

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. Ломоносова



На правах рукописи

Кутовая Ирина Валериевна

**НОВЫЕ РЕАКЦИИ ИМИНОВ И ИМИНИЕВЫХ СОЛЕЙ С
С-НУКЛЕОФИЛАМИ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва

2019

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель:

Ненайденко Валентин Георгиевич

доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Воскресенский Леонид Геннадьевич

доктор химических наук, профессор РАН,

декан факультета Физико-математических

и естественных наук, заведующий

кафедрой органической химии ФГАОУ ВО

«Российский университет дружбы

народов»

Красавин Михаил Юрьевич

доктор химических наук, заведующий

лабораторией новых синтетических

методов и химической фармакологии,

профессор кафедры органической химии

СПбГУ

Сухоруков Алексей Юрьевич

доктор химических наук ведущий научный

сотрудник лаборатории функциональных

органических соединений ФГБУН

«Институт органической химии им.

Н.Д. Зелинского»

Защита диссертации состоится «18» декабря 2019 г. в 11:00 часов на заседании Диссертационного совета МГУ.02.01 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, Химический факультет, в аудитории 446.

e-mail: tvn@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»:

<https://istina.msu.ru/dissertations/249746776/>

Автореферат разослан __ ноября 2019 года

Учёный секретарь

диссертационного совета,

доктор химических наук, профессор Т.В. Магдесиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и цели работы. В современной органической химии поиск новых синтетических подходов для построения углерод-углеродных связей, несомненно, остается актуальным. Практическая важность химического превращения определяется количеством образовавшихся новых связей за одну стадию, а также затратами различных времени, труда, реагентов, растворителей и т.д. и объемом побочных продуктов. Многокомпонентные реакции (МКР) являются очень эффективным инструментом в органической химии и позволяют получать продукты со сложной структурой. Целью этой работы был синтез аминоксодержащих бистетразолов при помощи псевдосеми- и псевдошестикомпонентных реакций азидо-Уги с участием иминиевых солей и циклических иминов. Такие бистетразольные соединения представляют интерес для медицинской и координационной химии.

С другой стороны активно развивается химия фторорганических соединений. Особенно велико значение фторсодержащих соединений в создании новых лекарств – около 25% всех медикаментов содержат в своей структуре фтор. Однако прямое фторирование зачастую не представляется возможным. Реакция аза-Анри с фторсодержащими субстратами является удобным методом построения С-С связи и позволяет одновременно ввести фторсодержащий заместитель, амино- и нитрогруппу в целевую молекулу. Поэтому следующей целью работы является изучение реакции аза-Анри с фторированными кетиминами, а также исследование синтетического потенциала полученных нитроаминов.

Циклические пептиды и пептидомиметики находят широкое применение в создании пептидных препаратов, поскольку такие соединения обладают повышенной метаболической стабильностью. Следующей целью этой работы стало изучение сочетания МКР и медь-катализируемого ацетилен-азидного циклоприсоединения (CuAAC) для синтеза макроциклических пептидомиметиков и их аналогов, содержащих сложноэфирную группу, так называемых депсипептидов. Реакции Уги и Пассерини были использованы для синтеза бифункциональных линейных прекурсоров, которые в процессе CuAAC превращаются в соответствующие макроциклические продукты.

Научная новизна. Впервые подробно изучены псевдосеми- и шестикомпонентные реакции азидо-Уги. На их основе разработан эффективный метод синтеза бистетразолов, содержащих в своей структуре фрагмент линейного или циклического амина. Показано, что полученные *N*-бензилбистетразолы могут быть легко превращены в соответствующие *NH*-бистетразолы. Разработан новый эффективный подход к синтезу фторированных нитроаминов при помощи реакции аза-Анри. Показано, что полученные нитроамины обладают большим синтетическим потенциалом и могут быть использованы для синтеза различных классов органических соединений, таких как диамины, аминоксисмы, аминокетоны и аминокислоты. Выявлены особенности подходов Уги-«click» и Пассерини-«click» к синтезу псевдопептидных и депсипептидных макроциклов. Изучено влияние исходных реагентов в реакциях Уги и Пассерини на направление макроциклизации.

Теоретическая и практическая значимость работы. Описанные в работе МКР представляют интерес, как с фундаментальной, так и с практической точки зрения. Они

были успешно применены для синтеза сложных полифункциональных соединений и существенно упрощают процесс получения бистетразолов. Как известно, фторсодержащие соединения обладают повышенной метаболической стабильностью по сравнению с нефторированными аналогами. Предложенные в работе методы позволяют эффективно получать разнообразные перфторалкилзамещенные нитроамины, которые могут быть легко превращены в диамины, аминоксиды и аминокислоты, активно используемые в качестве строительных блоков для синтеза лекарств. Изученные в работе МКР-«click» подходы для синтеза макроциклических депсипептидов и псевдопептидов лишены многих недостатков классических методов получения циклических пептидомиметиков и значительно упрощают их синтез. Получение новых производных бистетразолов и макроциклических депсипептидов и пептидомиметиков представляет большой интерес для медицинской химии.

Положения, выносимые на защиту:

- Синтез аминоксодержащих производных бистетразолов при помощи псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги с аминами.
- Синтез бистетразольных производных пяти-, шести- и семичленных циклических аминов при помощи нового псевдошестикомпонентного варианта реакции азидо-Уги с циклическими кетиминами.
- Реакция аза-Анри нитроалканов с α -перфторалкилзамещенными кетиминами. Получение фторированных диаминов, аминоксидов, аминокетонов и аминокислот из фторсодержащих нитроаминов – продуктов реакции аза-Анри.
- Синтез макроциклических пептидомиметиков и депсипептидов, в том числе содержащих фрагмент пролина или пипеколиновой кислоты, на основе реакций Уги и Пассерини.
- Получение ацетилен- и азидсодержащих пептидомиметиков и депсипептидов на основе медь катализируемой «click»-макроциклизации. Выявление влияния структуры линейного предшественника на ход макроциклизации.

Личный вклад автора. Автор выполнил все приведенные в работе эксперименты, обработал полученные результаты, подготовил обзор литературных данных и принял непосредственное участие в интерпретации и обобщении полученных экспериментальных данных, а также в подготовке статей и тезисов для публикаций.

Апробация работы. Основные результаты исследования были опубликованы и представлены на российских и международных научных конференциях.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 8 статей в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе данных (Web of Science, Scopus, RSCI) и рекомендованных диссертационным советом МГУ по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Объём и структура работы. Диссертационная работа изложена на 238 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальную часть и выводы. Иллюстративный материал содержит 273 схемы, 13 таблиц и 2 рисунка. Список цитируемой литературы состоит из 317 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Псевдосемикомпонентная реакция азидо-Уги

МКР являются удобным инструментом в органической химии и при планировании синтеза они более предпочтительны, чем традиционные многостадийные синтезы. В настоящее время МКР успешно применяются для синтеза сложных лекарств и природных веществ. Реакция азидо-Уги является удобным методом построения тетразольного кольца и активно используется в синтезе биоактивных соединений. Эта часть работы посвящена исследованию псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги с первичными аминами. Такой метод позволяет вводить в молекулу два тетразольных фрагмента в одну стадию.

Предполагаемый механизм включает две последовательные четырехкомпонентные реакции азидо-Уги (Схема 1). Важным фактором, определяющим ход реакции, является нуклеофильность амина. После первой стадии наблюдается существенное повышение стерической напряженности у атома азота в интермедиате **II**, в отдельных случаях это может привести к остановке реакции на этой стадии. Основным побочный продукт реакции - тетразол **I**, образующийся при присоединении азид-иона к изоцианиду.

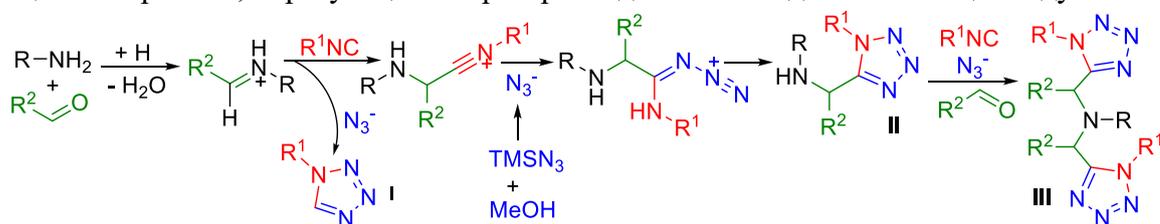


Схема 1. Предполагаемый механизм псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги.

Подбор оптимальных условий был проведен на модельной реакции между циклопропиламином, формальдегидом, BnNC и TMSN₃ (соотношение 1:2:2:2). При варьировании растворителя и температуры было установлено, что наилучшего выхода **2a** (76%) удастся достичь в метаноле при комнатной температуре. Такой результат можно считать отличным, учитывая, что в ходе реакции образуется восемь новых связей.

Затем было изучено влияние каждого компонента на протекание процесса. При исследовании влияния аминной компоненты мы нашли, что реакция с менее стерически нагруженными аминами приводит к образованию бистетразолов **2a-e** (выходы до 78%), однако *tert*-бутиламин дает смесь монотетразола и бистетразола **2f** в соотношении 1:1. Подбор условий показал, что образование побочного продукта **I** стимулируется протонированием изоцианида, поэтому мы понизили кислотность системы добавив к реакционной смеси триэтиламин для подавления этого процесса, таким образом удалось выделить целевой бистетразол **2f** с выходом 63%. Протекание реакции с анилинами контролируется их стерическими и электронными свойствами. В случае объемных и сильноакцепторных анилинов основными продуктами были монотетразолы **3a-d**.

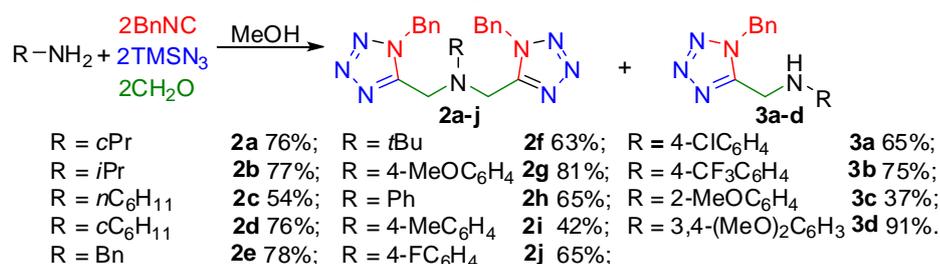


Схема 2. Варьирование амина в псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги.

При изучении влияния изоцианидной компоненты было установлено, что разнообразные изоцианиды вступают в реакцию одинаково хорошо, и желаемые бистетразолы **2a**, **2k-n** были получены с выходами до 76% (Схема 3).

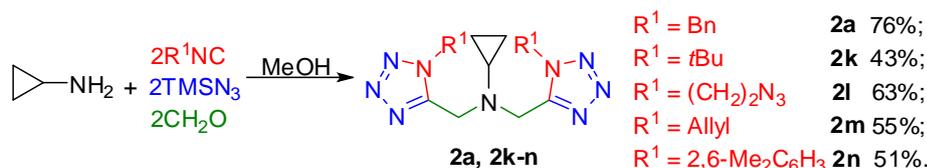


Схема 3. Варьирование изонитрила в псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги.

При исследовании влияния карбонильной компоненты продукты **2a**, **2o** и **2p**, были выделены с выходами до 91% (Схема 4). Использование в качестве карбонильной компоненты ацетона и *para*-хлорбензальдегида приводит к образованию монотетразолов **3e-g** с выходами до 91%.

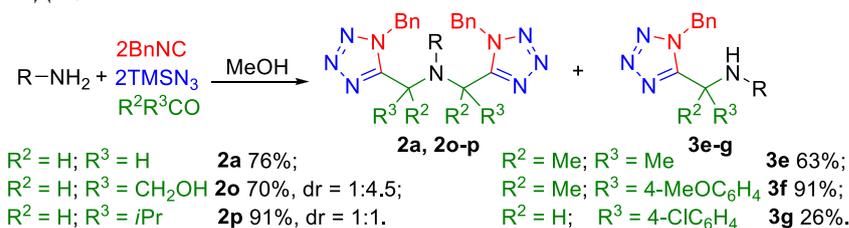


Схема 4. Варьирование карбонильной компоненты.

Для получения несимметричных бистетразолов были произведены попытки ввести в реакцию по одному эквиваленту двух разных карбонильных соединений, однако это привело к образованию сложной смеси продуктов. Альтернативный подход, основанный на псевдощестькомпонентной реакции азидо-Уги с альдимидами, позволил получить желаемые соединения **2p**, **2q-v** с выходами до 81% (Схема 5).

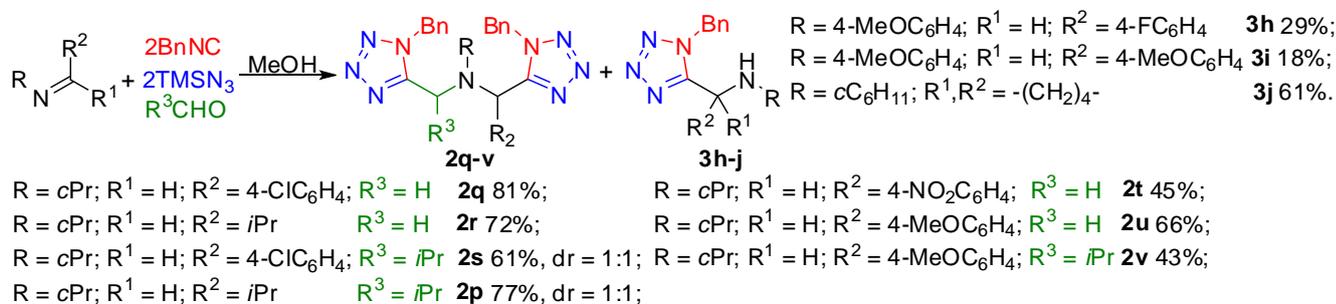


Схема 5. Синтез несимметричных бистетразолов.

N-Бензилиденанилины, а также кетимин давали сложную смесь продуктов, при этом основными продуктами были монотетразолы **3h-3j** (выходы 18-61%). Помимо этого, наблюдалось переаминирование имина с более электрофильным формальдегидом, таким образом, одним из побочных продуктов были бистетразолы **2a**, **2d** и **2g** (Схема 6).

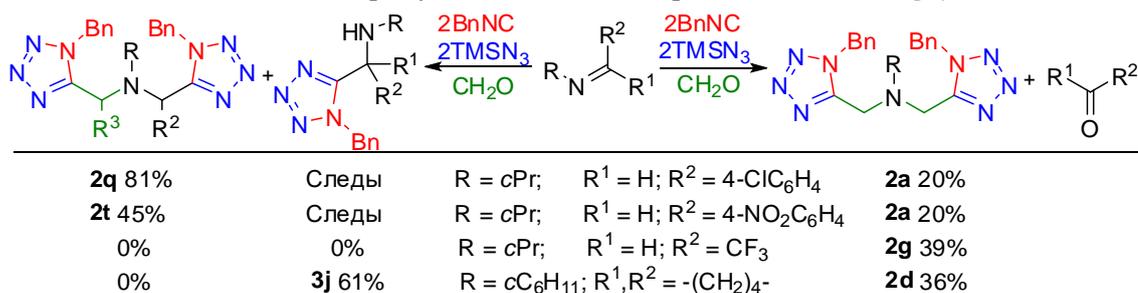


Схема 6. Переаминирование как побочный процесс.

Для получения *NH*-тетразолов было проведено удаление бензильной группы *N*-бензилбистетразолов (Схема 7). Реакция в метаноле с добавлением 10% палладия на угле, при давлении водорода 30 атм. для **4a** и 1 атм. для **4b-c**, в присутствии HCl приводит к образованию целевых *NH*-тетразолов **4a-c** с количественными выходами.

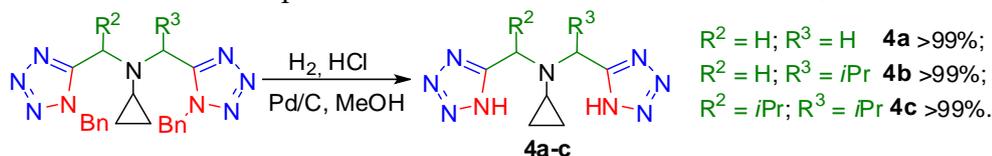


Схема 7. Синтез *NH*-бистетразолов **4a-c**.

Таким образом, псевдосемикомпонентная реакция азидо-Уги открывает возможность получения широкого ряда бистетразольных структур. Показано, что структура исходных аминов и карбонильных соединений определяет ход реакции, при этом природа изоцианида не влияет на процесс. Несимметричные бистетразолы, содержащие различные заместители, могут быть синтезированы при помощи псевдошестикомпонентной реакции азидо-Уги с альдимидами. Дебензилирование *N*-бензилзамещенных бистетразолов открывает путь к получению *NH*-бистетразолов.

Псевдошестикомпонентная реакция азидо-Уги.

Продолжая предыдущее исследование, мы изучили псевдошестикомпонентную реакцию азидо-Уги с циклическими имидами, которые являются более сложными субстратами, т.к. их реакционная способность ниже, чем у использованных ранее аминов и альдиминов. При изучении модельной реакции азидо-Уги между 2-этилпирролином **5a**, формальдегидом, BnNC и TMSN_3 (соотношение 1:1:2:2) было найдено, что наилучшего выхода **6a** (56%) удастся достичь в метаноле при комнатной температуре. Для подавления образования *N*-бензилтетразола **I** в реакционную смесь добавляли триэтиламин. Было показано, что алкил-замещенные пирролины **5a-f** дают бистетразолы **6a-d** с выходами до 56% (Схема 8). Реакция с шести- и семичленными α -замещенными циклическими кетимидами **5g-m** протекает аналогичным образом и дает желаемые бистетразолы **6e-l** с выходами до 75%. Как ожидалось, реакция с кетимидами, обладающими объемными и сильноакцепторными заместителями в α -положении (1-адамантил, *трет*-бутил, циклогексил, CF_3), приводит к образованию монотетразолов **7a-e** (выходы 40%-50%).

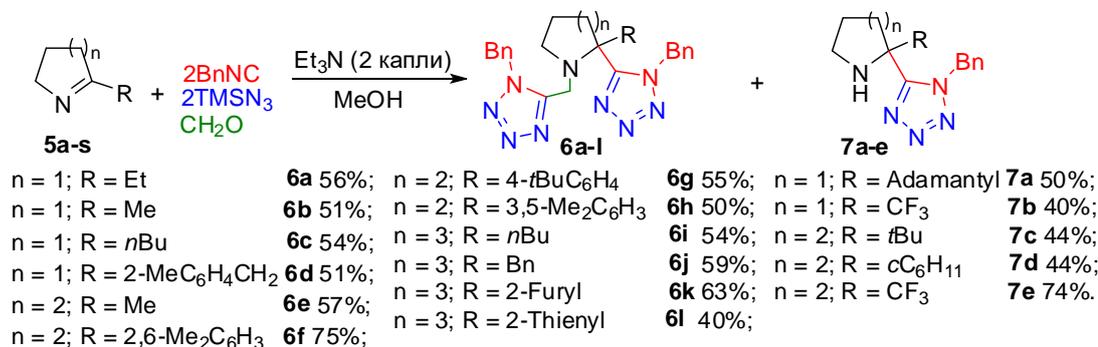


Схема 8. Варьирование циклического кетимина.

В случае α -фенил-замещенного тетрагидроазепина наблюдалось образование бистетразольного производного раскрытой формы имида **8** (выход 60%, Схема 9). Такая тенденция к раскрытию циклов в целом характерна для семичленных кетиминов.

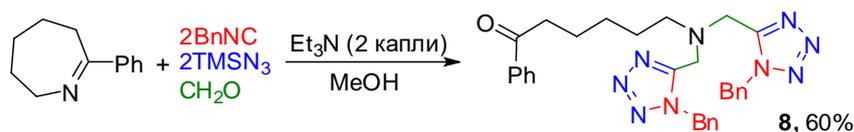


Схема 9. Реакция с 7-фенил-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-азепина.

Как и в случае псевдосемикомпонентной реакции, природа изонитрила в целом не влияет на протекание процесса и выход конечных продуктов составил 40-58% (Схема 10).

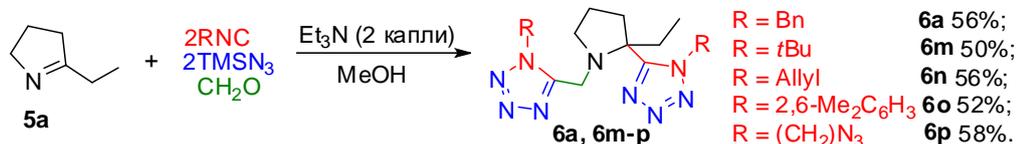


Схема 10. Варьирование изонитрила.

Исследование влияния карбонильной компоненты показало, что реакция зависит от структуры карбонильного соединения, поэтому для ряда альдегидов и ацетона удалось выделить лишь монотетразол **7f** (Схема 11). В случае пропаналя наблюдался только продукт альдольно-кетоновой самоконденсации. Целевые бистетразолы **6q** и **6r** были выделены с хорошими выходами для формальдегида, изомасляного и гликолевого альдегида (61-68%, dr 1:1.7 и 1:1 соответственно).

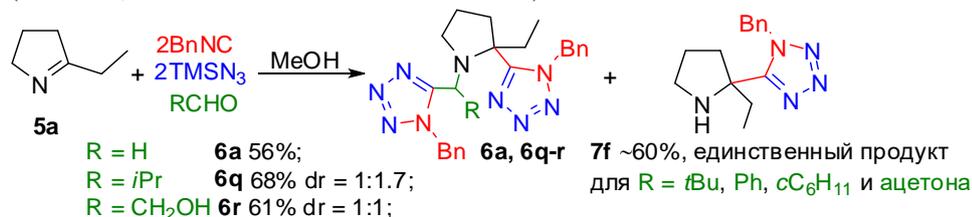


Схема 11. Варьирование карбонильной компоненты.

Удаление защитных групп проводилось с использованием 10% палладия на угле при давлении водорода 1 атм в присутствии HCl (Схема 12). В случае соединений **6a-c** наблюдалось дебензилирование только одного тетразольного фрагмента, связанного с α -положением циклического амина (выход **9a-c** >99%). Гидрогенолиз бистетразола **6q**, содержащего *i*Pr, а также шести- и семичленных бистетразолов **6e**, **6g** и **6i** приводит к удалению двух бензильных групп. Вероятно, такая картина наблюдается в связи с дополнительным напряжением в более пространственно затрудненных молекулах.

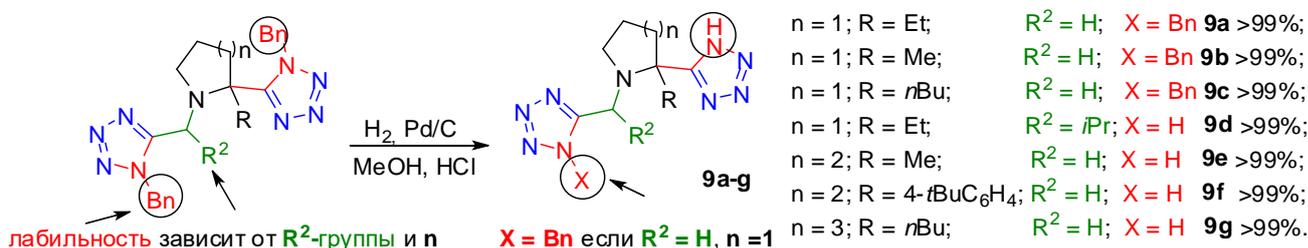


Схема 12. Синтез *NH*-тетразолов **9a-g**.

Таким образом, шестикомпонентная реакция азидо-Уги с α -замещенными 5-7-членными имидами позволяет получать производные 1,5-дизамещенных бистетразолов, связанных с 5-7-членным циклическим аминным фрагментом. Было показано, что пространственные и электронные свойства исходных иминов определяют структуру конечного продукта. Также была показана возможность синтеза *NH*-бистетразолов.

Реакция аза-Анри

Реакция аза-Анри с имидами гексафторацетона

Изучение реакции аза-Анри было начато с иминов гексафторацетона **10a-e**, так как они достаточно электрофильны и не имеют дополнительных функциональных групп. Для определения оптимальных условий реакции с MeNO_2 был выбран модельный имин **10a**. При широком варьировании катализатора и растворителя было установлено, что наилучший выход **11a** (88%) получается при использовании 0.2 эквивалентов DBU. Реакция с имидами **10b-d** приводит к образованию нитроаминов **11b-d** с выходами до 96% (Схема 13). Присоединение нитропропана в аналогичных условиях (0.2 эквивалента DBU, нитропропан как растворитель) дает соединения **13a-e** с выходами до 80%.

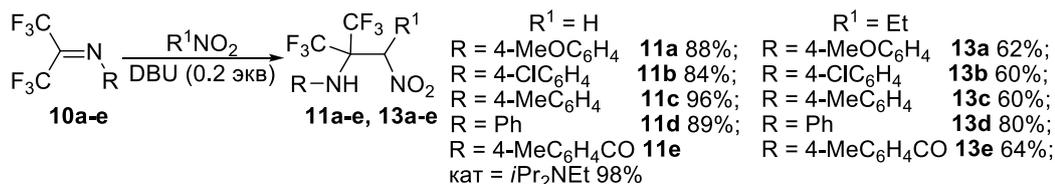


Схема 13. Реакция аза-Анри нитрометана с имидами гексафторацетона **10a-e**.

Однако, для имина **10e** использование DBU в реакции с MeNO_2 оказалось неудачным, поскольку наряду с нитроамином **11e** образуется аддукт имина и DBU **12** (соотношение **10e**:**12** = 54:40, Схема 14). Для устранения побочного процесса DBU был заменен на *i*Pr₂NEt, и продукт **11e** был выделен с выходом 98% (Схема 14).

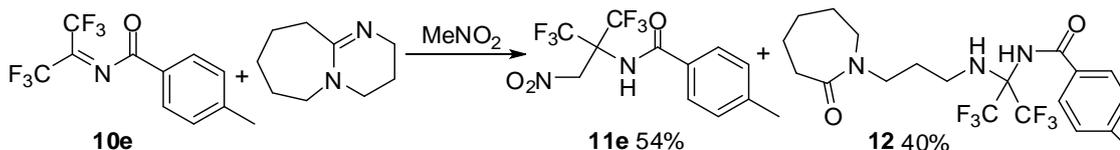


Схема 14. Реакция аза-Анри с кетиминим **10e**.

Реакция аза-Анри с имидами трифторацетона

Условия реакции иминов **10f-i** с нитрометаном были оптимизированы на модельном субстрате **10f**. Наилучшим катализатором оказался DBN. В подобранных условиях имины **10g-i** образуют нитроамины **11g-i** с выходами до 84% (Схема 15). Реакцию с нитропропаном проводили с использованием DBU, поскольку с DBN реакция протекает крайне медленно. Соединения **13f-i** были получены с выходами до 98% (dr 1:1).

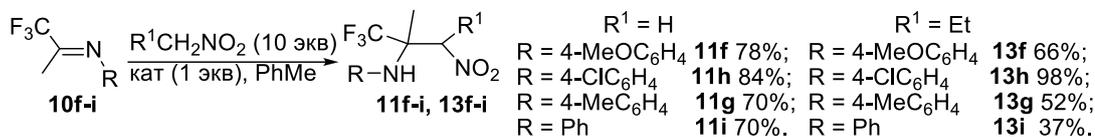


Схема 15. Реакция аза-Анри нитрометана с имидами трифторацетона **10f-i**.

Реакция аза-Анри с имидами трифторировата

Имины трифторировата **10j-l** обладают более активны по сравнению с кетимидами **10f-i**, однако сложноэфирная группа является дополнительным реакционным центром и теоретически также может взаимодействовать с нуклеофилами. На примере реакции с **10j** было установлено, что наилучшие условия для превращения - 10 эквивалентов нитрометана, 1 эквивалент DBU и толуол в качестве растворителя (выход **11j** 93%, Схема 16). Более активные имины **10l** и **10k** осмеляются легче, чем **10j**, поэтому выходы соответствующих нитроаминов несколько ниже (65 и 85% соответственно).

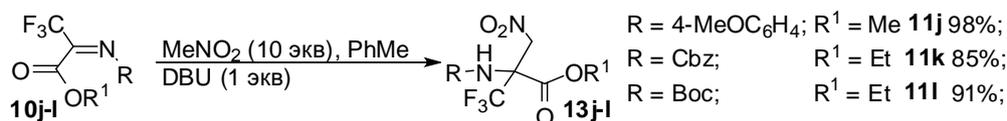


Схема 16. Реакция аза-Анри нитрометана с имидами трифторпирувата **10j-l**.

Реакция с гомологичными нитроалканами позволяет получить нитроамины **13k-l** и **14k-l** с выходами до 65% (Схема 17). В случае **14l** dr составил 10:1, остальные продукты были выделены в виде смеси диастереомеров 1:1.

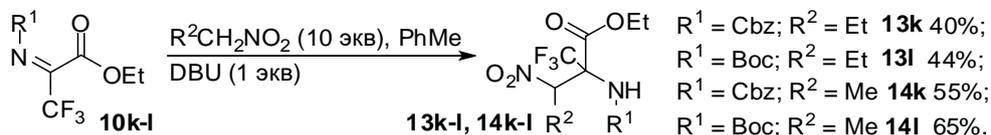


Схема 17. Реакция аза-Анри нитропропана с имидами трифторпирувата **10k-l**.

Удаление Boc-защитной группы с атома азота соединений **11l** и **13l** позволяет синтезировать нитропроизводные аминокислот с высокими выходами (97-98%, Схема 18).

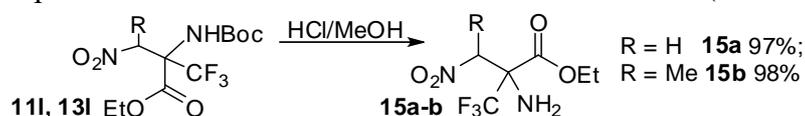
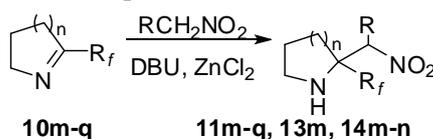


Схема 18. Удаление защитной группы нитроаминов **11l** и **13l**.

Реакция аза-Анри с циклическими имидами

Ввиду того, что циклические кетимины являются менее реакционноспособными субстратами, для дополнительной активации имида вводили кислоту Льюиса. Наилучший результат в модельной реакции α -CF₃-пирролина **10m** с нитрометаном показала система 30% мольных DBU/ZnCl₂ (выход 95%), которую использовали для дальнейших превращений. Присоединение нитрометана к субстратам **10m-q** дает нитроамины **11m-q** с выходами до 95% (Схема 19). Реакция с C₂F₅-замещенными имидами **10p** и **10q** протекает медленно, полная конверсия при этом не достигается, что можно объяснить большим стерическим объемом C₂F₅-группы. Попытки ускорить реакцию повышением температуры приводили к образованию сложных смесей продуктов. Взаимодействие с другими нитроалканами приводит к нитроаминам **13m**, **14m-n** с выходами до 60% (dr 1:1).



10m-q **11m-q, 13m, 14m-n**
 n = 1; R_f = CF₃; R = H 2 дн. **11m** 95%; n = 2; R_f = C₂F₅; R = H 5 мес. **11q** 16%;
 n = 2; R_f = CF₃; R = H 4 дн. **11n** 88%; n = 1; R_f = CF₃; R = Et 3 мес. **13m** 38%;
 n = 3; R_f = CF₃; R = H 7 дн. **11o** 78%; n = 1; R_f = CF₃; R = Et 1 мес. **14m** 60%;
 n = 1; R_f = C₂F₅; R = H 3 мес. **11p** 27%; n = 2; R_f = CF₃; R = Et 1 мес. **14n** 28%;

Схема 19. Реакция аза-Анри с циклическими кетимидами **10m-q**.

Синтетические возможности нитроаминов. Восстановление до диаминов

Восстановление нитроаминов **11a-h** и **13a-h** до диаминов проводилось при помощи цинка в соляной кислоте. Таким образом, был получен ряд 1,2-диаминов **15a-h** и **16a-h** с выходами до 97%, независимо от заместителей при атомах азота и углерода (Схема 20).

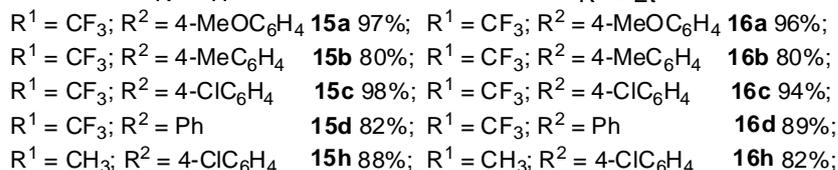
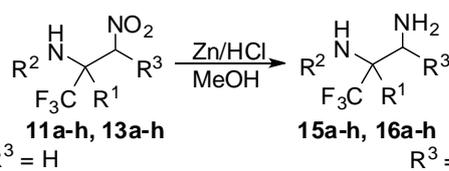


Схема 20. Восстановление нитроаминов **11a-h** и **13a-h** до диаминов.

Для получения вицинальных диаминов **15m-o** из циклических нитроаминов **11m-o** прибегли к гидрированию на палладиевом катализаторе (Pd на угле, 10 мольных %), при этом соответствующие продукты были выделены с выходами до 82% (Схема 21). Низкий выход соединения **15m** связан с его повышенной летучестью.

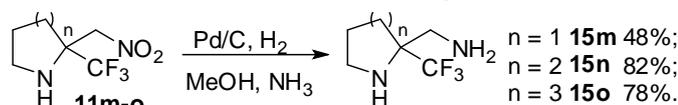


Схема 21. Восстановление нитроаминов **11m-o** до диаминов.

Восстановление нитроаминов до аминоксимонов

Парциальное восстановление нитроаминов **11a-h** и **13a-h** проводилось при 1 атм. водорода с использованием в качестве катализатора Pd на угле (10 мол. %), в результате чего целевые аминоксимоны **17a-h** и **18a-h** были получены с выходами до 94% (Схема 22).

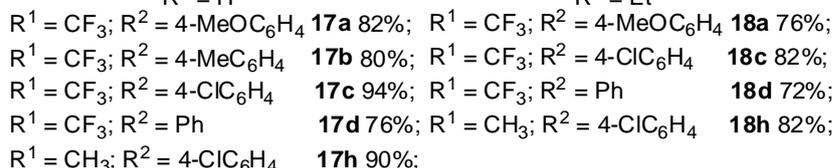
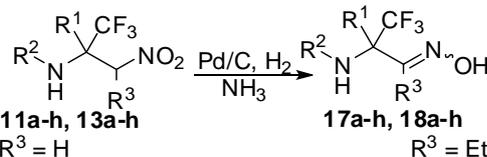


Схема 22. Восстановление нитроаминов **11a-h** и **13a-h** до диаминов **17a-h** и **18a-h**.

Реакция Нефа

Окислительная реакция Нефа проводилась при нагревании нитроамина **13c-e** в присутствии NaNO_2 и уксусной кислоты, при этом образовывались аминокетоны **19c-e** (Схема 23). В этих же условиях из нитроамида **11e** была получена аминокислота **20e** с выходом 85%. Ввиду меньшей устойчивости нитроаминов к окислительной среде, такой процесс удастся осуществить только для нитроамидов.

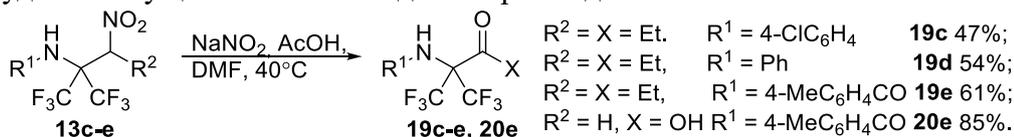


Схема 23. Реакция Нефа с нитроаминами **11e, 13c-e**.

Таким образом, взаимодействие нитроалканов и фторированных кетиминов в присутствии DBU, DBN и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, а также комбинация DBU с ZnCl_2 позволяет получать соответствующие аддукты с выходами до 98%. Показано, что при помощи полного и парциального восстановления нитроаминов возможен синтез фторсодержащих диаминов

и аминоксимонов. Реакция Нефа открывает возможность получения CF₃-замещенных аминокетонов и аминокислот.

Синтез макроциклических псевдопептидов при помощи Уги-«click» стратегии

Макроциклические пептидомиметики широко используются для создания пептидных препаратов. Циклизация пептида приводит к уменьшению гибкости молекулы и стабилизации ее вторичной структуры, в результате чего повышается устойчивость к действию пептидаз, что делает их перспективными для перорального употребления. Однако синтетические методы получения таких соединений ограничены. Классическое пошаговое построение линейного пептида с последующей циклизацией сопровождается рядом побочных процессов. Для повышения эффективности синтеза используются другие варианты циклизации, например, метатезис или МКР на основе изоцианидов и последующая «click»-реакция (медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к терминальным ацетиленам (CuAAC)) с образованием 1,2,3-триазолов. «Click»-реакции, как правило, протекают с более высокими выходами, нежели традиционная лактамизация, при этом фрагмент 1,2,3-триазола является биоизостером *транс*-амидной связи. Этот метод не оказывает значительного влияния на геометрию, химическую структуру и биологическую активность конечного циклического пептидомиметика. Однако подход МКР-«click» недостаточно хорошо изучен. Эта часть работы сосредоточена на исследовании влияния длины и структуры полученных по реакции Уги линейных диамидов на эффективность и направление CuAAC.

Четырехкомпонентная реакция Уги позволяет получить соответствующие бифункциональные продукты двенадцатью различными способами в зависимости от того, какие именно исходные реагенты содержат в своей структуре ацетиленовый и азидный фрагменты (Таблица 1). На сегодняшний день шесть структурных комбинаций из двенадцати возможных уже описаны в литературе. При использовании ацетилен-содержащей кислоты и азидоизоцианида, ацетиленовый и азидный концы диамида расположены на максимальном расстоянии друг от друга, благодаря чему можно получить наибольшее разнообразие макроциклических структур.

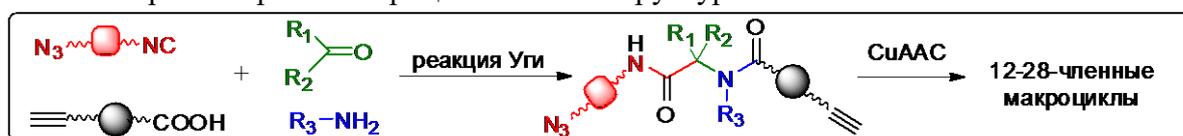


Таблица 1. Двенадцать возможных комбинаций макроциклизации продуктов реакции Уги, содержащих ацетиленовый и азидный фрагменты.

X				
	X	6-7	неизвестно	15-32
	24	X	18-21	неизвестно
	7	7	X	неизвестно
	Эта работа	неизвестно	неизвестно	X

Цифры в ячейках указывают размер образующихся макроциклов

Реакция Уги с азидоизоцианидом **21a**, алифатическими кислотами **22a-c**, 2,4-диметоксибензиламином и карбонильными соединениями проводилась при комнатной температуре (Схема 24). Выбор амина обусловлен возможностью последующего удаления

DMB-группы. Было обнаружено, что пропиоловая кислота **22a** дает целевой продукт **23c** лишь в случае изомаляного альдегида (выход 41%), поскольку из-за присутствия активированной тройной связи большая ее часть расходуется на побочные процессы. С другими кислотами соответствующие продукты **23d-i** были выделены с выходами до 83%.

Для определения оптимальных условий макроциклизации были опробованы некоторые каталитические системы, такие как CuI/*i*Pr₂NEt/лутидин/MeCN при сильном разбавлении (0.5 mM), CuBr/DBU/толуол/110°C и CuI·P(OEt)₃/EtOH, в итоге наиболее подходящей оказалась первая система. Макроциклизация **23c** оказалась безуспешной вероятнее всего по упомянутым выше причинам, кроме того, в случае **23f** наблюдается значительная олигомеризация и продукт выделить не удалось. В случае соединений **23d-e** были выделены смеси мономеров и димеров (выходы 31-52%, Таблица 2).

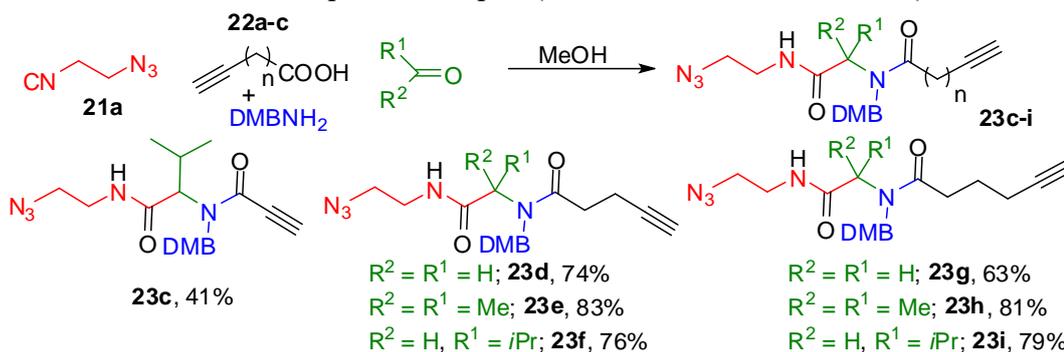


Схема 24. Синтез диамидов **23c-i** по реакции Уги с алифатическими кислотами.

Диамиды **23g-i** селективно образовывали тринадцатичленные мономерные макроциклы **24g-i** с выходами до 70%. При этом значительного влияния исходного карбонильного соединения на реакцию не наблюдалось. Таким образом, можно утверждать, что увеличение длины линейного прекурсора существенно повышает селективность макроциклизации.

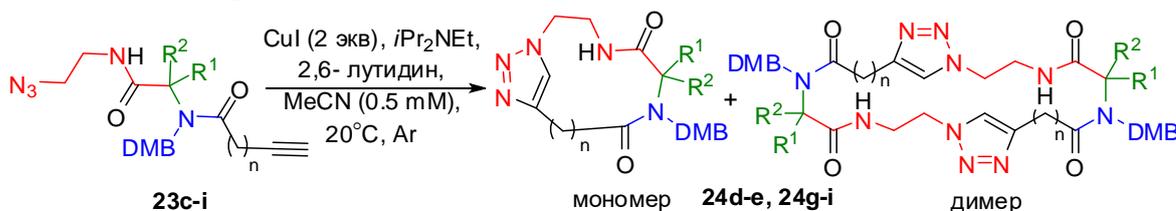


Таблица 2. Макроциклизация линейных гибкоцепных азидов **22c-i**.

Кислотная компонента	Карбонильная компонента	Размер цикла, атом	Продукт		Выход, %
	<i>i</i> Pr, H	10	-	-	0
	H, H	12+ 24	Мономер+димер	24d	31
	Me, Me	12+ 24	Мономер+димер	24e	52
	<i>i</i> Pr, H	-	-	-	-
	H, H	13	Мономер	24g	70
	Me, Me	13	Мономер	24h	41
	<i>i</i> Pr, H	13	Мономер	24i	64

Варьирование изоциано-компоненты показало, что макроциклизация протекает селективно вне зависимости от используемого азидоизоцианида (выходы соединений **23j-l** 66-82%, Схема 25). Таким образом, можно сделать вывод, что природа азидоизоцианида не влияет на ход макроциклизации.

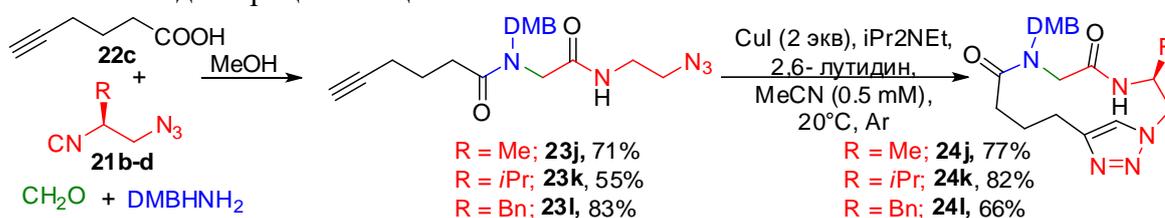


Схема 25. Влияние изоцианидной компоненты на макроциклизацию.

Для изучения влияния жесткости полупродукта на макроциклизацию был получен ряд диамидов, содержащих фенольные фрагменты (Схема 26). Реакция Уги с этинилбензойными кислотами дает целевые диамиды **23m-u** с выходами до 97%.

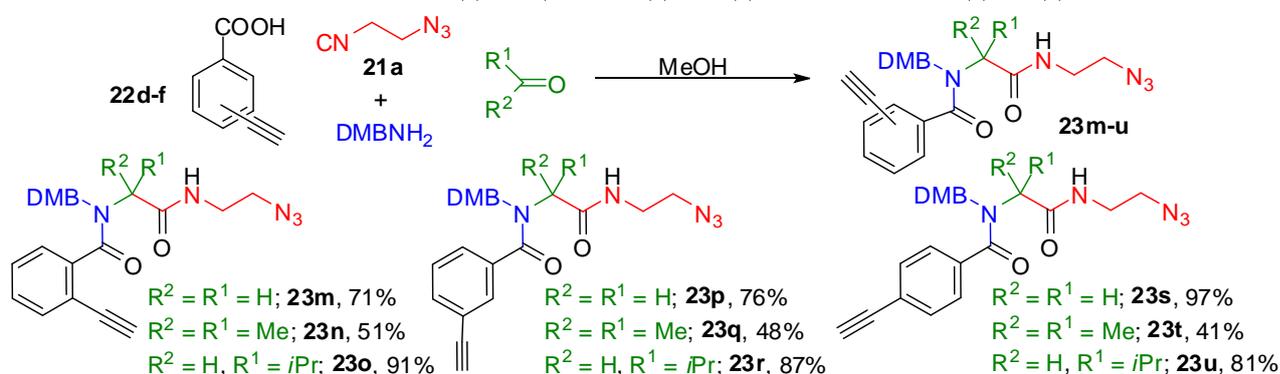


Схема 26. Синтез диамидов **23m-23u** по реакции Уги с этинилбензойными кислотами.

«Click»-макроциклизация диамидов **23m-u** приводит к образованию продуктов **24m-u** с выходами до 85% (Таблица 3). Обнаружено, что жесткость диамида оказывает существенное влияние на ход макроциклизации. Диамиды **23m-u** образуют 26- и 28-членные димерные продукты. Селективное образование мономерного 12-членного **24o** наблюдалось только для **23o**, в то время как CuAAC соединений **23m-n** приводит к образованию смеси мономера и димера **24m-n**. Вероятно, такая селективность обусловлена принятием диамидом **24o** конформации, в которой ацетиленовый и азидный концы находятся достаточно близко в пространстве для осуществления внутримолекулярной циклизации.

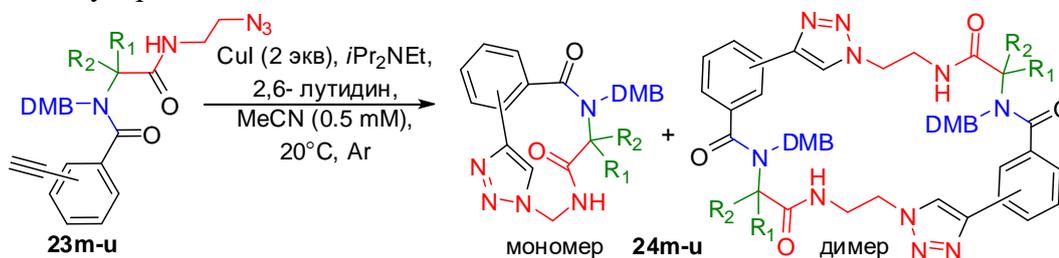
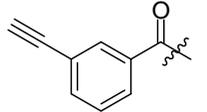
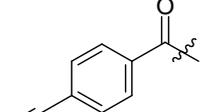


Таблица 3. Макроциклизация линейных жесткоцепных азидов **23m-u**.

Кислотная компонента	Карбонильная компонента	Размер цикла, атом	Продукт	Выход, %	
	H,H	12+24	Мономер+димер	24m	48
	Me,Me	12+24	Мономер+димер	24n	39
	<i>i</i> Pr,H	12	Мономер	24o	85

	H,H	26	Димер	24p	29
	Me,Me	26	Димер	24q	76
	<i>i</i> Pr,H	26	Димер	24r	68
	H,H	28	Димер	24s	47
	Me,Me	28	Димер	24t	78
	<i>i</i> Pr,H	28	Димер	24u	69

Известно, что водородные связи оказывают значительное влияние на конформацию макроциклов, поэтому интерес представляет получение *N*-незамещенных макроциклов. Удаление DMB-защитной группы при нагревании в трифторуксусной кислоте дает *N*-незамещенные макроциклы **25i** и **25q** с выходами 70% и 72% соответственно (Схема 27).

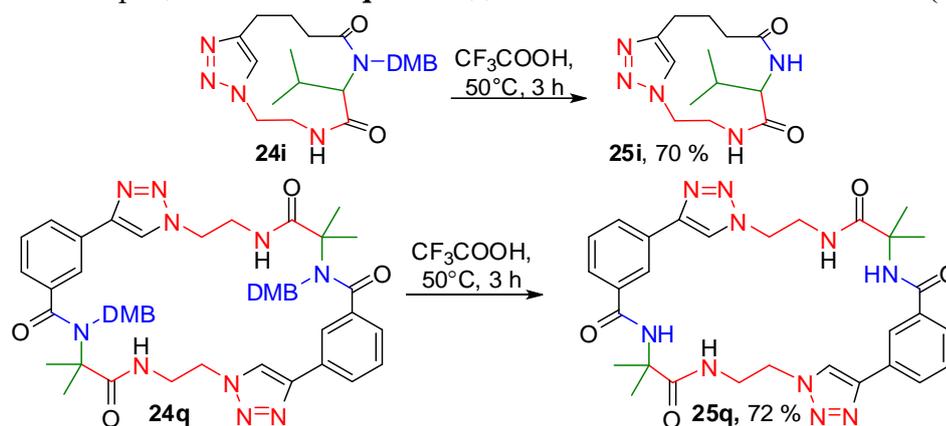


Схема 27. Удаление DMB-защитной группы.

Альтернативный метод получения *N*-незамещенных макроциклов включает синтез *N*-незамещенных линейных прекурсоров по реакции Уги. Использование аммониевых солей этинил-содержащих кислот позволяет получить *NH*-диамиды **26i**, **26o**, **26r** и **26u** с выходами до 91% (Схема 28). Проведенный эксперимент показал, что реакция с солями аммония менее эффективна, чем реакция с DMBNH₂.

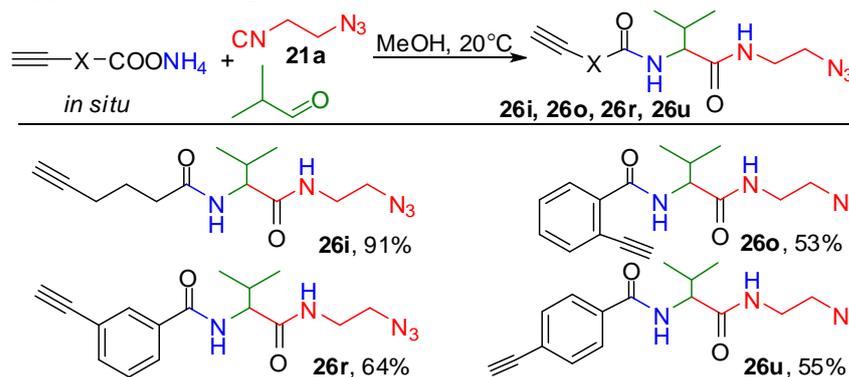


Схема 28. Получение *NH*-диамидов реакцией Уги с аммиаком.

При макроциклизации соединений **26i**, **26o**, **26r** и **26u** наблюдалось селективное образование мономеров (**25i** и **25o**) и димеров (**25r** и **25u**), при этом ход CuAAC не отличается от реакции с DMB-производными (Схема 29). Таким образом, заместитель при атоме азота существенно не влияет на макроциклизацию.

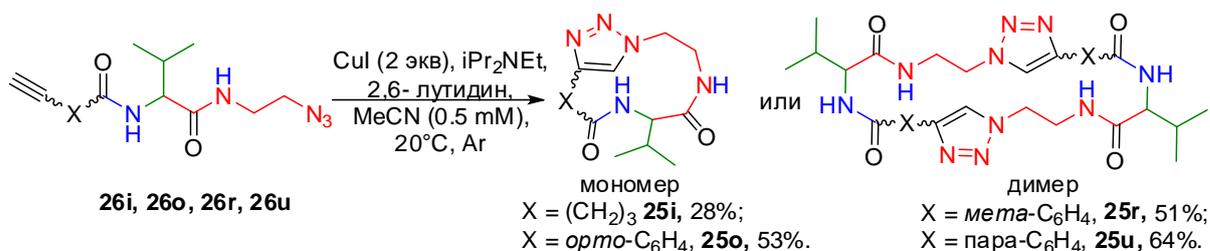


Схема 29. «Click»-макроциклизация *NH*-диамидов **26i, 26o, 26r** и **26u**.

Сравнение выходов реакции макроциклизации (Таблица 4) показывает, что DMB-защищенные макроциклы (Метод 1, три стадии) могут быть получены с более высокими выходами чем *NH*-аналоги (Метод 2, две стадии).

Таблица 4. Сравнение «click»-макроциклизации DMB-защищенных и *NH*-диамидов.

Метод 1 Циклизация DMB-амида $R = \text{DMB}$	Метод 2 Циклизация <i>NH</i> -амида $R = \text{H}$
24i , 64%	25i , 28%
24o , 85%	25o , 53%
24r , 68%	25r , 51%
24u , 69%	25u , 64%

Таким образом, нами был получен ряд диамидов при помощи многокомпонентной реакции Уги с использованием ацетилен-содержащих карбоновых кислот и азидоизоцианидов в качестве ключевых исходных реагентов. Последующая CuAAC макроциклизация продуктов реакции Уги показала, что расстояние между ацетиленовым и азидным концами является ключевым фактором, контролирующим макроциклизацию. Присутствие жестких 1,3- и 1,4-фениленовых фрагментов способствует образованию димерных макроциклов. Показано, что *NH*-макроциклы могут быть получены как при помощи удаления защитной DMB-группы макроциклов, так и при использовании солей аммония в Уги-«click» стратегии. Описанный подход позволяет получать мономерные (12- и 13-членные) и димерные (24-, 26- и 28-членные) макроциклы с выходами до 85%.

Синтез макроциклических псевдопептидов, содержащих фрагмент циклической аминокислоты, при помощи Уги-«click» стратегии

В продолжение предыдущего исследования было исследовано влияние фрагмента циклических аминокислот, таких как пролин и пипеколиновая кислота на протекание

макроциклизации (Схема 30). Эти аминокислоты широко распространены в природе и являются важными структурными фрагментами в большом количестве природных соединений и лекарственных средств. Кроме того, циклические аминокислоты являются жесткими фрагментами, которые накладывают ограничения на конформационную гибкость пептидов, в том числе способствуют сворачиванию пептидной цепи, изменяя при этом вторичную структуру пептидов (бета-сгибы).

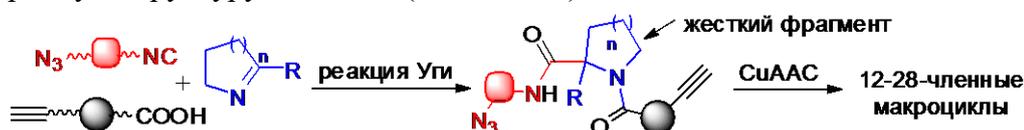


Схема 30. Предлагаемый подход.

В данном случае для получения линейных диамидов мы воспользовались способностью циклических кетиминов вступать в трехкомпонентную реакцию Уги, после чего была проведена «click» макроциклизация. В качестве исходных реагентов были выбраны пяти- и шестичленные 2-метил и 2-трифторметилзамещенные циклические имины **27a-d** для изучения влияния размера цикла и заместителя в α -положении на ход CuAAC. Реакция Уги с циклическими кетиминами **27a-d**, гибкоцепными кислотами **22b** и **22c** и 2-азидоэтилизоцианидом **21a** имеет общий характер и не зависит от природы используемых кислот (выходы до 77%, Схема 31).

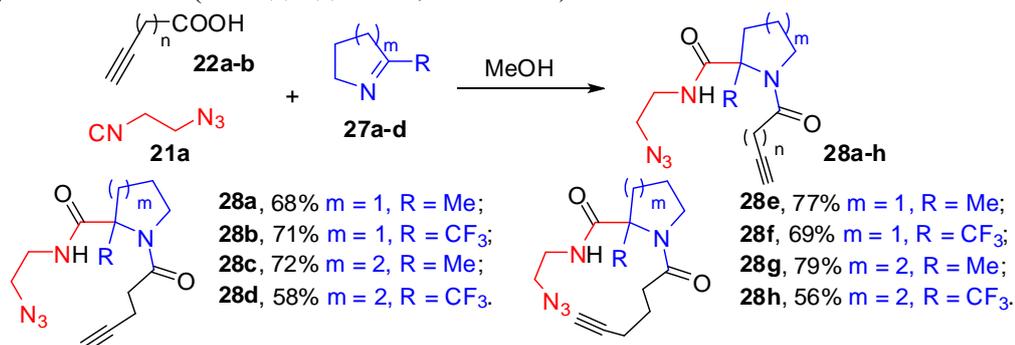


Схема 31. Синтез диамидов **28a-h** при помощи реакции Уги.

Циклизация линейных соединений **28a-h** проводилась с использованием системы CuI/*i*Pr₂NEt/лутидин/MeCN при большом разбавлении (0.5 mM). Соответствующие макроциклические пептидомиметики **29b-d** были выделены с выходами до 58% (Таблица 5).

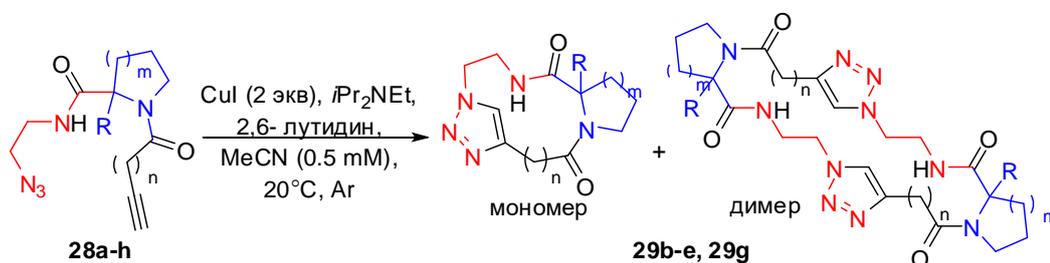
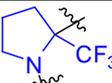
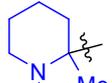
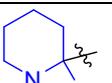
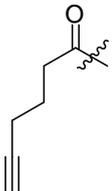
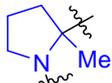
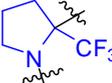
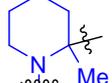
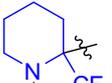


Таблица 5. Макроциклизация ацетилен-содержащих азидов **28a-h**.

Кислотная компонента	Иминная компонента	Размер цикла, атом	Продукт		Выход, %
		-	-	-	0

		12+24	Мономер+димер	29b	58
		12+24	Мономер+димер	29c	55
		12+24	Мономер+димер	29d	30
		13	Мономер	29e	32
		-	-	-	0
		13+26	Мономер+димер	29g	36
		-	-	-	Следы

Производное **28e**, содержащее пятичленный цикл, селективно образовывало мономерный макроцикл **29e**, в то время как другие комбинации заместителей приводили к смеси мономерных и димерных макроциклов с размерами циклов 12/24 или 13/26. Макроциклизация соединений **28a**, **28f** и **28h** не дала желаемых результатов, вероятно из-за значительной олигомеризации.

Общие тенденции реакции Уги с этинилбензойными кислотами **22d-f** схожи с алифатическими кислотами: реакция имеет общий характер, и псевдопептиды **28i-p**, были выделены с умеренными и высокими выходами (41-86%, Схема 32). Выходы трифторметилированных продуктов были ниже, чем их нефторированных аналогов (41-57% против 49-86%). Кроме того, *пара*-этинилбензойная кислота **22f** образовывала целевой продукт только в реакции с 2-метилпирролином **27a** (выход 86%).

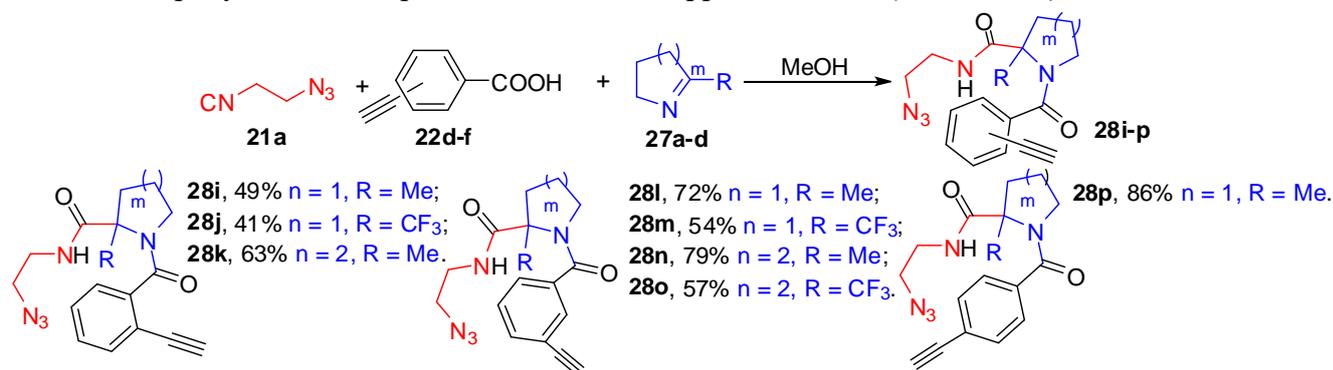


Схема 32. Синтез диамидов **28i-28p** при помощи реакции Уги.

«Click»-циклизация соединений **28i-p** оказалась более эффективной и пептидомиметики **29i-p** были выделены с выходами до 98% (Таблица 6). Реакция с **28o** не дала желаемого результата из-за низкой растворимости конечного продукта. Макроциклы **28i-j**, и **29l-p** представляют собой димерные 24-, 26- и 28-членные макроциклы вне зависимости от наличия CF_3 -группы в структуре псевдопептида. Только соединение **29k**

было получено в мономерной форме с выходом, близким к количественному. Вероятно, это связано с тем, что шестичленный фрагмент пипеколиновой кислоты стабилизирует двенадцатичленную мономерную форму.

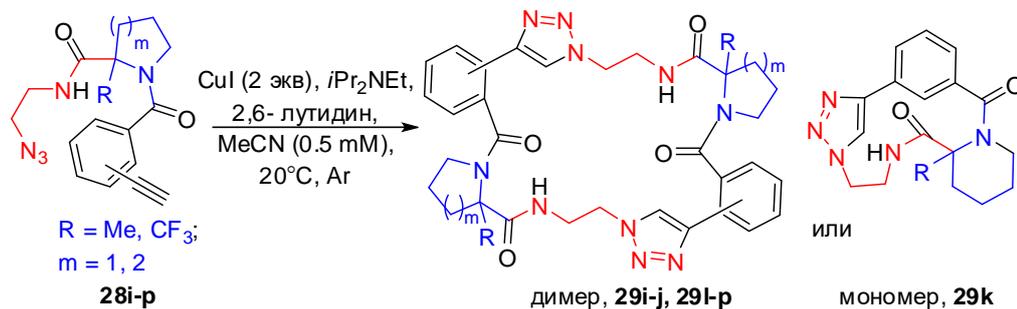


Таблица 6. Макроциклизация ацетилен-содержащих азидов **28i-p**.

Кислотная компонента	Иминная компонента	Размер цикла, атом	Продукт		Выход, %
		24	Димер	29i	31
		24	Димер	29j	59
		12	Мономер	29k	98
		26	Димер	29l	84
		26	Димер	29m	37
		26	Димер	29n	42
		28	Димер	29p	71

Для изучения влияния расстояния между изоциано-группой и азидом на CuAAC макроциклизации была проведена реакция Уги пятичленных иминов с ацетиленсодержащими кислотами и изоцианидом **21e**, гомологичным **21a**. Ряд диамидов **28q-t** был получен с хорошими выходами (68-77%, Схема 33).

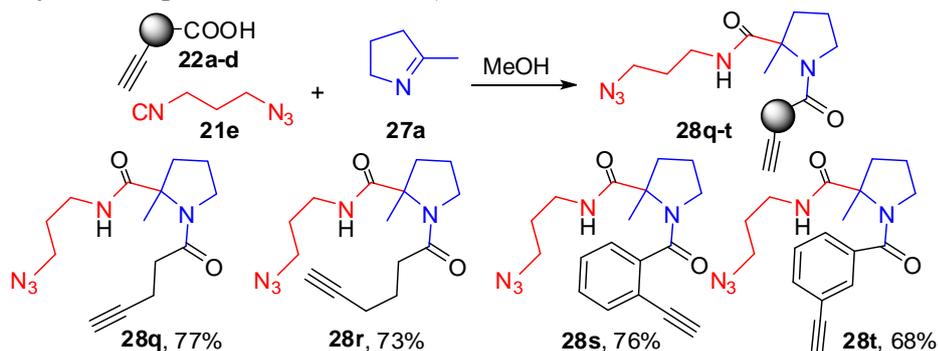


Схема 33. Реакция Уги с изоцианидом **21e**.

Макроциклизация соединений **28q-t** приводила к образованию целевых макроциклов с умеренными и высокими выходами (33-98%). При этом производные гибкоцепных кислот **29q** и **29r** были выделены в виде смесей мономеров и димеров с размерами циклов 13/26 и 14/28, а производные этинилбензойных кислот селективно образовывали 13-членный мономер для **29s** и 28-членный димер для **29t** (Схема 34).

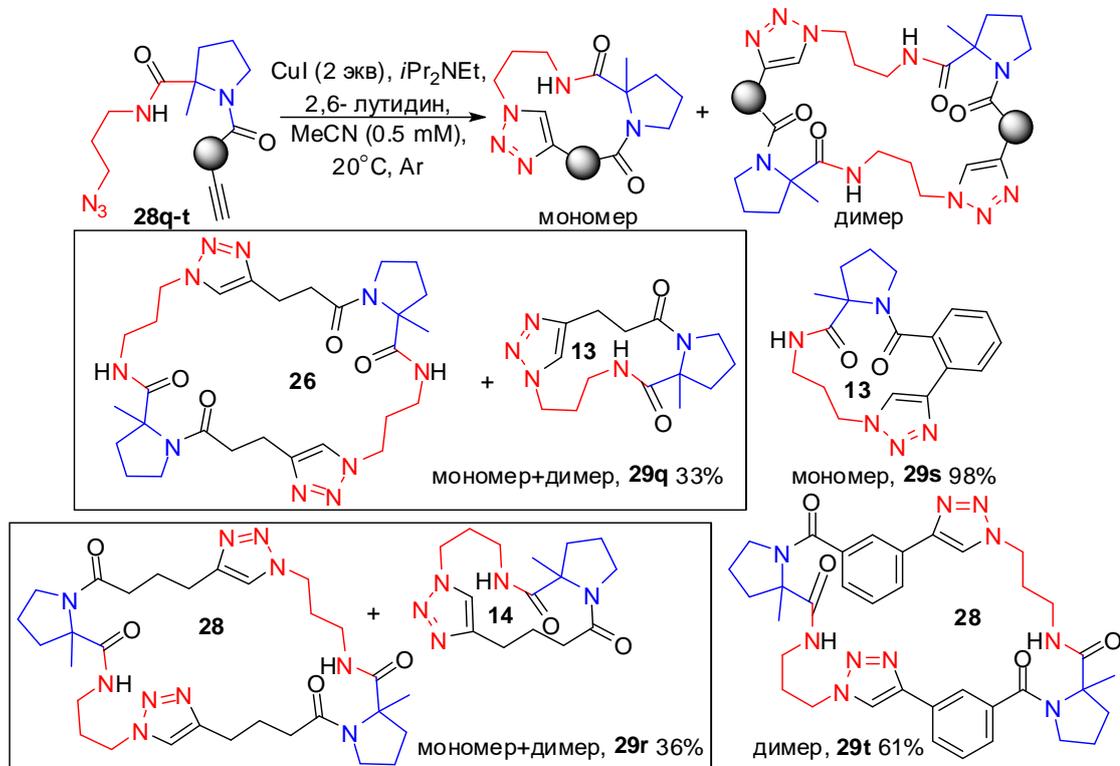


Схема 34. Влияние изоцианидной компоненты на макроциклизацию.

Таким образом, был получен ряд азид- и этинил-содержащих линейных псевдопептидов с выходами до 86%, а также изучено влияние дополнительного жесткого фрагмента на ход CuAAC макроциклизации. Оказалось, что наличие CF_3 -группы мало влияет на природу образующегося макроциклического продукта. Увеличение расстояния между ацетиленовым и азидным концами, а также наличие пиперидинового фрагмента в сочетании с жесткими фрагментами способствуют образованию мономеров. Как результат, Уги-«click» стратегия открывает путь к мономерным (12-13-членным) или димерным (24-28-членным) триазолсодержащим макроциклам с выходами до 98%.

Синтез макроциклических депсипептидов при помощи Пассерини-«click» стратегии

Не менее интересным объектом исследования являются макроциклические депсипептиды, поскольку такой фрагмент является ключевым в ряде природных антибиотиков, противогрибковых, противовирусных и антибактериальных препаратов. При этом классическое получение макроциклических депсипептидов основано на лактонизации линейных прекурсоров и сопровождается рядом сложностей, как и в случае пептидных макроциклов. В этой работе предложен альтернативный метод, включающий образование линейного депсипептида при помощи реакции Пассерини и последующее медь-катализируемое ацетилен-азидное циклоприсоединение (Схема 35).

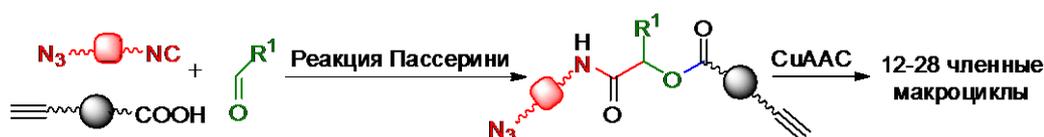


Схема 35. Схема предлагаемого подхода к синтезу макроциклических депсипептидов.

Реакция Пассерини с азидоизоцианидами **21a**, **21d-e**, кислотами **22b-f** и альдегидами проводилась в метаноле при комнатной температуре, в результате чего продукты **30a-i** преимущественно с высокими выходами (45-98%, Схема 36). Обнаружено, что реакция не имеет ограничений с точки зрения используемой кислоты (выходы 86-98%). Варьирование альдегидной и изоцианидной компоненты показало, что природа азидоизоцианидов и карбонильных соединений существенно влияет на выход (45-73%).

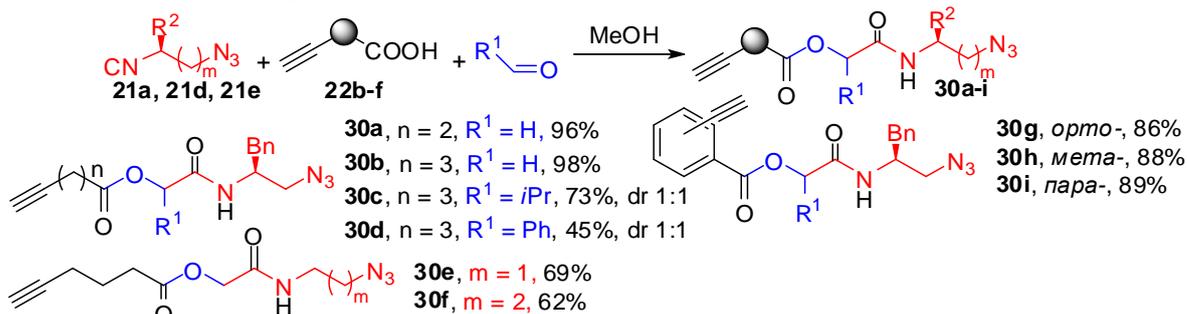


Схема 36. Синтез депсипептидов **30a-i** при помощи реакции Пассерини.

«Click»-макроциклизация депсипептидов **30a-i** проводилась в каталитической системе CuI/*i*Pr₂NEt/лутидин/MeCN при сильном разбавлении (0.5 mM), и привела к образованию соответствующих макроциклических пептидомиметиков **31a-c** и **31g-i** с выходами до 80% (Таблица 7). В случае депсипептидов **30d-f** реакция не увенчалась успехом, что вероятно связано с низкой растворимостью образующихся макроциклов. Производные кислоты **22c** представляли собой мономеры **31b** и **31c** с размером цикла 13, а соединения **31a** и **31g** были выделены в виде смеси мономера и димера (размер цикла 12 и 24). Наличие жестких мета- и пара-фениленовых фрагментов стабилизирует димерную структуру, и получают 24- и 28-членные циклические депсипептиды **31h** и **31i**.

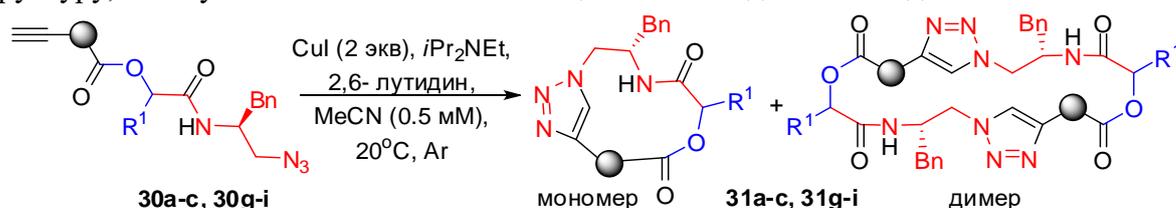


Таблица 7. Макроциклизация ацетилен-содержащих азидов **30a-c**, **30g-i**.

Кислотная компонента	Альдегид	Размер цикла, атомов	Продукт	Выход, %
	H	12+24	Мономер+димер	31a 67
	H	13	Мономер	31b 55
	<i>i</i> Pr, H	13	Мономер	31c 52
	H	12+24	Мономер+димер	31g 66

	H	26	Димер	31h	80
	H	28	Димер	31i	45

Как известно, трифторметильная группа является фармакофором, кроме того, введение такого сильноакцепторного заместителя может кардинально менять свойства химических соединений. Поэтому для изучения влияния CF₃-группы на направление макроциклизации депсипептидов была получена серия фторированных депсипептидов **30j-n** преимущественно с очень высокими выходами (32-100%, Схема 37).

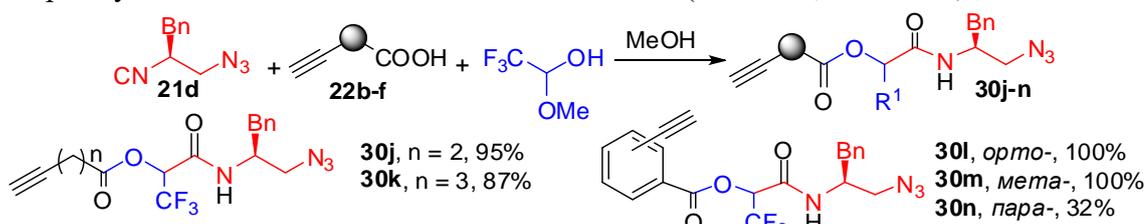


Схема 37. Синтез депсипептидов **30j-n** при помощи реакции Пассерини.

Макроциклизация соединений **30j** и **30l-n** (Таблица 8) протекала аналогично их нефторированным аналогам, при этом образовывались смеси мономеров и димеров для соединений **31j** и **31l** (размеры циклов 12 и 24), а также димерные продукты **31m** и **31n** (размеры циклов 26 и 28 соответственно). Вещество **31k** было выделено в виде смеси мономера и димера с размерами циклов 13 и 26 атомов, что может быть следствием частичной дестабилизации мономерной формы объемной трифторметильной группой.

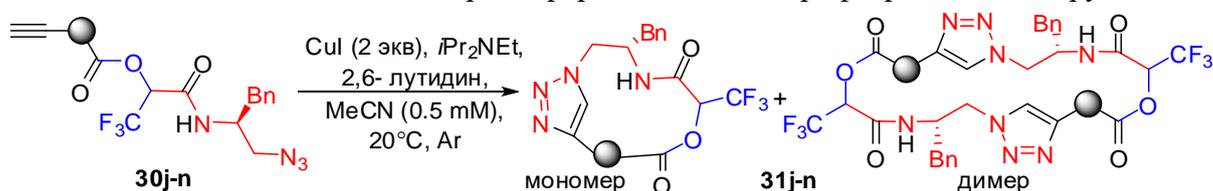
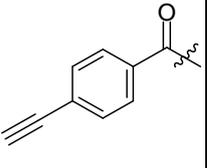


Таблица 8. Макроциклизация ацетилен-содержащих азидов **30j-n**.

Кислотная компонента	Размер цикла, атомов	Продукт	Выход, %
	12+24	Мономер+димер	31j 53
	13+26	Мономер+димер	31k 5
	12+24	Мономер+димер	31l 97
	26	Димер	31m 61

	28	Димер	31n	74
---	----	-------	-----	----

Таким образом, была исследована комбинация реакций Пассерини – «click» как метод синтеза макроциклических депсипептидов. Показано, что в целом ход CuAAC схож с циклизацией продуктов реакции Уги, и ключевыми факторами, определяющими направление макроциклизации также являются длина линейного депсипептида и наличие жестких фрагментов. Однако, в отличие от бифункциональных диамидов производных 2-этинилбензойной кислоты, аналогичные депсипептиды не способны принимать конформацию, способствующую образованию мономерного макроцикла. Эта особенность может быть связана с затруднением свободного вращения вокруг амидных связей в диамидах, в то время как сложноэфирные связи этим свойством не обладают. Установлено, что предложенная стратегия позволяет синтезировать мономерные (12-13-членные) и димерные (24-28-членные) триазолсодержащие циклические депсипептиды с выходами до 97%.

ВЫВОДЫ:

1. На базе псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги, включающей взаимодействие первичного амина, карбонильного соединения, изоцианида и триметилсилил азида в качестве источника азотистоводородной кислоты, разработан высокоэффективный одностадийный метод синтеза бистетразольных производных, содержащих в своей структуре фрагмент третичного амина. Показано, что решающую роль, определяющую направление процесса оказывает нуклеофильность используемого амина и электрофильность карбонильного соединения. Показана возможность получения *NH*-бистетразолов при помощи каталитического дебензилирования *N*-бензилбистетразолов.
2. Разработан псевдошестикомпонентный вариант реакции азидо-Уги на основе циклических и ациклических кетиминов, который позволяет получать несимметричные бистетразольные производные с высокими выходами. Показано, что использование 5-7-членных циклических кетиминов позволяет конструировать бистетразольные производные, в структуре которых присутствует фрагмент замещенного пирролидина, пиперидина и азепана.
3. Разработан эффективный метод синтеза фторированных нитроаминов на основе реакции аза-Анри α -перфторалкилзамещенными кетиминами. Продемонстрирован богатый синтетический потенциал полученных соединений и разработаны методы их трансформации во фторсодержащие диамины, аминоксиды, аминокетоны и аминокислоты.
4. На основе реакции Уги и Пассерини разработан синтез пептидомиметиков и депсипептидов, содержащих в структуре ацетиленовый и азидный фрагменты. Показано, что реакция носит общий характер и позволяет получать целевые соединения с высокими выходами. В том числе на базе данного подхода разработан эффективный синтез фторсодержащих пептидомиметиков, а также структур, содержащих фрагмент пролина и пипеколиновой кислоты.

5. Показано, что в реакции медь-катализируемой макроциклизации могут образовываться как мономерные (12-, 13-членные), так и димерные (24-, 26-, 28-членные) макроциклы. Выявлено, что ключевую роль в направлении макроциклизации играет структура линейного предшественника и напряженность образуемого продукта, а также наличие в нем жестких фениленовых фрагментов. Разработан эффективный двухстадийный подход, который позволяет синтезировать макроциклические пептидомиметики и депсипептиды с размером цикла от 12 до 28, содержащие сложноэфирные связи, остатки циклических аминокислот, а также трифторметильную группу.

**СПИСОК СТАТЕЙ В РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЯХ,
РЕКОМЕНДОВАННЫХ ДЛЯ ЗАЩИТЫ В ДИССЕРТАЦИОННОМ СОВЕТЕ МГУ:**

1. Kutovaya I.V., Zakharova E.A., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G., Macrocyclic Pseudopeptides Having Proline or PIPecolic Acid Residues. Efficient Synthesis via Ugi-Click Strategy // Eur. J. Org. Chem., Vol. 2019, Iss. 30, **2019**, pp. 4855-4862. Impact factor 3.029.
2. Kutovaya I.V., Zarezin D.P., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G., Pseudo-Seven-Component Double Azido-Ugi Reaction: an Efficient Synthesis of Bistetrazole Derivatives // Eur. J. Org. Chem., Vol. 2019, Iss. 24, **2019**, pp. 3908-3915. Impact factor 3.029.
3. Kutovaya I.V., Zarezin D.P., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G. Six-Component Azido-Ugi Reaction. From Cyclic Ketimines to Bistetrazole Derived 5-7-Membered Amines // Eur. J. Org. Chem., **2019**, pp. 2675-2681. Impact factor 3.029.
4. Zakharova E.A., Kutovaya I.V., Shmatova O.I., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G., Synthesis of Macrocyclic Peptidomimetics via Ugi/Click-Strategy // Org. Biomol. Chem., Vol. 17, Iss. 13, **2019**, pp. 3433-3445. Impact factor 3.490.
5. Kutovaya I.V., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G. Aza-Henry reaction with perfluoroalkylated cyclic ketimines // Mend. Commun., Vol. 28, Iss. 1, **2018**, pp. 81-82. Impact factor 2.011.
6. Kutovaya I.V., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G. Aza-Henry reaction with trifluoropiruvate ketimines // Mend. Commun., Vol. 28, Iss. 2, **2018**, pp. 133-134. Impact factor 2.011.
7. Kutovaya I.V., Shmatova O.I., Tkachuk V.M., Sukach V., Vovk M.V., Nenajdenko V.G., Oxidative Nef reaction of trifluoromethylated 2-nitroalkanamines // Mend. Commun., Vol. 26, Iss. 6, **2016**, pp. 511-512. Impact factor 2.011.
8. Kutovaya I.V., Shmatova O.I., Tkachuk V.M., Melnichenko N.V., Vovk M.V., Nenajdenko V.G. Aza-Henry reaction with CF₃-ketimines. Efficient approach to trifluoromethylated β-nitroamines, 1,2-diamines, α-aminooximes and imidazolidinones // Eur. J. Org. Chem., Vol. 2015, Iss. 30, **2015**, pp. 6749-6761. Impact factor 3.029.

ДРУГИЕ ПУБЛИКАЦИИ:

9. Кутовая И.В., Шматова О.И. Ненайденко, В. Г. // Тезисы докладов Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию А. Н. Коста. Москва, октябрь 2015. Тезисы доклада.
10. Кутовая И.В. // Зимняя школа-конференция молодых ученых по органической химии WSOC2016, Краснови́дово, Московская область, Россия, 16-21 января 2016.
11. Кутовая И.В. // Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC2017, Краснови́дово, Московская область, Россия, 13-18 января 2017.