

Рассохина Ирина Владимировна

«Трёхкомпонентная конденсация ацетиленов с альдегидами и гетероциклическими аминами в синтезе аннелированных производных имидазола»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное учреждение науки Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

Е-mail: sci-serc@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института
zios.ru 12 октября 2017 года

Дата приема к защите 17 октября 2017 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК
vak2.ed.gov.ru 19 октября 2017 года

**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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2017

Работа выполнена в лаборатории химии стероидных соединений (№22)
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической
химии имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Заварзин Игорь Викторович

доктор химических наук,
зав. лабораторией химии стероидных
соединений №22 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Пржевальский Николай Михайлович

доктор химических наук, профессор
кафедры физической и органической
химии Российского государственного
аграрного университета – МСХА им.
М. В. Тимирязева.

Лукашев Николай Вадимович

доктор химических наук, профессор
кафедры органической химии
Химического факультета МГУ им.
М. В. Ломоносова.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Московский технологический университет»,
Институт тонких химических технологий им. М.В.
Ломоносова.

Защита диссертации состоится «20» декабря 2017 г. в 11⁰⁰ часов на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу:
119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан ____ октября 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.222.01

доктор химических наук

Дильман А. Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, таких как имидазолы, имидазолидины, пиразолы, пирролы, индолы, азаиндолы, изоиндолы, индолизины, оксазолидины, оксазолы, хинолины, дигидроизохинолины, кумарины, бензоазепины и бензодиазепины и тд. Значительным потенциалом A^3 -конденсация обладает как новая стратегия получения имидазоланнелированных гетероциклов. 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, 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 имидазо[1,2-а]пиридинов 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 tandemный 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 конденсации 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]пиридин с количественными выходами. Дополнительно был разработан Cu(I)-промотируемый вариант гетероциклизации 2-аминопиридинов с альдегидами и производными пропиоловой кислоты в имидазо[1,2-а]пиридин, 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-a]пиридиновых производных стероидов эстренового 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-a]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-a]пиридинов была продемонстрирована получением двух лекарственных препаратов имидазопиридинового ряда: золпидема (снотворное средство) и алпидема (анксиолитическое средство). Имидазо[1,2-a]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. 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 ¹³C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого

разрешения (HRMS) и ИК-спектроскопии. Используются 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.

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 схемы. Библиография насчитывает 184 ссылки.

Благодарности. Глубокую благодарность и признательность автор выражает руководителю данной диссертационной работы к.х.н. Волковой Юлие Алексеевне за совместно выполненные исследования, ценные научные замечания, предоставленные рекомендации и всестороннюю поддержку.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа посвящена разработке новых методов синтеза аннелированных производных имидазола на основе реакции A^3 -конденсации с участием гетероциклических аминов, содержащих амидиновый фрагмент, альдегидов и ацетиленов (схема 1). Приоритетные направления работы включали реализацию гетероциклизации в аэробных условиях и вовлечение в неё новых субстратов природного происхождения.

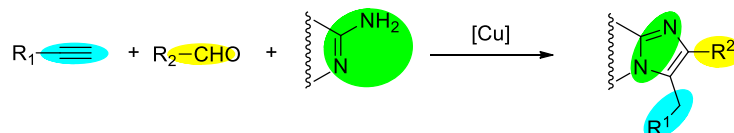
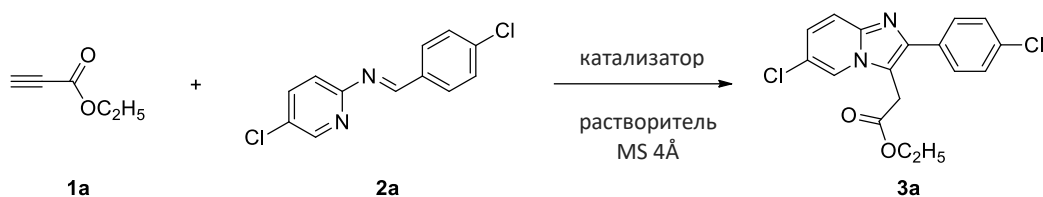


Схема 1. Синтез аннелированных производных имидазола по реакции A^3 -конденсации.

1. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов

В первой части диссертационной работы наши усилия были направлены 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. Выбор объектов исследования был продиктован их высоким терапевтическим потенциалом. Интерес представляли каталитические системы, способные обеспечивать одновременное присутствие в реакционной среде одно- и двухвалентной меди, поддерживаемое окислительно-восстановительными процессами с участием кислорода воздуха. В качестве модельной реакции была изучена гетероциклизация этилпропиолата (**1a**) с имином **2a**, полученным конденсацией 5-хлор-2-аминопиридина и 4-хлорбензальдегида (схема 2).



Варьирование параметров:

соли CuCl, CuBr, CuOTf•C₆H₆, CuSO₄•5H₂O,
Cu(OTf)₂, Cu(acac)₂, Cu(OAc)₂•H₂O)
количество соли (0.1-3.0 экв.)
время реакции (1-6 ч)
растворитель (ДХМ, ДХЭ, Н₂О, СН₃CN, толуол)
концентрация (0.1-0.5 М)

Оптимальные условия:

10 мол.% Cu(OAc)₂•H₂O, толуол,
120°C, MS 4 Å, 2 ч
Выход продукта 98%

Схема 2. Модельная реакция получения имидазо[1,2-а]пиридинов.

Варьирование параметров реакции включало: перебор каталитических систем на основе меди(I) тиофен-2-карбоксилата, CuCl, CuBr, CuOTf•C₆H₆, CuSO₄•5H₂O, Cu(OTf)₂, Cu(acac)₂ и Cu(OAc)₂•H₂O; поиск оптимальных количеств катализатора; оптимизацию

растворителя, концентрации и температурного режима. Было показано, что 10 мол.% $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в присутствии кислорода воздуха при нагревании в толуоле обеспечивает образование целевого имидазо[1,2-а]пиридина **3a** с выходом 98%.

На основании полученного результата была разработана *one-pot* методика синтеза имидазо[1,2-а]пиридинов, включающая: 1) выдерживание смеси 2-аминопиридина и бензальдегида в сухом толуоле при 120°C (температура бани) в герметично закрытом микрореакторе в присутствии свежeproкаленных молекулярных сит 4Å, 2) добавление на воздухе к образовавшемуся имину ацетилена и $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 мол.%) с дополнительным выдерживанием при 120°C в течение 2-3 часов.

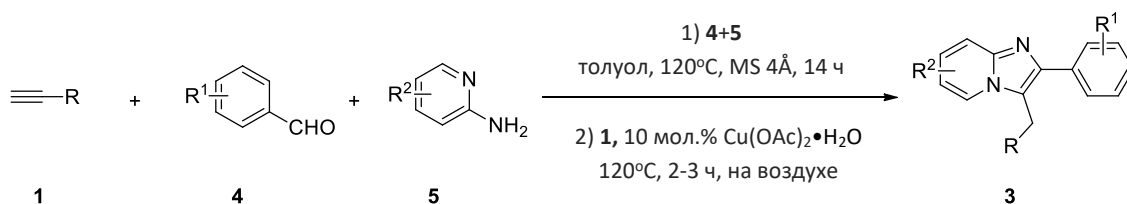


Схема 3. *One-pot* методика синтеза имидазо[1,2-а]пиридинов **3**.

Отработанные условия трёхкомпонентной гетероциклизации были распространены на серию ароматических альдегидов **4a-i**, функционализированных 2-аминопиридинов **5a-e** и ацетиленов **1a-c** (схема 4).

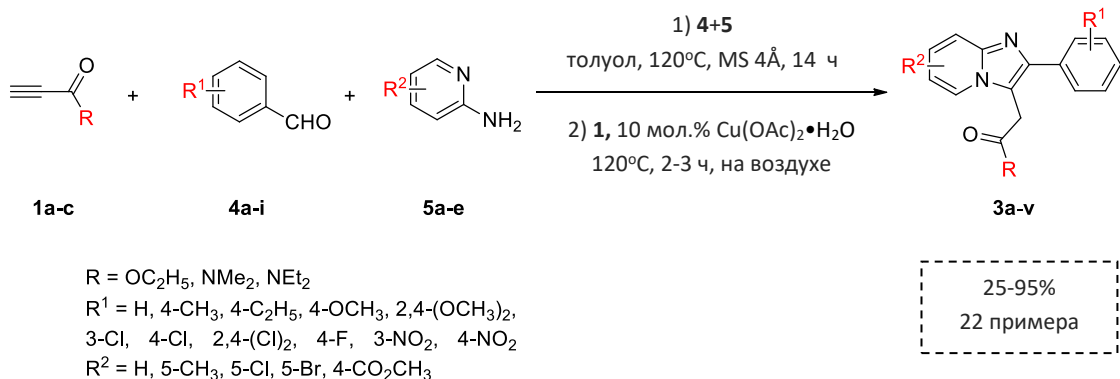


Схема 4. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов.

Варьирование альдегидной компоненты реакции заключалось во введении в реакцию с незамещенным 2-аминопиридином ароматических альдегидов, содержащих электронно-донорные и электронно-акцепторные группы. Было найдено, что наиболее эффективно изученный процесс протекает для 2-, 3,4-хлорзамещенных и 3-, 4-нитрозамещенных бензальдегидов. Соответствующие имидазо[1,2-а]пиридины с электронно-акцепторными заместителями были получены с выходами 73-83%. Продукт гетероциклизации с 4-фторбензальдегидом был получен с выходом 59%. Введение электронно-донорных метокси-групп во 2-е и 4-е положения ароматического кольца

бензальдегида приводило к снижению выхода продукта до 37%. Незамещенный бензальдегид в отработанных условиях в реакцию с образованием имидазо[1,2-а]пиридина не вступал.

Варьирование пиридиновой компоненты показало, что электронные эффекты заместителей в пиридиновом кольце не оказывают существенного влияния на протекание гетероциклизации. Конденсации 5-галоген-2-аминопиридинов с этилпропиолатом и бензальдегидами, содержащими как электронно-донорные, так и электронно-акцепторные заместители, гладко протекали с образованием имидазо[1,2-а]пиридинов с выходами 56-95%. Исключение составил 4-метилбензальдегид, который в реакциях с 5-хлор-, 5-бром- и 5-метил-2-аминопиридинами привел к соответствующим продуктам с низкими выходами (25-37%). В гетероциклизацию также гладко вступал этиловый эфир 2-аминопиридин-4-карбоновой кислоты. Его конденсацией с 4-хлор- и 4-нитробензальдегидами и этилпропиолатом были получены полифункционализированные имидазо[1,2-а]пиридины выходами 65-68%.

Варьирование ацетиленовой компоненты показало, что реакция эффективна исключительно для производных пропиоловой кислоты. 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.

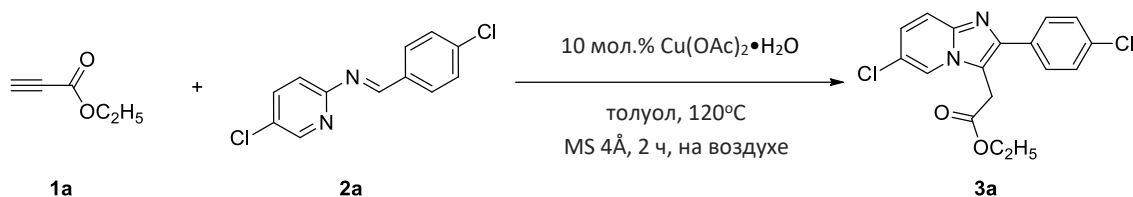
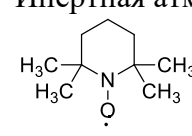
Все реакции проводили с использованием 0.3 ммоль пиридинов, однако, они легко могут быть масштабированы. Так, имидазо[1,2-а]пиридин **3a** был получен с выходом 88% (2.7 г) из 8.0 ммоль (2.0 г) имида **2a** перекристаллизацией из этанола.

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 1).

В первую очередь, было показано, что кислород воздуха имеет принципиальное значение для эффективного протекания реакции. Так, было найдено, что реакция этилпропиолата (**1a**) с имином **2a**, катализируемая Cu(OAc)₂•H₂O в инертной атмосфере аргона, при стандартных условиях за 2 ч привела к продукту **3a** с выходом лишь 51% (таблица 1, № 2), против 98% на воздухе (таблица 1, № 1). Отталкиваясь от этого факта и учитывая, что в классическом варианте A³-конденсация промотируется 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 1, № 3) или генерирование *in situ*

Cu(I) из $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ с помощью добавки 2-аминофенола (таблица 1, №4) приводило к значительному снижению выхода **3a**, на фоне образования сложной смеси побочных продуктов.

Таблица 1. Изучение аспектов $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -катализируемой A^3 -конденсации.^a

		
1a	2a	3a
№	Изменение стандартных условий	Выход 3a , % ^b
1	-	98 ^b
2	Инертная атмосфера	51
3	Инертная атмосфера, CuCl (10 мол.%)	75
4	Инертная атмосфера, 2-аминофенол (5 мол.%)	47
5	 (100 мол.%)	50

^aСтандартные условия реакции: имин **2a** (0.20 ммоль), этилпропионат **1a** (2 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10 мол.%), толуол (1 мл), в закрытом микрореакторе (V-образная виала) в атмосфере воздуха. ^bВыходы определены методом ^1H ЯМР спектроскопии с использованием внутреннего стандарта. ^cВыход определен методом колоночной хроматографии.

Кроме того, сравнение скоростей образования продукта **3a** в экспериментах 1 и 3 (мониторинг проводили методом ^1H ЯМР спектроскопии, алиquotы отбирали через каждые 10-20 мин, в качестве внутреннего стандарта использовали дибромметан) показало, что добавка CuCl уменьшает скорость реакции. Таким образом, был сделан вывод том, что образование Cu(I) не является ключевой стадией гетероциклизации.

Дополнительно было показано, что реакция не носит чисто радикальный характер. Добавление перехватчика радикалов ТЕМПО (таблица 1, №5) в эквивалентном количестве привело к снижению выхода соединения **3a** до 50%. Однако, полного нивелирования процесса достичь не удалось, так же как и выделить продукты взаимодействия перехватчика радикалов с интермедиатами.

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

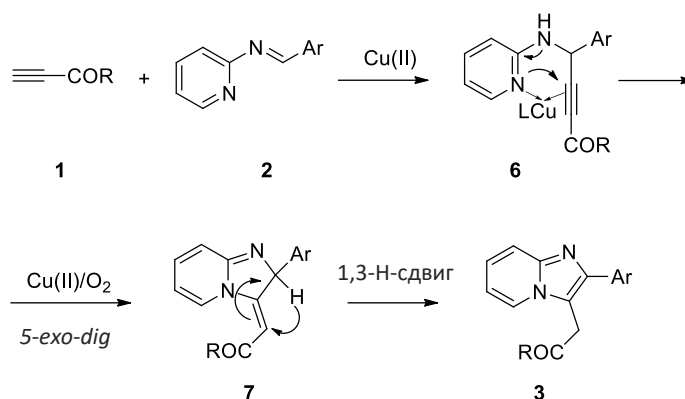


Схема 5. Предполагаемый механизм реакции.

Практическая значимость разработанного метода была продемонстрирована на примере синтеза Алпидема – анксиолитического лекарственного препарата (схема 6). Алпидем (**8a**) был получен из *N,N*-дипропиламида пропиоловой кислоты (**1b**), 4-хлорбензальдегида (**4a**) и 5-хлор-2-аминопиридина (**5a**) с выходом 91% в рамках двухстадийной *one-pot* методики. Результат для Алпидема превосходит ранее предложенные в литературе подходы по количеству стадий и выходу.

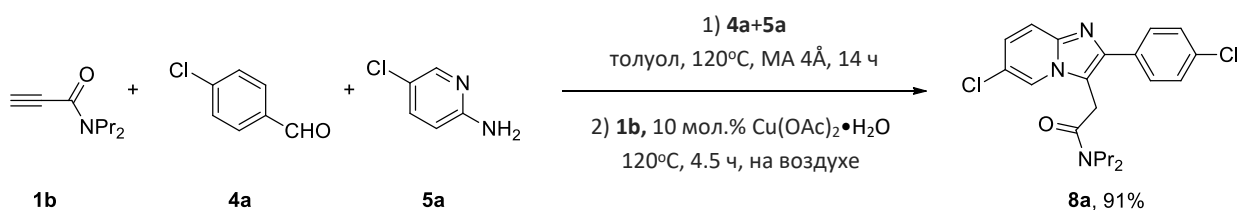


Схема 6. Синтез лекарственного средства Алпидем.

Поскольку разработанный метод оказался не эффективным в синтезе еще одного препарата имидазопиридинового ряда - снотворного средства Золпидем **8b**, был реализован альтернативный метод его получения (схема 7).

Для этого независимо от разработанных ранее условий мы провели оптимизацию условий гетероциклизации этилового эфира пропиоловой кислоты (**1a**) и имида **2b**, полученного конденсацией 4-метилбензальдегида и 5-метил-2-аминопиридина, в имидазо[1,2-а]пиридин **3b** (схема 7). Максимальный выход соединения **3b**, составивший 60%, был достигнут при проведении реакции в присутствии 3 экв. CuCl в толуоле при нагревании (схема 7).

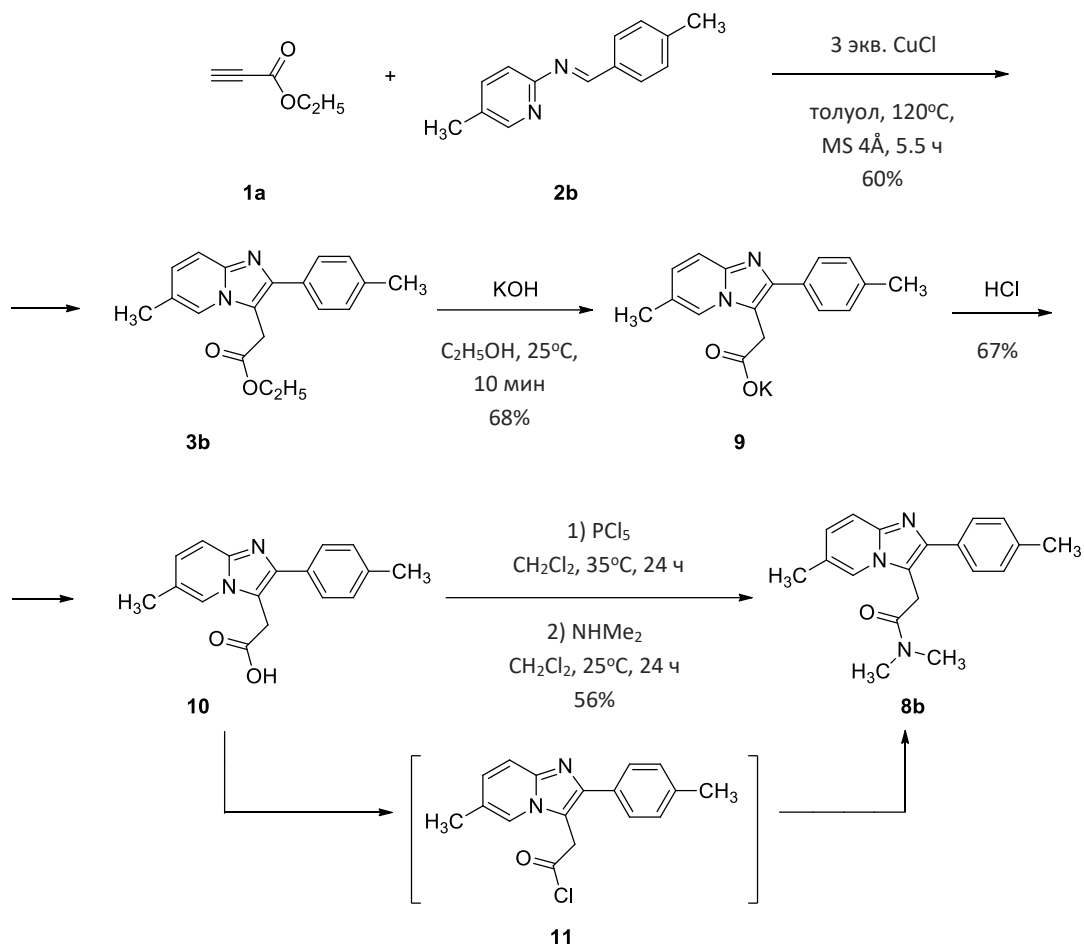


Схема 7. Синтез лекарственного средства Золпидем.

Исходя из эфира **3b** препарат Золпидем **8b** был получен в три стадии с суммарным выходом 26%. Синтез включал омыление сложноэфирной группы до калиевой соли **9** и высвобождением кислоты **10**. Финальная обработка кислоты **10** пятихлористым фосфором и *N,N*-диметиламином позволила получить Золпидем **8b** в качестве основного продукта реакции.

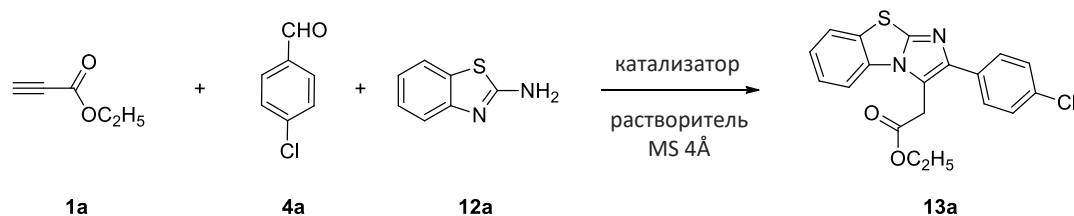
2. Синтез имидазо[2.1-*b*]тиазолов и структурно-близких соединений

На следующем этапе работы мы обратились к изучению каскадной гетероциклизации ацетиленов с альдегидами и 2-аминотиазолами как нового метода синтеза имидазо[2.1-*b*]тиазолов и родственных им серосодержащих структур.

В качестве модельной реакции была изучена трёхкомпонентная гетероциклизация этилпропиолата (**1a**) с 4-хлорбензальдегидом (**4a**) и 2-аминобензотиазолом (**12a**) (схема 8). По аналогии с разработанным в предыдущей главе *one-pot* методом, реакцию проводили последовательным: 1) кипячением смеси 2-аминобензотиазола **12a** и 4-хлорбензальдегида **4a** в сухом толуоле в присутствии активированных молекулярных сит 4Å до полной

конверсии в основание Шиффа (контроль за ходом реакции осуществлялся методом ^1H ЯМР-спектроскопии), 2) выдерживанием реакционной смеси при нагревании после добавления этилпропиолата (**1a**) и катализатора. Поиск оптимального катализатора включал перебор солей *d*-металлов, таких как $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$, CuCl , CuI , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Ni}(\text{bac})_2$, $\text{Co}(\text{OAc})_2$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, Ag_2CO_3 , $\text{Co}(\text{OAc})_2$, в инертной атмосфере и на воздухе. В качестве растворителей были изучены анизол, ДХМ, ДХЭ, $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$, CH_3CN и толуол; температурный режим менялся от 25°C до 120°C .

Было найдено, что к целевому имидазо[2,1-*b*]тиазолу **13a** приводят исключительно соли меди (I,II) (схема 8). Максимальный выход модельного имидазо[2,1-*b*]тиазола **13a** был зафиксирован при проведении реакции с каталитической парой $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ (10 мол.%) / $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 мол.%) в толуоле в инертной атмосфере при 120°C . Полная конверсия была достигнута за 2 часа.



Варьирование параметров:

катализатор [Cu(I) , Cu(II) , Ag_2CO_3 , $\text{Co}(\text{OAc})_2$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, $\text{Ni}(\text{bac})_2$]
 время реакции (1-4 ч)
 растворитель (анизол, ДХМ, ДХЭ, $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O}$, CH_3CN , толуол)
 температура ($25\text{--}100^\circ\text{C}$)

Оптимальные условия:

10/10 мол.% $\text{CuOTf}\cdot\text{C}_6\text{H}_6$ / $\text{Cu}(\text{OTf})_2$,
 толуол, 120°C , Ar, MS 4 Å, 2 ч
 Выход продукта 75%

Схема 8. Модельная реакция получения имидазо[2,1-*b*]бензотиазолов.

Структура имидазо[2,1-*b*]бензотиазола **13a** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рисунок 1).

Отработанные условия были распространены на серию альдегидов **4a-p** (схема 9), алкинов **4a,c-i** (схема 10) и S-содержащих гетероаминов с амидиновым фрагментом **12b-g** (таблица 2).

Было показано, что различные функционально-замещенные бензальдегиды **4a-p** гладко вступали в гетероциклизацию с 2-аминобензотиазолом (**12a**) и этилпропиолатом (**1a**) (схема 9). Бензальдегиды как с электронно-акцепторными заместителями (2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2,4-

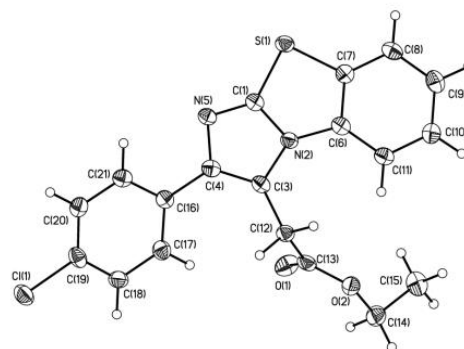


Рисунок 1. Общий вид рентгеновской структуры соединения **13a** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

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 приводили к имидазо[2,1-*b*]бензотиазолам **13a-p**. Выходы продуктов после хроматографической очистки варьировались от 33% до 75%. Примечательно, что в найденных условиях в реакцию гладко вступали 3-пиридинкарбоксальдегид и 2-тиофенкарбоксальдегид. Соответствующие полигетероциклические продукты были получены с выходами 38% и 61%, соответственно. Попытки распространить реакцию на алифатические альдегиды оказались безрезультатными.

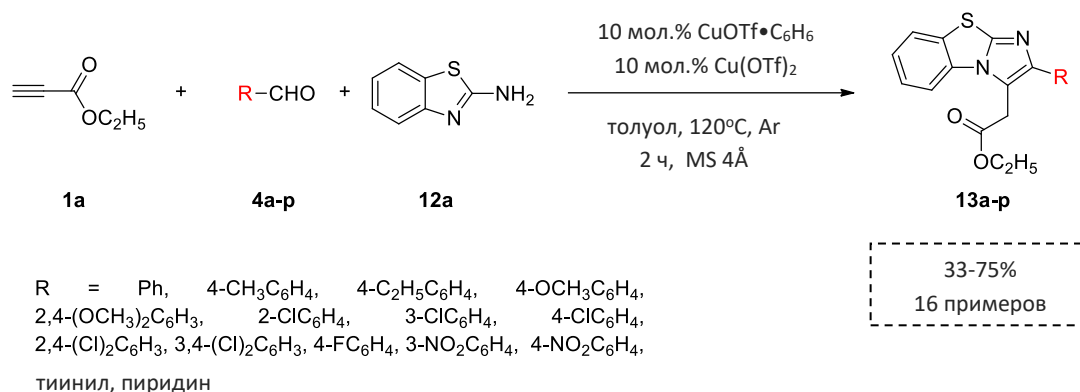


Схема 9. Варьирование альдегидной компоненты гетероциклизации.

Ряд эфиров и амидов пропиоловой кислоты успешно были вовлечены в гетероциклизацию с 2-аминобензотиазолом (**12a**) и 4-хлорбензальдегидом (**4a**) (схема 10). Метиленкарбонилзамещенные имидазо[2,1-*b*]бензотиазолы были получены с выходами 61-75%. Этинилизопропилкетон вступал в гетероциклизацию с образованием продукта с выходом 65%. Кроме того, 3-(сульфонилметил)имидазо[2,1-*b*]бензотиазолы были синтезированы из алкил- и арилзамещенных этинилсульфонов с хорошими выходами (45-53%). Алифатические и ароматические алкины в стандартных условиях в гетероциклизации оказались малоэффективными. Продукты A³-конденсации 2-аминобензотиазола (**12a**) и 4-хлорбензальдегида (**4a**) с фенилацетиленом и гексином были выделены в следовых количествах (выходы ≤ 5-7%).

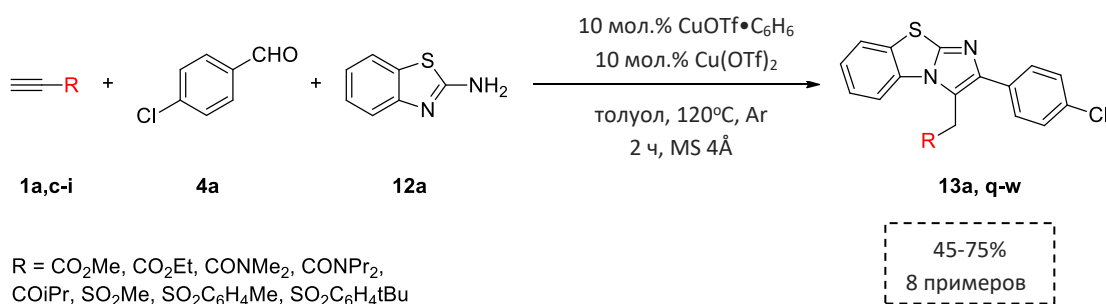
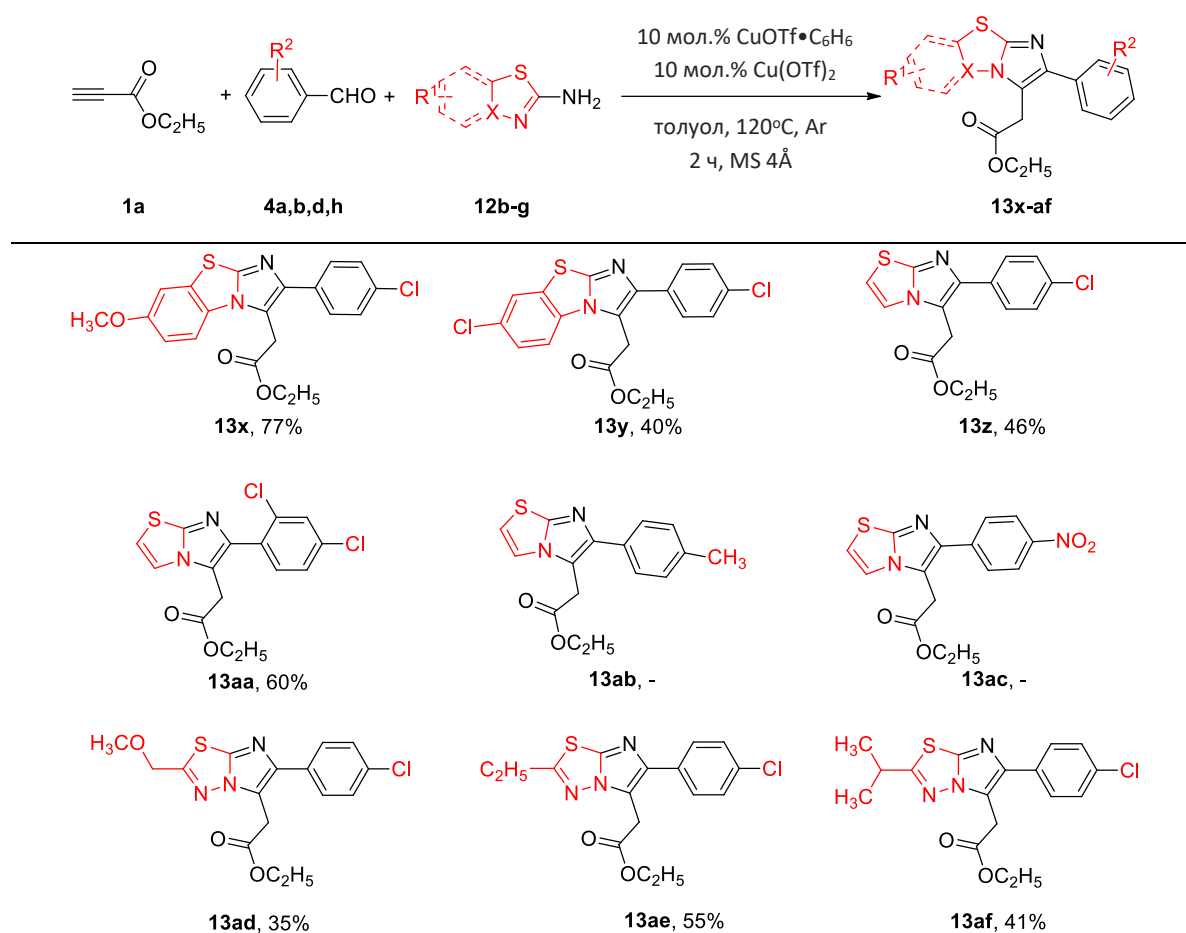


Схема 10. Варьирование ацетиленовой компоненты гетероциклизации.

С целью расширения границ применимости метода в гетероциклизацию с этилпропиолатом (**1a**) в стандартных условиях были вовлечены разнообразные гетероциклические амины, включая функционализированные 2-аминобензотиазолы, 2-аминотиазолы и 2-амино-1,3,4-тиадиазолы **12b-g** (таблица 2). Замещенные имидазо[2,1-b]бензотиазолы **13x** и **13y** были выделены с выходами 77% и 40%, соответственно. Имидазо[2,1-b]тиазолы **13z** и **13aa** были получены конденсацией 2-аминотиазола **12d** с 4-хлор- и 2,4-хлорбензальдегидами **4a,b** с выходами 46% и 60%. Однако, соединения **13ab**, **13ac** получить не удалось. Функционализированные имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолы **13ad-af** были получены из 4-хлорбензальдегида (**4a**) и этилпропиолат (**1a**) с выходами 35-77%.

Таблица 2. Варьирование гетероциклических аминов.^{a,б}



^aУсловия реакции: амин **12b-g** (0.2 ммоль), альдегид **4a,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.

Таким образом, разработанная методика позволяет получать высокофункционализированные имидазоланнелированные серосодержащие гетероциклы с выходами 35-77%.

3. Модификация природных соединений

На следующем этапе работы представляло интерес изучить возможность применения A^3 -конденсации для функционализации природных соединений. Рациональное введение имидазоланнелированных гетероциклов в физиологически-активные вещества могло стать эффективным приемом улучшения их активности и фармакокинетических свойств.

3.1. Синтез имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов и оценка их антипролиферативной активности

Гетеростероиды эстранового и андростанового рядов, содержащие *N*-гетероциклические фрагменты, связанные или аннелированные с D-кольцом стероидного каркаса, являются привилегированными структурами для разработки новых противораковых препаратов для лечения гормонально-зависимых злокачественных образований. Имидазо[1,2-а]пиридиновые производные стероидов и их противораковые свойства ранее в литературе описаны не были. В связи с чем, на следующем этапе работы стратегия A^3 -конденсации была использована нами в синтезе имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов. В качестве алкиновой компоненты гетероциклизации использовали коммерчески доступные 17α -этинилстероиды эстранового и андростанового рядов.

Оптимизация условий проводилась для модельной реакции основания Шиффа **2b**, полученного из 4-метилбензальдегида и 2-амино-5-метилпиридина, с $3,17\beta$ -диметиловым эфиром - 17α -этинилэстрадиола (**14a**) (схема 11). Была проведена оценка влияния на протекание реакции CuCl, CuI, Cu(OTf)₂, CuOTf•C₆H₆, CuSO₄•5H₂O/D-глюкоза, CuSO₄-TsOH и InBr₃/Et₃N в толуоле при нагревании до 120°C. Наиболее эффективной оказалась смешанная каталитическая система CuOTf•C₆H₆ (10 мол. %)/Cu(OTf)₂ (10 мол. %), позволившая получить стероидный имидазо[1,2-а]пиридин **15a** с выходом 68%.

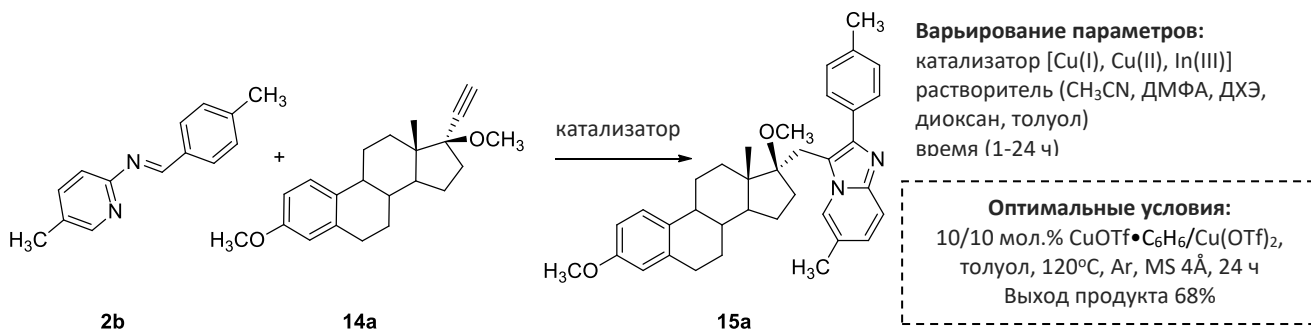


Схема 11. Модельная реакция получения стероидных имидазо[1,2-а]пиридинов.

Изучение гетероциклизации 3,17 β -диметилового эфира 17 α -этинилэстрадиола (**14a**) с имидами **2a-f**, полученными на основе замещенных 2-аминопиридинов и бензальдегидов, в отработанных условиях показало, что её результат в значительной степени зависит от электронных эффектов заместителей в пиридиновом и фенильном остатках (схема 12). Использование иминов **2a-f** с электронно-донорными группами (CH₃, C₂H₅, OCH₃) в фенильном фрагменте позволило получить стероидные имидазо[1,2-а]пиридины **15a-c** с выходами от 62 до 68%. В случае введения в гетероциклизацию 2,4-диметоксизамещенного в арильном фрагменте имида **2e** наблюдалось снижение выхода продукта до 40% (соединение **15d**). Незамещенное основание Шиффа **2f** в стандартных условиях вступало в гетероциклизацию с **14a** с образованием стероидного имидазопиридина **15e** с выходом 50%. Проведение реакции этинилстероида **14a** с ди-Cl-замещенным имином **2a** к целевому продукту **15f** не привело.

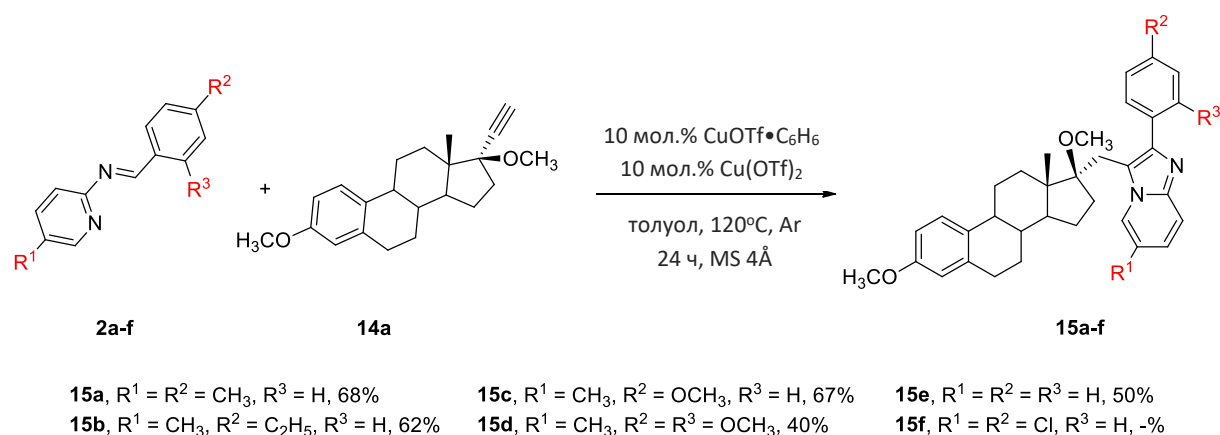


Схема 12. Синтез имидазо[1,2-а]пиридиновых производных эстранового ряда.

В стандартных условиях также был реализован синтез имидазо[1,2-а]пиридиновых производных андростанового ряда **16a,b** из 17 α -этинилтестостерона **14b**, содержащего метокси-группу в качестве защиты по 17-ОН положению, и иминов **2b,c** с электронно-донорными заместителями (схема 13). Выходы продуктов **16a,b** после хроматографической очистки составили 76% и 71%, соответственно.

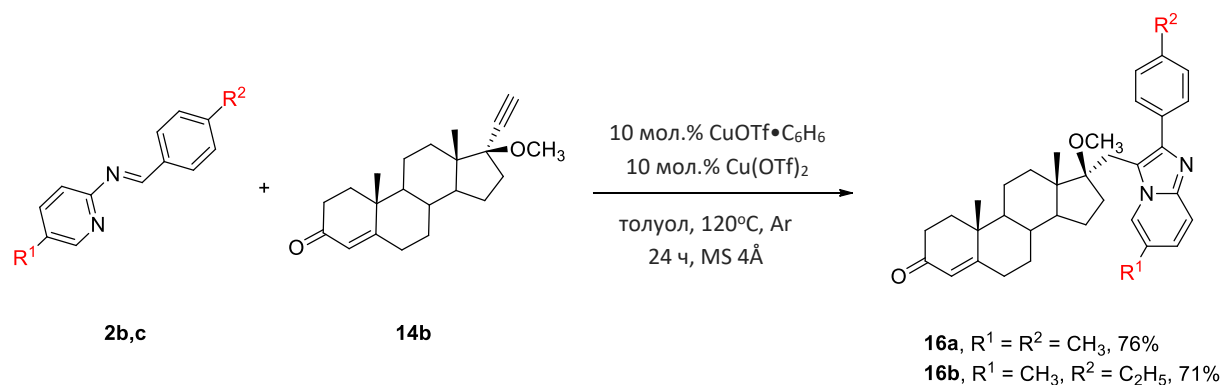
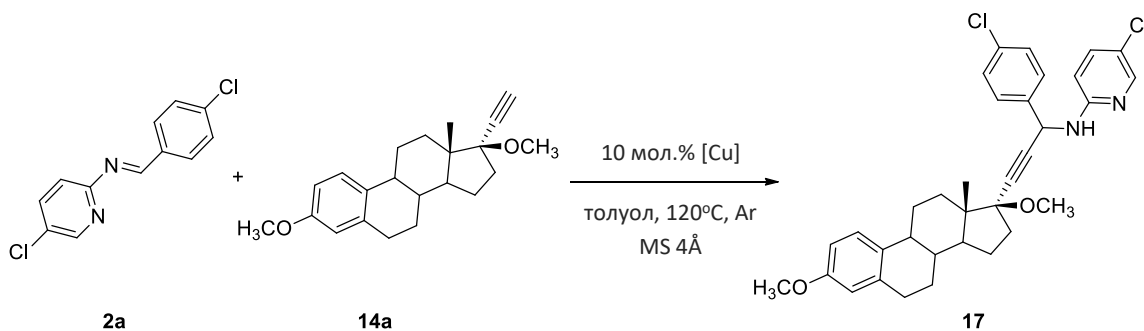


Схема 13. Синтез имидазо[1,2-а]пиридиновых производных андростанового ряда.

Изучение реакции этинилстероида **14a** с ди-Cl-замещенным имином **2a** в условиях со-катализа солями CuOTf·C₆H₆ (10 мол.%)/Cu(OTf)₂ (10 мол.%) показало, что основным продуктом реакции является пропаргиламин **17**, выделенный с выходом 25% (таблица 3). Продукт **17** получили в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1. Проведение реакции имина **2a** со стероидом **14a** в присутствии исключительно Cu(OTf)₂ (10 мол.%) позволило увеличить выход соединения **17** до 40% на фоне сокращения времени реакции с 24 ч до 4 ч. Диастереомерный избыток 68:32 и максимальный выход, составивший 60%, для соединения **17** был достигнут при катализе CuOTf·C₆H₆ (15 мол.%).

Таблица 3. Синтез пропаргиламина **17**.^{а,б}



№	Катализатор	Время реакции, ч	Выход, 17 % (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)

^аУсловия реакции: имин **2a** (1.2 экв.), алкин **14a** (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.

По аналогии стероидный пропаргиламин **18** был получен конденсацией этинилстероида **14a** с имином **2b** в присутствии 10 мол.% $\text{CuOTf} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ с выходом 35% в качестве единственного продукта (схема 14).

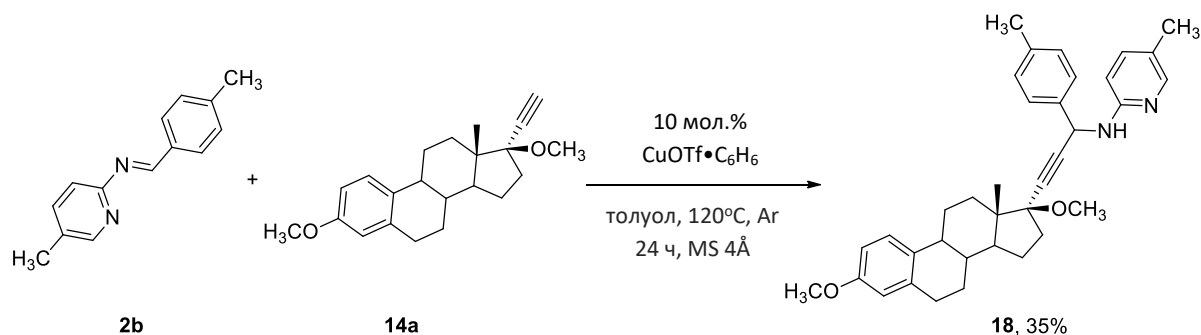


Схема 14. Синтез пропаргиламина **18**.

На примере соединения **18**, было показано, что пропаргиламины являются синтетическими предшественниками имидазо[1,2-а]пиридиновых производных стероидов. Кипячение пропаргиламина **18** в 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 привело к образованию имидазо[1,2-а]пиридина **15a** в качестве основного продукта с выходом 51% (схема 15).

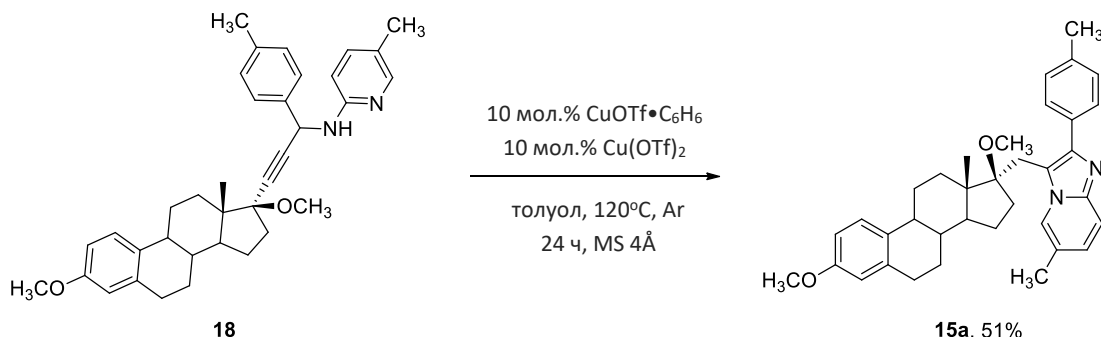


Схема 15. Циклизация пропаргиламина **18** в имидазо[1,2-а]пиридин **15a**.

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.

Ингибирующую активность соединений **15a-e** и **16a,b** оценивали по отношению к линиям клеток рака молочной железы (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} приведены в таблице 4.

Таблица 4. Оценка антипролиферативной активности соединений **15a-e** и **16a,b**.

№	Соединение	IC ₅₀ , мкМ						
		Линия клеток рака молочной железы				Линия клеток рака предстательной железы		
		MCF-7	MDA-MB231	HL-100	MDA-MB453	LNCaP-LN3	PC-3	DU145
1	15a	8.7	19.7	14.2	22.7	22.0	17.2	HA*
2	15b	6.4	17.2	7.1	13.0	18.3	12.4	24.1
3	15c	6.3	19.9	11.9	16.7	23.2	13.0	HA*
4	15d	8.7	HA*	17.2	21.3	HA*	HA*	HA*
5	15e	4.8	HA*	10.2	19.5	HA*	13.5	HA*
6	16a	3.2	11.8	5.7	11.9	19.1	11.0	21.4
7	16b	3.9	12.2	5.6	12.6	8.3	11.7	19.2

*HA – не активен при концентрациях ниже 25 мкМ.

Все тестируемые соединения проявили токсичность по отношению к гормонально-зависимой (ER α -положительной) линии клеток MCF-7 с IC₅₀ ниже 10 мкМ. Стероидный имидазо[1,2-а]пиридин **16a** был самым активным в серии и обладал IC₅₀ = 3.2 мкМ (таблица 15, №6). Высокая ингибирующая активность была также обнаружена для андростен-имидазо[1,2-а]пиридина **16b** (таблица 4, №7), для которого IC₅₀ составила 3.9 мкМ.

Гормонально-независимые (ER α -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. Значения IC₅₀ варьировались в диапазоне 5.6-22.7 мкМ.

Соединения **15a-c** и **16a,b** продемонстрировали умеренную цитотоксическую активность (IC₅₀ = 8.3-23.2 мкМ) по отношению к гормонально-зависимой линии раковых клеток предстательной железы LNCaP-LN3. При этом максимальный цитотоксический эффект был зафиксирован для андростанового производного **16b** (значение IC₅₀ составило 8.3 мкМ). Соединения эстренового ряда **15d** и **15e** цитотоксической активностью в отношении линии LNCaP-LN3 не обладали (таблица 4, №4,5).

Стероидные имидазопиридины **15a-c,e** и **16a,b** ингибировали рост гормонально-независимой линии раковых клеток предстательной железы PC-3 с IC₅₀ в диапазоне 11.0-17.2 мкМ. Соединение **15d**, которое не проявляло цитотоксичности к клеткам LNCaP-LN3, также было неактивным в отношении AR-отрицательных клеток PC-3. Среди других субстратов, неактивных к клеткам LNCaP-LN3, соединение **15e** 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 **15b** и **16a,b** проявили слабую токсичность при значениях IC_{50} около 20 мкМ. Соединения **15a,c-e** цитотоксичностью не обладали.

Таким образом, гормонально-зависимые линии рака молочной железы и рака предстательной железы обладали 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 субмикромольном уровне.

3.2. 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 2). Синтетические производные Авермектина В₁ обладают выраженной противонематодной активностью, сниженной токсичностью для теплокровных животных и отсутствием резистентности у большинства паразитов, против которых направлено их действие. Наименее изученным классом синтетических авермектинов в силу их 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.

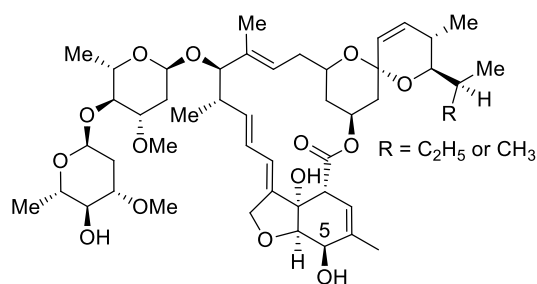


Рисунок 2. Авермектин В₁.

Мы предположили, что в случае объединения имидазопиридинового и авермектинового фармакофоров в единую молекулу через 5-ОН положение последнего с использованием линкера варьированной длины и жесткости можно было бы получить новые высокоэффективные противонематодные препараты.

В качестве исходных соединений были выбраны имидазо[1,2-а]пиридин **3b** и производные авермектинов **19a-c**, модифицированные кислотными остатками по 5-ОН-положению. Нарботка имидазо[1,2-а]пиридина **3b** в граммовых количествах была проведена по ранее разработанному методу (раздел 1). Синтез соединений **19a-c** был реализован по известному литературному методу из Авермектина В₁ и Ивермектина карбоксилированием 5-ОН группы ангидридами кислот.

В качестве основы для создания линкеров были выбраны легко функционализируемые диаминоалканы **20a,b** (схема 16). В мягких условиях из диаминоалканов **20a,b** хемоселективно были получены моно-Вос защищенные амины **21a,b**.

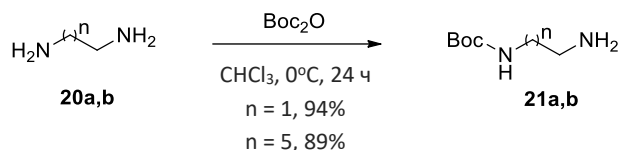


Схема 16. Синтез аминов **21a,b**.

Параллельно было проведено омыление в основных условиях эфира **3b** до кислоты **10** (схема 17). Реакция конденсации кислоты **10** с аминами **21a,b** в условиях активации *in situ* кислотного остатка *N*-гидроксисукцинимидом позволила получить амиды **22a,b** с высокими выходами. Снятие защитной Вос-группы в присутствии трифторуксусной кислоты привело к промежуточным аминам **23a,b** с хорошими выходами.

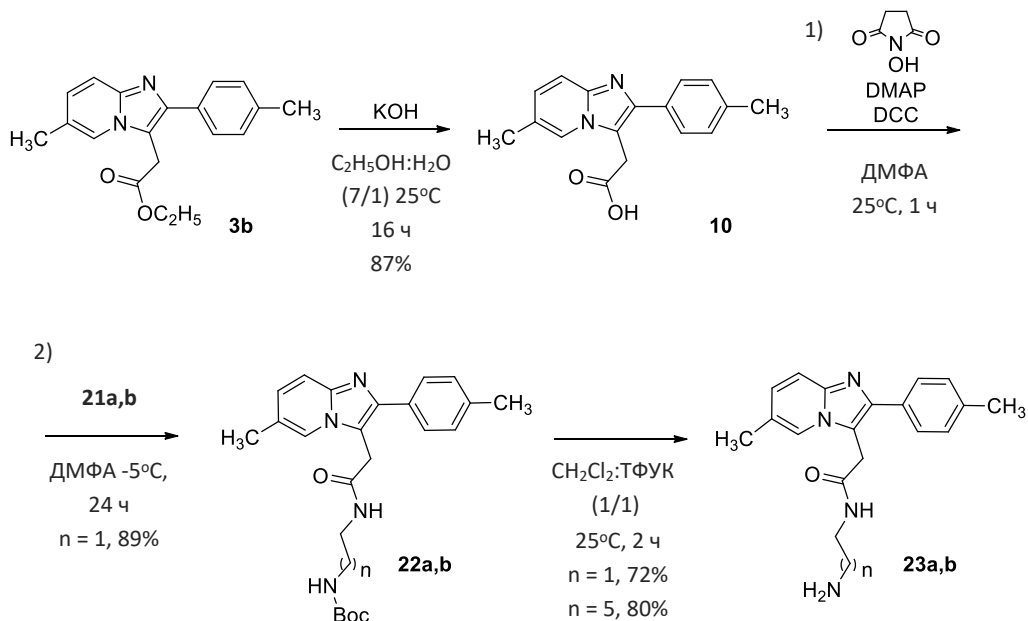


Схема 17. Синтез имидазо[1,2-а]пиридинов **23a,b**.

Последовательная обработка гемисукцинатов Авермектина В₁, Ивермектина и малоната Ивермектина **19a-c** *N*-гидроксисукцинимидом и аминами **23a,b** в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина в ДМФА на холоду позволила впервые получить гибридные соединения на основе авермектинов и имидазо[1,2-а]пиридинов **24a-d** с выходами от 40% до 78% (схема 18).

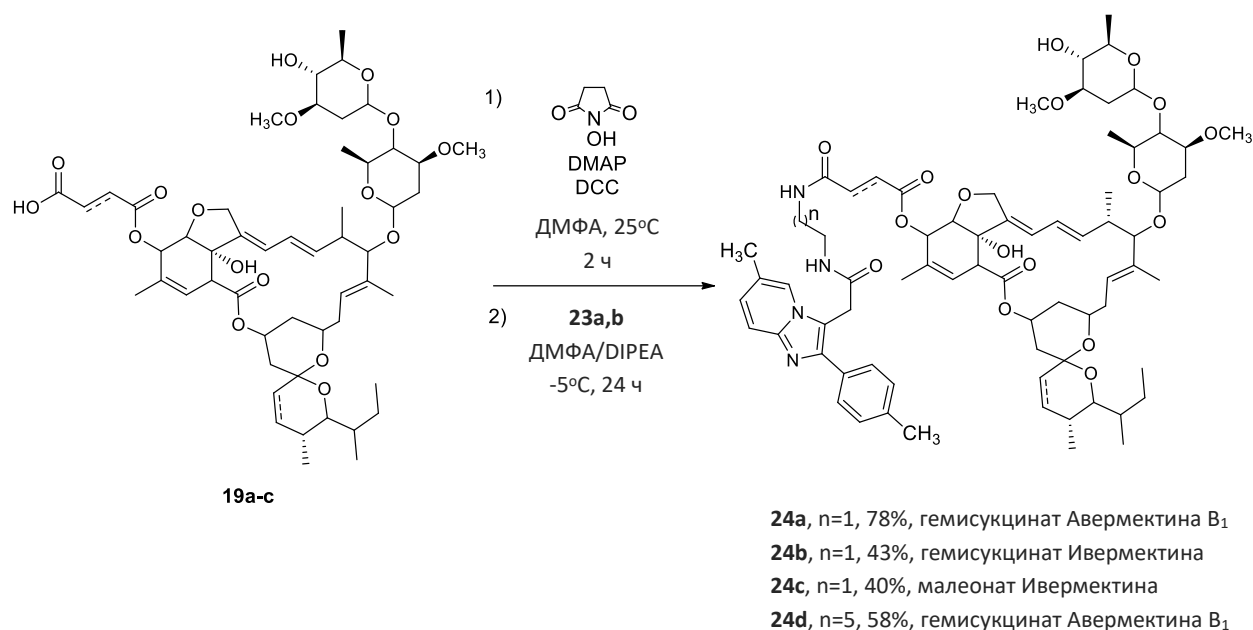


Схема 18. Синтез имидазо[1,2-а]пиридиновых производных авермектинов.

На базе НИЛ Бионаноиммунологии МГАВМиБ под руководством д.х.н., профессора М.Н. Мирзаева была проведена оценка противонематодной активности имидазо[1,2-а]пиридиновых производных авермектинов **24a-d**. 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 (абамектин) и клозантел. Показано, что экспериментальные образцы веществ **24a-d** по сравнению с известными средствами эффективнее действуют в концентрациях 2.5 мкг/мл при 30 минутной экспозиции. Примечательно, Авермектин В₁ поражает 80-100% олигохет при концентрации 25 мкг/мл при экспозиции в течение 180 минут, тогда как при использовании **24a-d** для достижения такого же эффекта достаточно 30 минутного воздействия. В связи с чем, полученные имидазо[1,2-а]пиридиновые производные авермектинов могут рассматриваться как перспективные соединения для создания на их основе антипаразитарных препаратов нового поколения.

В результате проведенного исследования показана эффективность стратегии А³-конденсации в синтезе аннелированных производных имидазола. Разработаны новые методы синтеза имидазо[1,2-а]пиридинов и имидазо[2,1-б]тиазолов, основанные на трёхкомпонентной медь(I,II)-катализируемой конденсации гетероциклических аминов с альдегидами и ацетиленами. Показана принципиальная возможность использования А³-конденсации в синтезе физиологически активных соединений.

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. Продemonстрирована их высокая антипролиферативная активность 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.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. Rassokhina I. V. Copper(II)-Mediated Aerobic Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines via Cascade Aminomethylation/Cycloisomerization of Alkynes / **Rassokhina I. V.**, Shirinian V. Z., Zavarzin I. V., Gevorgyan V., Volkova Y. A. // *J. Org. Chem.* – **2015** – Т. 80 – № 21 – С. 11212–11218.

2. Rassokhina I. V. Synthesis and *in vitro* anticancer evaluation of steroidal imidazo[1,2-a]pyridines / **Rassokhina I. V.**, Volkova Y. A., Kozlov A. S., Scherbakov A. M., Andreeva O. E., Shirinian V. Z., Zavarzin I. V. // *Steroids* – **2016** – Т. 113 – С. 29-37.

3. Rassokhina I. V. Synthesis of Imidazo[2,1-b]thiazoles via Copper-Catalyzed A3-Coupling in Batch and Continuous Flow / **Rassokhina I. V.**, Tikhonova T. A., Kobylskoy S. G., Babkin I. Y., Shirinian V. Z., Gevorgyan V., Zavarzin I. V., Volkova Y. A. // *J. Org. Chem.* – **2017** – Т. 82. – № 18 – С. 9682–9692.

Другие работы:

4. Рассохина И. В. Трёхкомпонентная каскадная гетероциклизация аминов и альдегидов с алкинами в синтезе имидазо[1.2]пиридиновых препаратов и их тиа-изостерных аналогов / **Рассохина И. В.**, Козлов А. С., Волкова Ю. А. // *XXII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых, «Ломоносов 2015»*, Россия, Москва, – **2015** – С. 104.

5. Rassokhina I. V. A sole copper(ii) catalyst for the threecomponent coupling reactions toward imidazo[1,2- α]pyridines: one-pot synthesis of alpidem / **Rassokhina I. V.**, Volkova Y. A., Shirinian V. Z., Zavarzin I. V. // *ICHAC-XI, International Conference on Heteroatom Chemistry*, France, Caen – **2015** – P. 5.

6. Рассохина И. В. Медь(II)-катализируемая каскадная реакция аминометилирования/циклоизомеризации ацетиленов в синтезе имидазо[1.2- α]пиридинов **Рассохина И. В.**, Козлов А. С., Волкова Ю. А., Ширинян В. З., Заварзин И. В. // *IV Всероссийская конференция по органической химии*, Россия, Москва – **2015** – С. 230.

7. Рассохина И. В. Синтез имидазо[1,2- α]пиридиновых производных стероидов / **Рассохина И. В.**, Козлов А. С., Волкова Ю. А., Ширинян В. З., Заварзин И. В. // *II Зимняя конференция молодых ученых по органической химии, «WSOC 2016»*, Россия, Красновидово – **2016** – С. 202.

8. Рассохина И. В. Разработка тиа-изостерных аналогов имидазо[1.2- α]пиридиновых препаратов / **Рассохина И. В.**, Тихонова Т. А., Федосов М. А., Волкова Ю. А. // *VIII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых, «Ломоносов 2016»*, Россия, Москва – **2016** – С. 128.

9. Рассохина И. В. Трехкомпонентная медь-катализируемая гетероциклизация альдегидов и аминов с алкинами в синтезе физиологически активных соединений / **Рассохина И. В.**, Тихонова Т. А., Козлов А. С., Волкова Ю. А., Заварзин И. В. // *I-ая Всероссийская молодёжная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования»*, Россия, Москва – **2016** – С. 68.

10. Volkova Y. A. Development of thia-isosteric analogs of imidazo[1.2-a]pyridine drugs / Volkova Y. A., **Rassokhina I. V.**, Tikhonova T. A., Fedosov M. A., Zavarzin I.V. // *27th International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur «From fundamental research to application»*, Jena – **2016** – С. 140.

11. Рассохина И. В. Имидазо[2.1-b]бензотиазолы – новый класс модуляторов ГАМКА рецепторов: молекулярный дизайн, синтез и активность / **Рассохина И. В.**, Тихонова Т. А., Цветков В. Б., Кондрахин Е. А., Волкова Ю. А., Заварзин И. В. // *Ежегодная конференция-конкурс научно-исследовательских работ молодых ученых и специалистов, «Элементоорганические соединения, полимеры, органическая химия, теоретическая и физико-химические методы исследования строения веществ»*, Россия, Москва – **2016** – С. 57-58.

12. Козлов А. С. Синтез и исследование антипролиферативной активности имидазо[1,2- α]пиридиновых производных стероидов / Козлов А. С., **Рассохина И. В.**, Андреева О. Е., Щербаков А. М., Волкова Ю. А. // *II Всероссийская конференция по молекулярной онкологии «Успехи молекулярной онкологии»*, Россия, Москва – **2016** – С. 76-77.

13. Рассохина И. В. Разработка нового метода синтеза имидазотиазолов: сопоставление параметров процесса в микрореакторе и в проточном реакторе непрерывного действия / **Рассохина И. В.**, Тихонова Т. А., Бабкин И. Ю., Волкова Ю. А., Заварзин И. В. // *III Зимняя конференция молодых ученых по органической химии «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней»*, Россия, Красновидово – **2017** – С. 218.