$
 $\text{R}^3 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-}$
MeOC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄
Мухаммадпур-Балторк и др.

0.5 г. Монт. К-10
100°C, 10 мин, MW
56-96%, 18 примеров
 $\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-MeO}, 3\text{-Cl}, 4\text{-}$
Cl, 4-NO₂, 4-Br, 4-I, 4-CN
 $\text{R}^2 = \text{Ph}, 1\text{-нафтил}$
 $\text{R}^3 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4,$
2,4,6-(MeO)₃C₆H₂, 2-
MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-
NO₂C₆H₄, 4-FC₆H₄,
Торок и сотр.

Нано Al_2O_3 MeSO_3H
 CH_3CN , кипячение
84-92%; 19 примеров
 $\text{R}^1 = 4\text{-Me}, 4\text{-MeO}, 4\text{-Cl}$
 $\text{R}^2 = \text{Ph}$
 $\text{R}^3 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2,5\text{-}$
(MeO)₂C₆H₃ iPrC₆H₄, 2-
MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-
ClC₆H₄, 2,6-(Cl)₂C₆H₃,
пиридин
Шарги с сотр.

Схема 49. Катализаторы эффективные в синтезе хинолинов.

Мухаммадпур-Балторк и др.[128] синтезировали серию 2,3-диарил замещенных хинолинов, используя $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора при микроволновом облучении. Продукты получали, как правило, с высокими выходами в отсутствие растворителей (схема 49).

Торок и сотр. [129] использовали глинистый минерал Монтмориллонит К-10 в качестве регенерируемого катализатора A^3 -конденсации альдегидов, анилинов и терминальных арилалкинов в отсутствие растворителя. Синтез 2,4-дизамещенных

хинолинов был реализован с выходами 56-96%. Микроволновая активация процесса позволила сократить время реакции до 10 минут (схема 49). Катализатор сохранял активность в течение пяти каталитических циклов.

В 2016 году Шарги с сотр. [130] получили ряд 2,4-дизамещенных хинолинов с использованием в качестве регенерируемого катализатора наночастицы Al_2O_3 в присутствии метансульфоновой кислоты (схема 49). Синтез наночастиц был реализован из $AlCl_3$ простой обработкой водным аммиаком. *One-pot* гетероциклизации проводили между арилалдегидами, ариламинами и фенилацетиленом в кипящем CH_3CN . Выходы продуктов составили 84-92%.

Хорошо зарекомендовали себя в качестве катализаторов для процесса трёхкомпонентной гетероциклизации первичных ароматических аминов с альдегидами и ацетиленами соли железа(III). В 2009 году Ту с коллегами [131, 132] обнаружили, что $FeCl_3$ в аэробных условиях является хорошей альтернативой для $Cu(I)$ -катализируемого метода Икбала. В этой работе, в отличие от оригинальной методики [121], круг активных в гетероциклизации ацетиленов был расширен за счет использования ароматические и гетероароматических алкинов. При проведении реакции в кипящем толуоле выходы хинолинов составили 56-95% (схема 50). Помимо использования $FeCl_3$ [131] можно отметить применение в качестве катализаторов этого процесса $Fe(CF_3COO)_3$ [133] и $Fe(OTf)_3$ [134].

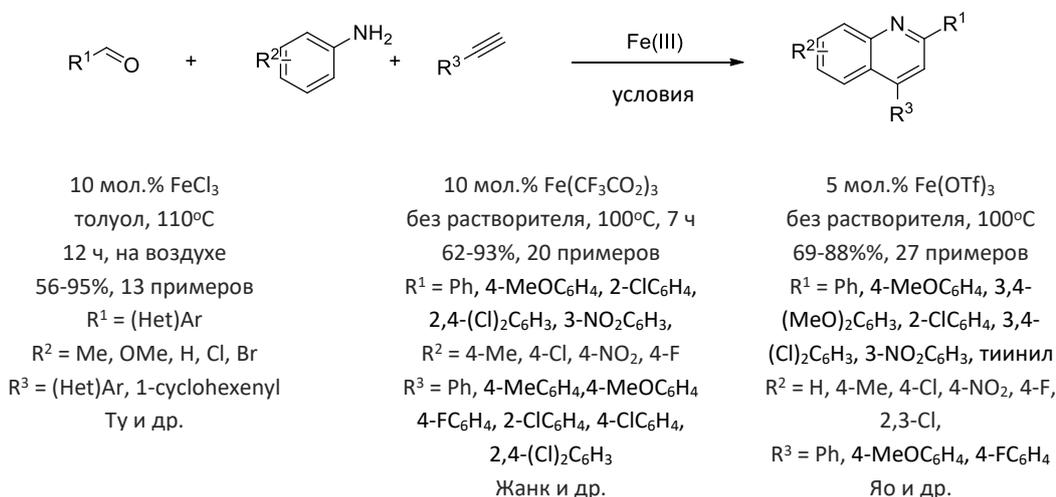


Схема 50. Синтез хинолинов через $Fe(III)$ -катализируемую тандемную реакцию A^3 – конденсации/циклоизомеризации/окисление.

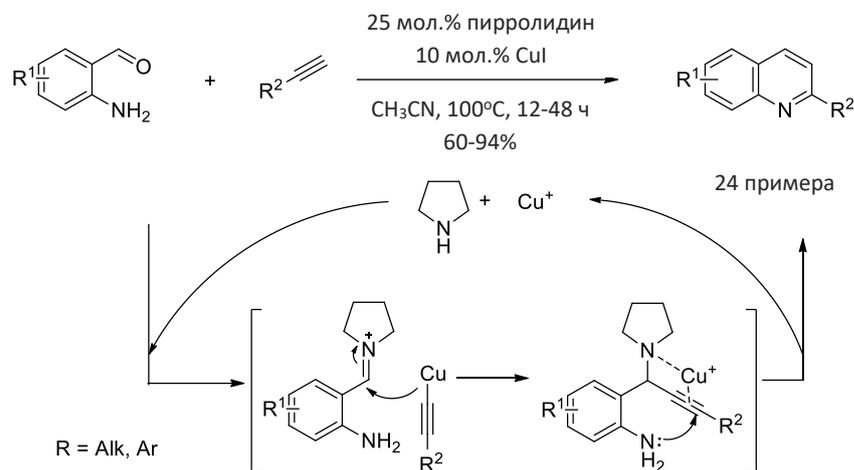


Схема 52. Cu(I)/пирролидин-сокатализируемая гетероциклизация в 2-замещенные ХИНОЛИНЫ.

Концептуально процесс описанный в работе [135] близок к тандемным реакциям, описанным выше. Главным его отличием является то, что аминовая компонента гетероциклизации – пирролидин, действует только как катализатор. Он обеспечивает образование пропаргиламинового интермедиата и высвобождается обратно в каталитический цикл после циклоизомеризации последнего (схема 52).

Восстановительный вариант гетероциклизации предложенной в работе [135] был предложен через четыре года Сидхаприя с сотр. [136]. Двухстадийная *one-pot* методика гетероциклизации 2-нитробензальдегидов с алифатическими аминами и ацетиленами, включающая последовательную обработку смеси 10 мол.% CuI в кипящем толуоле и 4 экв. $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в этаноле при нагревании, позволила получить 2-замещенные хинолины с выходами 40-89%. Хлорид олова(II) играет в условиях реакции не только роль восстановителя, но и кислоты Льюиса, активируя тройную связь к нуклеофильной циклизации.

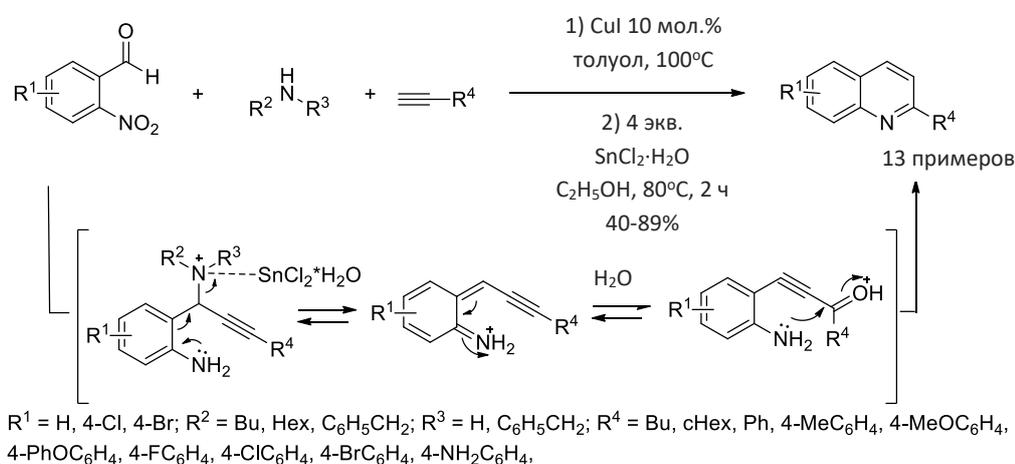


Схема 53. Восстановительный синтез 2-замещенных хинолинов.

Примечательно, что вовлечение в эту гетероциклизацию ароматических аминов позволило изменить хемоселективность реакции и направить ее в сторону образования этинил-индазолов (схема 54). Авторы [136] предполагают, что генерируемые из анилинов пропаргиламины подвергаются неполному восстановлению нитро-группы до нитрозо-группы. Внутримолекулярная нуклеофильная NH-атака по нитрозильному заместителю оказывается более предпочтительной в разработанных условиях, чем полное восстановление до амино-группы. Выходы продуктов составили 51-81%. В реакцию хорошо вступают *para*-активированные электроно-донорными заместителями анилины и фенилацетилены.

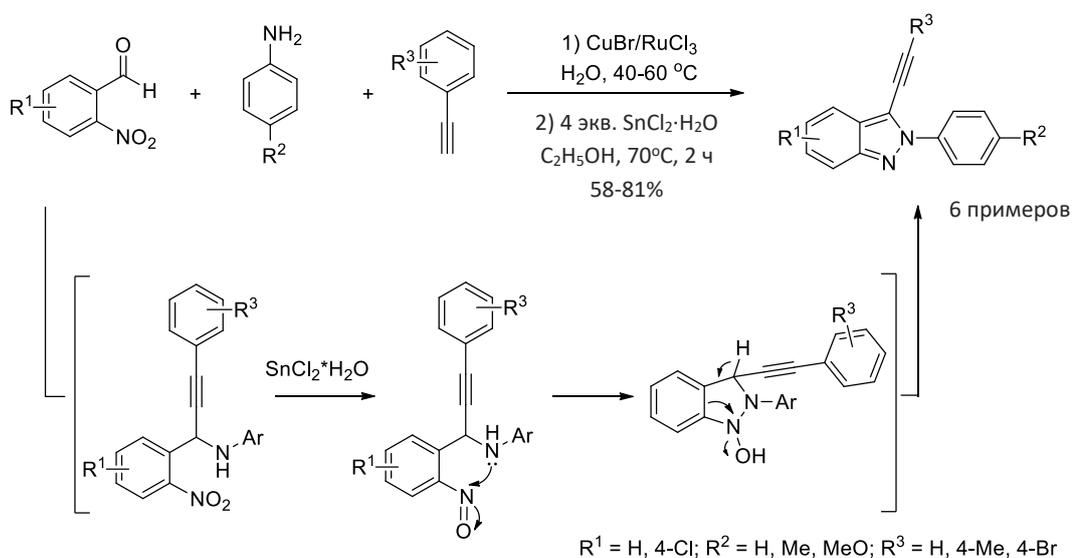


Схема 54. Синтез индазолов.

Таким образом, новая стратегия синтеза замещенных хинолинов, основанная на тандемной реакции A³-конденсации/циклоизомеризации/окисления получила значительное развитие с момента первого упоминания в 2002 году. В настоящий момент она широко применяется в синтезе физиологически-активных хинолинов.

II.3.2. Синтез 1,2-дигидроизохинолинов

Трёхкомпонентная конденсация 2-этинил-бензальдегида с ароматическими аминами и алкинами в 1,2-дигидроизохинолины была разработана Ву и сотр. [137]. Реакции проводили в воде в условиях интенсификации процесса ультразвуком в присутствии смешанного катализатора на основе кислоты Люиса (CuSO₄) и поверхностно-активного вещества (C₁₂H₂₅SO₃Na - LASC). Авторы предполагают, что комбинация CuSO₄ и C₁₂H₂₅SO₃Na активирует алкин на стадии A³-конденсации за счет стабилизации водной

эмульсии. Производные 1,2-дигидроизохинолинов были получены с выходами 36-98% (схема 55). Предложенную тандемную реакцию можно рассматривать как A^3 -конденсацию, сопровождающуюся гидроаминированием тройной связи исходного 2-этинил-бензальдегида.

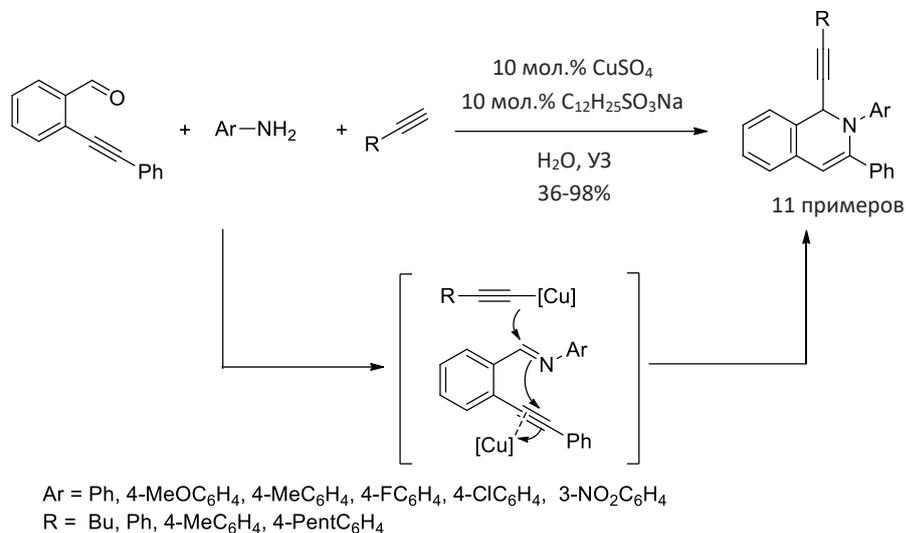


Схема 55. Синтез 1,2-дигидроизохинолинов через $\text{CuSO}_4/\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{SO}_3\text{Na}$ -катализируемую конденсацию 2-алкинилбензальдегида, амина и алкина.

Аналогичная реакция была описана Ли и Яо [138]. Авторы сообщили о трёхкомпонентной гетероциклизации 2-этинил-бензальдегида с фенилацетиленами и анилинами в этинил-дигидроизохинолины при использовании катализатора CuOTf и лиганда Pybox . Выходы продуктов варьировались от 40 до 99% (схема 56).

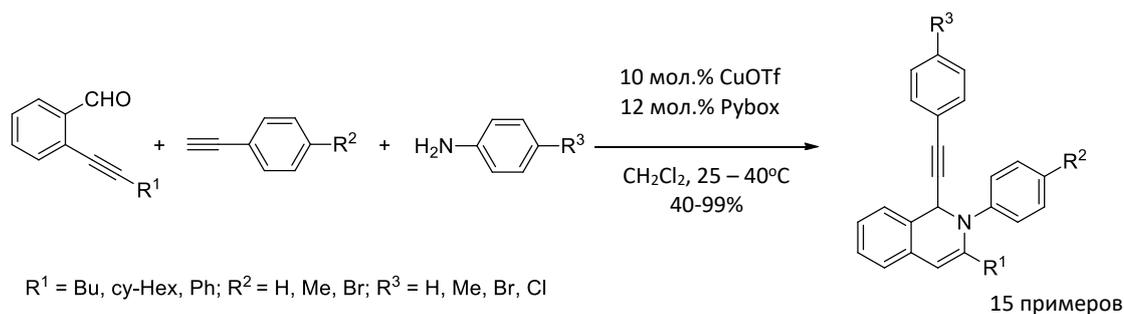
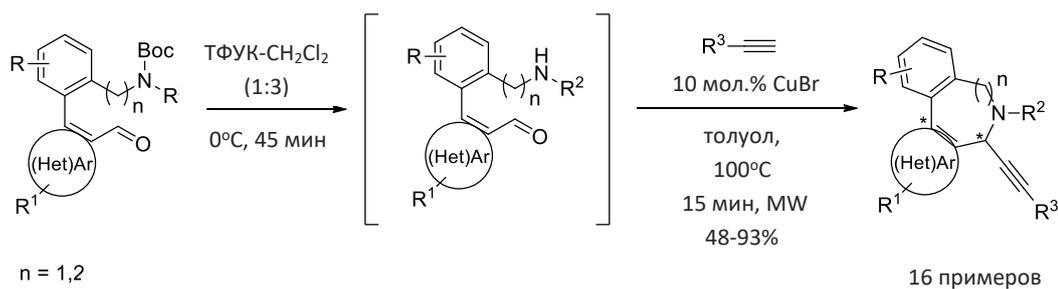


Схема 56. Синтез 1,2-дигидроизохинолинов через $\text{CuOTf}/\text{Pybox}$ -катализируемую конденсацию 2-алкинилбензальдегидов с аминами и алкинами.

II.4. Синтез семи/восьмичленных N-гетероциклов

Мировым лидером в разработке новых методов синтеза семи/восьмичленных гетероциклов с использованием стратегии A^3 -конденсации является группа Ван дер Эйка. В основе их подхода лежит использование мультифункционализированных исходных соединений в A^3 -конденсации.

В 2010 году Ван дер Эйкен с сотр. [139] описал двухстадийный *one-pot* синтез бензоазоцинов и бензоазепинов. Бисарильные субстраты, замещенные альдегидным и Вос-защищенным аминным остатками, обрабатывали последовательно трифторуксусной кислотой на холоду и CuBr (10 мол.%) в условиях микроволновой активации (схема 57). На первом этап происходило снятие Вос-защитной группы, а на втором внутримолекулярная A^3 -конденсация. Выходы продуктов составили 48-93%. Семичленные дибензоазепины были получены в виде единственных диастереоизомеров, тогда как восьмичленные азоциновые производные представляли собой взаимопревращающуюся диастереомерную смесь.



$n = 1, 2$

Het = тиинил, фурил

Ar = Pn

R = H, 3,4-Me, 4-F; R¹ = H, Me; R² = PMB, Me

R⁴ = Pent, Hex, cy-Pr, cy-Hex, 4-tBuPh, 2-MePh, Bn, PMB, NHBoc

16 примеров

Наиболее представительные соединения:

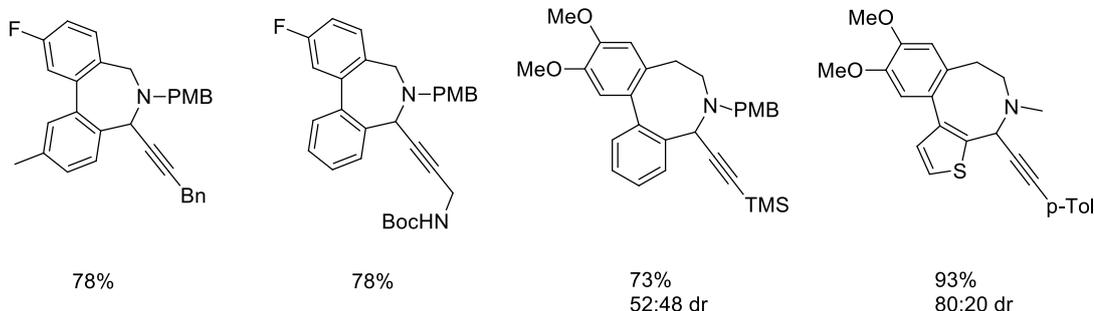


Схема 57. Синтез бензоазоцинов и бензоазепинов.

Этой же группой был разработан двухстадийный метод получения замещенных 3-бензазепинов [140]. Распространение Cu(I)-катализируемого A^3 -сочетания на 2-(2-бром-

4,5-диметоксифенил)-этанамин позволило получить активные в реакциях гидроарилации пропаргиламины. Обработка последних Pd-катализатором в ДМФА при микроволновой активации позволила регио- и стереоселективно получить производные 3-бензазепина с выходами 32-91% (схема 58).

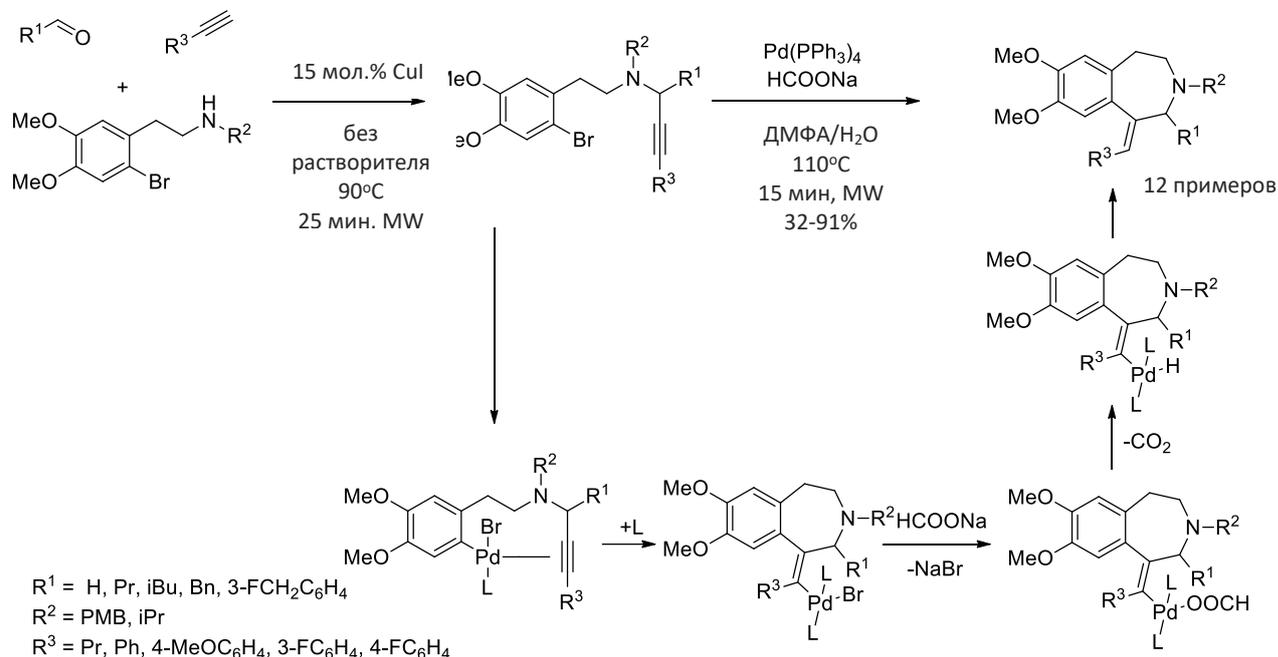


Схема 58. Синтез замещенных 3-бензазепинов.

Кроме того, используя 2-бромфенилметанамины группа Ван дер Эйкина [141] синтезировала [1,2,3]-триазоло[1,5-а][1,4]бензодиазепины. Пропаргиламины, полученные A^3 -конденсацией бензиламинов с альдегидами и ацетиленами, гладко вступали в реакцию с азидом натрия в ДМФА при нагревании (схема 59). Выходы продуктов варьировались от умеренных до хороших при использовании 20 мол.% CuI. Авторы предполагают, что реакция может протекать как тандемное [3+2]-азид-алкинового циклоприсоединения/сочетание по Ульману (путь I), так и как тандемное медь-катализируемое азидирование по арильному каркасу с последующим внутримолекулярным [3+2] циклоприсоединением (путь II).

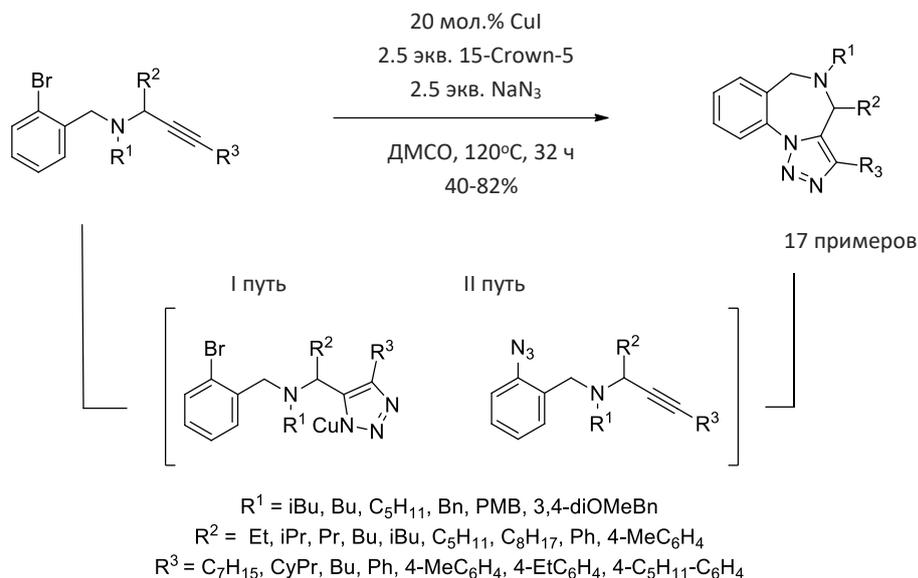


Схема 59. Синтез [1,2,3]-триазоло[1,5-а][1,4]бензодиазепинов.

По аналогии с предыдущей реакцией в 2015 году эта же группа [142] предложила двухстадийный *one-pot* метод синтеза 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а]дiazепинов. Метод включает генерирование *in situ* из 1-хлор-3-пропанов с использованием CuBr-катализатора пропаргиламинов, при добавлении к которым азид натрия происходит тандемная реакция [3+2]-азид-алкинового циклоприсоединения/циклизации (схема 60). Выходы продуктов составили 24-77%. Метод носит общий характер для алифатических и ароматических альдегидов, однако, для последних, так же как и для алифатических ацетиленов, выходы продуктов значительно ниже.

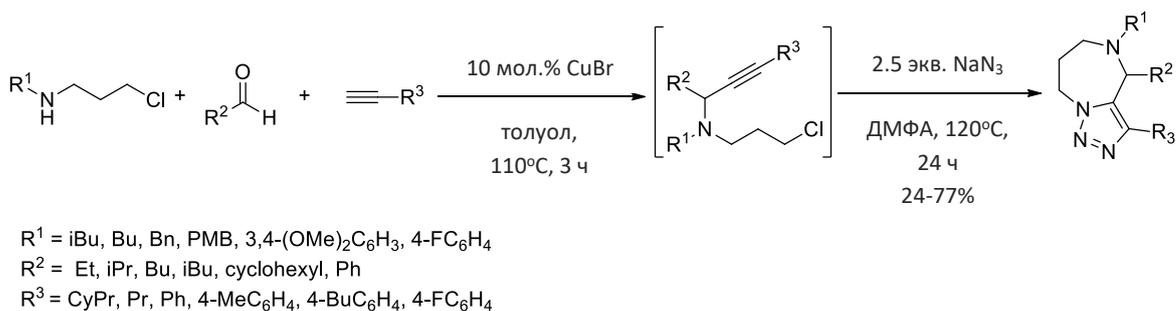


Схема 60. Синтез 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а]дiazепинов.

Практическая значимость методов синтеза семичленных гетероциклов с использованием А³-конденсации была продемонстрирована группой Ван дер Эйкина на примере получения аза-аналогов (-)Стеганацина [143], встречающегося в природе бисбензоциклогектадиен-лигнана лактона и обладающего выражено антилейкемической активностью и ингибирующей активностью полимеризации тубулина. Предложенная

пятистадийная последовательность приведена на схеме 61. Авторы показали, что микроволновая активация позволяет эффективно осуществить трёхстадийный синтез, включающий реакцию Сузуки-Мияура, Cu-катализируемую A^3 -конденсацию, а также внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение по Хаюсену.

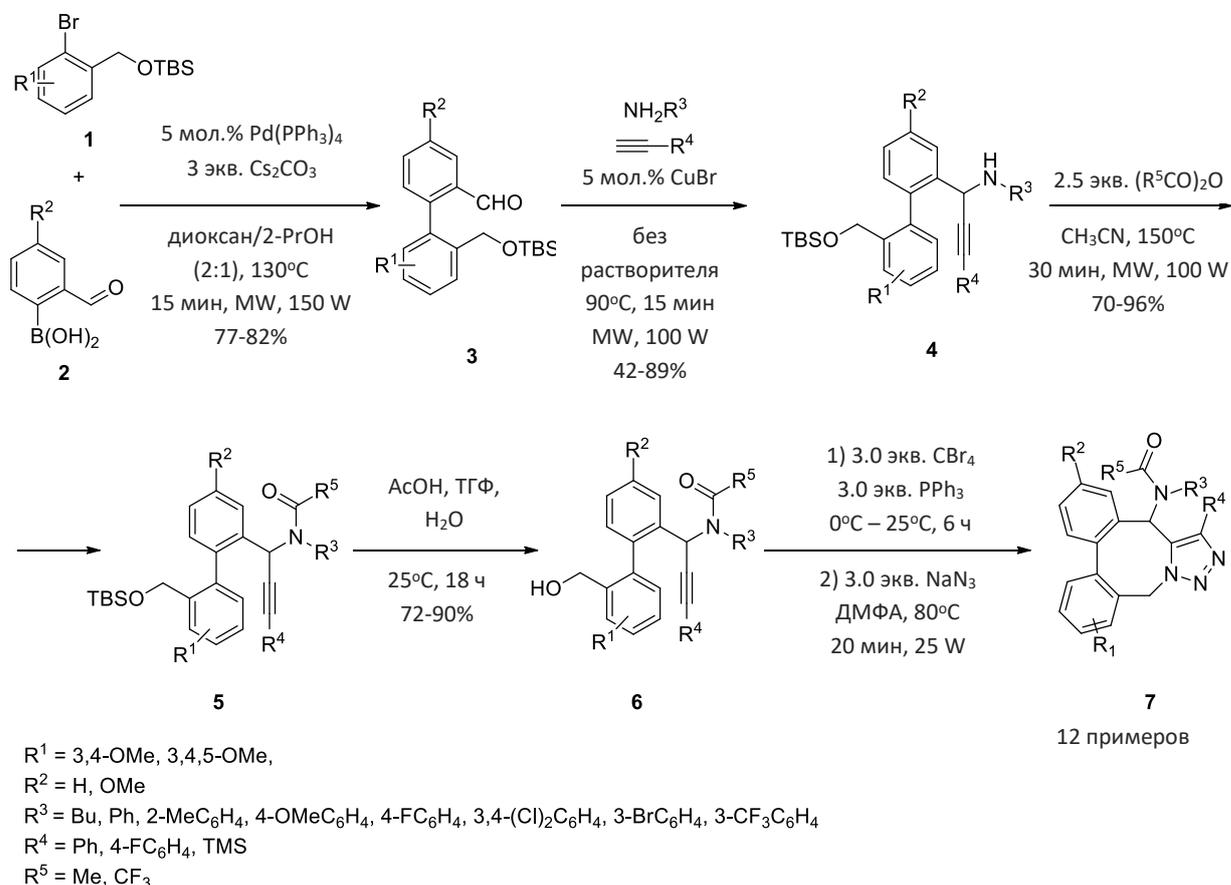


Схема 61. Синтез аза-аналогов (-)-Стеганацина.

Посредством A^3 -сочетания с последующей внутримолекулярной Csp^2 - Csp^2 реакцией арилирования по Фриделю-Кравцу были получены полициклические β -карболины [144]. Гетероциклизация 1-формил-N-замещенных β -карболинов с терминальными алкинами и вторичными аминами гладко протекает в инертной атмосфере при использовании 10 моль % CuI и MeSO_3H при 85°C с образованием продуктов с хорошими выходами (схема 62). Полная конверсия достигается за 4-6 часов.

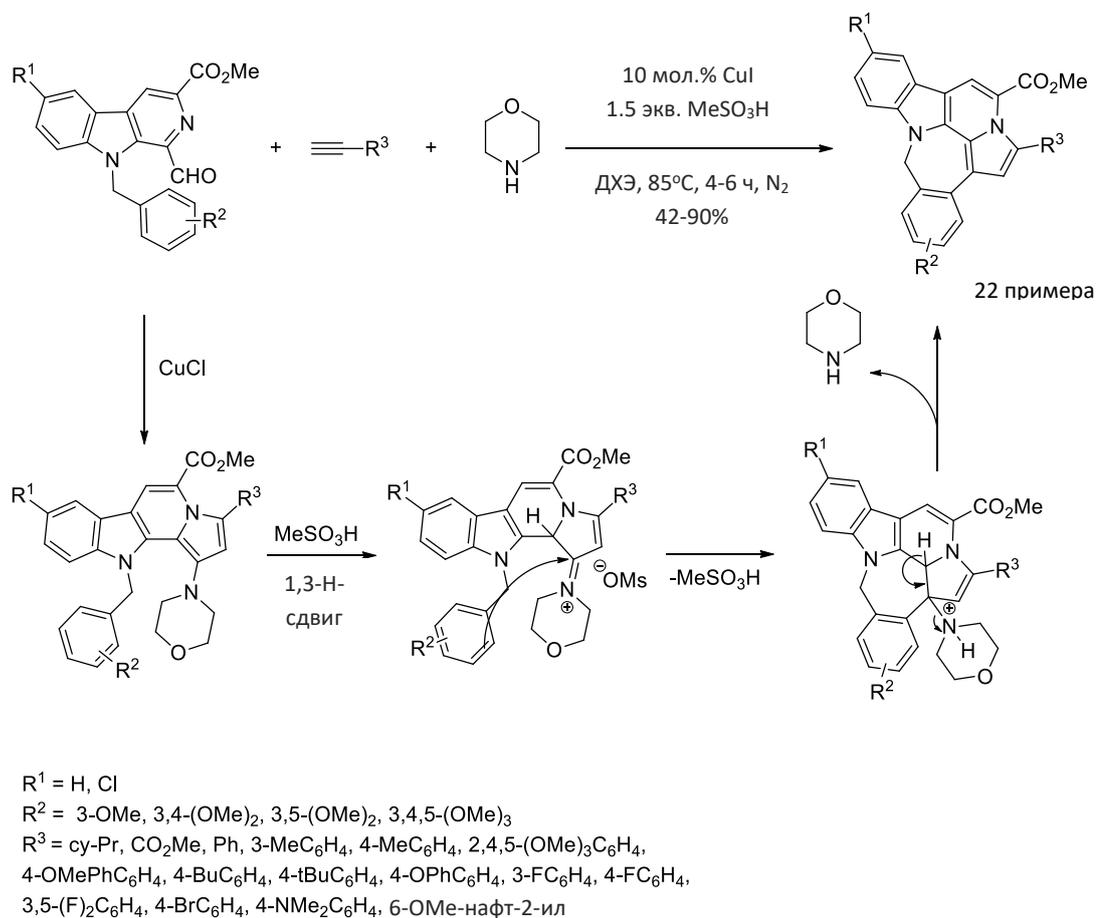


Схема 62. Синтез полициклических β -карболинов.

Авторы предполагают, что первоначально альдегид реагирует с морфолином и алкином в присутствии CuI с образованием индолизинового цикла. После этого метансульфовая кислота протонирует атом азота морфолина, обеспечивая 1,3-Н-сдвиг и образование иминиевого интермедиата. Затем происходит внутримолекулярная реакция Фриделя-Крафтса с образованием полициклического интермедиата, элиминирование из которого морфолина приводит к конечному продукту.

Таким образом, стратегия A^3 -конденсации получила широкое развитие в химии гетероциклических соединений. За последнее десятилетие она нашла применение в синтезе более чем двадцати N,O,S-гетероциклов, в том числе таких важных фармакофоров как имидазолы, имидазолидины, пиразолы, пирролы, индолы, азаиндолы, изоиндолы, индолизины, оксазолидины, оксазолы, хинолины, дигидроизохинолины, кумарины, бензоазепины и бензодиазепины и тд. Высокая хемоселективность и атом-экономичность процесса, возможность катализа коммерчески доступными солями Cu(I,II), Fe(III), In(III) и

тд., общность метода для ацетиленов, альдегидов алифатического и ароматических рядов, все это способствовало широкому признанию данного синтетического подхода.

В тоже время, использование A^3 -конденсации в синтезе аннелированных производных имидазола было представлено в первую очередь синтезом идазо[1,2-а]пиридинов из 2-аминопиридинов, альдегидов и ацетиленов. Попытки распространить её на другие гетероциклические амины, содержащие амидиновый фрагмент, и ацетилены с электронно-акцепторными заместителями, как и проведение реакции на воздухе сопровождалось значительным снижением выходов продуктов. Кроме того, этот тандемный вариант A^3 -конденсации/циклоизомеризации ранее не использовался для модификации природных соединений. В связи с чем, актуальными направлениями в рамках реализации синтетического потенциала стратегии A^3 -конденсации в синтезе имидазоланнелированных гетероциклов является проведение гетероциклизации в аэробных условиях и вовлечение в нее новых субстратов, в том числе природного происхождения.

III. Обсуждение результатов

Каскадные трансформации ацетиленов, катализируемые переходными металлами, играют существенную роль в современном органическом синтезе, поскольку являются мощным инструментом для создания C-C и C-гетероатом связей [145]. В частности, в последнее время были разработаны эффективные методы дифункционализации ацетиленов, включающие гидроарилрование [146], гидроборирование [147], цианокарбамоилирование [148], галосульфонирувание [149]. В большинстве случаев в качестве катализаторов в них изучались металлы второй группы, такие как Pd, Rh, Co, Ni [150-153]. Однако с практической точки зрения катализаторы на основе солей меди, как дешевые и экологически безопасные, представляют больший интерес в рамках каскадных трансформаций ацетиленов [154, 155].

Синтез самых разнообразных пяти- и шестичленных N,O-гетероциклов был реализован с применением катализа солями меди(I,II) по реакции трёхкомпонентной конденсации ацетиленов с альдегидами и аминами (так называемая реакция A³-конденсации, см. Литературный обзор). Большим синтетическим потенциалом A³-конденсация обладает с точки зрения разработки новых синтетических подходов к имидазоланнелированным гетероциклам (схема 1).

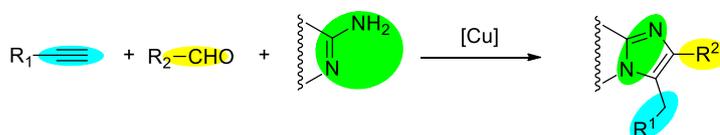


Схема 1. Синтез аннелированных производных имидазола.

Основные усилия исследователей в рамках данного направления были сосредоточены на получении имидазо[1,2-а]пиридиновых структур из функционализированных 2-аминопиридинов. Изучение круга субстратов вступающих в эту реакцию показало, что она носит общий характер для терминальных ацетиленов и альдегидов алифатического и ароматического рядов, а наиболее эффективным является смешанный катализ с использованием солей меди (I,II) в инертных условиях. Попытки распространить реакцию на другие классы гетероциклических аминов с амидиновым фрагментом, как и проведение её в воздушной атмосфере сопровождались значительным снижением выходов продуктов. Кроме того, реакция A³-конденсации не использовалась для модификации природных соединений.

В связи с чем, настоящая работа направлена на расширение синтетического потенциала реакции A^3 -конденсации, как универсального метода построения имидазол-аннелированного ядра, за счет ее реализации в аэробных условиях и вовлечения в неё новых субстратов, в том числе природного происхождения.

Первая часть работы посвящена поиску новых эффективных, каталитических систем, позволяющих проводить трёхкомпонентную гетероциклизацию 2-аминопиридинов с ацетиленами и альдегидами в атмосфере воздуха. Практическая значимость полученных результатов продемонстрирована синтезом двух препаратов имидазопиридинового ряда: золпидема (снотворное средство) и алпидема (анксиолитическое средство).

Вторая часть работы содержит в себе изучение в качестве аминовой компоненты гетероциклизации 2-аминотиазолов и родственных им S-содержащих гетероциклов. Разработан общий метод синтеза имидазо[2.1-b]тиазолов, имидазо[2.1-b]бензотиазолов и имидазо[2,1-b]-[1,3,4]тиадиазолов; наработана широкая серия ранее синтетически-сложнодоступных соединений.

Третья часть работы демонстрирует возможность использования реакции A^3 -конденсации для модификации природных соединений с целью получения новых веществ с заданной биологической активностью. Она состоит из двух подразделов: 1) синтез и изучение антипролиферативной активности имидазо[1,2-a]пиридиновых производных стероидов эстранового и андростанового рядов; 2) синтез и изучение противонематодной активности авермектинов модифицированных имидазо[1,2-a]пиридиновым фрагментом по 5'-ОН группе через линкер варьируемой длины и жесткости.

В работе последовательно обсуждаются результаты, полученные при развитии каждого из трёх направлений работы. Общими этапами работы при изучении каждой части были: оптимизация условий проведения выбранной модельной реакции, включавшая варьирование температурного режима, природы растворителя, соотношения реагентов и поиск наиболее эффективной каталитической системы; демонстрация синтетических возможностей и определение границ применимости разработанных подходов, синтез широких серий соединений с различными заместителями; интерпретация полученных данных об основных закономерностях протекания реакций с опорой на гипотетический механизм исследуемых медь-катализируемых реакций A^3 -конденсации, сопоставление результатов с литературой.

III.1. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов

Несмотря на то, что в литературе описано много примеров синтеза имидазо[1,2-а]пиридинов из различных классов исходных соединений, чрезвычайный интерес к их практическому использованию в качестве лекарственных препаратов (рисунок 1) побуждает совершенствовать существующие и искать новые общие, универсальные, удобные в препаративном плане способы их получения.

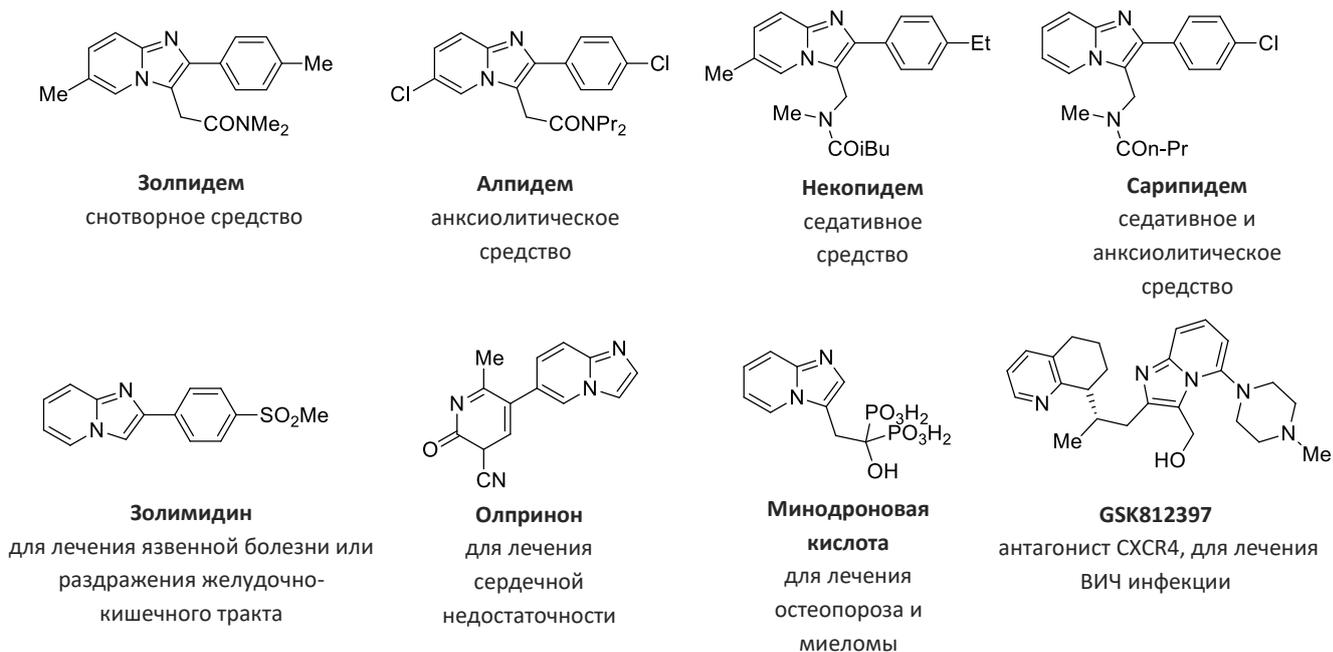


Рисунок 1. Препараты на основе имидазо[1,2-а]пиридинового каркаса.

Впервые синтез имидазо[1,2-а]пиридинов **4** по реакции A^3 -конденсации 2-ацетиленов **1** с аминопиридинами **2** и альдегидами **3** (схема 2) был описан группой В. Геворкяна [95]. Общеизвестный в литературе механизм гетероциклизации предполагает 1) конденсацию альдегида **2** и амина **3** с образованием имида **6**, 2) генерирование пропаргиламинового интермедиата **7** в результате электрофильного присоединения имида **6** к ацетилениду **5**, 3) финальную каскадную *5-exo-dig* нуклеофильную циклизацию/1,3-Н-сдвиг, приводящую к имидазо[1,2-а]пиридинам **4**.

В оригинальном варианте реакция была реализована с использованием смешанного катализа солями Cu(I)/Cu(II) в инертной атмосфере [95]. Впоследствии, было предложено несколько вариантов каталитических систем, основанных на Cu(I), такие как CuHal/Cu(OTf)₂ [96], CuSO₄•5H₂O/D-глюкоза [99], CuCl/ZnCl₂ [156] и CuI/NaHSO₄/SiO₂ [97]. Однако, круг субстратов, описанных в данных трансформациях, ограничивается

терминальными алкил(арил)ацетиленами, а экспериментальные методики требуют жестких условий и инертной атмосферы. Примечательно, что только каталитическая пара CuHal/Cu(OTf)₂ позволила вовлечь в реакцию производные пропиоловой кислоты [95]. Гетероциклизации этих производных открывают короткий синтетический путь к 3-метилкарбонил-замещенным имидазо[1,2-а]пиридинам, важному фармакофорному фрагменту (рисунок 1).

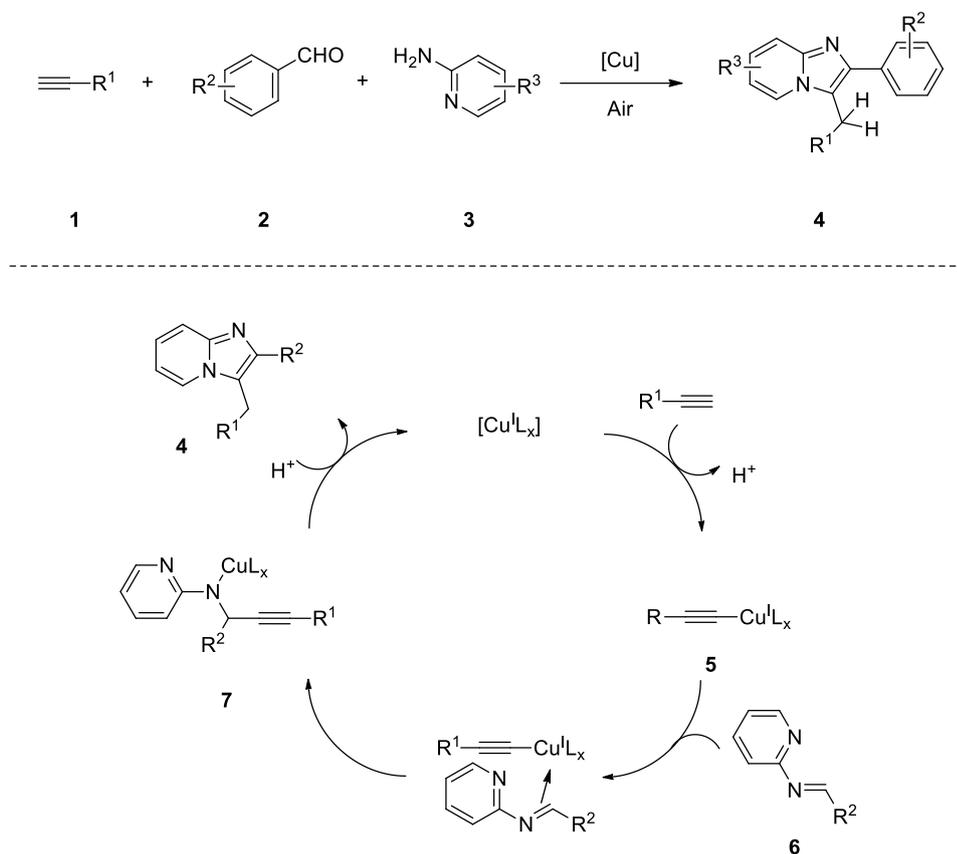


Схема 2. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов по реакции А³-конденсации.

Попытки использовать в А³-конденсации 2-аминопиридинов с альдегидами и аминами катализ солями Cu(II) были немногочисленны и малоэффективны [98, 101]. Отдельно следует отметить, что Cu(II)-катализируемая А³-конденсация производных пропиоловой кислоты с имидами в синтезе имидазо[1,2-а]пиридинов не была описана.

В связи с чем, в первой части диссертационной работы наши усилия были направлены в первую очередь на поиск новых каталитических систем на основе солей меди(II) и меди (I) эффективных в синтезе имидазо[1,2-а]пиридинов из производных пропиоловой кислоты, 2-аминопиридинов и альдегидов в аэробных условиях. Интерес представляли каталитические системы способные обеспечивать одновременное

присутствие в реакционной среде одно и двухвалентной меди, поддерживаемое окислительно-восстановительными процессами с участием кислородом воздуха.

На первом этапе работы была проведена оптимизация условий получения имидазо[1,2-а]пиридинов (таблица 1). В качестве модельных субстратов были выбраны этилпропионат (**1a**) и имин (**6a**), полученный конденсацией 5-хлор-2-аминопиридина и 4-хлорбензальдегида (схема 3).

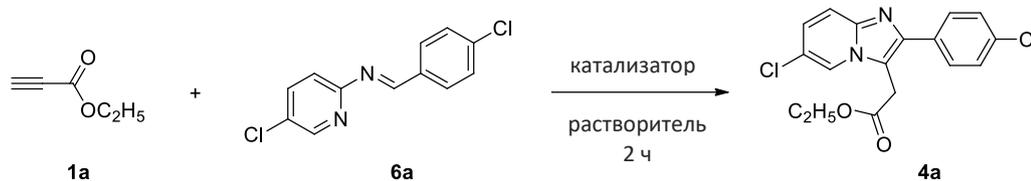
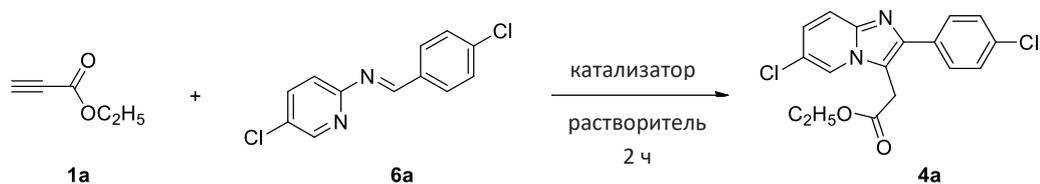


Схема 3. Модельная реакция.

С учетом литературных данных в качестве катализаторов потенциально-эффективных в присутствии кислорода воздуха нами были изучены медь(I) тиофен-2-карбоксилат (CuTC), CuCl, CuBr, CuOTf•C₆H₆, CuSO₄•5H₂O, Cu(OTf)₂, Cu(асас)₂ и Cu(OAc)₂•H₂O. Дополнительно для поиска наиболее эффективной каталитической системы было проведено сопоставление результатов, полученных в воздушной и инертной атмосферах, а также в присутствии добавок способствующих восстановлению Cu(II) до Cu(I).

Оценка эффективности промотирования модельной реакции в сухом толуоле при нагревании в присутствии солей Cu(I) и Cu(II) выявила превосходство последних. Так при использовании хлорида и бромиды меди (I) как в эквимольном, так и в каталитическом количествах выход целевого имидазо[1,2-а]пиридина **4a** за 2 часа при 120°C (температура бани) и при полной конверсии имина **6a** не превысил 54%, а в случае применения CuTC продукт и вовсе не был зафиксирован (таблица 1, №1-4). Единственным исключением оказался CuOTf•C₆H₆, использование 10 мол.% которого позволило получить продукт **4a** с выходом 67% (таблица 1, №5).

Таблица 1. Оптимизация условий реакции.^{a,б}



№	Катализатор	мол.% катализатора	атмосфера	Растворитель	T, °C	Выход 4a , %
1	CuTc	200	возд.	Толуол	120	-
2	CuCl	300	возд.	Толуол	120	54 ^в
3	CuCl	10	возд.	Толуол	120	24 ^в
4	CuBr	10	возд.	Толуол	120	25 ^б
5	CuSO ₄ •5H ₂ O	10	возд.	Толуол	120	59 ^б
6	CuOTf•C ₆ H ₆	10	возд.	Толуол	120	67 ^б
7	Cu(OTf) ₂	10	возд.	Толуол	120	69 ^в
8	Cu(acac) ₂	10	возд.	Толуол	120	72 ^в
9	Cu(OAc)₂•H₂O	10	возд.	Толуол	120	98^в
10	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O	10	возд.	Толуол	120	39 ^{д,е}
11	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O	10	возд.	-	100	5 ^б
12	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O	10	возд.	CH ₂ Cl ₂	54	5 ^б
13	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O	10	возд.	C ₂ H ₄ Cl ₂	100	11 ^б
14	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O	10	возд.	CH ₃ CN	100	11 ^б
15	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O	10	возд.	H ₂ O	120	-
16	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O	10	инерт.	Толуол	120	91
17	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O/ анилин	10/5	инерт.	Толуол	120	43
18	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O/ 2-аминофенол	10/5	инерт.	Толуол	120	65 ^в

^aУсловия реакции: имин **6a** (0.20 ммоль), этилпропионат **1a** (2 экв.), соль меди мол.%, растворитель 1 мл, в закрытом микрореакторе (V-образная виала). ^бВыходы определяли методом ¹H ЯМР с использованием CH₂Br₂ в качестве внутреннего стандарта. ^вВыходы определены методом колоночной хроматографии. ^гРеакция с 1 экв. этилпропиолата **1a**. ^дРеакция с 1.2 экв. этилпропиолата. ^еКонверсия исходного имина **6a** составила 85%.

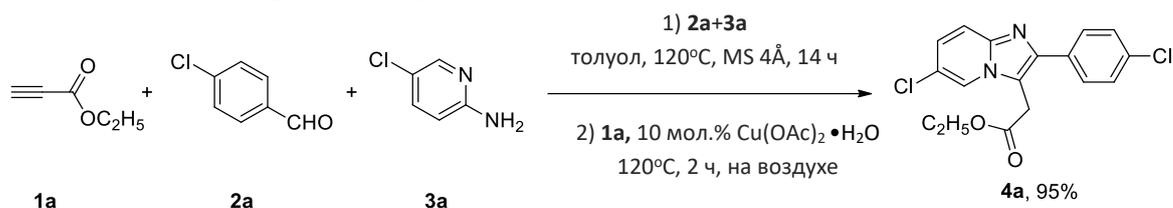
Все соли двухвалентной меди показали хорошие результаты. Так, проведение реакции в присутствии 10 мол.% CuSO₄•5H₂O, Cu(OTf)₂ и Cu(acac)₂ в ранее указанных условиях позволило получить имидазо[1,2-а]пиридин **4a** с выходами 59%, 69% и 72%,

соответственно (таблица 1, №6-8). Максимальный выход целевого продукта **4a**, составивший 98% после хроматографической очистки, был зафиксирован при проведении реакции в присутствии 10 мол.% $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в толуоле при 120°C (таблица 1, №9). Реакцию проводили с использованием двухкратного избытка этилпропиолата **1a** с учетом его значительной олигомеризации в условиях реакции. Для достижения необходимого температурного режима все реакции проводили в герметично-закрытых микрореакторах (V-образная виала). Уменьшение количества эквивалентов этилпропиолата **1a** с 2-х до 1.2 в оптимальных условиях, ожидаемо, привело к снижению выхода продукта **4a** до 39% (таблица 1, №10). Варьирование времени реакции от 1 до 6 часов, показало, что оптимальным является выдерживание реакционной смеси в течение 2 часов, за которые достигается полная конверсия имина **6a**. Также было проведено варьирование концентрации раствора имина **6a** в толуоле (0.1-0.5 М) и показано, что максимальный выход продукта **4a** достигается при 0.2 М концентрации. Смена растворителя или проведение реакции без растворителя приводили к резкому снижению выхода целевого соединения **4a**, вплоть до полного нивелирования процесса (таблица 1, №11-15). Так при кипячении в дихлорэтаноле и ацетонитриле выход продукта **4a** не превысил 11%, (таблица 1, № 13 и 14) на фоне значительного осмоления реакционных смесей. При проведении реакции в отсутствие растворителя, при кипячении в хлористом метиле или воде целевой продукт был зафиксирован методом ^1H ЯМР в следовых количествах ($\geq 5\%$, таблица 1, №11,12,15).

Проведение реакции в инертной атмосфере в присутствии $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ приводило к снижению выхода продукта **4a** до 51% (таблица 1, №16). Аналогично, введение в реакционную смесь 5 мол.% добавок, способствующих восстановлению $\text{Cu}(\text{II})$ до $\text{Cu}(\text{I})$, таких как анилин и 2-аминофенол [158], привело к снижению выхода **4a** до 43% и 65%, соответственно (таблица 1, №17,18).

На основе полученных результатов, была разработана *one-pot* методика трёх-компонентной гетероциклизации 2-аминопиридина **3a** с этиловым эфиром пропиоловой кислоты **1a** и 4-хлорбензальдегидом **2a** (схема 4). Используя двухстадийную последовательность, включающую: 1) выдерживание смеси 2-аминопиридина **3a** (1.0 экв.) и 4-хлорбензальдегида **2a** (1.1 экв.) в сухом толуоле при 120°C (температура бани) в герметично-закрытом микрореакторе в присутствии свежепрокаленных молекулярных сит 4\AA , 2) добавление на воздухе к образовавшемуся имину **6a** этилпропиолата **1a** (2.0 экв.) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 мол.%) с дополнительным выдерживанием при 120°C в течение 2 часов,

имидазо[1,2-а]пиридин **4a** удалось получить с количественным выходом (95% после очистки колоночной хроматографией).



Микрореактор
(V-образная виала)

Схема 4. One-pot синтез имидазо[1,2-а]пиридина **4a.**

Отработанные условия трёхкомпонентной *one-pot* гетероциклизации были распространены на серию ароматических альдегидов **2a-i** и функционализированных 2-аминопиридинов **3b-e** (схема 5, таблица 2).

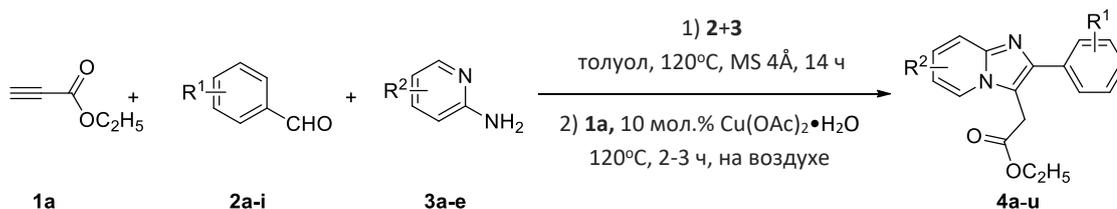
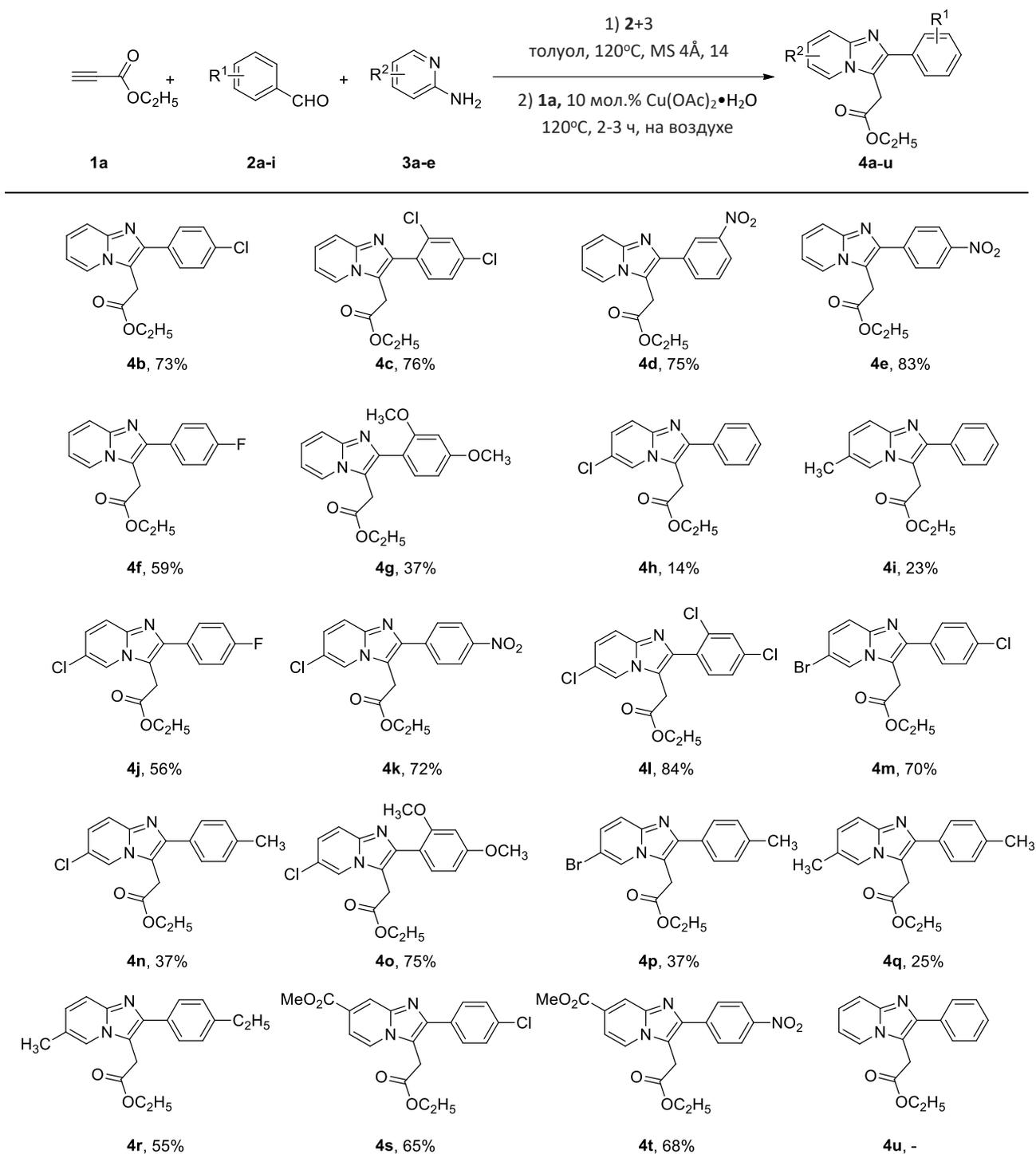


Схема 5. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов **4a-u.**

Варьирование альдегидной компоненты реакции заключалось в введении в реакцию с незамещенным 2-аминопиридином **3b** ароматических альдегидов **2a-g**, содержащих электронно-донорные и электронно-акцепторные группы. Было найдено, что наиболее эффективно изучаемый процесс протекает для 2-, 3,4-хлорзамещенных и 3-, 4-нитрозамещенных бензальдегидов. Соответствующие имидазо[1,2-а]пиридины **4b-e** были получены с выходами 73-83%. Продукт гетероциклизации с 4-фторбензальдегидом - имидазо[1,2-а]пиридин **4f** был получен с выходом 59%. Неожиданно, оказалось, что введение электронно-донорных метокси-групп во 2- и 4-положении ароматического кольца бензальдегида приводило к снижению выхода продукта до 37% (соединение **4g**). Кроме того, введение в реакцию нефункционализованного бензальдегида **2g** к целевому продукту **4u** не привело. Реакция протекала с образованием сложной смеси неидентифицируемых продуктов на фоне полной конверсии ацетилена **1a**.

Таблица 2. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов.^{a,б}



^aУсловия реакции: (стадия 1) альдегид **2** (0.36 ммоль) и 2-аминопиридин **3** (0.30 ммоль) в присутствии молекулярных сит 4Å (300 мг), в толуоле (1.5 мл) при 120°C в закрытом микрореакторе (V-образная виала) в течение 14 ч; (стадия 2) этилпропионат **1a** (2 экв.) и Cu(OAc)₂•H₂O (10 мол.%) при 120°C в течение 1-3 ч.

^бВыходы определены методом колоночной хроматографии.

Варьирование пиридиновой компоненты показало, что электронные эффекты заместителей в пиридиновом кольце на протекание гетероциклизации значительно менее выражены. Так, 5-метил- и 5-хлорпроизводные **4i** и **4h** были получены с выходами 23% и 14%, соответственно. Конденсации 5-галоген-2-аминопиридинов **3a,d** с этилпропиолатом **1a** и бензальдегидами **2a,b,d,e,g-i**, содержащими как электронно-донорные, так и электронно-акцепторные заместители в арильном остатке, гладко протекали с образованием имидазо[1,2-а]пиридинов **4a,j-o** с выходами 56-95%. Исключение составил 4-метилбензальдегид **2i**, который в реакциях с 5-хлор-, 5-бром- и 5-метил-2-аминопиридинами **3a,c,d** привел к соответствующим продуктам **4n, 4p** и **4q** с низкими выходами (37%, 37% и 25% после хроматографической очистки). Однако, для 4-этилбензальдегида наблюдалось увеличение выхода близкого по структуре к **4q** имидазо[1,2-а]пиридина **4r** до 55%. Кроме того, в гетероциклизацию гладко вступал этиловый эфир 2-аминопиридин-4-карбоновой кислоты **3e**. Его конденсацией с 4-хлор- и 4-нитробензальдегидами и этилпропиолатом **1a** были получены полифункционализированные имидазо[1,2-а]пиридины **4s, 4t** с выходами 65% и 68%.

Варьирование ацетиленовой компоненты показало, что реакция эффективна исключительно для этилового эфира пропиоловой кислоты (таблица 2). Попытки вовлечь в гетероциклизацию алифатические и ароматические ацетилены, такие как фенилацетилен и октин, оказались безуспешными. Целевые продукты ни в одном из случаев зафиксировать не удалось. Наблюдалось лишь значительное осмоление реакционных смесей.

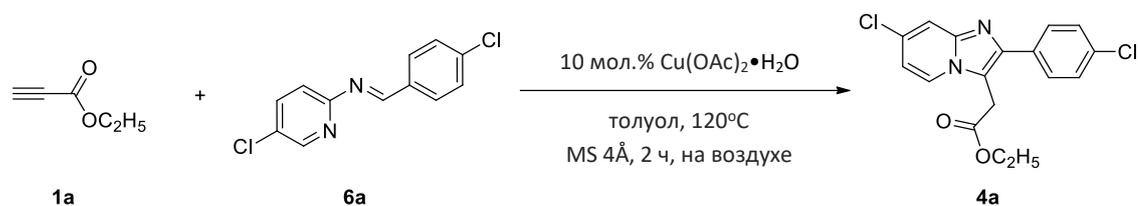
Все реакции проводили с использованием 0.3 ммоль пиридинов, однако они легко могут быть масштабированы на мультиграммовые количества. Так, имидазо[1,2-а]пиридин **4a** был получен с выходом 88% (2.7 г) из 8.0 ммоль (2.0 г) имида **6a** перекристаллизацией из этанола.

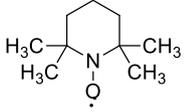
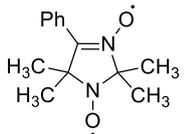
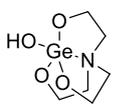
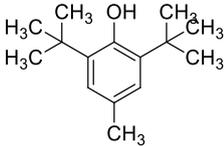
На следующем этапе работы были проведены контрольные эксперименты для прояснения механизма разработанной аэробной Cu(II)-катализируемой гетероциклизации этилового эфира пропиоловой кислоты с имидами, генерируемыми из 2-аминопиридинов и бензальдегидов (таблица 3).

В первую очередь, было показано, что кислород воздуха имеет принципиальное значение для эффективного протекания реакции. Так, было найдено, что реакция этилпропиолата **1a** с имином **6a**, катализируемая Cu(OAc)₂•H₂O в инертной атмосфере аргона, при стандартных условиях за 2 ч привела к продукту **4a** с выходом лишь 51% (таблица 3, № 2), против 95% на воздухе (таблица 3, № 1). Отталкиваясь от этого факта и учитывая,

что классическая конденсация ацетиленов с имидами прототируется Cu(I), мы рассмотрели окислительное диспропорционирование на воздухе Cu(II) до Cu(I) в качестве ключевого элемента каталитического цикла гетероциклизации. Было найдено, что непосредственное добавление Cu(I) в виде CuCl (таблица 3, № 3) или генерирование *in situ* Cu(I) из Cu(OAc)₂•H₂O с помощью добавки 2-аминофенола [158] (таблица 3, №4) привело к значительному снижению выхода **4a**, на фоне образования сложной смеси побочных продуктов.

Таблица 3. Изучение аспектов Cu(OAc)₂-катализируемой гетероциклизации.^a



№	Изменение стандартных условий	Выход 4a , %
1	-	95 ^b
2	Инертная атмосфера	51 ^B
3	Инертная атмосфера, CuCl (10 мол.%)	75 ^B
4	Инертная атмосфера, 2-аминофенол (5 мол.%)	47 ^B
5	 (100 мол.%)	50
6	 (100 мол.%)	27
7	 (100 мол.%)	60 ^b
8	 (100 мол.%)	65 ^b

^aСтандартные условия реакции: имин **6a** (0.20 ммоль), этилпропионат **1a** (2 экв.), Cu(OAc)₂•H₂O (10 мол.%), толуол (1 мл), в микрореакторе (V-образная виала) в атмосфере воздуха. ^bВыходы определены методом ¹H ЯМР с использованием внутреннего стандарта. ^BВо всех экспериментах конверсия исходного имида **6a** была полной.

Что еще более важно, сравнение скоростей образования продукта **4a** в экспериментах 1 и 3 (мониторинг проводили методом ^1H ЯМР, аликвоты отбирали через каждые 10-20 мин, в качестве внутреннего стандарта использовали дибромметан) показала, что добавка CuCl уменьшает скорость реакции (рисунок 2). Таким образом, можно говорить о том, что Cu(I) не является ключевым интермедиатом.

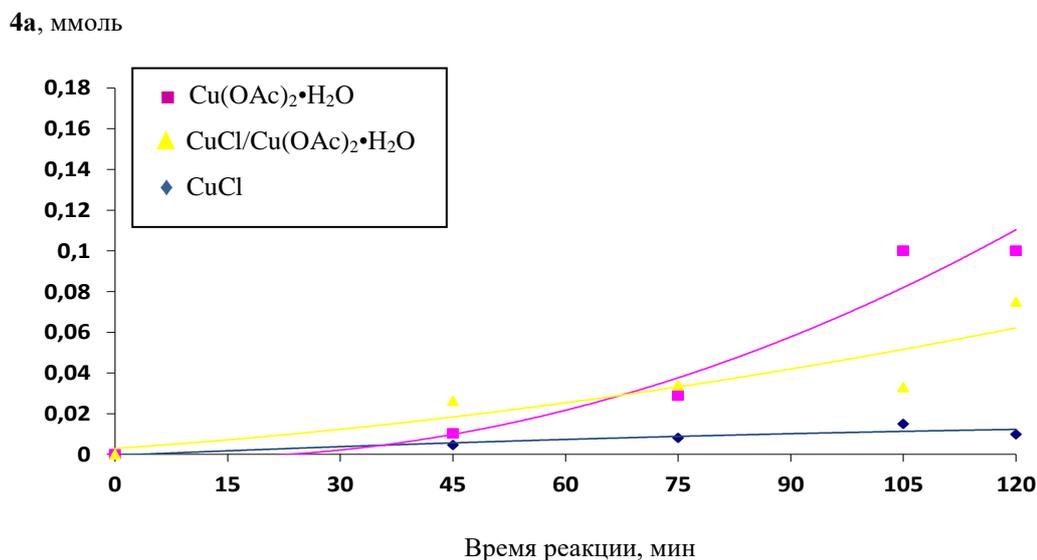


Рисунок 2. Исследование скорости накопления продукта **4a**.

Дополнительно, было проверено предположение о радикальном механизме реакции. Добавление перехватчиков радикалов, таких как ТЕМРО, агидол, герматранол (таблица 3, опыты 5-8) в эквивалентных количествах, привело к снижению выходов соединения **4a** до 27-65%. Однако, к сожалению, полного нивелирования процесса достичь не удалось, так же, как и выделить продукты взаимодействия перехватчиков радикалов с интермедиатами. В связи с чем, нельзя однозначно утверждать о протекании реакции по радикальному механизму.

На основании экспериментальных и литературных данных (см. Литературный обзор) был предложен упрощенный механизм образования имидазо[1,2-а]пиридинов **4** из оснований Шиффа **6** и производных пропиоловой кислоты **1** (схема 6). Процесс инициируется Cu(II) -опосредованным аминотилированием алкина **1** комплексом основания Шиффа с медью (I и II), в результате чего образуется пропаргиламин **7**. Последующая *5-exo-dig* циклизация **7** в промежуточное соединение **8** и финальная 1,3-сигматропная перегруппировка приводит к имидазо[1,2-а]пиридинам **4**.

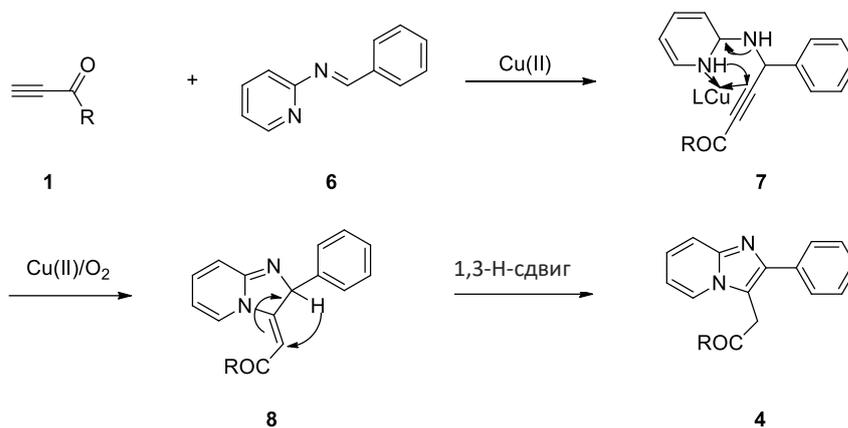


Схема 6. Предполагаемый механизм реакции.

Наиболее вероятно, что в отличие от ранее предложенных в литературе методик гетероциклизации 2-аминопиридинов с альдегидами и ацетиленами [96; 97; 156], в разработанном нами аэробном $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ -катализируемом варианте реакции именно $\text{Cu}(\text{II})$ обеспечивает образование пропаргиламинов **7** [157]. Кроме того, описанные выше результаты (таблица 3) допускают протекание реакции по радикальному пути с участием аминильного радикала [159], или пероксидных соединений меди (III) [160].

На следующем этапе работы была продемонстрирована практическая значимость метода на примере синтеза Алпидема – анксиолитического лекарственного препарата (схема 7). Соединение **9a** и Алпидем **9b** были получены из N,N -диэтил- и N,N -дипропил амидов пропиоловой кислоты **1b,c** и основания Шиффа, полученного *in situ* из 4-хлорбензальдегида **2a** и 5-хлор-2-аминопиридина **3a**. Выходы соединений **9a** и **9b** после очистки колоночной хроматографией составили 76% и 91% в рамках двухстадийной *one-pot* методики. Результат для Алпидема превосходит ранее предложенные подходы по количеству стадий и выходу. Так ранее сообщалось что Алпидем может быть получен с выходом 83% (на две стадии) [95] и 78% (на четыре стадии) [182].

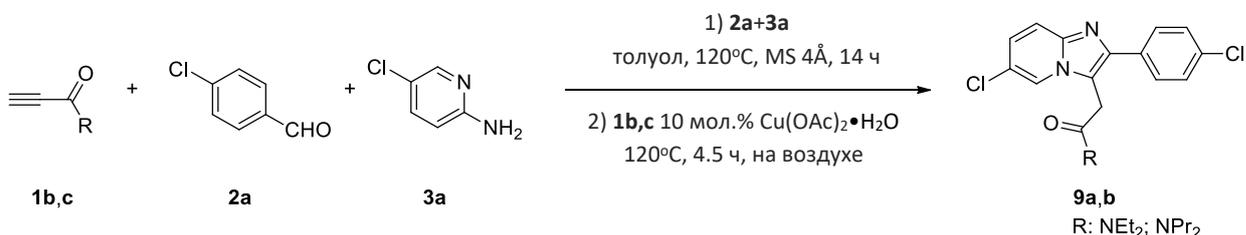
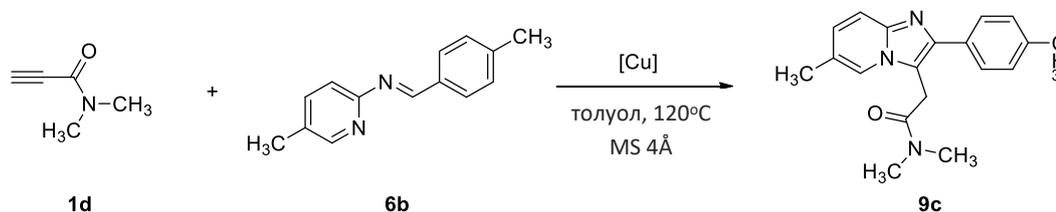


Схема 7. Синтез Алпидема **9b** и его структурно-близкого аналога **9a**.

При попытках использовать разработанный метод для синтеза еще одного препарата имидазопиридинового ряда - снотворного средства «Золпидем» (**9c**), мы столкнулись со значительными трудностями. Было найдено, что реакция гетероциклизации N,N -диметилпропиоламида **1d** с имином **6b**, полученным конденсацией 4-метилбензальдегида

с 5-метил-2-аминопиридином, в отработанных условиях протекает с низким выходом. При использовании $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Золпидем **9c** был получен с выходом менее 10% (таблица 4, №2-4). Основной причиной низких выходов **9c** была медленная конверсия диметилпропиоламида **1d** на фоне быстрой олигомеризации имина **6b**. Дополнительная оптимизация гетероциклизации **1d** с **6b**, включавшая варьирование солей меди (I,II) на воздухе и в инертной атмосфере в толуоле при 120°C в присутствии молекулярных сит 4Å, показала, что похожий результат наблюдался при проведении реакции с CuBr , $\text{CuBr}/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{I}_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Существенного улучшения не наблюдалось, ни при увеличении времени реакции, ни при увеличении количеств солей меди с каталитического до эквимольного (таблица 4, №1-8, 10-14).

Таблица 4. Оптимизация условий синтеза Золпидема.^a



№	Катализатор	мол.%	Время, ч	Выход 9c , %
1	CuBr	10	7.5	- ^б
2	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10	6.5	<10 ^б
3	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10	29.0	<10 ^б
4	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	100	9.5	<10 ^б
5	$\text{CuBr}/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10/10	8.5	<10 ^б
6	$\text{CuCl}/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10/10	6.0	<10 ^{б,в}
7	$\text{CuCl}/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10/10	14.0	8 ^г
8	$\text{CuCl}/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10/50	9.5	15 ^{б,г}
9	$\text{CuCl}/\text{Cu}(\text{OTf})_2$	10/10	4.0	30^{б,г}
10	$\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10/10	7.0	- ^б
11	$\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10/10	8.5	<10 ^б
12	$\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10/50	9.5	14 ^{б,в}
13	$\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10/10	8.5	<10 ^б
14	$\text{I}_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	100/10	14.0	<10 ^б

^aУсловия реакции: имин **6b** (0.20 ммоль), ацетилен **1d** (2 экв.), соль меди мол.%, растворитель 1 мл, в закрытом микрореакторе (V-образная виала) в атмосфере воздуха. ^бВыходы определены методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом. ^вВыходы определены методом колоночной хроматографии. ^гРеакция проводилась в инертной атмосфере.

Чуть более эффективной оказалась ранее предложенная в литературе [95] каталитическая пара $\text{CuCl}/\text{Cu}(\text{OTf})_2$, позволившая получить имидазо[1,2-а]пиридин **9c** с выходом 30%. Полная конверсия была достигнута за 4 часа в инертной атмосфере (таблица 4, №9). В связи с чем, мы обратились к разработке альтернативной методики синтеза Золпидема.

Для этого независимо от разработанных ранее условий мы провели оптимизацию условий гетероциклизации этилового эфира пропиоловой кислоты **1a** и имида **6b**, полученного конденсацией 4-метилбензальдегида и 5-метил-2-аминопиридина, в структурноблизкий аналог Золпидема - эфир **4q** (схема 8, таблица 5).

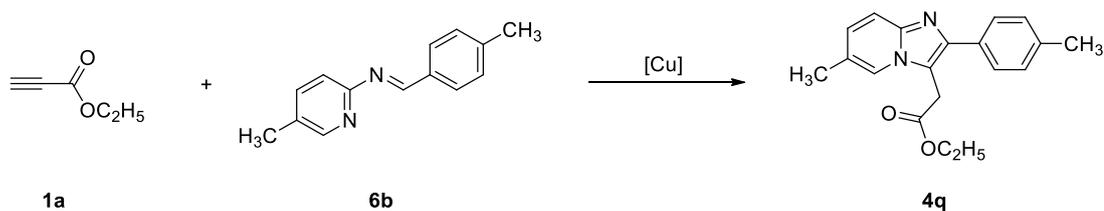
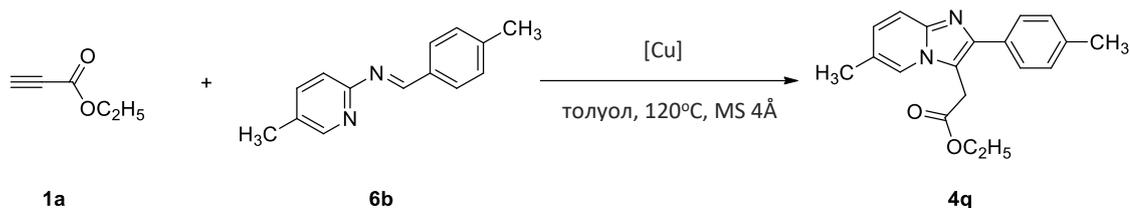


Схема 8. Модельная реакция.

Было показано, что добавка хлорида меди(I) в количестве 10 мол.% в толуоле при 120°C в инертной атмосфере к целевому продукту **4q** не приводит (таблица 5, №1). Последующее увеличение количества CuCl до 50 мол.% - 2 экв. позволило поднять выход имидазо[1,2-а]пиридина с 35% до 53% (таблица 5, №2-4). Максимальный выход продукта **4q**, составивший 60% после хроматографической очистки, был получен при проведении реакции в присутствии 3-х эквивалентов CuCl (таблица 5, №5). Полная конверсия была достигнута за 5.5 часов. Все реакции проводили с двухкратным избытком ацетилена **1a** в толуоле при 120°C .

Таблица 5. Оптимизация условий синтеза соединения **4q**.^a



№	[Cu]	мол. %	Время, ч	Выход 4q , %
1	CuCl	10	5.5	-
2	CuCl	50	5.5	35 ^б
3	CuCl	100	5.5	46 ^б
4	CuCl	200	5.5	53 ^б
5	CuCl	300	5.5	60^б
6	CuCl/Cu	10/10	6.5	30 ^{б,г}
7	CuCl/Cu	10/20	6.5	37 ^{б,г}
8	CuCl/Cu	10/50	6.5	23 ^{б,г}
9	CuCl/Cu	10/100	6.5	32 ^{б,г}
10	CuCl/Cu	20/20	6.5	59^{б,г}
11	CuCl/Cu	20/250	9.5	45 ^{б,г}

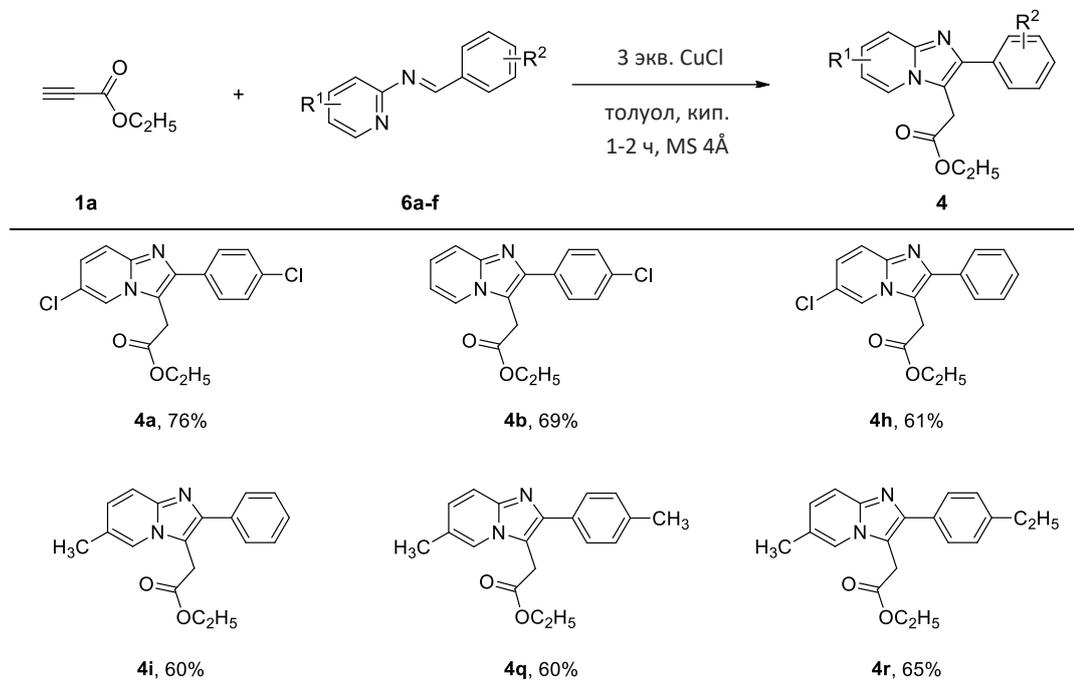
^aУсловия реакции: имин **6b** (0.20 ммоль), этилпропионат **1a** (2 экв.), соль меди мол.%, толуол 1 мл, в инертной атмосфере. ^бВыходы определены методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом. ^вВыходы определены методом колоночной хроматографии. ^гРеакция проводилась на воздухе.

Дополнительно было показано, что добавка Cu(0) в виде порошка к CuCl приводит к образованию целевого продукта **4q**, даже при использовании хлорида меди(I) в каталитических количествах (таблица 5, №6-11). Было найдено, что оптимальным соотношением для каталитической пары CuCl/Cu является 20/20 мол.%. При проведении реакции в толуоле при 120°C в инертной атмосфере в этом случае продукт **4q** был получен с выходом 59% (таблица 5, №10). Полная конверсия исходного основания Шиффа **6b** была достигнута за 6.5 часов. Снижение или увеличение количества как CuCl, так и Cu (вплоть до эквимольных) приводило к снижению выхода **4q** (таблица 5, №6-9,11).

Поскольку с CuCl полная конверсия имина **6b** достигалась быстрее, данные условия реакции были распространены на серию иминов **6a-f** (таблица 6). Было показано, что основания Шиффа содержащие электронно-акцепторные и электронно-донорные

заместители как в пиридиновом, так и в арильном остатках одинаково эффективно вступают в реакцию гетероциклизации с этиловым эфиром пропиоловой кислоты **1a** с образованием имидазо[1,2-а]пиридинов **4a,b,h,i,q,r** с хорошими выходами от 60-76%.

Таблица 6. Получение имидазо[1,2-а]пиридинов.^{a,b}



^aУсловия реакции: имин **6** (0.20 ммоль), этилпропионат **1a** (2 экв.), CuCl (3 экв.), толуол 1 мл, в инертной атмосфере. ^bВыходы определены методом колоночной хроматографии.

На основании полученных результатов был предложен альтернативный метод синтеза Золпидема **9c**. Отталкиваясь от эфира **4q** «Золпидем» был получен в четыре стадии с суммарным выходом 26% (схема 9). Синтез включал омыление сложноэфирной группы до калиевой соли **10** и высвобождением кислоты **11** за счет закисления реакционной смеси. Финальная обработка кислоты PCl₅ и диметиламином позволила получить Золпидем **9c** в качестве единственного продукта реакции.

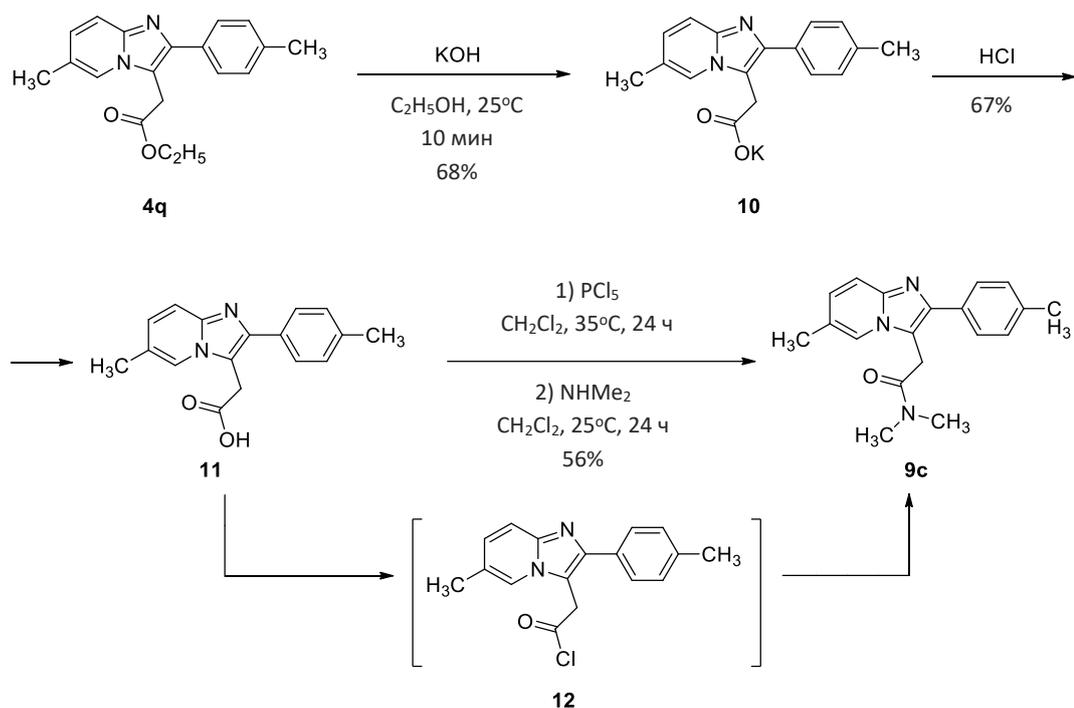


Схема 9. Синтез Золпидема.

В заключение, мы изучили каталитическую эффективность системы медь(II) – кислород в трёхкомпонентной конденсации ароматических альдегидов с 2-аминопиридинами и терминальными алкинами. Была предложена новая методика синтеза имидазо[1,2-а]пиридинов. В отличие от ранее описанных в литературе, предложенная нами методика основана на коммерчески-доступном катализаторе $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и позволяет избежать необходимость применения инертной атмосферы. Практическая значимость методтики была продемонстрирована а синтезом анксиолитического препарата – «Алпидем», из простых доступных исходных реагентов. Кроме того, был предложен медь(I)-промотируемый вариант A^3 -конденсации ароматических альдегидов с 2-аминопиридинами и этилпропиолатом, в результате чего, была отработана четырёх стадийная последовательность синтеза снотворного препарата – «Золпидем».

III.2. Синтез имидазо[2,1-*b*]тиазолов и структурно-близких соединений

Поскольку стратегия A^3 -конденсации хорошо зарекомендовала себя в синтезе высокофункционализированных имидазо[1,2-*a*]пиридинов, на следующем этапе работы представляло интерес изучить возможность ее применения в синтезе других классов имидазоланнелированных гетероциклов. В ряде работ (см. Литературный обзор) была показана возможность получения *N,O*-гетероциклов по реакции A^3 -конденсации при катализе солями *d*-металлов. Однако применение этой синтетической стратегии для получения *S*-содержащих конденсированных производных имидазола ограничивался двумя единичными примерами - синтезом 2-(4-хлорфенил)-4-фенилтиазолпиримидина [161] и 5-бензил-6-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазола [99]. В связи с чем, развивая применение реакции A^3 -конденсации в синтезе имидазоланнелированных гетероциклов, мы обратились к изучению каскадной гетероциклизации ацетиленов с альдегидами и 2-аминотиазолами, как метода синтеза имидазо[2,1-*b*]тиазолов и родственных им серосодержащих структур.

Модельными субстратами для оптимизации синтеза имидазо[2,1-*b*]тиазолов **14** были выбраны 2-аминотиазол **13a**, 4-хлорбензальдегид **2a** и этилпропионат **1a** (схема 10).

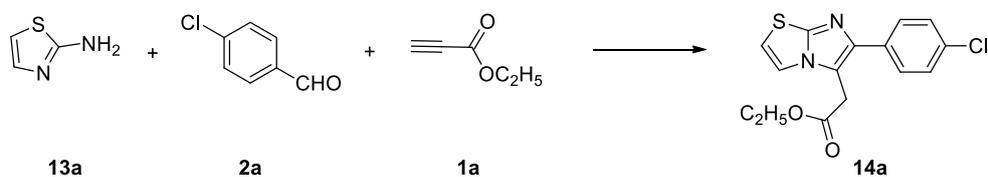


Схема 10. Модельная реакция.

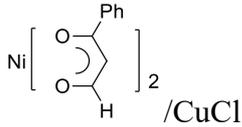
Варьирование катализаторов включало перебор солей *d*-металлов (таблица 7), таких как $Cu(OAc)_2$, $CuOTf \cdot C_6H_6$, $CuCl$, CuI , $Cu(OTf)_2$, $Ni(bac)_2$, $Co(OAc)_2$, $Zn(OAc)_2$, Ag_2CO_3 , $Co(OAc)_2$. По аналогии с разработанным в предыдущей главе *one-pot* методом синтеза имидазо[1,2-*a*]пиридинов, реакцию проводили последовательным: 1) кипячением смеси 2-аминотиазола **13a** и 4-хлорбензальдегида **2a** в сухом толуоле в присутствии активированных молекулярных сит 4\AA до полной конверсии в основание Шиффа (контроль по спектрам 1H ЯМР), 2) выдерживанием реакционной смеси при нагревании после добавления этилпропиолат **1a** и катализатора.

Было показано, что к целевому имидазо[2,1-*b*]тиазолу **14a** приводят исключительно соли меди (I,II) (таблица 7, № 2-7). При использовании добавок каталитических количеств $Ni(bac)_2$, $Co(OAc)_2$, $Zn(OAc)_2$, Ag_2CO_3 , $Co(OAc)_2$ на воздухе и в атмосфере аргона конверсия в соединение **14a** не наблюдалась (таблица 7, №1,9-26). Среди солей меди (I),

CuCl и CuOTf•C₆H₆ обеспечили получение продукта **14a** в инертной атмосфере с выходами 25% и 35%, соответственно (таблица 7, №2,3). Смешанные каталитические системы Cu/Cu(OTf)₂, CuCl/Cu(OTf)₂ и CuI/Cu(OTf)₂ в инертной атмосфере, привели к целевому продукту **14a** с выходами 36%, 40%, и 40%, соответственно (таблица 7, №4-6). Максимальный выход имидазо[2,1-b]тиазола **14a**, составивший 46%, был зафиксирован при проведении реакции с каталитической парой CuOTf•C₆H₆/Cu(OTf)₂ в толуоле в инертной атмосфере при 120°C. Полная конверсия была достигнута за 2 часа. (таблица 7, №7). Все последующие попытки увеличить выход продукта **14a** за счет введения в реакционную смесь добавок, смены температурного режима и растворителя оказались безуспешными. В частности, реакция полностью подавлялась трифторуксусной кислотой (таблица 7, №8).

Таблица 7. Оптимизация условий реакции.^a

№	Катализатор	Выход, 14a %
1	Cu(OAc) ₂	- ^b
2	CuOTf•C ₆ H ₆	25
3	CuCl	35
4	Cu/CuCl	36
5	CuCl/Cu(OTf) ₂	40
6	CuI/Cu(OTf) ₂	40
7	CuOTf•C ₆ H ₆ /Cu(OTf) ₂	46
8	CuOTf•C ₆ H ₆ /Cu(OTf) ₂	- ^b
9	Ni(bac) ₂	-
10	Ni(bac) ₂	- ^r
11	Ni(bac) ₂ /CuCl	-
12		-
13		- ^r

14		-
15	Co(OAc) ₂	-
16	Co(OAc) ₂	- ^Г
17	Co(OAc) ₂ /CuCl	-
18	Zn(OAc) ₂	-
19	Zn(OAc) ₂	- ^Г
20	Zn(OAc) ₂ /CuCl	-
21	Ag ₂ CO ₃	-
22	Ag ₂ CO ₃	- ^Г
23	Ag ₂ CO ₃ /CuCl	-
24	Co(OAc) ₂	-
25	Co(OAc) ₂	- ^Г
26	Co(OAc) ₂ /CuCl	-

^аУсловия реакции: амин **13a** (0.20 ммоль), альдегид **2a** (0.22 ммоль), этилпропионат **1a** (0.4 ммоль), катализатор (10 мол.%), молекулярные сита 4Å и растворитель (1мл) в закрытом мирореакторе (V-образная виала) в инертной атмосфере. ^бРеакция была проведена в атмосфере воздуха. ^вВ качестве добавки была использована трифторметансульфоновая кислота CF₃SO₃H (1 экв.). ^гВ качестве добавки был использован Rh₃P.

Анализ побочных процессов, мешающих эффективному протеканию реакции гетероциклизации в имидазо[2,1-b]тиазол **14a**, выявил нестабильность самого соединения **14a** и основания Шиффа, генерируемого из 2-аминотиазола **13a** и 4-хлорбензальдегида **2a**, в условиях реакции. В связи с чем, была проведена дополнительная оптимизация условий гетероциклизации в имидзотиазолы с использованием более стабильных 2-аминобензотиазолов (таблица 8).

В качестве модельных субстратов были выбраны 2-аминобензотиазол **13b**, 4-хлорбензальдегид **2a** и этилпропионат **1a** (схема 11).

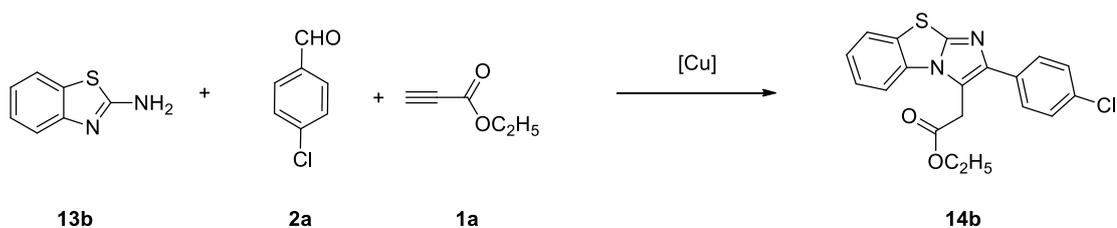
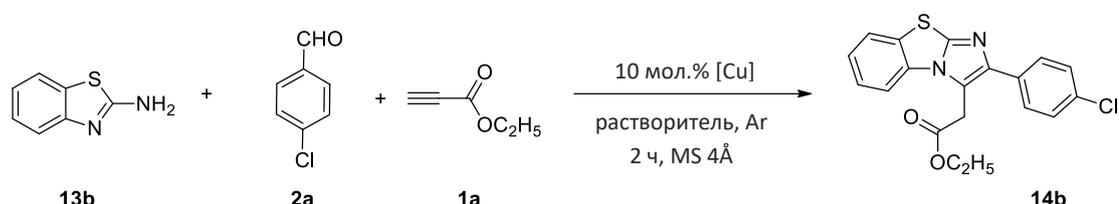


Схема 11. Модельная реакция.

В отсутствие добавок в толуоле при 120°C реакция не протекала (таблица 8, №1). Проведение реакции в присутствии 10 мол.% Cu(OAc)₂•H₂O привело к имидазо[2,1-b]бензотиазолу **14b** с выходом <10% (таблица 8, №2). Введение в реакцию добавок CuI, CuCl, CuOTf•C₆H₆ и Cu(OTf)₂ позволило получить целевой продукт **14b** с выходами 26-67% (таблица 8, №3-6). Смешанные каталитические системы, CuI/Cu(OTf)₂ и CuCl/Cu(OTf)₂ обеспечили образование имидазо[2,1-b]бензотиазола **14b** с выходами 56% и 71%, соответственно (таблица 8, №7,8). Однако, лучшие результаты были получены при проведении реакции с каталитической системой CuOTf•C₆H₆/Cu(OTf)₂ в толуоле в инертной атмосфере при 120°C. Соединение **14b** было получено с 75% выделенным выходом за 2 ч (таблица 8, № 9). Резкое снижение выхода наблюдалось при проведении реакции в других растворителях, при снижении температуры реакции (таблица 8, № 11-13), и в аэробных условиях (таблица 8, № 10).

Таблица 8. Оптимизация условий реакции.^a



№	Cu	Растворитель	T, °C	Выход 14b , % ^b
1	-	Толуол	120	-
2	Cu(OAc) ₂ •H ₂ O	Толуол	120	<10
3	CuI	Анизол	110	26 ^B
4	Cu(OTf) ₂	Толуол	120	55
5	CuCl	Толуол	120	61
6	CuOTf•C ₆ H ₆	Толуол	120	67
7	CuI/Cu(OTf) ₂	Толуол	120	56
8	CuCl/Cu(OTf) ₂	Толуол	120	71
9	CuOTf•C ₆ H ₆ /Cu(OTf) ₂	Толуол	120	75
10	CuOTf•C ₆ H ₆ /Cu(OTf) ₂	Толуол	120	33 ^Г
11	CuOTf•C ₆ H ₆ /Cu(OTf) ₂	Анизол	110	49
12	CuOTf•C ₆ H ₆ /Cu(OTf) ₂	CH ₃ CN	82	<10
13	CuOTf•C ₆ H ₆ /Cu(OTf) ₂	ДМСО	100	50

^aУсловия реакции: амин **13b** (0.20 ммоль), альдегид **2a** (0.22 ммоль), этилпропионат **1a** (0.4 ммоль), катализатор (10 мол.%), молекулярные сита 4Å и растворитель (1мл) в закрытом микрореакторе (V-образная виала) в инертной атмосфере. ^bВыходы определены методом колоночной хроматографии. ^BРеакцию проводили в присутствии 3 экв. CuI. ^ГРеакция была проведена в атмосфере воздуха.

Структура имидазо[2,1-*b*]бензотиазола **14b** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рисунок 3).

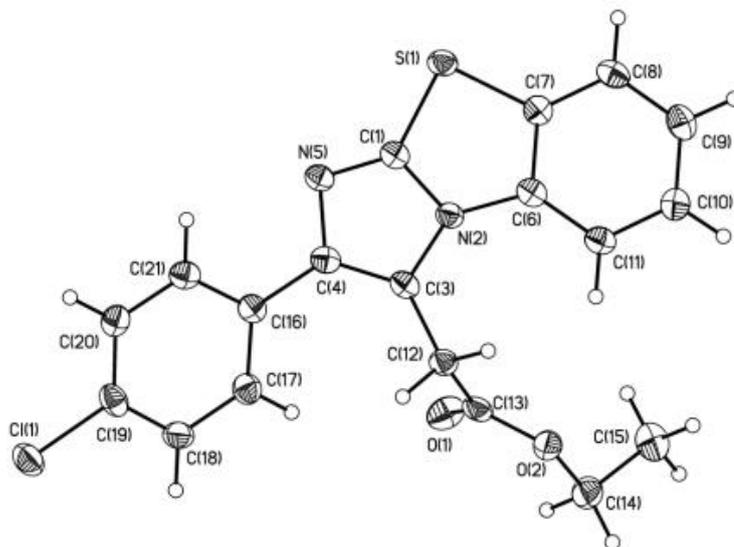
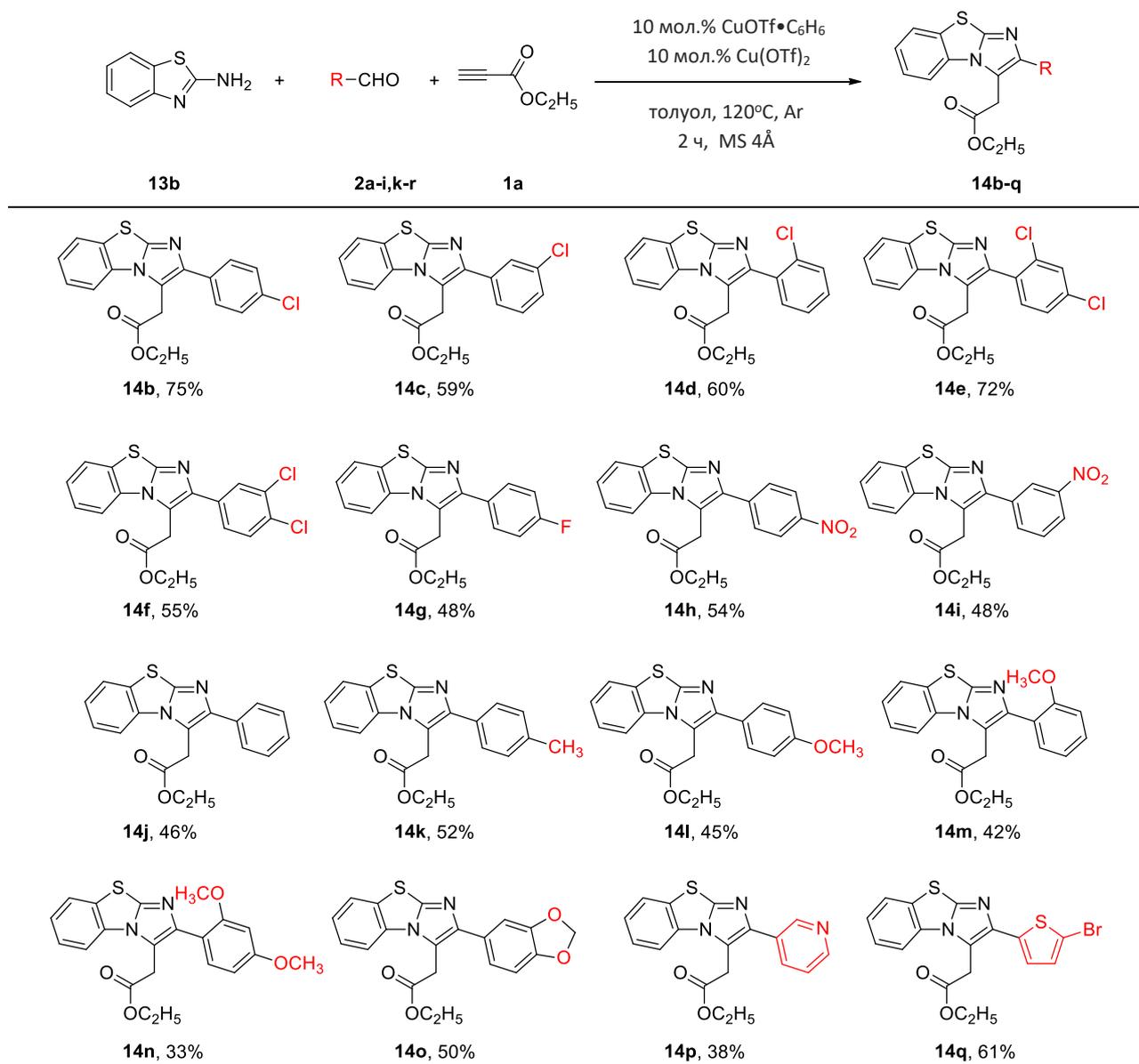


Рисунок 3. Общий вид рентгеновской структуры соединения **14b** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

Отработанные условия ($\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6/\text{Cu}(\text{OTf})_2$, толуол, 120°C) были распространены на широкую серию альдегидов (таблица 9), алкинов (таблица 10) и S-содержащих гетероаминов с амидиновым фрагментом (таблица 11).

Было показано, что различные функционально-замещенные бензальдегиды **2a-i,k-r** гладко вступали в гетероциклизацию с 2-аминобензотиазолом **13b** и этилпропиолатом **1a** (таблица 9). Бензальдегиды, как с электронно-акцепторными заместителями (2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2,4-Cl₂, 3,4-Cl₂, 4-F, 4-NO₂, 3-NO₂), так и с электронно-донорными группами (Me, 4-OMe, 2-OMe, 2,4-(OMe)₂) в оптимальных условиях превращались в имидазо[2,1-*b*]бензотиазолы **14b-q**. Выходы продуктов **14b-o** после хроматографической очистки варьировались от умеренных до хороших. Бензальдегид **2g** привел к незамещенному продукту **13j** с выходом 46%. Примечательно, что в отработанных условиях в реакцию вступали 3-пиридинкарбоксальдегид **2q** и 2-тиофенкарбоксальдегид **2r**. Соответствующие поли-гетероциклические продукты **14p** и **14q** были получены с выходами 38% и 61%, соответственно. Попытки распространить реакцию на алифатические альдегиды оказались безуспешными; наблюдалось сильное осмоление реакционных смесей.

Таблица 9. Варьирование альдегидов.^{a,б}

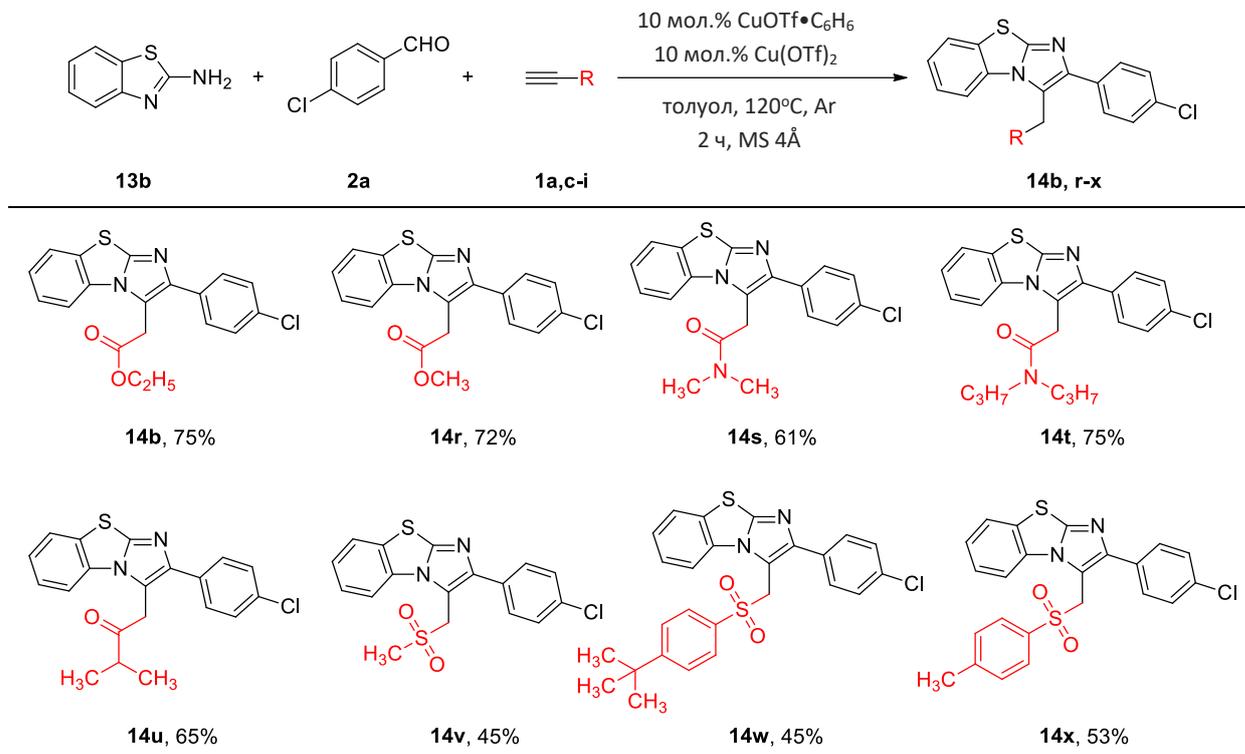


^aУсловия реакции: амин **13b** (0.2 ммоль), альдегид **2a-i,k-r** (1.1 экв.), алкин **1a** (2 экв.), CuOTf•C₆H₆ (10 мол.%), Cu(OTf)₂ (10 мол.%), молекулярные сита 4Å и толуол (1 мл) в закрытом микрореакторе (V-образная виала) в инертной атмосфере в течение 2 ч. при 120°C. ^бВыходы определены методом колоночной хроматографии.

На следующем этапе работы ряд эфиров и амидов пропиоловой кислоты **1a,c-i** успешно были вовлечены в гетероциклизацию с 2-аминобензотиазолом **13b** и 4-хлорбензальдегид **2a** (таблица 10). Метиленкарбонилзамещенные имидазо[2,1-b]бензотиазолы **14b, r-x** были получены с выходами 61-75%. Этилизопропилкетон вступал в гетероциклизацию с образованием соединения **14u** с выходом 65%. Кроме того, 3-(сульфонилметил)имидазо[2,1-b]бензотиазолы **14v-x** были синтезированы из алкил- и

арилзамещенных этинилсульфонов **1g-i** с хорошими выходами. Алифатические и ароматические алкины в стандартных условиях в гетероциклизации оказались малоактивными. Продукты А³-конденсации 2-аминобензотиазола **13b** и 4-хлорбензальдегида **2a** с фенилацетиленом и гексином были выделены в следовых количествах (выходы $\leq 5-7\%$).

Таблица 10. Варьирование алкинов^{a,б}.



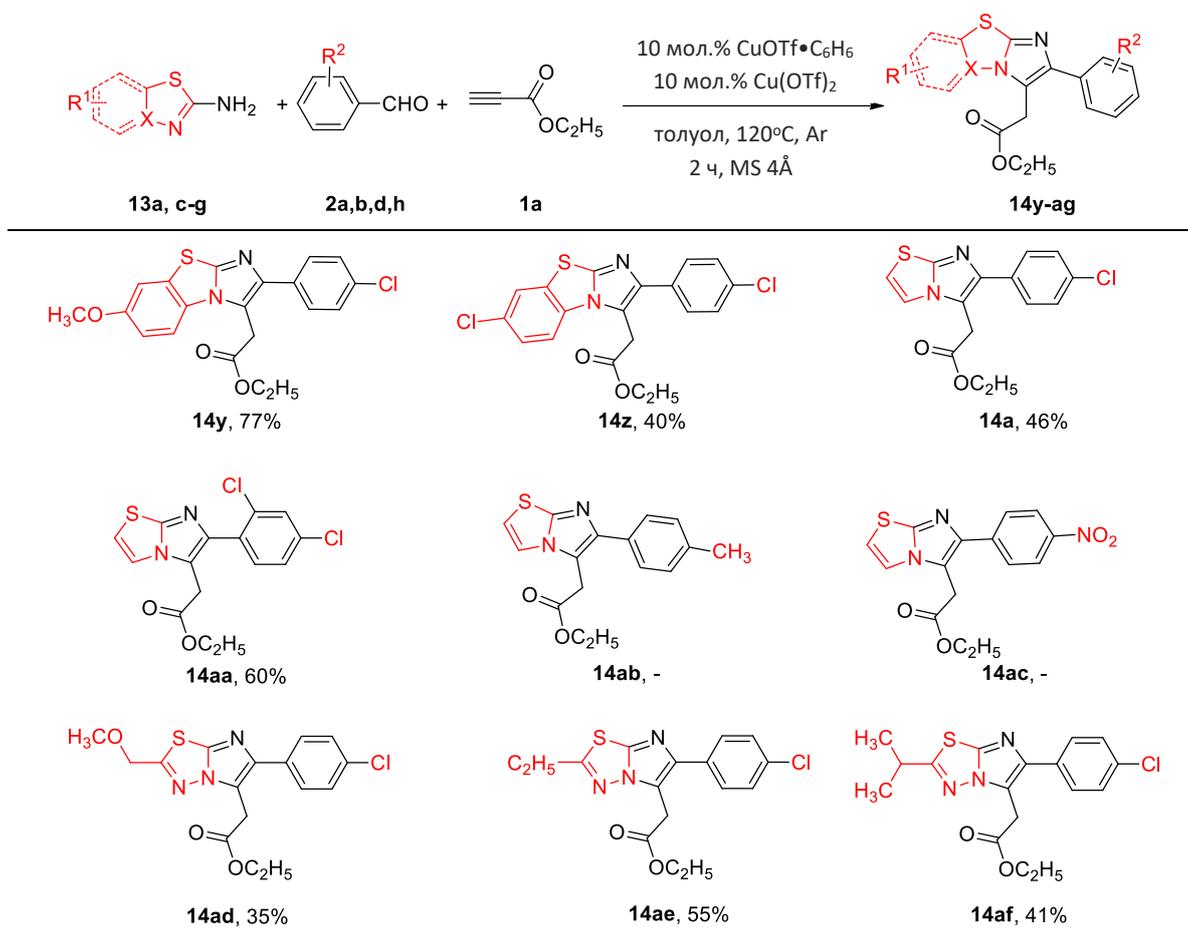
^aУсловия реакции: амин **13b** (0.2 ммоль), альдегид **2a** (1.1 экв.), алкин **1a,c-i** (2 экв.), CuOTf·C₆H₆ (10 мол.%), Cu(OTf)₂ (10 мол.%), молекулярные сита 4Å и толуол (1 мл) в закрытом микрореакторе (V-образная виала) в инертной атмосфере в течение 2 ч при 120°C. ^бВыходы определены методом колоночной хроматографии.

С целью расширения границ применимости метода в гетероциклизацию с этилпропиолатом **1a** в стандартных условиях были вовлечены разнообразные серосодержащие гетероциклические амины, включая функционализированные 2-аминобензотиазолы, 2-аминотиазолы и 2-амино-1,3,4-тиадиазолы **13a,b,d,h** (таблица 11). Замещенные имидазо[2,1-b]бензотиазолы **14y** и **14z** были выделены с выходами 77% и 40%, соответственно. Имидазо[2,1-b]тиазолы **14a** и **14aa** были получены конденсацией 2-аминотиазола **13a** с 4-хлор- и 2,4-хлорбензальдегидами **2a,b** с выходами 46% и 60%. Однако попытки провести реакцию 2-аминотиазола **13a** с 4-метилбензальдегидом **2h** и 4-нитробензальдегидом **2d** оказались безрезультатными; соединения **14ab** и **14ac** получить

не удалось. Реакции приводили к образованию сложной смеси трудноидентифицируемых продуктов.

Функционализированные имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолы **14ad-af** были получены из 4-хлорбензальдегида **2a** и этилпропиолата **1a** с выходами 35-77%.

Таблица 11. Варьирование гетероциклических тиоамидинов^{a,б}



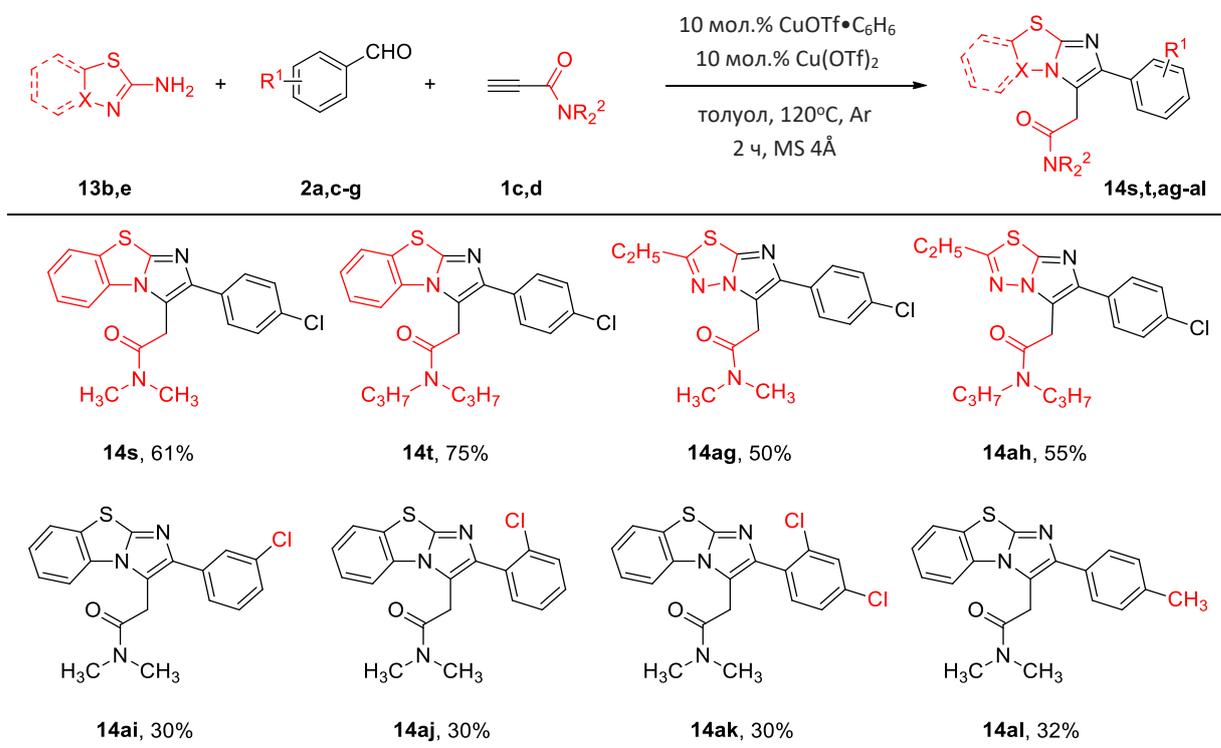
^aУсловия реакции: амин **13a,c-g** (0.2 ммоль), альдегид **2a,b,d,h** (1.1 экв.), алкин **1a** (2 экв.), CuOTf·C₆H₆ (10 мол.%), Cu(OTf)₂ (10 мол.%), молекулярные сита 4Å и толуол (1 мл) в закрытом микрореакторе (V-образная виала) в инертной атмосфере в течение 2 ч при 120°C.

^бВыходы определены методом колоночной хроматографии.

Кроме того, в реакцию с 2-аминобензотиазолом **13b** и 2-амино-1,3,4-тиадиазолом **13e** в стандартных условиях были вовлечены амиды пропиоловой кислоты **1c,d** (таблица 12). Былой найдено, что их конденсация с 4-хлорбензальдегидом **2a** приводит к имидазо[2,1-*b*]бензотиазолам **14s,t** с выходами 61% и 75%, а также к имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолам **14ag,ah** с выходами 50% и 55%. Продукты на основе **1c** (R² = Pr) были получены с более высокими выходами по сравнению с **1d** (R² = Me). Вовлечение ацетилена **1d** в гетероциклизацию с аминами **13d,b** и широким рядом бензальдегидов **2b,k,l,h** позволило

получить функционализированные имидазо[2,1-b]бензотиазолы **14ai-al**, однако их выходы не превысили 32%.

Таблица 12. Получение амидов.^{a,б}



^aУсловия реакции: амин **13b,e** (0.2 ммоль), альдегид **2a,c-g** (1.1 экв.), алкин **1c,d** (2 экв.), CuOTf•C₆H₆ (10 мол.%), Cu(OTf)₂ (10 мол.%), молекулярные сита 4Å и толуол (1 мл) в закрытом микрореакторе (V-образная виала) в инертной атмосфере в течение 2 ч при 120°C.

^бВыходы определены методом колоночной хроматографии.

В связи с чем, нами был отработан более эффективный метод синтеза амидов имидазо[2,1-b]бензотиазолов через последовательное омыление эфира **14b** и амидирование *in situ*, промежуточно генерируемого хлорангидрида (схема 12). Амиды **14am,an** были получены с выходами 90% и 95% на две стадии, соответственно.

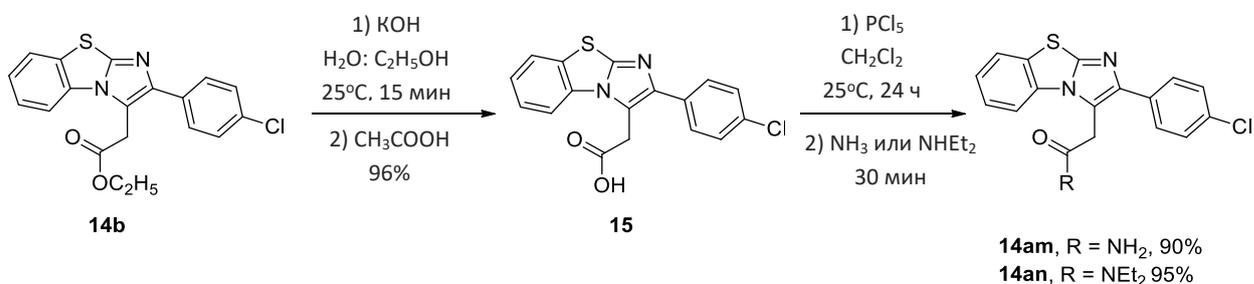


Схема 12. Синтез амидов **14am,an**.

На основе литературных данных может быть предложен следующий упрощенный механизм разработанной гетероциклизации в имидазо[2,1-*b*]тиазолы (схема 13):

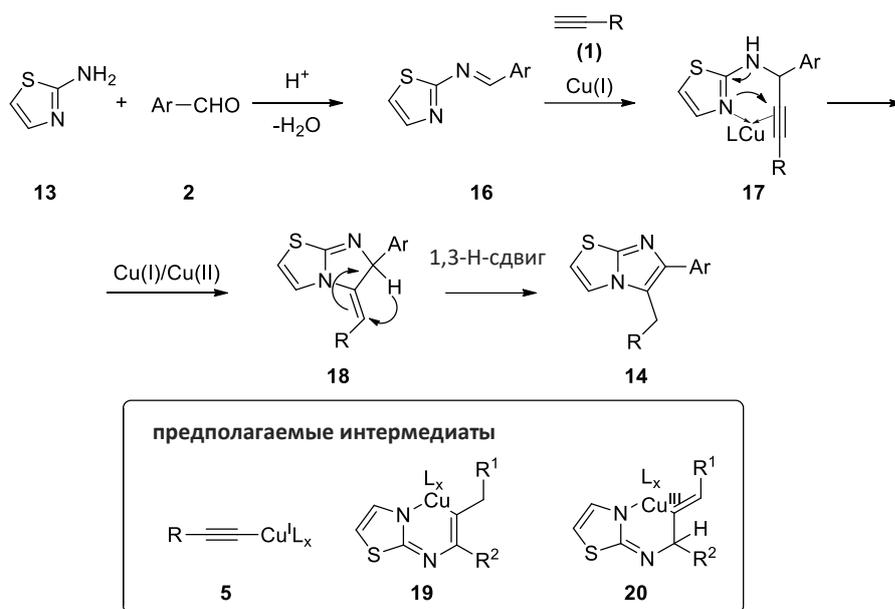


Схема 13. Предполагаемый механизм реакции.

Ключевые стадии включают: 1) образование основания Шиффа **16** из 2-аминотиазола **13** и бензальдегида **2**, 2) медь(I)-катализируемое аминотилрование ацетилена **1** основанием Шиффа **16** с генерированием *in situ* пропаргиламина **17**, 3) последующий каскад *5-exo-dig* циклизации в **18** и 1,3-Н гидридного сдвига с ароматизацией, приводящей к имидазо[2,1-*b*]тиазолу **14**.

Эффективность именно смешанного катализа трифлатами меди (I,II), может быть связана с тем, что Cu(I)OTf обеспечивает генерирование *in situ* высоконуклеофильного ацетиленида меди(I) **5**, легко вступающего в реакцию присоединения по C=N связи имина **16** с образованием пропаргиламина **17**. В тоже время, Cu(II)(OTf)₂ может оказывать существенное влияние на последующую стадию *5-exo-dig* циклизации **17** в аннелированный гетероцикл **18**. Теоретические интермедиаты **5**, **19** и **20** на основе Cu(I), Cu(II) и Cu(III) могут участвовать в каталитическом цикле.

Таким образом, в рамках второго этапа выполнения диссертационной работы нами был предложен новый метод синтеза имидазо[2,1-*b*]тиазолов и родственных S-содержащих гетероциклов на основе реакции A³-конденсации ацетиленов с альдегидами и аминами. Метод носит общий характер для имидазо[2,1-*b*]тиазолов, имидазо[2,1-*b*]бензотиазолов и имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]тиадиазолов. Отработанная методика позволяет получать высокофункционализированные имидазоланнелированные S-гетероциклы с выходами 45-65%.

III.3. Модификация природных соединений

Поскольку стратегия А³-конденсации хорошо зарекомендовала себя в получении замещенных имидазоланнелированных гетероциклов, на следующем этапе работы представляло интерес изучить возможность ее применения для функционализации природных соединений. Рациональное введение имидазоланнелированных гетероциклов в физиологически-активные вещества могло стать эффективным приемом увеличения их активности и улучшения их фармакокинетических свойств.

III.3.1. Синтез имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов

Гетеростероиды эстранового и андростанового рядов, содержащие N-гетероциклы связанные или аннелированные с D-кольцом стероидного каркаса, являются привилегированными структурами для разработки новых противораковых препаратов для лечения гормонально-зависимых злокачественных образований (рисунок 4). Подобные соединения проявляют антипролиферативную активность, действуя как ингибиторы стероидной сульфатазы, 5 α -редуктазы и 17 α -гидроксилазы [162]. Ряд стероидных производных модифицированных пиридиновым, имидазольным, индазольным, пиразольным [163-167], тиазольным [168] и триазольным [169] фрагментами обладает ингибирующей активностью в отношении гормонально-зависимых раковых клеток молочной железы и предстательной железы в микромолярных концентрациях. Однако, имидазо[1,2-а]пиридиновые производные стероидов и их противораковые свойства в литературе описаны не были. В связи с чем, мы обратились к применению стратегии А³-конденсации в синтезе имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов.

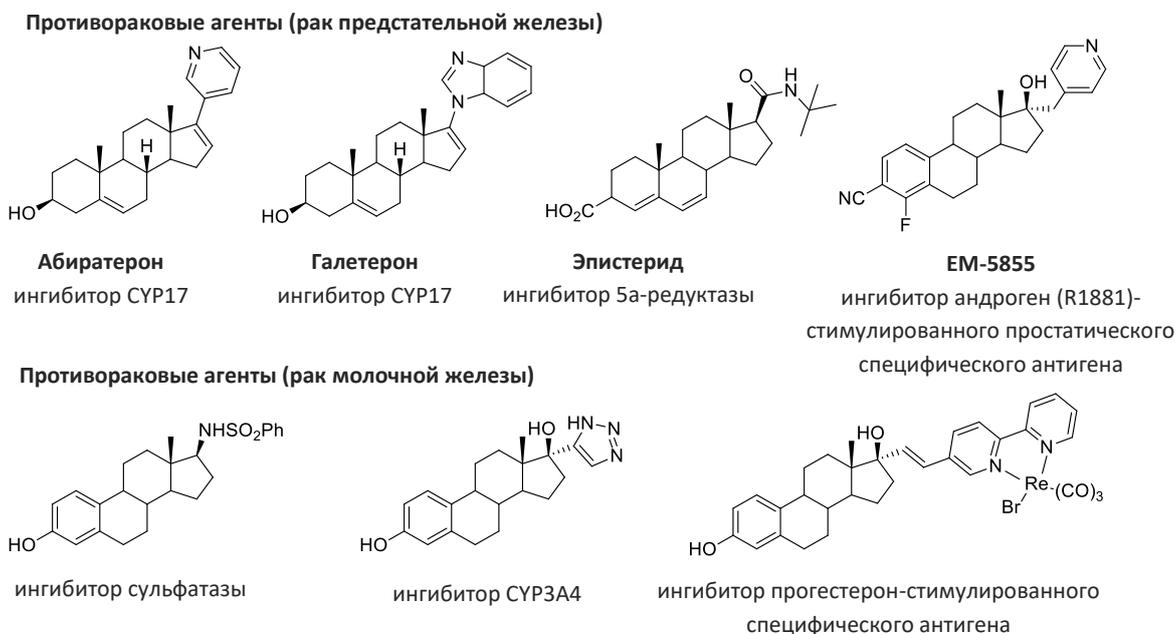


Рисунок 4. Примеры гетеростероидных антипролиферативных агентов.

В качестве алкиновой компоненты гетероциклизации были выбраны коммерчески доступные 17 α -этиниллстероиды эстранового и андростанового рядов. Оптимизация гетероциклизации проводилась для модельной реакции основания Шиффа **6b**, полученного из 4-метилбенальдегида и 2-амино-5-метил-аминопиридина, с 3,17 β -диметилловым эфиром - 17 α -этинилэстрадиола **21a** (схема 14, таблица 13).

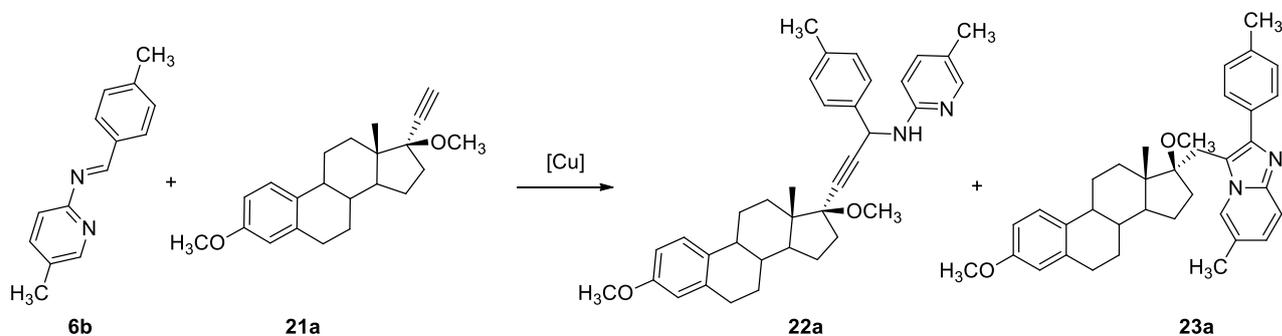


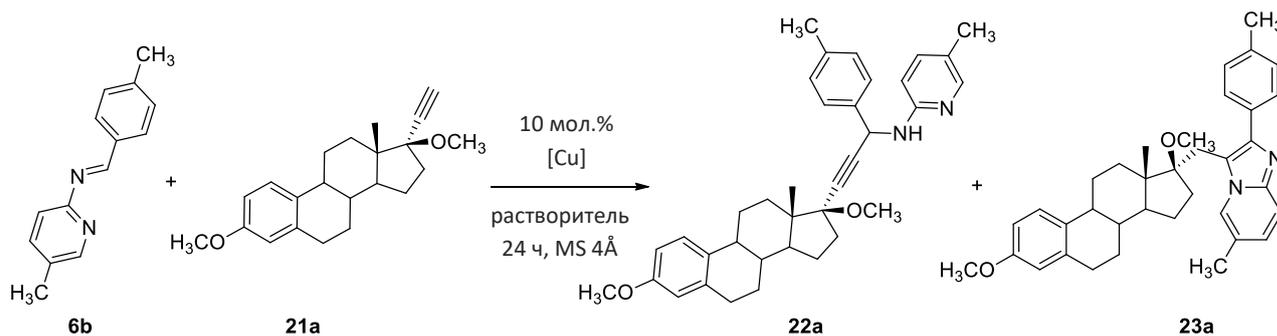
Схема 14. Модельная реакция.

Первичный скрининг каталитических систем, потенциально эффективных в гетероциклизации 17 α -этиниллстероидов в имидазо[1,2-а]пиридиновые производные, проводили с использованием описанных ранее в литературе каталитических пар CuCl/Cu(OTf)₂ [95], CuSO₄•5H₂O/D-глюкоза [99], CuSO₄-TsOH [98] и InBr₃/Et₃N [104]. Однако ни одна из них не позволила преобразовать модельный имин **6b** и производное местранола **21a** в стероидный имидазопиридин **23a**. Все реакции проводили в толуоле при

120°C (температура бани) в инертной атмосфере и на воздухе. Во всех случаях наблюдалось образование сложной смеси неидентифицируемых продуктов.

Дальнейшая оптимизация условий реакции, включавшая перебор в качестве катализаторов солей меди (I, II), показала, что каталитическое количество хлорида меди (I) приводило к димеризации [170] ацетилена **21a** вместо целевой гетероциклизации в стероидный имидазопиридин **23a** (таблица 13, №1).

Таблица 13. Оптимизация условий реакции.^a



№	Катализатор	Т, °С ^b	Растворитель	Выход, % ^b	
				22a	23a
1	CuCl	120	Толуол	-	-
2 ^г	CuCl	120	Толуол	31	<5
3	Cu(OTf) ₂	120	Толуол	7	<5
4	CuOTf•C ₆ H ₆	60	Толуол	21	21
5	CuOTf•C ₆ H ₆	120	Диоксан	0	37
6	CuOTf•C ₆ H ₆	100	Толуол	35	7
7	CuI/Cu(OTf) ₂	120	Толуол	<5	48
8	CuOTf•C ₆ H ₆ /Cu(OTf) ₂	120	Толуол	<5	68

^aУсловия реакции: имин **6** (2 экв.), алкин **21a** (0.3 ммоль), катализатор (10 мол.%), молекулярные сита 4Å и толуол (1 мл) в закрытом микрореакторе (V-образная виала) в инертной атмосфере в течение 24 ч. ^bТемпература бани. ^вВыходы определены методом колоночной хроматографии. ^гРеакцию проводили в присутствии 3 экв. CuCl в течение 2 ч.

Увеличение количества CuCl до эквимольного привело к пропаргиламину **22a** в качестве основного продукта с выходом 31% (таблица 13, №2). В присутствии 10 мол% трифлата меди (II) была получена смесь пропаргиламина **22a** и имидазо[1,2-а]пиридина **23a** в следовых количествах (таблица 13, №3). Чуть более эффективным оказалось использование в качестве катализатора комплексов трифлат меди(I)/C₆H₆ (таблица 13, №4-

б). В частности, было обнаружено, что реакция с 10 мол.% $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ протекает при 60°C в толуоле с образованием смеси **22a** и **23a** с равными выходами, составившими 21% (таблица 13, №4). При повышении температуры до 100°C в качестве основного продукта реакции был выделен пропаргиламин **22a** (выход 35%, таблица 13, №6). Однако, направление протекания этой реакции резко меняется при проведении реакции в кипящем 1,4-диоксане стероидный имидазо[1,2-а]пиридин **23a** был получен в качестве единственного продукта с выходом 37% (таблица 13, №5). Во всех случаях **22a** получали в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1.

Использование смешанных каталитических систем на основе меди показало, что пара CuI (10 мол.%)/ $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 мол.%) позволяет получать **23a** в качестве основного продукта реакции с выходом 48% (таблица 13, №7). А наиболее эффективной для проведения гетероциклизации является смешанная каталитическая система $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ (10 мол.%)/ $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 мол.%) (таблица 13, №8). В толуоле при 120°C соединение **23a** было получено с выходом 68% на фоне следовых количеств пропаргиламина **22a**. Полная конверсия ацетилен **21a** была достигнута за 24 часа.

Подобрав оптимальные условия, мы изучили границы применимости реакции, варьируя функционализированные имины **6a-f** и 17α -этинилстероиды **21a-c** эстрановго и андростановго рядов.

В первую очередь, мы изучили в этой реакции 3,17 β -диметиловый эфир этинилэстрадиола **21a** (схема 15). Варьирование иминов **6** с электронно-донорными и электронно-акцепторными группами показали, что на результат реакции в значительной степени влияют электронные эффекты заместителей в пиридиновом и фенильном остатках. Использование иминов **6a-f** с электронодонорными группами (CH_3 , C_2H_5 , OCH_3) в фенильном фрагменте позволило получить стероидные имидазо[1,2-а]пиридины **23b-e** с выходами от 62 до 68%. В случае введения в гетероциклизацию 2,4-диметоксизамещенного в арильном фрагменте иминов **6e**, наблюдалось снижение выхода продукта до 40% (соединение **23d**). Между тем, незамещенное основание Шиффа **6f** в стандартных условиях вступало в гетероциклизацию с **21a** с образованием смеси стероидного имидазопиридина **23e** и пропаргиламина **22e** с выходами с 50% и 35%, соответственно.

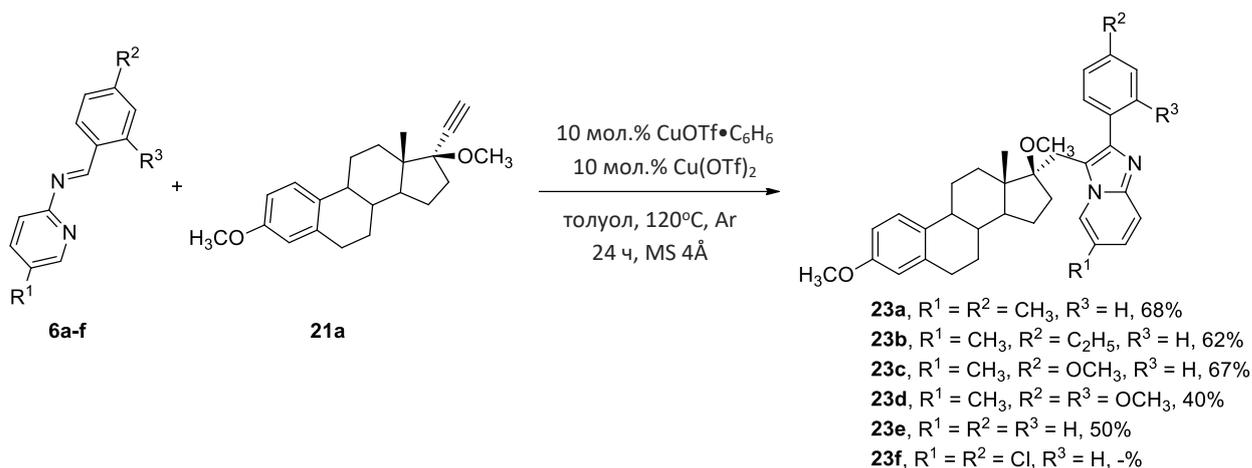
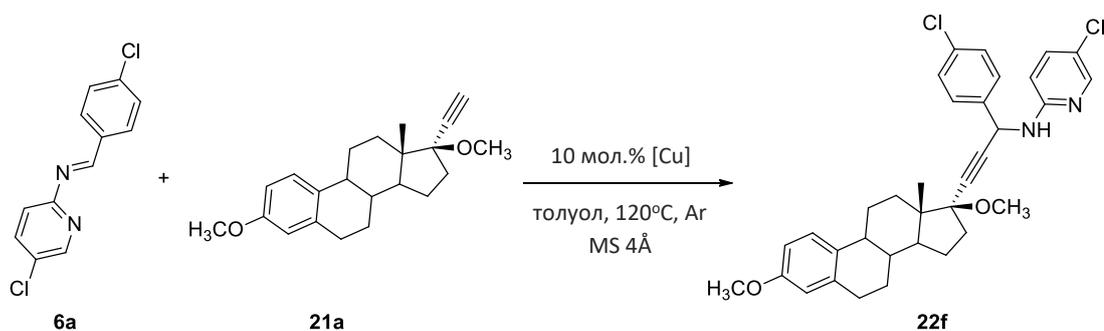


Схема 15. Синтез гибридов на основе эстрона и имидазо[1,2-а]пиридина.

Примечательно, что при проведении реакции с *p*-Cl-замещенным имином **6a** целевой продукт **23f** получить не удалось. В стандартных условиях при смешанном катализе CuOTf·C₆H₆ (10 мол.%) / Cu(OTf)₂ (10 мол.%) соответствующий пропаргиламин **22f** выделили в качестве единственного продукта с выходом 25% (таблица 14). Продукт **22f** получили в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1. Проведение реакции имина **6a** со стероидом **21a** в присутствии исключительно Cu(OTf)₂ (10 мол.%) позволило увеличить выход соединения **22f** до 40% на фоне сокращения времени реакции с 24 ч до 4 ч. Диастереомерный избыток 68:32 и максимальный выход, составивший 60%, для соединения **22f** был достигнут при катализе CuOTf·C₆H₆ (15 мол.%).

Таблица 14. Синтез пропаргиламина **22f**.^{a,б}



№	Катализатор	Время реакции, ч	Выход, 22f % (dr)
1	Cu(OTf) ₂ (10 мол.%) / CuOTf·C ₆ H ₆ (10 мол.%)	24	25 (50:50)
2	Cu(OTf) ₂ (15 мол.%)	4	40 (62:38)
3	CuOTf·C ₆ H ₆ (15 мол.%)	3	60 (68:32)

^aУсловия реакции: имин **6a** (1.2 экв.), алкин **21a** (0.3 ммоль), катализатор (10 мол.%), молекулярные сита 4Å и толуол (1 мл) в закрытом микрореакторе (V-образная виала) в инертной атмосфере при 120°C. ^бВыходы определены методом колоночной хроматографии.

Введение в реакцию местранола **21b** с имином **6d** в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ также привело к образованию пропаргиламина **24** с выходом 40% в качестве единственного продукта (схема 16).

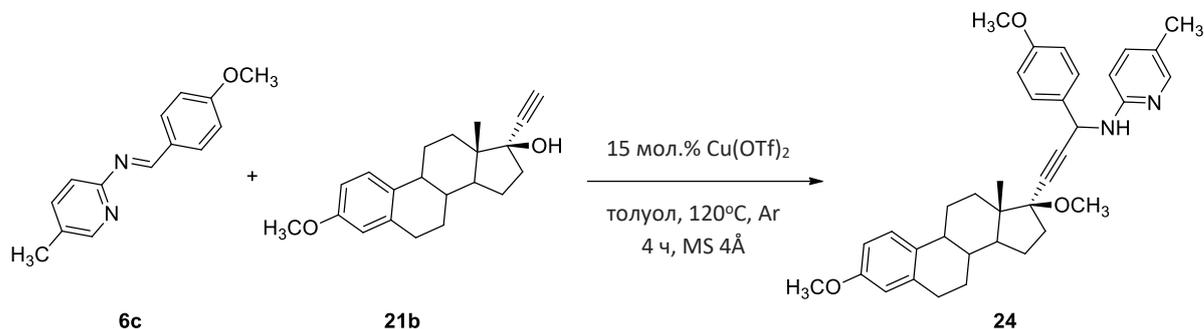


Схема 16. Синтез пропаргиламина **24**.

Помимо этого, в стандартных условиях был реализован синтез имидазо[1,2-а]пиридиновых производных андростанового ряда **25a,b** из 17α -этинилтестостерона **21c**, содержащего метокси-группу в качестве защиты по 17-ОН положению, и иминов **6b,c** с электронно-донорными заместителями (схема 17). Выходы продуктов **25a,b** после хроматографической очистки составили 76% и 71%, соответственно.

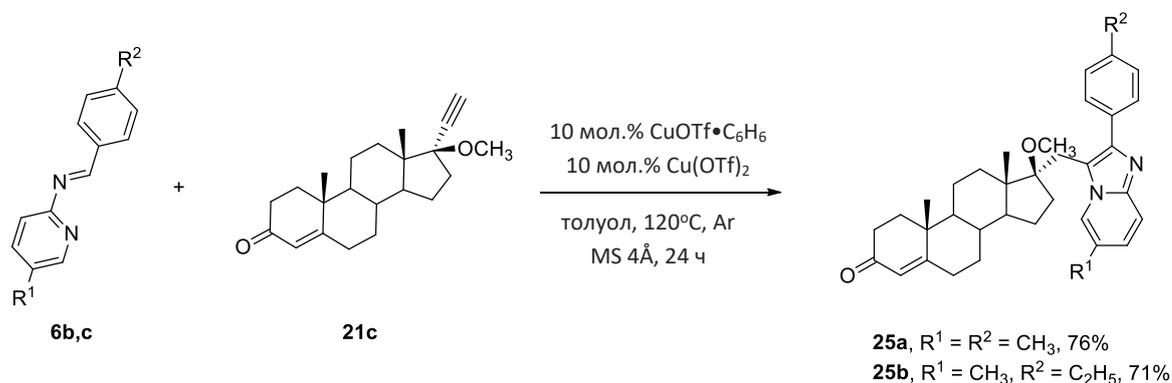


Схема 17. Синтез гибридов на основе тестостерона и имидазо[1,2-а]пиридинов.

Отталкиваясь от литературных данных, мы предположили, что пропаргиламины **22** являются синтетическими предшественниками имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов **23**. Для проверки этого предположения пропаргиламин **22a** выдержали в кипящем толуоле в присутствии $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ (10 мол.%) / $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 мол.%) в течении 24 часов, в результате чего стероидный имидазо[1,2-а]пиридин **23a** был выделен в качестве основного продукта с выходом 51% (схема 18).

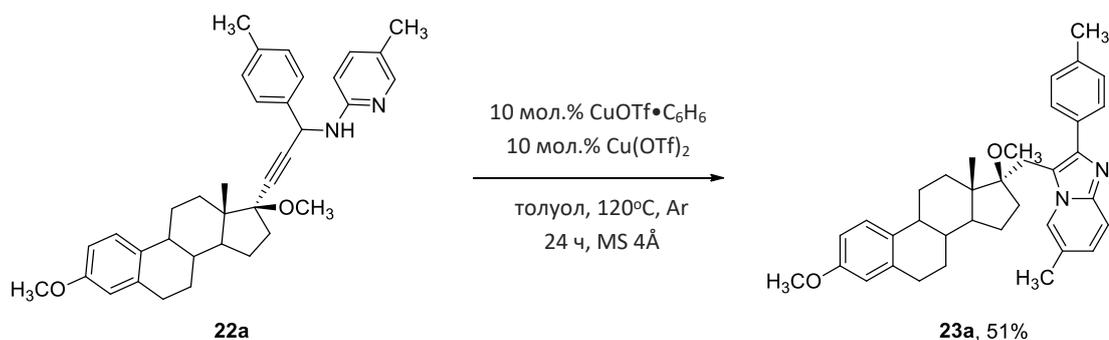


Схема 18. Циклизация пропаргиламина **22a** в имидазо[1,2-а]пиридин **23a**.

На основе полученных данных и выше описанного механизма циклизации (см. Литературный обзор), мы предполагаем, что процесс образования стероидных имидазо[1,2-а]пиридинов **23** протекает следующим образом (схема 19):

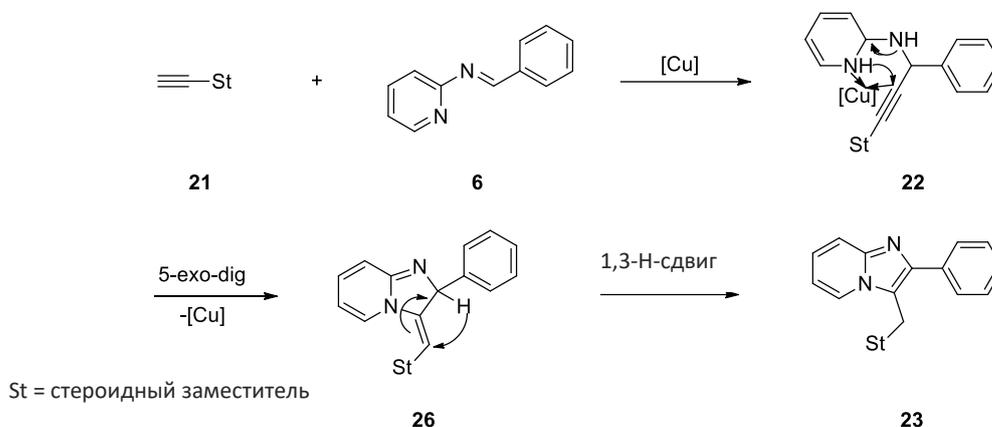


Схема 19. Предполагаемый механизм реакции.

Процесс инициируется Cu(I)-опосредованным аминотетрамеризацией алкинов **21** комплексом меди(I,II) с основаниями Шиффа **6** [171] с образованием пропаргиламинов **22**. Последующая 5-exo-dig циклизация/ароматизация интермедиата **22** приводит к имидазо[1,2-а]пиридиновым производным стероидов **23**.

III.3.2. Антипролиферативная активность имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов

На базе ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России под руководством д.б.н. Щербакова А.М. была проведена оценка антипролиферативной активности синтезированных имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов.

Ингибирующая активность соединений **23a-e** и **25a,b** оценивали по отношению к линиям клеток рака груди (MCF-7, MDA-MB-231, HBL-100, MDA-MB-453) и к линиям клеток рака предстательной железы (LnCapLN3, PC-3, DU 145) с использованием МТТ-теста. Полученные значения полуингибирующих концентраций IC_{50} (IC_{50} – половина максимальной ингибирующей концентрации) приведены в таблице 15.

Все тестируемые соединения проявили токсичность по отношению к гормонально-зависимой ($ER\alpha$ -положительной) линии клеток MCF-7 с IC_{50} ниже 10 мкМ. Стероидный имидазо[1,2-а]пиридин **25a** на основе эстрадиола был самым активным в серии и обладал $IC_{50} = 3.2$ мкМ (таблица 15, №6). Высокая ингибирующая активность была также обнаружена для андростен-имидазо[1,2-а]пиридина **25b** (таблица 15, №7), для которого IC_{50} составила 3.9 мкМ.

Гормонально-независимые ($ER\alpha$ -отрицательные) клетки рака молочной железы (MDA-MB231, HBL-100 и MDA-MB453) в целом были менее восприимчивы ко всем протестированным стероидным имидазо[1,2-а]пиридинам. В целом значения IC_{50} варьировались в диапазоне 5.6-22.7 мкМ. Высокая токсичность ($IC_{50} = 5.6$ и 5.7 мкМ) в отношении $ER\alpha$ -отрицательных клеток рака груди HBL-100 наблюдалась лишь для соединений андростанового ряда **25a** и **25b** (таблица 15, №6, 7). Максимальное ингибирование роста раковых клеток линий MDA-MB453 было зафиксировано для эстрановых производных **23d** и **23e** ($IC_{50} = 21.3$ и 19.5 мкМ). Линия раковых клеток MDA-MB231 оказалась наименее восприимчивой к имидазопиридиновым производным стероидов. Так, соединения **23d** и **23e** не проявили активности в отношении клеток линии MDA-MB231, а максимальное значение $IC_{50} = 11.8$ мкМ было зафиксировано для андростен-имидазо[1,2-а]пиридина **25a**.

Таблица 15. Значение IC₅₀ для соединений **23a-e** и **25a,b**.

№	Соединение	IC ₅₀ , мкМ						
		Линия клеток рака молочной железы				Линия клеток рака предстательной железы		
		MCF-7	MDA-MB231	HBL-100	MDA-MB453	LNCaP-LN3	PC-3	DU 145
1	23a	8.7	19.7	14.2	22.7	22.0	17.2	HA*
2	23b	6.4	17.2	7.1	13.0	18.3	12.4	24.1
3	23c	6.3	19.9	11.9	16.7	23.2	13.0	HA*
4	23d	8.7	HA*	17.2	21.3	HA*	HA*	HA*
5	23e	4.8	HA*	10.2	19.5	HA*	13.5	HA*
6	25a	3.2	11.8	5.7	11.9	19.1	11.0	21.4
7	25b	3.9	12.2	5.6	12.6	8.3	11.7	19.2

*HA – не активен при концентрациях ниже 25 мкМ.

Серию стероидных имидазопиридинов **23a-e** и **25a,b** также проверили на цитотоксическую активность по отношению к трём линиям клеток рака простаты, гормонально-зависимой (AR-положительной) LNCaP-LN3 и гормонально-независимым PC-3 и DU 145.

Соединения **23a-c** и **25a,b** продемонстрировали умеренную цитотоксическую активность (IC₅₀ = 8.3 – 23.2 мкМ) по отношению к гормонально-зависимой линии раковых клеток LNCaP-LN3. При этом максимальный цитотоксический эффект был зафиксирован для андростанового производного **25b**, для которого значение IC₅₀ составило 8.3 мкМ. Соединения эстранового ряда **23d** и **23e** цитотоксической активностью в отношении линии LNCaP-LN3 не обладали (таблица 15, №4,5).

Стероидные имидазопиридины **23a-e** и **25a,b** ингибировали рост гормонально-независимой линии раковых клеток PC-3 с IC₅₀ в диапазоне 11.0-17.2 мкМ. Соединение **23d**, которое не проявляло цитотоксичности к клеткам LNCaP-LN3, также было неактивным в AR-отрицательных клетках PC-3. Среди других субстратов, неактивных к клеткам LNCaP-LN3, соединение **23e** ингибировало рост клеток линии PC-3 с IC₅₀ = 13.5 мкМ. Линия гормонально-независимой формы рака простаты DU 145 была менее восприимчива к серии стероидных имидазопиридинов: среди протестированных

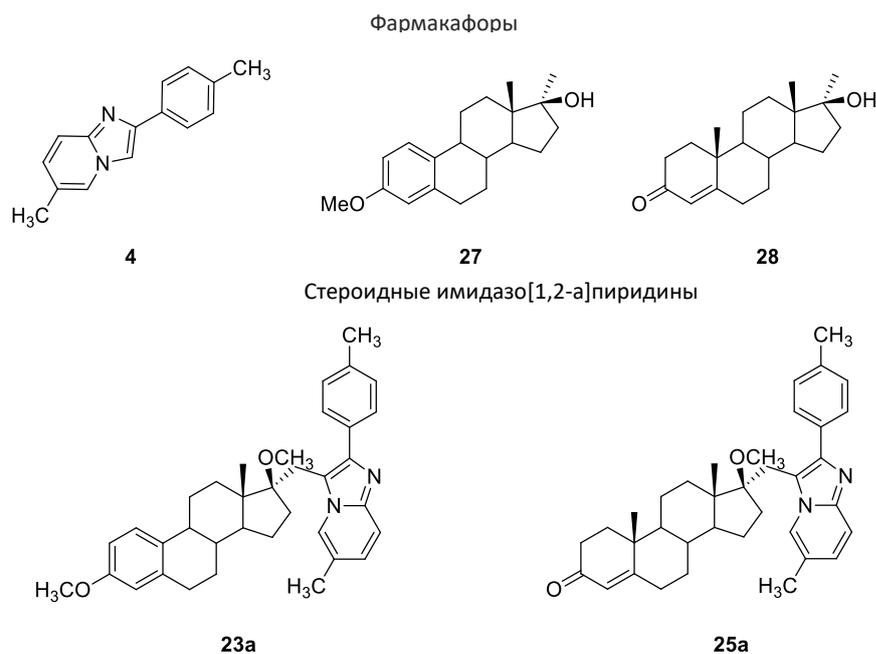
соединений только **23b** и **25a,b** проявили слабую токсичность при значениях IC₅₀ около 20 мМ. Соединения **23a,c-e** цитотоксичностью не обладали.

Таким образом, гормонально-зависимые линии рака молочной железы и рака предстательной железы обладали более высокой чувствительностью к стероидным имидазо[1,2-а]пиридинам. При этом как производные эстранового, так и андростанового рядов проявили высокую способность ингибировать рост гормонально-зависимых раковых клеток.

На следующем этапе работы интерес представляло оценить вклад в антипролиферативную активность исследованных стероидных имидазопиридинов, составляющих их фармакофорных фрагментов. Поскольку имидазо[1,2-а]пиридины и нативные гормоны сами по себе являются противораковыми агентами [172-174] наблюдавшаяся для имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов цитотоксичность в отношении раковых клеток могла быть связана в значительной степени с эффектом лишь одного из фармакофоров.

Мы сравнили ингибирующую активность наиболее перспективных эстран-имидазо[1,2-а]пиридина **23a** и андростен-имидазо[1,2-а]пиридина **25b** с ингибирующими активностями отдельных фармакофорных фрагментов - имидазопиридина **4**, 17 α -метилэстрадиола **27** и 17 α -метилтестостерона **28** с использованием МТТ-тестста. В качестве соединения сравнения использовали химиотерапевтический препарат - цисплатин. Значения IC₅₀ по отношению к двум линиям клеток рака груди (MCF-7, MDA-MB-231) и двум линиям клеток рака простаты (PC-3 и DU 145) для имидазопиридина **4** и стероидов **27** и **28** вместе с данными для стероидных имидазопиридинов **23a** и **25a** и химиотерапевтического препарата цисплатина приведены в таблице 16.

Таблица 16. Сопоставление антипролиферативных активностей.



№	Соединение	IC ₅₀ , мкМ			
		Линия клеток рака молочной железы		Линия клеток рака предстательной железы	
		MCF-7	MDA-MB231	PC-3	DU 145
1	4	18.8	HA *	HA *	HA *
2	27	17.7	HA *	HA *	HA *
3	28	16.5	HA *	HA *	HA *
4	23a	8.7	19.7	17.2	HA *
5	25a	3.2	11.8	11.0	21.4
6	Цисплатин	6.0	13.9	3.5	1.3

*HA – не активен при концентрациях ниже 25 мкМ.

Как указано выше, стероидные имидазо[1,2-а]пиридины **23a** и **25a** обладают высокой цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам молочной железы и предстательной железы с IC₅₀ (s) в диапазоне 3.2-22.7 мкМ. Однако, фармакофорные фрагменты, из которых они формально состоят, а именно имидазопиридин **4**, 17α-метилэстрадиол **27** и метилтестостерон **28** оказались не активными в отношении ERα-отрицательных клеток рака молочной железы MDA-MB231 и AR-отрицательных клетках рака предстательной железы (PC-3 и DU 145). Они показали слабую ингибирующую активность при тестировании к ERα-положительным клеткам рака молочной железы MCF-7 (таблица 16, №1-3). Значения IC₅₀ соединений **4**, **27** и **28** не превысили 15 мкМ, тогда как стероидные

имидазо[1,2-а]пиридины **23a** и **25a** были активны к MCF-7 с IC_{50} (s) ниже 10 мкМ. Таким образом, объединение в одной молекуле двух слабоактивных фармакофоров **4** и **27/28** позволило получить соединения **23**, **25** с высокой антипролиферативной активностью в отношении клеток рака молочной и предстательной желез.

Сопоставление активностей стероидных имидазо[1,2-а]пиридинов **23a**, **25a** и соединений **4,27,28** с активностью цисплатина показало, что токсичность соединения **23a** (IC_{50} = 8.7 мкМ) по отношению к клеткам MCF-7 сравнима с токсичностью для цисплатина (IC_{50} = 6.0 мкМ), а **25a** (IC_{50} = 3.2 мкМ) ингибирует рост раковых клеток лучше, чем препарат сравнения. Кроме того, соединения **23a** (IC_{50} = 19.7 мкМ) и **25a** (IC_{50} = 11.8 мкМ) ингибировали рост клеток рака груди MDA-MB231 в концентрациях аналогичных для цисплатина (IC_{50} = 13.9 мкМ). Линии PC-3 и DU 145 рака предстательной железы были более восприимчивы к цисплатину (IC_{50} = 3.5 и 1.3 мкМ), чем к стероидным имидазо[1,2-а]пиридинам **23a** и **25a** (IC_{50} = 17.2, 11.0 мкМ и 21.4 мкМ).

Таким образом, была получена серия новых имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов с использованием медь-катализируемой *5-exo-dig* циклизации пропаргиламинов, генерируемых *in situ* из 17α -этинилстероидов и оснований Шиффа. Оценка их цитотоксической активности по отношению к семи линиям опухолевых клеток человека показала, что большинство стероидных имидазо[1,2-а]пиридинов проявляли хорошую ингибирующую активность роста клеток рака молочной железы и рака предстательной железы. Эффективность «гибридного» фармакофорного подхода была проверена путем сравнения ингибирующих активностей стероидных имидазопиридинов и составляющих их фармакофорных фрагментов. Было установлено, что стероидные имидазопиридины **23a-e** и **25a,b** обладают высокой токсичностью по отношению к клеткам рака молочной железы и рака предстательной железы на субмикромольном уровне мкМ. ER α -положительные клетки MCF-7 обладали самой высокой восприимчивостью ко всем исследуемым стероидным имидазо[1,2-а]пиридинам. Продукты **23a** и **25a**, обладающие ингибирующей активностью на уровне препарата цисплатина, представляют интерес для более глубоких биологических исследований.

Ш.3.3. Синтез и оценка противонематодной активности имидазо[1,2-а]пиридиновых производных Авермектина В₁

Авермектин В₁ - общепризнанное в мировом масштабе средство борьбы с эндо- и эктопаразитами растений и животных (рисунок 5). Значение этих веществ так велико, что в 2015 году работа первооткрывателей авермектинов Сатоси Омура и Уильям Кэмбелл получила Нобелевскую премию по медицине. Однако, в результате длительного применения Авермектина В₁ (с начала 80-х годов прошлого века) у большинства паразитов развилась к нему резистентность, что привело к необходимости разработки новых препаратов на основе Авермектина В₁. Синтетические производные Авермектин В₁ обладают выраженной противонематодной активностью, сниженной токсичностью для теплокровных животных и отсутствием резистентности у большинства паразитов, против которых направлено их действие [175]. Наименее изученным классом синтетических авермектинов в силу их синтетической труднодоступности являются производные Авермектина В₁ по 5-ОН положению. Систематическое изучение их активности и механизмов действия является весьма актуальным и практически значимым для ветеринарии и агрохимии.

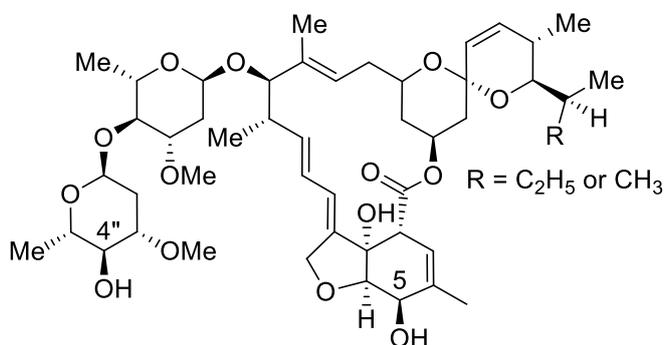


Рисунок 5. Авермектин В₁.

Авермектина В₁ обладает механизмом действия нейротоксического типа [176]. Попадая в организм беспозвоночных контактно или через кишечник, они регулируют уровень L-глутамина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), являющихся основными модуляторами периферической нервной системы. Основными мишенями являются глутамат-чувствительные хлорные каналы, а также рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК_A). Авермектины стимулируют освобождение L-глутамина и ГАМК из нервных окончаний, что приводит к гиперполяризации нервных клеток, торможению и

блокированию передачи нервного импульса, вследствие чего происходит паралич, а затем и гибель особей многих видов насекомых, клещей и нематод.

С другой стороны, амидные производные имидазо[1,2-а]пиридинов, такие как Золпидем и Алпидем, обладают схожей ГАМК_A-модулирующей активностью [177].

Мы предположили, что в случае рационального объединения имидазопиридинового и авермектинового фармакофоров в единую молекулу с использованием линкера варьируемой длины и жесткости можно было бы получить новые высокоэффективные противонематодные препараты, действующие на ГАМК_A-рецептор как на основную мишень.

В качестве исходных соединений были выбраны производные Авермектина В₁ и Ивермектина В₁ **33a-c** и имидазо[1,2-а]пиридин **4q** – структурный аналог лекарственного средства Золпидема. Синтез соединений **33a-c** был реализован по известному литературному методу из Авермектина В₁ и Ивермектина карбоксилированием 5-ОН группы ангидридами кислот [178]. Нарботка имидазо[1,2-а]пиридина **4q** была проведена по ранее разработанному методу (раздел 3.1.1, таблица б).

Для реализации синтеза гибридов в качестве линкеров были использованы диаминоалканы **29a,b** (схема 20). В мягких условиях из диаминоалканов **29a,b** хемоселективно были получены моно-Вос защищенные амины **30a,b**. Параллельно было проведено омыление в основных условиях эфира **4q** до кислоты **11**. Реакция конденсации **11** и **30** с активацией *in situ* кислотного остатка гидроксисукцинимидом позволила получить амиды **31a,b** с высокими выходами. Снятие защитной Вос-группы в присутствии трифторуксусной кислоты привело к промежуточным аминам **32a,b** в виде солей с выходами 72% и 80%, соответственно.

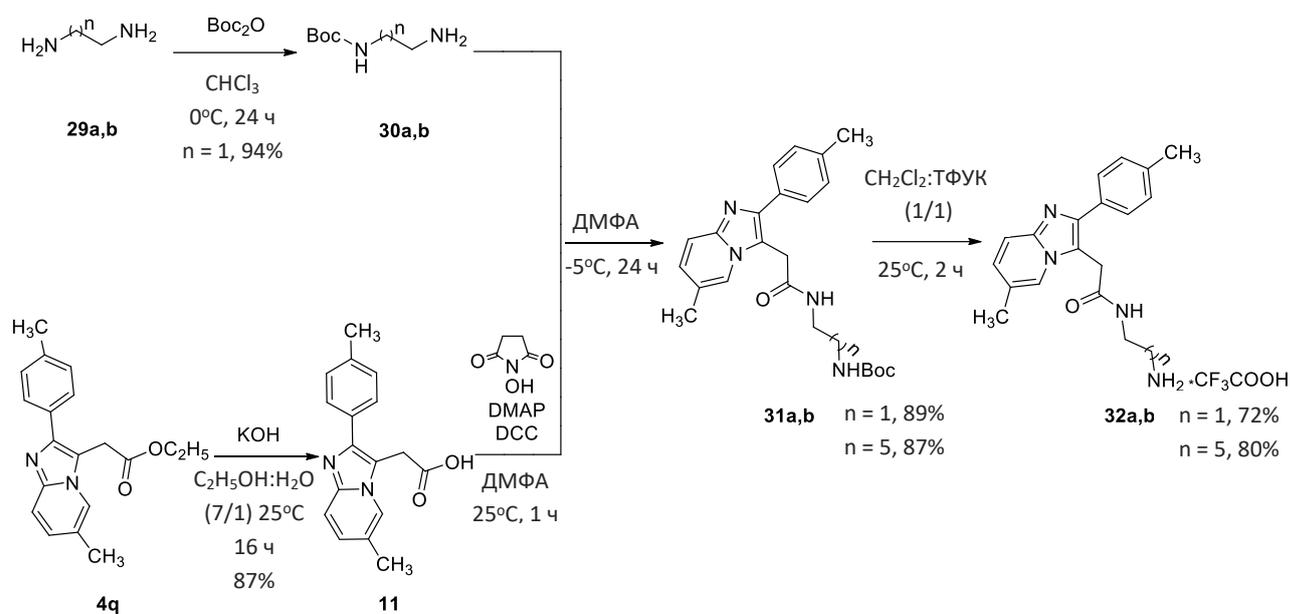


Схема 20. Синтез имидазопиридинов **32a,b**.

Последующая обработка гемисукцината Авермектина В₁ **33a** гидроксисукцинимидом и аминами **32a,b** в присутствии N,N-диизопропилэтиламина в ДМФА на холоду позволила впервые получить гибридные соединения на основе Авермектина В₁ и имидазо[1,2-а]пиридина **34a,b** с выходами 58% и 78% (схема 21). Полная конверсия была достигнута за 24 часа.

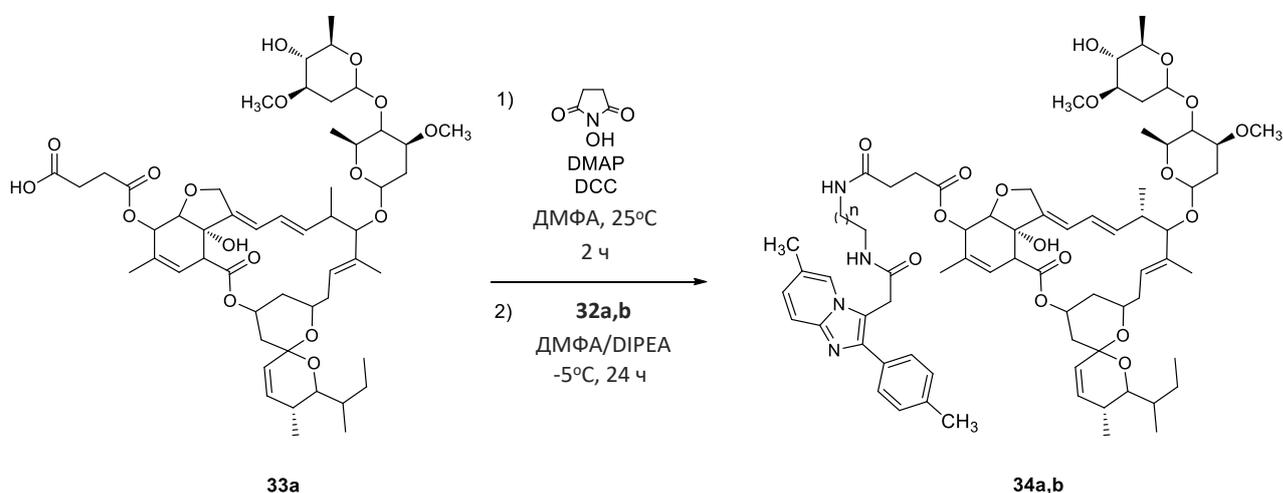


Схема 21. Синтез имидазопиридиновых производных Авермектина В₁ **34a,b**.

В рамках аналогичного подхода конденсацией амина **32a** с гемисукцинатом и малонатом ивермектина **33b,c** были получены гибридные молекулы **34c,d**. Выходы продуктов составили 43% и 40%, соответственно (схема 22).

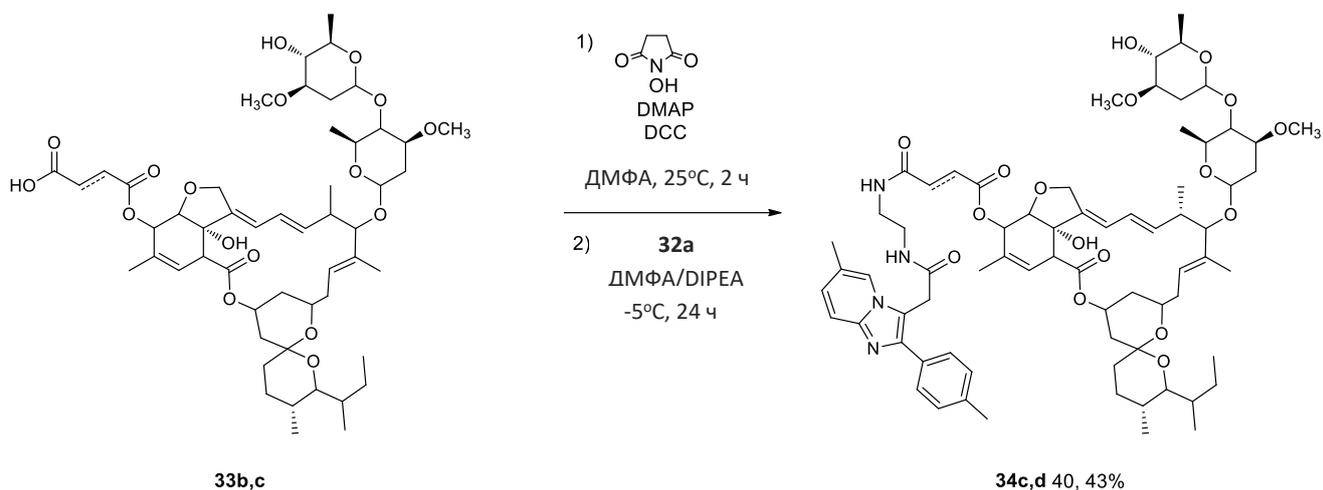


Схема 22. Синтез имидазопиридиновых производных Ивермектина **34c,d**.

На базе НИЛ Бионаноиммунологии МГАВМиБ под руководством д.х.н., профессора М.Н. Мирзаева была проведена оценка противонематодной активности имидазопиридиновых производных Авермектинов **34a-d**. Результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17. Оценка противонематодной активности соединений **34a-d**

№	Вещество	Концентрация вещества, мкг/мл	Время анализа, мин		
			30	60	180
1	Авермектин В ₁	2,5	++	++	+++
		5,0	++	+++	++++
		25,0	+++	+++	++++
		50,0	++++	++++	++++
2	Клозантел	2,5	0	+	+
		5,0	0	+	+
		25,0	0	++	++
		50,0	++	+++	++++
3	34a	2,5	++	+++	+++
		5,0	+++	+++	++++
		25,0	++++	++++	++++
		50,0	++++	++++	++++
4	34b	2,5	++	+++	+++
		5,0	+++	+++	++++
		25,0	++++	++++	++++
		50,0	++++	++++	++++
5	34c	2,5	++	+++	+++

		5,0	+++	+++	++++
		25,0	++++	++++	++++
		50,0	++++	++++	++++
6	34d	2,5	++	+++	+++
		5,0	+++	+++	++++
		25,0	++++	++++	++++
		50,0	++++	++++	++++

При изучении противопаразитарной активности был использован экспресс-метод оценки биоцидной активности с применением олигохет *Tubificidal tubifex* в качестве тест-объектов. В качестве эталонов сравнения были использованы известные противопаразитарные препараты Авермектин В₁ (абамактин) и клозантел.

Показано, что экспериментальные образцы веществ **34a-d** по сравнению с известными средствами эффективнее действуют в концентрациях 2.5 мкг/мл при 30 минутной экспозиции. Примечательно, Авермекти В₁ поражает 80-100% олигохет при концентрации 25 мкг/мл при экспозиции в течение 180 минут, тогда как при использовании **34a-d** для достижения такого же эффекта достаточно 30 минутного воздействия.

Таким образом, нами впервые был реализован синтез имидазопиридиновых производных Авермектина В₁ и показана их высокая противонематодная активность. В связи с чем, они могут быть использованы для создания эффективных антипаразитарных средств нового поколения.

IV. Экспериментальная часть

Структуры всех соединений были установлены с использованием 1D и 2D ЯМР (^1H , ^{13}C) спектроскопии. Спектры 1D и 2D ЯМР регистрировали при комнатной температуре на приборах Bruker DRX-500 (^1H : 500.13 МГц), и Bruker AM-300 (^1H : 300.13 МГц, ^{13}C : 75.47 МГц), для растворов в CDCl_3 и DMSO-d_6 . Химические сдвиги приведены в м.д. в шкале δ относительно растворителя (^1H : CDCl_3 , $\delta = 7.27$ м.д., ^{13}C : CDCl_3 , $\delta = 77.00$ м.д.). Константы спин-спинового взаимодействия (J) приведены в герцах (Гц). Мультиплетность сигналов обозначена как: с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; дд, двойной дублет; ддд, дублет дублетов, АВ-система и уш. с, уширенный синглет.

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе Bruker MicroTOF. С использованием электрораспылительной ионизации (ESI) с Q-TOF детектированием и Электронной ионизации (ЭИ). ИК-спектры регистрировали на приборе Bruker Vector 22 в виде гранул бромида калия или в тонком слое. Температуры плавления (Т.пл.) определяли на столике Кофлера и не корректировали.

Анализ методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) проводили на пластинах с силикагелем (силикагель 60 А, пластины из алюминиевого сплава F254) фирмы "Merck". Хроматограммы проявляли при помощи ультрафиолетовой лампы (365 нм) и/или с использованием химического окрашивания [$\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ / H_2SO_4]. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (230-400 меш), обработанный 1%-ным раствором триэтиламина в перолеинном эфире. Следующие растворители и реагенты были перегнаны над осушающими реагентами: CH_2Cl_2 (P_2O_5), ТГФ и толуол (Na), ДМФА (CaH_2). Следующие реагенты получены из коммерческих источников (Acros, Sigma-Aldrich) и использовались без дополнительной очистки: Cu, CuDMP, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, CuCl, CuI, CuBr_2 , $\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{In}(\text{OTf})_3$, InBr_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$, Ag_2CO_3 , $\text{Ni}(\text{bac})_2$, $\text{Co}(\text{OAc})_2$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, Ag_2CO_3 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Et_3N , 2-аминофенол, Ph_3P , анилин. Алкины, альдегиды и 2-аминопиридины, 2-аминотиазолы, местранол, 17- α - Метилэстрадиол, 17- α,β -этинил-тестостерон и метилтестостерон.

Все реакции проводили с использованием свежеперегнанных и сухих растворителей. Следующие соединения приготовлены по литературным методикам: N,N-дипропилпропиоламид, N,N-диэтилпропиоламид, N,N-диметилпропиоламид, согласно

опубликованным методикам [179], этинилстероиды **21a,b,c** в соответствии с опубликованной методикой [180]. Основания Шиффа были получены по известной методике из соответствующих альдегидов и 2-аминопиридинов, 2-аминотиазолов [156]. Синтез соединений **33a-c** был реализован по известному литературному методу из Авермектина В₁ и Ивермектина карбоксилированием 5-ОН группы ангидридами кислот [178]. Реакции проводили в инертной и воздушной атмосфере с использованием перегнанных и сухих растворителей.

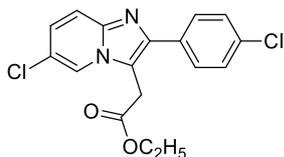
Общая методика получения имидазо[1,2-а]пиридинов 4a-t, 9a,b (методика 1, М-1)

В микрореактор Уитона (2.0 мл) загрузили 2-аминопиридин (0.3 ммоль, 1.0 экв), альдегида (0.6 ммоль, 1.2 экв.), свежие активированные 4Å молекулярные сита (300 мг) и сухой толуол (1.5 мл, 0.5 М). Микрореактор закрыли герметичной крышкой и выдержали при 120 °С (температура бани) в течение 14 ч. Реакционную смесь, содержащую имин, охладили до комнатной температуры. Добавили к ней на воздухе Cu(OAc)₂•5H₂O (6 мг, 0.03 ммоль, 10 моль %) и ацетилен (0.6 ммоль, 2.0 экв). После чего, реакционную смесь выдержали дополнительно в закрытом микрореакторе при 120 °С (температура бани) в течение 1-3 ч. После завершения реакции смесь пропустили через небольшой слой силикагеля обработанную 1% - ным раствором триэтиламина в петролейном эфире (элюент – EtOAc). Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукты **4a-t, 9a,b** выделили колоночной хроматографией (элюент = Et₃N:петр. эф.:EtOAc = 1:49:10).

Общая методика получения имидазо[1,2-а]пиридинов 4a,b,h,i,q,r (методика 2, М-2)

Смесь имиона **6** (0.47 ммоль, 1.0 экв), CuCl (0.14 г, 1.4 ммоль, 3 экв.) и этилпропиолата (0.096 мл, 0.94 ммоль, 2 экв.) в сухом толуоле (3 мл) кипятили с обратным холодильником в инертной атмосфере в течение 1-2 часов. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (20 мл) и промывали раствором гидроксида аммония (28% NH₃ в H₂O, 3 × 20 мл). Органическую фракцию сушили над Na₂SO₄. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукты **4a,4b,4h,4i,4q,4r** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент = Et₃N:петр. эф.:EtOAc = 1:40:40).

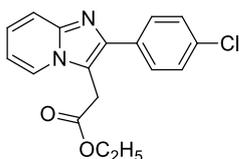
Этил 2-(6-хлор-2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4a)



Выход 95% (101 мг),^{M-1} 76% (110 мг)^{M-2} желтое твердое вещество, Т.пл. 155-160°C; $R_f = 0.32$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1). Спектры ¹H ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе Лея и соавт.[181]

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.22 (с, 1H), 7.78 (д, $J = 8.07$ Гц, 2H), 7.64 (д, $J = 9.53$ Гц, 1H), 7.47 (д, $J = 8.07$ Гц, 2H), 7.25 (д, $J = 9.53$ Гц, 1H), 4.26 (кв, $J = 7.35$ Гц, 2H), 4.00 (с, 2H), 1.31 (т, $J = 7.35$ Гц, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 168.8 (CO), 144.4 (C), 143.4 (C), 134.3 (C), 132.1 (C), 129.8 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 126.2 (CH), 121.8 (CH), 120.9 (C), 117.9 (CH), 113.8 (C), 61.9 (CH₂), 30.8 (CH₂), 14.2 (CH₃); ИК (KBr) 3087 (с), 1727 (с), 1199 (с), 841 (сл), 802 (сл) см⁻¹; MS (ESI) 348 [M]⁺.

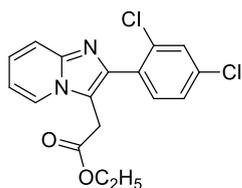
Этил 2-(2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4b)



Выход 73% (76 мг),^{M-1} 69% (99 мг)^{M-2} желтое твердое вещество, Т.пл. 68-77°C; $R_f = 0.35$ (петр. эф.:EtOAc = 1:1). Спектры ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе Намбоотири и соавт. [182]

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.12 (д, $J = 6.60$ Гц, 1H), 7.79 (д, $J = 8.07$ Гц, 2H), 7.64 (д, $J = 8.81$ Гц, 1H), 7.43 (д, $J = 8.07$ Гц, 2H), 7.22 (дд, $J = 6.50, 8.81$ Гц, 1H), 6.85 (дд, $J = 6.50, 6.60$ Гц, 1H), 4.21 (кв, $J = 7.34$ Гц, 2H), 3.99 (с, 2H), 1.26 (т, $J = 7.34$ Гц, 3H); ¹³C NMR (75 МГц, CDCl₃): δ 169.2 (CO), 145.1 (C), 143.6 (C), 134.0 (C), 132.7 (C), 129.9 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 124.8 (CH), 123.8 (CH), 117.7 (CH), 113.1 (C), 112.6 (CH), 61.8 (CH₂), 30.9 (CH₂), 14.2 (CH₃); ИК (KBr) 3140 (сл), 1728 (с), 1489 (с), 1198 (сл) см⁻¹; MS (ESI) 314 [M]⁺.

Этил 2-(2-(2,4-Дихлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4c)

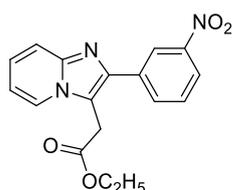


Выход 76% (79 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 106-109°C; $R_f = 0.40$ (петр. эф.:EtOAc = 2:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.07 (д, $J = 6.60$ Гц, 1H), 7.67 (д, $J = 9.50$ Гц, 1H), 7.50-7.53 (м, 2H), 7.33-7.37 (м, 1H), 7.23-7.28 (м, 1H), 6.90 (дд, $J = 6.50, 6.60$ Гц, 1H), 4.16 (кв, $J = 7.37$ Гц, 2H), 3.86 (с, 2H), 1.23 (т, $J = 7.37$ Гц, 3H); ¹³C

ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 169.0 (CO), 145.2 (C), 135.0 (C), 134.6 (2 × C), 133.6 (CH), 132.0 (C), 129.7 (CH), 127.2 (CH), 124.7 (CH), 124.0 (CH), 118.0 (CH), 115.1 (C), 112.7 (CH), 61.6 (CH₂), 30.6 (CH₂), 14.2 (CH₃); ИК (KBr) 1729 (с), 1472 (с), 1205 (сл), 1158 (сл) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: ([M + Na]⁺) рассчитано для C₁₇H₁₄Cl₂N₂O₂Na⁺ 371.0325; Найдено 371.0328.

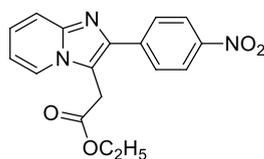
Этил 2-(2-(3-Нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4d)



Выход 75% (78 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 103-109°C; R_f = 0.40 (петр. эф.:EtOAc = 1:2).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.79 (с, 1H), 8.22-8.28 (м, 3H), 7.64-7.72 (м, 2H), 7.31 (дд, J = 6.41, 8.50 Гц, 1H), 6.95 (дд, J = 6.05, 6.69 Гц, 1H), 4.28 (кв, J = 7.59 Гц, 2H), 4.07 (с, 2H), 1.33 (т, J = 7.59 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 168.9 (CO), 148.7 (C), 145.2 (C), 142.0 (C), 135.8 (C), 134.6 (CH), 129.8 (CH), 125.6 (CH), 124.1 (CH), 123.3 (CH), 122.8 (CH), 117.8 (CH), 114.0 (C), 113.2 (CH), 62.2 (CH₂), 31.0 (CH₂), 14.2 (CH₃); ИК (KBr) 1730 (с), 1521 (сл), 1346 (с), 753 (сл) см⁻¹; MS (ESI) 325 [M]⁺; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: ([M + Na]⁺) рассчитано для C₁₇H₁₅N₃O₄Na⁺ 348.0955; Найдено 348.0949.

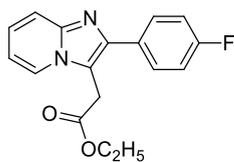
Этил 2-(2-(4-Нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4e)



Выход 83% (87 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 151-156°C; R_f = 0.20 (петр. эф.:EtOAc = 2:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.35 (д, J = 8.07 Гц, 2H), 8.21 (д, J = 6.60 Гц, 1H), 8.09 (д, J = 8.07 Гц, 2H), 7.77 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 7.32-7.38 (м, 1H), 6.96-7.00 (м, 1H), 4.25 (кв, J = 7.38 Гц, 2H), 4.06 (с, 2H), 1.30 (т, J = 7.38 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 168.9 (CO), 147.4 (C), 145.4 (C), 142.1 (C), 140.6 (C), 129.2 (2 × CH), 125.7 (CH), 124.0 (3 × CH), 118.0 (CH), 114.6 (C), 113.3 (CH), 62.1 (CH₂), 31.0 (CH₂), 14.3 (CH₃); ИК (KBr) 1734 (с), 1601 (с), 1509 (с), 1341 (с), 1234 (сл), 734 (сл) см⁻¹; MS (ESI) 325 [M]⁺; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: ([M + Na]⁺) рассчитано для C₁₇H₁₅N₃O₄Na⁺ 348.0955; Найдено 348.0960.

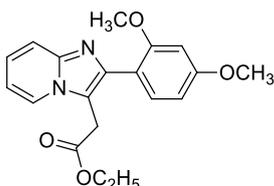
Этил 2-(2-(4-Фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4f)



Выход 59% (62 мг), желтое масло; $R_f = 0.30$ (петр. эф.:EtOAc = 3:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.09 (д, $J = 6.61$ Гц, 1H), 7.77-7.82 (м, 2H), 7.61 (д, $J = 8.81$ Гц, 1H), 7.10- 7.21 (м, 3H), 6.82 (дд, $J = 6.48, 6.61$ Гц, 1H), 4.18 (кв, $J = 7.34$ Гц, 2H), 3.97 (с, 2H), 1.23 (т, $J = 7.34$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.4 (CO), 162.9 (д, $J_{\text{C-F}} = 246$ Гц, C), 145.0 (C), 143.8 (C), 130.4 (д, $J_{\text{C-F}} = 8$ Гц, 2 \times CH), 124.8 (CH), 123.8 (CH), 117.7 (CH), 115.5 (д, $J_{\text{C-F}} = 21.1$ Гц, 2 \times CH), 112.9 (C), 112.6 (CH), 61.8 (CH_2), 30.9 (CH_2), 14.3 (CH_3) (сигнал одного атома C не наблюдался); ИК (тонк. сл. KBr) 3141 (сл), 1733 (с), 1503 (с), 1223 (сл), 844 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ 321.1010; Найдено 321.1015.

Этил 2-(2-(2,4-Диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4g)



Выход 37% (39 мг), желтое масло; $R_f = 0.16$ (петр. эф.:EtOAc = 1:4).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.16 (д, $J = 6.60$ Гц, 1H), 7.67 (д, $J = 8.54$ Гц, 1H), 7.47 (д, $J = 1.47$ Гц, 1H), 7.38 (дд, $J = 1.47, 8.07$ Гц, 1H), 7.23 (дд, $J = 7.15, 8.54$ Гц, 1H), 6.99 (д, $J = 8.07$ Гц, 1H), 6.87 (дд, $J = 6.60, 7.15$ Гц, 1H), 4.22 (кв, $J = 7.31$ Гц, 2H), 4.04 (с, 2H), 3.98 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 1.27 (т, $J = 7.31$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.6 (CO), 149.3 (C), 149.1 (C), 144.9 (C), 144.6 (C), 126.9 (C), 124.6 (CH), 123.8 (CH), 121.1 (CH), 117.5 (CH), 112.5 (CH), 112.0 (CH), 111.4 (CH), 110.1 (C), 61.7 (CH_2), 56.1 (CH_3O), 56.0 (CH_3O), 31.1 (CH_2), 14.3 (CH_3); IR (тонк. сл.) 1732 (с), 1508 (с), 1397 (с), 1251 (сл), 1025 (с), 753 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : ($[\text{M} + \text{H}]^+$) рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 341.1496; Найдено 341.1498.

Этил 2-(6-Хлор-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4h)

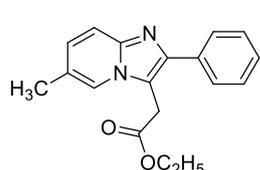


Выход 14% (14 мг), 61% (88 мг)^{M-2}, желтое твердое вещество, Т.пл. 111-116°C; $R_f = 0.35$ (петр. эф.:EtOAc = 1:1). Спектры ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе Лея и соавт. [181]

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.22 (с, 1H), 7.83 (д, $J = 7.34$ Гц, 2H), 7.62 (д, $J = 9.54$ Гц, 1H), 7.47-7.52 (м, 2H), 7.39-7.44 (м, 1H), 7.25 (д, $J = 9.54$ Гц, 1H), 4.26 (кв, $J = 7.34$ Гц, 2H), 4.04 (с, 2H), 1.32 (т, $J = 7.34$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.0 (CO), 145.7 (C), 143.4

(C), 133.7 (C), 128.7 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 128.2 (CH), 125.9 (CH), 121.8 (CH), 120.7 (C), 118.0 (CH), 113.7 (C), 61.8 (CH₂), 30.8 (CH₂), 14.2 (CH₃); ИК (KBr) 2966 (сл), 1724 (с), 1198 (с), 1159 (с) см⁻¹; MS (ESI) 314 [M]⁺.

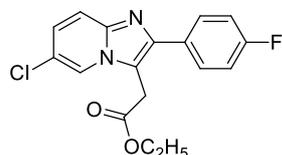
Этил 2-(6-Метил-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4i)



Выход 23% (24 мг), 60% (87 мг)^{M-2}, желтое твердое вещество, Т.пл. 95-100°C; R_f = 0.20 (петр. эф.:EtOAc = 3:1). Спектры ¹H ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе Лея и соавт. [181]

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.89 (с, 1H), 7.83 (д, J = 7.34 Гц, 2H), 7.57 (д, J = 8.81 Гц, 1H), 7.44-7.49 (м, 2H), 7.34-7.39 (м, 1H), 7.08 (д, J = 8.81 Гц, 1H), 4.23 (кв, J = 7.34 Гц, 2H), 4.02 (с, 2H), 2.37 (с, 3H), 1.28 (т, J = 7.34 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 169.5 (CO), 144.0 (C), 134.1 (C), 130.3 (C), 128.7 (3 × CH), 127.9 (2 × CH), 122.3 (CH), 121.5 (CH), 116.9 (CH), 112.8 (C), 108.1 (C), 61.7 (CH₂), 30.9 (CH₂), 18.5 (CH₃), 14.2 (CH₃); ИК (KBr) 3148 (сл), 1728 (с), 1180 (с), 796 (сл), 702 (сл) см⁻¹; MS (ESI) 294 [M]⁺.

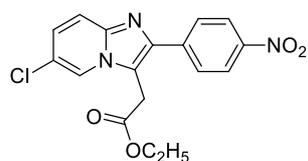
Этил 2-(6-Хлор-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4j)



Выход 56% (63 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 145-150°C; R_f = 0.15 (петр. эф.:EtOAc = 3:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.20 (с, 1H), 7.78-7.83 (м, 2H), 7.60 (д, J = 8.78 Гц, 1H), 7.15-7.22 (м, 3H), 4.25 (кв, J = 7.34 Гц, 2H), 3.99 (с, 2H), 1.31 (т, J = 7.34 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 169.0 (CO), 162.8 (д, J_{C-F} = 247 Гц, C), 144.9 (C), 143.5 (C), 130.4 (д, J_{C-F} = 9 Hz, 2 × CH), 129.8 (C), 126.1 (CH), 121.9 (CH), 120.9 (C), 118.0 (CH), 115.7 (д, J_{C-F} = 22.1 Гц, 2 × CH), 113.5 (C), 62.0 (CH₂), 30.9 (CH₂), 14.3 (CH₃); ИК (KBr) 3131 (сл), 1726 (с), 1501 (с), 1254 (сл), 844 (сл) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: ([M + H]⁺) рассчитано для C₁₇H₁₅ClFN₂O₂⁺ 333.0801; Найдено 333.0804.

Этил 2-(6-Хлор-2-(4-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4к)

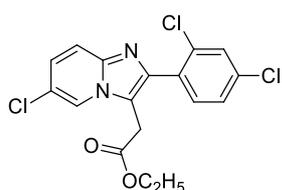


Выход 72% (75 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 202-206°C; R_f = 0.35 (петр. эф.:EtOAc = 3:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.36 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 8.26 (с, 1H),

8.06 (д, $J = 8.24$ Гц, 2H), 7.64 (д, $J = 9.15$ Гц, 1H), 7.27 (д, $J = 9.15$ Гц, 1H), 4.28 (кв, $J = 7.29$ Гц, 2H), 4.05 (с, 2H), 1.33 (т, $J = 7.29$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 168.6 (CO), 147.6 (C), 143.8 (C), 143.3 (C), 140.2 (C), 129.2 ($2 \times \text{CH}$), 127.0 (CH), 124.1 ($2 \times \text{CH}$), 122.0 (CH), 121.6 (C), 118.4 (CH), 115.1 (C), 62.3 (CH_2), 31.0 (CH_2), 14.3 (CH_3); ИК (KBr) 1722 (с), 1602 (с), 1514 (сл), 1343 (сл), 1212 (с), 860 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : ($[\text{M} + \text{H}]^+$) рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_4^+$ 360.0746; Найдено 360.0748.

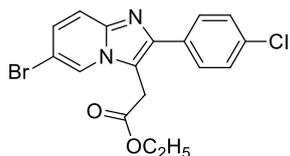
Этил 2-(6-Хлор-2-(2,4-дихлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4l)



Выход 84% (88 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 141-146°C; $R_f = 0.20$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.13 (с, 1H), 7.63 (д, $J = 9.54$ Гц, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.49 (д, $J = 8.81$ Гц, 1H), 7.35 (д, $J = 8.81$ Гц, 1H), 7.24 (д, $J = 9.54$ Гц, 1H), 4.18 (кв, $J = 7.39$ Гц, 2H), 3.84 (с, 2H), 1.25 (т, $J = 7.39$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 168.6 (CO), 143.4 (C), 142.2 (C), 135.3 (C), 134.4 (C), 133.5 (CH), 131.2 (C), 129.9 (CH), 127.3 (CH), 126.4 (CH), 122.1 (CH), 121.2 (C), 118.2 (CH), 115.9 (C), 61.8 (CH_2), 30.5 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 3134 (с), 1725 (с), 1372 (с), 1325 (с), 1204 (сл), 1155 (сл), 1100 (сл), 808 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : ($[\text{M} + \text{H}]^+$) рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2^+$ 383.0115; Найдено 383.0121.

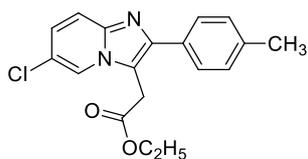
Этил 2-(6-Бром-2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4m)



Выход 70% (73 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 162-166°C; $R_f = 0.32$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.30 (с, 1H), 7.77 (д, $J = 8.07$ Гц, 2H), 7.55 (д, $J = 8.81$ Гц, 1H), 7.45 (д, $J = 8.07$ Гц, 2H), 7.30 (д, $J = 8.81$ Гц, 1H), 4.25 (кв, $J = 7.06$ Гц, 2H), 3.99 (с, 2H), 1.30 (т, $J = 7.06$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 168.9 (CO), 144.1 (C), 143.4 (C), 134.4 (C), 131.9 (C), 129.9 ($2 \times \text{CH}$), 129.1 ($2 \times \text{CH}$), 128.5 (CH), 124.1 (CH), 118.2 (CH), 113.7 (C), 107.6 (C), 62.0 (CH_2), 30.9 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 1724 (с), 1296 (сл), 803 (сл) cm^{-1} ; MS (ESI) 393 $[\text{M}]^+$; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : ($[\text{M} + \text{Na}]^+$) рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ 416.9799; Найдено 416.9790.

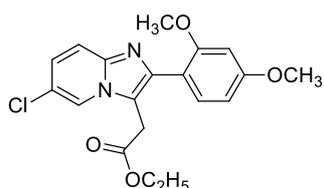
Этил 2-(6-Хлор-2-(п-толил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4n)



Выход 37 % (39 мг), желтое масло; $R_f = 0.32$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1). Спектры ЯМР соответствуют данным, описанным в работе Лея и соавт. [181]

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.18 (с, 1H), 7.71 (д, $J = 7.32$ Гц, 2H), 7.59 (д, $J = 9.54$ Гц, 1H), 7.29 (д, $J = 7.32$ Гц, 2H), 7.19 (д, $J = 9.54$ Гц, 1H), 4.24 (кв, $J = 7.36$ Гц, 2H), 4.01 (с, 2H), 2.41 (с, 3H), 1.30 (т, $J = 7.36$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.1 (CO), 145.8 (C), 143.4 (C), 138.1 (C), 130.8 (C), 129.5 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 125.7 (CH), 121.8 (C), 120.6 (CH), 117.9 (CH), 113.4 (C), 61.8 (CH_2), 30.9 (CH_2), 21.3 (CH_3), 14.2 (CH_3); ИК (тонк. сл. KBr) 1734 (с), 1573 (с), 1025 (сл), 823 (сл) cm^{-1} ; MS (ESI) 328 $[\text{M}]^+$.

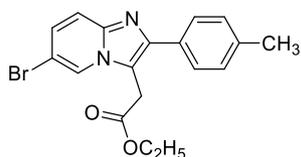
Этил 2-(6-хлор-2-(2,4-диметоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4o)



Выход 75% (78 мг), желтое масло; $R_f = 0.38$ (петр. эф.:EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.25 (с, 1H), 7.66 (д, $J = 9.54$ Гц, 1H), 7.46 (с, 1H), 7.37 (д, $J = 8.07$ Гц, 1H), 7.24 (д, $J = 9.54$ Гц, 1H), 7.00 (д, $J = 8.07$ Гц, 1H), 4.25 (кв, $J = 7.46$ Гц, 2H), 4.03 (с, 2H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 1.31 (т, $J = 7.46$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.2 (CO), 149.3 (C), 146.4 (C), 145.7 (C), 143.3 (C), 126.4 (C), 125.8 (CH), 121.8 (CH), 121.0 (CH), 120.6 (C), 117.7 (CH), 113.1 (CH), 111.8 (C), 111.3 (CH), 61.9 (CH_2), 56.0 (2 \times OCH₃), 31.0 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (тонк. сл. KBr) 3021 (сл), 1734 (с), 1509 (с), 1258 (сл), 1102 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $([\text{M} + \text{H}]^+)$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_4^+$ 375.1106; Найдено 375.1099.

Этил 2-(6-бром-2-(п-толил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4p)

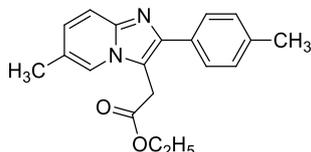


Выход 37% (39 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 172-176°C; $R_f = 0.35$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.28 (с, 1H), 7.71 (д, $J = 8.24$ Гц, 2H), 7.54-7.57 (м, 1H), 7.27-7.30 (м, 3H), 4.24 (кв, $J = 7.20$ Гц, 2H), 4.01 (с, 2H), 2.41 (с, 3H), 1.30 (т, $J = 7.20$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 169.1 (CO), 145.3 (C), 143.3 (C), 138.3 (C), 130.4 (C), 129.6 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 128.2 (CH), 124.1 (CH), 118.1 (CH), 113.3 (C),

107.3 (C), 61.9 (CH₂), 30.9 (CH₂), 21.4 (CH₃), 14.2 (CH₃); ИК (KBr) 3181 (сл), 1731 (с), 1619 (сл), 801 (сл) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: ([M + Na]⁺) рассчитано для C₁₈H₁₇BrN₂O₂Na⁺ 395.0366; Найдено 395.0341.

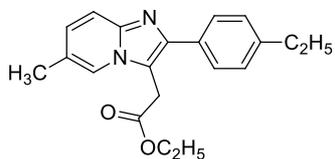
Этил 2-(6-метил-2-(п-толил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4q)



Выход 25% (26 мг), 60% (87 мг)^{M-2}, желтое твердое вещество, Т.пл. 85-99°C; R_f = 0.20 (петр. эф.:EtOAc = 3:1). Спектры ¹H ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе Намбоотири и соавт. [182]

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.90 (с, 1H), 7.74 (д, J = 8.07 Гц, 2H), 7.62 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 7.29 (д, J = 8.07 Гц, 2H), 7.11 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 4.24 (кв, J = 7.39 Гц, 2H), 4.02 (с, 2H), 2.41 (с, 3H), 2.38 (с, 3H), 1.29 (т, J = 7.39 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 169.6 (CO), 144.5 (C), 144.0 (C), 137.6 (C), 131.4 (C), 129.4 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 127.6 (CH), 122.0 (C), 121.4 (CH), 116.8 (CH), 112.5 (C), 61.6 (CH₂), 30.9 (CH₂), 21.3 (CH₃), 18.5 (CH₃), 14.2 (CH₃); ИК (KBr) 3429 (с), 1722 (с), 1185 (с), 789 (с) см⁻¹; MS (ESI) 308 [M]⁺.

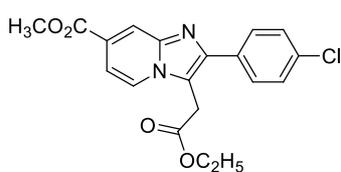
Этил 2-(2-(4-этилфенил)-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4r)



Выход 55% (57 мг), 65% (94 мг)^{M-2}, желтое масло; R_f = 0.20 (петр. эф.:EtOAc = 3:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.89 (с, 1H), 7.76 (д, J = 7.34 Гц, 2H), 7.57 (д, J = 8.81 Гц, 1H), 7.31 (д, J = 7.34 Гц, 2H), 7.08 (д, J = 8.81 Гц, 1H), 4.23 (кв, J = 7.34 Гц, 2H), 4.02 (с, 2H), 2.71 (кв, J = 7.34 Гц, 2H), 2.37 (с, 3H), 1.28 (т, J = 7.34 Гц, 6H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 169.6 (CO), 144.5 (C), 144.1 (C), 144.0 (C), 131.6 (C), 128.6 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 127.6 (CH), 122.0 (C), 121.4 (CH), 116.9 (CH), 112.5 (C), 61.6 (CH₂), 31.0 (CH₂), 28.7 (CH₂), 18.5 (CH₃), 15.6 (CH₃), 14.2 (CH₃); ИК (тонк. сл. KBr) 1734 (с), 1252 (сл), 1027 (сл), 839 (сл) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: ([M + H]⁺) рассчитано для C₂₀H₂₃N₂O₂⁺ 323.1754; Найдено 323.1763.

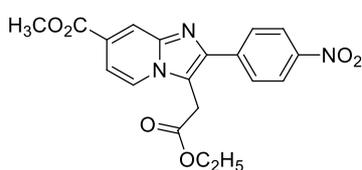
Этил 2-(4-карбометокси-2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4s)



Выход 65% (68 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 128-131°C; $R_f = 0.23$ (петр. эф.:EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.38 (с, 1H), 8.17 (д, $J = 7.47$ Гц, 1H), 7.80 (д, $J = 8.47$ Гц, 2H), 7.46-7.49 (м, 3H), 4.24 (кв, $J = 7.43$ Гц, 2H), 4.05 (с, 2H), 3.98 (с, 3H), 1.29 (т, $J = 7.43$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 168.8 (CO), 165.7 (CO), 146.0 (C), 144.1 (C), 134.5 (C), 132.1 (C), 129.9 (2 \times CH), 129.0 (2 \times CH), 126.2 (C), 123.4 (CH), 120.3 (CH), 115.1 (C), 111.9 (CH), 62.0 (CH_2), 52.7 (CH_3), 30.9 (CH_2), 14.2 (CH_3); HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{Na}^+$ 395.0769; Найдено 395.0756.

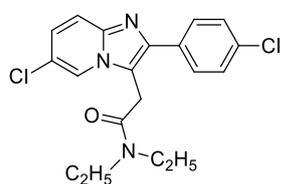
Этил 2-(4-карбометокси-2-(4-нитрофенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (4t)



Выход 68% (71 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 161-164°C; $R_f = 0.20$ (петр. эф.:EtOAc = 2:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.39 (с, 1H), 8.35 (д, $J = 7.82$ Гц, 2H), 8.22 (д, $J = 7.43$ Гц, 1H), 8.07 (д, $J = 7.82$ Гц, 2H), 7.52 (д, $J = 7.43$ Гц, 1H), 4.27 (кв, $J = 7.42$ Гц, 2H), 4.10 (с, 2H), 3.98 (с, 3H), 1.31 (т, $J = 7.42$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 168.5 (CO), 165.5 (CO), 147.6 (C), 144.5 (C), 144.3 (C), 140.1 (C), 129.2 (2 \times CH), 126.9 (C), 124.1 (2 \times CH), 123.6 (CH), 120.5 (CH), 116.3 (C), 112.3 (CH), 62.2 (CH_2), 52.8 (CH_3), 31.0 (CH_2), 14.2 (CH_3); HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : ($[\text{M} + \text{H}]^+$) рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_6^+$ 384.1190; Найдено 384.1184.

2-(6-Хлор-2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N,N-диэтилацетамид (9a)

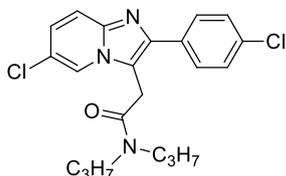


Выход 76 % (80 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 119-121°C; $R_f = 0,20$ (петр. эф.:EtOAc = 3:1). Спектры ^1H ЯМР соответствуют данным, описанным в работе Переза и соавт. [183]

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.26 (с, 1H), 7.59 (т, $J = 8.22$ Гц, 3H), 7.45 (д, $J = 7.78$ Гц, 2H), 7.19 (д, $J = 10.20$ Гц, 1H), 4.06 (с, 2H), 3.41 (кв, $J = 7.34$ Гц, 2H), 3.27 (кв, $J = 7.34$ Гц, 2H), 1.15 (т, $J = 7.19$ Гц, 3H), 1.07 (т, $J = 7.19$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 167.3 (CO), 143.8 (C), 143.6 (C), 134.2 (C), 132.8 (C), 129.9 (2 \times CH), 129.0 (2 \times CH), 122.7 (CH), 120.6

(CH), 117.8 (C), 115.7 (CH), 50.01 (CH₂), 48.1 (CH₂), 30.1 (C), 22.3 (CH), 21.0 (CH₃), 11.4 (CH₃); MS (ESI) 376 [M]⁺.

2-(6-Хлор-2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N,N-дипропилацетамид (9b, Алпидем)

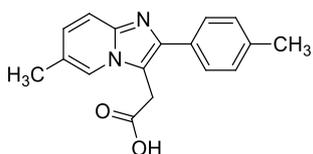


Выход 91% (95 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 133-135°C; R_f = 0.20 (петр. эф.:EtOAc = 3:1). Спектры ¹H ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе Лея и соавт. [181]

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.25 (д, J = 1.47 Гц, 1H), 7.58 (д, J = 8.07 Гц, 2H), 7.55 (д, J = 9.53 Гц, 1H), 7.43 (д, J = 8.07 Гц, 2H), 7.18 (дд, J = 1.47, 9.53 Гц, 1H), 4.05 (с, 2H), 3.30 (кв, J = 7.34 Гц, 2H), 3.13 (кв, J = 7.34 Гц, 2H), 1.48-1.59 (м, 4H), 0.86 (т, J = 7.34 Гц, 3H), 0.77 (т, J = 7.34 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 167.3 (CO), 143.8 (C), 143.6 (C), 134.2 (C), 132.8 (C), 129.9 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 126.1 (CH), 122.7 (CH), 120.6 (C), 117.8 (CH), 115.7 (C), 50.0 (CH₂), 48.1 (CH₂), 30.1 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.0 (CH₂), 11.4 (CH₃), 11.1 (CH₃); MS (ESI) 404 [M]⁺.

Метил-2-(4-метилфенил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-уксусная кислота (11)

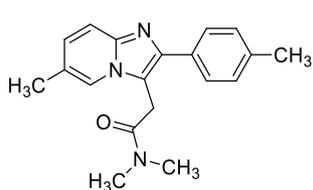
К раствору имидазопиридина **4q** (1.2 г. 0.0039 моль) в этаноле (53 мл) при перемешивании добавили раствор KOH (0.44 г. 0.0078 моль) в этаноле (6 мл). Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение 10 мин (pH = 9.0). Растворитель отогнали при пониженном давлении и остаток растворили в воде (30 мл). К водному раствору по каплям добавили уксусную кислоту до pH = 6. Выпавший осадок отфильтровали и промыли водой (25 мл). Получено 87% (0.950 г) целевого продукта **11** в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 221-223°C (Лит.[6] Т.пл. 220-223°C); R_f = 0.42 (CH₂Cl₂:CH₃OH = 4:1).



¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8.14 (с, 1H), 7.69 (д, J = 8.06 Гц, 2H), 7.46 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 7.24 (д, J = 8.07 Гц, 2H), 7.10 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 2.33 (с, 3H), 2.28 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆): δ 171.6 (CO), 142.8 (C), 141.9 (C), 136.5 (C), 132.0 (C), 129.1 (2×CH), 127.8 (2×CH), 127.1 (CH), 122.4 (C), 120.8 (CH), 116.5 (C), 115.9 (CH), 31.9 (CH₂), 20.9 (CH₃), 17.9 (CH₃); MS (ESI) 280 [M]⁺.

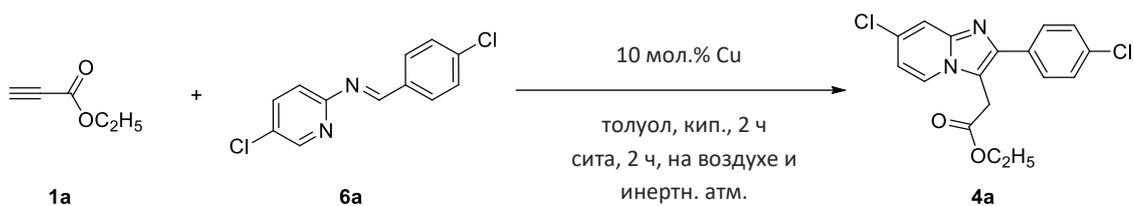
N,N-диметил-2-(6-метил-2-(*p*-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамид (9с, Золпидем)

К суспензии имидазопиридиновой кислоты **11** (0.69 г, 2.46 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) при перемешивании добавили PCl₅ (1.0 г, 4.92 ммоль). Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение ночи до полной конверсии исходной кислоты (контроль за ходом реакции методом ТСХ). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и барботировали через нее газообразный диметиламин (избыток). Полученную смесь дополнительно перемешивание в течение 30-45 мин. Реакционную смесь промыли ледяной водой (3 x 6 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель отогнали при пониженном давлении и остаток промыли Et₂O (3 x 5 мл). Получено 56% (0,42 г) амида **9с** в виде аналитически чистого образца. Т.пл. 195-198°C; R_f = 0.20 (петр. эф.:EtOAc = 1:3). Спектр ¹H ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе Намбоотири и соавт. [182]



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.10 (с, 1H), 7.61 (д, *J* = 8.06 Гц, 2H), 7.48 (д, *J* = 8.80 Гц, 1H), 7.24 (д, *J* = 8.07 Гц, 2H), 7.07 (д, *J* = 8.80 Гц, 1H), 2.94 (с, 3H), 2.87 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.31 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 168.6 (CO), 144.1 (C), 144.0 (C), 137.5 (C), 132.0 (C), 129.1 (2×CH), 127.8 (2×CH), 127.5 (CH), 122.4 (C), 121.8 (CH), 116.5 (C), 113.8 (CH), 37.7 (CH₃), 36.0 (CH₃), 30.4 (CH₂), 20.9 (CH₃), 17.9 (CH₃); MS (ESI) 307 [M]⁺.

Кинетический эксперимент



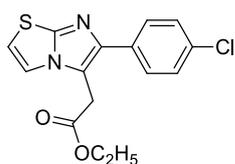
В круглодонную колбу (10 мл), снабженную магнитной мешалкой, последовательно внесли сухой толуол (6 мл), имин **6а** (300 мг, 1.2 ммоль, 1.0 экв.), катализатор (10 мол.%) и этилпропиолат **1а** (0.24 мл, 2.4 ммоль, 2.0 экв.). Реакционную смесь выдерживали при кипячении в течение 2 часов. Для ¹H ЯМР-мониторинга каждые 15 мин отбирали аликвоты по 0.5 мл. Аликвоты фильтровали через небольшой слой силикагеля, обработанного 1% раствором триэтиламина в петролейном эфире (элюент = EtOAc). Фильтрат упарили при пониженном давлении. Выходы определяли методом ¹H ЯМР для

каждой аликвоты, используя в качестве внутреннего стандарта дибромметана (5 мкл). Реакции с CuCl (12 мг, 10 мол.%) и CuCl / Cu(OAc)₂•H₂O (12/20 мг, 10/10 мол.%) проводили в инертной атмосфере аргона, а в случае Cu(OAc)₂•H₂O (20 мг, 10 мол.%) использовалась атмосфера воздуха.

Общая методика получения имидазотиазолов 14a-14al

В микрореактор Уитона (2.0 мл) загрузили 2-аминотиазол (0.36 ммоль, 1.0 экв), альдегид (0.40 ммоль, 1.1 экв), свежие активированные 4Å молекулярные сита (300 мг) и сухой толуол (1.5 мл, 0.5M). Микрореактор герметично закрыли и выдержали при 120°C (температура бани) в течение 14-24 ч до полной конверсии 2-аминотиазола (судя по ¹H ЯМР). Полученную смесь охладили до комнатной температуры и растворитель отогнали при пониженном давлении. В инертной атмосфере остаток растворили в сухом толуоле (1 мл) и добавили к нему CuOTf•C₆H₆ (6 мг, 0.036 ммоль, 10 мол %), Cu(OTf)₂ (6 мг, 0.036 ммоль, 10 мол %), алкин (0.72 ммоль, 2 экв) и 4Å молекулярные сита (100 мг). Реакционную смесь дополнительно выдержали в герметично закрытом микрореакторе при 120°C (температура бани) в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровали через небольшой слой силикагеля обработанного 1% - ным раствором триэтиламина в гексане (элюент – EtOAc). Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукты **14a-14al** выделили колоночной хроматографией (элюент = Et₃N:петр.эф.: EtOAc = 1:40:10).

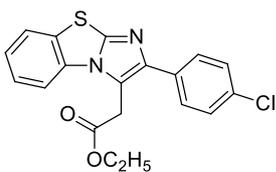
Этил [6-(4-хлорфенил)имидазо [2,1-b][1,3]тиазол-5-ил]ацетат (14a)



Выход 46% (29 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 111-112°C; R_f = 0.22 (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.70 (д, J = 8.81 Гц, 2H), 7.53 (д, J = 4.41 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.81 Гц, 2H), 6.89 (д, J = 4.41 Гц, 1H), 4.23 (кв, J = 7.33 Гц, 2H), 3.91 (с, 2H), 1.30 (т, J = 7.33 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 169.3 (CO), 149.2 (C), 144.4 (C), 133.3 (C), 132.9 (C), 129.0 (2×CH), 128.9 (2×CH), 117.9 (CH), 114.5 (C), 112.6 (CH), 61.7 (CH₂), 31.6 (CH₂), 14.3 (CH₃); ИК (KBr) 2982 (сл), 1734 (с), 1488 (сл), 1468 (сл), 1249 (сл), 1188 (сл), 836 (сл), 756 (сл) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано для C₁₅H₁₄ClN₂O₂S⁺ 321.0459; Найдено 321.0452.

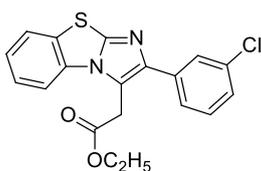
Этил [2-(4-хлорфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14b)



Выход 75% (56 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 100-102°C; $R_f = 0.20$ (петр.эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.84 (д, $J = 8.07$ Гц, 1H), 7.71-7.73 (м, 3H), 7.43-7.48 (м, 3H), 7.37 (дд, $J = 7.33, 8.07$ Гц, 1H), 4.29 (кв, $J = 7.33$ Гц, 2H), 4.19 (с, 2H), 1.30 (т, $J = 7.33$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.6 (CO), 147.7 (C), 144.9 (C), 133.7 (C), 133.0 (C), 132.2 (C), 130.4 (C), 129.2 (2×CH), 128.8 (2×CH), 126.1 (CH), 124.8 (CH), 124.4 (CH), 117.1 (C), 113.1 (CH), 61.9 (CH₂), 31.7 (CH₂), 14.2 (CH₃); ИК (KBr) 3433 (сл), 1727 (с), 1495 (с), 1366 (с), 1254 (с), 1088 (с), 1030 (с), 828 (с), 743 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}^+$ 371.0616; Найдено 371.0617.

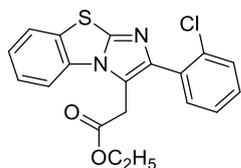
Этил [2-(3-хлорфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14c)



Выход 59% (43 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 86-88°C; $R_f = 0.20$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.84 (д, $J = 8.67$ Гц, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.70 (д, $J = 7.27$ Гц, 1H) 7.64 (дд, $J = 1.67, 7.32$ Гц, 1H), 7.31-7.45 (м, 4H), 4.28 (кв, $J = 7.26$ Гц, 2H), 4.18 (с, 2H), 1.29 (т, $J = 7.26$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.6 (CO), 147.8 (C), 144.7 (C), 135.8 (C), 134.6 (C), 133.0 (C), 130.5 (C), 129.9 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 124.8 (CH), 124.4 (CH), 117.4 (C), 113.2 (CH), 62.0 (CH₂), 31.8 (CH₂), 14.2 (CH₃); ИК (KBr) 2981 (с), 1735 (с), 1599 (с), 1495 (с), 1370 (с), 1199 (с), 1094 (с), 1028 (с), 790 (с), 747 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}^+$ 371.0616; Найдено 371.0609.

Этил [2-(2-хлорфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14d)

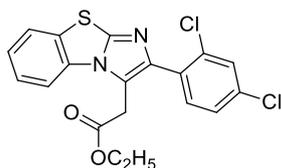


Выход 60% (44 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 124-126°C; $R_f = 0.20$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.72 (д, $J = 7.33$ Гц, 1H), 7.68 (д, $J = 8.24$ Гц, 1H), 7.55-7.58 (м, 1H), 7.48-7.51 (м, 1H), 7.41 (дд, $J = 7.33, 8.24$ Гц, 1H), 7.31-7.36 (м, 3H), 4.18 (кв, $J = 7.39$ Гц, 2H), 4.02 (с, 2H), 1.21 (т, $J = 7.39$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.6 (CO), 147.5 (C), 143.5 (C), 134.0 (C), 133.1 (C), 132.8 (CH+C), 130.5 (C),

130.0 (CH), 129.6 (CH), 126.8 (CH), 126.0 (CH), 124.7 (CH), 124.4 (CH), 118.7 (C), 113.1 (CH), 61.6 (CH₂), 31.6 (CH₂), 14.2 (CH₃); ИК (KBr) 3453 (сл), 2974 (с), 1737 (с), 1581 (с), 1492 (с), 1364 (с), 1186 (с), 1027 (с), 768 (с), 746 (с) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано для C₁₉H₁₆ClN₂O₂S⁺ 371.0616; Найдено 371.0606.

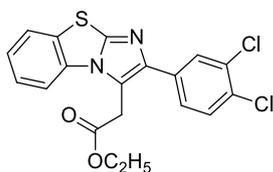
Этил [2-(2,4-дихлорфенил)имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14e)



Выход 72% (58 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 114-116°C; R_f = 0.37 (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.74 (д, J = 7.33 Гц, 1H), 7.69 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 7.53 (с, 1H), 7.50 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 7.35-7.47 (м, 3H), 4.19 (кв, J = 7.33 Гц, 2H), 4.00 (с, 2H), 1.22 (т, J = 7.33 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 169.3 (CO), 147.6 (C), 142.3 (C), 134.8 (C), 134.6 (C), 133.4 (CH), 132.8 (C), 131.3 (C), 130.3 (C), 129.6 (CH), 127.1 (CH), 126.0 (CH), 124.7 (CH), 124.3 (CH), 118.9 (C), 113.0 (CH), 61.6 (CH₂), 31.5 (CH₂), 14.1 (CH₃); ИК (KBr) 3426 (сл), 2985 (с), 1717 (с), 1552 (с), 1492 (с), 1331 (с), 1210 (с), 1030 (с), 818 (с), 748 (с) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M+H]⁺ рассчитано для C₁₉H₁₅Cl₂N₂O₂S⁺ 405.0226; Найдено 405.0215.

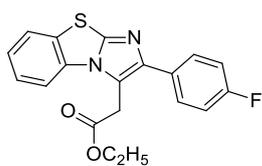
Этил [2-(3,4-дихлорфенил)имидазо [2,1-b][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14f)



Выход 55% (44 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 132-135°C; R_f = 0.40 (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.93 (д, J = 1.65 Гц, 1H), 7.87 (д, J = 8.20 Гц, 1H), 7.71 (д, J = 7.92 Гц, 1H) 7.61 (дд, J = 1.65, 8.47 Гц, 1H), 7.50 (д, J = 8.47 Гц, 1H) 7.44 (дд, J = 8.20 Гц, 1H), 7.35 (дд, J = 7.92 Гц, 1H), 4.29 (кв, J = 7.33 Гц, 2H), 4.17 (с, 2H), 1.31 (т, J = 7.33 Гц, 3H); ¹³C NMR (75 МГц, CDCl₃): δ 169.4 (CO), 147.9 (C), 143.7 (C), 134.0 (C), 132.8 (C), 132.7 (C), 131.6 (C), 130.5 (CH), 130.4 (C), 129.6 (CH), 127.0 (CH), 126.2 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (CH), 117.5 (C), 113.2 (CH), 62.0 (CH₂), 31.7 (CH₂), 14.2 (CH₃); ИК (KBr) 3435 (с), 2975 (с), 1726 (с), 1492 (с), 1371 (с), 1245 (с), 1199 (с), 1150 (с) 1026 (с), 737 (с) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + Na]⁺ рассчитано для C₁₉H₁₄Cl₂N₂O₂SNa⁺ 427.0045; Найдено 427.0035.

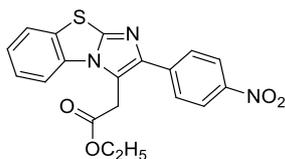
Этил [2-(4-фторфенил)имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14g)



Выход 48% (33 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 86-87°C; $R_f = 0.22$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.68-7.81 (м, 4H), 7.41 (дд, $J = 7.76$ Гц, 1H), 7.32 (дд, $J = 7.76$ Гц, 1H), 7.15 (дд, $J = 8.52$ Гц, 2H), 4.28 (кв, $J = 7.33$ Гц, 2H), 4.16 (с, 2H), 1.28 (т, $J = 7.33$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.8 (CO), 162.5 (д, $J_{\text{C-F}} = 247.1$ Гц, C), 147.5 (C), 145.2 (C), 133.0 (C), 130.3 (C), 130.1 (д, $J_{\text{C-F}} = 3.2$ Гц, C), 129.7 (д, $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Гц, 2×CH), 126.1 (CH), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 116.7 (C), 115.5 (д, $J_{\text{C-F}} = 21.4$ Гц, 2×CH), 113.0 (CH), 61.8 (CH_2), 31.7 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 3435 (сл), 2948 (сл), 1726 (с), 1504 (с), 1487 (с), 1210 (с), 751 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}^+$ 355.0911; Найдено 355.0912.

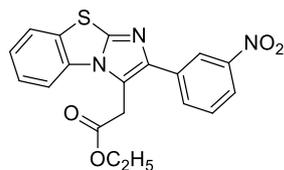
Этил [2-(4-нитрофенил)имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14h)



Выход 54% (41 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 162-164°C; $R_f = 0.20$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.30 (д, $J = 9.16$ Гц, 2H), 7.97 (д, $J = 9.16$ Гц, 2H), 7.88 (д, $J = 8.24$ Гц, 1H), 7.74 (д, $J = 7.33$ Гц, 1H), 7.47 (дд, $J = 7.33, 7.89$ Гц, 1H), 7.38 (дд, $J = 7.89, 8.24$ Гц, 1H), 4.30 (кв, $J = 7.32$ Гц, 2H), 4.23 (с, 2H), 1.30 (т, $J = 7.32$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.3 (CO), 148.4 (C), 147.0 (C), 143.8 (C), 140.5 (C), 132.8 (C), 130.6 (C), 128.3 (2×CH), 126.3 (CH), 125.2 (CH), 124.6 (CH), 124.0 (2×CH), 118.8 (C), 113.3 (CH), 62.2 (CH_2), 32.0 (CH_2), 14.3 (CH_3); ИК (KBr) 3425 (сл), 1742 (с), 1515 (с), 1497 (с), 1339 (с), 1190 (сл), 1158 (сл), 745 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$ 382.0856; Найдено 382.0843.

Этил [2-(3-нитрофенил)имидазо [2,1-b][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14i)

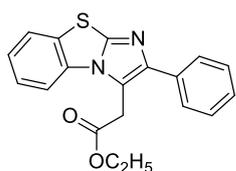


Выход 48% (37 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 153-156°C; $R_f = 0.32$ (петр.эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.71 (с, 1H), 8.23 (д, $J = 8.24$ Гц, 1H), 8.18 (д, $J = 8.24$ Гц, 1H), 7.95 (д, $J = 8.24$ Гц, 1H), 7.76 (д, $J = 8.24$ Гц, 1H), 7.65 (дд, $J = 8.24$ Гц, 1H), 7.49 (дд, $J = 8.24$ Гц, 1H), 7.40 (дд, $J = 8.24$ Гц, 1H), 4.33 (кв, $J = 7.27$ Гц, 2H), 4.23

(с, 2H), 1.34 (т, $J = 7.27$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.4 (CO), 148.7 (C), 148.3 (C), 143.8 (C), 135.8 (C), 134.0 (CH), 133.0 (C), 130.6 (C), 129.7 (CH), 126.4 (CH), 125.2 (CH), 124.6 (CH), 122.6 (CH), 122.4 (CH), 118.1 (C), 113.3 (CH), 62.3 (CH_2), 32.0 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 3444 (сл), 2922 (с), 1732 (с), 1526 (с), 1493 (с), 1349 (с), 1206 (с), 1152 (с), 748 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+$ 382.0856; Найдено 382.0851.

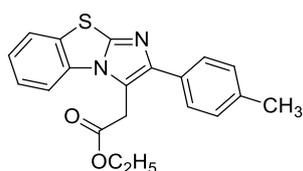
Этил (2-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил)ацетат (14j)



Выход 46% (31 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 80-82°C; $R_f = 0.20$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.70-7.81 (м, 4H), 7.47 (дд, $J = 7.64$ Гц, 3H), 7.31-7.41 (м, 2H), 4.27 (кв, $J = 7.12$ Гц, 2H), 4.21 (с, 2H), 1.28 (т, $J = 7.12$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.9 (CO), 147.6 (C), 146.0 (C), 134.0 (C), 133.2 (C), 130.5 (C), 129.1 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 127.8 (CH), 126.1 (CH), 124.7 (CH), 124.5 (CH), 117.0 (C), 113.1 (CH), 61.8 (CH_2), 31.8 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 3433 (сл), 2980 (с), 1721 (с), 1582 (с), 1498 (с), 1198 (с), 1014 (с), 739 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$ 337.1005; Найдено 337.1001.

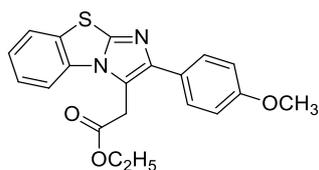
Этил [2-(4-метилфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14к)



Выход 52% (36 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 74-77°C; $R_f = 0.23$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.80 (д, $J = 8.05$ Гц, 1H), 7.79 (д, $J = 7.53$ Гц, 1H), 7.86 (д, $J = 8.05$ Гц, 2H), 7.43 (дд, $J = 7.53$ Гц, 1H), 7.36 (дд, $J = 8.05$ Гц, 1H), 7.29 (д, $J = 8.05$ Гц, 2H), 4.28 (кв, $J = 7.29$ Гц, 2H), 4.21 (с, 2H), 2.42 (с, 3H), 1.29 (с, $J = 7.29$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 170.0 (CO), 147.5 (C), 146.2 (C), 137.5 (C), 133.2 (C), 131.1 (C), 130.5 (C), 129.4 (2 \times CH), 128.0 (2 \times CH), 126.0 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 116.7 (C), 113.0 (CH), 62.0 (CH_2), 31.9 (CH_2), 21.3 (CH_3), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 3386 (сл), 2922 (с), 1734 (с), 1509 (с), 1487 (с), 1195 (с), 1195 (сл), 1158 (с), 746 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$ 351.1162; Найдено 351.1165.

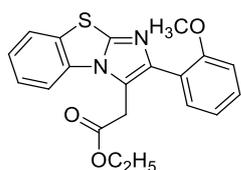
Этил [2-(4-метоксифенил)имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14l)



Выход 45% (37 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 90-92°C; $R_f = 0.32$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.83 (д, $J = 8.25$ Гц, 1H), 7.75 (д, $J = 8.25$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J = 8.24$ Гц, 2H), 7.46 (дд, $J = 7.33, 8.24$ Гц, 1H), 7.27 (дд, $J = 7.33, 8.24$ Гц, 1H), 7.02 (д, $J = 8.24$ Гц, 2H), 4.28 (кв, $J = 7.32$ Гц, 2H), 4.19 (с, 2H), 3.87 (с, 3H), 1.28 (т, $J = 7.32$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.9 (CO), 159.6 (C), 134.9 (C), 133.1 (C), 132.4 (C), 130.5 (C), 129.5 (2×CH), 126.3 (CH), 125.6 (C), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 116.4 (C), 114.3 (2×CH), 113.1 (CH), 61.9 (CH_2), 55.4 (OCH_3), 31.9 (CH_2), 14.3 (CH_3); ИК (KBr) 2980 (сл), 1725 (с), 1509 (с), 1487 (с), 1252 (с), 1196 (с), 1170 (с), 1018 (сл), 835 (сл), 740 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$ 367.1111; Найдено 367.1102.

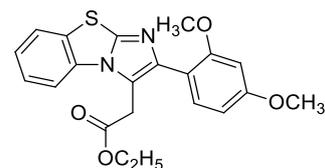
Этил [2-(2-метоксифенил)имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14m)



Выход 42% (31 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 175-177°C; $R_f = 0.34$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.70 (д, $J = 8.49$ Гц, 1H), 7.62 (д, $J = 8.49$ Гц, 2H), 7.28-7.42 (м, 3H), 7.07 (дд, $J = 7.36$ Гц, 1H), 7.00 (д, $J = 8.49$ Гц, 1H), 4.20 (кв, $J = 7.32$ Гц, 2H), 4.04 (с, 2H), 3.79 (с, 3H), 1.22 (т, $J = 7.32$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 170.1 (CO), 156.5 (C), 147.3 (C), 142.2 (C), 133.2 (C), 132.0 (CH), 130.5 (C), 129.5 (CH), 126.0 (CH), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 123.0 (C), 121.0 (CH), 118.8 (C), 113.0 (CH), 111.3 (CH), 61.3 (CH_2), 55.6 (OCH_3), 31.9 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 3436 (сл), 1724 (с), 1500 (с), 1366 (с), 1253 (с), 1026 (с), 753 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$ 367.1111; Найдено 367.1106.

Этил [2-(2,4-диметоксифенил)имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14n)

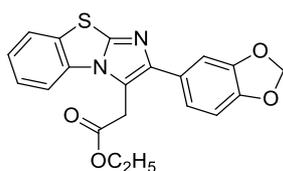


Выход 33% (26 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 88-90°C; $R_f = 0.31$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.87 (д, $J = 8.07$ Гц, 1H), 7.75 (д, $J = 7.34$ Гц, 1H), 7.47 (дд, $J = 7.34$ Гц, 1H), 7.30-7.40 (м, 3H), 6.98 (д, $J = 8.07$ Гц, 1H), 4.29 (кв,

$J = 7.34$ Гц, 2H), 4.22 (с, 2H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 1.29 (т, $J = 7.34$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.8 (CO), 149.3 (C), 149.2 (C), 147.3 (C), 144.9 (C), 133.0 (C), 130.4 (C), 126.3 (CH), 125.8 (C), 125.0 (CH), 124.9 (CH), 120.4 (CH), 116.5 (C), 113.3 (CH), 111.5 (CH), 111.3 (CH), 61.9 (CH_2), 56.1 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 31.9 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 2978 (сл), 1733 (с), 1510 (с), 1487 (с), 1253 (с), 1022 (сл), 750 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$ 397.1217; Найдено 397.1212.

Этил [2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14о)



Выход 50% (37 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 79-81°C; $R_f = 0.32$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.80 (д, $J = 8.07$ Гц, 1H), 7.70 (д, $J = 7.34$ Гц, 1H), 7.42 (дд, $J = 7.34, 8.07$ Гц, 1H), 7.33 (дд, $J = 7.34, 8.07$ Гц, 1H), 7.21-7.28 (м, 2H), 6.90 (д, $J = 8.07$ Гц, 1H), 6.01 (с, 2H), 4.28 (кв, $J = 7.33$ Гц, 2H), 4.18 (с, 2H), 1.29 (т, $J = 7.33$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.9 (CO), 147.9 (C), 147.3 (C), 146.0 (C), 133.1 (C), 130.4 (C), 128.1 (C), 126.0 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 121.8 (CH), 116.4 (C), 112.9 (CH), 110.1 (C), 108.7 (CH), 108.5 (CH), 101.2 (CH_2), 61.8 (CH_2), 31.8 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 2978 (сл), 2905 (сл), 1723 (с), 1496 (с), 1254 (с), 1235 (с), 1036 (с), 752 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}^+$ 381.0904; Найдено 381.0895.

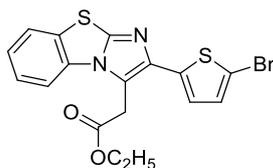
Этил (2-пиридин-3-илимидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил)ацетат (14р)



Выход 38% (29 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 84-86°C; $R_f = 0.20$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.00 (с, 1H), 8.62 (д, $J = 3.88$ Гц, 1H), 8.13 (д, $J = 8.06$ Гц, 1H), 7.84 (д, $J = 8.06$ Гц, 1H), 7.74 (д, $J = 8.06$ Гц, 1H), 7.35-7.49 (м, 3H), 4.29 (кв, $J = 7.25$ Гц, 2H), 4.21 (с, 2H), 1.30 (т, $J = 7.25$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.4 (CO), 148.6 (2 \times CH), 148.2 (C), 142.9 (C), 135.6 (CH), 133.0 (C), 130.5 (C), 130.1 (C), 126.3 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (CH), 123.7 (C), 117.8 (CH), 113.1 (CH), 62.0 (CH_2), 31.7 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 3437 (с), 2926 (сл), 1728 (сл), 1492 (с), 1299 (с), 1208 (с), 1023 (с), 754 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$ 388.0958; Найдено 388.0950.

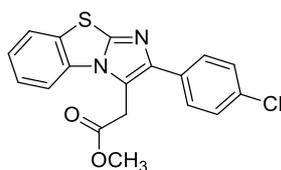
Этил [2-(5-бром-2-тиенил)имидазо[2,1-б][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14q)



Выход 61% (52 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 77-79°C; $R_f = 0.30$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.85 (д, $J = 8.16$ Гц, 1H), 7.70 (д, $J = 7.63$ Гц, 1H), 7.44 (дд, $J = 7.63, 8.16$ Гц, 1H), 7.34 (дд, $J = 7.63$ Гц, 1H), 7.15 (д, $J = 3.86$ Гц, 1H), 7.05 (д, $J = 3.82$ Гц, 1H), 4.25 (кв, $J = 7.63$ Гц, 2H), 4.21 (с, 2H), 1.27 (т, $J = 7.63$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.1 (CO), 147.8 (C), 139.5 (C), 138.4 (C), 132.8 (C), 130.5 (CH), 130.4 (C), 126.2 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 116.5 (C), 113.1 (CH), 112.2 (C), 62.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 2974 (с), 1729 (с), 1487 (с), 1189 (с), 818 (с), 747 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}_2^+$ 422.9654; Найдено 422.9666.

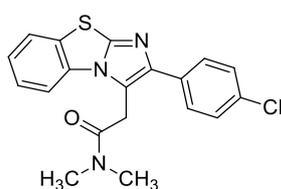
Метил [2-(4-хлорфенил)имидазо[2,1-б][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14r)



Выход 72% (51 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 122-124°C; $R_f = 0.35$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.79 (д, $J = 8.10$ Гц, 1H), 7.67-7.63 (м, 3H), 7.42-7.47 (м, 3H), 7.35 (дд, $J = 7.32, 8.46$ Гц, 1H), 4.20 (с, 2H), 3.81 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 170.1 (CO), 147.7 (C), 144.8 (C), 133.7 (C), 133.0 (C), 132.2 (C), 130.5 (C), 129.2 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 126.3 (CH), 124.8 (CH), 124.5 (CH), 116.9 (C), 112.9 (CH), 52.9 (CH_2), 31.5 (CH_3); ИК (KBr) 3432 (сл), 1723 (с), 1496 (с), 1331 (с), 1210 (с), 1092 (с), 1012 (с), 834 (с), 750 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{OS}^+$ 357.0459; Найдено 357.0459.

2-[2-(4-Хлорфенил)имидазо[2,1-б][1,3]бензотиазол-3-ил]-N,N-диметилацетамил (14s)

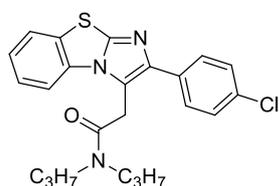


Выход 61% (45 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 229-231°C; $R_f = 0.32$ (петр.эф.:EtOAc = 1:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.68 (д, $J = 8.12$ Гц, 1H), 7.53-7.58 (м, 3H), 7.37-7.42 (м, 3H), 7.31 (дд, $J = 7.33, 8.12$ Гц, 1H), 4.17 (с, 2H), 3.15 (с, 3H), 3.07 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 168.4 (CO), 147.6 (C), 144.5 (C), 133.4 (C), 133.1 (C), 132.8 (C), 130.5 (C), 129.4 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 126.1 (CH), 124.6

(CH), 124.3 (CH), 118.5 (C), 113.1 (CH), 37.5 (CH₂), 36.1 (CH₃), 30.8 (CH₂); ИК (KBr) 3436 (сл), 2924 (с), 1655 (с), 1497 (с), 1391 (с), 1128 (с), 1009 (с), 828 (с), 742 (с) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано для C₁₉H₁₇ClN₃OS⁺ 370.0775; Найдено 370.0770.

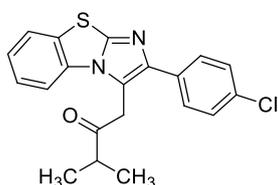
2-[2-(4-Хлорфенил)имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-ил]-N,N-дипропилацетамид (14t)



Выход 75% (63 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 85-87°C; R_f = 0.32 (петр.эф.:EtOAc = 4:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.67 (д, J = 7.34 Гц, 1H), 7.55 (д, J = 8.07 Гц, 1H), 7.54 (д, J = 8.07 Гц, 2H), 7.40 (д, J = 8.07 Гц, 2H), 7.37 (дд, J = 8.07 Гц, 1H), 7.29 (дд, J = 7.34, 8.07 Гц, 1H), 4.17 (с, 2H), 3.32-3.42 (м, 4H), 1.57-1.71 (м, 4H), 0.90-0.98 (м, 6H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 168.0 (CO), 147.5 (C), 144.5 (C), 133.4 (C), 133.2 (C), 133.0 (C), 130.4 (C), 129.3 (2×CH), 128.7 (2×CH), 125.9 (CH), 124.5 (CH), 124.3 (CH), 118.8 (C), 113.1 (CH), 49.9 (CH₂), 48.1 (CH₂), 30.9 (CH₂), 22.3 (CH₂), 21.0 (CH₂), 11.4 (CH₃), 11.3 (CH₃); ИК (KBr) 3435 (сл), 2960 (с), 1640 (с), 1497 (с), 1462 (с), 829 (с), 743 (с) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано для C₂₃H₂₅ClN₃OS⁺ 426.1401; Найдено 426.1394.

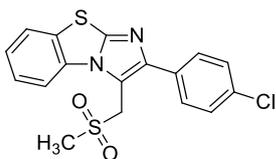
1-[2-(4-Хлорфенил)имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-ил]-3-метилбутан-2-он (14u)



Выход 65% (48 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 153-154°C; R_f = 0.32 (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.64 (д, J = 7.57 Гц 1H), 7.47 (д, J = 8.44 Гц, 2H), 7.37 (д, J = 8.44 Гц, 2H), 7.36-7.38 (м, 1H), 7.32 (дд, J = 7.57, 8.07 Гц, 1H), 7.28 (дд, J = 7.57, 8.07 Гц, 1H), 4.28 (с, 2H), 2.76-2.81 (м, 1H), 1.14 (с, 3H), 1.13 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 210.1 (CO), 147.7 (C), 144.7 (C), 133.5 (C), 133.0 (C), 132.7 (C), 130.4 (C), 129.1 (2×CH), 128.8 (2×CH), 126.0 (CH), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 117.6 (C), 112.6 (CH), 40.2 (CH), 37.8 (CH₂), 18.4 (2×CH₃); ИК (KBr) 3408 (сл), 2975 (с), 1712 (с), 1495 (с), 1364 (с), 1308 (с), 1086 (с), 1041 (с), 828 (с), 748 (с) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано для C₂₀H₁₈ClN₂OS⁺ 369.0823; Найдено 369.0818.

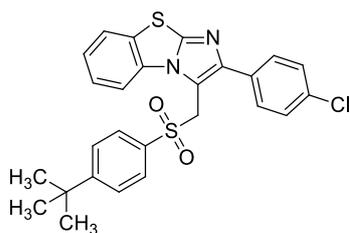
2-(4-Хлорфенил)-3-[(метилсульфонил)метил]имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол (14v)



Выход 45% (33 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 243-245°C; $R_f = 0.32$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.00 (д, $J = 8.24$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J = 7.33$ Гц, 1H), 7.70 (д, $J = 9.16$ Гц, 2H), 7.46 (д, $J = 9.16$ Гц, 2H), 7.45-7.51 (м, 1H), 7.38 (дд, $J = 7.33, 8.24$ Гц, 1H), 4.95 (с, 2H), 2.66 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 150.4 (C), 147.6 (C), 134.6 (C), 133.0 (C), 131.8 (C), 130.3 (C), 129.4 (2×CH), 129.3 (2×CH), 126.3 (CH), 125.4 (CH), 124.4 (CH), 114.4 (CH), 111.8 (C), 51.3 (CH_2), 39.9 (CH_3); ИК (KBr) 3426 (сл), 2925 (сл), 1499 (с), 1461 (с), 1306 (с), 1137 (с), 746 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2^+$ 377.0180; Найдено 377.0168.

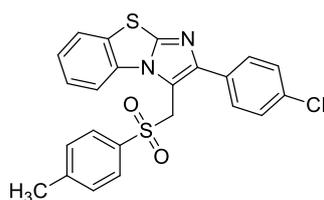
3-[[4-Трет-бутилфенил]сульфонил]метил}-2-(4-хлорфенил)имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол (14w)



Выход 45% (44 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 175-176°C; $R_f = 0.26$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР(300 МГц, CDCl_3): δ 8.05 (д, $J = 8.26$ Гц, 1H), 7.73 (д, $J = 8.26$ Гц, 1H), 7.49 (д, $J = 8.81$ Гц, 2H), 7.47-7.53 (м, 1H), 7.40 (дд, $J = 7.33, 8.26$ Гц, 1H), 7.22-7.34 (м, 6H), 5.07 (с, 2H), 1.30 (с, 9H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 158.4 (C), 149.9 (C), 147.5 (C), 134.4 (C), 133.9 (C), 133.0 (C), 131.5 (C), 130.2 (C), 128.9 (2×CH), 128.7 (2×CH), 128.3 (2×CH), 126.2 (3×CH), 125.2 (CH), 124.3 (CH), 114.7 (CH), 112.4 (C), 53.0 (CH_2), 35.3 (C), 31.0 (3× CH_3); ИК (KBr) 3424 (сл), 2965 (с), 1494 (с), 1317 (с), 1154 (с), 1107 (с), 1013 (с), 837 (с), 747 (с) 501 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2^+$ 495.0962; Найдено 495.0955.

2-(4-Хлорфенил)-3-[[4-метилфенил]сульфонил]метил}имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол (14x)



Выход 53% (48 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 122-125°C; $R_f = 0.20$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.05 (д, $J = 8.11$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J = 7.34$ Гц, 1H), 7.50 (дд, $J = 7.34, 8.11$ Гц, 1H), 7.36-7.42 (м, 3H),

7.20-7.27 (м, 4H), 7.06 (д, $J = 8.07$ Гц, 2H), 5.04 (с, 2H), 2.36 (с, 3H); ^{13}C NMR (75 МГц, CDCl_3): δ 149.7 (C), 147.4 (C), 145.4 (C), 134.3 (C), 133.7 (C), 133.0 (C), 131.5 (C), 130.1 (C), 129.7 (2 \times CH), 128.9 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 128.2 (2 \times CH), 126.2 (CH), 125.2 (CH), 124.2 (CH), 114.6 (CH), 112.4 (C), 52.8 (CH_2), 21.6 (CH_3); ИК (тонк. сл. KBr) 3402 (сл), 2923 (сл), 1596 (с), 1493 (с), 1321 (с), 1166 (с), 1143 (с), 1085 (с), 1011 (с), 886 (с), 754 (с) 547 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2^+$ 453.0493; Найдено 453.0486.

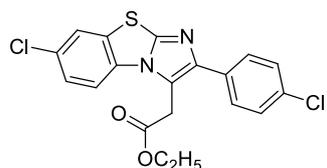
Этил [2-(4хлорфенил -7-метоксимдазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14y)



Выход 77% (62 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 159-163°C; $R_f = 0.33$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц CDCl_3): δ 7.71 (д, $J = 8.80$ Гц 1H), 7.70 (д, $J = 8.07$ Гц, 2H), 7.42 (д, $J = 8.07$ Гц, 2H), 7.06 (д, $J = 1.47$ Гц 1H), 6.99 (дд, $J = 1.47, 8.80$ Гц, 1H), 4.27 (кв, $J = 7.34$ Гц, 2H), 4.13 (с, 2H), 3.86 (с, 3H), 1.28 (т, $J = 7.34$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.6 (CO), 157.0 (C), 147.0 (C), 144.3 (C), 133.4 (C), 132.5 (C), 131.8 (C), 129.1 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 127.2 (C), 116.9 (C), 113.6 (CH), 113.2 (CH), 108.9 (CH), 61.9 (CH_2), 56.0 (CH_3), 31.6 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 3452 (сл), 2914 (сл), 1734 (с), 1496 (с), 1372 (с), 1203 (с), 825(с), 797 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}^+$ 401.0721; Найдено 401.0720.

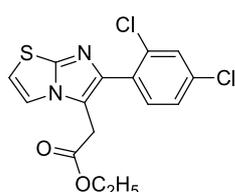
Этил [7-хлор-2-(4-хлорфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (14z)



Выход 40% (32 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 188-190°C; $R_f = 0.32$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.77 (д, $J = 8.24$ Гц, 1H), 7.68-7.70 (м, 3H), 7.40-7.45 (м, 3H), 4.27 (кв, $J = 7.32$ Гц, 2H), 4.14 (с, 2H), 1.29 (т, $J = 7.32$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.5 (CO), 147.5 (C), 145.4 (C), 133.9 (C), 132.2 (C), 131.9 (C), 131.6 (C), 130.4 (CH), 129.2 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 126.4 (CH), 124.2 (CH), 117.3 (C), 113.9 (CH), 62.0 (CH_2), 31.6 (CH_2), 14.2 (CH_3); ИК (KBr) 3430(сл), 3430 (сл), 2988 (с), 1725 (с), 1498 (с), 1317 (с), 1213 (с), 832 (с), 803 (с); HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+$ 405.0226; Найдено 405.0240.

Этил[6-(2,4-дихлорфенил)имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил]ацетат (14aa)

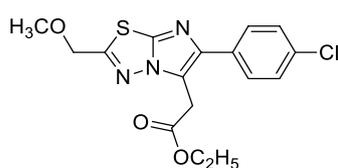


Выход 60% (43 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 80-82°C; $R_f = 0.22$

(петр. эф.:EtOAc = 4:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.49-7.50 (м, 3H), 7.32 (дд, $J = 2.20, 8.76$ Гц, 1H), 6.88 (д, $J = 4.40$ Гц, 1H), 4.17 (кв, $J = 7.37$ Гц, 2H), 3.76 (с, 2H), 1.25 (т, $J = 7.37$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.1 (CO), 149.2 (C), 141.7 (C), 134.6 (C), 134.3 (C), 133.4 (CH), 131.7 (C), 129.7 (CH), 127.2 (CH), 118.2 (CH), 116.7 (C), 112.7 (CH), 61.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 14.1 (CH_3); ИК (KBr) 2981 (сл), 1734 (с), 1545 (с), 1476 (с), 1366 (с), 1189 (с), 1100 (с), 826 (с), 763 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 355.0069; Найдено 355.0078.

Этил [6-(4-хлорфенил)-2-(метоксифенил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиазол-5-ил]ацетат (14ad)

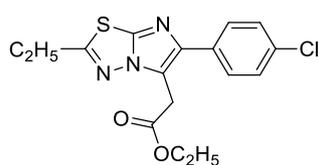


Выход 35% (26 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 109-112°C;

$R_f = 0.20$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.65 (д, $J = 8.75$ Гц, 2H), 7.41 (д, $J = 8.75$ Гц, 2H), 4.75 (с, 2H), 4.22 (кв, $J = 7.28$ Гц, 2H), 4.06 (с, 2H), 3.51 (с, 3H), 1.27 (т, $J = 7.28$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.1 (CO), 162.8 (C), 144.4 (C), 142.8 (C), 133.5 (C), 132.8 (C), 128.8 ($2\times\text{CH}$), 128.6 ($2\times\text{CH}$), 116.4 (C), 69.4 (CH_2), 61.6 (CH_2), 59.2 (CH_3), 30.6 (CH_2), 14.1 (CH_3); ИК (тонк. сл. KBr) 2982 (с), 1731 (с), 1492 (с), 1190 (с), 1095 (с), 1032 (с), 835 (с) 723 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}^+$ 368.0645; Найдено 368.0644.

Этил [6-(4-хлорфенил)-2-этилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]ацетат (14ae)



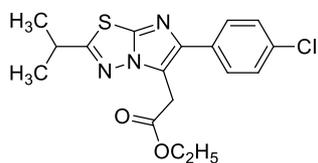
Выход 55% (38 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 125-127°C;

$R_f = 0.32$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.62 (д, $J = 8.24$ Гц, 2H), 7.38 (д, $J = 8.24$ Гц, 2H), 4.20 (кв, $J = 7.32$ Гц, 2H), 4.03 (с, 2H), 3.02 (кв, $J = 7.33$ Гц, 2H), 1.41 (т, $J = 7.32$ Гц, 3H), 1.24 (т, $J = 7.33$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 169.3 (CO), 153.9 (C), 142.5 (C), 133.2 (C), 132.9 (C), 128.7 ($2\times\text{CH}$), 128.4 ($2\times\text{CH}$), 116.3 (C), 106.7 (C), 61.4 (CH_2),

30.7 (CH₂), 25.7 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.1 (CH₃); ИК (KBr) (сл), 2936 (сл), 1738 (с), 1493 (с), 1253 (сл), 1191 (сл), 836 (сл) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано для C₁₆H₁₇ClN₃O₂S⁺ 350.0725; Найдено 350.0719.

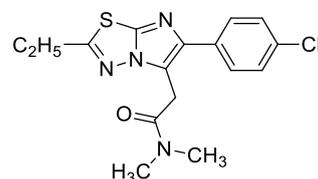
Этил [6-(4-хлорфенил)-2-изопропилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]ацетат (14af)



Выход 41% (30 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 137-138°C; R_f = 0.32 (петр. эф.:EtOAc = 5:1).

¹H ЯМР(300 МГц, CDCl₃): δ 7.65 (д, J = 8.20 Гц, 2H), 7.40 (д, J = 8.20 Гц, 2H), 4.22 (кв, J = 7.24 Гц, 2H), 4.06 (с, 2H), 3.29-3.38 (м, 1H), 1.46 (с, 3H), 1.44 (с, 3H), 1.25 (т, J = 7.24 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 170.9 (CO), 169.4 (C), 144.0 (C), 142.4 (C), 133.3 (C), 133.0 (C), 128.8 (2×CH), 128.5 (2×CH), 116.3 (CH), 61.5 (CH₂), 32.5 (CH), 30.8 (CH₂), 22.3 (2×CH₃), 14.2 (CH₃); ИК (тонк. сл. KBr) 3436 (сл), 2977 (с), 1738 (с), 1493 (с), 1192 (с), 1092 (с), 1029 (с), 836 (с) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано для C₁₇H₁₉ClN₃O₂S⁺ 364.0881; Найдено 364.0871.

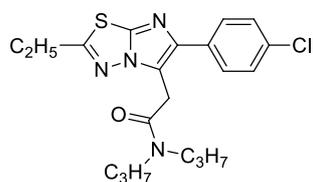
[6-(4-Хлорфенил)-2-этилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]диметилацетамид (14ag)



Выход 50% (67 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 140-142°C; R_f = 0.32 (петр. эф. - EtOAc, 1:1).

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃): δ 7.65 (дт, J = 6.78, 8.48 Гц, 2H), 7.37 (дт, J = 6.78, 8.48 Гц, 2H), 4.03 (с, 2H), 3.16 (с, 3H), 2.99-3.03 (м, 5H), 1.40 (т, J = 7.72 Гц, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 168.3 (CO), 165.9 (C), 143.7 (C), 142.5 (C), 133.2 (C), 133.1 (C), 128.7 (2×CH), 128.6 (2×CH), 117.6 (C), 37.6 (CH₂), 36.0 (CH₂), 29.6 (CH₃), 26.8 (CH₃) 13.1 (CH₃); ИК (KBr) 3436 (с), 2918 (с), 1643 (с), 1492 (с), 1396 (с), 1155 (с), 1139 (с), 840 (с) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + Na]⁺ рассчитано для C₁₆H₁₇ClN₄OSNa⁺ 371.0704; Найдено 371.0705.

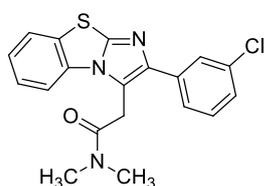
[6-(4-хлорфенил)-2-этилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил]-N,N-дипропилацетамид (14ah)



Выход 55% (73 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 89-90°C; R_f = 0.32 (петр. эф.:EtOAc = 1:1).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): δ 7.67 (дд, $J = 8.12, 10.16$ Гц, 2H), 7.38 (дд, $J = 8.26, 10.43$ Гц, 2H), 4.05 (с, 2H), 3.37 (т, $J = 7.45$ Гц, 4H), 3.02 (квд, $J = 7.44, 9.48$ Гц, 2H), 1.58-1.72 (м, 4H), 1.42 (тд, $J = 5.42, 8.13$ Гц, 3H), 0.89-0.99 (м, 6H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 168.1 (CO), 165.8 (C), 143.7 (C), 142.5 (C), 133.3 (C), 133.1 (C), 128.8 ($2\times\text{CH}$), 128.7 ($2\times\text{CH}$), 118.1 (C), 50.1 (CH_2), 48.3 (CH_2), 29.7 (CH_2), 25.8 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.1 (CH_2), 13.1 (CH_3), 11.4 (CH_3), 11.3 (CH_3); ИК (KBr) 3428 (с), 2936 (с), 1631 (с), 1494 (с), 1235 (с), 1146 (с), 1088 (с), 813 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{OS}^+$ 405.1510; Найдено 405.1511.

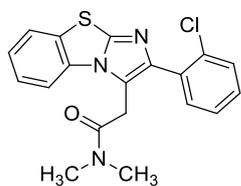
2-[2-(3-Хлорфенил)имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-ил]-N,N-диметилацетамид (14ai)



Выход 30% (40 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 151-152°C; $R_f = 0.32$ (петр. эф.:EtOAc = 1:1).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): δ 7.67 (дд, $J = 7.89, 9.20$ Гц, 1H), 7.58-7.60 (м, 2H), 7.48 (тд, $J = 7.64, 9.20$ Гц, 1H), 7.39 (тт, $J = 7.41, 8.84$ Гц, 1H), 7.36 (дд, $J = 7.89, 9.20$ Гц, 1H), 7.29-7.32 (м, 2H), 4.19 (д, $J = 2.15$ Гц, 2H), 3.10 (с, 3H), 3.07 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 168.4 (CO), 147.7 (C), 144.2 (C), 136.2 (CH), 134.5 (C), 133.2 (C), 130.5 (C), 129.9 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 126.1 (CH), 124.6 (CH), 124.3 (CH), 118.9 (C), 113.3 (CH), 37.5 (CH_2), 36.1 (CH_3), 30.7 (CH_3); ИК (KBr) 3431 (сл), 2921 (с), 1645 (с), 1495 (с), 1396 (с), 1140 (с), 795 (с), 747 (с), 713 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{OS}^+$ 370.0775.

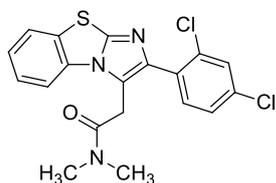
2-[2-(2-Хлорфенил)имидазо[2,1-b][1,3]бензотиазол-3-ил]-N,N-диметилацетамид (14aj)



Выход 30% (40 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 153-154°C; $R_f = 0.32$ (петр. эф.:EtOAc = 1:1).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): δ 7.74 (д, $J = 8.32$ Гц, 1H), 7.68 (д, $J = 8.32$ Гц, 1H), 7.52-7.54 (м, 1H), 7.40 (т, $J = 7.88$ Гц, 1H), 7.30-7.34 (м, 3H), 4.04 (с, 2H), 2.98 (с, 3H), 2.96 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 168.5 (CO), 147.5 (C), 142.8 (C), 133.8 (C), 133.4 (C), 133.2 (C), 132.9 (CH), 130.4 (C), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 126.9 (CH), 126.0 (CH), 124.5 (CH), 124.1 (CH), 120.0 (C), 113.8 (CH), 37.4 (CH_3), 36.0 (CH_3), 30.9 (CH_2); ИК (KBr) 3432 (с), 3054 (с), 2927 (с), 1644 (с), 1491 (с), 1396 (с), 1313 (с), 1140 (с), 1037 (с), 760 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{OS}^+$ 370.0775; Найдено 370.0762.

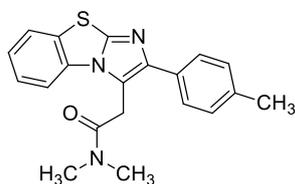
2-[2-(2,4-Дихлорфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил]-*N,N*-диметилацетамид (14ak)



Выход 30% (40 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 147-146°C; $R_f = 0.35$ (петр. эф.:EtOAc = 1:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.66 (т, $J = 8.41$, Гц, 2H), 7.51 (д, $J = 2.30$ Гц, 1H), 7.47 (д, $J = 8.41$ Гц, 1H), 7.39 (тд, $J = 6.69, 7.26$, Гц, 1H), 7.31 (д, $J = 8.03$ Гц, 2H), 4.01 (с, 2H), 3.03 (с, 3H), 2.97 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 168.3 (CO), 147.7 (C), 141.8 (C), 134.7 (C), 134.5 (C), 133.77 (CH), 133.3 (C), 131.9 (C), 130.5 (C), 129.7 (CH), 127.3 (CH), 126.1 (CH), 124.7 (CH), 124.2 (CH), 120.2 (C), 113.7 (CH), 37.5 (CH_2), 36.0 (CH_3), 30.9 (CH_3); ИК (KBr) 3432 (с), 2923 (сл), 1650 (с), 1493 (с), 1393 (с), 1127 (с), 824 (с), 744 (с), 727 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}^+$ 404.0386; Найдено 404.0377.

2-[2-(4-Метилфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил]-*N,N*-диметилацетамид (14al)



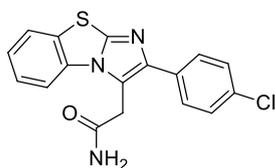
Выход 32% (42 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 232-236°C; $R_f = 0.20$ (петр. эф.:EtOAc = 1:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.59-7.67 (м, 2H), 7.50 (д, $J = 7.96$ Гц, 2H), 7.38 (т, $J = 7.96$ Гц, 1H), 7.24-7.31 (м, 3H), 4.19 (с, 2H), 3.10 (с, 3H), 3.05 (с, 3H), 2.40 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 168.8 (CO), 147.3 (C), 145.7 (C), 137.2 (C), 133.3 (C), 131.5 (C), 130.3 (C), 129.3 (2 \times CH), 128.0 (2 \times CH), 126.0 (CH), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 118.0 (C), 113.2 (CH), 37.5 (CH_2), 36.1 (CH_3), 30.9 (CH_3), 21.3 (CH_3); ИК (KBr) 3424 (с), 2925 (с), 1645 (с), 1509 (с), 1487 (с), 1394 (с), 1138 (с), 824 (с), 743 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OS}^+$ 350.1322; Найдено 350.1314.

2-[2-(4-Хлорфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил]-*N,N*-диацетамид (14am)

К суспензии кислоты **15** (0.100 г., 0.292 ммоль) в 2.36 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавили PCl_5 (0.061 г, 0.292 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем барбатировали через нее газообразный аммиак в

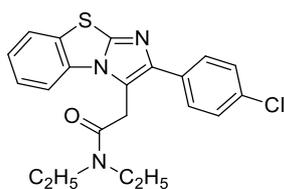
течение 30 минут. Реакционную смесь промыли ледяной водой и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделили колоночной хроматографией (элюент = петр.эф.:EtOAc = 1:2). Получено 90% (90 мг) целевого продукта **14am** в виде белого твердого вещества. Т.пл. 285-287°C; $R_f = 0.25$ (петр. эф.:EtOAc = 1:2).



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.09 (д, $J = 8.10$ Гц, 2H), 7.85 (д, $J = 7.70$ Гц, 2H), 7.68 (д, $J = 8.10$ Гц, 2H), 7.52 (д, $J = 7.70$ Гц, 3H), 7.32-7.45 (м, NH_2), 4.10 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMSO-d_6): δ 170.3 (CO), 141.5 (C), 129.3 (C), 128.9 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 126.3 (CH), 124.9 (CH), 124.8 (C), 113.5 (CH), 31.7 (CH_2); ИК (KBr) 3343 (с), 1668 (с), 1497 (с), 1395 (с), 1092 (с), 835 (с), 743 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_3\text{OS}^+$ 342.0462; Найдено 342.0454.

2-[2-(4-Хлорфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил]-*N,N*-диэтилацетамид (**14an**)

Имидазобензотиазол **14b** (200 мг, 0.6 ммоль, 1 экв) растворили в 10 мл спирта и добавили к нему раствор KOH (67.2 мг, 1.2 ммоль, 2 экв) в 1 мл спирта. Полученную смесь выдержали при перемешивании при комнатной температуре в течение 10 минут. Растворитель отогнали при пониженном давлении и растворили получившийся осадок в 5 мл воды. При перемешивании к водному раствору добавили 0.8 мл уксусной кислоты (pH = 5). Выпавший осадок высушили под вакуумом, добавили к нему CH_2Cl_2 (5 мл) и PCl_5 (87.5 мг, 0.42 ммоль, 1 экв). Полученную смесь перемешивали при слабом нагреве (30°C) 40 минут и оставили на ночь при комнатной температуре. Затем через реакционную смесь барбатировали диэтиламин (0.84 мл, 0.5 ммоль). Полученную смесь промыли ледяной водой и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделили колоночной хроматографией (элюент = гексан:EtOAc = 1:2). Получено 95% (190 мг) целевого продукта **14an** в виде белого твердого вещества. Т.пл. 285-287°C; $R_f = 0.28$ (петр. эф.:EtOAc = 1:1).

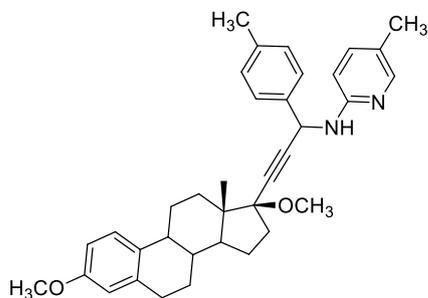


^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.64 (д, $J = 7.33$ Гц, 1H), 7.54 (д, $J = 7.94$ Гц, 1H), 7.52 (д, $J = 8.07$ Гц, 2H), 7.38 (д, $J = 8.07$ Гц, 2H), 7.34-7.24 (м, 2H), 4.12 (с, 2H), 3.48-3.37 (м, 4H) 1.23-1.12 (м, 6H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 167.4 (CO), 147.3 (C), 144.2 (C), 133.1(C), 132.9 (C), 132.8 (C), 130.2 (C), 129.1 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 125.8 (CH), 124.4 (CH), 124.1

(CH), 118.7 (C), 113.1 (CH), 42.3 (CH₂), 40.8 (CH₂), 30.7 (CH₂), 14.3 (CH₃), 13.4 (CH₃); ИК (KBr) 3426 (сл), 2976 (сл), 1634 (с), 1498 (с), 1460 (сл), 841 (с), 748 (сл) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано для C₂₁H₂₁ClN₃OS⁺ 398.1088; Найдено 398.1080.

Диметокси-17 α -[5-метил-N-(1-(*p*-толил)проп-2-ин-1-ил)пиридин-2-амин]эстра-1,3,5(10)-триен (22a)

В микрореактор Уитона (2.0 мл) в инертной атмосфере загрузили 3,17 β -диметилловый эфир 17 α -этинилэстрадиола (100 мг, 0.3 ммоль), имин (130 мг, 0.6 ммоль, 2.0 экв.), CuCl (90 мг, 3 ммоль, 300 мол.%), свежие активированные 4 Å молекулярные сита (100 мг) и сухой толуол (1.5 мл, 0.2 М). Герметично закрытый микрореактор выдержали при 120 $^{\circ}$ C (температура бани) в течение 2 часов. Затем реакционную смесь профильтровали через тонкий слой силикагеля обработанного 1%-ным раствором триэтиламина в петролейном эфире (элюент = EtOAc). Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент = Et₃N:петр. эф.:EtOAc = 10:10:200). Соединение **22a** было получено в виде смеси диастереомеров (А/Б = 53:47) с выход 31% (50 мг) и представляло собой желтое твердое вещество с Т.пл. 59-63 $^{\circ}$ C и R_f = 0.43 (петр. эф.:EtOAc = 10: 1).



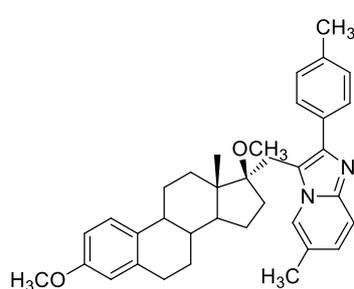
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, для смеси диастереомеров): δ 7.96 (с, 1H+1H, Py), 7.54 (д, J = 8.1 Гц, 2H+2H, Ar), 7.24-7.35 (м, 1H+1H+1H+1H, H-1 Py), 7.18 (д, J = 8.1 Гц, 2+2H, Ar), 6.73 (д, J = 8.8 Гц, 1H+1H, H-2), 6.63 (с, 1H+1H, H-4), 6.49 (д, J = 8.1 Гц, 1H, Py, изомер А), 6.47 (д, J = 8.8 Гц, 1H, Py, изомер Б), 5.81 (д, J = 8.1 Гц, 1H, CH, изомер В), 5.80 (д, J = 8.1 Гц, 1H, CH, изомер А), 4.76 (д, J = 8.1 Гц, 1H, NH, изомер Б), 4.74 (д, J = 8.1 Гц, 1H, NH, изомер А), 3.80 (с, 3H+3H, OMe), 3.39 (с, 3H, OMe, изомер А), 3.36 (с, 3H, OMe, изомер Б), 2.87-2.83 (м, 2H+2H, H-6), 2.36 (с, 3H+3H, Me), 2.13 (с, 3H, Me, изомер Б), 2.05 (с, 3H, Me, изомер А), 1.02-2.25 (м, 13H+13H), 0.84 (с, 3H+3H, H-18); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, для изомера А): δ 157.5, 155.9, 147.9, 138.3, 137.9, 137.8, 136.8, 132.8, 129.4 ($\times 2$), 127.4 ($\times 2$), 126.4, 123.2, 113.9, 111.6, 108.1, 87.6, 85.9, 85.3, 55.3, 53.5, 49.5, 48.3, 47.9, 46.4, 43.3, 39.2, 36.6, 34.1, 29.9, 27.3, 26.6, 21.2, 17.5, 12.9; ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, для изомера Б): δ 157.5, 155.9, 149.1, 138.7, 138.3, 137.7, 136.7, 132.8, 129.6 ($\times 2$), 127.2 ($\times 2$), 126.4, 123.1, 113.9, 111.6, 108.0, 87.5, 86.0, 85.3, 55.3, 53.5, 49.6, 48.3, 47.8, 46.3, 43.5, 39.2, 36.9, 34.2, 29.9, 26.6, 22.8, 18.1, 17.4, 11.6; ИК (KBr) 3379 (сл), 3215

(сл), 2933 (с), 2869 (сл), 2837 (сл), 2246 (сл), 2061 (сл), 1879 (сл), 1612 (с), 1577 (сл), 1508 (с), 1465 (сл), 1391 (сл), 1174 (сл), 1035 (с), 816 (сл) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_2$ 535.3319; Найдено 535.3307.

Общая методика получения стероидных имидазо[1,2-а]пиридинов 23а-е и 25а,б

В микрореактор Уитона (2.0 мл) в инертной атмосфере загрузили алкин (0.3 ммоль), имин (0.6 ммоль, 2.0 экв.), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (11 мг, 0.03 ммоль, 10 мол.%), $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ (15 мг, 0.03 ммоль, 10 мол.%), свежие активированные 4Å молекулярные сита (100 мг) и сухой толуол (1.5 мл, 0.2 М). Герметично закрытый микрореактор выдержали при 120°C (температура бани) в течение 24 часов. Реакционную смесь пропустили через небольшой слой силикагеля обработанного 1%-ным раствором триэтиламина в петролейном эфире (элюент = EtOAc). Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукты выделили колоночной хроматографией на силикагеле обработанном 1%-ным раствором триэтиламина в петролейном эфире (элюент = Et₃N:петр. эф.:EtOAc).

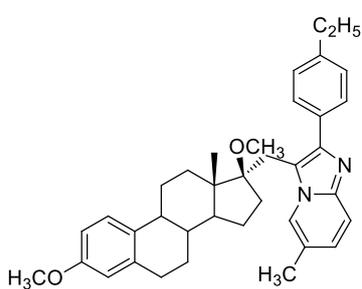
3,17β-Диметокси-17α-(6'-метил-2'-(п-толил)имидазо[1',2'-а]пиридин-3'-илметил)-эстра-1,3,5(10)-триен (23а)



Выход 68% (110 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 84-86°C;
 $R_f = 0.49$ (2.5% Et₃N:петр.эф.:EtOAc = 1:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.11 (с, 1H, Py), 7.65 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 7.51 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Py), 7.21 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 7.21 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-1), 7.00 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Py), 6.73 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-2), 6.61 (с, 1H, H-4), 3.78 (с, 3H, OMe), 3.39 (АБ-система, $J = 15.4$ Гц, 2H, CH₂-20), 2.92 (с, 3H, OMe), 2.81-2.85 (м, 2H, H-6), 2.40 (с, 3H, Me), 2.36 (с, 3H, Me), 1.02-2.25 (м, 13H), 0.89 (с, 3H, H-18); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 157.6, 144.4, 144.1, 138.0, 137.0, 132.9, 132.6, 129.1 (×2), 128.5 (×2), 126.8, 126.3, 122.5, 121.1, 118.2, 116.6, 113.9, 111.6, 90.1, 55.3, 52.9, 49.6, 48.7, 43.9, 39.6, 32.0, 29.8, 28.5, 27.7, 27.4, 26.4, 22.6, 21.3, 18.6, 14.1; ИК (KBr) 2926 (с), 2870 (с), 2833 (с), 1576 (с), 1499 (с), 1454 (сл), 1279 (сл), 1253 (с), 1239 (с), 1113 (сл), 1038 (сл), 823 (с), 797 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[M + H]^+$ рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_2$ 535.3319; Найдено 535.3310.

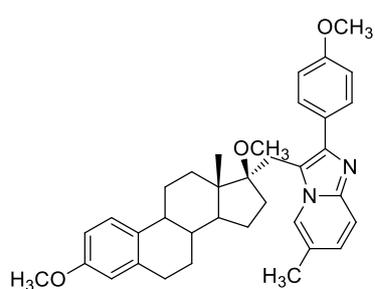
3,17β-Диметокси-17α-(2'-(4-этилфенил)-6'-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3'-илметил)-эстра-1,3,5(10)-триен (23b)



Выход 62% (100 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 95-98°C;
R_f = 0.32 (петр. эф.:EtOAc, = 5:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.10 (с, 1H, Py), 7.66 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H, Ar), 7.51 (д, *J* = 9.2 Гц, 1H, Py), 7.24 (д, *J* = 7.3 Гц, 2H, Ar), 7.21 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, H-1), 7.00 (д, *J* = 9.2 Гц, 1H, Py), 6.71 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, H-2), 6.63 (с, 1H, H-4), 3.78 (с, 3H, OMe), 3.39 (АБ-система, *J* = 15.6 Гц, 2H, CH₂-20), 2.92 (с, 3H, OMe), 2.81-2.85 (м, 2H, H-6), 2.65 (кв, *J* = 7.3 Гц, 2H, CH₂), 2.36 (с, 3H, Me), 0.97-1.92 (м, 13H), 1.24 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, Me), 0.87 (с, 3H, H-18); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 157.6, 144.4, 144.1, 143.5, 138.0, 133.2, 132.6, 128.7 (×2), 128.0 (×2), 126.8, 126.3, 122.5, 121.1, 118.3, 116.6, 113.9, 111.6, 90.2, 55.3, 52.9, 49.6, 48.7, 43.9, 39.6, 32.0, 29.8, 28.8, 28.5, 27.8, 27.4, 26.4, 22.6, 18.6, 15.8, 14.2; ИК (KBr) 2929 (с), 2871 (с), 2831 (с), 1610 (с), 1499 (с), 1454 (сл), 1254 (сл), 1237 (с), 1082 (сл), 843 (с), 797 (с) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано для C₃₇H₄₅N₂O₂ 549.3476; Найдено 549.3482.

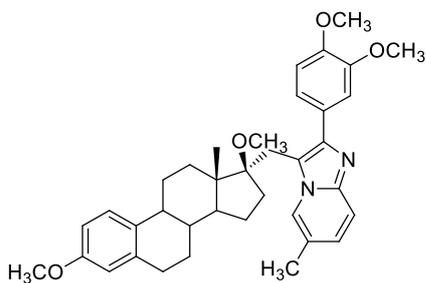
3,17β-Диметокси-17α-(2'-(4'-метоксифенил)-6'-метилимидазо[1',2'-а]пиридин-3'-илметил)-эстра-1,3,5(10)-триен (23c)



Выход 67% (110 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 83-87°C;
R_f = 0.18 (петр. эф.:EtOAc = 1:1).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.12 (с, 1H, Py), 7.70 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar), 7.53 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, Py), 7.24 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, H-1), 7.00 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, Py), 6.98 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar), 6.73 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H, H-2), 6.64 (с, 1H, H-4), 3.84 (с, 3H, OMe), 3.79 (с, 3H, OMe), 3.38 (АБ-система, *J* = 15.4 Гц, 2H, CH₂-20), 2.91 (с, 3H, OMe), 2.81-2.85 (м, 2H, H-6), 2.37 (с, 3H, Me), 0.97-2.15 (м, 13H), 0.89 (с, 3H, H-18); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 159.1, 157.5, 146.2, 143.7, 143.6, 137.9, 132.5, 129.8 (×2), 127.3, 127.0, 126.1, 122.4, 121.2, 117.9, 116.2, 113.9 (×2), 111.5, 90.0, 55.3, 55.2, 52.8, 49.6, 48.6, 43.8, 39.5, 31.9, 30.8, 28.5, 27.6, 27.3, 26.3, 22.6, 18.5, 14.0; ИК (тонк. сл. KBr) 2930 (с), 2871 (с), 2835 (с), 1613 (с), 1502 (с), 1443 (сл), 1393 (с), 1250 (с), 1176 (сл), 1034 (с), 822 (с), 835 (с) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано для C₃₆H₄₃N₂O₃ 551.3268; Найдено 551.3284.

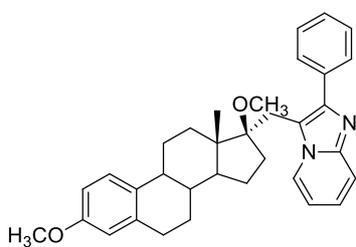
3,17β-Диметокси-17α-(2'-(3',4'-диметоксифенил)-6'-метиимдазо[1',2'-а]пиридин-3'-илметил)-эстра-1,3,5(10)-триен (23d)



Выход 40% (70 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 70-74 °С; $R_f = 0.07$ (петр. эф.:EtOAc = 1:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.16 (с, 1H, Py), 7.67 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Py), 7.41-7.43 (м 1H, Ar), 7.28 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.22 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-1), 7.05 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Py), 6.94 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, Ar), 6.74 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-2), 6.64 (с, 1H, H-4), 3.98 (с, 3H, OMe), 3.91 (с, 3H, OMe), 3.78 (с, 3H, OMe), 3.42 (АБ-система, $J = 14.7$ Гц, 2H, CH_2 -20), 2.88 (с, 3H, OMe), 2.81-2.85 (м, 2H, H-6), 2.39 (с, 3H, Me), 1.15-2.37 (м, 13H), 0.88 (с, 3H, H-18); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 157.5, 155.5, 153.4, 150.9, 149.3, 137.9, 132.6, 131.1, 126.3, 125.8, 123.2, 113.8, 11.5, 110.9, 110.1, 89.7, 56.1, 56.0, 55.2, 53.0, 49.2, 48.6, 43.6, 39.3, 33.0, 31.3, 29.8, 27.5, 26.3, 23.3, 14.3 (сигналы нескольких С не наблюдались); HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4$ 581.3374; Найдено 581.3357.

3,17β-Диметокси-17α-(2'-фенилимидазо[1',2'-а]пиридин-3'-илметил)-эстра-1,3,5(10)-триен (23e)

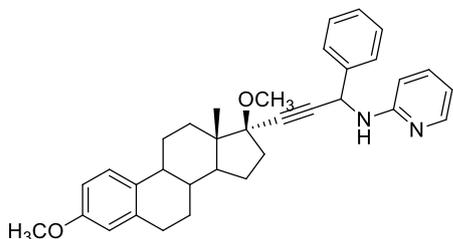


Выход 50% (76 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 173-176°С; $R_f = 0.42$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.37 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, Py), 7.76 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ph), 7.64 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Py), 7.43-7.48 (м, 2H, Ph), 7.36 (дд, $J = 7.3, 8.8$ Гц, 1H, Py), 7.15-7.27 (м, 2H, Ph+H-1), 6.81 (дд, $J = 6.6, 7.3$ Гц, 1H, Py), 6.73 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц, H-2), 6.64 (с, 1H, H-4), 3.79 (с, 3H, OMe), 3.42 (АБ-система, $J = 15.4$ Гц, 2H, CH_2 -20), 2.89 (с, 3H, OMe), 2.81-2.85 (м, 2H, H-6), 0.97-2.37 (м, 13H), 0.88 (с, 3H, H-18); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 157.6, 145.0, 144.3, 138.1, 135.5, 132.6, 128.8 ($\times 2$), 128.6 ($\times 2$), 127.6, 126.3, 125.0, 124.0, 118.8, 117.3, 113.9, 111.9, 111.6, 90.2, 55.3, 53.5, 52.9, 49.6, 48.7, 43.9, 39.6, 32.0, 28.5, 27.6, 27.4, 26.4, 22.6, 14.0; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ 507.3006; Найдено 507.3019.

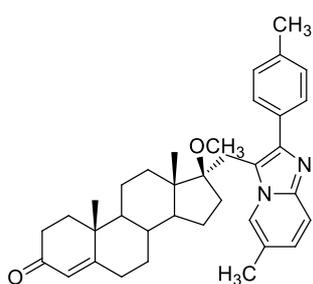
3,17β-Диметокси-17α-N-(1-фенилпроп-2-ин-1-ил)пиридин-2-амин]эстра-1,3,5(10)-триен (22e)

Пропаргиламин **22e** был получен в качестве второго продукта по стандартной методике получения стероидных имидазопиридинов (стр. 30). Соединение **22e** было выделено колоночной хроматографией в виде смеси диастереомеров (А/Б = 55:45) с выходом 35% (53 мг) и представляло собой желтое вязкое масло; $R_f = 0.31$ (петр. эф.:EtOAc = 5:1).



^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , для смеси диастереомеров) δ 8.15 (с, 1H+1H, Py), 7.65 (д, $J = 6.6$ Гц, 2H+2H, Ar), 7.35-7.46 (м, 4H+4H, Ar), 7.19 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-1, изомер Б), 7.17 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-1, изомер А), 6.72 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H+1H, H-2), 6.65 (с, 1H+1H, H-4), 6.51-6.53 (м, 2H+2H, Py), 5.91 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, CH, изомер Б), 5.89 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH, изомер А), 4.90 (уш.с, 1H+1H, NH), 3.79 (с, 3H+3H, OMe), 3.38 (с, 3H, OMe, изомер А), 3.36 (с, 3H, OMe, изомер Б), 2.81-2.84 (м, 2H+2H, H-6), 1.00-2.25 (м, 13H+13H), 0.85 (с, 3H+3H, H-18); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , для смеси диастереомеров): δ 157.5, 148.2, 139.6, 138.1, 137.5, 132.0, 128.8 ($\times 2$), 128.1, 127.4 ($\times 2$), 127.3, 126.4, 114.3, 113.9, 111.6, 108.3, 87.2, 85.9, 85.7, 55.3, 53.5, 49.7, 48.3, 47.9, 43.5, 39.3, 36.8, 34.2, 30.0, 27.4, 26.7, 22.8, 12.9; ИК (тонк. сл. KBr) 2935 (с), 2872 (сл), 2832 (сл), 1601 (с), 1574 (сл), 1499 (с), 1480 (сл), 1256 (сл), 1103 (сл), 909 (с), 733 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ 507.3006; Найдено 507.3005.

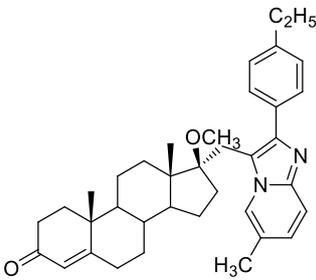
17 β -Метокси-17 α -(6'-метил-2'-(п-толил)имидазо[1',2'-а]пиридин-3'-илметил)андрост-4-ен-3-он (**25a**)



Выход 76% (122 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 107-110 $^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0.18$ (петр. эф.:EtOAc = 1:1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.09 (с, 1H, Py), 7.62 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.56 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Py), 7.24 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.04 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Py), 5.77 (с, 1H, H-4), 3.32 (АБ-система, $J = 15.4$ Гц, 2H, CH_2 -20), 2.91 (с, 3H, OMe), 2.39 (с, 3H, Me), 2.37 (с, 3H, Me), 0.97- 2.25 (м, 19H), 1.21 (с, 3H, H-19), 0.89 (с, 3H, H-18); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 199.3, 170.9, 143.1, 137.7, 129.3, 129.2 ($\times 2$), 128.5 ($\times 2$), 128.1, 124.0, 122.6, 122.1, 118.3, 116.0, 90.0, 53.8, 53.0, 49.9, 48.3, 38.7, 36.4, 35.8, 34.0, 32.8, 31.6, 31.5, 28.5, 27.4, 22.8, 21.3, 20.8, 18.5, 17.5, 14.1 (сигнал одного С не наблюдался); ИК (тонк.сл. KBr) 2926 (с), 2859 (сл), 1671 (с), 1615 (сл),

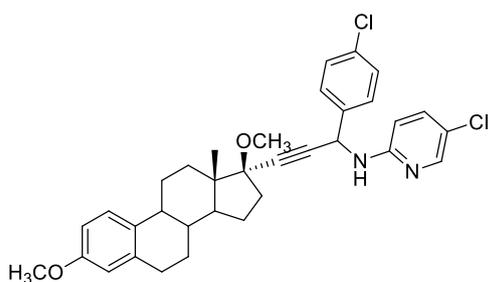
1499 (сл), 1382 (сл), 1223 (сл), 1084 (сл), 753 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_2$ 537.3476; Найдено 537.3464.

17 β -ММетокси-17 α -(2'-(4-этилфенил)-6'-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3'-илметил)андрост-4-ен-3-он (25b)

 Выход 71% (123 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 98-100°C; R_f = 0.21 (петр. эф.:EtOAc = 1:1).
 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8.09 (с, 1H, Py), 7.63 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 7.56 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц, Py), 7.24 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 7.05 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, Py), 5.76 (с, 1H, H-4), 3.33 (АБ-система, 2H, $J = 15.6$ Гц, CH_2 -20), 2.92 (s, 3H, OMe), 2.67 (кв, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH_2), 2.36 (с, 3H, Me), 0.97-2.25 (м, 19H), 1.24 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, Me), 1.19 (с, 3H, H-19), 0.88 (с, 3H, H-18); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 199.5, 171.1, 143.6, 141.1, 132.3, 128.7 ($\times 2$), 128.1 ($\times 2$), 127.6, 124.0, 122.6, 122.5, 118.3, 116.3, 90.0, 53.9, 53.0, 50.0, 48.2, 38.7, 36.4, 35.8, 34.0, 32.8, 31.7, 31.6, 28.7, 28.4, 27.5, 22.7, 20.8, 18.6, 17.4, 15.8, 14.1 (сигнал одного С не наблюдался); HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_2$ 551.3632; Найдено 551.3631.

3,17 β -Диметокси-17 α -[5-хлор-N-(1-(4-хлорфенил)проп-2-ин-1-ил)пиридин-2-амин]эстра-1,3,5(10)-триен (22f)

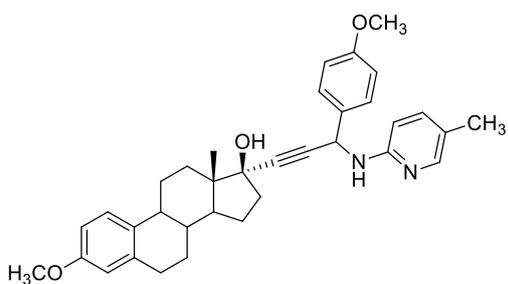
В микрореактор Уитона (2.0 мл) в инертной атмосфере загрузили 3,17 β -диметилвый эфир 17 α -этинилэтрадиола (100 мг, 0.3 ммоль), имин (80 мг, 0.36 ммоль, 1.2 экв), $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ (22 мг, 0.045 ммоль, 15 моль %), свежие активированные 4Å молекулярные сита (100 мг) и сухой толуол (1.5 мл, 0.2 М). Герметично закрытый микрореактор выдержали при 120°C (температура бани) в течение 3 ч. Реакционную смесь профильтровали через слой силикагеля обработанного 1%-ным раствором триэтиламина в петролейном эфире (элюент - EtOAc). Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделили колоночной хроматографией на силикагеле обработанном 1%-ным раствором триэтиламина в петролейном эфире (элюент: $\text{Et}_3\text{N}:\text{EtOAc}:\text{петр. эф.}$, 1:10:100). Соединение **22f** было выделено колоночной хроматографией в виде смеси диастереомеров (А/Б = 68:32) с выходом 60% (104 мг) и представляло собой желтый порошок с Т.пл. 59-62°C; R_f = 0.27 (петр. эф.:EtOAc = 10:1).



^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , для смеси диастереомеров): δ 8.08 (с, 1H+1H, Py), 7.56 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H+2H, Ar), 7.35-7.41 (м, 1H+1H, H-1), 7.35 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H+2H, Ar), 7.21 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Py, изомер Б), 7.19 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H, Py, изомер А), 6.73 (дд, $J = 2.2, 8.8$ Гц, 1H+1H, H-2), 6.63 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H+1H, H-4), 6.45 (д, 1H, $J = 8.6$ Гц, Py, изомер А), 6.44 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, Py, изомер Б), 5.90 (д, 1H, $J = 8.1$ Гц, CH, изомер Б), 5.88 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH, изомер А), 4.96 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, NH, изомер Б), 4.94 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, NH, изомер А), 3.79 (с, 3H+3H, OMe), 3.36 (с, 3H, OMe, изомер А), 3.35 (с, 3H, OMe, изомер Б), 2.87-2.83 (м, 2H+2H, H-6), 1.02-2.25 (м, 13H+13H), 0.87 (с, 3H+3H, H-18); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , для смеси диастереомеров): δ 157.4, 155.3, 146.4, 137.8, 137.1, 133.1, 132.4, 128.8 ($\times 3$), 128.6 ($\times 2$), 126.3, 121.4, 113.8, 111.5, 109.2, 86.2, 85.8, 55.2, 53.4, 49.7, 47.8, 46.2, 43.5, 39.1, 36.7, 34.2, 29.8, 27.3, 26.5, 22.7, 12.7, 11.4; ИК (тонк. сл. KBr) 2934 (с), 2872 (сл), 1595 (с), 1490 (с), 1387 (сл), 1238 (сл), 1090 (сл), 818 (сл), 757 (сл) cm^{-1} ; MS (EI, 70eV) m/z 464 [(M-C₅ClN)⁺]; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : [M + Na]⁺ рассчитано для C₃₄H₃₆Cl₂N₂O₂Na⁺ 597.2046; Найдено 597.2044.

17 α -3-Метокси-[N-(1-(4-метоксифенил)проп-2-ин-1-ил)-5-метилпиридин-2-амин]эстра-1,3,5(10)-триен-17 β -ол (24)

В микрореактор Уитона (2.0 мл) в инертной атмосфере загрузили местранол (100 мг, 0.3 ммоль), имин (100 мг, 0.36 ммоль, 1.2 экв), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (16 мг 0.045 ммоль, 15 моль %), свежие активированные 4Å молекулярные сита (100 мг) и сухой толуол (1.5 мл, 0.2 М). Герметично закрытый микрореактор выдержали при 120 °С (температура бани) в течение 4 ч. Реакционную смесь отфильтровали через силикагель обработанный 1%-ным раствором триэтиламина в петролейном эфире (элюент - EtOAc). Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией на силикагеле обработанном 1%-ным раствором триэтиламина в петролейном эфире (элюент: Et₃N:EtOAc:петр. эф., 1:30:100). Соединение **24** было выделено колоночной хроматографией в виде смеси диастереомеров (А/Б = 51:49) с выходом выход 40% (64 мг) и представляло собой желтое твердое вещество с Т.пл. 86-90°С; $R_f = 0.06$ (петр. эф.:EtOAc = 3:1).

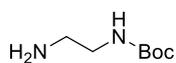


^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , для смеси диастереомеров): δ 7.95 (с, 1H+1H, Py), 7.53 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar, изомер А), 7.52 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, Ar, изомер Б), 7.16-7.27 (м, 1H+1H+1H+1H, H-1 и Py), 6.90 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H+2H, Ar), 6.73 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H+1H, H-2), 6.65 (с, 1H+1H, H-4), 6.47 (д, 1H, $J = 9.2$ Гц, Py, изомер А), 6.43 (д, 1H, $J = 9.2$ Гц, Py, изомер Б), 5.71 (д, 1H, $J = 7.3$ Гц, CH, изомер А), 5.70 (д, 1H, $J = 7.3$ Гц, CH, изомер Б), 4.79 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, NH, изомер Б), 4.77 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, NH, изомер А), 3.80 (с, 3H+3H+3H+3H, OMe), 2.81-2.85 (м, 2H+2H, H-6), 2.12 (с, 3H, Me, изомер Б), 2.07 (с, 3H, Me, изомер А), 1.02-2.25 (м, 13H+13H), 0.85 (с, 3H+3H, H-18) (сигнал of OH-группы не наблюдался); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , для смеси диастереомеров): δ 159.4, 157.5, 155.7, 147.4, 138.6, 138.0, 132.7, 131.6, 128.5 ($\times 2$), 126.4, 123.1, 114.0 ($\times 3$), 111.6, 108.1, 86.2, 85.5, 79.9, 55.4, 55.3, 49.6, 47.9, 47.6, 43.5, 39.5, 39.0, 32.8, 29.9, 27.4, 26.5, 22.9, 17.5, 12.9; ИК (тонк. сл. KBr) 3379 (сл), 3215 (сл), 2933 (сл), 2869 (сл), 2837 (сл), 2246 (сл), 2061 (сл), 1879 (сл), 1612 (с), 1577 (сл), 1508 (с), 1465 (сл), 1391 (сл), 1174 (сл), 1035 (с), 816 (сл) cm^{-1} ; MS (EI, 70eV) m/z 536 $[\text{M}]^+$; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 537.3112; Найдено 537. 3123.

Общая методика получения аминов 30a,b

К раствору алкилдиамина (0.096 моль, 10 экв.) в хлороформе (92 мл) при охлаждении до 0°C в течении 3 часов добавляли по каплям раствор Woc_2O (2.2 мл, 0.0096 моль, 1 экв.) в хлороформе (52 мл). Полученную реакционную смесь выдержали 30 мин при 0°C и при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Полученный осадок растворили в 3N Na_2CO_3 . Смесь экстрагировали хлороформом (3×22 мл), органический слой сушили над Na_2SO_4 . Растворитель отогнали при пониженном давлении. Соединения **30a,b** были получены в виде бесцветных порошков и использовались в следующих стадиях без дополнительной очистки.

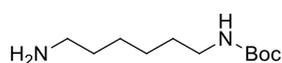
Трет-бутил(2-аминоэтил)карбамат (30a)



Выход 56% (860 мг), белое твердое вещество, Т.пл. $85-87^\circ\text{C}$ (лит.[184] Т.пл. 87°C); $R_f = 0.23$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 4.88 (уш. с, NH), 3.17 (кв, $J = 6.16$ Hz, 2H), 2.80 (т, $J = 6.16$ Hz, 2H), 1.45 (с, 9H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 156.3 (CO), 79.0 (C), 41.7 ($2 \times \text{CH}_2$), 28.3 ($3 \times \text{CH}_3$); MS (ESI) 160 $[\text{M}]^+$.

Трет-бутил (6-аминогексил)карбамат (30b)



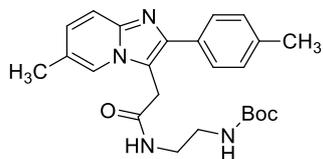
Выход 67% (1.03 г), вещество в виде масла со временем кристаллизуется. Т.пл. 110-112°C (лит.[184] Т.пл. 111°C); $R_f = 0.23$ (петр. эф.:EtOAc = 4:1)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 5.30 (уш. с, NH), 4.63 (уш. с, NH_2), 3.10 (кв, $J = 6.18$ Hz, 2H), 2.67 (т, $J = 6.18$ Hz, 2H), 1.43 (с, 13H), 1.25-1.32 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 156.0 (CO), 79.0 (C), 42.1 (CH_2), 33.7 (CH_2), 30.1 (CH_2), 28.4 ($3 \times \text{CH}_3$), 26.6 (CH_2), 26.5 ($2 \times \text{CH}_2$); MS (ESI) 216 $[\text{M}]^+$.

Общая методика получения имидазо[1,2-а]пиридинов 31a,b

К раствору 6-метил-2-(4-метилфенил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-уксусной кислоты **11** (0.280 г, 0.001 моль, 1 экв.) в ДМФА (21 мл) добавили N-гидроксисукцинимид (0.144 г, 0.00125 моль, 1.2 экв.) и N,N'-дициклогексилкарбодиимид (0.257 г, 0.00125 моль, 1.2 экв.). Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение 1ч и затем оставили в холодильнике (+4°C) на 18 часов. Выпавший осадок отфильтровали. К фильтрату добавили амины **30a,b** (0.160 г, 0.001 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь выдержали дополнительно при комнатной температуре в течение 15 мин. Контроль за ходом реакции проводили методом ТСХ. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 \times 20 мл). Органический слой промыли водой (3 \times 20 мл) и высушили над Na_2SO_4 . Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукты выделили колоночной хроматографией (элюент = петр. эф.:EtOAc = 1:5).

Трет-бутил(2-аминоэтил)карбамат 2-(6-метил-2-(п-толил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (31a)

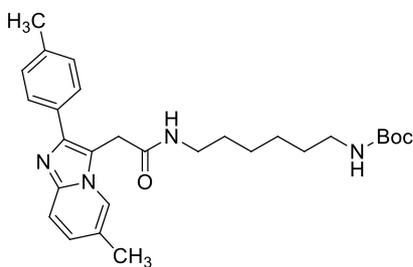


Выход 60% (253 мг), белое твердое вещество, Т.пл. 186-188°C; $R_f = 0.20$ (петр. эф.:EtOAc = 1:5)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.78 (с, 1H), 7.58 (д, $J = 6.21$ Hz,

2H), 7.46 (д, $J = 8.68$ Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.05 (д, $J = 8.69$, 1H), 6.68 (уш. с, NH), 4.92 (уш. с, NH), 3.96 (с, 2H), 3.36 (с, 2H), 3.20 (с, 2H), 2.39 (д, $J = 9.62$, 6H), 1.38 (с, 9H); ^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3): δ 169.3 (CO), 144.7 (C), 144.3 (C), 137.8 (CH), 131.2 (C), 129.5 (2 \times CH), 129.2 (C), 128.0 (2 \times CH), 127.9 (CH), 122.5 (C), 121.0 (CH), 116.8 (C), 112.8 (C), 79.5 (C), 40.7 (CH₂), 34.0 (CH₂), 32.7 (CH₂), 28.4 (3 \times CH₃) 25.0 (CH₃), 21.3 (CH₃); ИК (KBr) 3323 (с), 2929 (с), 1701 (с), 1651 (с), 1626 (с), 1562 (с), 1273 (с), 1243 (с), 1169 (с), 976 (с), 826, (с), 797 (с), 735 (с), 641 (уш. с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3^+$ 423.2391; Найдено 423.2404

Трет-бутил(6-аминогексил)карбамат 2-(6-метил-2-(*p*-толил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетат (31b)



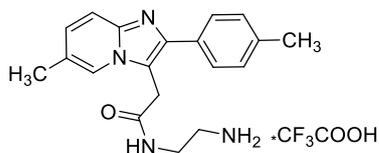
Выход 57% (240 мг), желтое масло; $R_f = 0.20$ (петр. эф.:EtOAc = 1:5)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.75 (с, 1H), 7.59 (д, $J = 7.89$ Hz, 2H), 7.46 (д, $J = 9.28$ Hz, 1H), 7.22 (д, $J = 7.89$ Hz, 2H), 7.05 (д, $J = 9.28$, 1H), 6.18 (уш. с, NH), 4.62 (уш. с, NH), 3.95 (с, 2H), 3.21 (кв, $J = 6.62$ Hz, 2H), 3.03 (кв, $J = 6.62$ Hz, 2H), 2.39 (с, 3H), 2.34 (с, 3H), 1.42 (с, 13H), 1.33-1.38 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 168.4 (CO), 156.0 (CO), 144.5 (C), 144.3 (C), 137.7 (CH), 131.1 (C), 130.8 (C), 129.4 (2 \times CH), 128.3 (C), 127.9 (2 \times CH), 127.8 (CH), 122.4 (CH), 121.0 (CH), 116.7 (CH), 113.0 (C), 79.0 (C), 39.5 (CH₂), 34.0 (CH₂), 32.7 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 28.4 (3 \times CH₃) 26.2 (CH₂), 26.1 (CH₂) 25.0 (CH₃), 21.3 (CH₃); ИК (KBr) 3301 (с), 2932 (с), 1694 (с), 1655 (с), 1537 (с), 1365 (с), 1250 (с), 1173 (с), 826 (с), 799 (с), 755 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_3^+$ 479.3017; Найдено 479.3014.

Общая методика получения соединений 32a,b

Имидазо[1,2-а]пиридины **31a,b** (0.480 ммоль) растворили в смеси ТФУК/ CH_2Cl_2 в соотношении 1:1 (7.12 мл). Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение 1-2 ч и затем растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукты выделили перекристаллизацией их диэтилового эфира.

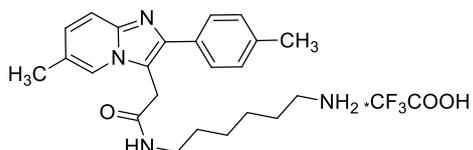
Соль 2-аминоэтил 2-(6-метил-2-(*p*-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетат трифторуксусной кислоты (32a)



Выход 72% (150 мг), белое твердое вещество, Т.пл. 162-164°C; $R_f = 0.32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 4:1$).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.67 (м, 2H), 7.98 (уш. с, NH_2), 7.87 (AB, $J = 16.4$ Hz, 1H), 7.54 (AB, $J = 55.0$ Hz, 4H), 4.11 (с, 2H), 3.40 (м, 2H), 2.95 (м, 2H), 2.47 (с, 3H), 2.43 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 167.9 (CO), 158.6 (C), 139.8 (2×C), 138.3 (C), 134.8 (CH), 134.3 (C), 129.9 (2×CH), 128.3 (2×CH), 126.2 (2×C), 124.6 (CH), 117.0 (C), 111.7 (CH), 36.8 (CH_2), 29.9 (CH_2), 20.9 (CH_3), 17.6 (CH_3); ИК (KBr) 3064 (с), 1678 (с), 1203 (с), 1182 (с), 1138 (с), 824 (с), 799 (с), 722 (с), 512 (с), cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}^+$ 323.1866; Найдено 323.1867.

Соль 6-аминогексил 2-(6-метил-2-(*p*-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетат трифторуксусной кислоты (32b)



Выход 70% (146 мг), белое твердое вещество Т.пл. 152-154°C; $R_f = 0.40$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 5:1$).

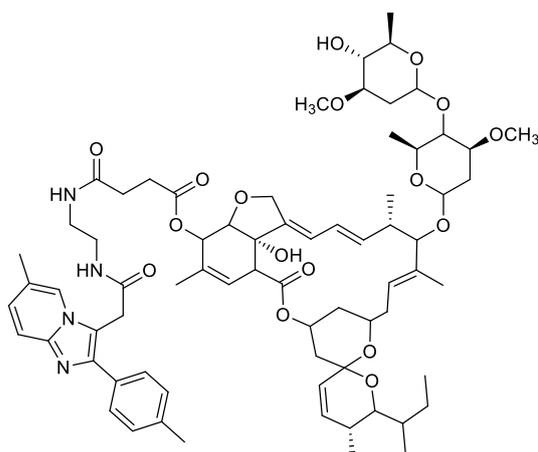
^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.68 (с, 1H), 8.45 (уш.с, NH), 7.91-7.73 (м, 5H+ NH_2), 7.44 (д, $J = 7.45$ Hz, 1H), 4.07 (с, 2H), 3.14-3.12 (м, 2H), 2.79-2.77 (м, 2H), 2.46 (с, 3H), 2.43 (с, 3H), 1.59-1.41 (м, 4H), 1.31 (уш.с, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 167.0 (CO), 148.9 (CO), 139.7 (C), 138.6 (C), 134.6 (C), 130.6 (C), 129.8 (2×CH), 129.3 (C), 128.2 (2×CH), 128.0 (C), 126.0 (C), 124.4 (CH), 117.4 (CH), 112.0 (CH), 33.3 (CH_2), 30.0 (CH_2), 28.8 (CH_2), 27.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.5 (CH_2), 24.5 (CH_2), 20.9 (CH_3), 17.6 (CH_3); ИК (KBr) 2928 (сл), 1676 (с), 1201 (с), 1178 (с), 1132 (с), 832 (сл), 800, (сл), 721 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}^+$ 379.2492; Найдено 379.2496.

Общая методика получения имидазопиридиновых производных Авермектина В1 и ивермектина (34a-d)

К раствору авермектина **33** (0.103 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (2.5 мл) добавили *N*-гидроксисукцинимид (0.015 г, 0.129 ммоль, 1.2 экв.) и *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид

(0.026 г, 0.129 ммоль, 1.2 экв.). Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем оставили в холодильнике (+4°C) на 18 часов. Образовавшийся осадок отфильтровали. К фильтрату добавили аминоимидазопиридин **32** (0.045 г, 0.103 ммоль, 1.0 экв.) и затем при охлаждении до -5°C под аргоном добавили раствор DIPEA (0.020 мл, 0.103 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (1 мл). Основание добавляли по каплям в течение 120 мин. Полученную смесь выдержали при охлаждении -5°C в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Органический слой промыли водой (3 × 20 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукты выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент = CH₂Cl₂:CH₃OH = 80:1).

4-((2-(2-(6-Метил-2-(*p*-толил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) ацетамидо)этил)амино)-4-оксобутаноат Авермектина В₁ (34a)

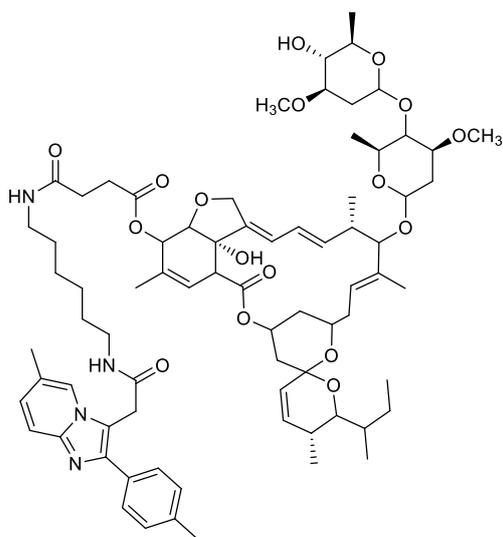


Выход 78% (103 мг), белое твердое вещество, Т.пл. 150-153°C; R_f = 0.40 (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1).

¹H ЯМР (COSY, HMBC, HSQC) (300 МГц, CDCl₃): δ 7.69 (с, 2H), 7.59 (д, *J* = 7.72 Гц, 2H), 7.24 (д, *J* = 7.72 Гц, 2H), 7.13 (д, *J* = 9.19 Гц, 1H), 6.94 (уш. с, NH), 6.60 (м, NH), 6.05-6.14 (м, 1H), 5.74-5.83 (м, 3H), 5.57 (с, 1H), 5.40 (м, 1H), 5.28 (м, 1H), 5.09 (м, 1H), 4.81 (с, 1H), 4.44 (АБ система, *J* = 14 Гц, 2H), 4.07-4.16 (м, 2H), 3.98 (с, 1H), 3.75-3.91 (м, 4H), 3.68 (д, *J* = 5.54 Гц 2H), 3.49 (д, *J* = 9.38 Гц, 3H), 3.44 (с, 3H), 3.40 (с, 3H), 3.13-3.29 (м, 4H), 2.53-2.79 (м, 4H), 2.40 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 2.22-2.31 (м, 5H), 2.04 (с, 2H), 1.74-1.91 (м, 2H), 1.57-1.63 (м, 3H), 1.53 (с, 3H), 1.41-1.49 (м, 2H), 1.35 (с, 3H), 1.27 (t, *J* = 5.81 Гц, 10H), 1.17 (д, *J* = 9.38 Гц, 3H), 0.94 (кв, *J* = 6.11 Гц, 10H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 172.9 (CO), 172.6 (CO), 171.9 (CO), 169.3 (CO), 144.1 (C), 139.8 (C), 137.9 (C), 137.4 (CH), 136.0 (CH), 135.1 (C), 130.1 (C), 129.3 (2×CH), 128.6 (CH), 128.3 (2×CH), 127.8 (CH), 125.0 (C), 122.3 (C), 120.8 (C), 120.6 (CH), 118.4 (C), 116.8 (CH), 112.5 (C), 98.5 (CH), 95.8 (C), 95.1 (CH), 82.1 (CH₂), 80.4 (CH₂), 79.3 (CH₂), 78.1 (CH₂), 77.2 (CH), 76.0 (CH₂), 74.7 (CH₂), 70.5 (CH), 68.5 (CH₂), 68.1 (CH), 67.8 (CH), 67.3 (CH₂), 60.4 (C), 56.4 (CH₂), 56.4 (CH), 45.9 (CH₂), 40.7 (CH), 40.1 (CH), 39.5 (CH), 38.9 (CH), 36.3 (CH), 35.2 (CH), 35.1 (C), 34.5 (CH), 34.2 (CH₂), 34.1

(CH₂), 32.9 (CH), 31.5 (CH₃), 30.5 (CH₃), 29.5 (CH₃), 27.5 (CH), 27.3 (CH₃), 26.1 (CH), 21.3 (CH), 20.4 (CH₃), 20.2 (CH), 19.4 (C), 18.9 (CH₃), 18.4 (OCH₃), 17.7 (OCH₃), 16.4 (CH₃), 15.1 (CH₃), 14.2 (CH), 12.9 (CH), 12.8 (CH₃), 12.0 (CH₃); ИК (KBr) 3389 (с), 2932 (с), 1737 (с), 1663 (с), 1382 (с), 1160 (с), 986 (с), 732 (с) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано для C₇₁H₉₇N₄O₁₇⁺ 1277.6843; Найдено 1277.6854.

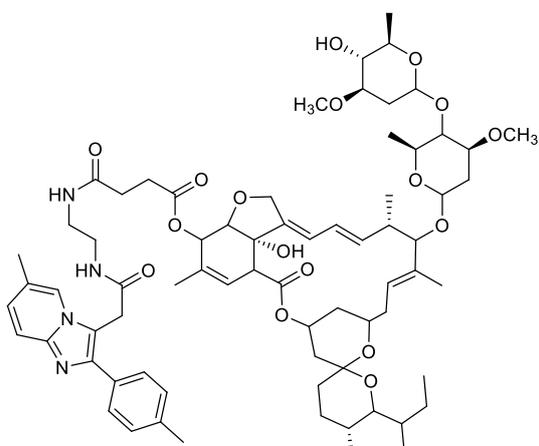
4-((6-(2-(6-Метил-2-(*p*-толил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)ацетамидо)гексил)амино)-4-оксобутаноат Авермектина В₁ (34b)



Выход 58% (76 мг), белое твердое вещество, Т.пл. 133-134°C; R_f = 0.41 (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1).

¹H ЯМР (COSY, HMBC, HSQC) (300 МГц, CDCl₃): δ 7.79 (с, 1H), 7.64 (д, *J* = 8.44 Гц, 2H), 7.58 (д, *J* = 9.09 Гц, 1H), 7.27 (т, *J* = 3.48 Гц, 2H), 7.11 (д, *J* = 9.09 Гц, 1H), 5.90-5.83 (м, 2H), 5.75 (кв, *J* = 10.44 Гц, 2H), 5.56-5.54 (м, 1H), 5.49 (д, *J* = 5.47 Гц, 1H), 5.40 (д, *J* = 3.15 Гц, 1H), 5.38-5.33 (м, 1H), 5.02 (д, *J* = 9.44 Гц, 1H), 4.78 (д, *J* = 3.15 Гц, 1H), 4.59 (АБ система, *J* = 14.6 Гц, 1H), 4.00 (с, 2H), 3.95 (с, 1H), 3.90-3.75 (м, 2H), 3.51-3.47 (м, 2H), 3.44 (с, 3H), 3.42 (с, 3H), 3.34-3.09 (м, 6H), 2.76-2.69 (м, 1H), 2.55-2.43 (м, 3H), 2.41 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.35-2.21 (м, 5H), 1.87-1.74 (м, 1H), 1.70 (с, 2H), 1.62-1.53 (м, 4H), 1.50 (с, 3H), 1.49-1.45 (м, 2H), 1.40-1.32 (м, 5H), 1.29-1.26 (м, 11H), 1.22-1.11 (м, 9H), 0.95-0.86 (м, 11H); ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ 173.1 (CO), 172.6 (CO), 171.3 (CO), 168.4 (CO), 144.2 (C), 139.3 (C), 138.1 (C), 138.0 (CH), 135.2 (C), 133.0 (C), 130.8 (C), 129.5 (2×CH), 128.2 (C), 128.0 (2×CH), 127.8 (CH), 124.7 (CH), 122.7 (C), 121.2 (CH), 121.1 (CH), 120.5 (CH), 118.4 (C), 116.8 (CH), 98.6 (CH), 95.0 (CH), 82.0 (CH₂), 80.5 (CH₂), 79.4 (CH₂), 78.2 (CH₂), 77.4 (CH₂), 76.2 (CH₂), 75.0 (CH), 70.4 (CH₂), 68.6 (CH₂), 68.4 (CH₂), 68.2 (CH), 67.3 (CH), 56.5 (CH), 56.4 (CH), 45.8 (CH₂), 40.6 (CH), 39.8 (CH), 39.3 (CH), 39.1 (CH₂), 36.6 (CH), 35.2 (CH₂), 34.5 (CH), 34.3 (CH₂), 32.7 (CH), 31.4 (CH₂), 30.6 (CH₂), 29.8 (CH), 29.7 (CH), 29.5 (CH), 29.1 (CH₂), 27.5 (CH₃), 25.9 (CH₃), 25.8 (CH₃), 21.3 (CH₃), 20.2 (CH₃), 19.5 (CH₃), 18.4 (CH₃), 17.7 (OCH₃), 16.4 (OCH₃), 15.1 (CH₃), 13.0 (CH₃), 12.0 (CH₃); ИК (KBr) 3370 (с), 2933 (с), 1737 (с), 1655 (с), 1542 (с), 1381 (с), 1160 (с), 986 (с), 732 (с) см⁻¹; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z: [M + H]⁺ рассчитано для C₇₅H₁₀₅N₄O₁₇⁺ 1333.7469; Найдено 1333.7460.

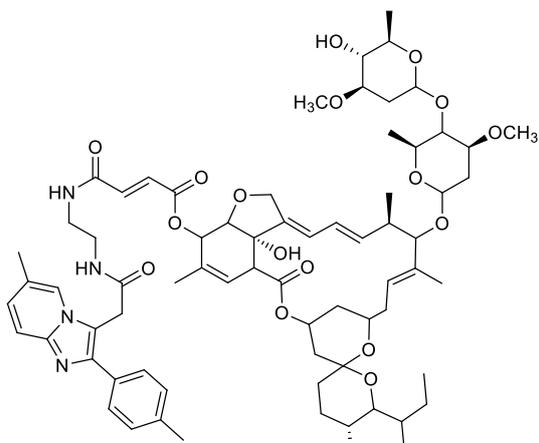
4-((2-(2-(6-Метил-2-(*p*-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил) ацетида)этил)амино)-4-оксобутаноат Ивермектина (34с)



Выход 43% (57 мг), белое твердое вещество, Т.пл. 133-134°C; $R_f = 0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$)

^1H ЯМР (COSY, HMBC, HSQC) (600 МГц, CDCl_3): δ 7.69 (с, 1H), 7.66 (д, $J = 9.31$ Гц, 1H), 7.58 (д, $J = 8.20$ Гц, 2H), 7.23 (д, $J = 8.20$ Гц, 2H), 7.11 (дд, $J = 7.53, 9.31$ Гц, 1H), 6.59 (т, $J = 5.54$ Гц, NH), 6.13 (т, $J = 5.98$ Гц, NH), 6.04 (дт, $J = 2.22, 10.85$ Гц, 1H), 5.84-5.73 (м, 2H), 5.56 (д, $J = 1.55$ Гц, 1H), 5.39 (д, $J = 3.76$ Гц, 1H), 5.24-5.19 (м, 1H), 5.11 (д, $J = 6.20$ Гц, 1H), 5.05 (д, $J = 11.74$ Гц, 1H), 4.80 (д, $J = 3.54$ Гц, 1H), 4.44 (АБ система, $J = 15.65$ Гц, 2H), 4.09-3.93 (м, 2H), 3.90-.85 (м, 2H), 3.79-3.75 (м, 1H), 3.70 (д, $J = 5.87$ Гц, 2H), 3.67-3.62 (м, 1H), 3.55-3.43 (м, 4H), 3.42 (с, 3H), 3.39 (с, 3H), 3.29-3.21 (м, 5H), 3.15 (т, $J = 9.33$ Гц, 1H), 2.74-2.67 (м, 1H), 2.60-2.55 (м, 2H), 2.39 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 2.33-2.18 (м, 5H), 2.16 (с, 1H), 1.93-1.85 (м, 2H), 1.70-1.42 (м, 12H), 1.37 (с, 3H), 1.34-1.29 (м, 2H), 1.28 (с, 3H), 1.27 (с, 3H), 1.25-1.24 (м, 5H), 0.93 (т, $J = 7.59$ Гц, 3H), 0.87 (д, $J = 6.80$ Гц, 3H), 0.83-1.81 (м, 1H), 0.79 (д, $J = 5.75$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 172.9 (CO), 172.5 (CO), 172.1 (CO), 169.3 (CO), 144.1 (C), 139.8 (C), 137.8 (C), 137.5 (CH), 135.0 (C), 131.4 (C), 130.3 (C), 129.3 (2×CH), 128.5 (C), 128.3 (2×CH), 125.0 (CH), 123.0 (C), 122.2 (CH), 120.8 (CH), 120.7 (CH), 118.6 (CH), 116.8 (CH), 112.6 (C), 98.6 (CH), 97.6 (C), 95.0 (CH), 82.1 (CH), 80.6 (CH), 79.4 (CH₂), 78.2 (CH₂), 77.2 (CH), 77.0 (CH₂), 76.1 (CH), 70.5 (CH₂), 68.8 (CH₂), 68.1 (CH₂), 67.9 (CH), 67.3 (CH₂), 56.4 (CH), 56.4 (CH), 45.9 (CH₂), 41.5 (CH₂), 40.1 (CH), 39.7 (CH₂), 39.1 (CH), 36.7 (CH₂), 35.8 (CH₂), 35.5 (CH), 34.5 (CH), 34.2 (CH₂), 34.1 (CH), 33.9 (CH), 32.9 (CH), 31.5 (CH), 31.2 (CH₂), 29.7 (CH), 29.6 (CH₃), 28.2 (OCH₃), 27.3 (OCH₃), 25.6 (C), 24.9 (CH₃), 21.3 (C), 20.4 (CH₃), 19.0 (CH), 18.4 (CH₃), 17.7 (CH₃), 17.4 (CH₃), 15.1 (CH₃), 12.4 (CH₃), 12.0 (CH₃); ИК (KBr) 3387 (сл), 2930 (с), 1737 (с), 1656 (с), 1541 (с), 1451 (с), 1380 (с), 1166 (с), 1052 (с), 986 (с), 757 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{71}\text{H}_{99}\text{N}_4\text{O}_{17}^+$ 1280.7078; Найдено 1279.7073.

(E)-4-((2-(2-(6-Метил-2-(p-толил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)ацетидамино)этил)амино)-4-оксабут-2-еноат Ивермектиана В1 (34d)



Выход 40% (40 мг), белое твердое вещество, Т.пл. 134-136°C; $R_f = 0.21$ (CH_2Cl_2 - MeOH, 10:1)

^1H ЯМР (COSY, HMBC, HSQC) (600 МГц, CDCl_3): δ 7.69 (с, 1H), 7.53 (т, $J = 7.44$ Гц, 2H), 7.43 (т, $J = 8.48$ Гц, 1H), 7.20 (т, $J = 7.44$ Гц, 1H), 7.03-7.01 (м, 1H), 6.94 (уш. с, NH), 6.84-6.74 (м, NH), 5.88 (т, $J = 10.20$ Гц, 1H), 5.78-5.69 (м, 2H), 5.60 (с, 1H), 5.54 (уш. с, 1H), 5.42-5.33 (м, 3H),

5.01 (д, $J = 9.51$ Гц, 1H), 4.78 (д, $J = 3.72$ Гц, 1H), 4.70-4.52 (м, 2H), 4.14-4.07 (м, 2H), 3.95 (с, 4H), 3.85-3.74 (м, 2H), 3.70-3.60 (м, 2H), 3.50-3.46 (м, 2H), 3.43 (с, 3H), 3.42 (д, $J = 1.69$ Гц, 3H), 3.37-3.34 (м, 3H), 3.26-3.22 (м, 2H), 3.16 (д, $J = 8.84$ Гц, 1H), 2.54-2.52 (м, 1H), 2.37 (д, $J = 2.46$ Гц, 3H), 2.32 (д, $J = 1.96$ Гц, 3H), 2.31-2.21 (м, 3H), 1.86 (уш. с, 1H), 1.79-1.65 (м, 5H), 1.59-1.52 (м, 6H), 1.51 (с, 3H), 1.49-1.33 (м, 3H), 1.28 (с, 3H), 1.27-1.24 (м, 5H), 1.18-1.17 (м, 3H), 0.94 (т, $J = 6.87$ Гц, 3H), 0.86 (д, $J = 6.63$ Гц, 3H), 0.83-0.81 (м, 1H), 0.80 (д, $J = 5.40$ Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ 173.3 (CO), 170.0 (CO), 165.1 (CO), 164.2 (CO), 144.2 (C), 139.8 (C), 138.1 (CH), 136.6 (C), 135.0 (CH), 132.8 (C), 130.8 (C), 129.7 (C), 129.5 (2×CH), 128.1 (CH), 127.8 (2×CH), 124.7 (CH), 122.7 (C), 121.7 (CH), 120.7 (CH), 120.5 (CH), 120.4 (C), 118.4 (CH), 118.1 (CH), 116.7 (C), 112.5 (C), 98.5 (CH), 94.8 (CH), 81.8 (CH₂), 80.5 (CH), 79.4 (CH₂), 79.2 (CH), 78.2 (CH), 76.8 (CH), 76.7 (CH₂), 76.1 (CH₂), 71.1 (CH₂), 68.9 (CH), 68.7 (CH), 68.5 (C), 68.3 (CH), 68.2 (CH₂), 67.7 (C), 67.3 (CH₂), 56.5 (CH), 56.4 (CH), 45.8 (CH), 41.3 (CH), 40.4 (CH), 40.4 (CH), 39.8 (CH), 36.9 (CH), 36.9 (CH), 35.8 (CH₂), 35.5 (CH₂), 34.5 (CH₂), 34.3 (CH₂), 34.1 (CH₂), 32.5 (CH₃), 31.2 (CH₃), 28.1 (CH₃), 27.3 (CH₃), 21.2 (CH₃), 20.2 (CH₃), 19.6 (CH), 18.4 (OCH₃), 17.7 (OCH₃), 17.4 (CH₃), 15.1 (CH₃), 12.4 (CH₃), 12.1 (CH₃); ИК (KBr) 3397 (сл), 2931 (с), 17227 (с), 1673 (с), 1539 (с), 1454 (с), 1343 (с), 1165 (с), 986 (с), 759 (с) cm^{-1} ; HRMS (ESI/Q-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{71}\text{H}_{97}\text{N}_4\text{O}_{17}^+$ 1277.6843; Найдено 1277.6828.

IV. Выводы

1. Впервые показана эффективность катализа на воздухе солями меди(II) в синтезе имидазо[1,2-а]пиридинов по реакции конденсации 2-аминопиридинов с ароматическими альдегидами и производными пропиоловой кислоты. Показано, что кислород воздуха участвует в каталитическом цикле, обеспечивая высокие выходы продуктов.
2. Впервые реализован *one-pot* синтез лекарственного препарата «Алпидем» в условиях Cu(II)-катализируемой A³-конденсации на воздухе.
3. Предложена трёхстадийная синтетическая последовательность для имидазо[1,2-а]пиридинов с амидными заместителями, основанная на Cu(I)-промотируемой A³-конденсации 2-аминопиридинов с альдегидами и ацетиленами. Эффективность метода была продемонстрирована на примере синтеза лекарственного препарата «Золпидем».
4. Найдены оптимальные условия трёхкомпонентной гетероциклизации 2-аминотиазолов и родственных им серосодержащих гетероциклов с ацетиленами и альдегидами в имидазо[2.1-b]тиазолы. Установлены границы применимости, предложенной Cu(I)/Cu(II)-сокатализируемой гетероциклизации. Синтезирована широкая серия новых имидазо[2.1-b]тиазолов, имидазо[2.1-b]бензотиазолов и имидазо[2,1-b]-[1,3,4]тиадиазолов.
5. Систематически изучена конденсация 17 α -этинилстероидов с основаниями Шиффа, полученными из ароматических альдегидов и 2-аминопиридинов, в условиях катализа солями меди (I,II). Установлено, что продукт реакции определяется природой заместителей в ароматических остатках иминов. Доказано, что стероидные пропаргиламины являются механистическими предшественниками имидазо[1,2-а]пиридинов.
6. Впервые осуществлён синтез стероидных имидазо[1,2-а]пиридинов эстранового и андростанового рядов. Продемонстрирована их высокая антипролиферативная активности в отношении гормонально-зависимых линий раковых клеток молочной и предстательной желез.
7. Разработан метод синтеза авермектинов модифицированных по 5'-ОН группе имидазо[1,2-а]пиридиновым фрагментом через линкеры варьируемой длины и жесткости. Показана высокая противонематодная активность полученных соединений.

Список литературы

1. Guermont J. P. Sur la preparation et l'hydrogenation catalytique des amino=ethers acetyleniques / Guermont J. P. // Bulletin Societe Chimique de France. – 1953. – Т. 20 – № 4-6 – С. 386-390.
2. Epsztein R. Sur la synthese d'amines, amino-alcools et diamines aliphatiques contenant une fonction acetylenique en diverses positions / Epsztein R., Olomucki. M. Marzak. I. // Bulletin Societe Chimique de France. – 1953.– Т. 20 – № 10-12 – С. 952-957.
3. McNally J. J. Mannich reactions of resin-bound substrates: 2. A versatile three-component solid-phase organic synthesis methodology / McNally J. J., Youngman M. A., Dax S. L. // Tetrahedron Letters. – 1998. – Т. 39 – № 9 – С. 967-970.
4. Dyatkin A. B. The solid phase synthesis of complex propargylamines using the combination of Sonogashira and Mannich reactions / Dyatkin A. B., Rivero R. A. // Tetrahedron Letters. – 1998. – Т. 39 – № 22. – С. 3647-3650.
5. Li C. J. Highly efficient Grignard-type imine additions via C-H activation in water and under solvent-free conditions / Li C. J., Wei C. // Chemical Communication. – 2002. – № 3. – С. 268-269.
6. Wei C. A highly efficient three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amines via C-H activation catalyzed by gold in water / Wei C., Li C. J. // Journal of the American Chemical Society. – 2003. – Т. 125 – № 32. – С. 9584-95845.
7. Wei C. The first silver-catalyzed three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amine / Wei C., Li Z., Li C. J. // Organic Letters. – 2003. – Т. 5 – № 23. – С. 4473-4475.
8. Frindy S. Copper nanoparticles supported on graphene as an efficient catalyst for A(3) coupling of benzaldehydes / Frindy S., El Kadib A., Lahcini M., Primo A., Garcia H. // Catalysis Science & Technology. – 2016. – Т. 6 – № 12. – С. 4306-4317.
9. Dulle J. Efficient three-component coupling catalysed by mesoporous copper-aluminum based nanocomposites / Dulle J., Thirunavukkarasu K., Mittelmeijer-Hazeleger M. C., Andreeva D. V., Shiju N. R., Rothenberg G. // Green Chemistry. – 2013. – Т. 15 – № 5. – С. 1238-1243.
10. Borah B. J. Efficient three-component coupling reactions catalyzed by Cu-0-nanoparticles stabilized on modified montmorillonite / Borah B. J., Borah S. J., Saikia L., Dutta D. K. // Catalysis Science & Technology. – 2014. – Т. 4 – № 4. – С. 1047-1054.
11. Cheng S. S. Efficient multicomponent synthesis of propargylamines catalyzed by copper nanoparticles supported on metal-organic framework derived nanoporous carbon / Cheng S. S.,

- Shang N. Z., Feng C., Gao S. T., Wang C., Wang Z. // *Catalysis Communications*. – 2017. – T. 89. – C. 91-95.
12. Chen H. B. Aldehyde-alkyne-amine (A(3)) coupling catalyzed by a highly efficient dicopper complex / Chen H. B., Zhao Y., Liao Y. // *Rsc Advances*. – 2015. – T. 5 – № 47. – C. 37737-37741.
13. Naeimi H. Thioether-based copper(I) Schiff base complex as a catalyst for a direct and asymmetric A(3)-coupling reaction / Naeimi H., Moradian M. // *Tetrahedron-Asymmetry*. – 2014. – T. 25 – № 5. – C. 429-434.
14. Grirrane A. Deactivation of cationic Cu(I) and Au(I) catalysts for A(3) coupling by CH(2)C(12) : mechanistic implications of the formation of neutral Cu(I) and Au(I) chlorides / Grirrane A., Alvarez E., Garcia H., Corma A. // *Angewandte Chemie International Edition Engl.* – 2014. – T. 53 – № 28. – C. 7253-7258.
15. Grirrane A. Cationic copper(I) complexes as highly efficient catalysts for single and double A(3) -coupling Mannich reactions of terminal alkynes: mechanistic insights and comparative studies with analogous gold(I) complexes / Grirrane A., Alvarez E., Garcia H., Corma A. // *Chemistry-A European Journal*. – 2014. – T. 20 – № 44. – C. 14317-14328.
16. Szadkowska A. Synthesis, Structural Characterization and Catalytic Activities of Sulfur-Functionalized NHC-Copper(I) Complexes / Szadkowska A., Zaorska E., Staszko S., Pawłowski R., Trzybiński D., Woźniak K. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – T. 2017 – № 28. – C. 4074-4084.
17. Bosica G. Unprecedented one-pot multicomponent synthesis of propargylamines using Amberlyst A-21 supported CuI under solvent-free conditions / Bosica G., Gabarretta J. // *Rsc Advances*. – 2015. – T. 5 – № 57. – C. 46074-46087.
18. Reddy B. R. P. CuI Supported on Protonated Trititanate Nanotubes: A Reusable Catalyst for the One-Pot Synthesis of Propargylamines via A³-Coupling / Reddy B. R. P., Reddy P. V. G., Shankar M. V., Reddy B. N. // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – T. 6 – № 6. – C. 712-719.
19. Cardoso F. S. Design, preparation, and implementation of an imidazole-based chiral biaryl P,N-ligand for asymmetric catalysis / Cardoso F. S., Abboud K. A., Aponick A. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2013. – T. 135 – № 39. – C. 14548-14551.
20. Matake R. Phase-vanishing method with acetylene evolution and its utilization in several organic syntheses / Matake R., Niwa Y., Matsubara H. // *Organic Letters*. – 2015. – T. 17 – № 10. – C. 2354-2357.

21. Uhlig N. Site-specific modification of amino acids and peptides by aldehyde-alkyne-amine coupling under ambient aqueous conditions / Uhlig N., Li C. J. // *Organic Letters*. – 2012. – T. 14 – № 12. – C. 3000-3003.
22. Choi Y. J. Copper-Catalyzed A(3)-Coupling: Synthesis of 3-Amino-1,4-diyne / Choi Y. J., Jang H. Y. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – T. 2016 - № 18. – C. 3047-3050.
23. Abdoli M. Highly Efficient One-Pot Synthesis of Novel Propargylamine-Based Sulfonamides by an A(3)-Coupling Reaction / Abdoli M., Saeidian H., Kakanejadifard A. // *Synlett*. – 2016. – T. 27 – № 17. – C. 2473-2476.
24. Sharma N. Copper-Catalyzed Diversity-Oriented Three- and Five- Component Synthesis of Mono- and Dipropargylic Amines via Coupling of Alkynes, α -Amino Esters and Aldehydes / Sharma N., Sharma U. K., Mishra N. M., Van der Eycken E. V. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2014. – T. 356 – № 5. – C. 1029-1037.
25. Wang J. Synthesis of tertiary propargylamines via a rationally designed multicomponent reaction of primary amines, formaldehyde, arylboronic acids and alkynes / Wang J., Shen Q., Li P., Peng Y., Song G. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2014. – T. 12 – № 30. – C. 5597-5600.
26. Liu X. P. Copper(II) carboxymethylcellulose (CMC-Cu-II) as an efficient catalyst for aldehyde-alkyne-amine coupling under solvent-free conditions / Liu X. P., Lin B. J., Zhang Z., Lei H., Li Y. Q. // *Rsc Advances*. – 2016. – T. 6 – № 97. – C. 94399-94407.
27. Gulati U. CuO/Fe₂O₃ NPs: robust and magnetically recoverable nanocatalyst for decarboxylative A³ and KA² coupling reactions under neat conditions / Gulati U., Rajesh U. C., Rawat D. S. // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – T. 57 – № 40. – C. 4468-4472.
28. Loukopoulos E. Cu(II) Coordination Polymers as Vehicles in the A³ Coupling / Loukopoulos E., Kallitsakis M., Tsoureas N., Abdul-Sada A., Chilton N. F., Lykakis I. N., Kostakis G. E. // *Inorganic Chemistry*. – 2017. – T. 56 – № 9. – C. 4898-4910.
29. Bukowska A. Polymer supported copper(II) amine-imine complexes in the C-N and A³ coupling reactions / Bukowska A., Bukowski W., Bester K., Hus K. // *Applied Organometallic Chemistry*. – 2017. – C. 3847-3862.
30. Das D. Redox-neutral copper(II) carboxylate catalyzed alpha-alkynylation of amines / Das D., Sun A. X., Seidel D. // *Angewandte Chemie International Edition Engl.* – 2013. – T. 52 – № 13. – C. 3765-3769.
31. Trose M. [Silver(I)(pyridine-containing ligand)] complexes as unusual catalysts for A(3)-coupling reactions / Trose M., Dell'Acqua M., Pedrazzini T., Pirovano V., Gallo E., Rossi E., Caselli A., Abbiati G. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 79 – № 16. – C. 7311-7320.

32. Elhampour A. Nano Ag-doped magnetic-Fe₃O₄@mesoporous TiO₂ core-shell hollow spheres: synthesis and enhanced catalytic activity in A³ and KA² coupling reactions / Elhampour A., Nemati F., Heravi M. M. // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. – 2017. – T. 148 – № 10. – C. 1793-1805.
33. Chen J. J. Well-defined dinuclear silver phosphine complexes based on nitrogen donor ligand and their high efficient catalysis for A³ -coupling reaction / Chen J. J., Gan Z. L., Huang Q., Yi X. Y. // Inorganica Chimica Acta. – 2017. – T. 466 – № September. – C. 93-99.
34. Salam N. Ag-grafted covalent imine network material for one-pot three-component coupling and hydration of nitriles to amides in aqueous medium / Salam N., Kundu S. K., Molla R. A., Mondal P., Bhaumik A., Islam S. M. // RSC Advances. – 2014. – T. 4 – № 88. – C. 47593-47604.
35. Trivedi M. Silver(I) complexes as efficient source for silver oxide nanoparticles with catalytic activity in A³ coupling reactions / Trivedi M., Singh G., Kumar A., Rath N. P. // Inorganica Chimica Acta. – 2015. – T. 438 – № November. – C. 255-263.
36. Grirrane A. Catalytic Activity of Cationic and Neutral Silver(I)-XPhos Complexes with Nitrogen Ligands or Tolylsulfonate for Mannich and Aza-Diels-Alder Coupling Reactions / Grirrane A., Alvarez E., Garcia H., Corma A. // Chemistry-A European Journal. – 2016. – T. 22 – № 1. – C. 340-354.
37. Li M. B. Improving the Catalytic Activity of Au-25 Nanocluster by Peeling and Doping / Li M. B., Tian S. K., Wu Z. K. // Chinese Journal of Chemistry. – 2017. – T. 35 – № 5. – C. 567-571.
38. Movahed S. K. Gold nanoparticles decorated on a graphene-periodic mesoporous silica sandwich nanocomposite as a highly efficient and recyclable heterogeneous catalyst for catalytic applications / Movahed S. K., Shariatipour M., Dabiri M. // Rsc Advances. – 2015. – T. 5 – № 42. – C. 33423-33431.
39. Jiang Y. Microwave-assisted synthesis of ultrafine Au nanoparticles immobilized on MOF-199 in high loading as efficient catalysts for a three-component coupling reaction / Jiang Y., Zhang X., Dai X. P., Zhang W., Sheng Q., Zhuo H. Y., Xiao Y., Wang H. // Nano Research. – 2017. – T. 10 – № 3. – C. 876-889.
40. Moghaddam F. M. Gold immobilized onto poly(ionic liquid) functionalized magnetic nanoparticles: a robust magnetically recoverable catalyst for the synthesis of propargylamine in water / Moghaddam F. M., Ayati S. E., Hosseini S. H., Pourjavadi A. // Rsc Advances. – 2015. – T. 5 – № 43. – C. 34502-34510.

41. Abahmane L. Gold-nanoparticle-catalyzed synthesis of propargylamines: the traditional A3-multicomponent reaction performed as a two-step flow process / Abahmane L., Kohler J. M., Gross G. A. // *Chemistry-A European Journal*. – 2011. – T. 17 – № 10. – C. 3005-3010.
42. Movahed S. K. Gold nanoparticle supported on ionic liquid-modified graphene oxide as an efficient and recyclable catalyst for one-pot oxidative A(3)-coupling reaction of benzyl alcohols / Movahed S. K., Lehi N. F., Dabiri M. // *Rsc Advances*. – 2014. – T. 4 – № 79. – C. 42155-42158.
43. Grirrane A. Preparation of Tremorine and Gemini Surfactant Precursors with Cationic Ethynyl-Bridged Digold Catalysts / Grirrane A., Alvarez E., Garcia H., Corma A. // *Chemistry-A European Journal*. – 2017. – T. 23 – № 12. – C. 2792-2801.
44. Corma A. Coupling of two multistep catalytic cycles for the one-pot synthesis of propargylamines from alcohols and primary amines on a nanoparticulated gold catalyst / Corma A., Navas J., Sabater M. J. // *Chemistry-A European Journal*. – 2012. – T. 18 – № 44. – C. 14150-14156.
45. Ramu E. Zn(OAc)₂•2H₂O: a versatile catalyst for the one-pot synthesis of propargylamines / Ramu E., Varala R., Sreelatha N., Adapa S. R. // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – T. 48 – № 40. – C. 7184-7190.
46. Chandak H. Zn(OTf)₂-Mediated Expedient and Solvent-Free Synthesis of Propargylamines via C–H Activation of Phenylacetylene / Chandak H., Sarode P., Bahekar S. // *Synlett*. – 2016. – T. 27 – № 15. – C. 2209-2212.
47. Walia P. K. Tailoring of Hetero-oligophenylene Stabilized Nanohybrid Materials: Potential Tandem Photo-Promoted Systems for C-C and C-X Bond Formation Reactions via C-H Activation / Walia P. K., Kumar M., Bhalla V. // *ChemistrySelect*. – 2017. – T. 2 – № 13. – C. 3758-3768.
48. Mandlimath T. R. Facile synthesis of ZnAl₂O₄ nanoparticles: efficient and reusable porous nano ZnAl₂O₄ and copper supported on ZnAl₂O₄ catalysts for one pot green synthesis of propargylamines and imidazo[1,2-a]pyridines by A(3) coupling reactions / Mandlimath T. R., Sathiyarayanan K. I. // *Rsc Advances*. – 2016. – T. 6 – № 4. – C. 3117-3125.
49. Li P. Iron-catalyzed ligand-free three-component coupling reactions of aldehydes, terminal alkynes, and amines / Li P., Zhang Y., Wang L. // *Chemistry-A European Journal*. – 2009. – T. 15 – № 9. – C. 2045-2049.
50. Zhang Y. Indium-catalyzed highly efficient three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amine via C-H bond activation / Zhang Y., Li P., Wang M., Wang L. // *Journal of Organic Chemistry-A European Journal*. – 2009. – T. 74 – № 11. – C. 4364-4367.

51. Samai S. An efficient and facile one-pot synthesis of propargylamines by three-component coupling of aldehydes, amines, and alkynes via C–H activation catalyzed by NiCl₂ / Samai S., Nandi G. C., Singh M. S. // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – T. 51 – № 42. – C. 5555-5558.
52. Li P. H. Mercurous chloride catalyzed Mannich condensation of terminal alkynes with secondary amines and aldehydes / Li P. H., Wang L. // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2005. – T. 23 – № 8. – C. 1076-1080.
53. Rubio-Perez L. Efficient Rhodium-Catalyzed Multicomponent Reaction for the Synthesis of Novel Propargylamines / Rubio-Perez L., Iglesias M., Munarriz J., Polo V., Perez-Torrente J. J., Oro L. A. // *Chemistry-A European Journal*. – 2015. – T. 21 – № 49. – C. 17701-17707.
54. Chen W. W. The First Cobalt-Catalyzed Transformation of Alkynyl C-H Bond: Aldehyde-Alkyne-Amine (A(3)) Coupling / Chen W. W., Bi H. P., Li C. J. // *Synlett*. – 2010. – T. 2010 – № 3. – C. 475-479.
55. Wei C. Enantioselective direct-addition of terminal alkynes to imines catalyzed by copper(I)pybox complex in water and in toluene / Wei C., Li C. J. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – T. 124 – № 20. – C. 5638-5639.
56. Bisai A. Enantioselective one-pot three-component synthesis of propargylamines / Bisai A., Singh V. K. // *Organic Letters*. – 2006. – T. 8 – № 11. – C. 2405-2408.
57. Nakamura S. Copper-catalyzed enantioselective three-component synthesis of optically active propargylamines from aldehydes, amines, and aliphatic alkynes / Nakamura S., Ohara M., Nakamura Y., Shibata N., Toru T. // *Chemistry-A European Journal*. – 2010. – T. 16 – № 8. – C. 2360-2362.
58. Koradin C. Enantioselective synthesis of propargylamines by copper-catalyzed addition of alkynes to enamines / Koradin C., Polborn K., Knochel P. // *Angew Chem Int Ed Engl*. – 2002. – T. 41 – № 14. – C. 2535-2538.
59. Koradin C. Synthesis of enantiomerically enriched propargylamines by copper-catalyzed addition of alkynes to enamines / Koradin C., Gommermann N., Polborn K., Knochel P. // *Chemistry-A European Journal*. – 2003. – T. 9 – № 12. – C. 2797-2811.
60. Leadbeater N. E. Microwave-assisted Mannich-type three-component reactions / Leadbeater N. E., Torenus H. M., Tye H. // *Molecular Diversity*. – 2003. – T. 7 – № 2-4. – C. 135-144.
61. Shore G. Propargyl amine synthesis catalysed by gold and copper thin films by using microwave-assisted continuous-flow organic synthesis (MACOS) / Shore G., Yoo W. J., Li C. J., Organ M. G. // *Chemistry-A European Journal*. – 2010. – T. 16 – № 1. – C. 126-133.

62. Shehzadi S. A. Saeed A. Cu(I)-catalyzed Green Synthesis of Propargyl Amines Decorated with Carbazole Moiety by A3-Coupling / Shehzadi S. A., // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – 2017. – T. 64 – № 7. – C. 777-785.
63. Nagarajan N. Highly emissive luminogens based on imidazo[1,2-a]pyridine for electroluminescent applications / Nagarajan N., Velmurugan G., Prakash A., Shakti N., Katiyar M., Venuvanalingam P., Renganathan R. // *Chem Asian J*. – 2014. – T. 9 – № 1. – C. 294-304.
64. Xu Q. Asymmetric synthesis of trans-3,4-dialkyl-gamma-butyrolactones via an acyl-Claisen and iodolactonization route / Xu Q., Rozners E. // *Organic Letters*. – 2005. – T. 7 – № 14. – C. 2821-2824.
65. Lo V. K. Gold(III) Salen complex-catalyzed synthesis of propargylamines via a three-component coupling reaction / Lo V. K., Liu Y., Wong M. K., Che C. M. // *Organic Letters*. – 2006. – T. 8 – № 8. – C. 1529-1532.
66. Roy B. Efficient Grignard-type addition of sugar alkynes via C–H activation to imines using Cu–Ru catalyst under microwave conditions / Roy B., Raj R., Mukhopadhyay B. // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – T. 50 – № 42. – C. 5838-5841.
67. Balijapalli U. CuO-CuAl₂O₄ and D-glucose catalyzed synthesis of a family of excited state intramolecular proton transfer imidazo[1,2-a]pyridine analogues and their optical properties / Balijapalli U., Iyer S. K. // *Dyes and Pigments*. – 2015. – T. 121. – № October. – C. 88-98.
68. Acharyya K. Postsynthetic exterior decoration of an organic cage by copper(I)-catalysed A3-coupling and detection of nitroaromatics / Acharyya K., Mukherjee P. S. // *Chemistry-A European Journal*. – 2015. – T. 21 – № 18. – C. 6823-6831.
69. Carmona R. C. A(3)- Coupling Reaction as a Strategy Towards the Synthesis of Alkaloids / Carmona R. C., Wendler E. P., Sakae G. H., Comasseto J. V., Dos Santos A. A. // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. – 2015. – T. 26 – № 1. – C. 117-123.
70. Giles R. L. Addition-hydroamination reactions of propargyl cyanamides: rapid access to highly substituted 2-aminoimidazoles / Giles R. L., Sullivan J. D., Steiner A. M., Looper R. E. // *Angewandte Chemie International Edition Engl*. – 2009. – T. 48 – № 17. – C. 3116-3120.
71. Giles R. L. Synthesis of 2-thio- and 2-oxoimidazoles via cascade addition-cycloisomerization reactions of propargylcyanamides / Giles R. L., Nkansah R. A., Looper R. E. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 75 – № 1. – C. 261-264.
72. Ermolat'ev D. S. Concise and diversity-oriented route toward polysubstituted 2-aminoimidazole alkaloids and their analogues / Ermolat'ev D. S., Bariwal J. B., Steenackers H. P., De Keersmaecker S. C., Van der Eycken E. V. // *Angewandte Chemie International Edition Engl*. – 2010. – T. 49 – № 49. – C. 9465-9468.

73. Jiang Z. Three-component reaction of propargyl amines, sulfonyl azides, and alkynes: one-pot synthesis of tetrasubstituted imidazoles / Jiang Z., Lu P., Wang Y. // *Organic Letters*. – 2012. – T. 14 – № 24. – C. 6266-6269.
74. Ghashghaei O. Modular Access to Tetrasubstituted Imidazolium Salts through Acid-Catalyzed Addition of Isocyanides to Propargylamines / Ghashghaei O., Reves M., Kielland N., Lavilla R. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 2015 – № 20. – C. 4383-4388.
75. Li Y. F. A novel atom-economic synthesis of functionalized imidazolidines through copper(I)-catalyzed domino three-component coupling and cyclization reactions / Li Y. F., Wu Z. G., Shi J., Bu H. Z., Gu J. C., Pan Y. // *Tetrahedron*. – 2014. – T. 70 – № 19. – C. 3134-3140.
76. Liu P. PTSA-catalyzed Mannich-type-cyclization-oxidation tandem reactions: one-pot synthesis of 1,3,5-substituted pyrazoles from aldehydes, hydrazines and alkynes / Liu P., Pan Y. M., Xu Y. L., Wang H. S. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012. – T. 10 – № 24. – C. 4696-4698.
77. Li Y. F. An atom-economic synthesis of functionalized pyrroles via a sequential metal-catalyzed three-component reaction / Li Y. F., Shi J., Wu Z. G., Wang X. L., Wu X. W., Gu J. C., Bu H. Z., Ma H. F. // *Tetrahedron*. – 2014. – T. 70 – № 14. – C. 2472-2477.
78. Yamamoto Y. Domino coupling relay approach to polycyclic pyrrole-2-carboxylates / Yamamoto Y., Hayashi H., Saigoku T., Nishiyama H. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – T. 127 – № 31. – C. 10804-10805.
79. Ohno H. Direct synthesis of 2-(aminomethyl)indoles through copper(I)-catalyzed domino three-component coupling and cyclization reactions / Ohno H., Ohta Y., Oishi S., Fujii N. // *Angewandte Chemie International Edition Engl.* – 2007. – T. 46 – № 13. – C. 2295-2298.
80. Ohta Y. Construction of nitrogen heterocycles bearing an aminomethyl group by copper-catalyzed domino three-component coupling-cyclization / Ohta Y., Chiba H., Oishi S., Fujii N., Ohno H. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – T. 74 – № 18. – C. 7052-7058.
81. Chernyak D. Efficient and General Synthesis of 3-Aminoindolines and 3-Aminoindoles via Copper-Catalyzed Three Component Coupling Reaction / Chernyak D., Chernyak N., Gevorgyan V. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2010. – T. 352 – № 6. – C. 961-966.
82. Hou Z. Y. Efficient synthesis of aminomethylated azaindoles and corresponding pyrrole-fused derivatives by copper-catalyzed domino multicomponent coupling and cyclization / Hou Z. Y., Suzuki Y., Oishi S., Fujii N., Ohno H. // *Tetrahedron*. – 2012. – T. 68 – № 6. – C. 1695-1703.

83. Bonfield E. R. Efficient preparation of the isoindoline framework via a six component, tandem double A(3)-coupling and [2+2+2] cycloaddition reaction / Bonfield E. R., Li C. J. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2008. – T. 350 – № 3. – C. 370-374.
84. Sun L. X. Development of a copper(II)-catalyzed three-component tandem synthesis of isoindolinone derivatives / Sun L. X., Zeng T., Jiang D., Dai L.-Y., Li C.-J. // *Canadian Journal of Chemistry*. – 2012. – T. 90 – № 1. – C. 92-99.
85. Bisai V. Asymmetric alkynylation/lactamization cascade: an expeditious entry to enantiomerically enriched isoindolinones / Bisai V., Suneja A., Singh V. K. // *Angewandte Chemie International Edition Engl.* – 2014. – T. 53 – № 40. – C. 10737-10741.
86. Cao J. Facile synthesis of tetrahydro-1H-isoindolones via a sequential three-component copper-catalyzed coupling/propargyl-allenyl isomerization/[4 + 2] cyclization reaction / Cao J., Huang X. // *Organic Letters*. – 2010. – T. 12 – № 21. – C. 5048-5051.
87. Yan B. Gold-catalyzed multicomponent synthesis of aminoindolizines from aldehydes, amines, and Alkynes under solvent-free conditions or in water / Yan B., Liu Y. H. // *Organic Letters*. – 2007. – T. 9 – № 21. – C. 4323-4326.
88. Dighe S. U. Copper-catalyzed multicomponent coupling/cycloisomerization reaction between substituted 1-formyl-9H-beta-carbolines, secondary amines, and substituted alkynes for the synthesis of substituted 3-aminoindolizino[8,7-b]indoles / Dighe S. U., Hutait S., Batra S. // *ACS Combinatorial Science*. – 2012. – T. 14 – № 12. – C. 665-672.
89. Bai Y. Quick access to druglike heterocycles: facile silver-catalyzed one-pot multicomponent synthesis of aminoindolizines / Bai Y., Zeng J., Ma J., Gorityala B. K., Liu X. W. // *Journal of Combinatorial Chemistry*. – 2010. – T. 12 – № 5. – C. 696-699.
90. Bobade V. Synthesis of Aminoindolizine and Quinoline Derivatives via Fe(acac)₃/TBAOH-Catalyzed Sequential Cross-Coupling-Cycloisomerization Reactions / Bobade V., Patil S., Patil S. // *Synlett*. – 2011. – T. 2011 – № 16. – C. 2379-2383.
91. Mishra S. CuCl catalyzed green and efficient one-pot synthesis of aminoindolizine frameworks via three-component reactions of aldehydes, secondary amines, and terminal alkynes in PEG / Mishra S., Naskar B., Ghosh R. // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – T. 53 – № 41. – C. 5483-5487.
92. Mishra S. Zinc iodide: a mild and efficient catalyst for one-pot synthesis of aminoindolizines via sequential A(3) coupling/cycloisomerization / Mishra S., Bagdi A. K., Ghosh M., Sinha S., Hajra A. // *Rsc Advances*. – 2014. – T. 4 – № 13. – C. 6672-6676.

93. Albaladejo M. J. Synthetic and Mechanistic Studies on the Solvent-Dependent Copper-Catalyzed Formation of Indolizines and Chalcones / Albaladejo M. J., Alonso F., Gonzalez-Soria M. J. // *Acs Catalysis*. – 2015. – T. 5 – № 6. – C. 3446-3456.
94. Rajesh U. C. Copper NPs supported on hematite as magnetically recoverable nanocatalysts for a one-pot synthesis of aminoindolizines and pyrrolo[1,2-a]quinolines / Rajesh U. C., Pavan V. S., Rawat D. S. // *RSC Advances*. – 2016. – T. 6 – № 4. – C. 2935-2943.
95. Chernyak N. General and efficient copper-catalyzed three-component coupling reaction towards imidazoheterocycles: one-pot synthesis of alpidem and zolpidem / Chernyak N., Gevorgyan V. // *Angewandte Chemie International Edition Engl.* – 2010. – T. 49 – № 15. – C. 2743-2746.
96. Palani T. Copper-Catalyzed Decarboxylative Three-Component Reactions for the Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines / Palani T., Park K., Kumar M. R., Jung H. M., Lee S. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 2012 – № 26. – C. 5038-5047.
97. Mishra S. Mechanistic Studies on a New Catalyst System (CuI-NaHSO₄ center dot SiO₂) Leading to the One-Pot Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines from Reactions of 2-Aminopyridines, Aldehydes, and Terminal Alkynes / Mishra S., Ghosh R. // *Synthesis-Stuttgart*. – 2011. – № 21. – C. 3463-3470.
98. Liu P. Synthesis of imidazo[1,2a]pyridines via three-component reaction of 2-aminopyridines, aldehydes and alkynes / Liu P., Fang L. S., Lei X. S., Lin G. Q. // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – T. 51 – № 35. – C. 4605-4608.
99. Guchhait S. K. CuSO₄-glucose for in situ generation of controlled Cu(I)-Cu(II) bicatalysts: multicomponent reaction of heterocyclic azine and aldehyde with alkyne, and cycloisomerization toward synthesis of N-fused imidazoles / Guchhait S. K., Chandgude A. L., Priyadarshani G. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 77 – № 9. – C. 4438-4444.
100. Bharate J. B. Cu-Mn spinel oxide catalyzed synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines through domino three-component coupling and 5-exo-dig cyclization in water / Bharate J. B., Guru S. K., Jain S. K., Meena S., Singh P. P., Bhushan S., Singh B., Bharate S. B., Vishwakarma R. A. // *Rsc Advances*. – 2013. – T. 3 – № 43. – C. 20869-20876.
101. Luz I. Bridging homogeneous and heterogeneous catalysis with MOFs: Cu-MOFs as solid catalysts for three-component coupling and cyclization reactions for the synthesis of propargylamines, indoles and imidazopyridines / Luz I., Xamena F. X. L. I., Corma A. // *Journal of Catalysis*. – 2012. – T. 285 – № 1. – C. 285-291.

102. Tajbakhsh M. Nano Fe₃O₄ supported biimidazole Cu(i) complex as a retrievable catalyst for the synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines in aqueous medium / Tajbakhsh M., Farhang M., Hosseinzadeh R., Sarrafi Y. // RSC Advances. – 2014. – T. 4 – № 44. – C. 23116-23125.
103. Bagdi P. R. Synthesis of 2-triazolyl-imidazo[1,2-a]pyridine through a one-pot three-component reaction using a nano copper oxide assisted click-catalyst / Bagdi P. R., Basha R. S., Khan A. // Rsc Advances. – 2015. – T. 5 – № 75. – C. 61337-61344.
104. Reddy B. V. S. InBr₃-catalyzed three-component, one-pot synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines / Reddy B. V. S., Sivaramakrishna Reddy P., Jayasudhan Reddy Y., Yadav J. S. // Tetrahedron Letters. – 2011. – T. 52 – № 44. – C. 5789-5793.
105. Siddiqui I. R. Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridine in the presence of iodine–water catalytic system / Siddiqui I. R., Rai P., Rahila, Srivastava A., Shamim S. // Tetrahedron Letters. – 2014. – T. 55 – № 6. – C. 1159-1163.
106. Guntreddi T. Simple and Efficient One-Pot Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines Catalyzed by Magnetic Nano-Fe₃O₄-KHSO₄ center dot SiO₂ / Guntreddi T., Allam B. K., Singh K. N. // Synlett. – 2012. – T. 2012 – № 18. – C. 2635-2638.
107. Maleki A. Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines Using Fe₃O₄@SiO₂ as an Efficient Nanomagnetic Catalyst via a One-Pot Multicomponent Reaction / Maleki A. // Helvetica Chimica Acta. – 2014. – T. 97 – № 4. – C. 587-593.
108. Selvaraju M. Copper catalyzed aerobic oxidative cyclization and ketonization: one pot synthesis of benzoimidazo[1,2-a]imidazolones / Selvaraju M., Ye T. Y., Li C. H., Ho P. H., Sun C. M. // Chemical Communication. – 2016. – T. 52 – № 39. – C. 6621-6624.
109. Yoo W. J. Copper-Catalyzed Four-Component Coupling between Aldehydes, Amines, Alkynes, and Carbon Dioxide / Yoo W. J., Li C. J. // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2008. – T. 350 – № 10. – C. 1503-1506.
110. Feng H. D. Synthesis of Oxazolidin-2-ones via a Copper(I)-Catalyzed Tandem Decarboxylative/Carboxylative Cyclization of a Propiolic Acid, a Primary Amine and an Aldehyde / Feng H. D., Ermolat'ev D. S., Song G. H., Van der Eycken E. V. // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2012. – T. 354 – № 2-3. – C. 505-509.
111. Nechaev A. A. Synthesis of Thiazolidine-2-thiones through a One-Pot A(3)-Coupling-Carbon Disulfide Incorporation Process / Nechaev A. A., Peshkov A. A., van Hecke K., Peshkov V. A., van der Eycken E. V. // European Journal of Organic Chemistry. – 2017. – T. 2017 – № 6. – C. 1063-1069.
112. Madaan C. One-Pot, Three-Step Copper-Catalyzed Five-/Four-Component Reaction Constructs Polysubstituted Oxa(Thia)zolidin-2-imines / Madaan C., Saraf S., Priyadarshani G.,

- Reddy P. P., Guchhait S. K., Kunwar A. C., Sridhar B. // *Synlett.* – 2012. – T. 2012 – № 13. – C. 1955-1959.
113. Afraj S. N. Multicomponent Coupling Reaction and Intramolecular Nitrile Oxide-Alkyne Cycloaddition towards Isoxazolo[3,4]-pyrrolizines / Afraj S. N., Nuzlia C., Chen C. P., Lee G. H. // *Asian Journal of Organic Chemistry.* – 2016. – T. 5 – № 8. – C. 1015-1026.
114. Nguyen R. V. Efficient synthesis of dihydrobenzofurans via a multicomponent coupling of salicylaldehydes, amines, and alkynes / Nguyen R. V., Li C. J. // *Synlett.* – 2008. – T. 2008 – № 12. – C. 1897-1901.
115. Sakai N. Facile and efficient synthesis of polyfunctionalized benzofurans: three-component coupling reactions from an alkynylsilane, an o-hydroxybenzaldehyde derivative, and a secondary amine by a Cu(I)–Cu(II) cooperative catalytic system / Sakai N., Uchida N., Konakahara T. // *Tetrahedron Letters.* – 2008. – T. 49 – № 21. – C. 3437-3440.
116. Li H. F. New domino approach for the synthesis of 2,3-disubstituted benzo[b]furans via copper-catalyzed multi-component coupling reactions followed by cyclization / Li H. F., Liu J., Yan B., Li Y. Z. // *Tetrahedron Letters.* – 2009. – T. 50 – № 20. – C. 2353-2357.
117. Fan W. Copper(I)-Catalyzed A(3)-Coupling Based Reaction of Alkynes, Aldehydes, and Amines: An Efficient Approach to 2,5-Polysubstituted Dihydrofurans and 2,5-Disubstituted Furans / Fan W., Ma S. M. // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2015. – T. 2015 – № 16. – C. 3531-3539.
118. Li J. Gold-Catalyzed A³ Coupling/Cyclization/Elimination Sequence as Versatile Tool for the Synthesis of Furfuryl Alcohol Derivatives from Glyceraldehyde and Alkynes / Li J., Rudolph M., Rominger F., Xie J., Hashmi A. S. K. A // *Advanced Synthesis & Catalysis.* – 2016. – T. 358 – № 2. – C. 207-211.
119. Zhang Q. Gold-catalyzed three-component tandem process: an efficient and facile assembly of complex butenolides from alkynes, amines, and glyoxylic acid / Zhang Q., Cheng M., Hu X., Li B. G., Ji J. X. // *Journal of the American Chemical Society.* – 2010. – T. 132 – № 21. – C. 7256-7257.
120. Price G. A. Solvent effects in gold-catalysed A3-coupling reactions / Price G. A., Brisdon A. K., Flower K. R., Pritchard R. G., Quayle P. // *Tetrahedron Letters.* – 2014. – T. 55 – № 1. – C. 151-154.
121. Huma H. Z. S. Cu(I)-catalyzed three component coupling protocol for the synthesis of quinoline derivatives / Huma H. Z. S., Halder R., Kalra S. S., Das J., Iqbal J. // *Tetrahedron Letters.* – 2002. – T. 43 – № 36. – C. 6485-6488.

122. Chen X. L. Microwave promoted one-pot preparation of fluorinated propargylamines and their chemical transformation / Chen X. L., Zhang J. M., Shang W. L., Lu B. Q., Jin J. A. // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2012. – T. 133. – C. 139-145.
123. Gaddam V. CuI/La(OTf)₃ catalyzed, one-pot synthesis of isomeric ellipticine derivatives in ionic liquid / Gaddam V., Ramesh S., Nagarajan R. // *Tetrahedron*. – 2010. – T. 66 – № 23. – C. 4218-4222.
124. Meyet C. E. One-step catalytic synthesis of alkyl-substituted quinolines / Meyet C. E., Larsen C. H. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 79 – № 20. – C. 9835-9841.
125. Xiao F. Sequential catalytic process: synthesis of quinoline derivatives by AuCl₃/CuBr-catalyzed three-component reaction of aldehydes, amines, and alkynes / Xiao F., Chen Y., Liu Y., Wang J. // *Tetrahedron*. – 2008. – T. 64 – № 12. – C. 2755-2761.
126. Kumar A. Microwave-Assisted and Yb(OTf)₃-Promoted One-Pot Multicomponent Synthesis of Substituted Quinolines in Ionic Liquid Kumar A., Rao V. K. // *Synlett*. – 2011. – T. 2011 – № 15. – C. 2157-2162.
127. Tang J. Ytterbium pentafluorobenzoate as a novel fluorous Lewis acid catalyst in the synthesis of 2,4-disubstituted quinolines / Tang J., Wang L., Mao D., Wang W., Zhang L., Wu S., Xie Y. // *Tetrahedron*. – 2011. – T. 67 – № 44. – C. 8465-8469.
128. Anvar S. Efficient and environmentally-benign three-component synthesis of quinolines and bis-quinolines catalyzed by recyclable potassium dodecatungstocobaltate trihydrate under microwave irradiation / Anvar S., Mohammadpoor-Baltork I., Tangestaninejad S., Moghadam M., Mirkhani V., Khosropour A. R., Kia R. // *Rsc Advances*. – 2012. – T. 2 – № 23. – C. 8713-8720.
129. Kulkarni A. Microwave-assisted multicomponent domino cyclization-aromatization: an efficient approach for the synthesis of substituted quinolines / Kulkarni A., Torok B. // *Green Chemistry*. – 2010. – T. 12 – № 5. – C. 875-878.
130. Sharghi H. One-pot synthesis of 2,4-disubstituted quinolines via three-component reaction of amines, aldehydes and alkynes using Al₂O₃ nanoparticles/methanesulfonic acid (nano-AMA) as a new catalyst / Sharghi H., Aberi M., Aboonajmi J. // *Journal of the Iranian Chemical Society*. – 2016. – T. 13 – № 12. – C. 2229-2237.
131. Zhang Y. Iron-catalyzed tandem reactions of aldehydes, terminal alkynes, and primary amines as a strategy for the synthesis of quinoline derivatives / Zhang Y., Li P., Wang L. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2011. – T. 48 – № 1. – C. 153-157.

132. Cao K. Iron(III)-catalyzed and air-mediated tandem reaction of aldehydes, alkynes and amines: an efficient approach to substituted quinolines / Cao K., Zhang F. M., Tu Y. Q., Zhuo X. T., Fan C. A. // *Chemistry-A European Journal*. – 2009. – T. 15 – № 26. – C. 6332-6334.
133. Zhang M. Efficient Synthesis of 2,4-Diarylquinolines via Fe(III) Trifluoroacetate Catalyzed Three-Component Reactions under Solvent-Free Conditions / Zhang M., Wang T., Xiong B., Yan F., Wang X., Ding Y., Song Q. // *Heterocycles*. – 2012. – T. 85 – № 3. – C. 639-650.
134. Yao C. One-pot solvent-free synthesis of quinolines by C–H activation/C–C Bond formation catalyzed by recyclable iron(iii) triflate / Yao C., Qin B., Zhang H., Lu J., Wang D., Tu S. // *RSC Advances*. – 2012. – T. 2 – № 9. – C. 3759-3764.
135. Patil N. T. Cooperative catalysis with metal and secondary amine: synthesis of 2-substituted quinolines via addition/cycloisomerization cascade / Patil N. T., Raut V. S. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 75 – № 20. – C. 6961-6964.
136. Sudhapriya N. Facile synthesis of 2-substituted quinolines and 3-alkynyl-2-aryl-2H-Indazole via SnCl₂-mediated reductive cyclization / Sudhapriya N., Nandakumar A., Perumal P. T. // *RSC Advances*. – 2014. – T. 4 – № 102. – C. 58476-58480.
137. Ye Y. Three-component reaction of 2-alkynylbenzaldehyde, amine, and nucleophile using Lewis acid-surfactant combined catalyst in water / Ye Y., Ding Q., Wu J. // *Tetrahedron*. – 2008. – T. 64 – № 7. – C. 1378-1382.
138. Yu M. Pybox ligand-promoted copper(I)-catalyzed three-component tandem coupling-annulation of terminal alkynes, amines and ortho-alkynylaryl aldehydes / Yu M., Wang Y., Li C.-J., Yao X. // *Tetrahedron Letters*. – 2009. – T. 50 – № 49. – C. 6791-6794.
139. Bariwal J. B. Diversity-oriented synthesis of dibenzoazocines and dibenzoazepines via a microwave-assisted intramolecular A(3)-coupling reaction / Bariwal J. B., Ermolat'ev D. S., Glasnov T. N., Van Hecke K., Mehta V. P., Van Meervelt L., Kappe C. O., Van der Eycken E. V. // *Organic Letters*. – 2010. – T. 12 – № 12. – C. 2774-2777.
140. Peshkov V. A. Diversity-Oriented Microwave-Assisted Synthesis of the 3-Benzazepine Framework / Peshkov V. A., Pereshivko O. P., Donets P. A., Mehta V. P., Van der Eycken E. V. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2010. – T. 2010 – № 25. – C. 4861-4867.
141. Hooyberghs G. Synthesis of [1,2,3]-triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepines via an unprecedented one-pot Cu-catalyzed azidation-cyclization reaction / Hooyberghs G., De Coster H., Vachhani D. D., Ermolat'ev D. S., Van der Eycken E. V. // *Tetrahedron*. – 2013. – T. 69 – № 21. – C. 4331-4337.

142. Hooyberghs G. One-Pot Synthesis of Triazolodiazepines / Hooyberghs G., Van Hove S., Jacobs J., Van Meervelt L., Van der Eycken E. V. A // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 2015 – № 21. – C. 4726-4731.
143. Mont N. Diversity oriented microwave-assisted synthesis of (-)-steganacin aza-analogues / Mont N., Mehta V. P., Appukkuttan P., Beryozkina T., Toppet S., Van Hecke K., Van Meervelt L., Voet A., DeMaeyer M., Van der Eycken E. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – T. 73 – № 19. – C. 7509-7516.
144. Dighe S. U. Intramolecular Csp²-Csp² Friedel-Crafts Arylation: Substrate- and Condition-Controlled Divergent Synthesis of Fused-beta-carbolines / Dighe S. U., Yadav V. D., Mahar R., Shukla S. K., Batra S. // *Organic Letters*. – 2016. – T. 18 – № 23. – C. 6010-6013.
145. Peng-Fei X. Catalytic Cascade Reactions / Peng-Fei X. Wang. W. – 2014. – C. 440.
146. Tan B. H. Cobalt-catalyzed addition of arylzinc reagents to alkynes to form ortho-alkenylarylzinc species through 1,4-cobalt migration / Tan B. H., Dong J., Yoshikai N. // *Angewandte Chemie International Edition Engl.* – 2012. – T. 51 – № 38. – C. 9610-9614.
147. Yoshida H. A masked diboron in Cu-catalysed borylation reaction: highly regioselective formal hydroboration of alkynes for synthesis of branched alkenylborons / Yoshida H., Takemoto Y., Takaki K. // *Chemical Communication (Camb)*. – 2014. – T. 50 – № 61. – C. 8299-8302.
148. Hirata Y. Nickel/Lewis acid-catalyzed cyanoesterification and cyanocarbamylation of alkynes / Hirata Y., Yada A., Morita E., Nakao Y., Hiyama T., Ohashi M., Ogoshi S. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – T. 132 – № 29. – C. 10070-10077.
149. Li X. Iron halide-mediated regio- and stereoselective halosulfonylation of terminal alkynes with sulfonylhydrazides: synthesis of (E)-beta-chloro and bromo vinylsulfones / Li X., Shi X., Fang M., Xu X. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – T. 78 – № 18. – C. 9499-9504.
150. Alonso F. Transition-metal-catalyzed addition of heteroatom-hydrogen bonds to alkynes / Alonso F., Beletskaya I. P., Yus M. // *Chemical Reviews*. – 2004. – T. 104 – № 6. – C. 3079-3159.
151. Chinchilla R. Chemicals from alkynes with palladium catalysts / Chinchilla R., Najera C. // *Chemical Reviews*. – 2014. – T. 114 – № 3. – C. 1783-1826.
152. Gulevich A. V. Transition metal-mediated synthesis of monocyclic aromatic heterocycles / Gulevich A. V., Dudnik A. S., Chernyak N., Gevorgyan V. // *Chemical Reviews*. – 2013. – T. 113 – № 5. – C. 3084-3213.
153. Zeni G. Synthesis of heterocycles via palladium pi-olefin and pi-alkyne chemistry / Zeni G., Larock R. C. // *Chemical Reviews*. – 2004. – T. 104 – № 5. – C. 2285-2309.

154. Allen S. E. Aerobic copper-catalyzed organic reactions / Allen S. E., Walvoord R. R., Padilla-Salinas R., Kozlowski M. C. // *Chemical Reviews*. – 2013. – T. 113 – № 8. – C. 6234-6458.
155. Shimizu Y. Recent progress in copper-catalyzed difunctionalization of unactivated carbon-carbon multiple bonds / Shimizu Y., Kanai M. // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – T. 55 – № 28. – C. 3727-3737.
156. Liu P. Tandem Amination/Cycloisomerization of Aryl Propargylic Alcohols with 2-Aminopyridines as an Expedient Route to Imidazo[1,2-a]pyridines / Liu P., Deng C. L., Lei X. S., Lin G. Q. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – T. 2011 – № 36. – C. 7308-7316.
157. Meyet C. E. A single Cu(II) catalyst for the three-component coupling of diverse nitrogen sources with aldehydes and alkynes / Meyet C. E., Pierce C. J., Larsen C. H. // *Organic Letters*. – 2012. – T. 14 – № 4. – C. 964-967.
158. Liu Y. T. Highly controlling selectivity of copper(I)-catalyzed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) between sulfonyl azides and normal alkynes or propynoates / Liu Y. T., Wang X. Y., Xu J. M., Zhang Q., Zhao Y., Hu Y. F. // *Tetrahedron*. – 2011. – T. 67 – № 34. – C. 6294-6299.
159. Barun O. A facile access to 2-methylthio/alkoxy/amino-3-acylimidazo[1, 2-a]pyridines based on cupric chloride promoted oxidative ring closure of alpha-oxoketene N,S-, N,O-, and N,N-acetals / Barun O., Ila H., Junjappa H., Singh O. M. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2000. – T. 65 – № 5. – C. 1583-1587.
160. Wang H. Copper-catalyzed intramolecular dehydrogenative aminooxygenation: direct access to formyl-substituted aromatic N-heterocycles / Wang H., Wang Y., Liang D., Liu L., Zhang J., Zhu Q. // *Angewandte Chemie International Edition Engl.* – 2011. – T. 50 – № 25. – C. 5678-5681.
161. Kumar A. Regioselective synthesis of fused imidazo[1,2-a]pyrimidines via intramolecular C-N bond formation/6-endo-dig cycloisomerization / Kumar A., Kumar M., Maurya S., Khanna R. S. // *Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 79 – № 15. – C. 6905-6912.
162. Gupta A. Current status on development of steroids as anticancer agents / Gupta A., Kumar B. S., Negi A. S. // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2013. – T. 137. – C. 242-270.
163. Moreira V. M. Synthesis and evaluation of novel 17-indazole androstene derivatives designed as CYP17 inhibitors / Moreira V. M., Vasaitis T. S., Njar V. C., Salvador J. A. // *Steroids*. – 2007. – T. 72 – № 14. – C. 939-948.

164. Ling Y. Z. 17-Imidazolyl, pyrazolyl, and isoxazolyl androstene derivatives. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome C17,20-lyase (P450(17 alpha) / Ling Y. Z., Li J. S., Liu Y., Kato K., Klus G. T., Brodie A. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1997. – T. 40 – № 20. – C. 3297-3304.
165. Hartmann R. W. Inhibition of CYP 17, a new strategy for the treatment of prostate cancer / Hartmann R. W., Ehmer P. B., Haidar S., Hector M., Jose J., Klein C. D., Seidel S. B., Sergejew T. F., Wachall B. G., Wachter G. A., Zhuang Y. // *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*. – 2002. – T. 335 – № 4. – C. 119-128.
166. Ivanyi Z. Novel series of 17beta-pyrazolylandrosta-5,16-diene derivatives and their inhibitory effect on 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase / Ivanyi Z., Szabo N., Wolfling J., Szecsi M., Julesz J., Schneider G. // *Steroids*. – 2012. – T. 77 – № 11. – C. 1152-1159.
167. Iqbal C. M. Pregnenolone derivatives as potential anticancer agents / Iqbal C. M., Shahab A. M., Atta U. R., Yousuf S., Wu Y. C., Lin A. S., Shaheen F. // *Steroids*. – 2011. – T. 76 – № 14. – C. 1554-1559.
168. Abdelhalim M. M. Synthesis and biological evaluation of some nitrogen containing steroidal heterocycles / Abdelhalim M. M., Kamel E. M., Rabie S. T., Mohamed N. R. // *Steroids*. – 2011. – T. 76 – № 1-2. – C. 78-84.
169. Frank E. Synthesis of novel steroidal 17alpha-triazolyl derivatives via Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition, and an evaluation of their cytotoxic activity in vitro / Frank E., Molnar J., Zupko I., Kadar Z., Wolfling J. // *Steroids*. – 2011. – T. 76 – № 10-11. – C. 1141-1148.
170. Fairlamb I. J. S. Pd-catalysed cross coupling of terminal alkynes to diynes in the absence of a stoichiometric additive / Fairlamb I. J. S., Bauerlein P. S., Marrison L. R., Dickinson J. M. // *Chemical Communications*. – 2003. – № 5. – C. 632-633.
171. Pansuriya P. B. Synthesis, characterization and biological aspects of novel five-coordinated dimeric-Cu(II) systems / Pansuriya P. B., Patel M. N. // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2008. – T. 23 – № 1. – C. 108-119.
172. Anderson M. Imidazo[1,2-a]pyridines: A potent and selective class of cyclin-Dependent kinase inhibitors identified through structure-Based hybridisation / Anderson M., Beattie J. F., Breault G. A., Breed J., Byth K. F., Culshaw J. D., Ellston R. P. A., Green S., Minshull C. A., Norman R. A., Pauptit R. A., Stanway J., Thomas A. P., Jewsbury P. J. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2003. – T. 13 – № 18. – C. 3021-3026.
173. Ma Y. Design and optimization of a series of 1-sulfonylpyrazolo[4,3-b]pyridines as selective c-Met inhibitors / Ma Y., Sun G., Chen D., Peng X., Chen Y. L., Su Y., Ji Y., Liang J.,

- Wang X., Chen L., Ding J., Xiong B., Ai J., Geng M., Shen J. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – Т. 58 – № 5. – С. 2513-2529.
174. Dahan-Farkas N. 6-Substituted imidazo[1,2-a]pyridines: Synthesis and biological activity against colon cancer cell lines HT-29 and Caco-2 / Dahan-Farkas N., Langley C., Rousseau A. L., Yadav D. B., Davids H., de Koning C. B. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – Т. 46 – № 9. – С. 4573-4583.
175. Мирзаев М. Н. Биотехнологические аспекты создания неинъекционных форм противопаразитарных препаратов на основе авермектинов. Проблемы инфекционных и инвазионных болезней в животноводстве на современном этапе./ Мирзаев М. Н., Жарова Т. П., Девришов Д. А., Воронин Е.С. – 1999. – С. 272-273.
176. Cully D. F. Cloning of an Avermectin-Sensitive Glutamate-Gated Chloride Channel from *Caenorhabditis-Elegans* / Cully D. F., Vassilatis D. K., Liu K. K., Paress P. S., Vanderploeg L. H. T., Schaeffer J. M., Arena J. P. // *Nature*. – 1994. – Т. 371 – № 6499. – С. 707-711.
177. Has A. T. C. Zolpidem is a potent stoichiometry-selective modulator of alpha 1 beta 3 GABA(A) receptors: evidence of a novel benzodiazepine site in the alpha 1-alpha 1 interface / Has A. T. C., Absalom N., van Nieuwenhuijzen P. S., Clarkson A. N., Ahring P. K., Chebib M. // *Scientific Reports*. – 2016. – Т. 6 - № 28674
178. Zavarzin I. V. Synthesis and biological activity of new avermectin 5-O- and 4 "-O-acyl derivatives / Zavarzin I. V., Kuleshova E. S., Chernoburova E. I., Shchetinina M. A., Kolobov A. V., Plakhtinskii V. V., Dzhafarov M. K. // *Russian Chemical Bulletin*. – 2014. – Т. 63 – № 2. – С. 538-542.
179. Oakdale J. S. Ruthenium-Catalyzed Cycloadditions of 1-Haloalkynes with Nitrile Oxides and Organic Azides: Synthesis of 4-Haloisoxazoles and 5-Halotriazoles / Oakdale J. S., Sit R. K., Fokin V. V. // *Chemistry-A European Journal*. – 2014. – Т. 20 – № 35. – С. 11101-11110.
180. Choudhary M. I. 20-Dimethylamino-3 alpha-methylamino-5 alpha-pregnane / Choudhary M. I., Devkota K. P., Anjum S., Rahman A. A., Fun H. K., Atta-ur-Rahman. // *Acta Crystallographica Section E-Structure Reports Online*. – 2003. – Т. 59. – С. 1682-1684.
181. Guetzoyan L. Flow chemistry synthesis of zolpidem, alpidem and other GABA(A) agonists and their biological evaluation through the use of in-line frontal affinity chromatography / Guetzoyan L., Nikbin N., Baxendale I. R., Ley S. V. // *Chemical Science*. – 2013. – Т. 4 – № 2. – С. 764-769.
182. Nair D. K. Synthesis of Imidazopyridines from the Morita-Baylis-Hillman Acetates of Nitroalkenes and Convenient Access to Alpidem and Zolpidem / Nair D. K., Mobin S. M., Namboothiri I. N. N. // *Organic Letters*. – 2012. – Т. 14 – № 17. – С. 4580-4583.

183. Perez V. M. Xanthate-based microwave-assisted C-H radical functionalization of caffeine, 1,3-dimethyluracil, and imidazo[1,2-a]pyridines / Perez V. M., Fregoso-Lopez D., Miranda L. D. // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – T. 58 – № 13. – C. 1326-1329.
184. Grost C. PYRROC: the first functionalized cycloalkyne that facilitates isomer-free generation of organic molecules by SPAAC / Grost C., Berg T. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – T. 13 – № 13. – C. 3866-3870.