

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского
Сибирского отделения Российской академии наук

На правах рукописи



Давыдова Мария Петровна

**НОВЫЕ ДАННЫЕ О РЕАКЦИЯХ
НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ АМИНОВ
К α -АЦЕТИЛЕНОВЫМ КЕТОНАМ**

02.00.03-органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., проф. Василевский Сергей Францевич

Новосибирск

2014

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Глава 1. Функционализация α-ацетиленовых кетонов азотсодержащими агентами (литературный обзор).....	8
1.1 Введение.....	8
1.2 Реакции с первичными алифатическими и ароматическими аминами.....	8
1.3 Реакции с вторичными алифатическими аминами.....	20
1.3.1 Реакции с циклическими аминами (морфолин, пирролидин, пиперидин).....	20
1.3.2 Реакции с вторичными диалкиламинами.....	29
1.4 Реакции с азотсодержащими бинуклеофилами.....	32
1.4.1 Присоединение гидразинов и гидросиламина.....	32
1.4.2 Присоединение гуанидина и мочевины.....	44
1.4.3 Реакции с этилен- и фенилендиамином.....	46
1.4.4 Реакции с аминспиртами.....	51
Глава 2. Изучение реакций нуклеофильного присоединения аминов к α-ацетиленовым кетонам (обсуждение результатов).....	54
2.1 Синтез арилгалогенидов и терминальных ацетиленов.....	57
2.2 Синтез α -ацетиленовых кетонов.....	60
2.3 Функционализация α -ацетиленовых кетонов.....	62
2.3.1 Взаимодействие α -алкинилкетонов с вторичными аминами.....	62
2.3.2 Взаимодействие α -алкинилкетонов с гидразин-гидратом, гидросиламином и гуанидином.....	65
2.3.3 Реакция α -алкинилкетонов с 1,2-диаминоэтаном.....	68
2.3.4 Взаимодействие α -алкинилкетонов с аминспиртами.....	83
2.4 Фармакологические исследования некоторых синтезированных соединений.....	88
2.4.1 Фармакологическая активность β -виниламинов.....	88
2.4.2 Фармакологическая активность синтезированных гетероциклических производных.....	91

Глава 3. Экспериментальная часть	93
3.1 Получение исходных соединений.....	94
3.1.1 Синтез арилиодидов.....	94
3.1.2 Синтез третичных арилацетиленовых спиртов.....	96
3.1.3 Синтез терминальных арилацетиленов по обратной реакции Фаворского.....	97
3.1.4 Синтез аналогов Комбретастина А-4.....	99
3.2 Синтез α -ацетиленовых кетонов.....	100
3.3 Функционализация α -ацетиленовых кетонов.....	103
3.3.1 Взаимодействие α -алкинилкетонов с вторичными аминами.....	103
3.3.2 Взаимодействие α -алкинилкетонов с гидразин-гидратом, гидроксиламином и гуанидином.....	109
3.3.3 Реакция α -алкинилкетонов с 1,2-диаминоэтаном.....	111
3.3.4 Взаимодействие α -алкинилкетонов с аминспиртами.....	120
Выводы	128
Благодарности	130
Список литературы	131

Список сокращений, используемых в работе.

ДМФА – диметилформаид

ДМСО – диметилсульфоксид

ТГФ – тетрагидрофуран

ДГФ - дигидрофуран

DIB – диацетоксиидбензол

R-MOP - (*R*)-(+)-2-(дифенилфосфино)-2'-метокси-1,1'-бинафтил

Pd₂(dba)₃ – трис(добензилиденацетон)дипалладий (0)

NiBr₂(dppe) – этиленбис(дифенилфосфин)бромид никеля (II)

TBAI – тетра-*n*-бутиламмоний иодид

TEBAC – хлорид бензил(триэтил)аммония

Eu(fod)₃ – европий(III)-трис(1,1,1,2,2,3,3-гептафтор-7,7-диметил-4,6-октандионат)

ДМЭК – диметилэтилкарбинол

HMBC – гетероядерная корреляционная спектроскопия через несколько связей

COSY – Correlation Spectroscopy (корреляционная спектроскопия)

NOESY – Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (спектроскопия с использованием ядерного эффекта Оверхаузера)

Введение

Химия ацетиленовых соединений продолжает оставаться одним из наиболее активно развивающихся фундаментальных направлений тонкого органического синтеза, поскольку тройная связь обладает уникальной особенностью – возможностью взаимодействия с нуклеофильными, электрофильными и радикальными реагентами.

Особого внимания заслуживают замещённые по 1 и 3 положению α -ацетиленовые кетоны, которые, благодаря высокой электрофильности ацетиленового остатка и его пространственной близости к карбонильной группе, обладают дополнительным синтетическим потенциалом [1, 2].

Эти соединения являются превосходными моделями для изучения факторов, контролирующих региоселективность реакций присоединения. Дополнительно, в реакциях с нуклеофильными реагентами алкинилкетоны проявляют предрасположенность к самосборке, в частности, гетероциклических соединений [3, 4].

С фундаментальной точки зрения сказанное выше способствует углубленному пониманию реакционной способности α -ацетиленовых кетонов и пополнению массива данных правил Болдвина, объясняющих принципы направления циклизации при наличии альтернативных путей. Эта область органической химии вновь привлекает пристальное внимание исследователей [5].

Кроме того, достаточно высокий синтетический потенциал α -кетоацетиленов в реакциях нуклеофильного присоединения позволяет использовать их для конструирования гетероциклических соединений с высокой биологической активностью [1, 2].

Цель настоящей работы заключалась в синтезе аналогов природного комбретастина А-4 на основе α -ацетиленовых кетонов и изучении закономерностей присоединения азотсодержащих нуклеофилов, в т.ч. полинуклеофилов, по тройной связи α -алкинилкетонов.

В качестве исходных соединений для введения в реакции нуклеофильного присоединения была синтезирована новая серия α -ацетиленовых кетонов – 3-арил(гетарил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-онов. В этих соединениях 3,4,5-триметоксифенильный остаток является фармакофорным фрагментом, который входит в состав биологически активных соединений [6, 7].

Получены аналоги комбретастина А-4: линейные – β -аминовинилкетоны и гетероциклические – 5-(арил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)Het (Het = пиразолил, изоксазолил, 2-аминопиримидинил).

На примере 3-арил(гетарил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-онов открыта новая реакция фрагментации тройной связи под действием этилендиамина с образованием арилметилкетонов и 2-замещённых имидазолинов. Исследована общность этой реакции в ряду α -алкинилкетонов с заместителями как донорного, так и акцепторного характера.

Выявлена специфика α -ацетиленовых кетонов, несущих сильные донорные заместители в ацетиленовой части молекулы – обнаружено, что в случае 2-бензоилэтинил-*N*-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндола деструкция тройной связи не реализуется, но впервые наблюдается образование циклического основания Шиффа - 1-бензил-2-(7-фенил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-дiazепин-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола.

Кроме того, найдена новая фрагментация, результатом которой является формирование 1-бензил-2-(4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола.

При исследовании реакции 3-арил-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-онов с (1*S*,2*S*)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-олом найден новый пример полного расщепления тройной связи с образованием арилметилкетонов и *N*-(1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-4-арил-*N*-метилбензамидов.

Настоящая работа выполнена в Группе Спин-меченых и ацетиленовых соединений в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки

Институте химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук в соответствии с темами Приоритетного направления V.41. Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения. Программа V.41.1. Медицинская химия и фармакология как научная основа разработки лекарственных препаратов новых поколений; а также темами Приоритетного направления V.44. Фундаментальные основы химии. Программа V.44.1. Изучение физическими методами, включая методы квантовой химии, спиновых меток, спиновой химии и МР-томографии, элементарных процессов в химии и физико-химических свойств веществ, материалов и биологических объектов.

Исследования проводились при поддержке грантами РФФИ 07-03-00048а (2007-2009), 10-03-00257а (2010-2012) и 13-03-00129а (2013-2015); Междисциплинарными грантами СО РАН №53 (2007-2009) и №93 (2009-2011); грантом ОХНМ РАН 5.9.3 (2009-2014); Интеграционным грантом СО РАН №32 (2006-2008); Министерством образования и науки Российской Федерации (2014-2016) и Химическим сервисным центром СО РАН.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи (Химия гетероциклических соединений (2008) [8], Известия АН. Серия химическая (2011) [9], The Journal of Organic Chemistry (2011) [10], Arkivoc (2014) [11]) и тезисы трёх докладов, представленных на российских и международных конференциях (два устных и один пленарный доклад).

Работа изложена на 144 страницах печатного текста. Первая глава (литературный обзор) посвящена функционализации α -ацетиленовых кетонов азотсодержащими нуклеофилами; вторая – изложению и обсуждению результатов собственных исследований; экспериментальные данные приведены в третьей главе. Завершается рукопись выводами, а также благодарностями и списком литературы.

Глава 1. Функционализация α -ацетиленовых кетонов азотсодержащими агентами (литературный обзор)

1.1 Введение

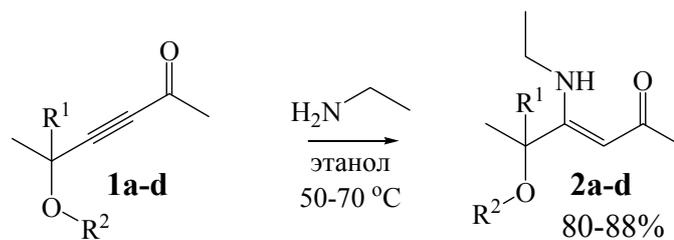
Широкая вариабельность замещённых по С-1 и С-3 положению α -алкинилкетонов и практическая значимость продуктов их превращений обеспечивают постоянный интерес к этим сопряжённым системам, как удобным моделям для выявления закономерностей процессов нуклеофильного присоединения (Ad_N) [1-3]. Одним из наиболее актуальных направлений в химии ацетиленовых кетонов является присоединение нуклеофила по тройной связи с образованием β -аминовинилкетонов – универсальных синтетических интермедиатов, которые широко используются в органическом синтезе [12]. В частности, такие соединения являются важными предшественниками для синтеза широкого спектра гетероциклов [13-15]. Кроме того, они обладают различными видами биологических активностей [16, 17] и участвуют в качестве промежуточных продуктов в синтезе природных алкалоидов [18].

В связи с этим, учитывая цель и задачи данной работы, в настоящем литературном обзоре рассматриваются реакции нуклеофильного присоединения азотсодержащих нуклеофилов по тройной связи α -ацетиленовых кетонов.

1.2 Реакции с первичными алифатическими и ароматическими аминами

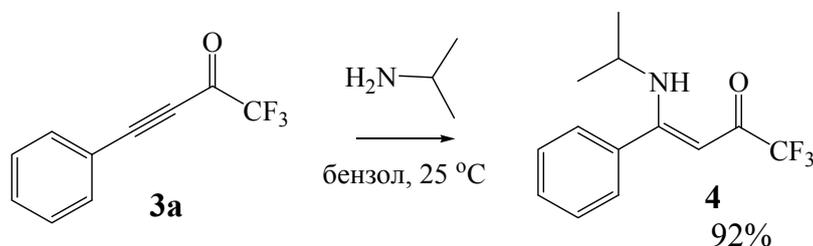
α -Алкинилкетоны в большинстве случаев легко реагируют с первичными аминами в отсутствие каких-либо катализаторов с образованием β -аминовинилкетонов с высокими выходами.

Так, конденсация соединений **1a-d** с этиламином в этаноле при 50-70 °С приводила к образованию аминокетонов **2a-d** (80-88%) (схема 1) [19].

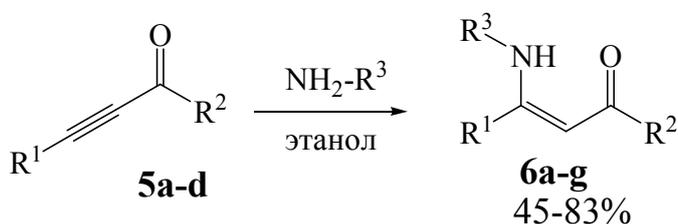


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**a**); $\text{R}^1 = \text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**b**);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_{13}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**c**); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_4\text{H}_9$ (**d**).

В работе [20] сообщается о том, что при взаимодействии эквимольных количеств ацетиленового кетона **3a** и изопропиламина в бензоле при комнатной температуре образуется аминокетон **4**.



Большедворская Р.А. с сотр. [21] при проведении реакции между алкил- и арилпропинонами и первичными аминами отметили, что время, необходимое для завершения процесса, определяется характером заместителя при атоме азота, следовательно, основностью амина, и мало зависит от природы заместителей ацетиленовой компоненты.



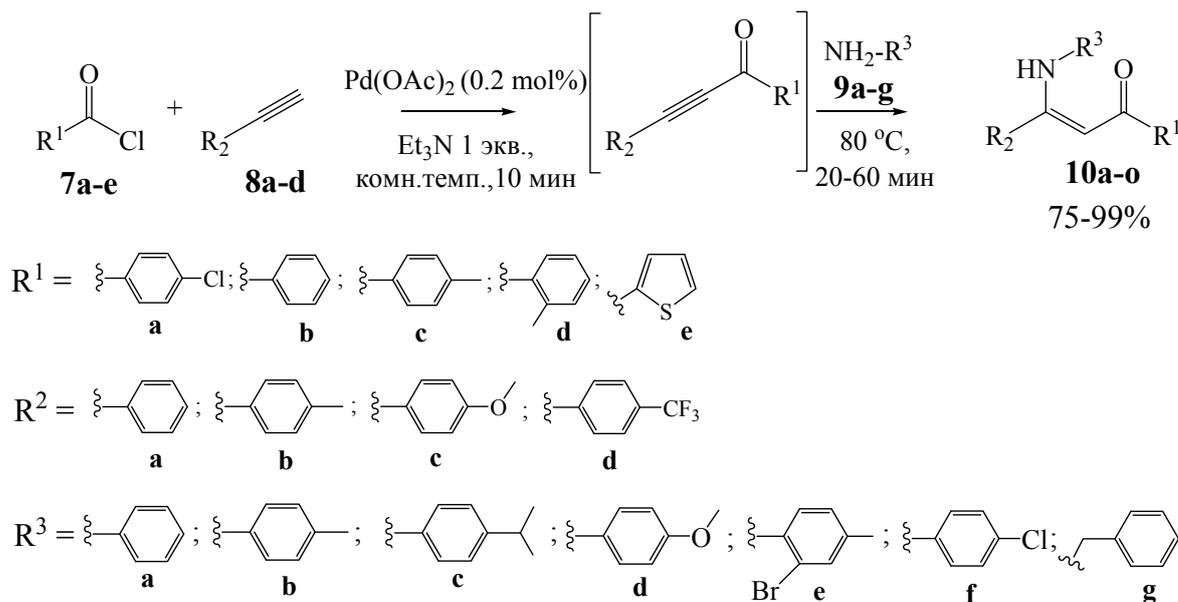
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**a**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**b**);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**c**); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**d**);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**e**); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**f**);
 $\text{R}^1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**g**).

Так, взаимодействие алкинилкетонов с первичными алифатическими аминами (этиламин) протекает очень легко (2 ч) при комнатной температуре,

иногда с саморазогреванием. Если же амины имеют ароматическую или жирноароматическую природу, для завершения реакции требуется кипячение реакционной массы в течение нескольких часов (5-8 ч).

В работе [22] сообщается о том, что для синтеза β -виниламинокетонов **10a-o** можно использовать трёхкомпонентную реакцию между ацилхлоридами **7a-e**, алкинами-1 **8a-d** и первичными аминами **9a-g**.

Схема 4



Конденсацию ацилхлоридов **7a-e** с терминальными ацетиленами **8a-d** осуществляли при комнатной температуре в отсутствие солей меди, лигандов и растворителей, в качестве катализатора использовали Pd(OAc)_2 , а в качестве основания – триэтиламин. После добавления соответствующих аминов в течение 20-60 мин при $80 \text{ }^\circ\text{C}$ образуются аминокетоны **10a-o** (75-99%).

Коршунов С.П. с сотр. [23] изучали особенности взаимодействия диарилпропионов, содержащих гидроксильную группу в различных положениях ароматического фрагмента, с первичными аминами (изопропиламин, аллиламин, бензиламин, анилин) (схема 5).



11a-c $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**a**); $\text{R}^1 = \textit{iso}\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**b**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Br}$ (**c**);

12a-g $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \textit{iso}\text{-C}_3\text{H}_7$ (**a**); $\text{R}^1 = \textit{iso}\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**b**);

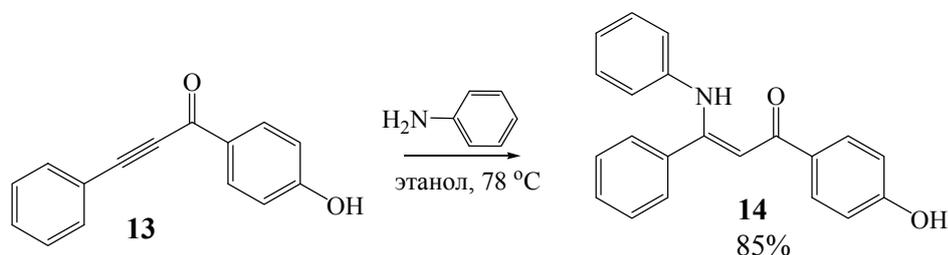
$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Br}$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**c**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**d**);

$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{C}_3\text{H}_5$ (**e**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**f**);

$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Br}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**g**);

Эквимольные количества диарилкетонов **11a-c**, содержащих гидроксильную группу в *o*-положении к карбонильной, конденсировали с аминами в этаноле при кипении в течение 2-х часов. В результате реакции образовывались только продукты присоединения по тройной связи – β -аминовинилкетоны **12a-g** с выходами до 96%.

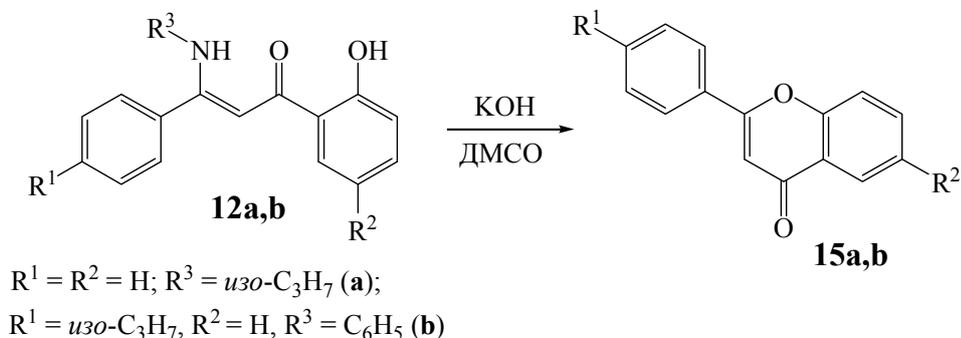
В этой же работе [23] авторы провели реакцию аминирования анилином алкинилкетона **13**, в котором гидроксильная группа находится в *p*-положении к карбонильной. Как и следовало ожидать, образовался только продукт присоединения анилина по тройной связи – 1-(4-гидроксифенил)-3-фенил-3-(фениламино)проп-2-ен-1-он **14** с выходом 85%.



Авторы предположили, что продукты **12a-g** и **14** имеют *Z*-конфигурацию вследствие образования устойчивой водородной связи между атомом азота аминогруппы и атомом кислорода карбонильной группы.

Выдерживание аддуктов **12a,b** в ДМСО в присутствии КОН на кипящей водяной бане приводило к внутримолекулярной циклизации в флавоны **15a,b**.

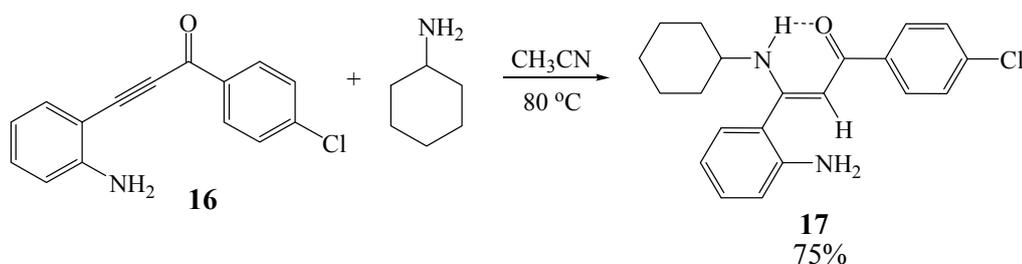
Схема 7



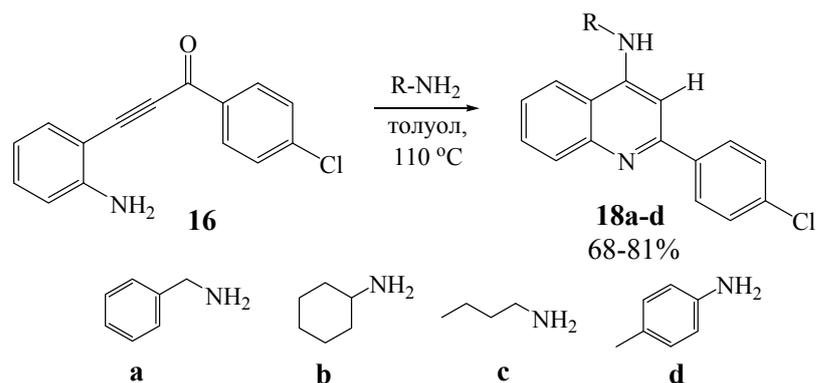
Утверждается, что в этих условиях происходит разрыв водородной связи Н...О=С, вследствие чего *Z*-изомеры виниламинов **12a,b** частично переходят в аддукты *E*-конфигурации, обеспечивая этим возможность внутримолекулярной циклизации.

Конденсация алкинилкетона **16** с циклогексиламином в ацетонитриле при 80 °С приводит к образованию ожидаемого β -виниламинокетона **17** с выходом 75% [24].

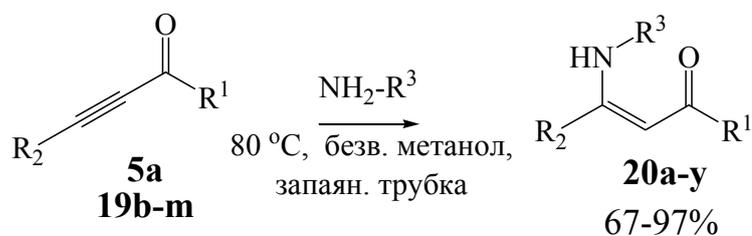
Схема 8



Повышение температуры (кипящий толуол) в реакции между алкинилкетонами **16** и ароматическими, алифатическими и циклоалифатическими первичными аминами (бензиламин, циклогексиламин, *n*-бутиламин, *n*-метиланилин) приводит к образованию продуктов циклизации - 2-арил-4-(*R*-амино)хинолинов **18a-d** с хорошими выходами (68-81%) (схема 9).



В работе [25] описано получение большой группы аминovinилкетонов **20a-y**, но, к сожалению, не исследована конфигурация синтезированных соединений.



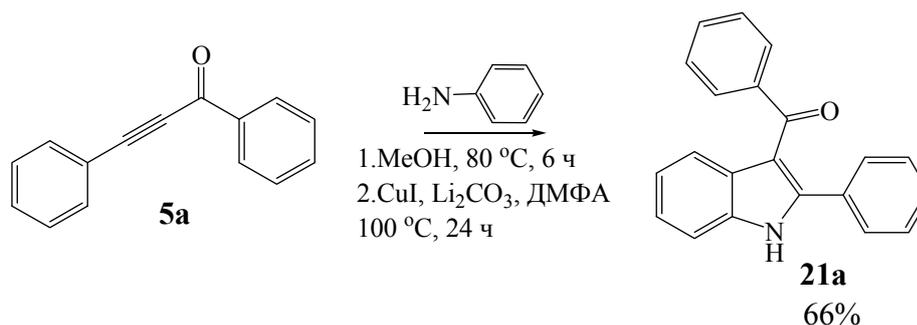
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**5a**); $\text{R}^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$, $\text{R}^2 = m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ (**19b**);
 $\text{R}^1 = m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, $\text{R}^2 = o\text{-C}_{10}\text{H}_6\text{-OCH}_3$ (**19c**); $\text{R}^1 = m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**19d**);
 $\text{R}^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**19e**); $\text{R}^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**19f**);
 $\text{R}^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-F}$, $\text{R}^2 = m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ (**19g**); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CN}$ (**19h**);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ (**19i**); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COOCH}_3$ (**19j**);
 $\text{R}^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**19k**); $\text{R}^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CN}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**19l**);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COCH}_3$ (**19m**).

$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**20a**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = p\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_3\text{-CH}_3$ (**20b**);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ (**20c**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ (**20d**);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ (**20e**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-F}$ (**20f**);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ (**20g**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$ (**20h**);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-I}$ (**20i**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = o\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$ (**20j**);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = 3,5\text{-C}_6\text{H}_3\text{-(CH}_3)_2$ (**20k**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO}_2\text{Et}$ (**20l**);
 $\text{R}^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$, $\text{R}^2 = m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, $\text{R}^3 = 3,4,5\text{-C}_6\text{H}_2\text{-(OCH}_3)_3$ (**20m**);
 $\text{R}^1 = m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$, $\text{R}^2 = o\text{-C}_{10}\text{H}_6\text{-OCH}_3$, $\text{R}^3 = 2\text{-CH}_3\text{-4-F-C}_6\text{H}_3$ (**20n**);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C}_4\text{H}_7\text{O}_2$ (**20o**);
 $\text{R}^1 = m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = 2\text{-CH}_3\text{-4-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3$ (**20p**);
 $\text{R}^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = o\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ (**20q**);
 $\text{R}^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ (**20r**);
 $\text{R}^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-F}$, $\text{R}^2 = m\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$, $\text{R}^3 = o\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_5$ (**20s**);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CN}$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**20t**); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**20u**);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COOCH}_3$, $\text{R}^3 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$ (**20v**);
 $\text{R}^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**20w**); $\text{R}^1 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CN}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**20x**);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = p\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COCH}_3$, $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**20y**).

Авторы показали, что взаимодействие эквимольных количеств ацетиленовых кетонов **5a**, **19b-m** с различными замещёнными анилинами в безводном метаноле при 80 °С в запаянной ампуле приводило к получению целевых аддуктов **20a-y**, выходы которых достигали 97% (схема 10).

В этой же статье предложен способ синтеза индолов из анилина и α -кетоацетиленов, минуя стадию выделения интермедиатов – β -аминокетонов.

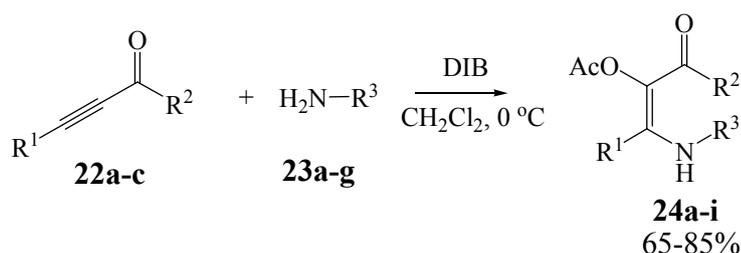
Схема 11



Реакцию между алкинилкетонем **5a** и анилином проводили в метаноле при 80 °С в запаянной ампуле в течение 6 ч. Циклизация в индол происходила под действием CuI, Li₂CO₃ в ДМФА при 100 °С в течение 24 ч. Выделяли 2-фенил-3-бензоиндол **21a** с выходом 66%.

В присутствии DIB был синтезирован широкий ряд тетразамещённых алкенов *E*-конфигурации [26].

Схема 12



R¹ = C₆H₅, R² = *o*-ClC₆H₄, R³ = (**a**); R¹ = C₆H₅, R² = *o*-ClC₆H₄, R³ = *n*-C₆H₁₃ (**b**);

R¹ = C₆H₅, R² = *o*-ClC₆H₄, R³ = *n*-C₅H₁₁ (**c**); R¹ = C₆H₅, R² = *o*-ClC₆H₄, R³ = *n*-C₄H₉ (**d**);

R¹ = C₆H₅, R² = *o*-ClC₆H₄, R³ = *n*-C₃H₇ (**e**); R¹ = C₆H₅, R² = *o*-ClC₆H₄, R³ = C₂H₅ (**f**);

R¹ = C₆H₅, R² = *o*-ClC₆H₄, R³ = (**g**); R¹ = C₆H₅, R² = *n*-CH₃C₆H₄, R³ = (**h**);

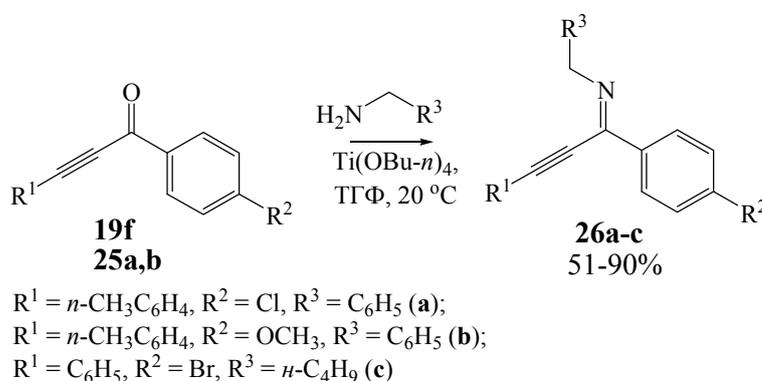
R¹ = *n*-C₆H₁₃, R² = C₆H₅, R³ = (**i**).

При проведении реакции между алкинилкетонами **22a-c**, первичными алкиламинами **23a-g** и диацетоксиидбензолом в хлористом метиле при

0 °С образовывались исключительно *E*-тетразамещённые аминovinилкетоны **24a-i** с хорошими выходами (конфигурацию определяли в эксперименте NOESY). Было установлено, что электронные свойства заместителей в ацетиленовых кетонах не оказывают влияния на выходы целевых соединений.

Интересно, что вовлечение $\text{Ti}(\text{OBu-}n)_4$ в реакцию конденсации диарилкетонов **19f**, **25a,b** с первичными аминами приводит не к β -аминovinилкетонам, а к основаниям Шиффа - 1-алкинилиминам **26a-c** [27].

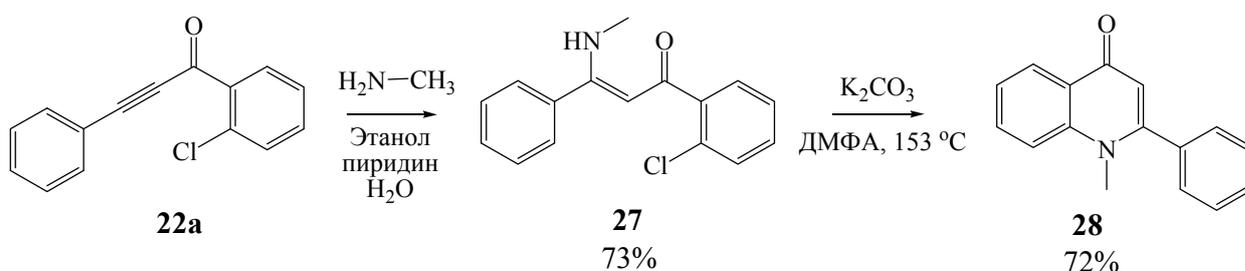
Схема 13



Реакцию проводили в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1.5-3.5 ч, выходы целевых соединений составляли 51-90%.

Аминирование α -кетоацетиленов первичными аминами может приводить к получению конденсированных гетероциклических систем. Так, в статье [28] показано, что при добавлении K_2CO_3 взаимодействие алкинилкетона **22a** с метиламином приводило к образованию хинолинона **28** с хорошим выходом (72%).

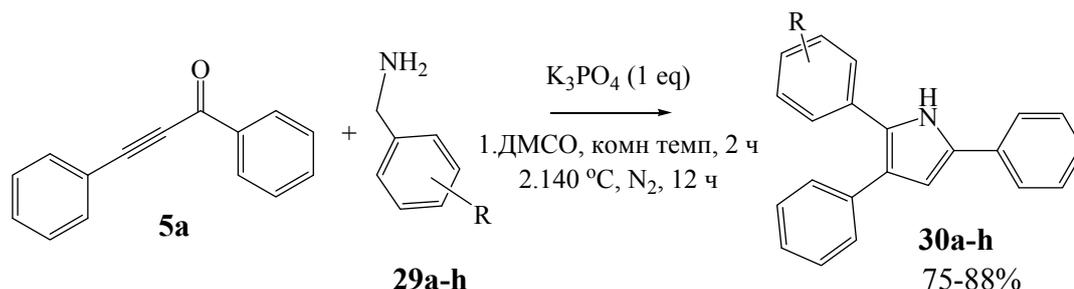
Схема 14



Следует отметить, что реакцию можно остановить на стадии образования виниламина **27** (схема 14).

Shen с сотр. [29] в режиме «one-pot» получали полизамещённые пирролы. Авторы конденсировали 1,3-дифенилпроп-2-ин-1-он **5a** с замещёнными бензиламинами **29a-j**, используя K_3PO_4 и ДМСО в качестве основания и растворителя, соответственно. Наличие в структуре аминов акцепторных или донорных заместителей не оказывало влияния на выходы целевых пирролов.

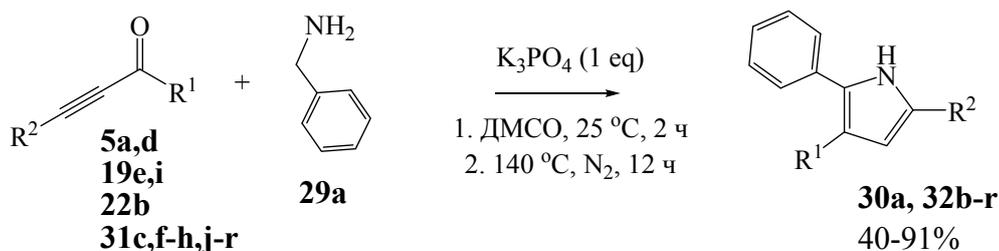
Схема 15



R = H (**a**); 4-CH₃ (**b**); 2-CH₃ (**c**); 4-OCH₃ (**d**); 4-tBu (**e**); 4-Cl (**f**); 4-CF₃ (**g**); 3,4-OCH₃ (**h**).

В дальнейшем авторы [29] исследовали закономерности протекания реакции при взаимодействии бензиламина с широким кругом арил- и гетарилкетоацетиленов. В тех же условиях были получены замещённые пирролы с выходами 40-91%.

Схема 16



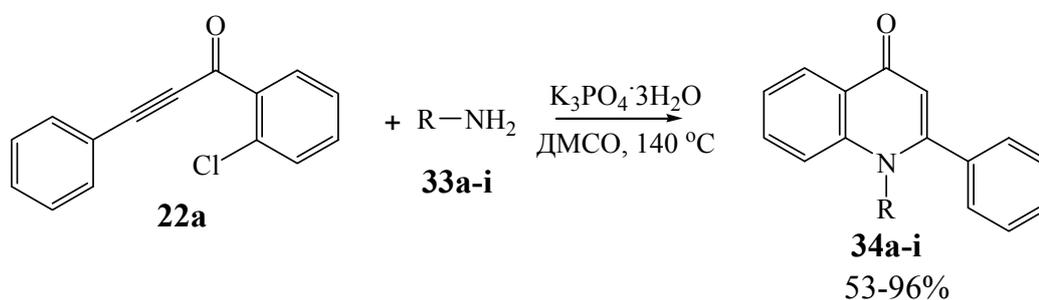
R¹ = **R**² = C₆H₅ (**a**); **R**¹ = C₆H₅, **R**² = *n*-CH₃C₆H₄ (**b**); **R**¹ = *n*-CH₃C₆H₄, **R**² = C₆H₅ (**c**);
R¹ = C₆H₅, **R**² = *n*-C₄H₉ (**d**); **R**¹ = *n*-ClC₆H₄, **R**² = C₆H₅ (**e**);
R¹ = *n-mpem*-C₄H₉C₆H₄, **R**² = C₆H₅ (**f**); **R**¹ = *n*-FC₆H₄, **R**² = C₆H₅ (**g**);
R¹ = , **R**² = C₆H₅ (**h**); **R**¹ = C₆H₅, **R**² = *n*-CH₃OC₆H₄ (**i**); **R**¹ = *iso*-C₃H₇, **R**² = C₆H₅ (**j**);
R¹ = *o*-CH₃C₆H₄, **R**² = C₆H₅ (**k**); **R**¹ = C₆H₅, **R**² = *m*-CH₃C₆H₄ (**l**);
R¹ = C₆H₅, **R**² = *o*-CH₃C₆H₄ (**m**); **R**¹ = , **R**² = C₆H₅ (**n**);
R¹ = C₆H₅, **R**² = *n*-ClC₆H₄ (**o**); **R**¹ = C₆H₅, **R**² = *n*-FC₆H₄ (**p**);
R¹ = *m*-CH₃C₆H₄, **R**² = C₆H₅ (**q**); **R**¹ = C₆H₅, **R**² = *mpem*-C₄H₉ (**r**).

Акцепторные и донорные заместители в 1-арильном кольце исходных алкинилкетонов не оказывают влияния на выходы полизамещённых

пирролов, пространственный фактор тоже не играет большой роли. Напротив, наличие метильной группы в *o*-положении арильного фрагмента в алкиновой части молекулы приводит к получению пиррола **32m** с более низким выходом (49%) по сравнению с субстратами, содержащими метильный заместитель в *m*- и *n*-положениях (81 и 88% соответственно).

Нагревание до 140 °С смеси алкинилкетона **22a**, $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ и различных первичных алкиламинов (в ряду **33a-i**) в ДМСО в течение 2-11 ч приводит к образованию *N*-алкилзамещённых 4-хинолинонов **34a-i** [30].

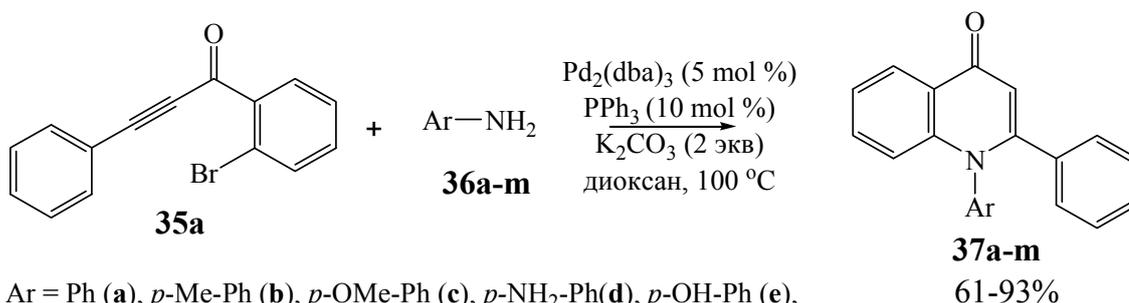
Схема 17



R = *n*-Bu (**a**), Me(CH₂)₇ (**b**), Me(CH₂)₁₁ (**c**), *i*-Pr (**d**), *c*-Pr (**e**), *c*-Hex (**f**), Bn (**g**), CH₂CH=CH₂ (**h**), Ph (**i**).

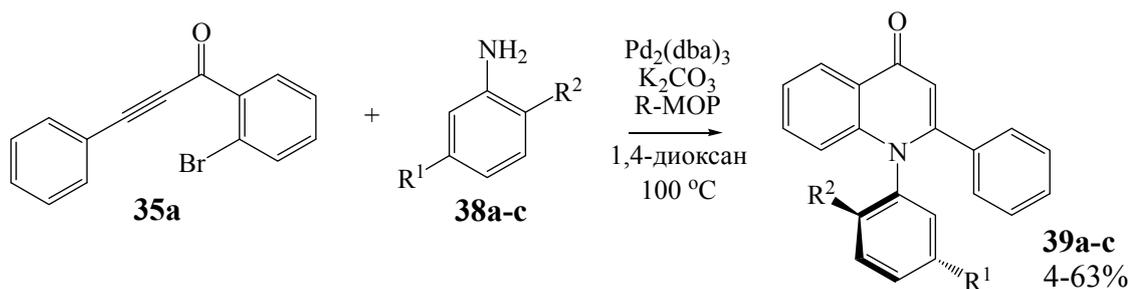
Конденсация ацетиленового кетона **35a** с первичными ариламинами **36a-m** в присутствии Pd₂(dba)₃, PPh₃ и K₂CO₃ (в качестве основания) описана в работе [31]. Реакцию проводили в диоксане, при кипении в течение 3-9 ч, выделяли *N*-арил-4-хинолиноны **37a-m**.

Схема 18



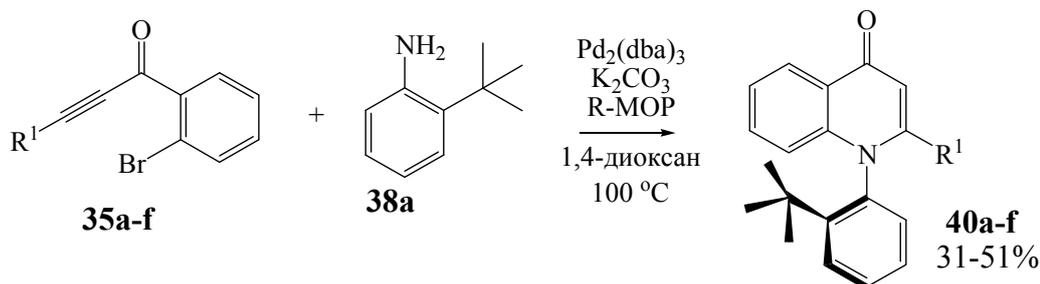
Ar = Ph (**a**), *p*-Me-Ph (**b**), *p*-OMe-Ph (**c**), *p*-NH₂-Ph (**d**), *p*-OH-Ph (**e**), *p*-Cl-Ph (**f**), *p*-Br-Ph (**g**), *p*-NO₂-Ph (**h**), *p*-COOEt-Ph (**i**), *p*-Ac-Ph (**j**), *m*-Me-Ph (**k**), *o*-Me-Ph (**l**), *m*-OMe-Ph (**m**).

Takahashi с сотр. [32] предложили способ получения хинолинонов **39a-c**, содержащих хиральный фрагмент (схема 19). Ацетиленовый кетон **35a** конденсировали с замещёнными анилинами **38a-c** в присутствии фосфинового лиганда (R-MOP), Pd₂(dba)₃ и K₂CO₃ (как основания).



$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \textit{m}$ - C_4H_9 (**a**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \textit{i}$ - C_3H_7 (**b**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \textit{m}$ - C_4H_9 (**c**).

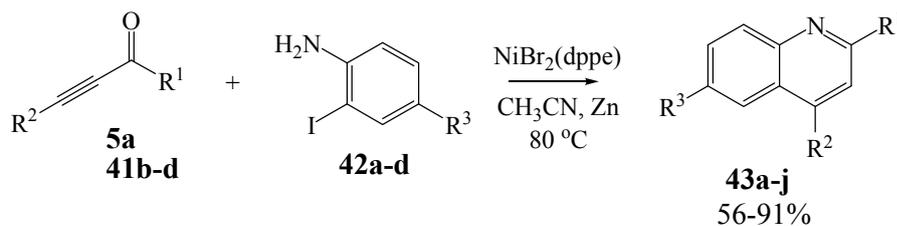
В аналогичных условиях проводили реакцию между диарилкетонами **35a-f** и *o*-*tert*-бутиланилином, получали замещённые 4-хинолиноны с выходами 31-51% (схема 20). Было установлено, что присутствие акцепторных заместителей в *n*-положении арильного фрагмента в ацетиленовой части молекулы алкинилкетонов снижает выходы целевых соединений.



$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**a**); $\text{R}^1 = \textit{n}$ - $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**b**); $\text{R}^1 = \textit{n}$ - $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**c**); $\text{R}^1 = \textit{n}$ - ClC_6H_4 (**d**);
 $\text{R}^1 = \textit{n}$ - $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**e**); $\text{R}^1 = \textit{o}$ - $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**f**).

Хинолиноны **39a-c** и **40a-f** были выделены как смесь энантиомеров.

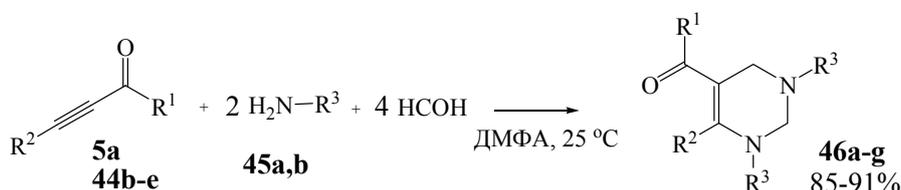
Авторами [33] был расширен круг катализаторов, применяемых в синтезе хинолиновых производных. Так, конденсация кетоацетиленов **5a**, **41b-d** и замещённых иоданилинов **42a-d** в присутствии $\text{NiBr}_2(\text{dppe})$ приводит к образованию хинолинов **43a-j** (схема 21).



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (a); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (b);
 $\text{R}^1 = \text{нафтил}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (c); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (d);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (e); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$ (f);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$ (g); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CF}_3$ (h);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = n\text{-C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^3 = \text{CF}_3$ (i); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{Cl}$ (j).

Данный метод допускает использование широкого спектра реагентов, полученные 2,3-дизамещённые хинолины представляют интерес для медицинской химии, в частности, могут использоваться в синтезе природных алкалоидов.

Об интересной домино-реакции, приводящей к образованию полизамещённых тетрагидропиримидинов **46a-g** с высокими выходами (85-91%), сообщают в работе [34].



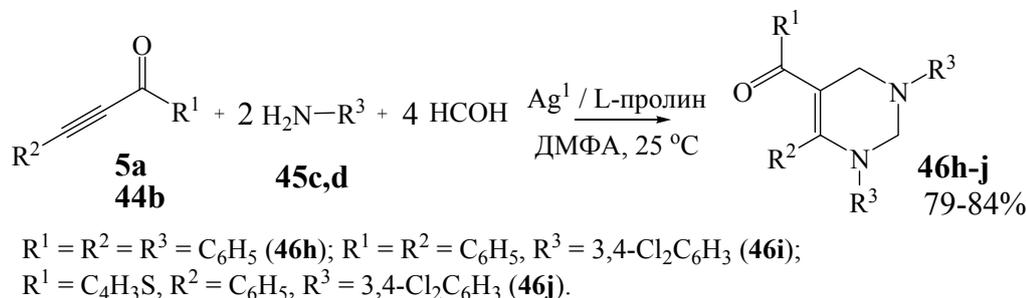
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**5a**); $\text{R}^1 = \text{нафтил}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**44b**); $\text{R}^1 = n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**44c**);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (**44d**); $\text{R}^1 = n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (**44e**).
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ (**46a**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**46b**);
 $\text{R}^1 = \text{C}_4\text{H}_3\text{S}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ (**46c**); $\text{R}^1 = \text{C}_4\text{H}_3\text{S}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**46d**);
 $\text{R}^1 = n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ (**46e**); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ (**46f**);
 $\text{R}^1 = n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ (**46g**).

Целевые тетрагидропиримидины **46a-g** получали конденсацией 1 моля α -алкинилкетонa **5a**, **44b-e** с 2 молями первичного амина (**45a** или **45b**) и 4 молями формальдегида. Реакция гладко протекает в отсутствие катализаторов при комнатной температуре (схема 22).

Неожиданно, при введении в реакцию замещённых анилинов, авторы не наблюдали образования продуктов циклизации даже после 14 ч выдерживания при комнатной температуре. Опытным путём было

установлено, что тетрагидропиримидины **46h-j** с высокими выходами (79-84%) формируются при использовании в качестве катализатора AgBF_4 и L-пролина (схема 23).

Схема 23



Таким образом, аминирование α -ацетиленовых кетонов первичными аминами приводит к образованию β -аминовинилкетонов исключительно *Z*-конфигурации, введение в реакцию оснований (K_2CO_3 , K_3PO_4 , Li_2CO_3) даёт возможность для получения различных гетероциклических систем.

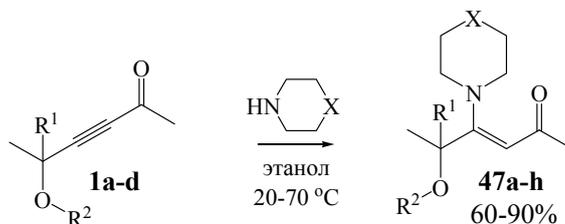
1.3 Реакции с вторичными алифатическими аминами

1.3.1 Реакции с циклическими аминами

(морфолин, пирролидин, пиперидин)

В продолжение исследования реакций нуклеофильного присоединения к ацетиленовым кетонам авторы [19] сообщают, что кетозэфиры **1a-d** легко реагируют с пиперидином и морфолином в этаноле, в результате образуются целевые β -аминовинилкетоны **47a-h** (60-90%).

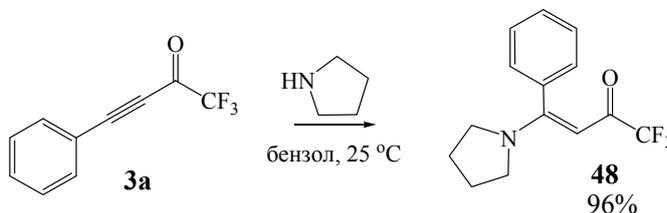
Схема 24



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{CH}_2$ (**a**); $\text{R}^1 = \text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{CH}_2$ (**b**);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_{13}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{CH}_2$ (**c**); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_4\text{H}_9$, $\text{X} = \text{CH}_2$ (**d**);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{O}$ (**e**); $\text{R}^1 = \text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{O}$ (**f**);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_{13}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{O}$ (**g**); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_4\text{H}_9$, $\text{X} = \text{O}$ (**h**).

Взаимодействие трифторметилированного алкинилкетона **3a** с пирролидином в бензоле при комнатной температуре приводит к получению β -аминовинилкетона **48** [20].

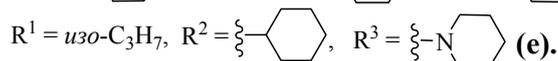
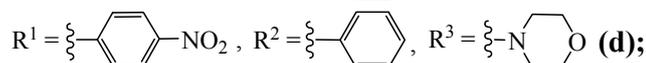
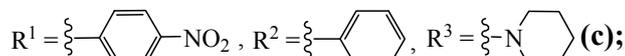
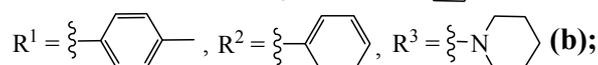
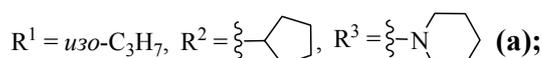
Схема 25



Продукт **48** был выделен как *E*-изомер, конфигурацию определяли в эксперименте NOESY (зафиксирован кросс-пик между олефиновым протоном и метиленовыми протонами пирролидинового фрагмента).

Занина А.С. с сотр. [35] проводили реакцию α -ацетиленовых кетонов **22b**, **49a,c,d** с морфолином, пирролидином и пиперидином в этаноле или диоксане при кипении, в результате образовывались β -аминовинилкетоны **50a-e**.

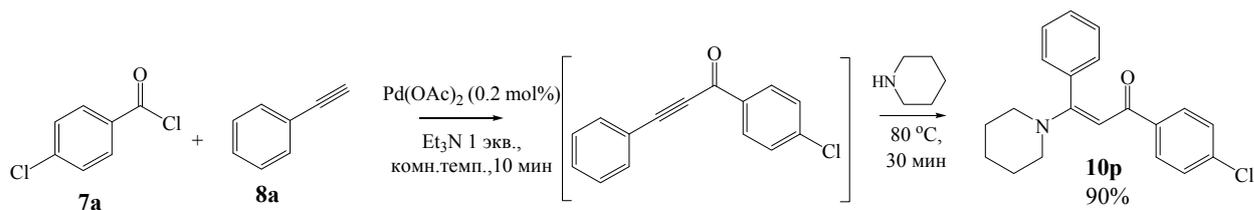
Схема 26



Время протекания реакции составляло 0.5-2 ч.

В статье [22] авторы применяли трёх-компонентный способ синтеза аминовинилкетона **10p**, выход целевого соединения составил 90% (схема 27).

Схема 27



Конфигурацию двойной связи в синтезированном продукте определяли как *E* (эксперимент NOESY).

В работе [36] описано взаимодействие α -ацетиленового кетона **51** с пиперидином в присутствии каталитических количеств 10%-го водного раствора NaOH и TBAI. Реакцию проводили в ДМСО при комнатной температуре в течение 30 мин.

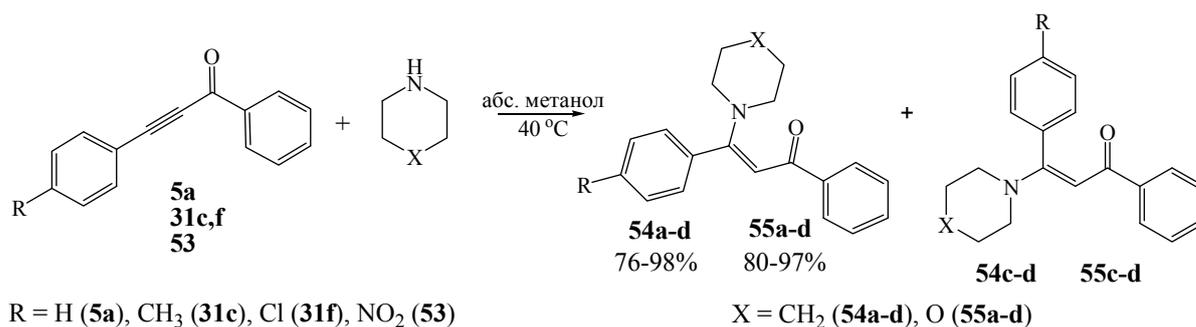
Схема 28

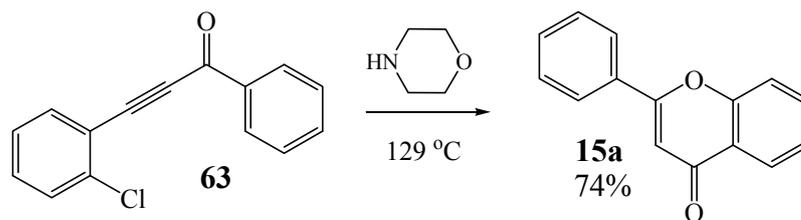


Авторы обращают внимание на то, что после колоночной хроматографии, помимо целевого продукта, также выделяли фенилацетилен и *n*-метоксибензойную кислоту, и объясняют это деструкцией исходного алкинилкетона **51** под действием основных условий реакции.

Взаимодействие диарилпропинонов **5a**, **31c,f**, **53** с трёхкратным избытком морфолина или пиперидина в абсолютном метаноле при 40°C приводит к получению либо только *Z*-изомера либо смеси *Z*- и *E*-изомеров [37].

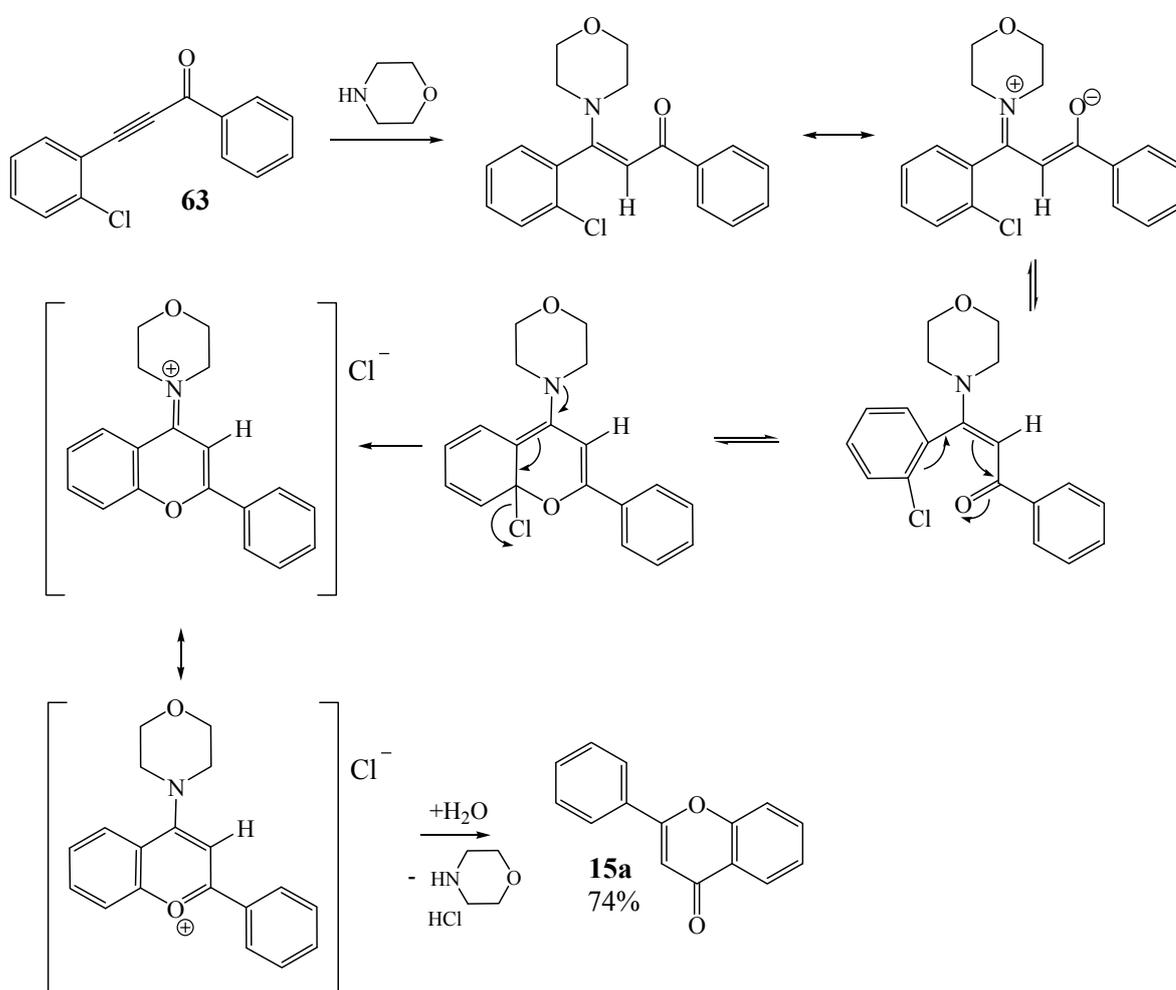
Схема 29



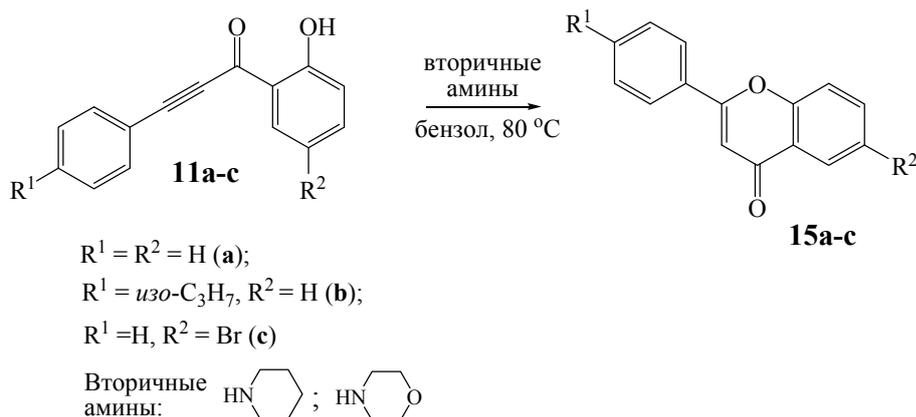


Авторы полагают, что процесс внутримолекулярной циклизации протекает достаточно легко, благодаря *цис*-конфигурации аминovinилкетона, и предлагают следующий механизм протекания процесса:

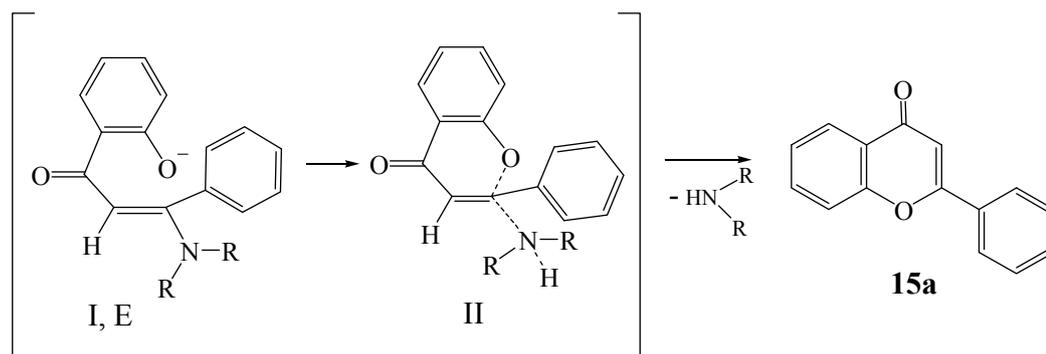
Схема 34



Аналогичные 2-арил- γ -бензопироны **15a-c** образуются в результате взаимодействия алкинилкетонов **11a-c**, содержащих гидроксильную группу в *o*-положении ароматического фрагмента, с морфолином и пиперидином (схема 35) [23].

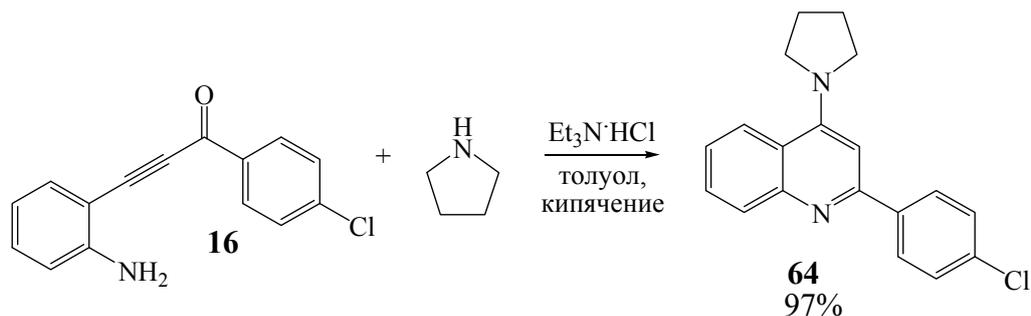


Авторы полагают, что отсутствие атома водорода при азоте в продуктах присоединения вторичных аминов к 3-арил-1-(2-оксиарил)-2-пропин-1-онам **11a-c** обеспечивает лёгкость атаки двойной связи атомом кислорода *o*-гидроксильной группы и вытеснение присоединившейся аминогруппы. Очевидно, реализуется следующее переходное состояние:

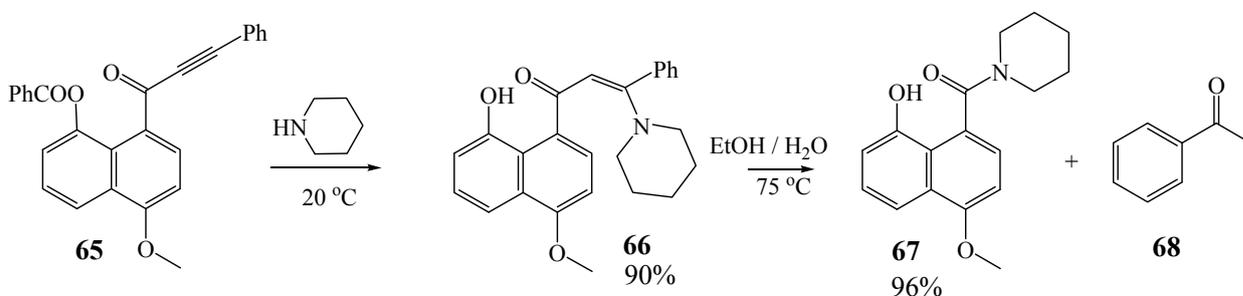


Флавоны **15a-b** были получены ранее (см. п. 1.2, схема 7). Различие в действии вторичных и первичных аминов на диарилпропиноны **11a-c** объясняется тем, что *Z*-конфигурации аддуктов со вторичными аминами легко переходят в соответствующие *E*-изомеры, конформация которых является выгодной для вытеснения амина кислородом *o*-гидроксильной группы.

Взаимодействие ацетиленового кетона **16** с пирролидином в присутствии гидрохлорида Et_3N при кипении в безводном толуоле в течение 4 ч (в атмосфере азота) приводило к 2-(4-хлорфенил)-4-(пирролидин-1-ил)хинолину **64** с выходом 97% (схема 36) [24].

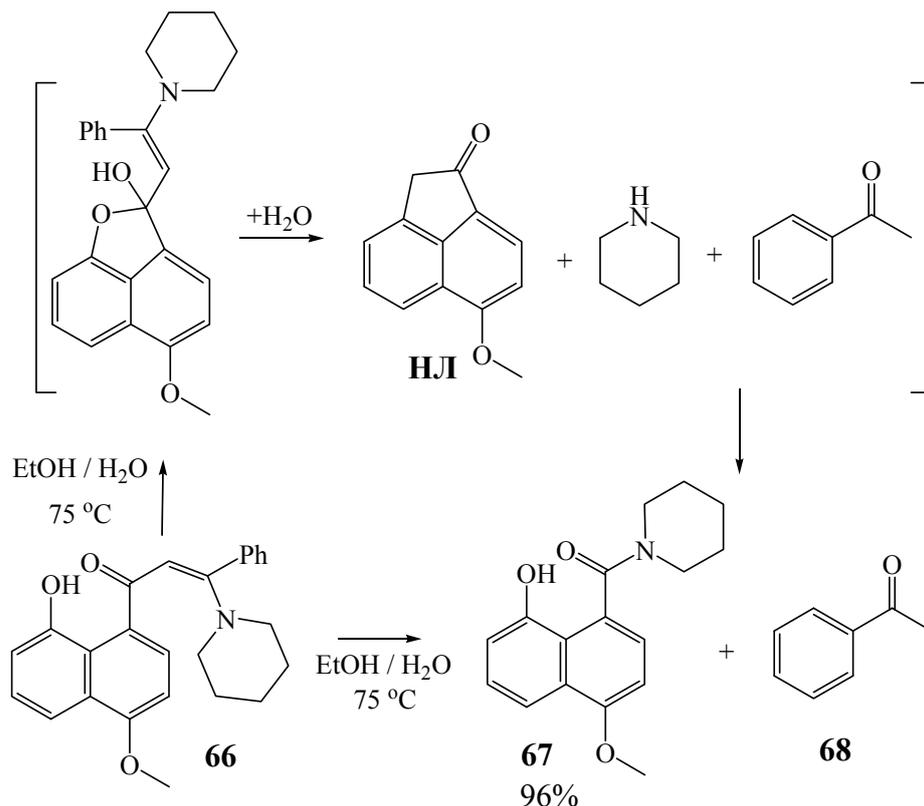


Необычное превращение было обнаружено при проведении реакции между ацетиленовым кетоном **65**, содержащим в *пери*-положении сложноэфирную группу, и пиперидином [41].



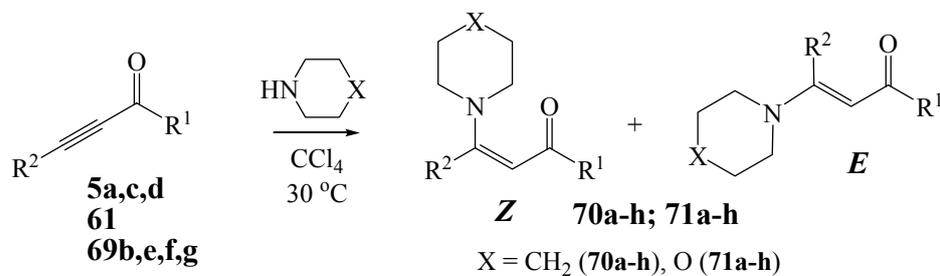
Смесь субстрата **65** и пиперидина выдерживали при комнатной температуре в течение часа, при попытке перекристаллизовать полученный аминovinилкетон **66** из этанола были выделены продукты деструкции – пиперидид **67** и ацетофенон **68**.

Авторы предположили, что образованию конечных продуктов **67** и **68** предшествует замыкание пятичленного гетероцикла с последующим гидролитическим расщеплением (схема 38).



Образование пиперида **67**, возможно, является результатом взаимодействия получившихся нафтолактона (НЛ) и пиперидина. Существование этой стадии авторы подтвердили экспериментально, проведением реакции между заведомо полученным 5-метоксинафтолактоном и пиперидином, что привело к получению соединения **67** с количественным выходом.

Верещагин Л.И. с сотр. изучали стереохимию присоединения вторичных циклических аминов к ацетиленовым кетонам [42].

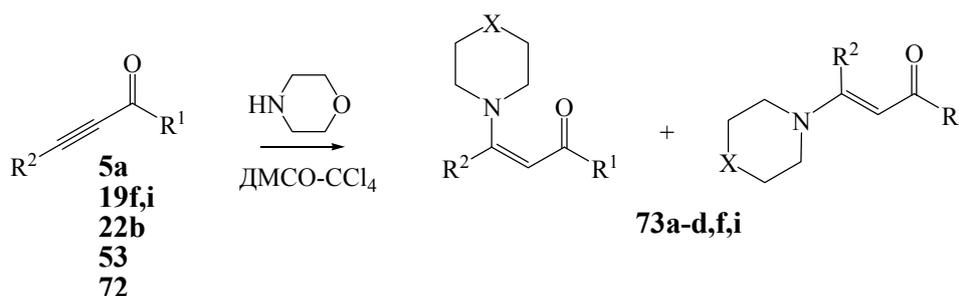


R¹ = R² = C₆H₅ (**a**); R¹ = *iso*-C₃H₇, R² = C₄H₉ (**b**); R¹ = CH₃, R² = C₆H₅ (**c**);
 R¹ = C₆H₅, R² = C₄H₉ (**d**); R¹ = C₃H₇, R² = C₆H₅ (**e**); R¹ = CH₃, R² = C₄H₉ (**f**);
 R¹ = C₃H₇, R² = C₄H₉ (**g**); R¹ = C₂H₅, R² = C₆H₅ (**h**).

Для определения конфигурации и возможной таутомерии β -аминовинилкетонов реакцию присоединения аминов к ацетиленовым кетонам **5a,c,d**, **61**, **69b,e,f,g** проводили в ампуле непосредственно в датчике спектрометра ЯМР, в качестве растворителей использовали CCl_4 и метанол. Было установлено, что в продуктах реакции доля *E*-изомера, как правило, преобладает и всегда повышается в присутствии протонных растворителей. Также авторы отмечали, что менее стабильный *Z*-изомер переходит со временем в результате изомеризации в более стабильный *E*-изомер (причём протонные растворители ускоряют этот процесс).

Также была изучена зависимость соотношения изомеров от природы заместителя в ацетиленовых кетонах. Реакцию алкинилкетонов **5a**, **19f,i**, **22b**, **53**, **72** с морфолином проводили в смеси ДМСО- CCl_4 .

Схема 40



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (a); $\text{R}^1 = n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (b);

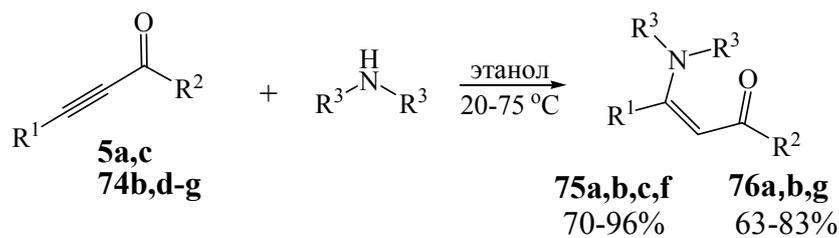
$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = n\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (c); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (d);

$\text{R}^1 = n\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (f); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (i).

Было показано, что с увеличением электронодонорных свойств заместителя вероятность образования *Z*-изомера увеличивается.

1.3.2 Реакции с вторичными диалкиламинами

При проведении реакции между эквимольными количествами α -алкинилкетонов **5a,c**, **74b,d-g** и вторичных аминов (диэтиламин и дибутиламин) в этаноле в течение 10-30 мин образовывались β -аминовинилкетоны (схема 41) [21].

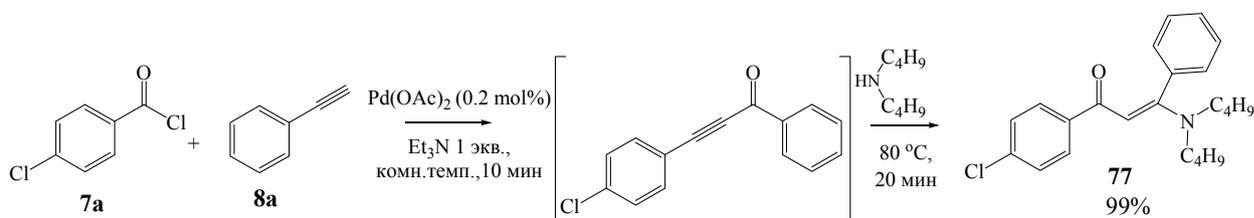


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**5a**); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**5c**); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ (**b**);
 $\text{R}^1 = n\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ (**d**); $\text{R}^1 = n\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ (**e**);
 $\text{R}^1 = m\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ (**f**); $\text{R}^1 = n\text{-C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**g**).
 $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**75a,b,c,f**), C_4H_9 (**76a,b,g**)

Авторы отмечают, что существенное влияние на протекание процесса оказывает пространственный фактор. Так, взаимодействие с дибутиламином требовало нагревания до $75\text{ }^\circ\text{C}$ (20-30 мин), тогда как реакция с диэтиламином полностью заканчивалась за 10 мин при комнатной температуре.

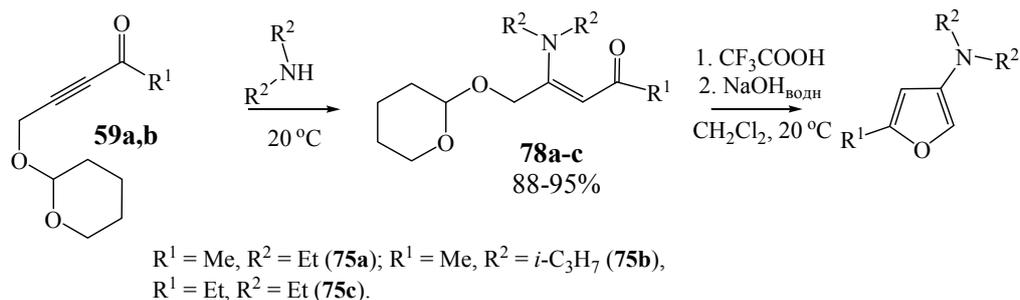
Трёх-компонентный метод синтеза β -аминовинилкетонов, не требующий применения солей меди и растворителей [22], подходит и для реакции с дибутиламином.

Схема 42

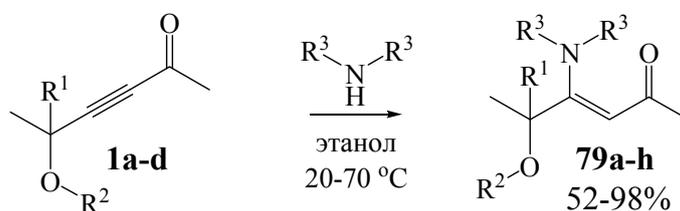


Процесс протекал за 30 мин, образовавшийся продукт **77** (*E*-конфигурация) не требовал очистки колоночной хроматографией, после перекристаллизации выход **77** составил 99%.

β -Виниламинокетоны **78a-c**, полученные взаимодействием диэтил- или диизопропиламина с алкинилкетонами **59a,b**, затем использовали для синтеза производных 3-фуриламинов (схема 43) [38].



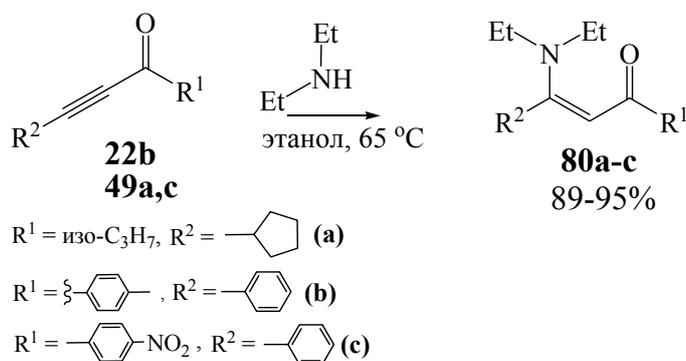
Конденсация γ -алкоксиалкинилкетон ов **1a-d** с такими вторичными аминами как диметиламин и диэтиламин приводила к получению ожидаемых продуктов присоединения **79a-h** [19].



$R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$ (**a**); $R^1 = \text{C}_4\text{H}_9, R^2 = R^3 = \text{CH}_3$ (**b**);
 $R^1 = \text{C}_6\text{H}_{13}, R^2 = R^3 = \text{CH}_3$ (**c**); $R^1 = R^3 = \text{CH}_3, R^2 = \text{C}_4\text{H}_9$ (**d**);
 $R^1 = R^2 = \text{CH}_3, R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**e**); $R^1 = \text{C}_4\text{H}_9, R^2 = \text{CH}_3, R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**f**);
 $R^1 = \text{C}_6\text{H}_{13}, R^2 = \text{CH}_3, R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**g**); $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{C}_4\text{H}_9, R^3 = \text{C}_2\text{H}_5$ (**h**).

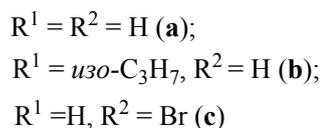
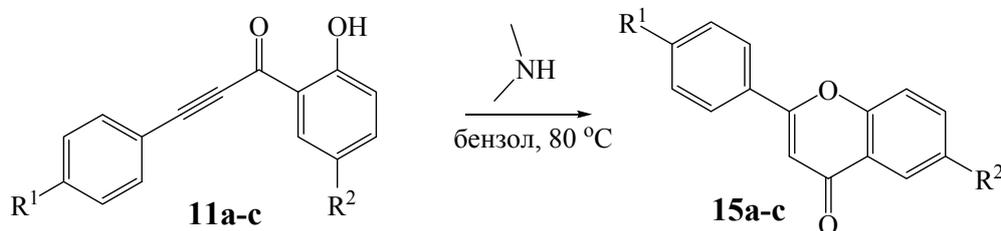
Низкий выход виламинокетона **79e** (52%) авторы объясняют параллельно протекающим гидролизом данного соединения до 2-метил-2-метокси-3,5-гександиона (25%).

Ожидаемые продукты **80a-c** выделяли при взаимодействии алкинилкетон ов **22b, 49a,c** с диэтиламин ом в этаноле при 65 °C [35].



Взаимодействие алкинилкетонов **11a-c** с диметиламином протекает аналогично реакции этих же субстратов с морфолином и пиперидином – во всех случаях при кипячении в бензоле образуются флавоны **15a-c** [23].

Схема 46



Следует отметить, что взаимодействие α -алкинилкетонов с вторичными аминами является удобным методом получения не только β -аминовинилкетонов (преимущественно *E*-конфигурации), но и различных продуктов гетероциклизации.

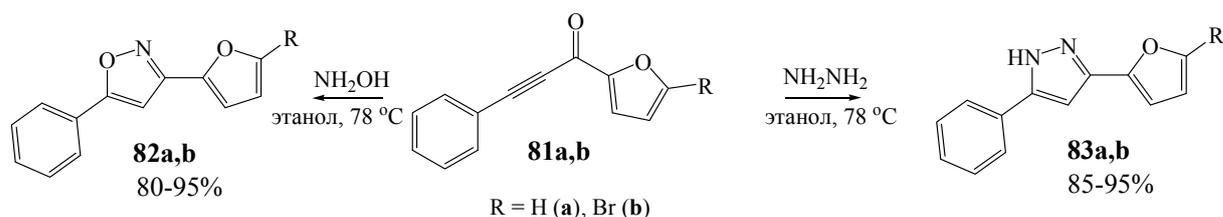
1.4 Реакции с азотсодержащими бинуклеофилами

1.4.1 Присоединение гидразинов и гидросиламина

Гидросиламин и гидразины способны атаковать как тройную связь, так и карбонильную группу, в зависимости от условий реакции.

Для целевого получения фурилпиразолов и фурилизоксазолов Верещагин Л.И. с сотр. [43] осуществляли взаимодействие фурилацетиленовых карбонильных соединений с гидразином и гидросиламином.

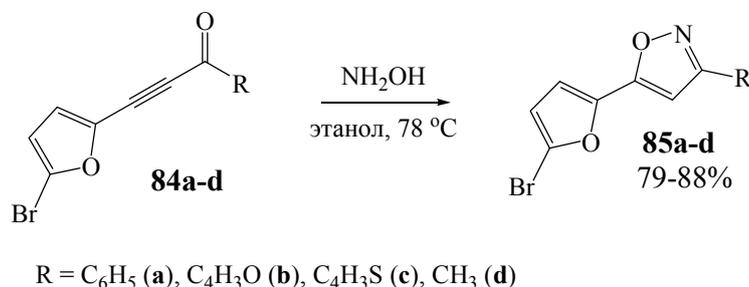
Схема 47



Так, при кипячении фурилацетиленовых кетонов **81a,b** с гидроксиламином в этаноле в щелочной среде с хорошими выходами (80-95%) образуются фурилизоксазолы **82a,b**. Так же гладко протекает синтез 3-фурил-5-фенилпиразолов **83a,b** при взаимодействии этих же алкинилкетонов **81a,b** с гидразин-гидратом (схема 47).

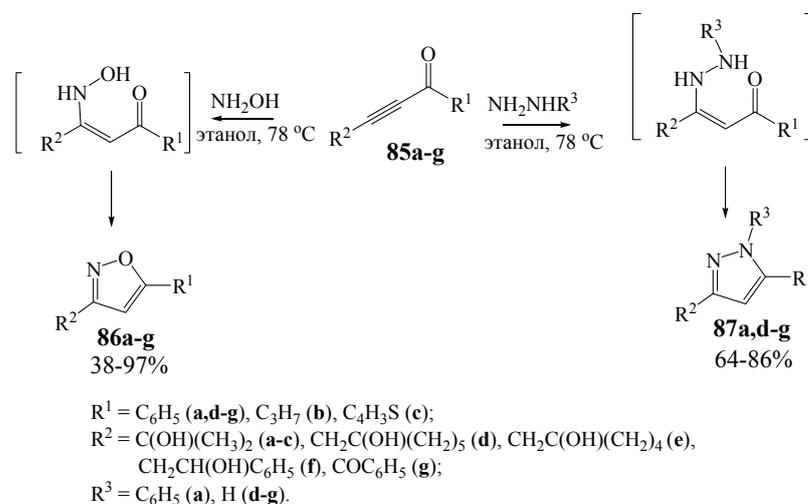
В аналогичных условиях протекало взаимодействие гидроксиламина и этинилкетонов **84a-d**, содержащих фурильный заместитель в ацетиленовой части молекулы (схема 48). Выделяли дизамещённые α -фурилизоксазолы **85a-d** с выходами 79-88%.

Схема 48



Авторы [44] предположили, что присоединение гидразинов и гидроксиламина к α -этинилкетонам **85a-g** протекает через стадию образования открытоцепных аддуктов и заканчивается последующей их циклизацией в изоксазолы **86a-g** и пиразолы **87a,d-g**.

Схема 49

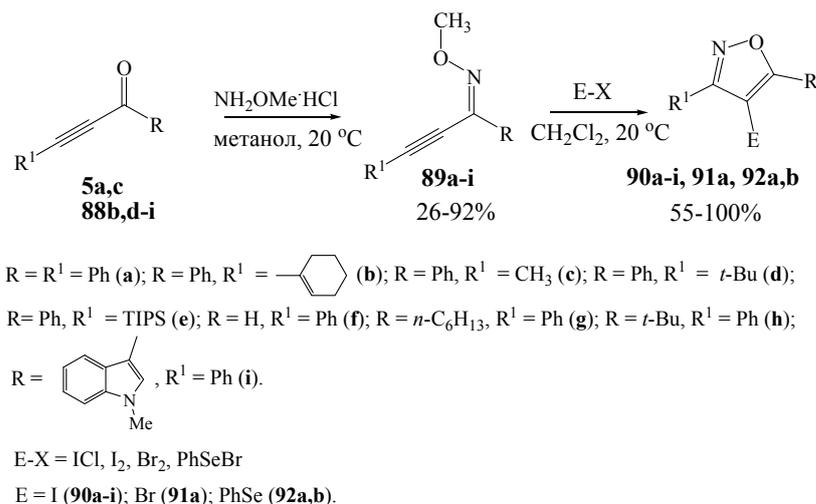


Изоксазолы **86a-g** (38-97%) образовывались в результате взаимодействия алкинилкетонов **85a-g**, солянокислого гидроксиламина и

водного раствора Na_2CO_3 в кипящем этаноле. Пиразолы **87a,d-g** получали кипячением смеси алкинилкетоноров и гидразинов в этаноле в течение 10 ч. Выходы составили 64-86% (схема 49).

В работе [45] показано, что замещённые изоксазолы могут быть синтезированы и другим путём - электрофильной циклизацией *O*-метилоксимов в присутствии ICl , I_2 , Br_2 , PhSeBr .

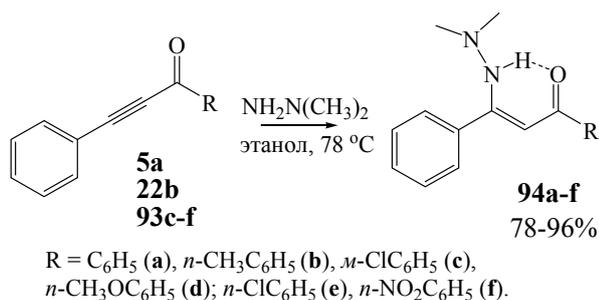
Схема 50



Сначала алкинилкетоноры **5a,c, 88b,d-i** конденсировали с гидроклоридом *O*-метилгидроксиламина в присутствии Na_2SO_4 и пиридина в метаноле при комнатной температуре, получая *O*-метилоксимы **89a-i** (26-92%), которые циклизовали до изоксазолов **90a-i, 91a, 92a,b** в хлористом метиле при комнатной температуре, используя такие электрофилы как ICl , I_2 , Br_2 , PhSeBr . Быстрее всего реакция протекала в присутствии ICl (15-60 мин).

В работе [46] изучали взаимодействие диарилкетоноров с *N,N*-диметилгидразином.

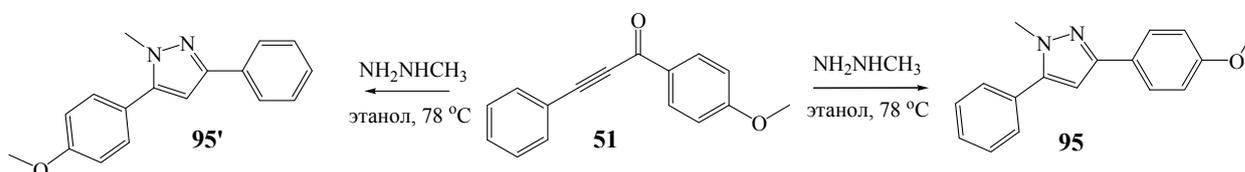
Схема 51



Реакцию проводили в кипящем этаноле в течение 5 ч. Процесс представляет собой присоединение по Михаэлю амина к тройной связи и аналогичен конденсации ацетиленовых кетонов с первичными и вторичными аминами (схема 51).

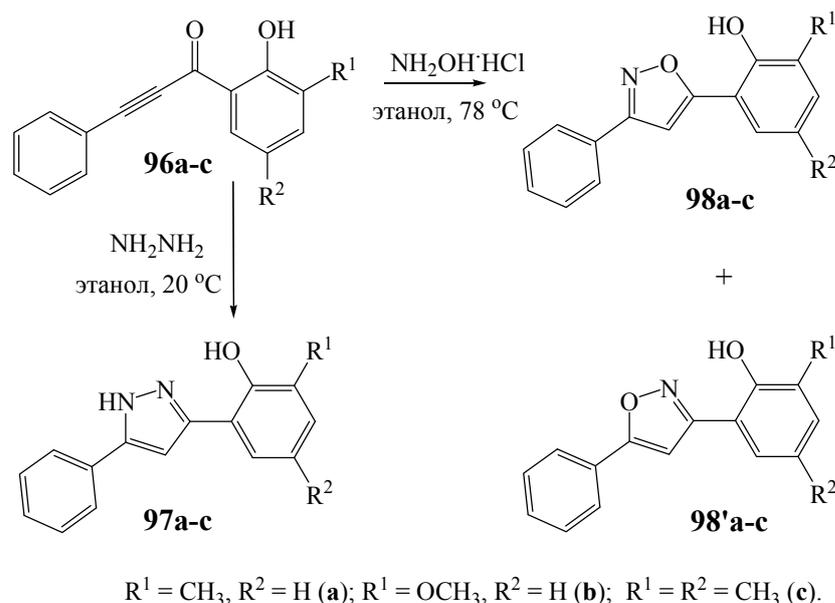
В этих же условиях (кипящий этанол) проводили конденсацию алкинилкетона **51** с метилгидразином [47]. Исследователи предположили, что реакция может протекать двумя путями: в результате 1,2-присоединения возможно образование пиразола **95**, а 1,4-присоединение приводит к образованию пиразола **95'**.

Схема 52



Вследствие того, что пиразолы **95** и **95'** имеют близкие ^1H ЯМР-спектры, были проведены исследования спектров синтезированного продукта с добавлением сдвигающего реагента $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (благодаря быстрому обмену между свободными и связанными в образующийся комплекс молекулами, наблюдаемый спектр является средним между спектрами свободного и связанного субстрата). Таким образом, установлено, что в результате реакции образуется только пиразол **95**.

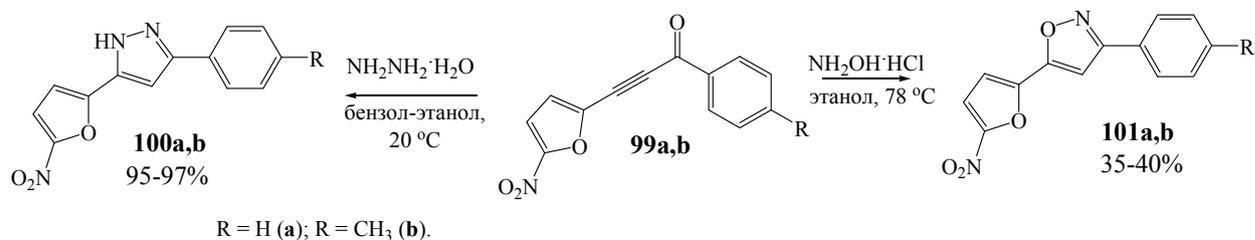
Авторы [48] изучали взаимодействие 2-гидроксиарил-фенилэтинилкетонов **96a-c** с гидрохлоридом гидросиламина и гидразином (схема 53).



Реакцию с водным раствором гидразина проводили в этаноле при комнатной температуре в течение 30 мин, конденсация же кетонов **96a-c** с гидроклоридом гидросиламина требовала кипячения реакционной массы в этаноле в течение 5 ч в присутствии K_2CO_3 (схема 53). Кроме того, авторы исследовали фотостабильность полученных пиразолов **97a-c** и изоксазолов **98a-c** и **98'a-c** и обнаружили, что пиразолы **97a-c** (возможно, за счёт образования внутримолекулярной водородной связи) являются потенциально эффективными средствами для защиты кожи от УФ-лучей [48].

В рамках исследования свойств соединений, содержащих нитрофурановые фрагменты, в статье [49] описаны превращения, приводящие к получению целевых гетероциклических производных.

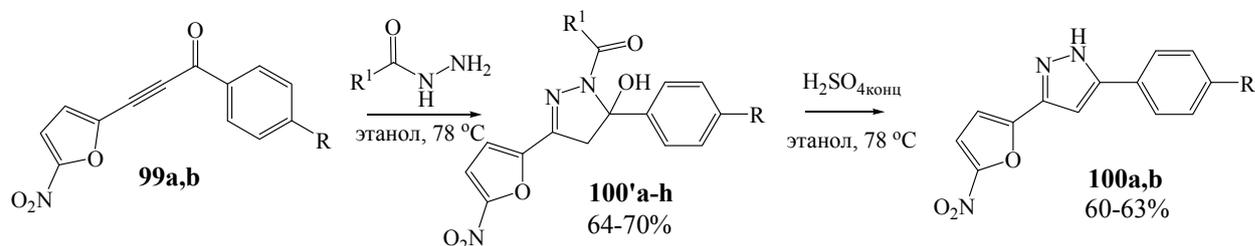
Схема 54



Механизм формирования пиразолов **100a,b** и изоксазолов **101a,b** заключается в присоединении по Михаэлю аминов по тройной связи алкинилкетонов **99a,b** с дальнейшей циклизацией продуктов присоединения.

Конденсация же алкинилкетонов **99a,b** с ароилгидразинами приводит к образованию не пиразолов **100a,b**, а пиразолинов **100'a-h** с выходами до 70% (схема 55) [50].

Схема 55



R = H (**99a,100a**); R = CH₃ (**99b,100b**).

R = H, R¹ = C₆H₅ (**100'a**); R = H, R¹ = *n*-ClC₆H₅ (**100'b**); R = H, R¹ = *o*-ОНС₆H₅ (**100'c**);

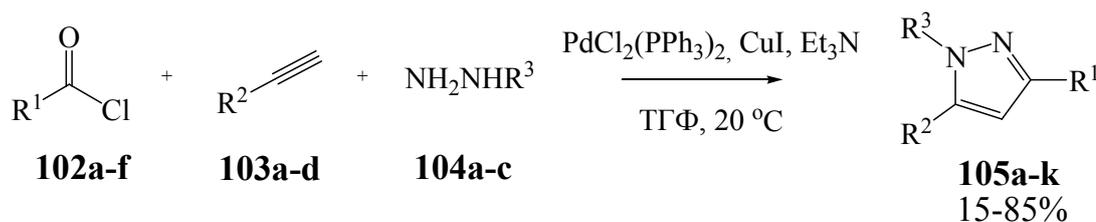
R = H, R¹ = (**100'd**); R = CH₃, R¹ = H (**100'e**); R = CH₃, R¹ = *n*-ClC₆H₅ (**100'f**);

R = CH₃, R = H, R¹ = *o*-ОНС₆H₅ (**100'g**); R = CH₃, R¹ = (**100'g**).

Пиразолы **100a,b** образовывались в результате дегидратации и дебензоилирования пиразолинов в этаноле в присутствии концентрированной серной кислоты, выходы составили 60-63%.

Liú с сотр. [51] синтезировали большую группу замещённых пиразолов трёхкомпонентной реакцией между ацилхлоридами **102a-f**, терминальными ацетиленами **103a-d** и гидразинами **104a-c**.

Схема 56



R¹ = , R² = C₆H₅, R³ = H (**a**); R¹ = R² = C₆H₅, R³ = H (**b**);

R¹ = C₆H₅, R² = *n*-C₆H₁₃, R³ = H (**c**); R¹ = C₆H₅, R² = *n*-CH₃C₆H₄, R³ = H (**d**);

R¹ = C₆H₅, R² = , R³ = H (**e**); R¹ = R² = R³ = C₆H₅ (**f**); R¹ = R² = C₆H₅, R³ = C₂H₄OH (**g**);

R¹ = CH₃C₆H₄, R² = C₆H₅, R³ = H (**h**); R¹ = NO₂C₆H₄, R² = C₆H₅, R³ = H (**i**);

R¹ = , R² = C₆H₅, R³ = H (**j**); R¹ = , R² = C₆H₅, R³ = H (**k**).

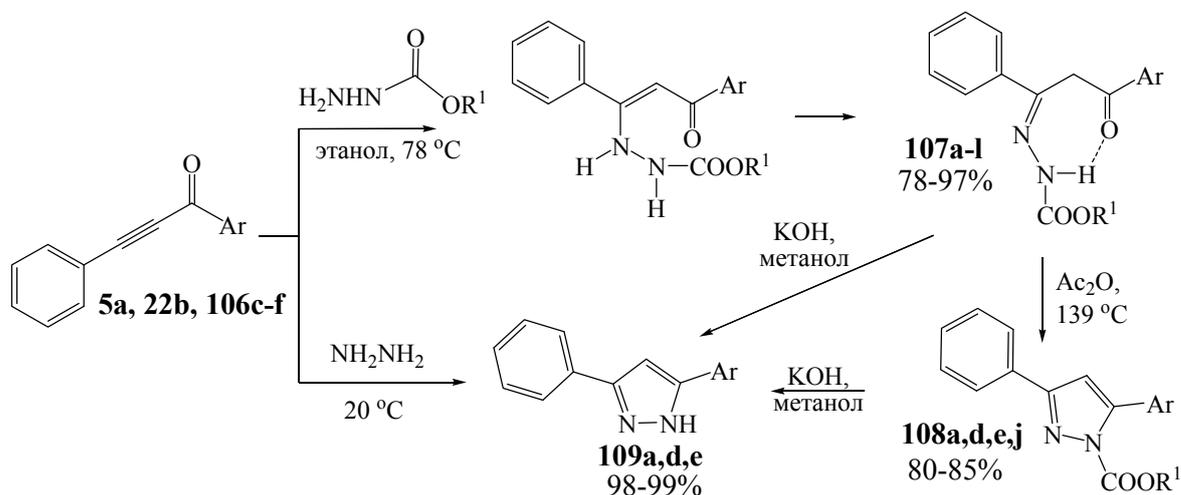
Выходы пиразолов **105a-k** составляли 15-85%.

Активность фенилгидразина оказалась намного ниже, чем активность незамещённого гидразина, а наибольшие выходы целевых

гетероциклических производных наблюдались в случае использования ароматических терминальных ацетиленов.

В работах [52, 53] показано, что в реакцию с ароилфенилацетиленами **5a**, **22b**, **106c-f** могут вступать также этил- и фенилгидразинкарбоксилаты.

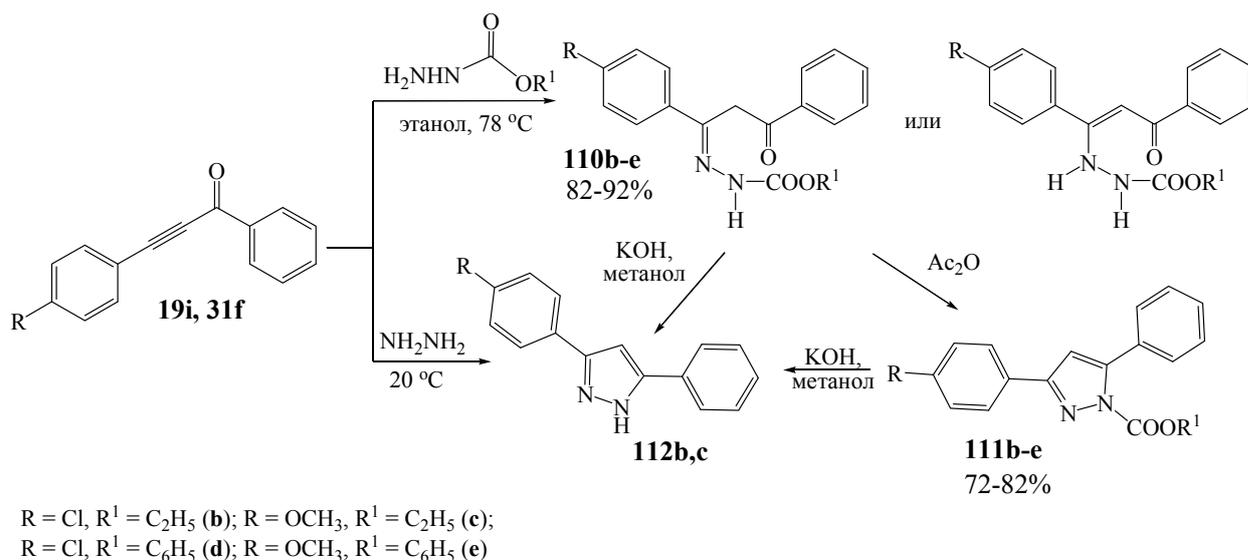
Схема 57



Ar = C₆H₅, R¹ = C₂H₅ (a); Ar = *n*-CH₃C₆H₄, R¹ = C₂H₅ (b); Ar = *m*-ClC₆H₄, R¹ = C₂H₅ (c);
 Ar = *n*-ClC₆H₄, R¹ = C₂H₅ (d); Ar = *n*-CH₃OC₆H₄, R¹ = C₂H₅ (e); Ar = 3,4-(OCH₃)₂C₆H₃, R¹ = C₂H₅ (f);
 Ar = C₆H₅, R¹ = C₆H₅ (g); Ar = *n*-CH₃C₆H₄, R¹ = C₆H₅ (h); Ar = *m*-ClC₆H₄, R¹ = C₆H₅ (i);
 Ar = *n*-ClC₆H₄, R¹ = C₆H₅ (j); Ar = *n*-CH₃OC₆H₄, R¹ = C₆H₅ (k); Ar = 3,4-(OCH₃)₂C₆H₃, R¹ = C₆H₅ (l)

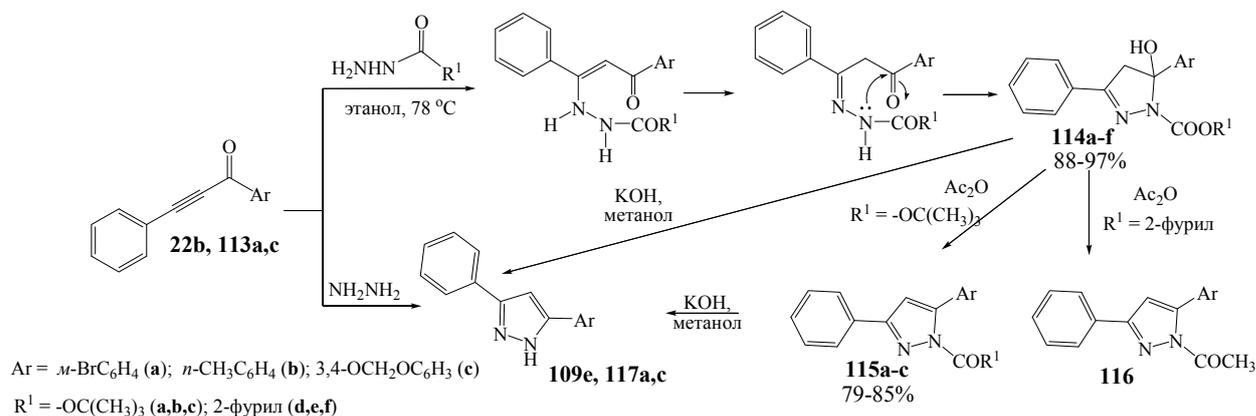
Результатом взаимодействия между алкилкетонами с терминальным ацетиленом **5a**, **22b**, **106c-f** и этил- и фенилгидразинкарбоксилатами в кипящем этаноле является образование *N*-этоксикарбонил- и *N*-феноксикарбонилгидразонов **107a-l** соответственно. Полученные гидразоны **107a,d,e,j** легко циклизовались в 5-арил-1-этоксикарбонил- **108a,d,e** и 5-арил-1-феноксикарбонилпиразолы **108j** при кипячении в уксусном ангидриде. Их структура была подтверждена нагреванием замещённых по азоту пиразолов **108a,d,e,j** с 3%-ным раствором КОН в метаноле, что приводило к образованию 3-арил-5-фенилпиразолов **109a,d,e**. Эти же гетероциклы **109a,d,e** получали непосредственно кипячением гидразонов **107a,d,e,j** с 3%-ным раствором КОН в метаноле или реакцией ароилфенилацетиленов **5a**, **106d,e** с гидразин-гидратом (схема 57).

Для систематического изучения данного типа превращений авторы [52] выбрали альтернативные алкилкетоны **19i**, **31f**, содержащие *n*-замещённый фенильный фрагмент в ацетиленовой части молекулы, реакцию проводили также при кипячении в этаноле (схема 58).



Исследования показали, что направление реакции и выходы продуктов не зависят от природы заместителей как в ацетиленовой, так и в кетонной части молекулы исходных алкинилкетонов. В результате взаимодействия образовывались *N*-этоксикарбонил- и *N*-феноксикарбонилгидразоны **110b-e**, которые циклизовали в замещённые пиразолы **111b-e** при кипячении в уксусном ангидриде. 3-Арил-5-фенилпиразолы **112b,c** получали нагреванием азолов **111b-e** с 3%-ным раствором KOH в метаноле, непосредственно кипячением гидразонов **110b-e** с 3%-ным раствором KOH в метаноле или реакцией ароилфенилацетиленов **19i,31f** с гидразин-гидратом.

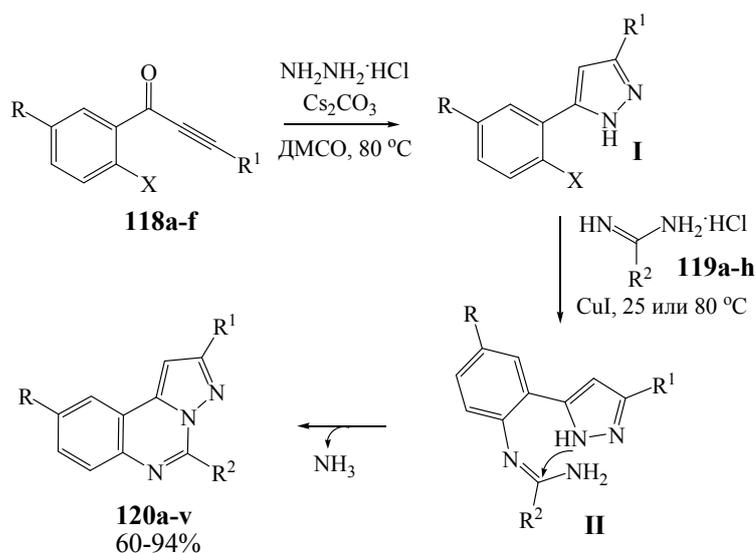
В работе [54] авторы описывают получение новых замещённых гетероциклов с помощью взаимодействия ацетиленовых кетонов с *tert*-бутилгидразинкарбоксилатом и 2-фурилгидразидом.



Кипячение алкинилкетонов **22b**, **113a,c** с производными гидразина в этаноле приводит к соответствующим 5-гидрокси-5-арил-3-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолам **114a-f**, а не к открытоцепным продуктам, как утверждалось в работах [52, 53] (гетероциклическую структуру подтверждали спектральными данными и дальнейшими трансформациями). Так, кипячение гидроксипиразолов **114a-f** в уксусном ангидриде приводило к лёгкой дегидратации и образованию пиразолов **115a-c** и **116**. Нагреванием замещённых пиразолов **115a-c** с 3%-ным раствором КОН в метаноле, кипячением гидроксипиразолов **114a-f** с 3%-ным раствором КОН в метаноле или реакцией ароилфенилацетиленов **22b**, **113a,c** непосредственно с гидразин-гидратом получали 3-арил-5-фенилпиразолы **109e**, **117a,c** (схема 59).

Необычную циклизацию предложили авторы [55]. Реакция протекает в 2 этапа: конденсация алкинилкетонов **118a-f** с гидрохлоридом гидразина в присутствии Cs_2CO_3 с последующим взаимодействием с гидрохлоридами амидинов **119a-h**, что приводит к получению пиразоло[1,5-*c*]хиназолинов **120a-v**.

Схема 60



X = Br (**118a-e**); Cl (**118f**)

R = H (**118a,d,e,f**); OCH_3 (**118b**); Cl (**118c**).

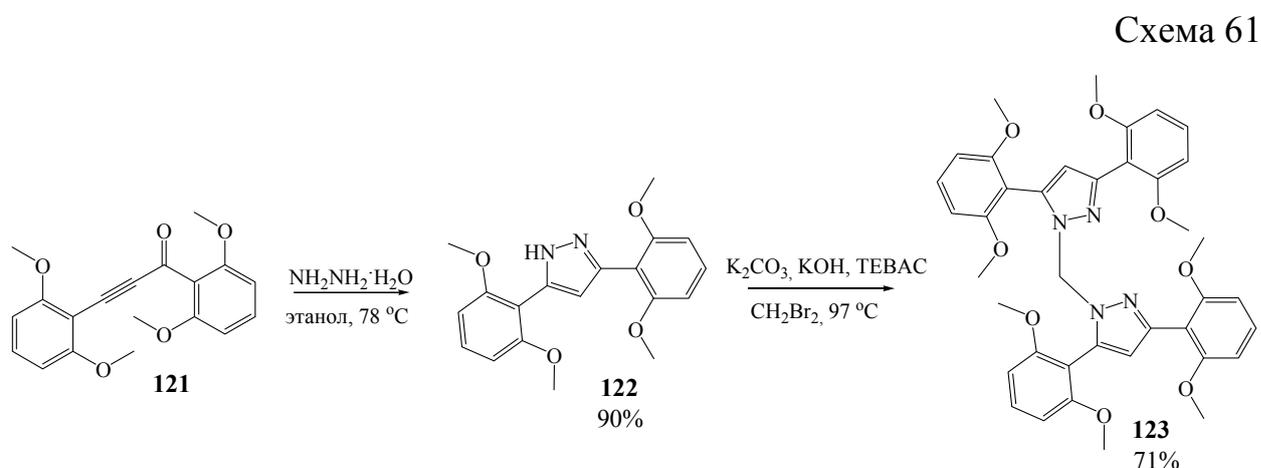
$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**118a-c,f**); $n\text{-CNC}_6\text{H}_4$ (**118d**); $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ (**118e**).

$\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**a**); C_2H_5 (**b**); C_3H_7 (**c**); \triangle (**d**); C_6H_5 (**e**);

$n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**f**); $\text{—}\langle\text{N}\rangle\text{—}$ (**g**); NH_2 (**h**).

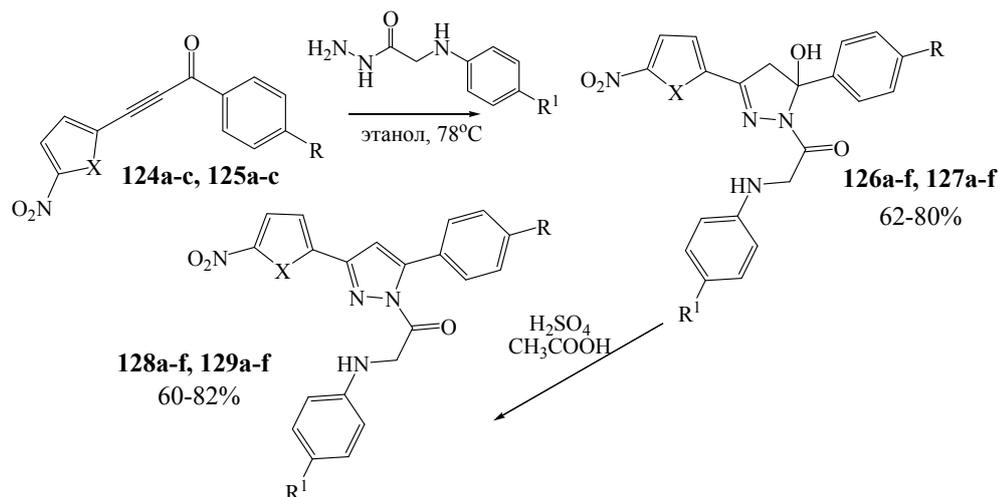
На первой стадии реакцию проводили при 80 °С с образованием пиразолов **I**, которые затем подвергали *N*-арилрованию амидинами **119a-h** в присутствии CuI и в атмосфере азота. Полученные интермедиаты **II**, вследствие внутримолекулярной нуклеофильной атаки атомом азота пиразола, превращались в целевые пиразоло[1,5-*c*]хиназолины **120a-v** с хорошими выходами (схема 60).

Дизамещённые пиразолы, полученные конденсацией алкинилкетонов с гидразин-гидратом, использовали для синтеза бис(пиразолил)метанов, образующих комплексы с солями железа, магния и никеля [56].



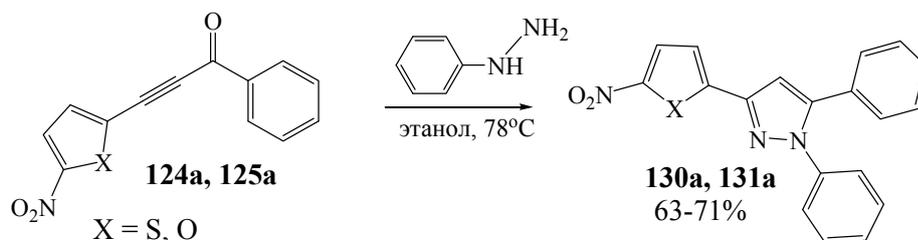
Так, взаимодействие 1,3-бис(2,6-диметоксифенил)пропинона **121** и гидразин-гидрата в этаноле при кипении приводило к получению пиразола **122**, который затем подвергали сдваиванию в дибромметане в присутствии KOH, K₂CO₃ и ТЕВАС с образованием бис(пиразолил)метана **123**.

Реакцией ацетиленовых кетонов **124a-c**, **125a-c** с 2-(*n*-арил)ацетгидразидами были синтезированы гидроксипиразолины **126a-f**, **127a-f**, а не ожидаемые пиразолы **128a-f**, **129a-f** [57], которые удалось выделить лишь после обработки гидроксипиразолинов **126a-f**, **127a-f** ледяной уксусной кислотой с несколькими каплями концентрированной H₂SO₄ (схема 62).



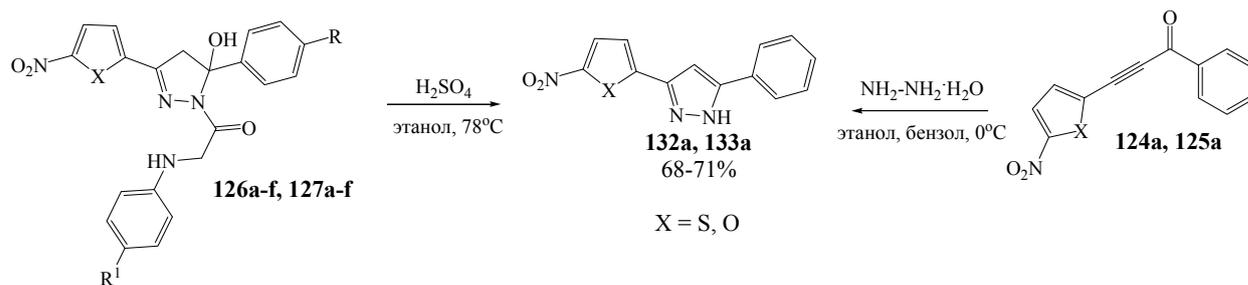
$\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**126a**, **128a**); $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{S}$ (**126b**, **128b**); $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{X} = \text{S}$ (**126c**, **128c**);
 $\text{R} = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**126d**, **128d**); $\text{R} = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{S}$ (**126e**, **128e**); $\text{R} = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{X} = \text{S}$ (**126f**, **128f**);
 $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**127a**, **129a**); $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{O}$ (**127b**, **129b**); $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{X} = \text{O}$ (**127c**, **129c**);
 $\text{R} = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**127d**, **129d**); $\text{R} = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{O}$ (**127e**, **129e**); $\text{R} = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{X} = \text{O}$ (**127f**, **129f**).

Авторы предположили, что в образовании гидроксипиразолинов участвует карбонильная группа гидраза. Для проверки этого предположения ацетиленовые кетоны **124a**, **125a** вводили в реакцию с фенилгидразином в этаноле при кипении, что привело к ожидаемым замещённым пиразолам **130a**, **131a** (схема 63).



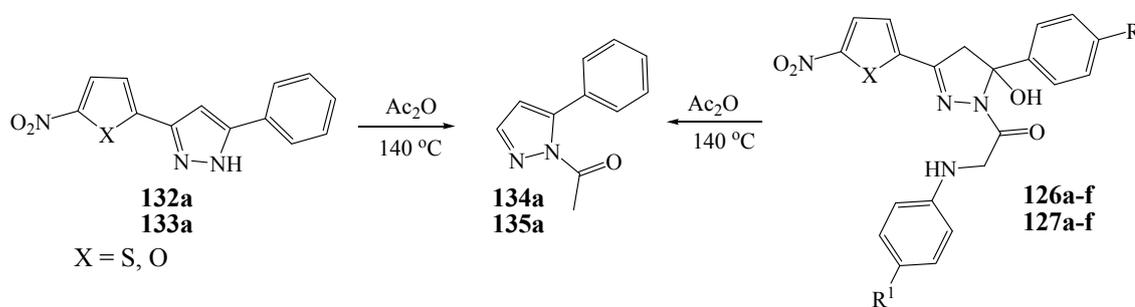
При исследовании свойств синтезированных гидроксипиразолинов **126a-f**, **127a-f** было обнаружено, что при кипячении их в этаноле в присутствии концентрированной H_2SO_4 образовывались пиразолы **132a**, **133a**, которые также были получены при обработке исходных ацетиленовых кетонов **124a**, **125a** гидразин-гидратом (схема 64).

Схема 64



N-Ацетилпиразолы **134a**, **135a** можно получать, проводя реакцию гидроксипиразолинов **126a-f**, **127a-f** или азолов **132a**, **133a** в уксусном ангидриде при кипении (схема 65).

Схема 65



Интересно отметить, что в случае замещённых пиразолов **132a**, **133a** уксусный ангидрид выступает в качестве ацилирующего агента, а в случае гидроксипиразолинов **126a-f**, **127a-f** – как ацилирующий и дегидратирующий реагент.

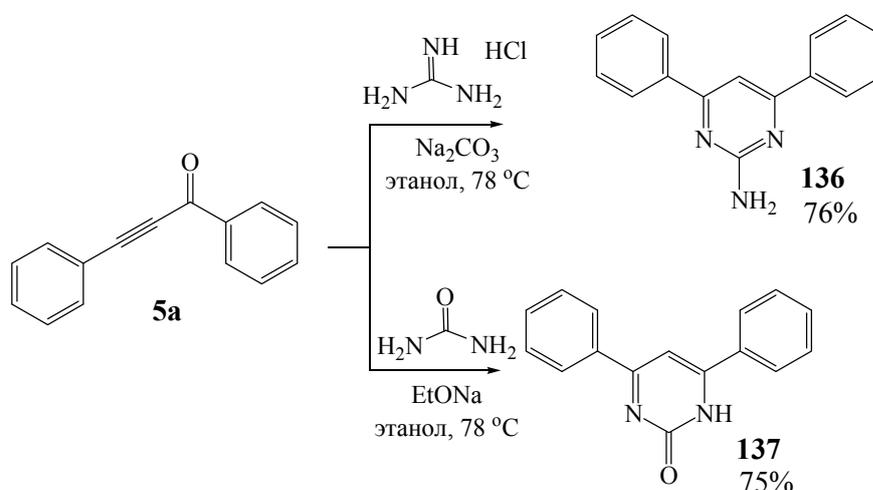
Реакции α -ацетиленовых кетонов с гидразином, гидроксиламином и их производными представляют собой присоединение по Михаэлю нуклеофила по тройной связи субстрата с дальнейшей циклизацией продукта присоединения.

1.4.2 Присоединение гуанидина и мочевины

В этом разделе рассматриваются реакции α -алкинилкетонов с трёх-гетероатомными полинуклеофилами – гуанидином и мочевиной. В результате данного типа превращений образуются производные пиримидинов.

Так, в работе [58] фенолбензоилацетилен **5a** конденсировали с гидрохлоридом гуанидина и мочевиной в кипящем этаноле.

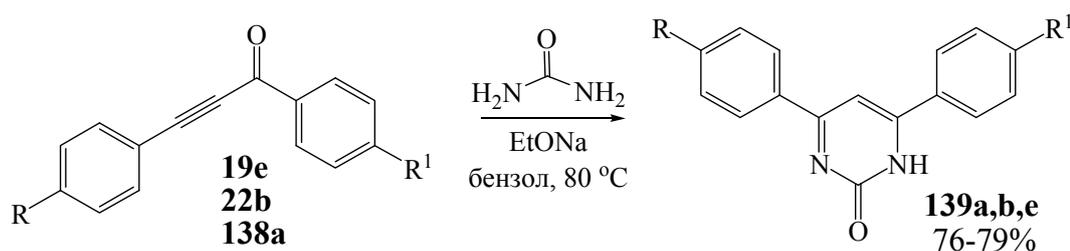
Схема 66



Реакцию с гидрохлоридом гуанидина проводили в присутствии Na_2CO_3 (как основания), взаимодействием этого же алкинилкетона **5a** с карбамидом в присутствии этиоксида натрия получали 4,6-дифенил-2(1*H*)-пиримидинон **137**.

Sabri с сотр. расширили круг субстратов: ацетиленовые кетоны **19e**, **22b**, **138a** конденсировали с мочевиной в присутствии этиоксида натрия в сухом бензоле, выходы 4,6-диарил-2(1*H*)-пиримидинов **139a,b,e** составляли 76-79% [59].

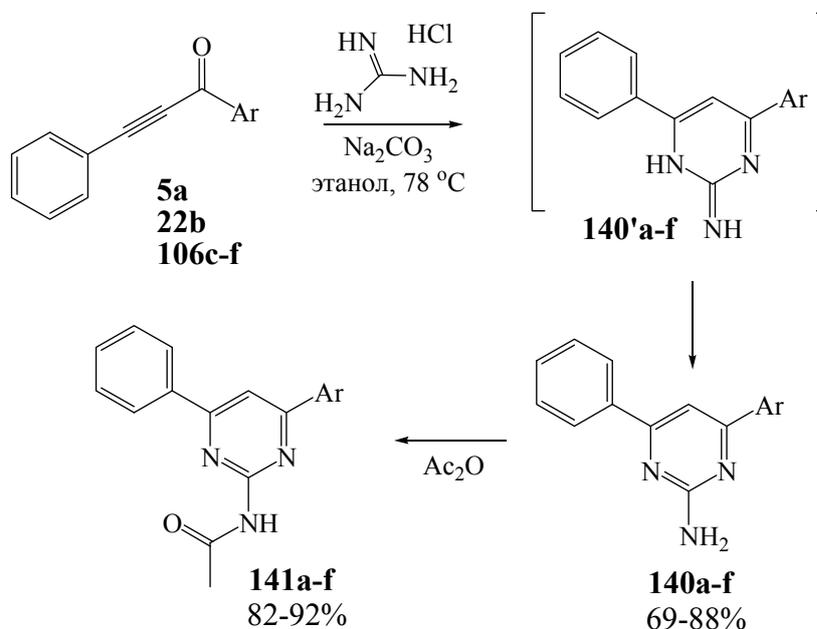
Схема 67



$\text{R} = \text{R}^1 = \text{CH}_3$ (a); $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ (b); $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Cl}$ (e).

В продолжение работы по изучению реакций α -ацетиленовых кетонов с азотсодержащими нуклеофилами авторы [53] исследовали особенности взаимодействия алкинилкетонов **5a**, **22b**, **106c-f** с гидрохлоридом гуанидина (в присутствии основания - Na_2CO_3).

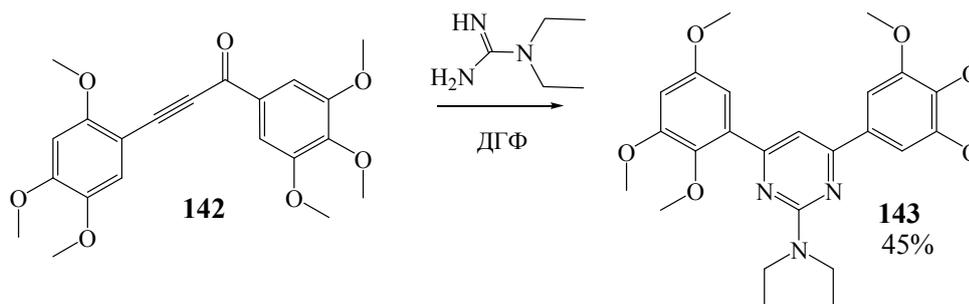
Схема 68



Ar = C_6H_5 (**a**); Ar = $n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**b**); Ar = $m\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**c**);
Ar = $n\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**d**); Ar = $n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**e**); Ar = 3,4-(OCH_2O)₂ C_6H_3 (**f**).

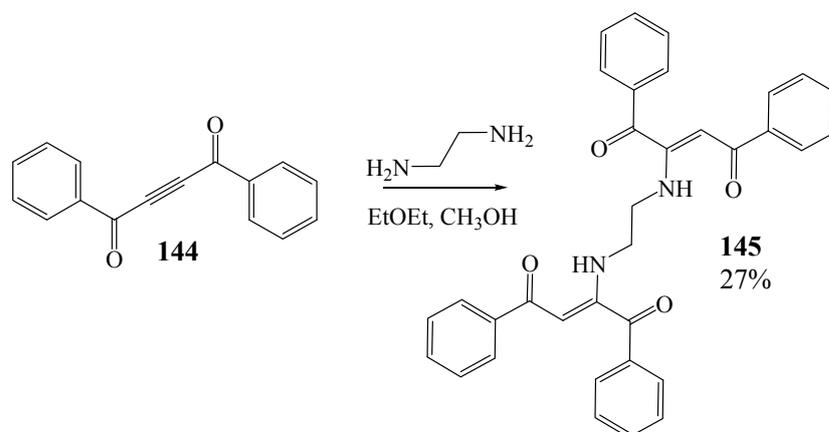
Следует обратить внимание, что промежуточные продукты присоединения - имины **140'a-f** быстро претерпевают таутомерное превращение в 2-амино-6-арил-4-фенилпиримидины **140a-f**. Структура последних была дополнительно подтверждена реакцией ацилирования в уксусном ангидриде, которая привела к образованию соответствующих 2-ацетамино-6-арил-4-фенилпиримидинов **141a-f** (схема 68).

Реакция конденсации алкинилкетона **142** с 1,1-диэтилгуанидином была использована для целевого получения пиримидинового производного **143** (TAS-202), которое было рекомендовано в качестве противоаритмического агента (схема 69) [60].



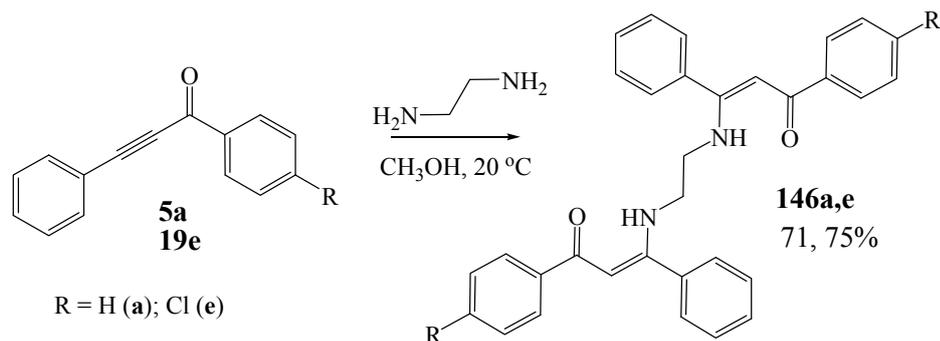
1.4.3 Реакции с этилен- и фенилендиамином

В работе [61] авторы показали, что этилендиамин как реагент, обладающий двумя одинаковыми нуклеофильными центрами, с дважды активированным алкинилкетонном – дибензоилацетиленом **144** даёт симметричный 1:2-аддукт **145**.

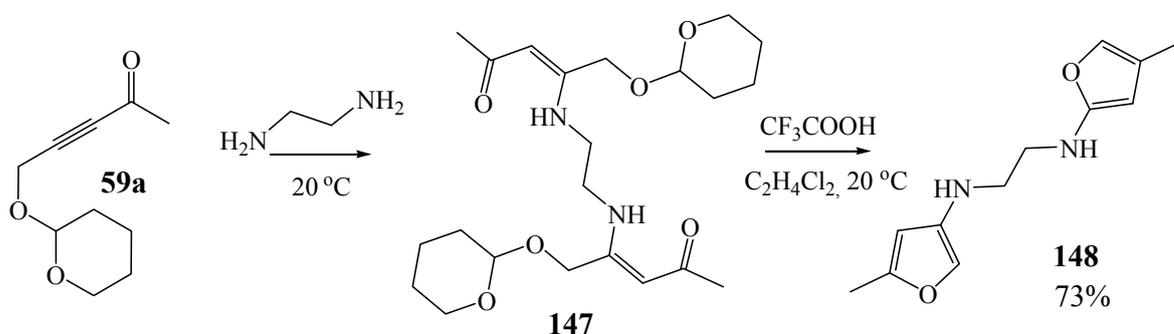


Реакцию проводили в смеси диэтилового эфира и метанола при кипении, выход бис-аддукта **145** составил 27%.

Взаимодействием эквимольных количеств этилендиамина и арил-(2-фенилэтинил)кетонов **5a**, **19e** были получены соответствующие (*Z,Z*)-*N,N'*-этиленбис(3-амино-1-арил-3-фенил-2-пропен-1-оны) **146a,e** (схема 71) [62].

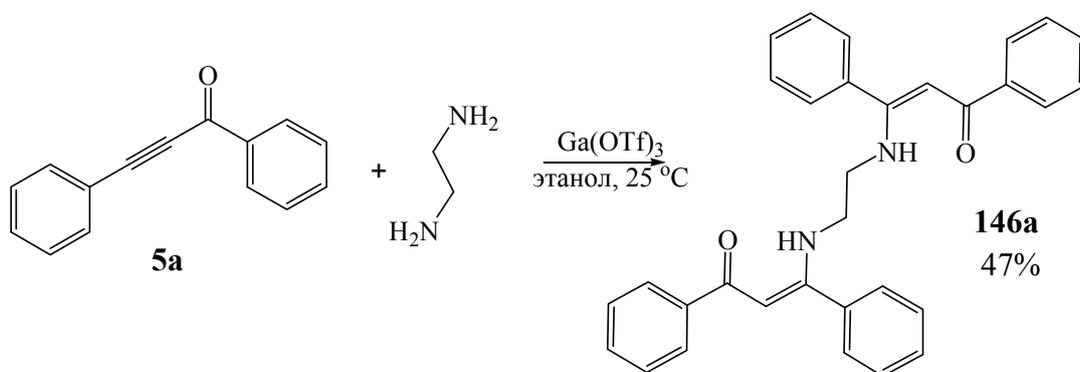


Для синтеза целевых производных 3-фуриламина использовали бис-аддукт **147** [38].

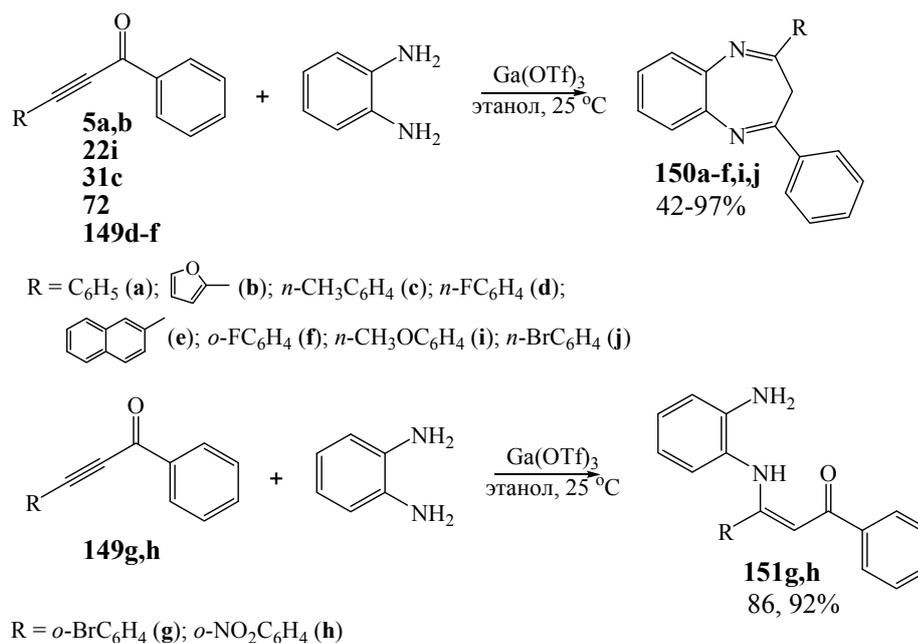


Присоединением по Михаэлю получали производное **147**, которое затем подвергли действию трифторуксусной кислоты, выход *N,N'*-бис(5-метилфуран-3-ил)этилендиамина **148** составил 73%.

В работе [63] авторы осуществляли взаимодействие этилендиамина с алкинилкетонем **5a**, в присутствии трифлата галлия (III).



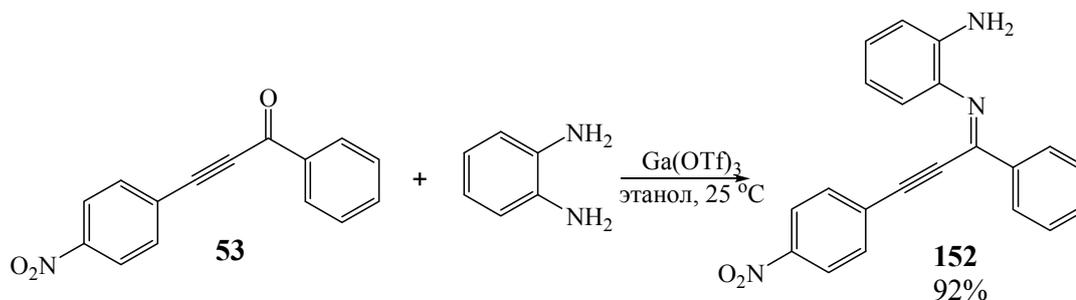
В этой же статье [63] показано, что в реакцию с ацетиленовыми кетонами могут вступать не только алифатические диамины, но и ароматические (более слабый нуклеофил – *o*-фенилендиамин) (схема 74).



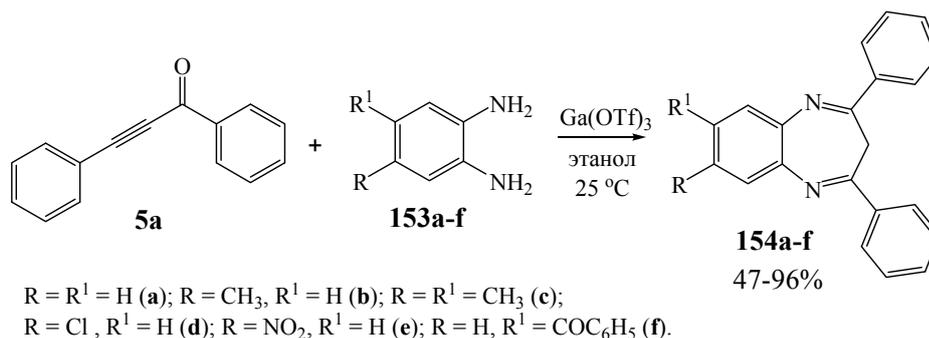
Было обнаружено, что алкинилкетоны **5a,b**, **22i**, **31c**, **72**, **149d-f** дают продукты циклоприсоединения *o*-фенилендиамин **150a-f,i,j**, тогда как из субстратов **149g,h**, содержащих в алкиновой части молекулы *o*-замещённые фенильные фрагменты, получают продукты присоединения по Михаэлю без циклизации.

В то же время интересно отметить, что взаимодействие ацетиленового кетона **53** с *o*-фенилендиамин приводит к образованию имина **152**, что можно объяснить повышенной электрофильностью карбонильной группы под влиянием нитро-группы в *n*-положении арильного заместителя в ацетиленовой части молекулы (схема 75).

Схема 75

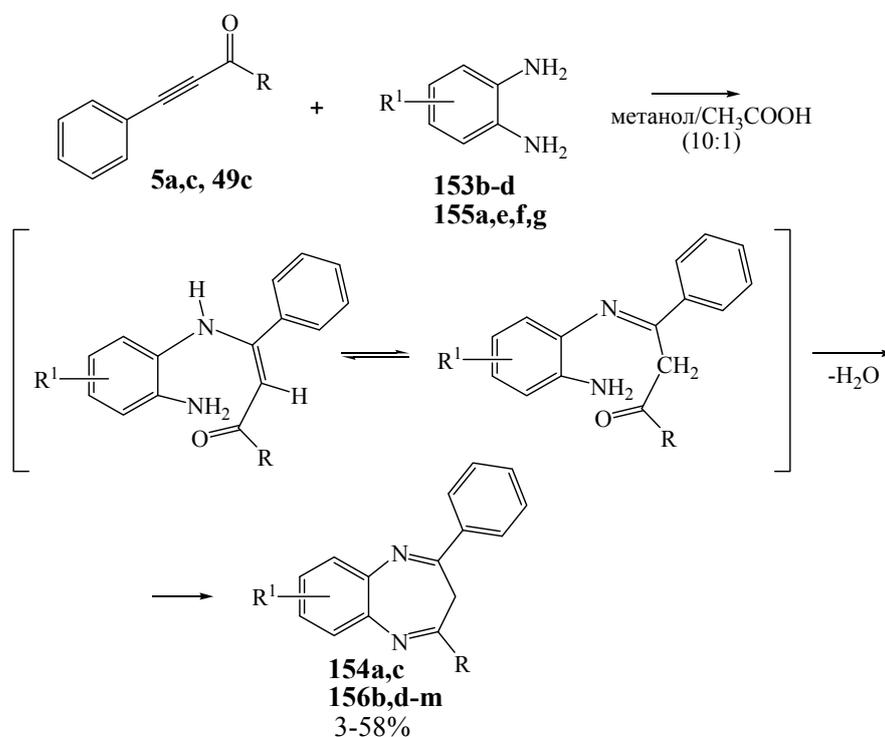


В продолжение работы авторы осуществили конденсацию дифенилпропинона **5a** с различными замещёнными *o*-фенилендиаминами **153a-f** (схема 76).



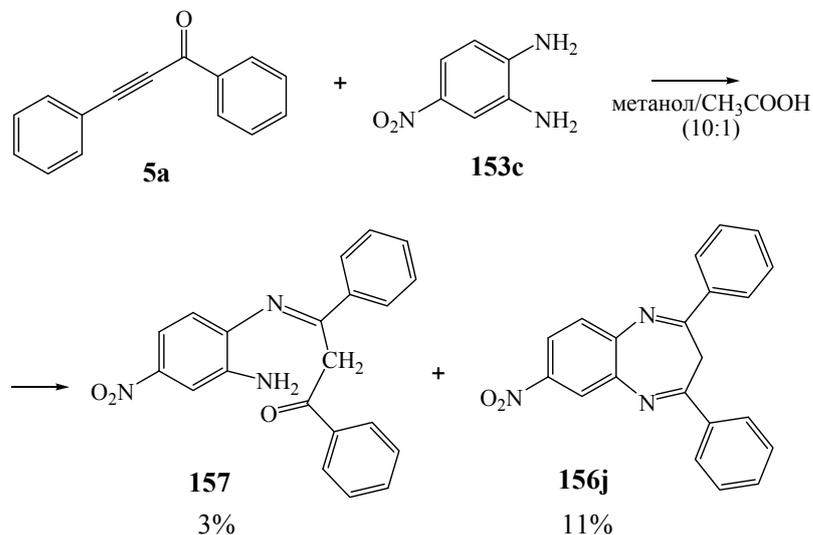
Во всех случаях образуются 2,4-дизамещённые 3*H*-бензо[*b*][1,4]-дiazепины **154a-f**. Было показано, что наличие в молекуле замещённых *o*-фенилендиаминов групп с сильным акцепторным влиянием снижает выход целевых соединений по сравнению с электронодонорными и слабоакцепторными заместителями.

Взаимодействием ацетиленилкетонов **5a,c, 49c** с большой группой *o*-фенилендиаминов **153b-d, 155a,e,f,g** были получены замещённые 1,4-бензодиазепины **154a,c** и **156b,d-m** [64].



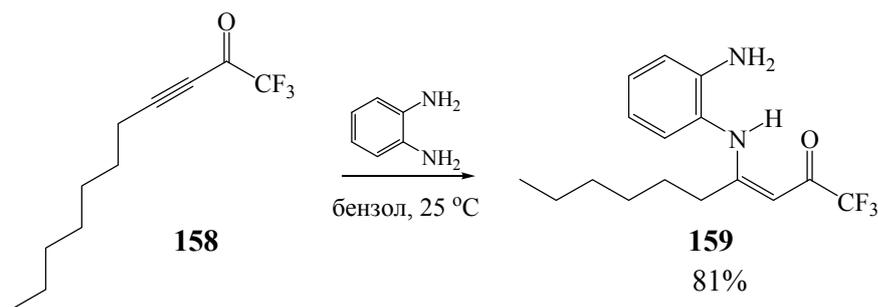
Существование предложенной авторами таутомерии подтверждается выделением кетоимина **157** из маточного раствора при получении диазепина **156j**.

Схема 78

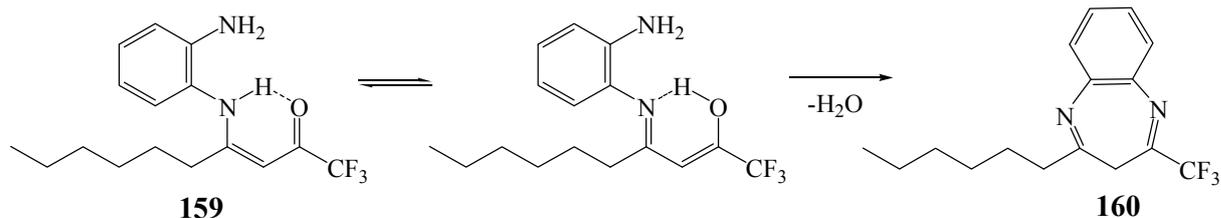


Как и в случае алкинилкетонов **149g,h**, содержащих в ацетиленовой части молекулы *o*-замещённые фенильные фрагменты, конденсация субстрата **158**, несущего в себе CF₃-группу, с *o*-фенилендиамином в мягких условиях (бензол, комн. температура) приводила к образованию соответствующего аминокетона **159** [20].

Схема 79



Авторы обнаружили, что β -аминокетон **159** при стоянии в растворе при комнатной температуре подвергается дальнейшей трансформации в 1,4-диазепин **160** (схема 80).

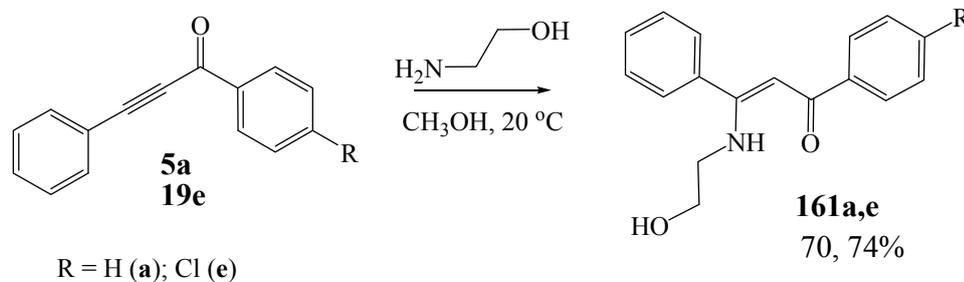


Таким образом, конденсация α -ацетиленовых кетонов с такими азотсодержащими бинуклеофилами как гидразин, гидроксилламин, гуанидин, мочевины и фенилендиамин, приводит к образованию различных гетероциклов. Исключением являются реакции с этилендиамином, в результате которых получают линейные продукты диприсоединения амина по тройной связи.

1.4.4 Реакции с аминспиртами

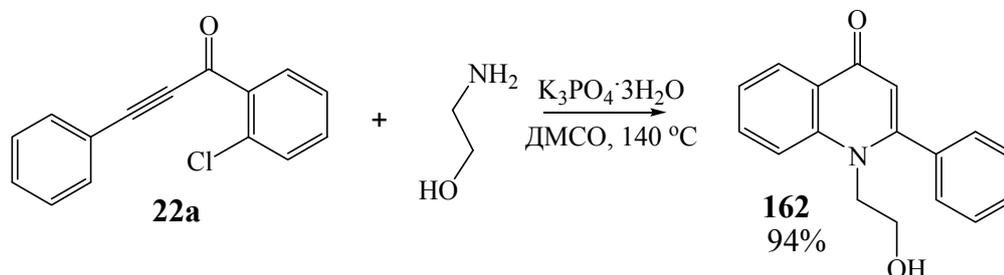
Наличие в молекуле аминспирта двух разнохарактерных нуклеофильных центров – гидроксильной и аминогруппы – создаёт возможность протекания реакции по двум направлениям. Но поскольку гидроксильная группа является более слабым нуклеофилом, остаётся вопрос об участии ОН-группы в реакциях присоединения.

Действительно, взаимодействием эквимольных количеств этаноламина и алкинилкетонов **5a,19e** в метаноле были синтезированы непредельные аминокетоны **161a,e** [62].



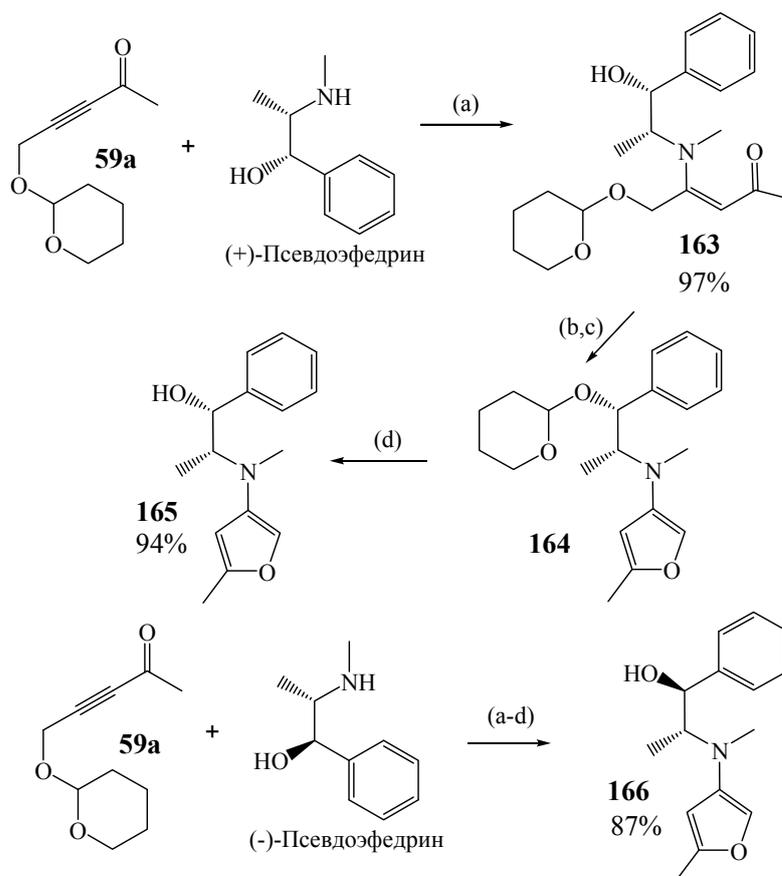
Использование в качестве субстрата *o*-хлорзамещённого алкинилкетона **22a** даёт возможность для получения *N*-алкилзамещённого 4-хинолинона **162** [30].

Схема 82



В работе [65] авторы применяли реакцию взаимодействия ацетиленового кетона **59a**, содержащего тетрагидропирановый фрагмент, с (+)- и (-)-псевдоэфедринами для целевого получения аналогов природного дитерпеноида Salvinorin A.

Схема 83



(a) ТГФ, $25^\circ C$; (b) CF_3COOH , дихлорэтан; (c) $NaOH_{водн.}$; (d) $n-HSO_3C_6H_3CH_3$, этанол, $60^\circ C$

α -Ацетиленовый кетон **59a** легко реагирует с (+)-псевдоэфедрином в ТГФ при комнатной температуре с образованием ожидаемого аминovinилкетона **163**. В аддукте **163** под действием трифторуксусной кислоты, а затем – водного раствора NaOH, происходила миграция тетрагидропирановой группы и формирование фуранового цикла. Полученный дизамещённый фуран **164** подвергали действию *n*-толуолсульфокислоты при 60 °С с образованием аминоспирта **165**. В таких же условиях получали продукт **166** (схема 83). Оба целевых соединения **165** и **166** выделены как смесь диастереомеров.

Следует отметить, что реакция субстрата **59a** с (+)- и (-)-псевдоэфедринами приводит к образованию продуктов с почти количественными выходами.

В настоящем обзоре обобщены данные по взаимодействию α -ацетиленовых кетонов с азотсодержащими реагентами, показаны большие синтетические возможности этих превращений. Эти реакции позволяют синтезировать как разнообразные линейные продукты, так и *N*- и *O*-гетероциклы.

Следует подчеркнуть, что в литературе недостаточное внимание уделено определению конфигурации полученных продуктов (*Z* или *E*). В большинстве работ нет не только подтверждения приписываемой конфигурации, но и вообще не приводится её отнесение.

Глава 2. Изучение реакций нуклеофильного присоединения аминов к α -ацетиленовым кетонам (обсуждение результатов)

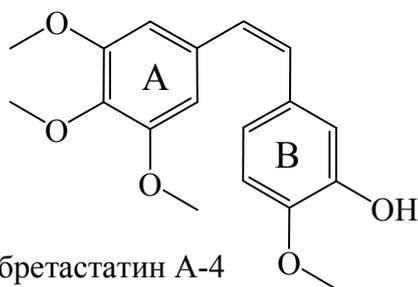
При поиске высокоэффективных лекарственных средств одной из ведущих тенденций в современной органической химии является получение гибридных молекул, включающих два (или более) структурных элемента. Такие синтетические конъюгаты нередко обладают высокой биологической активностью. Кроме того, в последние годы наибольшее применение нашли два основных подхода, хорошо зарекомендовавших себя в медицинской практике. Первый состоит в химической модификации растительных или животных метаболитов. Второй – в синтезе веществ, близких по строению к природным продуктам с ожидаемой биологической активностью. Во втором подходе особое значение придается ацетиленовым соединениям [66], многие из которых сами являются потенциальными биологически активными соединениями, или уже проявляют высокую противоопухолевую активность [67-69]. Помимо этого, за счёт высокой реакционной способности, они могут быть использованы для дальнейшей модификации, в частности, для получения гетероциклических соединений – высокоэффективных кандидатов для практического применения.

Нами был запланирован синтез аналогов природного комбретастина А-4, содержащих ацетиленовый фрагмент, а также дальнейшая их модификация, которая сочетала в себе две задачи:

- фундаментальная – изучение особенностей и закономерностей присоединения различных азотсодержащих нуклеофилов по тройной связи с формированием двух- и трёхатомных мостиков;
- практическая – синтез аналогов комбретастина А-4 с заданной структурой и скрининг полученных соединений.

Комбретастины – это митотические агенты, выделяемые из коры южно-африканского дерева *Combretum Caffrum*. Наиболее эффективным из

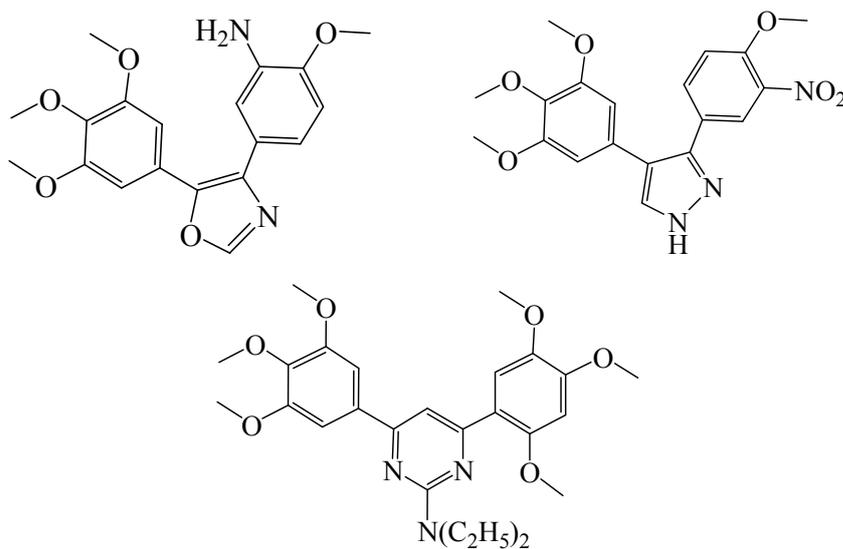
них является комбретастин А-4 (СА-4), который показал высокую цитотоксическую активность против широкого набора опухолей человека, включающих множество лекарственно-устойчивых клеточных линий [6].



Благодаря простой молекулярной структуре и легкости синтеза аналогов, СА-4 в последние два десятилетия привлекает внимание синтетиков и фармакологов, что привело к появлению десятков эффективных агентов, родственных по строению этому комбретастину [70-72].

Обычно при трансформации СА-4 кольцо А (3,4,5-триметоксифенильный остаток) не затрагивается, а изменению подвергаются кольцо В (3-гидрокси-4-метоксифенильный) или этиленовый мостик, причем установлено, что наиболее важным этапом является модификация олефинового звена [70, 71]. Чаще всего она сводится к замене этиленового мостика на гетероциклический фрагмент или на мостик из трех атомов углерода. Важным тактическим приемом является введение функциональных групп в линкеры, соединяющие ароматические кольца, для повышения гидрофильности молекулы, поскольку одним из недостатков СА-4 и его аналогов является низкая растворимость в воде [70, 71, 73].

Так, был осуществлен направленный синтез производных комбретастина А-4, включающих 5-членные азотистые гетероциклы с двух- или трёхатомными мостиками (пиразол, имидазол, оксазол), проявивших высокую противоопухолевую активность [6, 7].

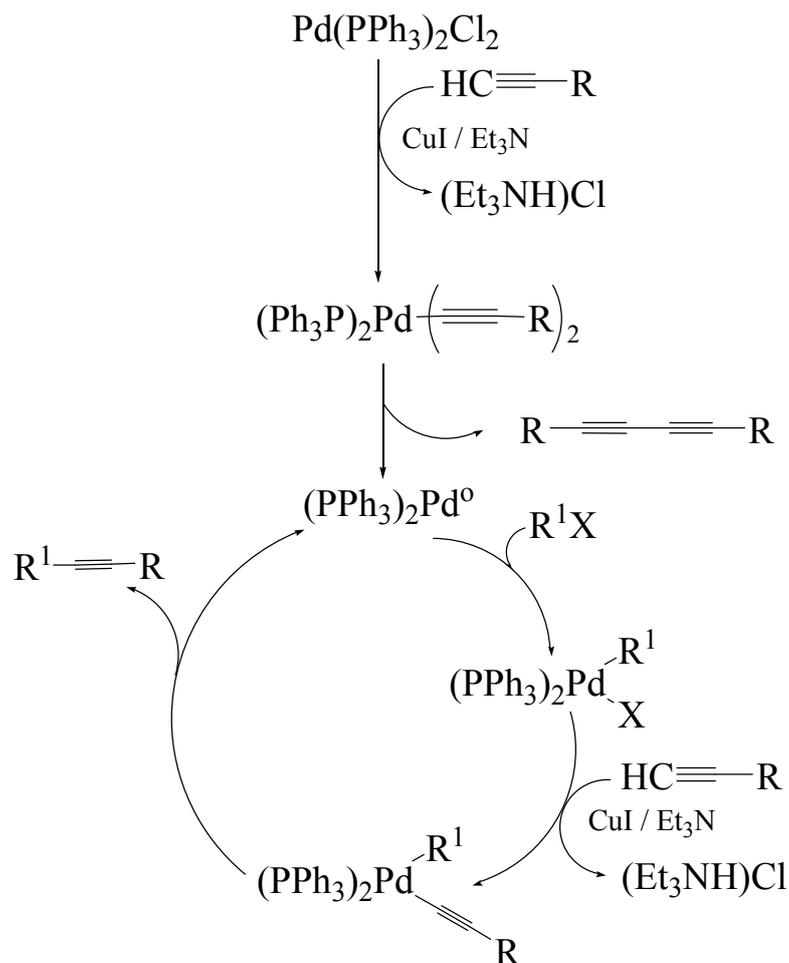


TAS-202

Высокое антиревматическое действие было обнаружено у пиридинового производного TAS-202, которое рекомендовали к терапии [60]. Однако предложенные способы получения подобных гетероциклов требуют либо многостадийных реакций, либо металлорганического синтеза и абсолютных сред [6, 7].

Нами был намечен другой подход к формированию гетероциклических фрагментов, а именно, на основе ацетиленовых соединений. Этот вариант является наиболее предпочтительным благодаря универсальности и наличию хорошо разработанных методик введения ацетиленовых заместителей в ароматические циклы. Для этих целей наиболее подходящим способом оказалась конденсация арил- и гетарилгалогенидов с терминальными ацетиленами в присутствии каталитических количеств солей Cu (I) и Pd (II) по реакции Соногаширы [74]. В нашей лаборатории накоплен значительный опыт по применению метода кросс-сочетания в различных вариантах [75-77].

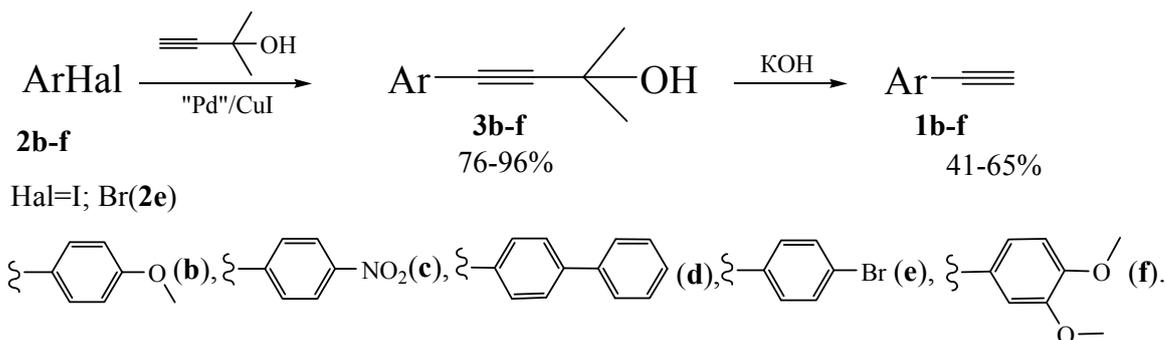
Каталитическую конденсацию в системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2/\text{CuI}/\text{Et}_3\text{N}$ проводят в достаточно мягких условиях (20-80 °C) в инертной атмосфере во избежание окислительного сдвигания терминального ацетилена (схема 1).



Механизм данной реакции основывается на внедрении палладия в связь C-Hal с последующим замещением галогена ацетиленид-ионом в арилпалладийгалогениде. Арил-алкинилпроизводное палладия (II) регенерирует Pd(0)-комплекс через восстановительное элиминирование дизамещённого ацетилена.

2.1 Синтез исходных соединений – арилгалогенидов и терминальных ацетиленов

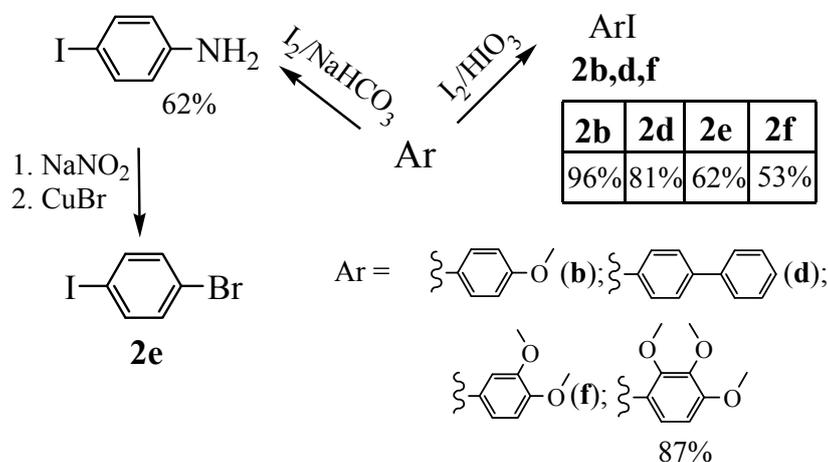
Синтез терминальных ацетиленов **1b-f** осуществляли по схеме, которая включала две стадии: кросс-сочетание соответствующего галогенида в ряду **2b-f** с 3-гидрокси-3-метилбутином-1 и расщепление образующихся спиртов **3b-f** по обратной реакции Фаворского (схема 2) [78, 79].



На первой стадии реакцию проводили при температуре 40-80 °С в течение 2-5 ч (в зависимости от строения исходных галогенидов **2b-f**), в случае иодида **2b**, вместо Et₃N использовали более сильное основание – пирролидин. Выходы ацетиленовых спиртов **3b-f** составляли 76-96%.

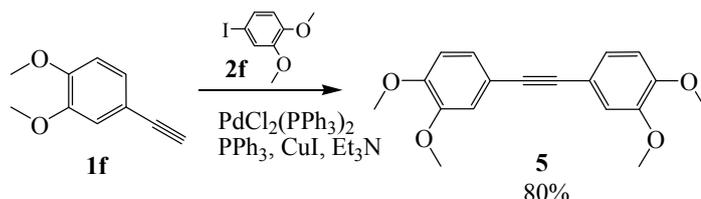
Дизамещённые алкины расщепляли по обратной реакции Фаворского кипячением в безводном толуоле (**3b,c**) или бензоле (**3d-f**) в присутствии порошкообразного прокалённого KOH в течение 2-7 ч (схема 2). Получали терминальные ацетилены **1b-f** с выходами 41-65%.

Исходные иодиды **2b,d,f**, а также 4-иод-1,2,3-триметоксибензол, были получены окислительным иодированием соответствующих функционально-замещённых аренов и гетаренов в системе I/HIO₃ (схема 3). Температурные условия определялись строением субстрата и варьировались от 25 до 80 °С, а выходы достигали 53-96%. Иодид **2e** получен по реакции Зандмейера (62%). *n*-Иоданилин синтезировали действием I₂/NaHCO₃ на анилин (62%).



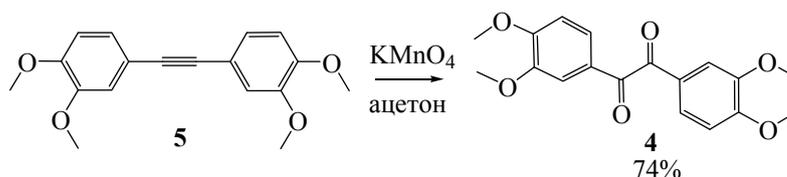
Одним из первых путей синтеза гетероциклических аналогов СА-4 – конденсированного бензопиридазина-1,4 – была намечена реакция дикетона **4** с *o*-фенилендиамином. Необходимое для получения дикетона **4** ацетиленовое производное – толан **5** – было синтезировано, с учётом преимуществ реакции Соногаширы, конденсацией иодида **2f** с терминальным ацетиленом **1f** (схема 4). Выход дизамещённого ацетилена **5** составил 80%.

Схема 4



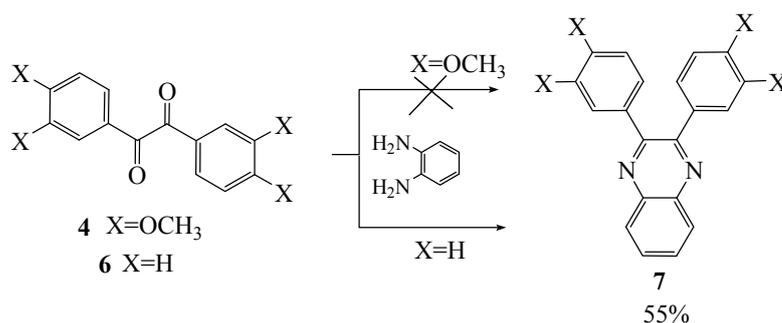
Следует отметить, что ранее 3,3',4,4'-тетраметоксибензил **4** получали с низким выходом 1.7% [80] в присутствии оксалилхлорида, хлористого алюминия и сероуглерода. Нами использован препаративно более удобный и экологически приемлемый метод – окисление 1,2-диарилацетилена **5** перманганатом калия в ацетоне (схема 5) [81], выход целевого соединения **4** составил 74%.

Схема 5



Однако попытка синтезировать 1,4-диазиновое производное реакцией дикетона **4** с *o*-фенилендиамином не удалась, вероятно, ввиду дезактивации карбонильных групп донорными метокси-группами.

Схема 6



Действительно, на модельном синтезе бензила **6** с *o*-фенилендиамином было реализовано получение 2,3-дифенилхиноксалина **7** (схема 6).

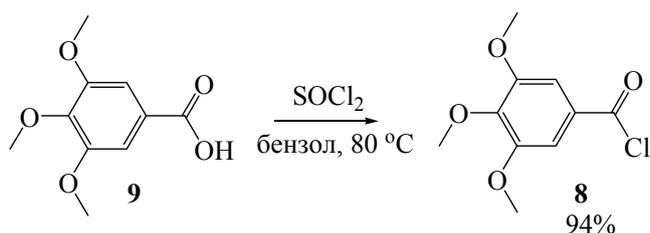
2.2 Синтез α -ацетиленовых кетонов

Поскольку первая попытка модифицировать тройную связь оказалась неудачной, нами была синтезирована серия активированных ацетиленов, содержащих карбонильную группу в α -положении к кратной связи. Известно, что α -кетоацетилены обладают достаточно высоким синтетическим потенциалом и нередко используются для конструирования архитектур с высокой биологической активностью [1, 2]. Такие структуры в реакциях с нуклеофильными реагентами проявляют предрасположенность к самосборке, в частности, гетероциклических соединений, например, хинолиновых производных [3, 4].

Для синтеза ацетиленовых кетонов были использованы хлорангидрид 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **8** и терминальные арил(гетарил)ацетилены **1a-e,g**.

Хлорангидрид **8** получали (с выходом 94%) кипячением смеси коммерчески доступной 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **9** с тионилхлоридом в безводном бензоле в течение 3 ч [82].

Схема 7

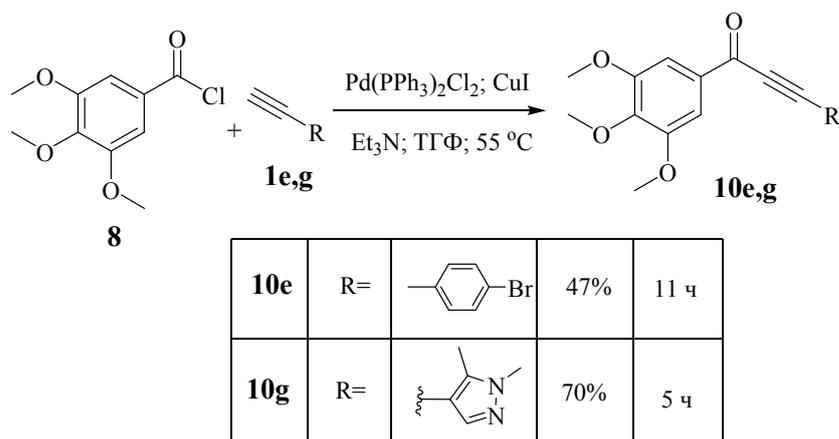


Синтез α -алкинилкетонов **10a-e,g** осуществляли двумя способами.

Первый [83] заключался в том, что к смеси хлорангидрида **8**, алкинов **1a-e,g**, CuI и Et_3N добавляли каталитические количества $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, в качестве растворителя использовали тетрагидрофуран, а реакцию проводили в инертной атмосфере (схема 8). Использование этого способа для получения соединений **10a-d** приводило к длительному протеканию реакции (до 72 ч) и

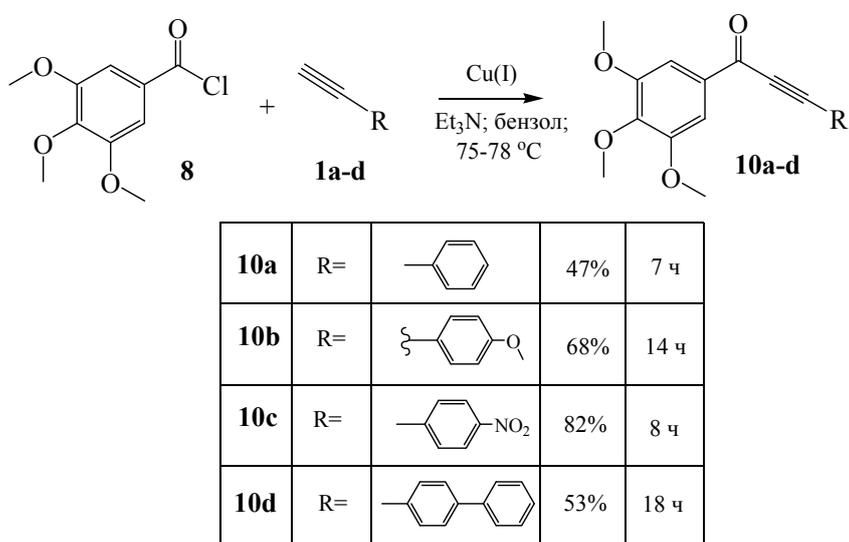
низким выходам ключевых α -кетоацетиленов **10a-d** (20-30%), при этом конденсация протекала с повышенным смолообразованием и образованием побочных продуктов. Кетоацетилены **10e,g** получали при перемешивании реакционной массы в токе аргона при 55 °С в течение 11 (**10e**) или 5 (**10g**) часов. Выходы алкинилкетонов **10e,g** составили 47 и 70% соответственно.

Схема 8



Во втором методе для синтеза ключевых соединений **10a-d** использовали методику [84], по которой смесь хлорангидрида **8**, терминальных ацетиленов **1a-d**, CuCl или CuI и Et₃N (в качестве основания) перемешивали в бензоле в токе аргона при 75-78 °С в течение 7-18 ч (схема 9). После очистки на хроматографической колонке выходы целевых ацетиленовых кетонов **10a-d** составили 47-82%.

Схема 9



Сравнение этих способов позволяет сделать вывод, что оба они могут быть применены в синтезе искомым кетоацетиленов, но для получения соединений **10a-d** предпочтительным является метод 2, вследствие более высоких выходов образующихся алкинилкетонов. Кроме того, второй способ позволяет исключить применение дорогостоящего катализатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$.

2.3 Функционализация α -ацетиленовых кетонов

2.3.1 Взаимодействие α -алкинилкетонов с вторичными аминами

На основе высокой реакционной способности ацетиленовых кетонов в реакциях с нуклеофильными реагентами, был получен ряд аналогов комбретастина А-4 с трёхуглеродными мостиками - β -аминовинилкетонов, сочетающих в своей структуре фармакофорные группы СА-4 и остатки таких аминов, как морфолин, диэтиламин, пирролидин и пиперидин.

Смесь кетоацетиленов **10b,c** и вторичных аминов нагревали в бензоле при 55 °С (диэтиламин) или кипятили в бензоле (пирролидин) или толуоле (морфолин, пиперидин), реакция заканчивалась за 2-10 ч образованием целевых виниламинов с выходами 47-85%, причём в случае кетоацетиленов **10c**, активированного акцепторной нитро-группой, взаимодействие ожидаемо протекало быстрее (схема 10, таблица 1) [85].

Схема 10

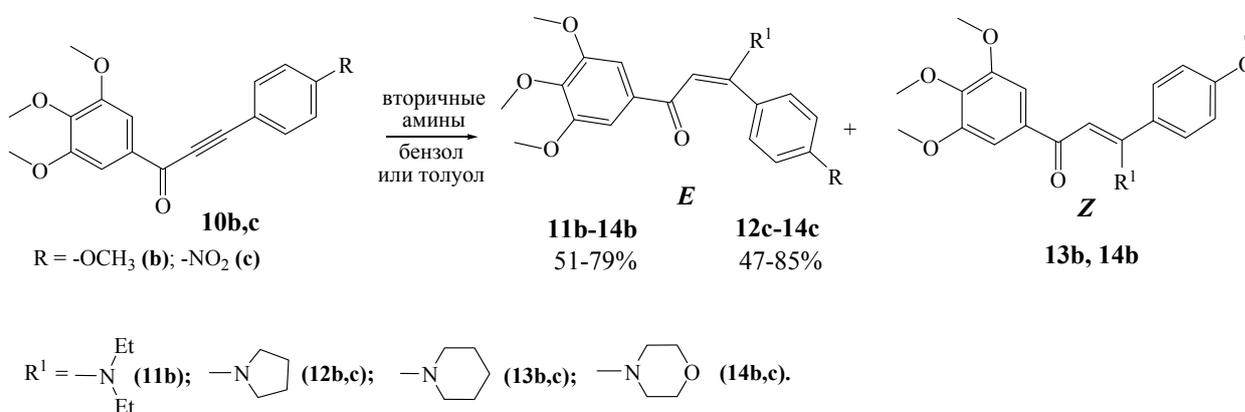
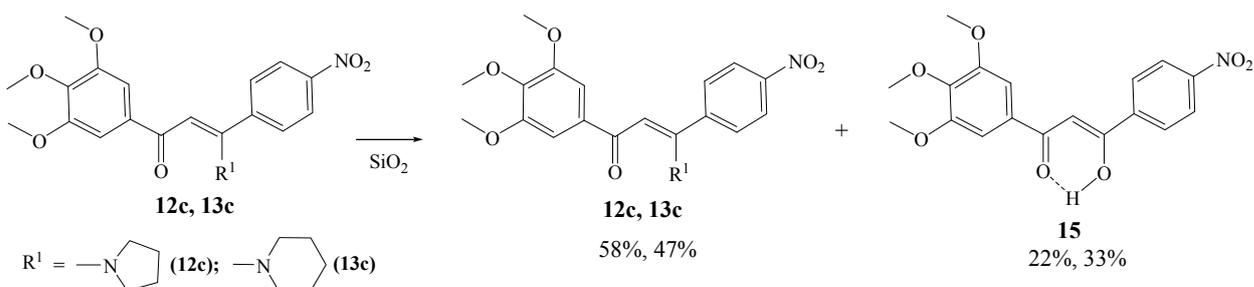


Таблица 1. Условия протекания реакции кетоацетиленов **10b,c** с вторичными аминами и выходы β -аминовинилкетонов **11b-14c**.

Продукт	Время реакции, ч	Температура реакции, °С	Растворитель	Выход (%)
11b (<i>E</i>)	8.5	55	бензол	79
12b (<i>E</i>)	5.5	80	бензол	65
12c (<i>E</i>)	2	80	бензол	58
13b (<i>E+Z</i>)	5	110	толуол	51
13c (<i>E</i>)	3	110	толуол	47
14b (<i>E+Z</i>)	10	110	толуол	77
14c (<i>E</i>)	5	110	толуол	85

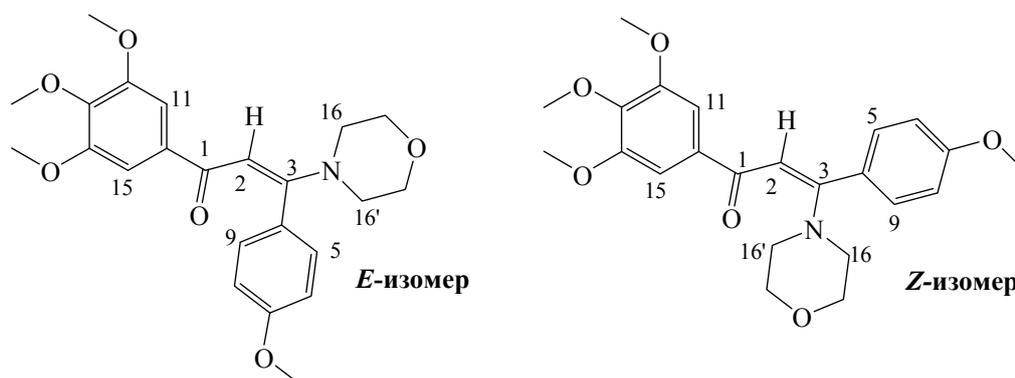
При выделении продуктов аминирования кетоацетиленов **10c** было обнаружено, что в двух случаях попытка очистить их колоночной хроматографией неожиданно приводит к образованию кетоспирта **15** с выходом до 33%, который, по-видимому, является результатом гидролиза соответствующих виниламинов **12c** и **13c** на сорбенте (схема 11). Гидролиз β -аминовинилкетонов до соответствующих дикетонов в более жёстких условиях – под действием растворов минеральных кислот (HCl и H₂SO₄) – хорошо известный факт [35]. Нередко, как и в нашем случае, дикетон существует в енольной форме, стабилизированной водородной связью.

Схема 11



Принимая во внимание тот факт, что в литературе определению *Z/E*-конфигурации β -аминовинилкетонов уделено недостаточное внимание, мы дополнительными исследованиями (эксперимент NOESY) установили конфигурацию синтезированных β -виниламинов **11b-14c** (исследования проводили к.х.н. В.И. Маматюк и Д.С. Фадеев, НИОХ СО РАН). Так, для *E*-изомеров наблюдались отрицательные кросс-пики, указывающие на пространственную сближенность протона Н-2 с протонами Н-11,15 и

алифатическими протонами в α -положении заместителя. Для *Z*-изомеров характерны кросс-пики, соответствующие взаимодействию протона Н-2 с протонами Н-11,15 и Н-5,9. Кроме того, в случае соединений **13b** и **14b** наблюдались положительные (сонаправленные с диагональными) кросс-пики, соответствующие химическому обмену между однопозиционными ядрами *E*- и *Z*-изомеров.



Дополнительно, в случае соединения **14b** было установлено, что равновесная концентрация *E*- и *Z*-изомеров зависит от растворителя. Соотношение *E*- и *Z*-изомеров в хлороформе составило 70% к 30%, в ДМСО - 81% к 19% соответственно (при комнатной температуре). Также в ДМСО наблюдалось уширение линий сигналов в протонных спектрах при нагревании в температурном диапазоне от 80 до 130 °С ($k = 9.3 \text{ c}^{-1}$ при 91 °С).

Следует отметить, что данные ЯМР-спектров не отражают наличие или отсутствие стереоселективности процесса, т.к. в условиях записи протонных спектров наблюдается динамическое равновесие между *E*- и *Z*-изомерами.

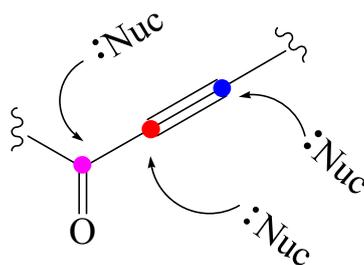
Таким образом, был получен ряд не известных ранее β -аминовинилкетонов – аналогов СА-4. Установлено, что синтезированные виниламины имеют преимущественно *E*-конфигурацию.

Обнаружено, что виниламины **12c** и **13c**, содержащие нитро-группу в β -положении арильного заместителя в ацетиленовой части молекулы, подвергаются лёгкому гидролизу на сорбенте (силикагель).

2.3.2 Взаимодействие α -алкинилкетонов с гидразин-гидратом, гидроксиламином и гуанидином

Как уже говорилось выше, одной из тенденций при функционализации СА-4 является получение соединений с гетероциклическими мостиками. Поиск новых подходов к синтезу конденсированных гетероциклических систем на основе функционально-замещённых арил- и гетарилалкинов становится всё более актуальным. Такие исследования привлекательны не только возможностью получения ценных продуктов, но и обнаружением ранее не известных и необычных превращений.

В молекуле α -ацетиленилкетона сосредоточено несколько реакционноспособных электрофильных центров, что потенциально предопределяет возможность их многоканального взаимодействия с нуклеофильными частицами, особенно с полинуклеофилами.



Атаку нуклеофилами можно ожидать как по α -, так и по β -углеродным атомам тройной связи, что, в свою очередь, может определяться характером поляризации ацетиленовой связи за счёт влияния заместителей различной природы. Карбонильная группа также является доступной мишенью для нуклеофилов.

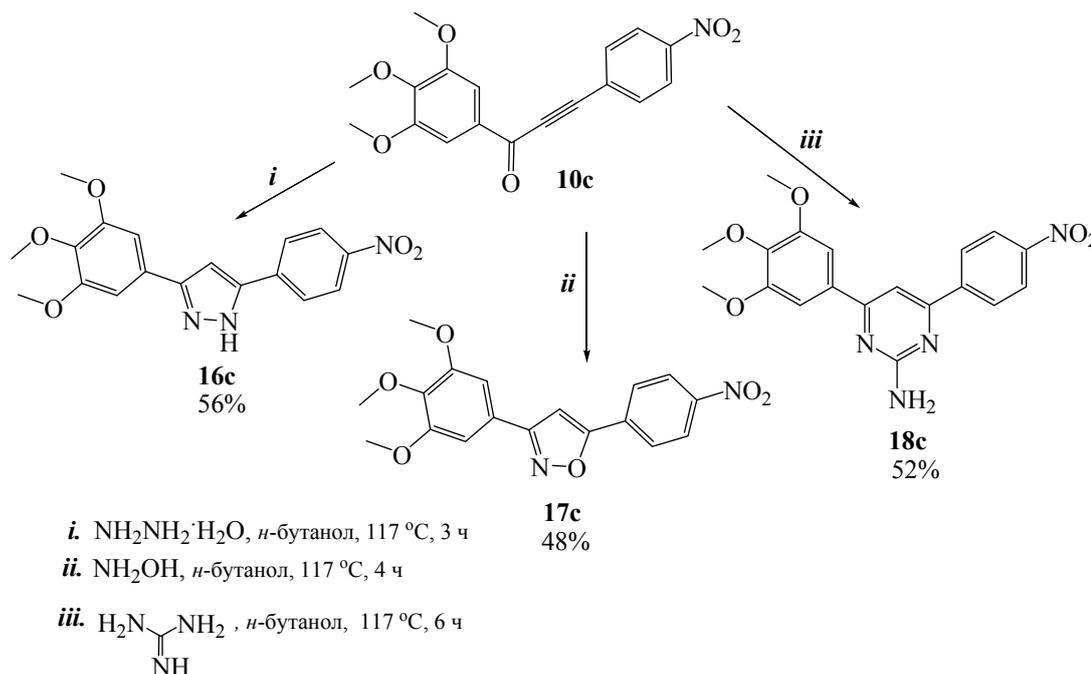
Для осуществления реакций нуклеофильного присоединения был выбран 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-он **10c**, тройная связь в котором активирована акцепторным влиянием карбонильной группы и дополнительно нитро-группой бензольного кольца.

В качестве полинуклеофилов использовались гидразин-гидрат, гидроксиламин и гуанидин. Особый интерес представляла реакция с гуанидином, который, как полифункциональный амин, является носителем

двух amino- и одной имино-групп, атомы азота которых могут выступать в роли нуклеофилов, т.к. располагают неподелёнными парами электронов. Кроме того, гуанидин обладает высокой основностью ($pK_a = 13.5$) [86, 87], сравнимой по силе с NaOH и KOH.

При попытке проведения конденсации гидразин-гидрата с алкинилкетонем **10c** в спиртах (метанол, этанол) при комнатной температуре в течение 2-х часов признаков реакции не наблюдалось, при этом реакционная масса оставалась гетерогенной. Повышение температуры до 50 °C также не принесло положительного результата – субстрат **10c** растворялся не полностью, а образование продукта не фиксировалось.

Недостаточная растворимость **10c** в приемлемых объёмах растворителя и отсутствие признаков реакции при температуре 50 °C побудили нас прибегнуть к нагреванию смеси до кипения. При кипячении в метаноле и этаноле реакционная масса по-прежнему оставалась гетерогенной, поэтому в качестве растворителей были выбраны ДМСО и пиридин. При кипячении в них в течение часа смесь темнела и становилась гомогенной, при этом наблюдалось одновременное образование продукта реакции (ТСХ) и значительное осмоление. Наиболее подходящим растворителем для проведения реакции оказался *n*-бутанол: ацетиленовый кетон **10c** растворялся в нём полностью, а смолообразование оказалось наименьшим. Реакция завершалась за 3 ч, дизамещённый пиразол **16c** выделяли с выходом 56% (схема 12).



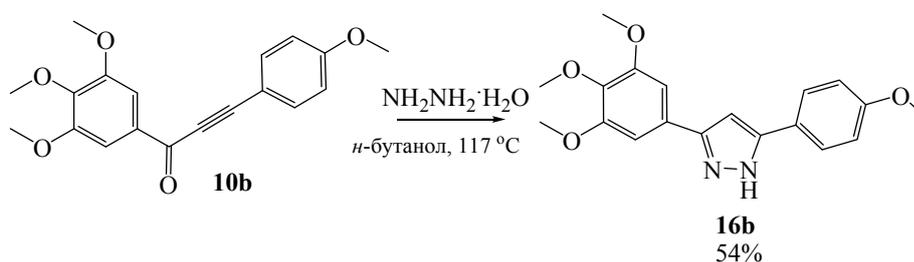
Дизамещённый изоксазол **17c** (48%) получали кипячением смеси исходного алкинилкетона **10c** и раствора гидросиламина (приготовленного из гидросиламина солянокислого и КОН в метаноле) в *n*-бутаноле в течение 4 ч [8].

Реакция субстрата **10c** с раствором гуанидина (приготовленного взаимодействием гидрохлорида гуанидина и натрия в изопропиловом спирте) в кипящем *n*-бутаноле в течение 6 ч протекала без неожиданностей и заключалась в циклизации по карбонильной группе продукта присоединения гуанидина по тройной связи или же напротив – в образовании основания Шиффа с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией в пиримидиновое производное **18c** (52%) [8].

Для оценки влияния степени поляризации тройной связи на протекание реакции нуклеофильного присоединения было осуществлено взаимодействие α -кетоацетилена **10b** (содержащего донорный заместитель в ацетиленовой части молекулы) с гидразин-гидратом в кипящем *n*-бутаноле, которое приводило к образованию дизамещённого пиразола **16b** (с выходом 54%) за 5 ч (схема 13). Время реакции, по сравнению с субстратом **10c**, увеличилось незначительно (на 2 ч), что позволяет говорить о небольшом влиянии

характера заместителя в ацетиленовой части молекулы на протекание данного типа взаимодействия.

Схема 13

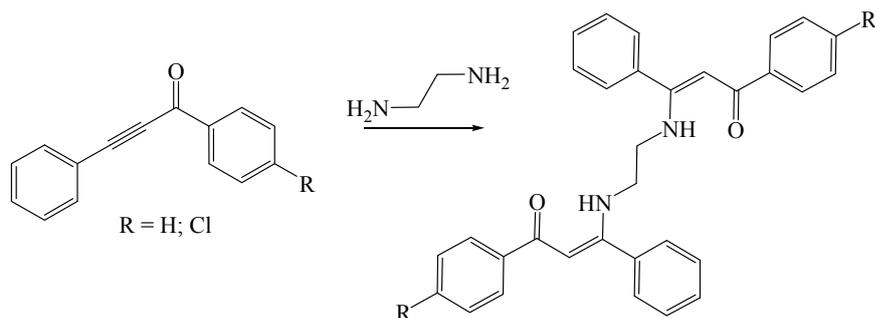


Таким образом, α -ацетиленовые кетоны представляют собой удобный синтон, позволяющий реакцией присоединения азотсодержащих нуклеофилов к активированной тройной связи синтезировать новые гетероциклические аналоги СА-4, содержащие азольные и азиновые мостики.

2.3.3 Реакция α -алкинилкетонов с 1,2-диаминоэтаном

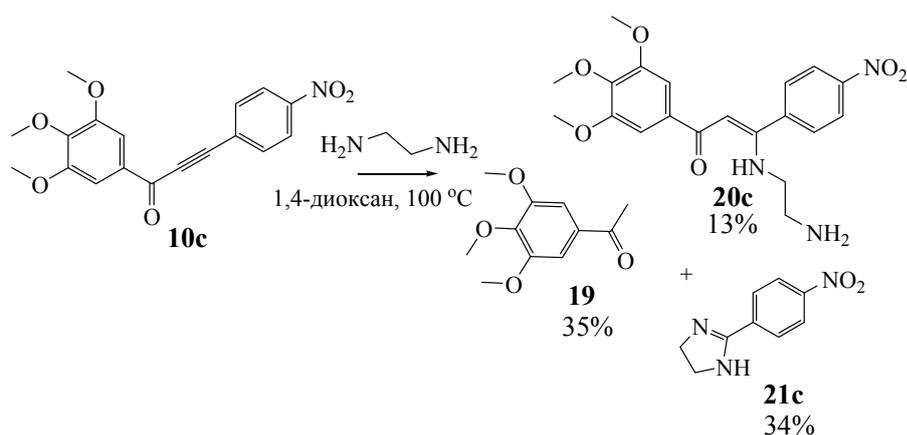
Изучение реакций нуклеофильного присоединения к α -ацетиленилкетонам с фундаментальной точки зрения способствует углубленному пониманию их реакционной способности.

В качестве ещё одного полинуклеофила нами был выбран 1,2-диаминоэтан, который обладает достаточно высокой основностью ($pK_a = 10.06$) [88]. Наличие в его структуре двух активных нуклеофильных групп позволяет сделать предположение о формировании нескольких различных гетероциклических продуктов, хотя авторы [62, 63] сообщают о получении линейных продуктов диприсоединения этилендиамина по тройной связи алкинилкетонов (схема 14) (см. п. 1.4.3).



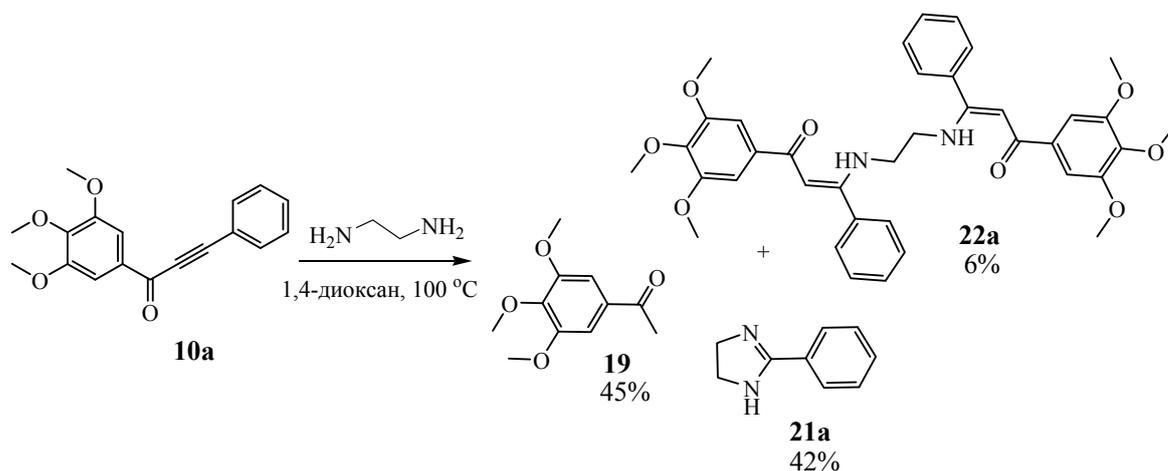
Однако наше исследование показало, что кипячение эквимольных количеств активированного 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10c** и этилендиамина в пиридине в течение 10 ч приводит к необычным результатам. После обработки реакционной массы и хроматографического разделения на силикагеле было выделено и охарактеризовано 3 индивидуальных соединения: не только моноаддукт (*Z*)-3-(2-аминоэтиламино)-3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он **20c**, но и неожиданные продукты деструкции тройной связи – 1-(3,4,5-триметоксифенил)этанон **19** и 2-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол **21c** (схема 15).

Взаимодействие в данных условиях сопровождалось повышенным смолообразованием, что затрудняло разделение продуктов и значительно уменьшало их выходы. Замена пиридина на *n*-бутанол не приводила к сокращению смолообразования, а наиболее подходящим растворителем оказался 1,4-диоксан, в котором синтез проходил за 30 мин, выходы продуктов составили для **19** (35%), для **20c** (13%) и для **21c** (34%) [9].



Чтобы выяснить, будет ли протекать описанная выше реакция в отсутствие дополнительного акцепторного заместителя ($-\text{NO}_2$), мы провели реакцию 1,2-диаминоэтана с алкинилкетонем **10a**, который не несёт функций в фенильном кольце и занимает промежуточное положение между представителями с донорными и акцепторными группами. Однако и в этом случае имело место образование продуктов расщепления тройной связи – кетона **19** и имидазола **21a**, выходы которых составили 45% и 42% соответственно. Кроме того, вместо моноаддукта (для нитропроизводного), образовывался продукт двойного присоединения – диендиамин **22a** (6%) (схема 16). Время реакции составило 9 ч [9].

Схема 16

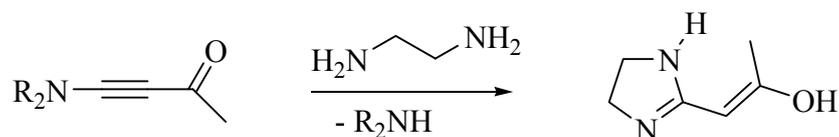


Для систематического исследования обнаруженной реакции требовалось расширить ряд примеров, который бы включал алкинилкетоны с арильными и гетарильными фрагментами, несущими как донорные, так и акцепторные функции.

Необходимость более детального исследования этой реакции диктуется также литературными данными [89, 90], из которых следует, что α -кетоацетилены сходного «пуш-пульного» характера (за счёт $+M$ -эффекта аминогруппы) при взаимодействии с этилендиамином могут претерпевать иное превращение. Так, в работе [90] сообщается, что 4-диалкиламино-3-бутин-2-оны реагируют с этилендиамином с образованием 2-[1-(2-

гидрокси)пропен-1-ил)]имидазолина – продукта присоединения амина без деструкции молекулы.

Схема 17



Кроме того, в этой же работе [90] упоминается о том, что такие субстраты могут реагировать не только с участием β -атома углерода тройной связи, но и с участием карбонильной группы, т.е. с образованием производных диазепина.

α -Кетоацетилены **10b,d,e,g** кипятили с эквимолярными количествами 1,2-диаминоэтана в диоксане в течение 2-28 ч. Как и ожидалось, быстрее всего реакция протекала в случае кетоацетилена **10e**, который содержит *n*-бромфенильный заместитель, обладающий акцепторными свойствами (2 ч). Наименее реакционноспособным оказалось пиразольное производное **10g** (28 ч), что связано с +*M*-эффектом гетероциклического заместителя. Во всех случаях выделяли продукты расщепления тройной связи – арилметилкетон **19** и 2-арил(гетарил)имидазолины **21b,d,e,g** и продукты межмолекулярного диприсоединения этилендиамина к кетоацетиленам **22b,d,e,g** (схема 18, таблица 2) [10, 11].

Схема 18

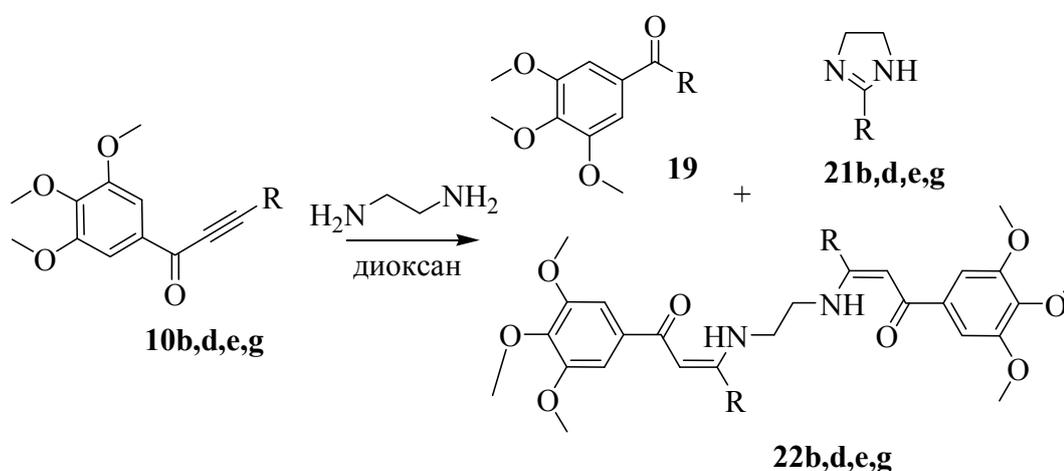
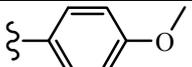
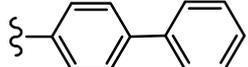
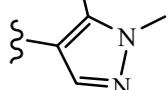
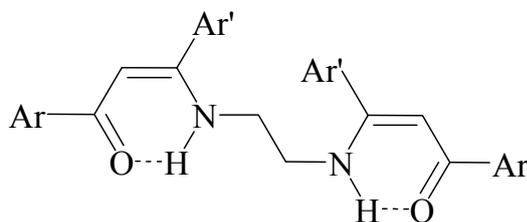


Таблица 2. Состав и выходы продуктов реакции α -кетоацетиленов **10b,d,e,g** с этилендиамином.

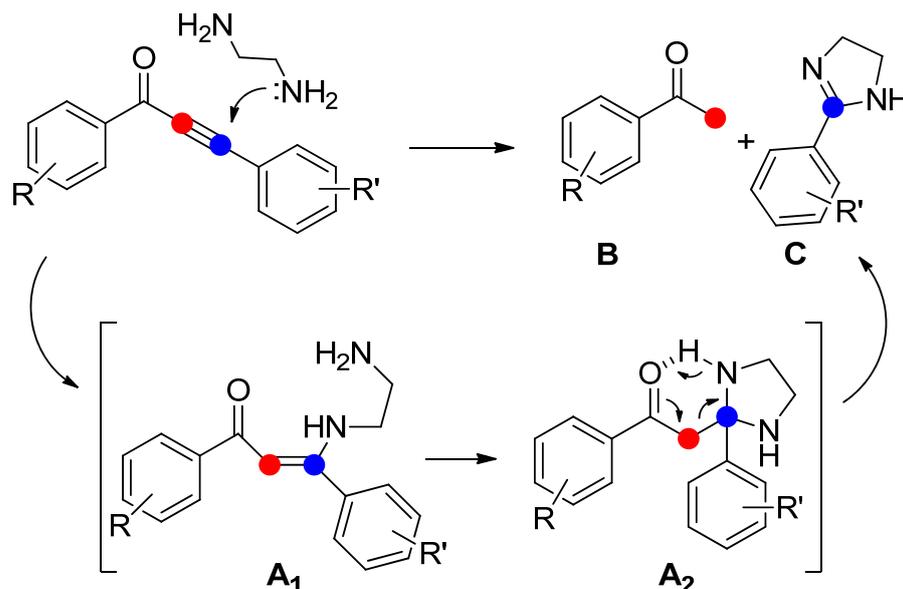
Субстрат	R	Время реакции (ч)	Кетон 19 (%)	Имидазолины 21b,d,e,g (%)	Бис-аддукты 22b,d,e,g (%)
10b		16	47	21b (23)	22b (12)
10d		14	43	21d (45)	22d (12)
10e		2	37	21e (26)	22e (8)
10g		28	45	21gHCl (27)	22g (7)

В процессе разделения реакционной смеси возникли сложности с выделением имидазолина **21g**, поэтому фракцию, содержащую 4-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-1,5-диметил-1*H*-пиразол (**21g**) (ТСХ-контроль), растворяли в диэтиловом эфире, через раствор пропускали сухой газообразный HCl. Образовавшийся хлоргидрат **21gHCl** сушили над P₂O₅ в вакууме и охарактеризовывали в виде соли.

В ИК-спектрах бис-аддуктов **22a,b,d,e,g** полоса валентных колебаний связи C=O сместилась до значений 1591-1595 см⁻¹ (в исходных кетоацетиленов она находится при 1624-1664 см⁻¹). Этот сдвиг происходит за счёт образования водородной связи N-H \cdots O=C.



Мы предположили, что мягкое расщепление тройной связи под действием этилендиамина может протекать по следующему пути (схема 19):



Состав и структура образующихся продуктов позволяют подтвердить предположение о следующей последовательности каскадных реакций: межмолекулярное присоединение амина по Михаэлю с образованием моноаддуктов **A**₁, внутримолекулярное присоединение по Михаэлю (*5-exo-trig*-циклизация) и расщепление продуктов внутримолекулярной циклизации (ретро-Манних) с образованием кетонов **B** и 2-замещённых имидазолинов **C** (схема 19). Наряду с этими процессами наблюдается также межмолекулярное присоединение свободной аминогруппы моноаддукта **A**₁ к тройной связи кетоацетиленов, приводящее к бис-аддуктам. Фрагментация включает полный разрыв тройной связи через три формальные восстановительные ступени с образованием трёх связей C-H, тогда как другой углерод претерпевает формальное окисление - образование трёх связей C-N (C-N и C=N).

Характер интермедиатов, выделенных из реакционных смесей, подтверждает предлагаемую последовательность реакций фрагментации. Быстрое присоединение по Михаэлю амина к кетоалкину даёт виниламин, последующая *5-exo-trig*-циклизация требует более высокой температуры и, вероятно, является лимитирующей стадией. Заключительный этап

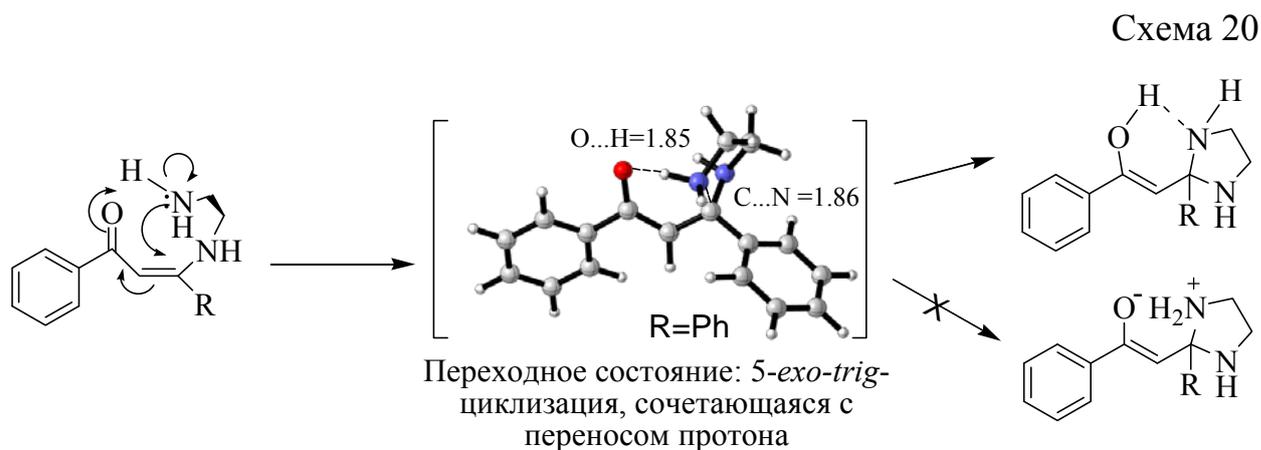
фрагментации можно рассматривать как вариант ретроальдольной реакции с образованием енольной формы ацетофенона.

В рамках сотрудничества с И.В. Алабугиным (Florida State University, USA) на примерах более простых α -ацетиленовых кетонов нами проведено исследование зависимости количества и состава продуктов реакции от температуры и времени протекания взаимодействия [10]. Обнаружено, что первая стадия – межмолекулярное присоединение по Михаэлю – протекала гладко при комнатной температуре (в качестве растворителя использовали ТГФ). *Z*-конфигурация этого аддукта подтверждена корреляцией между винильным атомом водорода и *o*-протонами ароматических колец. Неожиданно, внутримолекулярное присоединение по Михаэлю происходило намного медленнее, несмотря на то, что *5-exo-trig*-циклизация соответствует правилам Болдвина [91]. Даже после 18 ч кипячения в ТГФ структура продукта не подвергалась изменениям. Отсутствие реакционной способности может быть объяснено дезактивирующим эффектом донорной NH_2 -группы по отношению к акцепторной π -системе. Поскольку внутримолекулярное присоединение протекает медленно, наблюдалось межмолекулярное взаимодействие NH_2 -группы со второй молекулой алкинилкетона.

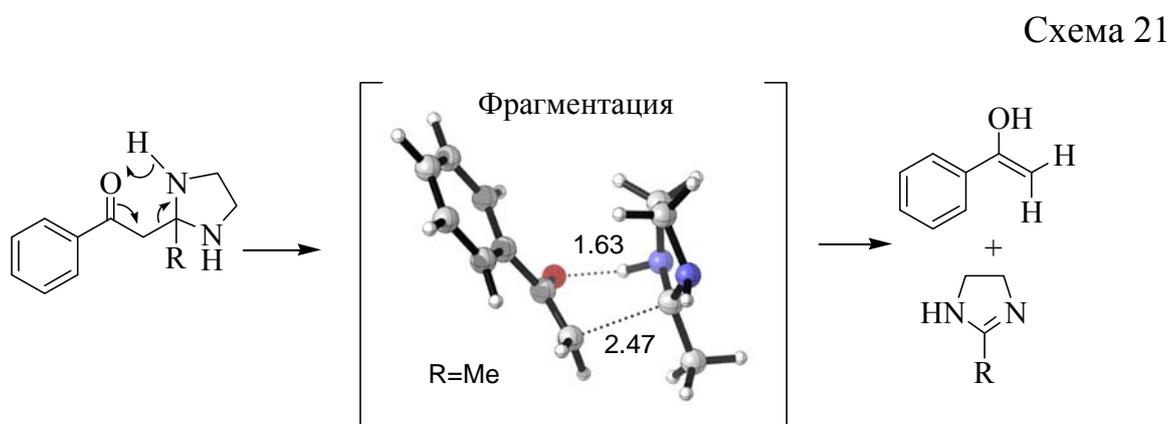
Кипячение реакционной смеси в диоксане приводило к образованию продуктов фрагментации **B** и **C**, минуя первую стадию, циклических интермедиатов тоже не наблюдали. Этот факт позволяет предположить, что разрыв связи $\sigma_{\text{C-C}}$ в циклическом интермедиате **A**₂ происходит быстрее, чем *5-exo-trig*-циклизация по π -связи. Это находится в явном противоречии с общепринятой точкой зрения, что σ -связи прочнее, чем π -связи.

Для более полного понимания и подтверждения предложенного механизма было проведено исследование путей реакции с использованием вычислений на уровне теорий B3LYP/6-31**G(d,p) (И.В. Алабугин с сотр., Florida State University, USA). Было показано, что *5-exo-trig*-циклизация сочетается с внутримолекулярным переносом протона от нуклеофильного

атома азота к атому кислорода через формирование 6-членной структуры с образованием водородной связи (схема 20).



Расчёты показали [10], что *5-exo-trig*-циклизация энергетически менее выгодна, чем фрагментация тройной связи. Поэтому конечная стадия протекает через образование 6-членного переходного состояния, где разрыв связей C-C, N-H и C=O сочетается с формированием связей N=C, C=C и O-H, кето-енольная таутомерия является термодинамически выгодной.

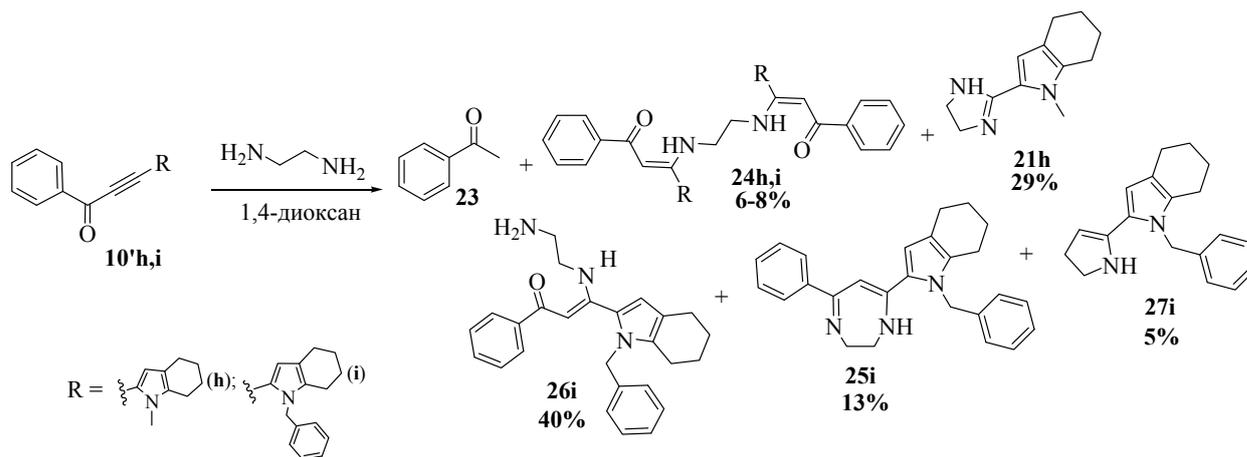


Таким образом, были получены данные о механизме каскадного превращения, при котором разрушаются все три C-C связи в поляризованном алкиновом фрагменте. Легко протекающее присоединение по Михаэлю сопровождается относительно медленными внутримолекулярными стадиями. Самый медленный этап соответствует *5-exo-trig*-циклизации в пятичленный цикл. Более лёгкому протеканию этой стадии способствует согласованный перенос протона, что позволяет избежать формирования нежелательного

цвиттер-иона. Окончательная ретроальдольная фрагментация также является полностью согласованным процессом.

В продолжение нашего исследования, для подтверждения общности реакции, а также для установления влияния электронных и стерических факторов на направление процесса, нами были выбраны субстраты с гетероциклическими заместителями донорного характера – α -кетоацетилены с *N*-метил- и *N*-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндольными заместителями (в рамках сотрудничества предоставлены д.х.н. Л.Н. Собениной, ИрИХ СО РАН). Алкинилкетоны **10'h,i** были получены в Лаборатории неперделных гетероатомных соединений ИрИХ беспалладиевым этинилизированием *N*-метил- и *N*-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндолов с бензоилбромацетиленом на K_2CO_3 по недавно открытой реакции [92-94][95, 96].

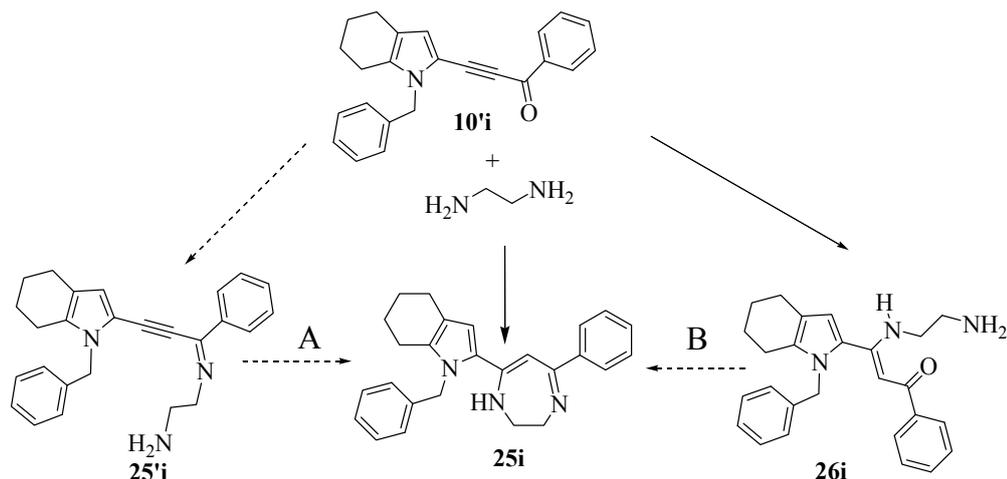
Смесь субстратов **10'h,i** с эквимолярным количеством этилендиамина кипятили в 1,4-диоксане. Дезактивирующий *+M*-эффект проявился в данном случае в наибольшей степени – время реакции для обоих алкинилкетонов составило 40 ч. Результаты исследования выявили специфику поведения тетрагидроиндольного производного **10'i**. Впервые, вместо ожидаемых продуктов фрагментации – ацетофенона **23** и имидазолина **21i** – удалось обнаружить и препаративно выделить, соединение **25i**, соответствующее по брутто-формуле аддукту кетоацетилена **10'i** с этилендиамином с отщеплением молекулы воды (схема 22). Для кетоацетиленов **10a-e,g** подобные соединения фиксируются (по данным хромато-масс-спектрологии (ХМС)) лишь в виде следов.



В ходе разделения реакционных смесей возникли трудности с выделением жидкого ацетофенона **23**. Поэтому для идентификации был использован метод получения его 2,4-динитрофенилгидразона. Фракции, содержащие ацетофенон **23** (ТСХ-контроль), обрабатывали спиртовым раствором 2,4-динитрофенилгидразина, получали оранжевые кристаллы 2,4-динитрофенилгидразона ацетофенона **23'**, температура плавления которого соответствует литературным данным (см. экспериментальную часть) [97].

Неожиданным является выделение продукта **25i** (13%), который может иметь структуру как открытого **25'i**, так и циклического **25i** основания Шиффа. Выбор структуры в пользу циклической однозначно следует из спектральных данных. В ИК спектре препаративно выделенного бензильного производного **25i** отсутствуют характеристичные сигналы тройной связи в области 2200 см^{-1} и сигналы концевой аминогруппы. В то же время в спектре ЯМР ^1H этого соединения присутствует синглет протона олефинового фрагмента в диазепиновом остатке – 5.33 м.д.

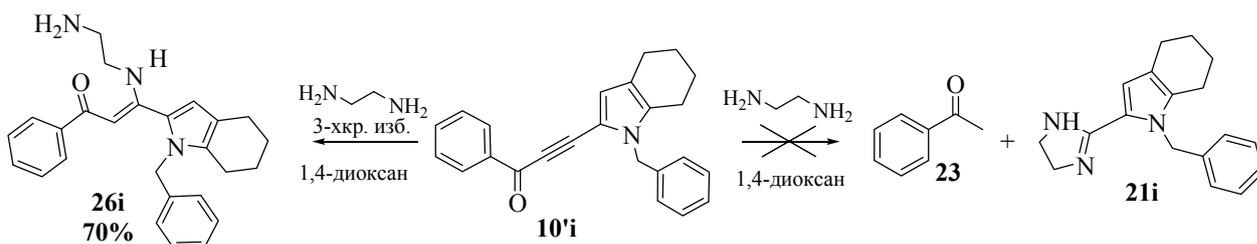
Мы предположили, что образование циклических диазепинонов **25h,i** в случае тетрагидроиндольных производных **10'h,i** связано с их низкой реакционной способностью. Для завершения реакции требуется 40 ч, поэтому моноаддукт **26i** успевает прореагировать другим путем – атакой аминогруппы не по β -атому углерода кратной связи, а с замыканием основания Шиффа (путь А) (схема 23).



Не исключается также возможность альтернативного образования diazepина **25i** в результате внутримолекулярной циклизации первичного моноаддукта **26i** (путь В).

Неожиданно было обнаружено, что в случае бензильного производного **10'i** фрагментация под действием этилендиамина на практике не реализуется. Наблюдаемые продукты – кетон **23** и имидазолин **21i** – формируются в условиях хромато-масс-спектрометрии (повышенная температура) или в небольших количествах при хроматографировании реакционной массы на силикагеле, причём имидазолин **21i**, по-видимому, претерпевает различные превращения на сорбенте, выделить его не удалось.

Схема 24



Действительно, при проведении реакции алкинилкетона **10'i** с трёхкратным избытком этилендиамина, был обнаружен преимущественно виниламин **26i**, который был выделен препаративно (3 ч, 70%) (схема 24). Продукты фрагментации – ацетофенон и имидазолиновое производное, а также diazepинон, не были обнаружены в реакционной смеси (ТСХ-контроль, ЯМР ^1H спектроскопия). В то же время, при записи ХМС этого

образца было зафиксировано, что реакционная масса содержит ацетофенон **23** (6%), имидазолин **21i** (24%) и основание Шиффа **25i** (35%).

Таким образом, можно предположить, что продукты фрагментации образуются при повышенной температуре (~300 °C), т.е. в условиях записи ХМС. Эти результаты согласуются с нашими предыдущими данными о том, что повышение температуры (даже на 25 °C) приводит к значительному увеличению выходов продуктов деструкции тройной связи [10].

Было установлено, что соединение **26i** имеет *Z*-конфигурацию (рис. 1). Основанием для определения конфигурации двойной связи как *Z* является взаимодействие через пространство протонов Н-2 (5.72 м.д.) и Н-12 (5.15 м.д.) в спектре NOESY (рис. 1).

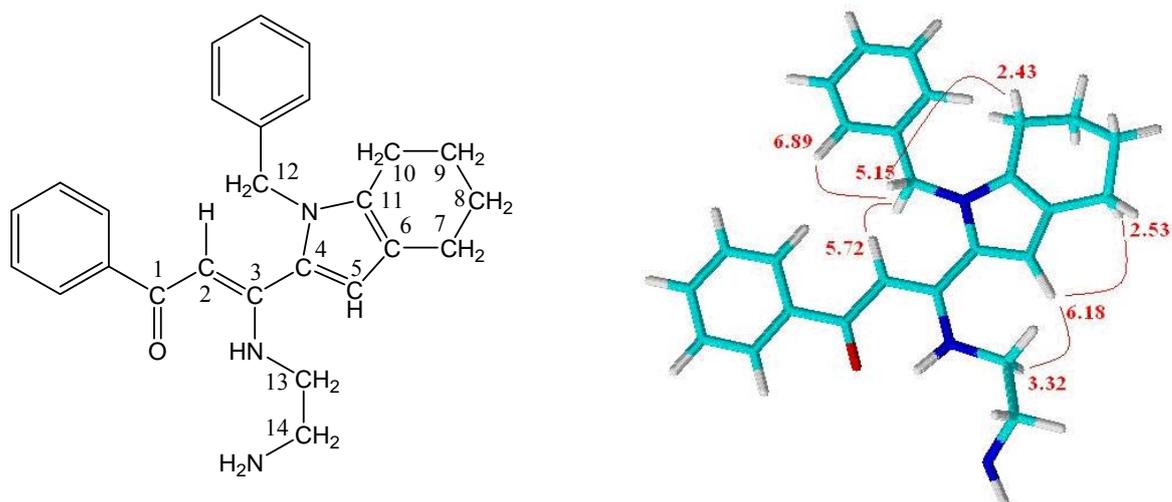


Рис. 1. Определение *Z*-конфигурации соединения **26i**.

Для подтверждения строения полученного соединения были привлечены расчётные и экспериментальные методы с использованием гетероядерной корреляционной спектроскопии через несколько связей (HMBC) и корреляционной спектроскопии (COSY) (исследования проводили к.х.н. В.И. Маматюк и Н.В. Плешкова, НИОХ СО РАН).

Соотнесение сигналов проводилось на основании двумерных спектров ^1H - ^1H COSY и ^1H - ^{13}C HMBC. Так, в спектре COSY (рис. 2) наблюдались кросс пики между 3.32 (13-CH₂) и 11.37 (NH), 3.32 (13-CH₂) и 2.71 (14-CH₂), 2.53 (7-CH₂) и 1.72 (8-CH₂), 1.77 (9-CH₂) и 2.43 (10-CH₂). В спектре HMBC

(рис. 3) пик 186.86 (1-CO) коррелирует с пиками 5.72 (2-CH) и 7.55 (CH_{Ar}), пик 158.18 (3-C) с 5.72 (2-CH) и 3.32 (13-CH₂), пик 47.43 (12-CH₂) с 6.89 (CH_{Ar}), а 47.72 (13-CH₂) с 2.71 (14-CH₂), пик 124.98 (4-C) с 5.15 (12-CH₂) и 6.18 (5-CH), пик 132.20 (11-C) с 5.15 (12-CH₂) и 6.18 (5-CH) и 2.43 (10-CH₂). Пик 118.06 (6-C) с 6.18 (5-CH) и 2.53 (7-CH₂).

Рис. 2. Спектр ^1H - ^1H COSY (*Z*)-3-(2-аминоэтиламино)-3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (26i) (CDCl_3).

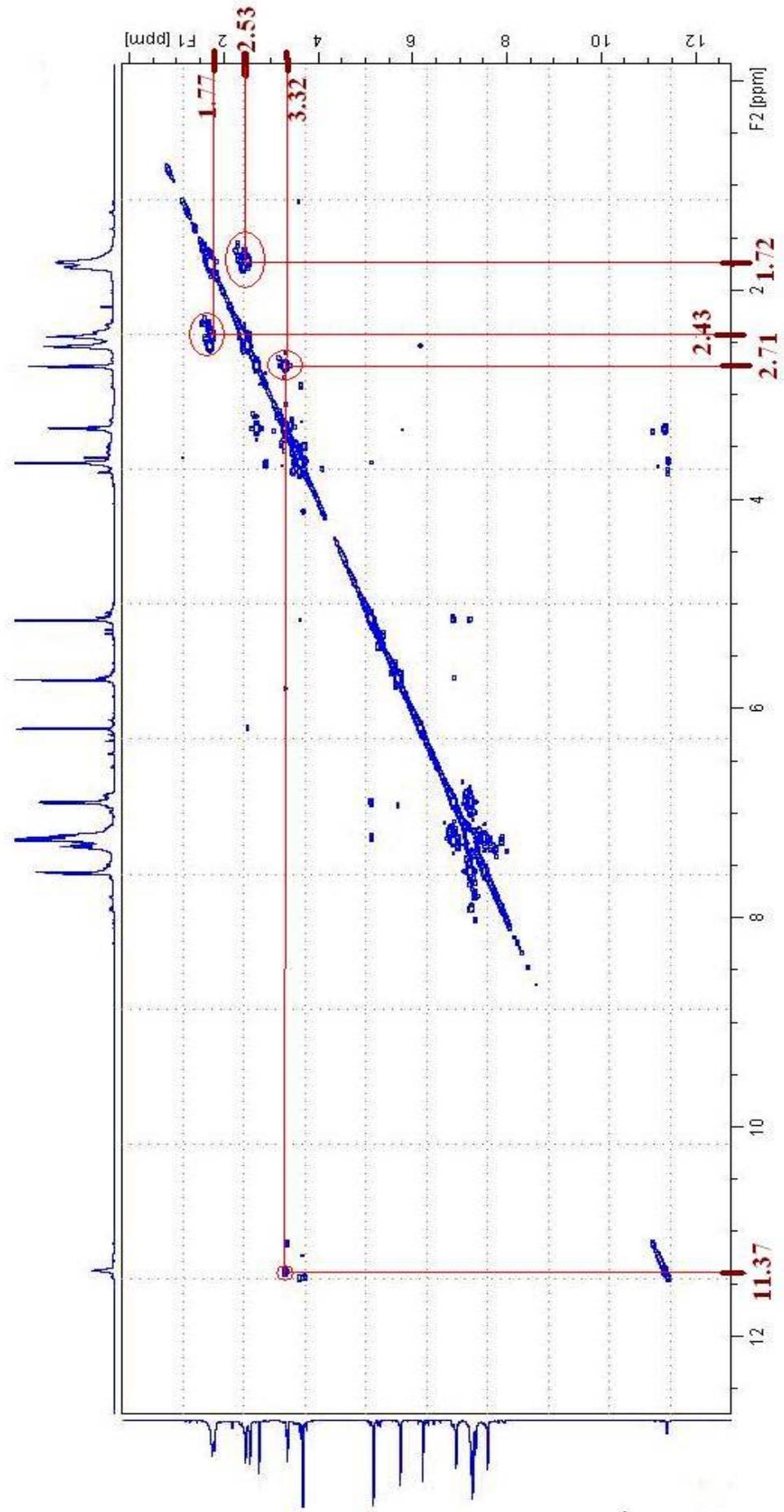
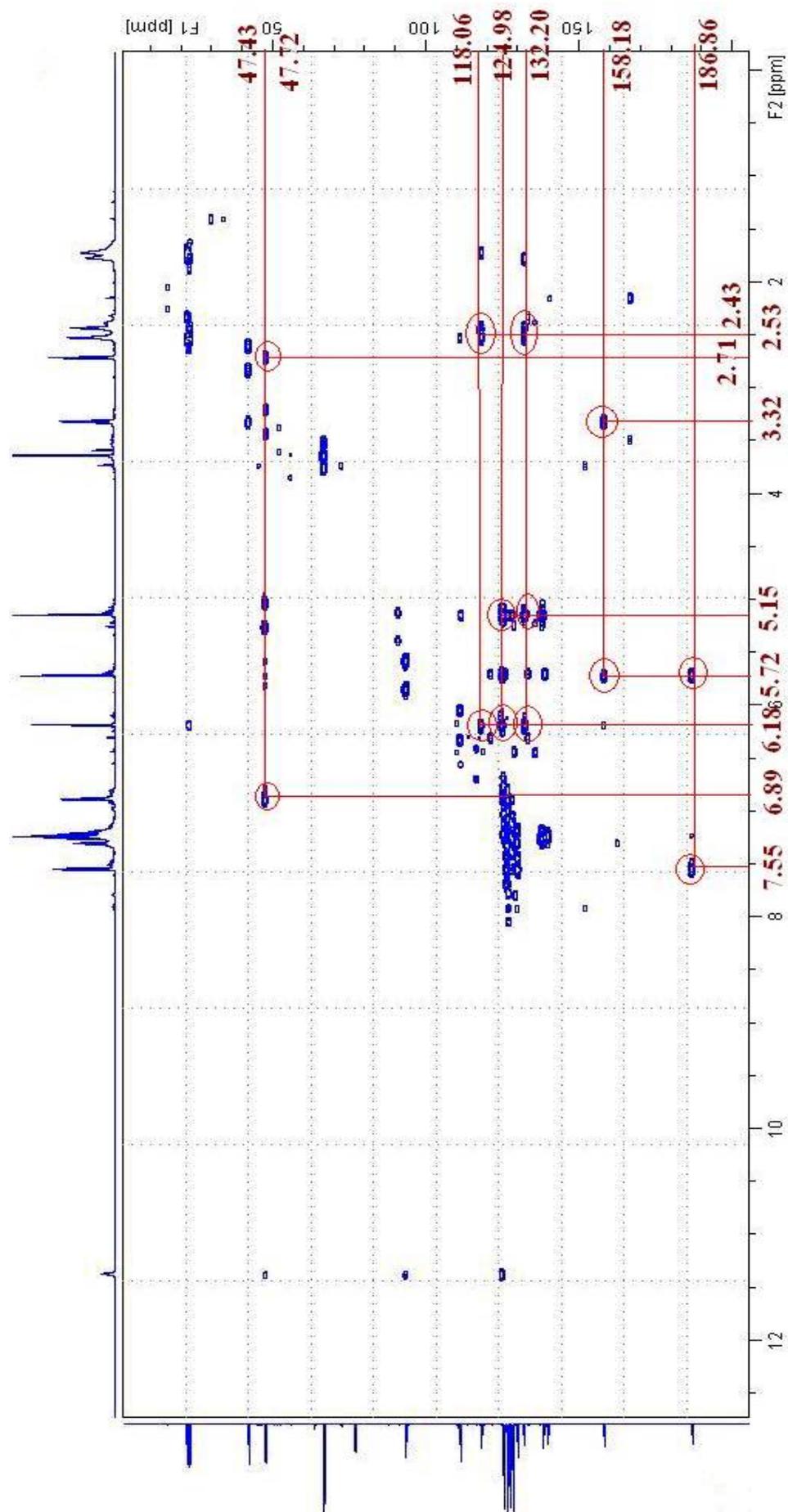
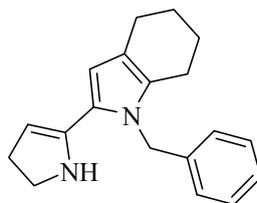


Рис. 3. Спектр ^1H - ^{13}C НМВС (*Z*)-3-(2-аминоэтиламино)-3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (26i) (CDCl_3).



Ещё одной особенностью реакции тетрагидроиндольного производного **10i** с 1,2-диаминоэтаном является образование продукта неожиданного превращения – 1-бензил-2-(4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **27i**, который удалось выделить препаративно, его структура подтверждена спектральными данными. Это новый тип фрагментации-циклизации, механизм которой в настоящее время изучается.

**27i**

Таким образом, открыт новый метод мягкого расщепления тройной связи под действием этилендиамина. Была подтверждена общность открытой реакции, в результате которой образуются арилметилкетоны и 2-замещённые имидазолины.

Также была выявлена специфика субстратов, несущих сильные донорные заместители в ацетиленовой части молекулы [11] – фрагментация тройной связи не реализуется. Впервые обнаружено образование циклического основания Шиффа – 1-бензил-2-(7-фенил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-дiazепин-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола.

Кроме того, найдена фрагментация синтезированного diaзепина в – 1-бензил-2-(4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол.

2.3.4 Взаимодействие α -алкинилкетонов с аминспиртами

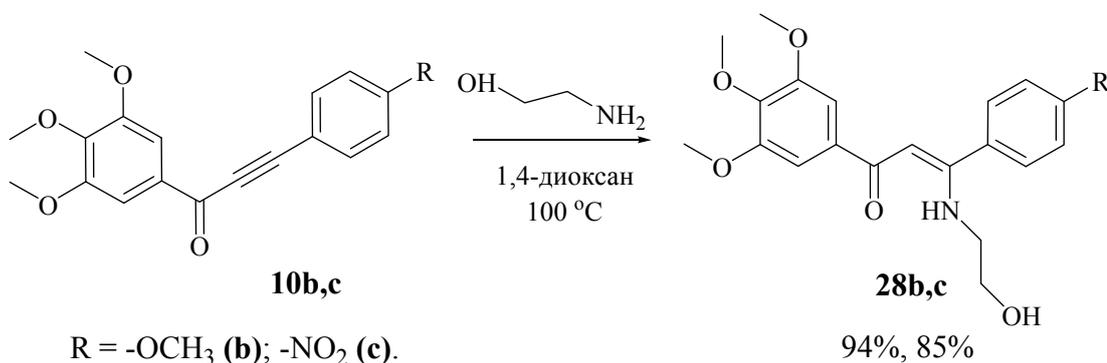
Поскольку поиск новых реакций является важным аспектом синтетической органической химии, мы продолжили наше исследование реакций кетоалкинов с полинуклеофилами. В качестве реагента нами выбраны бинуклеофил – 2-аминоэтанол и его замещённые аналоги, имеющие нуклеофильные группы разной силы (-ОН и -NH₂). Наличие в субстрате нескольких электрофильных центров (два атома углерода тройной связи и

карбонильная группа) и двух разнохарактерных нуклеофильных групп в реагенте предопределяет многоканальность превращений. При этом возникают следующие вопросы: регионаправленность процесса и возможность присоединения по тройной связи более слабой нуклеофильной ОН-группы.

Как отмечалось в литературном обзоре, α -алкинилкетоны легко взаимодействуют с этаноламином (комнатная температура, 24-48 ч), с образованием соответствующих линейных (*Z*)-3-амино-1-арил-*N*-(2-гидроксиэтил)-3-фенил-2-пропен-1-онов [62]. Было интересно провести эту реакцию при повышенной температуре с целью обнаружения новых превращений.

В качестве субстратов были выбраны ацетиленовые кетоны **10b,c**. Существенную роль для протекания реакции играет выбор растворителя. Так, при проведении процесса в *n*-бутаноле наблюдалось значительное осмоление и, как следствие, невысокие выходы (45-50%) ожидаемых продуктов. Кипячение же смеси исходных алкинилкетонов **10b,c** с двукратным избытком этаноламина в 1,4-диоксане приводило к получению только целевых аминоспиртов **28b,c** с количественными выходами, для **28b** (10 ч, 94%) и для **28c** (3 ч, 85%).

Схема 25

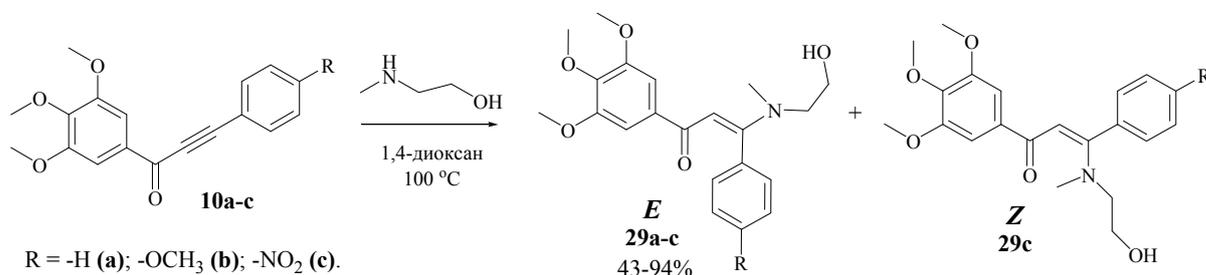


Таким образом, экспериментально показано, что при повышении температуры реакция протекает гладко и приводит к образованию исключительно (*Z*)-3-(2-гидроксиэтиламино)-3-арил-1-(3,4,5-триметокси-

фенил)проп-2-ен-1-онов **28b,c**, конфигурацию которых определяли в эксперименте NOESY.

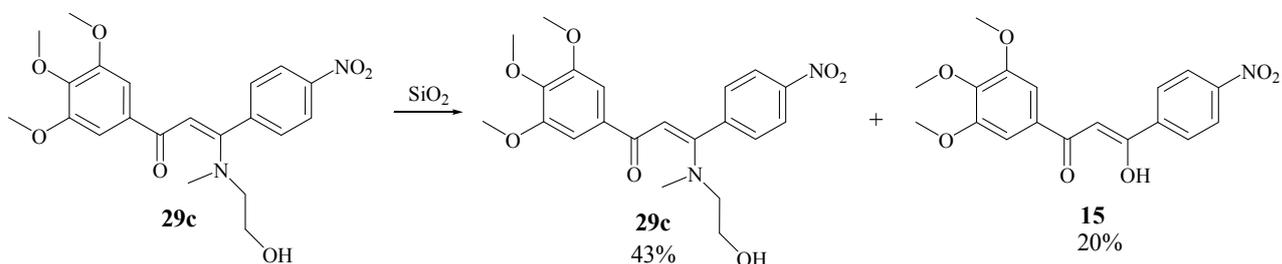
С целью изучения стерического влияния заместителей при атоме азота на направление процесса и состав продуктов реакции был выбран 2-(метиламино)этанол. В результате взаимодействия для кетоацетиленов **10a-c** были получены аддукты **29a-c** (схема 26). Замещённые аминоспирты **29a,b** имеют *E*-конфигурацию, а продукт **29c** был выделен как смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 6 : 4 (конфигурацию определяли с помощью спектров NOESY).

Схема 26



При очистке аминокетона **29c** колоночной хроматографией был выделен кетоспирт **15** (схема 26), который, по-видимому, является результатом гидролиза целевого аминоспирта **29c** на сорбенте (силикагель). Аналогичное превращение мы наблюдали при выделении виниламинов **12c** и **13c** (п. 2.3.1).

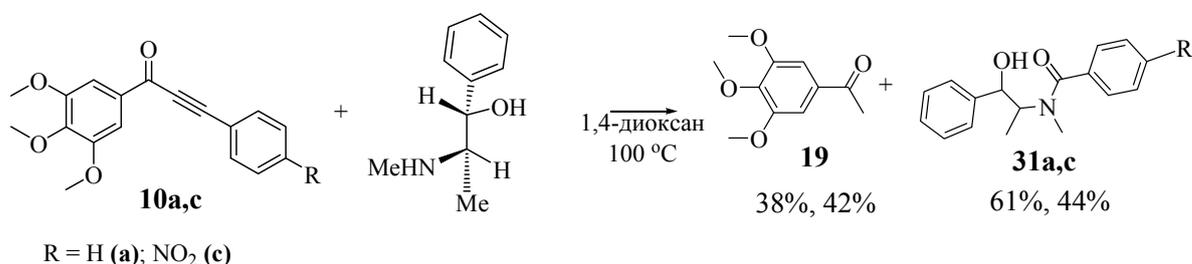
Схема 27



В продолжение изучения взаимодействия алкинилкетонс с полинуклеофилами в качестве реагента был выбран природный аминоспирт (+)-псевдоэфедрин ((1*S*,2*S*)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ол), молекула которого имеет разветвлённое строение.

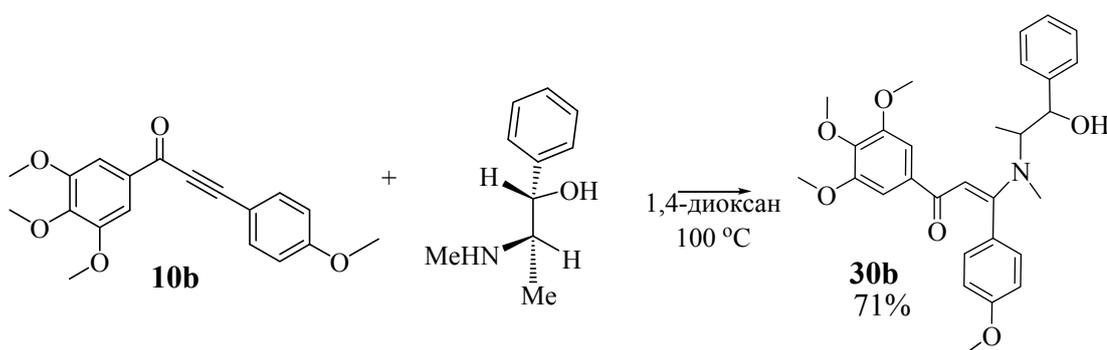
При проведении взаимодействия с кетоацетиленами **10a,c** наблюдалось образование неожиданных продуктов реакции – 1-(3,4,5-триметоксифенил)этанона **19** и неизвестного соединения, которые были выделены при хроматографировании реакционных смесей. Выходы 1-(3,4,5-триметоксифенил)этанона **19** составили 38% для **10a** и 42% для **10c**. Структура второго продукта отвечала *N*-(1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-4-арил-*N*-метилбензамидам **31a,c**, которые были выделены с выходами 61% для **31a** и 44% для **31c** (схема 28). Время реакции составило 27 ч для субстрата **10a** и 12 ч для **10c**.

Схема 28



Однако кипячение субстрата **10b**, имеющего в своей структуре донорную метокси-группу, с двукратным избытком аминоспирта в диоксане в течение 50 ч приводило к образованию продукта присоединения псевдоэфедрина по тройной связи **30b** с выходом 71% (схема 29).

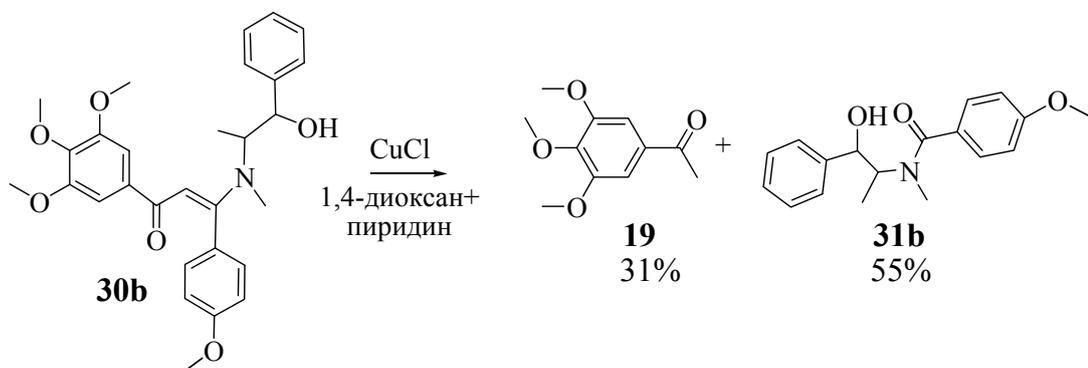
Схема 29



Вероятно, (*E*)-3-((1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)(метил)амино)-3-(4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он **30b** является промежуточным продуктом фрагментации. Для проверки этого предположения мы осуществили кипячение в течение 24 ч аминокетона **30b** в смеси диоксана и пиридина в присутствии каталитических количеств CuCl,

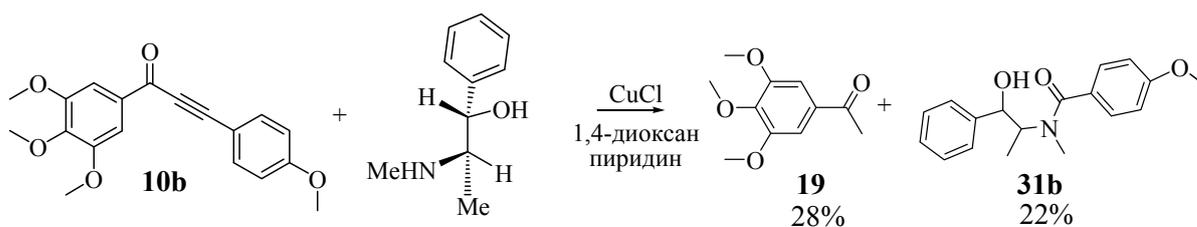
которое действительно привело к расщеплению кратной связи и образованию амида **31b** (55%). Кроме того, был выделен ацетофенон **19** с выходом 31%, что подтверждает предположение о протекании реакции через образование аддукта **30b** (схема 30).

Схема 30



Для дополнительного подтверждения предложенной схемы превращения был проведён эксперимент с добавлением солей меди (I) непосредственно к раствору кетоацетилену **10b** и псевдоэфедрина в смеси диоксана и пиридина (схема 31). Реакционную смесь кипятили в течение 29 ч, после хроматографирования были выделены только продукты разрыва тройной связи - ацетофенон **19** (28%) и амид **31b** (22%).

Схема 31



Амиды **31a-c** были выделены как смесь оптических изомеров, причём соотношение мажорного продукта к минорному составляет $\sim 2:1$ (по спектру ЯМР ^1H).

Таким образом, найден новый пример полного расщепления тройной связи через окислительно-восстановительные реакции кетоалкина с бинуклеофилом (псевдоэфедрин). Возможно, процесс протекает (с участием воды) через окисление одного атома углерода тройной связи (образование одной C-N и C=O связи) и восстановление другого углеродного атома –

образование трех С-Н связей. Механизм данного превращения в настоящее время изучается.

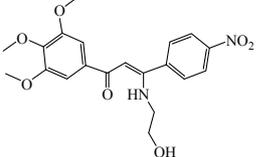
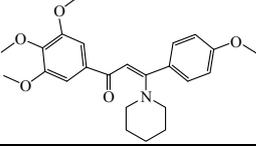
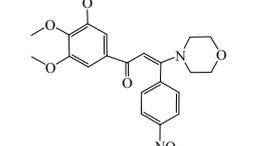
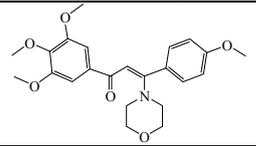
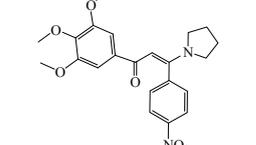
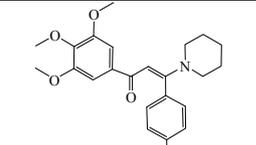
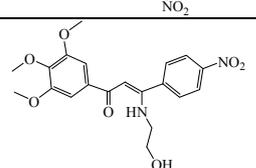
Было изучено влияние природы растворителя и температуры реакции на состав и структуру продуктов, были получены новые представители замещённых аминспиртов.

2.4 Фармакологические исследования некоторых синтезированных соединений

2.4.1 Фармакологическая активность β -виниламинов

Исследования проводили в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН в Лаборатории фармакологических исследований (зав. лабораторией д.б.н. Т.Г. Толстикова, д.б.н. И.В. Сорокина). Исследование противовоспалительных свойств ряда виниламинов выполнено в соответствии с методическими рекомендациями для проведения доклинических испытаний новых лекарственных препаратов [98]. Противовоспалительный эффект оценивали по величине индекса воспаления, который определяли как отношение разности масс воспаленной и интактной лап к массе интактной, выраженное в процентах. Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «STATISTIKA 6».

Таблица 3. Влияние аналогов комбретастина на величину воспалительного отёка лапы мышей, индуцированного субпланарным введением 0.01% раствора гистамина.

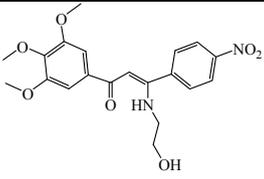
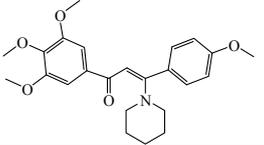
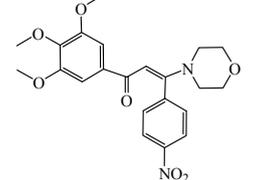
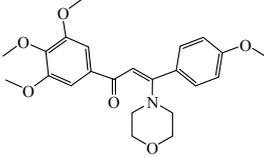
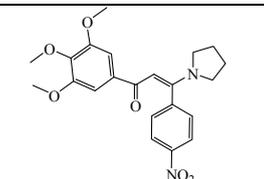
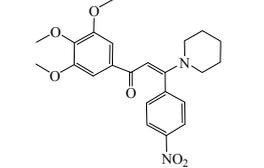
Группа	Структура	Доза в/бр., мг/кг	Средний индекс отека	Размер отека, %	Противовоспалительный эффект
Контроль		-	26.4±1.6##	100	0
28b		20	27.8±1.3###	105.3	0
13b		20	25.0±1.8##	94.7	5.3
14c		20	23.8±1.3##	90.1	9.9
14b		20	18.7±1.2**	70.8	29.2
12c		20	18.2±1.4**	68.9	31.1
13c		20	16.8±1.0***	63.6	36.4
28c		20	18.3±0.8***	69.3	30.7
Индометацин		20	19.0±0.9***	72.0	28.0

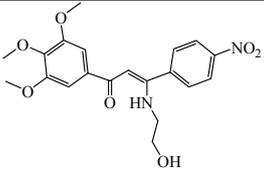
*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 относительно контрольной группы; #P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001 относительно группы с внутрибрюшинным введением индометацина (20 мг/кг);

Показано, что значимый противовоспалительный эффект проявляли соединения **12c**, **13c**, **14b** и **28c**, которые снижали величину отёка в среднем в 1.5 раза относительно контроля. При этом их эффект не имеет достоверных различий с таковым у референсного соединения - индометацина (1.4 раза против контроля).

В условиях воспаления, вызванного конканавалином А, соединения с пиперидиновым **13b** и морфолиновым **14c** фрагментами с высокой вероятностью увеличивают воспалительный отёк относительно контроля (табл. 4). Остальные производные комбретастина на фоне лектина не оказывают достоверного эффекта на величину отёка, референсный препарат диклофенак достоверно подавляет воспалительную реакцию.

Таблица 4. Влияние аналогов комбретастина А-4 на величину воспалительного отёка лапы мышей, индуцированного субпланарным введением конканавалина А.

Группа	Структура	Доза в/бр., мг/кг	Средний индекс отека	Размер отека, %	Противо воспалительный эффект
Контроль		-	15.1±1.5##	100	0
28b		20	19.2±1.7####	127.1	-27.1
13b		20	19.2±1.2#### (*p=0.05)	127.1	-27.1
14c		20	18.9±1.2#### (*p=0.06)	125.2	-25.2
14b		20	16.0±1.2####	106.0	-6.0
12c		20	15.9±0.9####	105.3	-5.3
13c		20	14.5±1.1####	96.0	4.0

28c		20	15.0±0.7###	99.3	0.7
Диклофенак		20	10.5±0.6***	69.5	30.5

*P=0.05, ** P=0.06, ***P<0.01 относительно контрольной группы; #P<0.05, ###P<0.01 относительно группы с внутрибрюшинным введением диклофенака.

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что соединения **14b**, **12c**, **13c** и **28c** не оказывают какого-либо эффекта на воспаление, индуцированное конканавалином А, тогда как соединения **28b**, **13b** и **14c** проявляют тенденцию к стимуляции действия этого лектина. В отличие от изучаемых аналогов СА-4, референсный препарат диклофенак достоверно подавляет воспалительную реакцию.

Сравнение результатов двух экспериментов показывает, что синтезированные аналоги СА-4 модифицируют воспалительные реакции в тканях возможно за счёт непосредственного влияния на проницаемость сосудистой стенки для клеточных участников воспалительной реакции. Вместе с тем, нельзя исключить их регулирующее влияние на клеточные и гуморальные факторы воспаления. В частности, можно предположить, что β -аминовинилкетоны **28b**, **13b** и **14c** активируют тучные клетки и способствуют повышению адаптивного иммунитета. Соединения **14b**, **12c**, **13c** и **28c**, по-видимому, воздействуют на иные эффекторные клетки воспаления.

2.4.2 Фармакологическая активность синтезированных гетероциклических производных

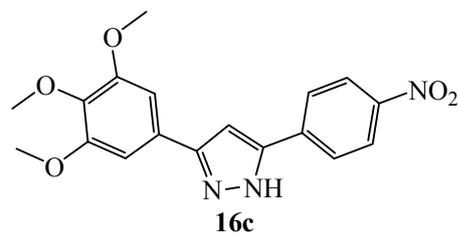
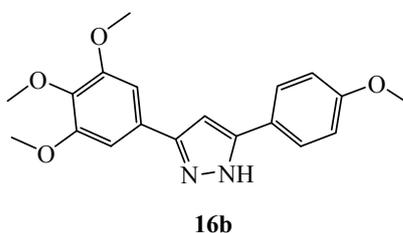
Гепатопротекторную активность изучали на модели острого токсического гепатита, вызванного путём однократного введения в желудок мышам 25% раствора CCl_4 в подсолнечном масле [98]. В качестве референсного соединения брали известный антиоксидант дигидрокверцетин

[(2*R*,3*R*)-3,5,7,3',4'-пентагидроксифлаванон] (99% чистоты).

Антиоксидантные свойства агента **16c** определяли по способности снижать концентрацию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови мышей с индуцированным CCl₄ гепатитом.

Изучение противосудорожной активности агента **16b** проводилось с использованием теста «коразоловая токсичность». Изучаемые соединения вводили в дозе 10 мг/кг за час до тестирования. Эффект оценивался по проценту гибели животных.

Было установлено, что замещённый пиразол **16c** проявляет значимое антихолестазное действие, снижая активность щелочной фосфатазы в 1.8 раз, и не уступает референсному препарату дигидрокверцетину, а также обладает потенциальными антиоксидантными свойствами (снижая концентрацию маркера перекисного окисления липидов МДА в 1.3 раза по сравнению с контролем). Пиразол **16b** проявляет значимое противосудорожное действие, на 50% блокируя развитие судорог и соответственно, наступление летального исхода.



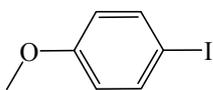
Глава 3. Экспериментальная часть

Спектрально-аналитические исследования проведены в Химическом сервисном центре коллективного пользования СО РАН.

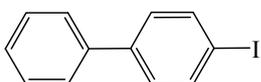
Температуры плавления определяли на аппарате Kofler. ИК-спектры записывали на спектрометре «Bruker Vector 22» в таблетках из KBr. Спектры ЯМР записывали на спектрометрах Bruker AV-400 и DRX-500 при 400.13 (^1H) и 100.61 MHz (^{13}C), и 500.13 (^1H) и 125.76 (^{13}C) в CDCl_3 и DMSO-d_6 . Химические сдвиги даны относительно остаточных сигналов CHCl_3 (δ_{H} 7.24 м.д. и δ_{C} 77.23 м.д.) и DMSO-d_6 (δ_{H} 2.50 м.д. и δ_{C} 39.50 м.д.). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР сделано на основании 2D-корреляций ^1H - ^1H (COSY, NOESY) и ^1H - ^{13}C (HSQC, HMBC). Масс-спектры высокого разрешения получены на масс-спектрометре Thermo Scientific DFS (Double Focusing Sector Mass Spectrometer) Thermo Electron Corporation методом прямого ввода (температура ионизации камеры 220-270 °С, напряжение ионизации 70 эВ). Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на приборе "Hewlett-Packard", включающем газовый хроматограф HP 5890 серии II и масс-селективный детектор HP 5971 (ЭУ, 70 эВ). Температура испарителя 280 °С. Температура источника ионов 170 °С. При хроматографии использовался силикагель Merck 60 (0.063-0.2 мм), окись алюминия (50-150 мкм, ТУ 6-09-3916-75, Россия), ТСХ-контроль осуществлялся на пластинах Silufol UV-254, Kieselgel 60 F₂₅₄. В работе использовали коммерчески доступные $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, ТГФ, Et_3N , CuI , SOCl_2 , 3-гидрокси-3-метилбутин-1, 1,2-диметоксибензол, 1,2,3-триметоксибензол, 3,4,5-триметоксибензойную кислоту, морфолин, пирролидин, диэтиламин, пиперидин, (2-метиламино)этанол, 1,2-диаминоэтан фирмы Aldrich.

3.1 Получение исходных соединений

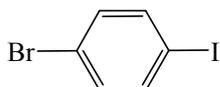
3.1.1 Синтез арилиодидов



4-Иоданизол (2b) получен по методике [99]. К перемешиваемой смеси 21.6 г (0.2 моль) анизола, 75 мл 80%-ной уксусной и 5 мл 30%-ной серной кислот при 45 °С прибавляли порциями смесь 20 г (0.08 моль) иода, 7.8 г (0.04 моль) иодноватой кислоты (по мере обесцвечивания раствора). Реакционную массу выливали на лёд, выпавший осадок фильтровали, промывали раствором NaHSO_3 , перекристаллизовывали из этанола; выход 45 г (96%), т.пл. 50 °С (лит. т.пл. 52 °С [99]).



4-Иодбифенил (2d). К раствору 10.86 г (0.070 моль) бифенила в смеси 100 мл 80%-ной уксусной и 10 мл 30%-ной серной кислот при 80 °С прибавляли порциями смесь 7.17 г (0.028 моль) иода и 2.49 г (0.014 моль) иодноватой кислоты в течение 9 ч. По окончании реакции (полное обесцвечивание) реакционную массу перемешивали с насыщенным раствором NHCO_3 до pH~7 (по универсальной индикаторной бумаге). Выпавший осадок фильтровали, промывали раствором NaHSO_3 , перекристаллизовывали из этанола. Выход 15.1 г (81%), т.пл. 111-113 °С (лит. т.пл. 111-112 °С [100]).



4-Бромиодбензол (2e) получен по методике [101].

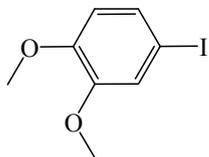
1. Медный купорос (13.5 г, 0.054 моль) растворяли при нагревании в 44 мл воды. К полученному раствору добавляли 8 г (0.08 моль) бромида натрия и 2 г (0.028 моль) сульфита натрия в 11 мл воды. Осадок промывали водой, декантировали и добавляли 26 мл конц. HBr .

2. 4-Иоданилин (8.76 г, 0.04 моль) растворяли в смеси 24 мл HBr и 1 мл воды. К полученной суспензии при перемешивании прикапывали 16 мл 2.5 М раствора нитрита натрия при 0 °С (ледяная баня).

3. К приготовленному бромиду меди (I) прикапывали полученную суспензию диазониевой соли при 0 °С (ледяная баня). После добавления всего раствора реакционную массу нагревали при 45 °С до окончания

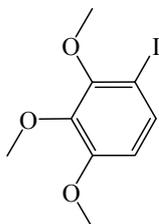
выделения азота. Осадок фильтровали и промывали тёплой водой, сушили на воздухе; выход 9.5 г (62%), т.пл. 88-90 °С (петролейный эфир) (лит. т.пл. 92 °С [101]).

4-Иод-1,2-диметоксибензол (2f). К раствору 2.9 г (0.021 моль)



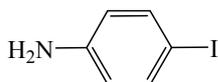
вератрола в смеси 20 мл 80%-ной уксусной и 2 мл 30%-ной серной кислот при комнатной температуре прибавляли порциями смесь 2.2 г (0.0086 моль) иода и 1.5 г (0.0086 моль) иодноватой кислоты. По окончании реакции (полное обесцвечивание) реакционную массу выливали в 50 мл H_2O , экстрагировали хлороформом (5×25 мл). Экстракт промывали водой до $\text{pH} \sim 7$ (по универсальной индикаторной бумаге), раствором NaHSO_3 , сушили Na_2SO_4 , фильтровали через слой Al_2O_3 ($d=25$ мм, $h=30$ мм, элюент – толуол), растворитель удаляли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход 3 г (53%), т.пл. 32-34 °С (лит. т.пл. 34-35 °С [100]).

4-Иод-1,2,3-триметоксибензол. К раствору 4.2 г (0.025



моль) 1,2,3-триметоксибензола в смеси 20 мл 80%-ной уксусной и 5 мл 30%-ной серной кислот при комнатной температуре прибавляли порциями смесь 2.54 г (0.010 моль) иода и 1.76 г (0.010 моль) иодноватой кислоты. По окончании реакции (полное обесцвечивание) реакционную массу выливали в 30 мл H_2O , экстрагировали хлороформом (5×20 мл). Экстракт промывали водой до $\text{pH} \sim 7$ (по универсальной индикаторной бумаге), раствором NaHSO_3 , сушили Na_2SO_4 , фильтровали через слой Al_2O_3 ($d=25$ мм, $h=20$ мм, элюент – толуол), растворитель удаляли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из *n*-гексана. Выход 6.4 г (87%), т.пл. 40-42 °С (лит. т.пл. 42 °С [100]).

4-Иоданилин. Получен по методике [102]. К смеси

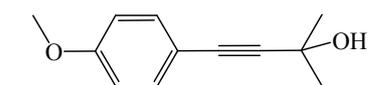


10.27 г (0.11 моль) анилина и 13.86 г (0.165 моль) бикарбоната натрия в 100 мл воды при 0-5 °С (водяная баня со льдом) добавляли порциями 23.28 г (0.092 моль) измельчённого иода в течение 30 мин. Спустя 60 мин избыток иода нейтрализовали сульфитом натрия.

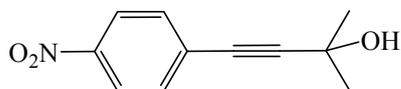
Полученный осадок фильтровали, промывали водой и очищали на Al_2O_3 ($d=40$ мм, $h=150$ мм, элюент - толуол). Выход 15 г (62%), т.пл. 61-63 °С (толуол-гексан) (лит. т.пл. 62-63 °С [102]).

3.1.2 Синтез третичных арилацетиленовых спиртов

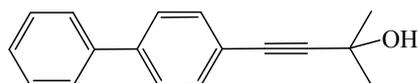
4-(3'-Гидрокси-3'-метилбутин-1-ил)метоксибензол (3b) получен по методике [103]. Смесь 5.25 г (0.021 моль) 4-иоданизола **2b**, 2.1 г (0.025 моль) ДМЭКа, 40 мг $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 20 мг CuI , 20 мг PPh_3 и 5 мл пирролидина в 40 мл толуола в атмосфере аргона перемешивали 3 ч при 80 °С. Охлаждённую смесь фильтровали через слой Al_2O_3 ($d=25$ мм, $h=180$ мм, элюент – толуол), после удаления растворителя в вакууме выделяли 4.5 г (96%) **3b**, т.пл. 48 °С (лит. т.пл. 49-50 °С [103]).



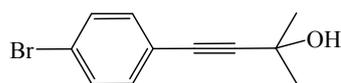
4-(3'-Гидрокси-3'-метилбутин-1-ил)нитробензол (3c) получен по методике [104]. Смесь 10.0 г (0.04 моль) 4-иоднитробензола **2c**, 3.78 г (0.045 моль) ДМЭКа, 40 мг $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 20 мг CuI , 20 мг PPh_3 и 12 мл Et_3N в 50 мл бензола в атмосфере аргона перемешивали 2.5 ч при 40 °С. Смесь фильтровали через слой Al_2O_3 ($d=25$ мм, $h=40$ мм, элюент – толуол), растворитель удаляли в вакууме, сухой остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира. Выход 7.4 г (91%), т.пл. 103-105 °С (лит. т.пл. 104.5-105 °С [104]).



4-(3'-Гидрокси-3'-метилбутин-1-ил)бифенил (3d). Смесь 4.2 г (0.015 моль) иодида **2d**, 1.6 мл (0.016 моль) ДМЭКа, 60 мг $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 30 мг CuI , 30 мг PPh_3 , 8 мл Et_3N в 30 мл толуола перемешивали в атмосфере аргона 5 ч при 78-80 °С. Охлаждённую смесь фильтровали через слой Al_2O_3 ($d=25$ мм, $h=20$ мм, элюент – толуол), полученный спирт (масло, 2.7 г; 76%) расщепляли по обратной реакции Фаворского без дополнительной очистки.

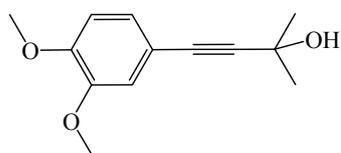


4-(3'-Гидрокси-3'-метилбутин-1-ил)бромбензол (3e) получен по



методике [103]. Смесь 4.2 г (0.015 моль) **2e** конденсировали с 1.68 г (0.02 моль) ДМЭКа в присутствии 30 мг $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 15 мг CuI и 5 мл Et_3N в 60 мл толуола (время реакции – 2 ч при 40 °С). Смесь фильтровали через слой Al_2O_3 (d=25 мм, h=30 мм, элюент – толуол), растворитель удаляли в вакууме. Выход 3.1 г (86%), n_D^{21} 1,575 (лит. n_D^{21} 1.584 [103]).

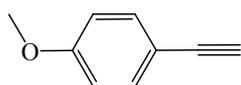
4-(3'-Гидрокси-3'-метилбутин-1-ил)-1,2-диметоксибензол (3f). Смесь 3.1 г



(0.011 моль) иодида **2f**, 1.3 мл (0.012 моль) ДМЭКа, 60 мг $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 30 мг CuI , 30 мг PPh_3 , 2 мл Et_3N в 10 мл бензола в атмосфере аргона перемешивали 2 ч при 45-50 °С. Охлаждённую смесь фильтровали через слой Al_2O_3 (d=25 мм, h=20 мм, элюент – толуол), полученный спирт (масло, 2.3 г; 91%) расщепляли по обратной реакции Фаворского без дополнительной очистки.

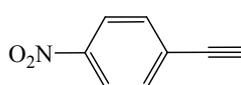
3.1.3 Синтез терминальных арилацетиленов по обратной реакции Фаворского

4-Этиниланизол (1b) получен по методике [105]. Смесь 9.3 г (0.049



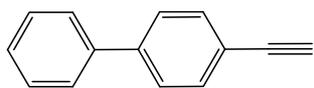
моль) **3b**, 2.8 г (0.05 моль) прокалённого порошкообразного KOH в 70 мл абсолютного толуола кипятили в течение 6 ч. Смесь фильтровали через слой Al_2O_3 (d=25 мм, h=40 мм, элюент – толуол), растворитель удаляли в вакууме, маслянистый остаток разгоняли на водоструйном насосе при 110 °С /14 мм рт.ст (лит. 90-95 °С/10 мм рт.ст. [105]). Выход 4.0 г (62%), т.пл. 27 °С.

4-Этилнитробензол (1c) получен по методике [104]. Смесь 6.55 г



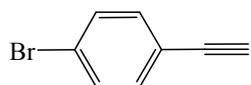
(0.032 моль) **3c**, 0.65 г (0.011 моль) прокалённого порошкообразного KOH в 40 мл абсолютного толуола кипятили в течение 2 ч. Охлаждённую реакционную массу фильтровали через слой Al_2O_3 (d=25 мм, h=50 мм, элюент – толуол), растворитель удаляли

в вакууме, сухой остаток перекристаллизовывали из толуола. Выход 1.9 г (41%), т.пл. 146-148 °С (лит. т.пл. 147-148 °С [104]).



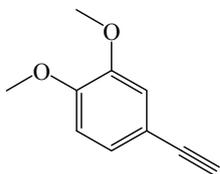
4-Этинилбифенил (1d). Смесь 3.1 г (0.013 моль) **3d** с 1 г (0.018 моль) порошкообразного прокалённого

КОН в 20 мл абсолютного бензола кипятили в течение 2 ч, фильтровали через слой Al_2O_3 ($d=25$ мм, $h=30$ мм, элюент – толуол), растворитель отгоняли в вакууме, сухой остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.4 г (60%), т.пл. 80-81 °С, (лит. т.пл. 86-87 °С [106]).



4-Этинилбромбензол (1e) получен по методике

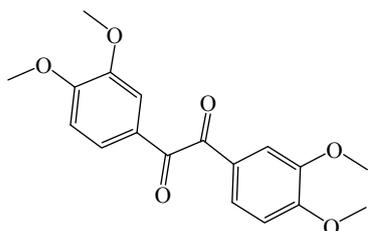
[105]. Смесь 3.58 г (0.015 моль) **3e** с 0.36 г (0.0064 моль) порошкообразного прокалённого КОН в 20 мл абсолютного бензола кипятили в течение 3 ч, фильтровали через слой Al_2O_3 ($d=25$ мм, $h=30$ мм, элюент – петролейный эфир, толуол), растворитель отгоняли в вакууме, сухой остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 1.76 г (65%), т.пл. 59-60 °С (гексан) (лит. т.пл. 63 °С [105]).



4-Этинил-1,2-диметоксибензол (1f). Смесь 3.9 г (0.018

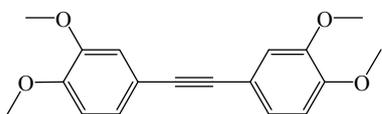
моль) спирта **3f** с 0.5 г (0.009 моль) прокалённого порошкообразного КОН в 30 мл абсолютного бензола кипятили в течение 7 ч. Реакционную массу фильтровали через слой Al_2O_3 ($d=25$ мм, $h=30$ мм, элюент – петролейный эфир, толуол), растворитель удаляли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из смеси бензол-гексан. Выход 1.5 г (52%), т.пл. 70-72 °С (лит. т.пл. 70-71 °С [107]).

3.1.4 Синтез аналогов СА-4



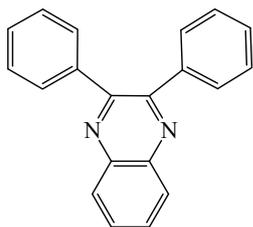
1,2-Бис(3,4-диметоксифенил)этан-1,2-дион (4). Смесь 1.3 г (4.4 ммоль) толана **5**, 2.75 г (17 ммоль) KMnO_4 , 5 мл H_2O и 2 мл 80%-ной уксусной кислоты кипятили в 35 мл ацетона в течение 8 ч. По

окончании реакции (ТСХ-контроль) реакционную массу отфильтровывали от MnO_2 , промывали хлористым метиленом, растворитель удаляли в вакууме. Выделяли 1.08 г (74%) соединения **4**, т. пл. 227-228 °С (диоксан) (лит. т.пл. 219-220 °С [108]).



1,2-Бис(3,4-диметоксифенил)этин (5). К дегазированной смеси 2.88 г (0.01 моль) 4-иод-1,2-диметоксибензола **2f**, 28 мг $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 14 мг PPh_3 ,

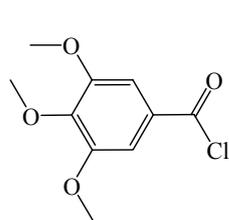
14 мг CuI , 9 мл Et_3N в 30 мл бензола добавляли 2 г (0.012 моль) 4-этинил-1,2-диметоксибензола **1f**. Реакционную массу перемешивали при 78 °С в течение 4 часов. Затем смесь фильтровали через слой Al_2O_3 ($d=25$ мм, $h=40$ мм, элюент – толуол), остаток перекристаллизовывали из смеси бензол-гексан. Выход соединения **5** 2.4 г (80%), т.пл. 156-157 °С (лит. т.пл. 156 °С [109]).



2,3-Дифенилхиноксалин (7). Смесь 0.138 г (0.77 ммоль) бензила **6**, 0.076 г (0.7 ммоль) *o*-фенилендиамина и 50 мг CuI кипятили в 10 мл пиридина 5.5 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) охлаждённую реакционную массу выливали в бензол, добавляли воду и экстрагировали

бензолом. Объединённый органический экстракт промывали водным раствором аммиака, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Выделяли 0.12 г (55%) соединения **7**, т.пл. 121-122 °С (этанол) (лит. т.пл. 124-124.5 °С [110]).

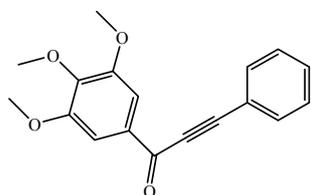
3.2 Синтез α -ацетиленовых кетонов



Хлорангидрид 3,4,5-триметоксибензойной кислоты

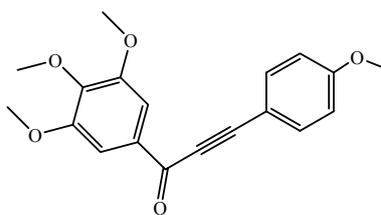
(8) был получен по методике [82]. Смесь 6.36 г (0.030 моль) 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **9**, 10 мл абсолютного бензола и 11.7 мл (0.164 моль) тионил хлорида кипятили в течение 3 ч. По окончании реакции растворитель удаляли в вакууме. Выход соединения **8** 6.5 г (94%), т.пл. 77-79 °С (бензол) (лит. т.пл. 79-80 °С [111]).

3-Фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-он (**10a**)



получен по методике [84]. Смесь 2.3 г (0.010 моль) хлорангидрида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **8**, 1.02 г (0.010 моль) фенилацетилена, 190 мг (0.001 моль) CuI, 7 мл Et₃N и 30 мл бензола перемешивали в токе аргона при 75-78 °С в течение 7 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) реакционную массу охлаждали, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Хроматографированием на SiO₂ (d=25 мм, h=100 мм, элюент – петролейный эфир, толуол) выделяли 1.1 г (47%) соединения **10a**, т.пл. 95-96 °С (бензол) (лит. т.пл. 94-95 °С [112]).

3-(4-Метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-он (**10b**)



получен по методике [84]. Смесь 2.6 г (0.011 моль) хлорангидрида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **8**, 1.32 г (0.010 моль) 1-этинил-4-метоксибензола **1b**, 0.190 г (0.001 моль) CuI, 6 мл Et₃N и 30 мл бензола перемешивали в токе аргона при 75-78 °С в течение 14 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) реакционную массу охлаждали, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Хроматографированием на SiO₂ (d=25 мм, h=100 мм, элюент – петролейный эфир, толуол) выделяли 2.23 г (68%), т.пл. 154-156 °С (бензол) (лит. т.пл. 139-142 °С [113]). Температуры плавления различаются, поэтому приводятся спектрально-аналитические данные.

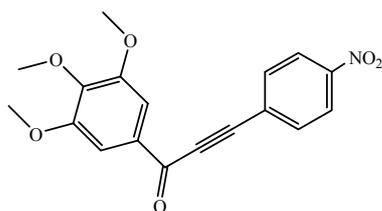
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 3.81 (3H, с, OCH_3); 3.93 (3H, с, OCH_3); 3.94 (6H, с, 2OCH_3); 6.93 (2H, д, $J = 8.9$ Гц); 7.49 (2H, с); 7.60 (2H, д, $J = 8.9$ Гц).

ИК-спектр (KBr , ν/cm^{-1}): 1664 ($\text{C}=\text{O}$); 2194 ($\text{C}\equiv\text{C}$).

Найдено (%): С 70.01; Н 5.69. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$.

Вычислено (%): С 69.93; Н 5.56.

3-(4-Нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-он (10c)



был получен по методике [84]. Смесь 2.3 г (0.010 моль) хлорангидрида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **8**, 1.47 г (0.010 моль) 1-этинил-4-нитробензола **1c**, 0.098 г (0.001 моль) CuCl в 3 мл Et_3N и 20 мл бензола перемешивали в токе аргона при 75-78 °С 8 часов. По окончании реакции реакцию массу охлаждали, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Хроматографированием на SiO_2 ($d=25$ мм, $h=100$ мм, элюент – петролейный эфир, толуол) выделяли 2.8 г (82%) соединения **10c**, т.пл. 211-212 °С (этилацетат).

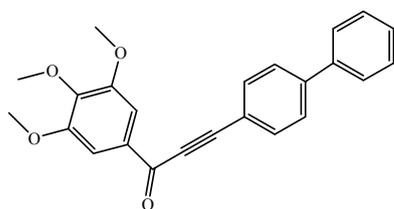
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 3.92 (6H, с, 2OCH_3); 3.93 (3H, с, OCH_3); 7.4 (2H, с); 7.8 (2H, д, $J = 8.7$ Гц); 8.25 (2H, д, $J = 8.7$ Гц).

ИК-спектр (KBr , ν/cm^{-1}): 1646 ($\text{C}=\text{O}$); 2214 ($\text{C}\equiv\text{C}$).

Найдено (%): С 63.34; Н 4.43; N 4.10. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_6$.

Вычислено (%): С 63.36; Н 4.51; N 4.22.

3-(Бифенил-4-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-он (10d)



получен по методике [84]. Смесь 2.6 г (0.011 моль) хлорангидрида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **8**, 1.78 г (0.010 моль) 1-этинилбифенила **1d**, 0.190 г (0.001 моль) CuI , 6 мл Et_3N и 30 мл бензола перемешивали в токе аргона при 75-78 °С в течение 18 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) реакцию массу охлаждали, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Хроматографированием на

SiO₂ (d=25 мм, h=100 мм, элюент – петролейный эфир, толуол) выделяли 2 г (53%), т.пл. 160-162 °С.

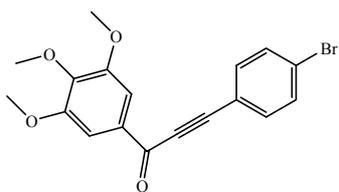
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., J/Гц): 3.96 (3H, с, OCH₃); 3.97 (6H, с, 2OCH₃); 7.39-7.43 (1H, м); 7.45-7.50 (2H, м); 7.53 (2H, с); 7.60-7.68 (4H, м); 7.72-7.75 (2H, м).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 56.18; 60.95; 87.36; 92.91; 106.77; 118.72; 127.01; 127.30; 128.13; 128.90; 132.09; 133.38; 137.63; 139.61; 143.54; 152.97; 176.71.

ИК-спектр (KBr, ν/cm⁻¹): 1627 (C=O); 2202 (C≡C).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: *m/z* 372.1356 [M]⁺. C₂₄H₂₀O₄.
Вычислено: M = 372.1360.

3-(4-Бромфенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-он (10e) был



получен по методике [83]. Смесь 2.3 г (0.010 моль) хлорангида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **8**, 1.8 г (0.010 моль) 1-этинил-4-бромбензола **1e**, 130 мг (0.197 ммоль) PdCl₂(PPh₃)₂, 80 мг (0.39 ммоль) CuI в 5 мл Et₃N и 30 мл ТГФ перемешивали в токе аргона при 55 °С 11 часов. По окончании реакции (ТСХ-контроль) реакционную массу охлаждали, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Хроматографированием на SiO₂ (d=25 мм, h=100 мм, элюент – петролейный эфир, толуол) выделяли 1.76 г (47%) **10e**, т.пл. 160-162 °С (бензол).

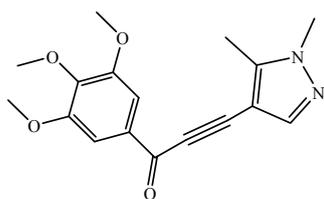
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., J/Гц): 3.95 (9H, с, 3OCH₃); 7.47 (2H, с); 7.50-7.52 (2H, м); 7.56-7.58 (2H, м).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 56.14; 60.91; 87.42; 91.31; 106.73; 118.88; 125.45; 131.79; 132.01; 134.06; 143.58; 152.94; 176.45.

ИК-спектр (KBr, ν/cm⁻¹): 1635 (C=O); 2204 (C≡C).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: *m/z* 374.0151 [M]⁺. C₁₈H₁₅O₄Br. Вычислено: M = 374.0148.

3-(1,5-Диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-



ин-1-он (10g) был получен по методике [83]. Смесь 1.15 г (0.005 моль) хлорангидрида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **8**, 0.6 г (0.005 моль) 4-этинил-1,5-диметил-1*H*-пиразола, 65 мг (0.0985

ммоль) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 40 мг (0.195 ммоль) CuI в 5 мл Et_3N и 20 мл ТГФ перемешивали в токе аргона при 55 °С 5 часов. По окончании реакции (ТСХ-контроль) реакционную массу охлаждали, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Хроматографированием на SiO_2 ($d=25$ мм, $h=100$ мм, элюент – петролейный эфир, толуол) выделяли 1.1 г (70%) **10g**, т.пл. 222-223 °С (бензол).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 2.46 (3H, с, CH_3); 3.83 (3H, с, CH_3); 3.94 (9H, с, 3OCH_3); 7.46 (2H, с); 7.68 (1H, с).

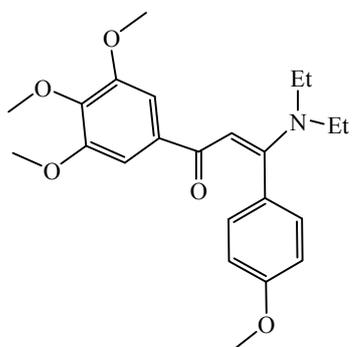
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 10.35; 36.67; 56.11; 60.88; 87.22; 91.45; 99.68; 106.60; 132.18; 142.10; 143.20; 144.51; 152.92; 176.52.

ИК-спектр (KBr , $\nu/\text{см}^{-1}$): 1624 ($\text{C}=\text{O}$); 2183 ($\text{C}\equiv\text{C}$).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 314.1260 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$. Вычислено: $M = 314.1261$.

3.3 Функционализация α -ацетиленовых кетонов

3.3.1 Взаимодействие α -алкинилкетонов с вторичными аминами



(*E*)¹-3-(Диэтиламино)-3-(4-метоксифенил)-1-

(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он (11b).

Смесь 390 мг (1.2 ммоль) 3-(4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10b**, 260 мг (3.6 ммоль, 0.4 мл) диэтиламина в 12 мл бензола нагревали при 50-55 °С 8.5 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) реакционную массу охлаждали, фильтровали,

¹ Здесь и далее определение *E*- и *Z*-конфигурации см. п.2.3.1

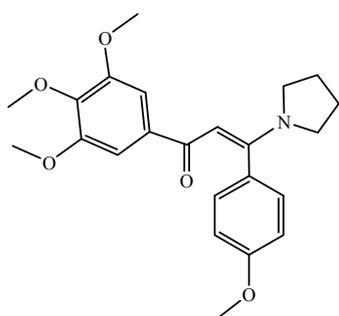
растворитель удаляли в вакууме. Хроматографированием на SiO₂ (d=25 мм, h=100 мм, элюент – толуол, этилацетат) выделяли 380 мг (79%) соединения **11b**, т.пл. 127.5-129 °С (толуол-гексан).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., J/Гц): 1.23 (6H, м); 3.29 (4H, м); 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.84 (9H, с, 3OCH₃); 5.86 (1H, с); 6.91-6.94 (2H, д, J = 8.6 Гц); 7.09 (1H, с); 7.13-7.16 (2H, д, J = 8.6 Гц).

ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1624 (C=O).

Найдено (%): С 69.18; Н 7.37; N 2.95. C₂₃H₂₉NO₅.

Вычислено (%): С 69.15; Н 7.32; N 3.51.



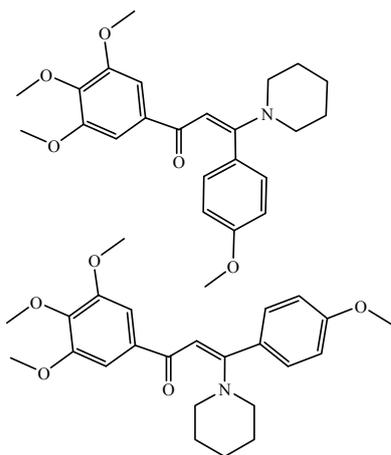
(E)-3-(4-Метоксифенил)-3-(пирролидин-1-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он (12b).

Смесь 326 мг (1 ммоль) 3-(4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10b**, 142 мг (2 ммоль, 0.16 мл) пирролидина кипятили в 10 мл бензола в течение 5.5 ч. После окончания реакции растворитель удаляли в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из бензола. Получали 260 мг (65%) соединения **12b**, т.пл. 102.5-103.5 °С.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., J/Гц): 1.85-2.15 (4H, м); 3.13-3.46 (4H, м); 3.82 (3H, с, OCH₃); 3.86 (9H, с, 3OCH₃); 5.73 (1H, с); 6.94 (2H, д, J = 8.6 Гц); 7.14 (1H, с); 7.19 (2H, д, J = 8.6 Гц).

ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1612 (C=O).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z=397.1886 [M]⁺. C₂₃H₂₇O₅N. Вычислено: M = 397.1884.

(E,Z)-3-(4-Метоксифенил)-3-пиперидино-1-(3,4,5-триметокси-

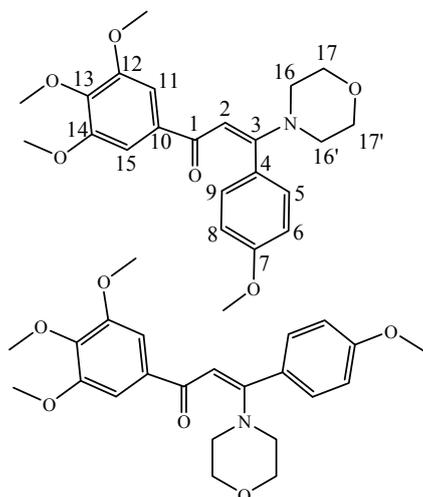
фенил)-проп-2-ен-1-он (13b). Смесь 280 мг (0.86 ммоль) 3-(4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10b**, 146 мг (1.71 ммоль) пиперидина в 10 мл толуола кипятили 5 ч. После окончания реакции растворитель удаляли в вакууме. Получали 180 мг (51%) соединения **13b** как смесь 2 изомеров (*E/Z*, 7:3), т.пл. 85-87 °С.

E-изомер. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 1.62 (4H, м, H17, H19); 1.67 (2H, м, H18); 3.27 (4H, м, H16, H20); 3.80 (3H, с, 7-OCH₃); 3.85 (6H, с, 12,14-OCH₃); 3.87 (3H, с, 13-OCH₃); 5.87 (1H, с, H2); 6.88 (2H, м, H8); 7.10 (2H, с, H11, H15); 7.19 (2H, м, H5, H9).

Z-изомер. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 1.63 (4H, м, H17, H19); 1.66 (2H, м, H18); 3.30 (4H, м, H16, H20); 3.81 (3H, с, 7-OCH₃); 3.84 (6H, с, 12,14-OCH₃); 3.86 (3H, с, 13-OCH₃); 5.55 (1H, с, H2); 6.90 (2H, м, H6, H8); 7.14 (2H, с, H11, H15); 7.34 (2H, м, H5, H9).

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1608 (C=O).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=411.2040$ $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$. Вычислено: $M = 411.2039$.

(E,Z)-3-(4-Метоксифенил)-3-морфолино-1-(3,4,5-триметоксифенил)-

проп-2-ен-1-он (14b). Смесь 326 мг (1 ммоль) 3-(4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10b**, 170 мг (2 ммоль) морфолина в 10 мл толуола кипятили 10 ч. После окончания реакции растворитель удаляли в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из бензола. Получали 320 мг (77%) соединения **14b** как смесь 2

изомеров (*E/Z*, 7:3), т.пл. 153-155 °С.

E-изомер. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 3.23 (4H, м, H16, H16'); 3.73 (4H, м, H17, H17'); 3.80 (3H, с, 7-OCH₃); 3.85 (6H, с, 12,14-OCH₃); 3.87 (3H, с, 13-OCH₃); 5.87 (1H, с, H2); 6.89 (2H, м, $J_1 = 0.3$, $J_2 = 2.2$, $J_3 = 8.5$, H6, H8); 7.09 (2H, с, H11, H15); 7.19 (2H, м, $J_1 = 0.3$, $J_2 = 2.8$, $J_3 = 8.5$, H5, H9).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 48.67 (C16, C16'); 55.41 (7-OCH₃); 56.47 (12,14-OCH₃); 61.08 (13-OCH₃); 66.83 (C17, C17'); 97.29 (C2); 105.54 (C11, C15); 114.34 (C6, C8); 128.10 (C4); 130.47 (C5, C9); 136.88 (C10); 141.07 (C13); 152.92 (C12, C14); 160.63 (C7); 165.00 (C3); 188.56 (C1).

Z-изомер. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 3.39 (4H, м, H16, H16'); 3.83 (4H, м, H17, H17'); 3.84 (3H, с, 7-OCH₃); 3.84 (6H, с, 12,14-OCH₃); 3.86 (3H, с, 13-OCH₃); 5.61 (1H, с, H2); 6.92 (2H, м, $J_1 = 0.3$, $J_2 = 2.1$, $J_3 = 8.5$, H6, H8); 7.14 (2H, с, H11, H15); 7.42 (2H, м, $J_1 = 0.3$, $J_2 = 2.6$, $J_3 = 8.5$, H5, H9).

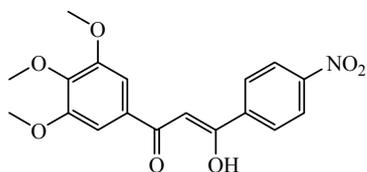
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 52.44 (C16, C16'); 55.68 (7-OCH₃); 56.39 (12,14-OCH₃); 61.11 (13-OCH₃); 67.62 (C17, C17'); 97.68 (C2); 105.25 (C11, C15); 114.14 (C6, C8); 130.68 (C4); 131.59 (C5, C9); 136.90 (C10); 140.81 (C13); 153.06 (C12, C14); 161.72 (C7); 164.54 (C3); 184.74 (C1).

ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 1627 (C=O).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=413.1833$ $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$. Вычислено: $M = 413.1830$.

Реакция 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10c** с пирролидином. Смесь 170 мг (0.5 ммоль) 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10c**, 700 мг (1 ммоль) пирролидина в 5 мл бензола кипятили 2 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) растворитель удаляли в вакууме. Хроматографированием на SiO_2 (толуол, толуол-этилацетат, этилацетат) получены:

(Z)-3-Гидрокси-3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он (15): выход 40 мг (22%), т.пл. 203-205 °C



(бензол-гексан).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 3.93

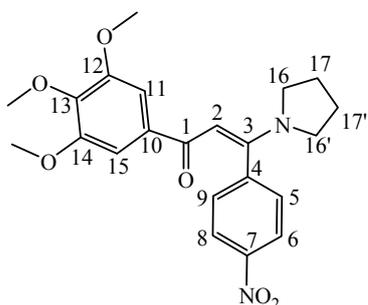
(3H, c, OCH₃); 3.95 (6H, c, 2OCH₃); 6.78 (1H, c); 7.23 (2H, c); 8.11 (2H, д, $J = 8.8$ Гц), 8.32 (2H, д, $J = 8.8$ Гц), 16.74 (1H, c, OH).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 56.33; 60.95; 93.97; 104.89; 123.77; 127.85; 130.41; 140.70; 142.69; 149.71; 153.22; 180.19; 187.98.

ИК-спектр (KBr, ν/cm⁻¹): 1591 (C=O); 3425 (OH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: [M]⁺ 359.1000. C₁₈H₁₇O₇N.
Вычислено: M = 359.0999.

(E)-3-(4-Нитрофенил)-3-пирролидино-1-(3,4,5-триметоксифенил)-



проп-2-ен-1-он (12с): выход 120 мг (58%), т.пл. 185-186.5 °С (бензол).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., J/Гц): 1.88 (2H, уш.м, H17, H17'); 2.08 (2H, уш.м, H17, H17'); 3.03 (2H, уш.м, H16, H16'); 3.49 (2H, уш.м, H16, H16'); 3.84 (9H, c, 12,13,14-OCH₃); 5.80 (1H, c, H2); 7.09

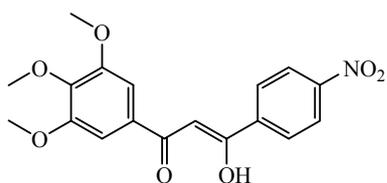
(2H, c, H11, H15); 7.44 (2H, м, $J_1 = 0.4$, $J_2 = 1.8$, $J_3 = 8.4$, H5, H9); 8.28 (2H, м, $J_1 = 0.4$, $J_2 = 2.5$, $J_3 = 8.4$, H6, H8).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м. д.): 25.17 (C17, C17'); 25.66 (C17, C17'); 49.13 (C16, C16'); 50.21 (C16, C16'); 56.46 (12,14-OCH₃); 61.09 (13-OCH₃); 93.29 (C2); 105.26 (C11, C15); 124.30 (C6, C8); 128.52 (C5, C9); 136.75 (C10); 141.06 (C13); 145.53 (C4); 147.72 (C7); 152.94 (C12, C14); 159.73 (C3); 186.01 (C1).

ИК-спектр (KBr, ν/cm⁻¹): 1622 (C=O).

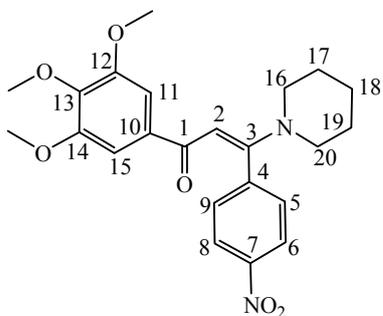
Масс-спектр высокого разрешения, найдено: [M]⁺ 412.1626. C₂₂H₂₄O₆N₂.
Вычислено: M = 412.1629.

Реакция 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она 10с с пиперидином. Смесь 170 мг (0.5 ммоль) 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10с**, 85 мг (1 ммоль) пиперидина в 5 мл толуола кипятили 3 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) растворитель удаляли в вакууме. Хроматографированием на SiO₂ (толуол, толуол-этилацетат, этилацетат) получены:



(Z)-3-Гидрокси-3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он (15): выход 60 мг (33%), т.пл. 202-204 °С (бензол-гексан).
Спектральные характеристики см. выше.

(E)-3-(4-Нитрофенил)-3-пиперидино-1-(3,4,5-триметоксифенил)-



проп-2-ен-1-он (13с): выход 100 мг (47%), т.пл. 137-139 °С (бензол).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 1.63 (4H, м, H17, H19); 1.69 (2H, м, H18); 3.23 (4H, м, H16, H20); 3.85 (9H, с, 12,13,14- OCH_3); 6.00 (1H, с, H2); 7.07 (2H, м, $J_1 = 0.3$, $J_2 = 1.9$, $J_3 = 8.5$, H5, H9);

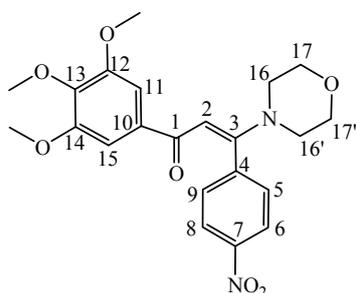
7.43 (2H, с, H11, H15); 8.27 (2H, м, $J_1 = 0.3$, $J_2 = 2.4$, $J_3 = 8.5$, H6, H8).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 24.37 (C18); 25.94 (C17, C19); 49.52 (C16, C20); 56.52 (12,14- OCH_3); 61.10 (13- OCH_3); 95.46 (C2); 105.35 (C11, C15); 124.19 (C6, C8); 129.46 (C5, C9); 136.56 (C10); 141.30 (C13); 144.72 (C4); 148.09 (C7); 153.03 (C12, C14); 162.29 (C3); 187.34 (C1).

ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1625 (C=O).

Найдено, %: С 64.62; Н 5.90; N 6.46. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 64.78; Н 6.15; N 6.57.

(E)-3-(4-Нитрофенил)-3-морфолино-1-(3,4,5-триметоксифенил)-



проп-2-ен-1-он (14с). Смесь 341 мг (1 ммоль) 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10с**, 174 мг (2 ммоль) морфолина кипятили в 10 мл толуола 5 ч. После окончания реакции растворитель удаляли в вакууме, продукт

перекристаллизовывали из бензола. Получали 365 мг (85%) соединения **14с**, т.пл. 195-197 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 3.19 (4H, м, H16, H16'); 3.74 (4H, м, H17, H17'); 3.85 (9H, с, 12,13,14- OCH_3); 6.03 (1H, с, H2); 7.07 (2H, с, H11,

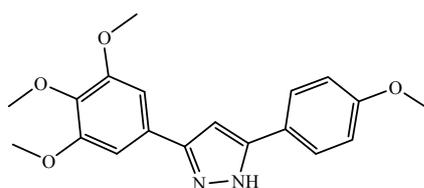
H15); 7.44 (2H, м, $J_1 = 0.4$, $J_2 = 1.8$, $J_3 = 8.4$, H5, H9); 8.26 (2H, м, $J_1 = 0.4$, $J_2 = 2.5$, $J_3 = 8.4$, H6, H8).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 48.36 (C16, C16'); 56.51 (12,14- OCH_3); 61.11 (13- OCH_3); 66.51 (C17, C17'); 97.34 (C2); 105.50 (C11, C15); 124.24 (C6, C8); 129.72 (C5, C9); 135.87 (C10); 141.68 (C13); 143.70 (C4); 148.21 (C7); 153.08 (C12, C14); 162.10 (C3); 187.67 (C1).

ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1639 (C=O).

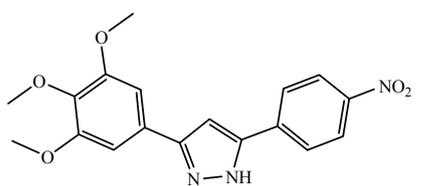
Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=428.1578$ $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_2$. Вычислено: $M = 428.1574$.

3.3.2 Взаимодействие α -алкинилкетонов с гидразин-гидратом, гидроксиламином и гуанидином



5-(4-Метоксифенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-пиразол (16b). Смесь 326 мг (1 ммоль) 3-(4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10b**, 50 мг (1

ммоль) гидразин-гидрата кипятили в 6 мл *n*-бутанола в течение 5 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) реакционную массу охлаждали, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из толуола. Выделяли 185 мг (54%) соединения **16b**, т.пл. 63-65 °С (лит. т.пл. 66 °С [114]).



5-(4-Нитрофенил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-пиразол (16c). Смесь 170 мг (0.5 ммоль) 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-

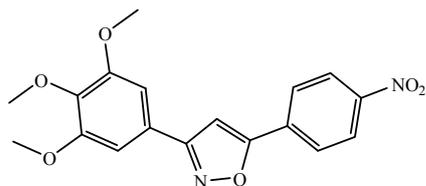
ин-1-она **10c**, 25 мг (0.5 ммоль) гидразин-гидрата кипятили в 12 мл *n*-бутанола в течение 3 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) реакционную массу охлаждали, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Выделяли 100 мг (56%) соединения **16c**, т.пл. 227-228 °С (лит. т.пл. 192 °С [115]).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 3.87 (3H, с, OCH_3); 3.89 (6H, с, 2OCH_3); 6.82 (2H, с); 6,86 (1H, с); 7.9 (2H, д, $J = 8.8$ Гц); 8.25 (2H, д, $J = 8.8$ Гц).

ИК-спектр (KBr , v/cm^{-1}): 3429 (NH).

Найдено (%): C 61.09; H 4.82; N 11.96. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$.

Вычислено (%): C 60.84; H 4.82; N 11.83.



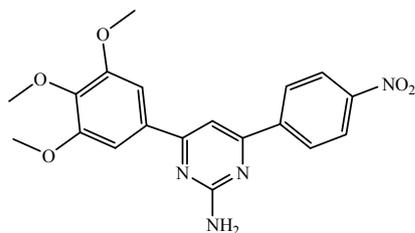
**5-(4-Нитрофенил)-3-(3,4,5-триметокси-
фенил)изоксазол (17с).** Смесь 170 мг (0.5
ммоль) 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-
триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10с**, 4 мл (1

ммоль) раствора гидросиламина (приготовленного из 200 мг (3 ммоль) гидросиламина солянокислого и 250 мг (4.5 ммоль) KOH в 4 мл метанола) кипятили в 10 мл *n*-бутанола в течение 4 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) охлажденную реакционную массу фильтровали, растворитель удаляли в вакууме, продукт перекристаллизовывали из диоксана. Выделено 85 мг (48%) соединения **17с**, т.пл. 205-207 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 3.73 (3H, с, OCH_3); 3.89 (6H, с, 2OCH_3); 7.22 (2H, с); 7.94 (1H, с); 8.15 (2H, д, $J = 8.7$ Гц); 8.42 (2H, д, $J = 8.7$ Гц).

ИК-спектр (KBr , v/cm^{-1}): 1619($\text{C}=\text{N}$).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=356.1003$ $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_2$. Вычислено: $M = 356.1001$.



**4-(4-Нитрофенил)-6-(3,4,5-триметокси-
фенил)пиримидин-2-амин (18с).** Смесь 170 мг
(0.5 ммоль) 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-
триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10с**, 29 мг (0.5
ммоль) 1М раствора гуанидина (приготовленного

из 9.55 г (100 ммоль) гидрохлорида гуанидина и 2.3 г (100 ммоль) натрия в 100 мл изопропилового спирта) кипятили в 12 мл *n*-бутанола в течение 6 ч. По окончании реакции (ТСХ-контроль) охлажденную реакционную массу

фильтровали, растворитель удаляли в вакууме, продукт перекристаллизовывали из диоксана. Выделено 100 мг (52%) соединения **18с**, т.пл. 229-231 °С.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м. д., $J/\text{Гц}$): 3.75 (3H, с, OCH $_3$); 3.87 (6H, с, 2OCH $_3$); 6.91 (2H, с); 7.54 (2H, с); 7.84 (1H, с); 8.38 (2H, д, $J = 8.9$ Гц); 8.49 (2H, д, $J = 8.9$ Гц).

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3372 (NH $_2$).

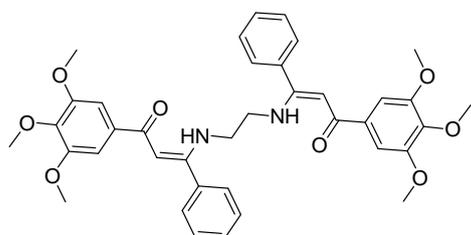
Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=382.1272$ [M] $^+$. C $_{19}$ H $_{18}$ O $_5$ N $_4$. Вычислено: M = 382.1271.

3.3.3 Реакция α -алкинилкетонов с 1,2-диаминоэтаном

Общая методика реакции 3-арил(гетарил)-1-арилпроп-2-ин-1-онов с 1,2-диаминоэтаном. Смесь 2 ммоль α -алкинилкетонов и 2 ммоль 1,2-диаминоэтана кипятили в 10 мл диоксана от 0.5 до 40 ч (в зависимости от субстрата). Анализ реакционной массы осуществляли по ТСХ, при этом на хроматограмме, помимо исходного алкина, наблюдали одновременное образование нескольких продуктов. После окончания синтеза реакционную массу охлаждали, растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на SiO $_2$ (элюент – гексан, гексан-толуол (1:1), толуол, толуол-этилацетат (1:1), этилацетат). Из фракций, содержащих преимущественно целевые соединения, удаляли растворитель, остаток перекристаллизовывали или дополнительно очищали препаративно на пластинах с силикагелем (260 x 280 мм, h = 2 мм, элюент – хлористый метилен, этилацетат, продукты с сорбента вымывали этилацетатом) и затем перекристаллизовывали. Промежуточные фракции с хроматографической колонки повторно разделяли хроматографически на пластинах с силикагелем (260 x 280 мм, h = 2 мм, элюент – хлористый метилен, этилацетат, продукты с сорбента вымывали этилацетатом), сухие остатки также перекристаллизовывали.

Для **3-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она (10a)** время реакции составило 9 ч, выделяли 3 фракции:

1 фракция. **1-(3,4,5-Триметоксифенил)этанон (19):** выход 190 мг (45%), т.пл. 76-78 °С (бензол), лит. т.пл. 77-79 °С [116].



2-ен-1-он-3-ил]этан-1,2-диамин (22a): выход 70 мг (6%), т.пл. 202-204 °С (бензол).

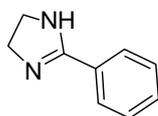
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 3.32-3.34 (2H, м, CH_2); 3.88 (3H, с, OCH_3); 3.89 (6H, с, 2 OCH_3) 5.68 (1H, с); 7.12 (2H, с); 7.28-7.29 (2H, м); 7.40-7.47 (3H, м); 11.26 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 44.98; 56.10; 60.78; 93.83; 104.22; 127.51; 128.65; 129.45; 134.99; 135.36; 140.55; 152.81; 166.48; 187.67.

ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1589 (C=O); 3437 (NH).

Найдено (%): С 69.94; Н 6.17; N 4.35. $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$.

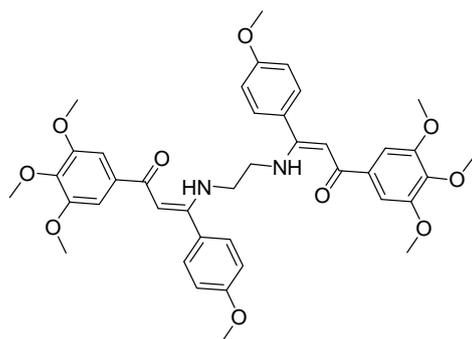
Вычислено (%): С 69.96; Н 6.18; N 4.29.



3 фракция. **2-Фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (21a):** выход 0.21 г (42%), т.пл. 93-95 °С (бензол) (лит. т.пл. 92-94 °С [117]).

Для **3-(4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она (10b)** время реакции составило 16 ч, выделяли 3 фракции:

1 фракция. **1-(3,4,5-Триметоксифенил)этанон (19):** выход 200 мг (47%), т.пл. 76-78 °С (бензол) (лит. т.пл. 77-79 °С [116]).



фенил)проп-2-ен-1-он-3-ил]этан-1,2-диамин (22b): выход 90 мг (12%), т.пл. 223-225 °С (бензол).

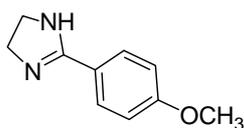
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 3.39-3.41 (2H, м, CH_2); 3.88 (3H, с, OCH_3);

3.89-3.90 (6H, д, $J = 1.6$ Гц, 3 OCH₃); 5.69 (1H, с); 6.94-6.96 (2H, м); 7.13 (2H, с); 7.25-7.27 (2H, м); 11.27 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 44.99; 55.24; 56.08; 60.75; 93.85; 104.23; 114.02; 127.21; 128.19; 135.48; 140.50; 152.79; 160.51; 166.48; 187.41.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1592 (C=O); 3440 (NH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=712.2979$ [M]⁺. C₄₀H₄₄O₁₀N₂. Вычислено: M = 712.2990.

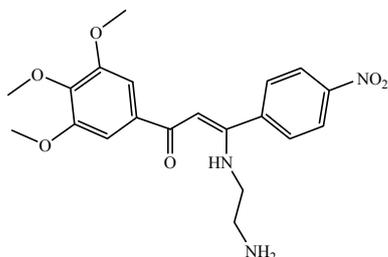


3 фракция. **2-(4-Метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (21b)**: выход 80 мг (23%), т.пл. 135-138 °С (лит. т.пл. 138-139 °С [118]).

Для **3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она (10с)** время реакции составило 0.5 ч, выделяли 3 фракции:

1 фракция. **1-(3,4,5-Триметоксифенил)этанон (19)**: выход 150 мг (35%), т.пл. 76-78 °С (бензол) (лит. т.пл. 77-79 °С [116]).

2 фракция. **(Z)-3-[(2-Аминоэтиламино)-3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)]проп-2-ен-1-он (20с)**: выход



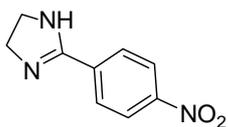
110 мг (13%), т.пл. 258-260 °С (диоксан).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 3.33-3.35 (2H, м); 3.74-3.76 (2H, м); 3.92 (3H, с, OCH₃); 3.93 (6H, с, 2OCH₃); 5.72 (1H, с); 7.15 (2H, с); 7.53 (2H, д, $J = 8.6$ Гц); 8.29 (2H, д, $J = 8.6$ Гц); 11.14 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 45.26; 56.15; 60.83; 67.85; 94.03; 104.34; 124.03; 128.87; 134.41; 140.85; 141.26; 148.34; 153.03; 163.68; 188.06.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1605 (C=O); 3429 (NH).

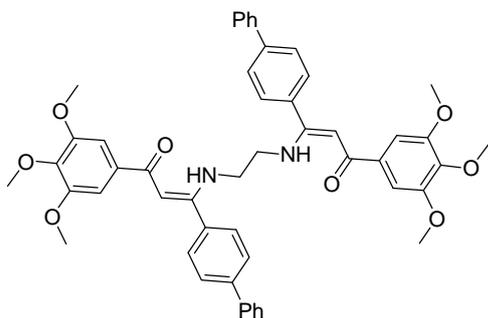
Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=384.1313$ [M-NH₃]⁺ C₂₀H₂₀O₆N₂ и $m/z=357.1084$ [M-CH₃CH=NH₂]⁺ C₁₈H₁₇O₆N₂. Вычислено: M = 401.1581, C₂₀H₂₃N₃O₆.



3 фракция. **2-(4-Нитрофенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (21c):** выход 130 мг (34%) т.пл. 242-244 °С (диоксан) (лит. т.пл. 242-243°С [118]).

Для **3-(бифенил-4-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она (10d)** время реакции составило 14 ч, выделяли 3 фракции:

1 фракция. **1-(3,4,5-Триметоксифенил)этанон (19):** выход 180 мг (43%), т.пл. 76-78 °С (бензол) (лит. т.пл. 77-79 °С [116]).



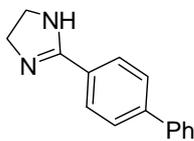
2 фракция. **(Z,Z)-N¹,N²-Бис[3-(1,1'-бифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он-3-ил]этан-1,2-диамин (22d):** выход 100 мг (12%), т.пл. 253-255 °С (бензол).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.42 (2H, м, CH₂); 3.85 (6H, с, 2OCH₃); 3.87 (3H, с, OCH₃); 5.73 (1H, с); 7.12 (2H, с); 7.33-7.46 (5H, м); 7.58 (4H, т, J = 8.6 Гц); 11.29 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 45.14; 56.08; 60.80; 93.90; 104.19; 127.03; 127.32; 127.82; 128.05; 128.84; 133.74; 135.35; 139.91; 140.54; 142.40; 152.83; 166.24; 187.61.

ИК-спектр (KBr, ν/cm⁻¹): 1594 (C=O); 3430 (NH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: *m/z*=609.2745 [M]⁺. C₄₀H₃₇O₄N₂. Вычислено: M = 609.2748; найдено: *m/z*=195.0654 [M]⁺. C₁₀H₁₁O₄. Вычислено: M = 195.0652. Измерить точную массу молекулярного иона не представилось возможным, т.к. изотопные пики молекулярного иона мало интенсивны, поэтому были рассчитаны составы пиков-осколков, в сумме дающих молекулярный ион (M = 804.3411, C₅₀H₄₈O₈N₂).



3 фракция. **2-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (21d):** выход 100 мг (45%), т.пл. 200-201 °С (лит. т.пл. 177-179 °С [119]).

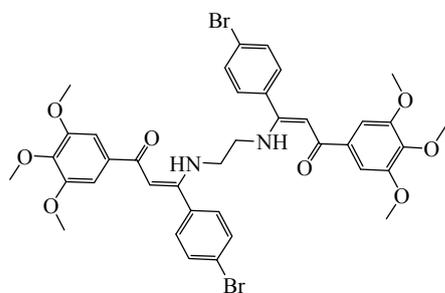
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.81 (4H, с); 7.35-7.39 (1H, м); 7.43-7.47 (2H, м); 7.61-7.65 (4H, м); 7.84 (2H, д, $J = 8.1$ Гц).

ИК-спектр (KBr , $\nu/\text{см}^{-1}$): 3423 (NH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=222.1152$ $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2$. Вычислено: $M = 222.1146$.

Для **3-(4-бромфенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она (10e)** время реакции составило 2 ч, выделяли 3 фракции:

1 фракция. **1-(3,4,5-Триметоксифенил)этанон (19)**: выход 115 мг (37%), т.пл. 77-79 °С (бензол) (лит. т.пл. 78-79 °С [116]).



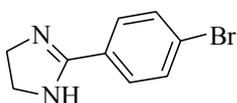
2 фракция. **(Z,Z)- N^1,N^2 -Бис[3-(4-бромфенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он-3-ил]этан-1,2-диамин (22e)**: выход 65 мг (8%), т.пл. 240-242 °С (бензол).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.29 (2H, м, CH_2); 3.88 (9H, с, 3OCH₃); 5.63 (1H, с); 7.10 (2H, с); 7.13 (2H, д, $J = 8.26$ Гц); 7.53 (2H, д, $J = 8.26$ Гц); 11.16 (1H, уш.с, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 45.02; 56.11; 60.80; 93.92; 104.24; 123.86; 129.19; 131.92; 133.70; 135.01; 140.76; 152.87; 165.07; 187.78.

ИК-спектр (KBr , $\nu/\text{см}^{-1}$): 1593 (C=O); 3433 (NH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=613.0329$ $[\text{M}]^+$. $(\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}_2\text{Br}_2)^+$. Вычислено: $M = 613.0332$; найдено: $m/z=195.0651$ $[\text{M}]^+$. $(\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_4)$. Вычислено: $M = 195.0652$. Измерить точную массу молекулярного иона не представилось возможным, т.к. изотопные пики молекулярного иона мало интенсивны, поэтому были рассчитаны составы пиков-осколков, в сумме дающих молекулярный ион ($M = 808.0989$, $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{N}_2\text{Br}_2$).

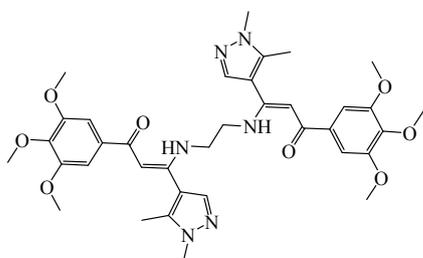


3 фракция. **2-(4-Бромфенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (21e)**. Выделяли 115 мг (26%), т.пл. 175-177 °С

(бензол) (лит. т.пл. 177-177.5 °С [120]).

Для **3-(1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она (10g)** время реакции составило 28 ч, выделяли 3 фракции:

1 фракция. **1-(3,4,5-Триметоксифенил)этанон (19):** выход 190 мг (45%), т.пл. 76-78 °С (бензол) (лит. т.пл. 78-79 °С [116]).



2 фракция. **(*Z,Z*)-*N*¹,*N*²-Бис[3-(1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он-3-ил]этан-1,2-диамин (22g):** выход 50 мг (7%), т.пл. 86-88 °С (бензол).

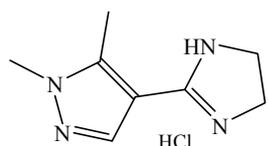
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 2.30 (3H, с, CH₃); 3.41-3.43 (2H, м, CH₂); 3.86 (3H, с, CH₃); 3.89 (9H, с, 3OCH₃); 5.61 (1H, с); 7.10 (2H, с); 7.40 (1H, с); 11.29 (1H, уш.с, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 10.24; 36.52; 44.83; 56.05; 60.78; 94.32; 104.12; 114.21; 135.42; 137.25; 137.40; 140.43; 152.79; 159.25; 187.31.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1591 (C=O); 3437 (NH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=687.3112$ [M-H]⁺. C₃₆H₄₃O₈N₆. Вычислено: M = 688.3215.

4-(4,5-Дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-1,5-диметил-1*H*-пиразол гидрохлорид (21g·HCl). Был получен пропусканием сухого газообразного HCl через раствор 90 мг 3 фракции, содержащей 4-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-1,5-диметил-1*H*-пиразол (ТСХ-контроль), в диэтиловом эфире. Образовавшийся осадок промывали диэтиловым эфиром (2 раза), сушили над P₂O₅ в вакууме. Выделяли 110 мг (27%) **21g·HCl**, т.пл. 150-152 °С.

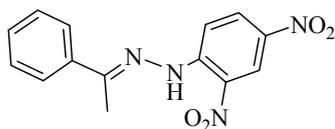


Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.72 (3H, с, CH₃); 2.64 (2H, с); 3.79 (3H, с, CH₃); 3.92 (2H, с); 7.34 (1H, с); 9.92 (1H, уш.с, NH).

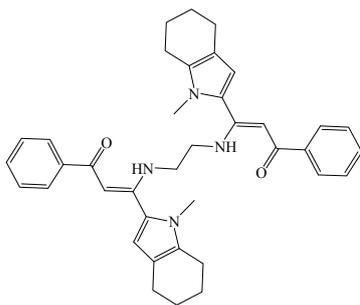
ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): уш. полоса 2979-3080 (NH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=164.1054$ [M-HCl]⁺. C₈H₁₂N₄. Вычислено: M = 200.0823.

Для **2-бензоилэтинил-N-метил-4,5,6,7-тетрагидроиндола (10'h)** время реакции составило 40 ч, выделяли 3 фракции:



1 фракция, содержащая ацетофенон **23**, была обработана 2,4-динитрофенилгидразином, получали **2,4-динитрофенилгидразон ацетофенона (23')**, 60 мг (10%), т.пл. 248-250 °С (лит. т.пл. 247-248 °С [97]).



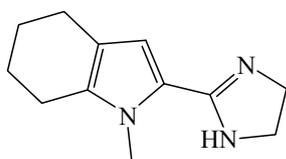
2 фракция. **(Z,Z)-N',N''-Бис[3-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-1-фенил)проп-2-ен-1-он-3-ил]этан-1,2-диамин (24h)**: выход 50 мг (8%), т.пл. 72-74 °С (бензол).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.77-1.88 (4H, м); 2.50-2.58 (4H, м); 3.45 (3H, с, CH_3); 3.49-3.51 (2H, м, CH_2); 5.78 (1H, с); 6.05 (1H, с); 7.37-7.43 (3H, м); 7.84-7.86 (2H, м); 11.20 (1H, уш.с, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 22.10; 22.84; 22.94; 23.28; 31.09; 45.18; 94.74; 110.20; 117.92; 124.78; 126.87; 128.07; 130.56; 132.28; 140.15; 158.45; 187.82.

ИК-спектр (KBr , $\nu/\text{см}^{-1}$): 1594 ($\text{C}=\text{O}$); 3431 (NH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 586.3307 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_4$. Вычислено: $M = 586.3302$.



3 фракция. **2-(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (21h)**: выход 120 мг (29%), т.пл. 138-140 °С (бензол).

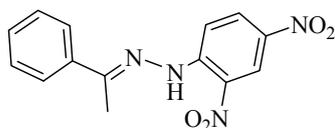
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.69-1.87 (4H, м); 2.47-2.56 (4H, м); 3.68 (4H, уш.с); 3.82 (3H, с, CH_3); 6.25 (1H, с); 11.20 (1H, уш.с, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 21.99; 22.76; 22.96; 23.36; 32.06; 109.67; 117.07; 121.30; 133.52; 158.82.

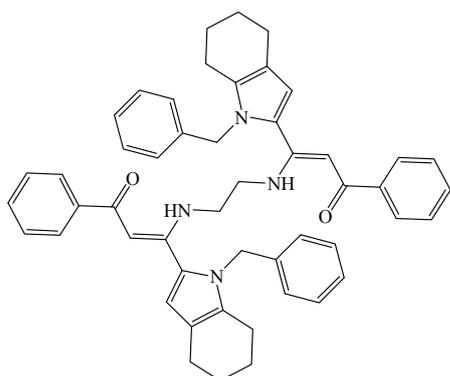
ИК-спектр (KBr , $\nu/\text{см}^{-1}$): 3428 (NH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 202.1336 $[\text{M-H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3$. Вычислено: $M = 203.1417$.

Метод А. Для **2-бензоилэтинил-N-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндола (10'i)** время реакции составило 40 ч, выделяли 5 фракций:



30 мг (5%), т.пл. 246-248 °С (лит. т.пл. 247-248 °С [97]).



1 фракция, содержащая ацетофенон **23**, была обработана 2,4-динитрофенилгидразином, получали **2,4-динитрофенилгидразон ацетофенона (23')**, 30 мг (5%), т.пл. 246-248 °С (лит. т.пл. 247-248 °С [97]).

2 фракция. **(Z,Z)-N¹,N²-Бис[3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-1-фенил)проп-2-ен-1-он-3-ил]этан-1,2-диамин (24i)**: выход 45 мг (6%), т.пл. 81-83 °С (бензол).

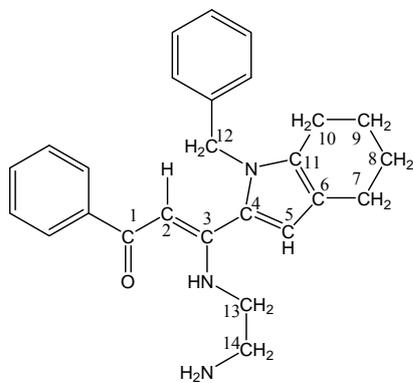
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.70-1.85 (4H, м); 2.43-2.55 (4H, м); 3.34 (2H, уш.с, CH₂); 5.08 (2H, с); 5.67 (1H, с); 6.09 (1H, с); 6.84 (2H, д, J = 8.3 Гц); 7.26-7.36 (6H, м); 7.49 (2H, д, J = 8.3 Гц); 11.08 (1H, с, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 22.22; 22.93; 23.00; 23.35; 45.14; 47.66; 94.31; 111.21; 118.42; 124.80; 125.75; 126.83; 126.93; 127.92; 128.65; 130.40; 132.49; 138.51; 139.96; 158.19; 187.39.

ИК-спектр (KBr, ν/см⁻¹): 1595 (C=O); 3431 (NH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z=738.3913 [M]⁺. C₅₀H₅₀O₂N₄. Вычислено: M = 738.3928.

3 фракция. **(Z)-3-(2-Аминоэтиламино)-3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (26i)**: выход 320 мг (40%), жёлтое масло.



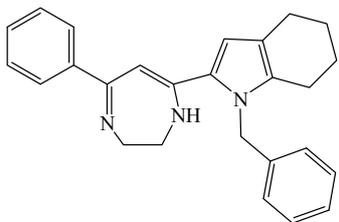
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.72 (2H, м, H8); 1.77 (2H, м, H9); 2.43 (2H, т, J³_{10H-9H} = 5.9 Гц, H10); 2.53 (2H, т, J³_{7H-8H} = 6.0 Гц, H7); 2.71 (2H, т, J³_{14H-13H} = 6.0 Гц, H14); 3.32 (2H, д.т, J³_{13H-14H} = 6.0 Гц, J³_{13H-NH} = 5.9 Гц, H13); 5.15 (2H, с,

H12); 5.72 (1H, с, H2); 6.18 (1H, с, H5); 6.89 (2H, д, $J^3 = 7.4$ Гц, CH_{Ar}); 7.15-7.34 (6H, м, CH_{Ar}); 7.55 (2H, д,д, $J^3 = 8.4$ Гц, $J^4 = 1.4$ Гц, CH_{Ar}); 11.37 (1H, т, $J^3_{13\text{H-NH}} = 5.9$ Гц, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 21.96 (C10); 22.67 (C7); 22.76 (C9); 23.11 (C8); 42.02 (C14); 47.43 (C12); 47.72 (C13); 93.39 (C2); 111.22 (C5); 118.06 (C6); 124.98 (C4); 125.53 (C_{Ar}); 126.52 (C_{Ar}); 126.78 (C_{Ar}); 127.68 (C_{Ar}); 128.40 (C_{Ar}); 130.07 (C_{Ar}); 132.20 (C11); 138.15 (C_{Ar}); 139.86 (C_{Ar}); 158.18 (C3); 186.86 (C1).

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1593 (C=O); 3406 (NH₂).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=400.2355$ [M+H]⁺. C₂₆H₃₀N₃O. Вычислено: M = 399.2311.



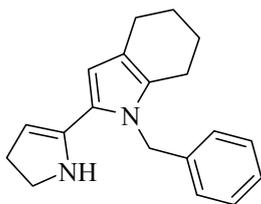
4 фракция. **1-Бензил-2-(7-фенил-3,4-дигидро-2H-1,4-дiazепин-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (25i):** выход 100 мг (13%), т. пл. 88-90 °С (бензол).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.70-1.79 (4H, м); 2.45-2.51 (4H, м); 3.62-3.73 (4H, м); 5.22 (2H, с); 5.33 (1H, с); 6.62 (1H, с); 6.81 (2H, д, $J = 8.32$ Гц); 7.19-7.42 (8H, м); 8.97-9.20 (1H, м).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 22.51; 22.68; 22.81; 23.19; 48.28; 49.18; 50.20; 89.95; 116.55; 120.40; 125.50; 127.46; 127.69; 128.96; 131.45; 136.21; 137.75; 138.78; 156.69; 164.09.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1658 (C=N); 3419 (NH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=380.2124$ [M-H]⁺. C₂₆H₂₆N₃. Вычислено: M = 381.2199.



5 фракция (элюировали этанолом). **1-Бензил-2-(4,5-дигидро-1H-пиррол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (27i):** выход 30 мг (5%), т. пл. 76-78 °С (бензол).

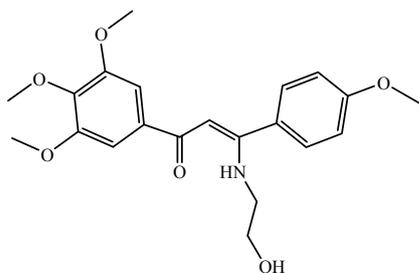
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.74-1.78 (4H, м); 2.45-2.53 (4H, м); 3.34-3.46 (4H, м); 5.18 (2H, с); 5.78 (1H, с); 6.21 (1H, с); 7.36-7.59 (5H, м); 11.22 (1H, уш.с, NH).

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3400 (NH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 277.1696 $[M-H]^+$. $C_{19}H_{21}N_2$. Вычислено: $M = 278.1783$.

Метод В. Смесь 0.339 г (1 ммоль) кетоацетилен **10'i** и 0.180 г (3 ммоль) этилендиамина в диоксане (5 мл) кипятили в течение 5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на SiO_2 (толуол-этилацетат (1:1)), выделяли 279 мг (70%) (*Z*)-3-(2-аминоэтиламино)-3-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она **26i**, жёлтое масло (спектральные характеристики см. выше).

3.3.4 Взаимодействие α -алкинилкетон с аминспиртами



(Z)-3-(2-Гидроксиэтиламино)-3-(4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметокси-фенил)проп-2-ен-1-он (28b). Смесь 326 мг (1 ммоль) 3-(4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10b** и 120 мг

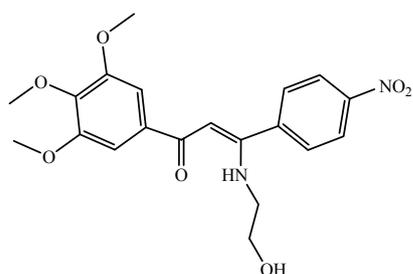
(2 ммоль) этаноламина кипятили в 8 мл диоксана 10 ч. После окончания реакции растворитель удаляли в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из бензола. Получали 365 мг (94%) соединения **28b**, т.пл. 140-142 °С.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д. $J/Гц$): 2.83 (1H, т, $J = 5.1$ Гц, OH); 3.37-3.41 (2H, м); 3.71-3.73 (2H, м); 3.83 (3H, с, OCH_3); 3.86 (3H, с, OCH_3); 3.87 (6H, с, $2OCH_3$); 5.70 (1H, с); 6.95 (2H, д, $J = 8.56$ Гц); 7.12 (2H, с); 7.36 (2H, д, $J = 8.56$ Гц); 11.43 (1H, т, $J = 5.64$ Гц, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 46.66; 55.22; 56.01; 60.72; 61.98; 93.40; 104.06; 113.81; 127.50; 129.24; 135.59; 140.23; 152.69; 160.48; 166.89; 187.26.

ИК-спектр (KBr , ν/cm^{-1}): 1606 ($C=O$); 3437 (OH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=387.1676$ $[M]^+$. $C_{21}H_{25}O_6N$. Вычислено: $M = 387.1671$.



(Z)-3-(2-Гидроксиэтиламино)-3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он (28с). Смесь 170 мг (0.5 ммоль) 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10с** и 60 мг (1 ммоль) этаноламина

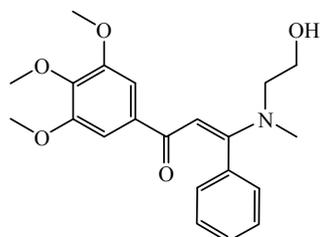
кипятили в 10 мл диоксана 3 ч. После окончания реакции растворитель удаляли в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из этанола. Получали 170 мг (84%) соединения **28с**, т.пл. 198-199 °С.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.22 (1H, с, OH); 3.31 (2H, м); 3.73 (2H, т, $J = 5$ Гц); 3.87 (9H, с, 3OCH_3); 5.67 (1H, с); 7.11 (2H, с); 7.61 (2H, д, $J = 8.72$ Гц); 8.30 (2H, д, $J = 8.72$, Гц); 11.31 (1H, т, $J = 5.89$ Гц, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 46.71; 56.11; 60.78; 61.82; 93.46; 104.35; 123.63; 128.88; 134.91; 140.87; 141.57; 148.29; 152.86; 164.03; 188.07.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1605 (C=O); 3440 (OH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $m/z=402.1422$ $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{N}_2$. Вычислено: $M = 402.1417$.



(E)-3-((2-Гидроксиэтил)(метил)амино)-3-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он (29а). Смесь 296 мг (1 ммоль) **10а** и 150 мг (2 ммоль) 2-(метиламино)этанол в диоксане (7 мл) кипятили 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме, выделяли 350 мг

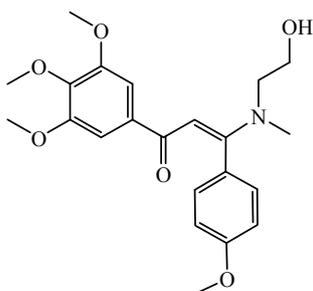
(94%) соединения **29а**, т.пл. 77-80 °С (бензол-гексан).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.79-2.81 (1H, м, OH); 3.11 (3H, с, CH_3); 3.36-3.38 (2H, м); 3.58-3.61 (2H, м); 3.87 (3H, с, OCH_3); 3.88 (6H, с, 2OCH_3); 5.86 (1H, с); 7.19 (2H, с); 7.36-7.43 (3H, м); 7.53 (2H, д, $J = 6.9$ Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 41.91; 56.00; 57.04; 57.35; 60.72; 99.83; 105.20; 128.43; 130.18; 130.64; 135.35; 139.59; 145.55; 152.70; 167.92; 185.74.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1606 (C=O); 3442 (OH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $[\text{M}]^+$ 371.1731. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$. Вычислено: $M = 371.1727$.



(E)-3-((3-Гидроксиэтил)(метил)амино)-3-(4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он (29b). Смесь 326 мг (1 ммоль) **10b** и 150 мг (2 ммоль) 2-(метиламино)этанола в диоксане (7 мл)

кипятили в течение 5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, выделяли 320 мг (80%) соединения **29b**, т.пл. 85-88 °С (бензол-гексан).

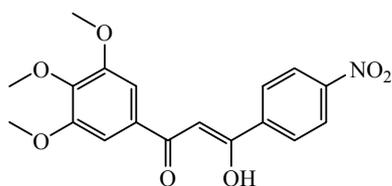
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.71-2.73 (1H, м, OH); 3.10 (3H, с, CH_3); 3.38-3.40 (2H, м); 3.57-3.60 (2H, м); 3.87 (3H, с, OCH_3); 3.88 (6H, с, 3OCH_3); 5.83 (1H, с); 7.92 (2H, д, $J = 8.5$ Гц); 7.18 (2H, с); 7.47 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 41.71; 55.29; 55.98; 57.18; 57.25; 60.73; 99.09; 105.13; 113.78; 129.69; 131.77; 135.63; 140.61; 152.68; 161.72; 167.88; 185.48.

ИК-спектр (KBr, v/cm^{-1}): 1608 (C=O), 3419 (OH).

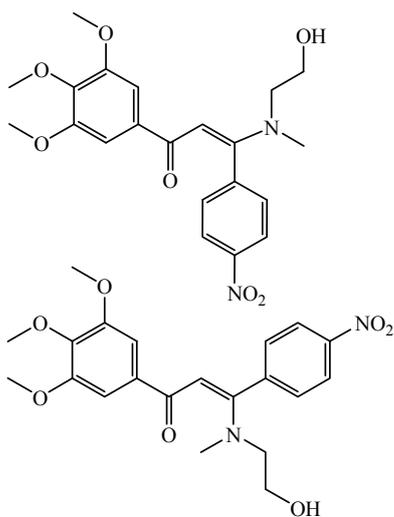
Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $[\text{M}]^+$ 401.1827. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{N}$. Вычислено: $\text{M} = 401.1833$.

Реакция 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10c** с 2-(метиламино)этанолом. Смесь 341 мг (1 ммоль) **10c** и 150 мг (2 ммоль) 2-(метиламино)этанола в диоксане (7 мл) кипятили 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на SiO_2 (гексан-толуол (1:1), толуол, толуол-этилацетат (1:1), этилацетат), выделяли:



(Z)-3-Гидрокси-3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он (15): выход 75 мг (20%), т.пл. 203-205 °С (бензол-гексан),

спектральные характеристики см. выше.

(*E/Z*)-3-((3-Гидроксиэтил)(метил)амино)-3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-**три-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (29с):**

получен как смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 6 : 4, выход 180 мг (43%), т.пл. 152-154 °С (бензол).

E-изомер. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.07 (3H, с, CH_3); 3.28-3.29 (2H, м); 3.70-3.73 (2H, м); 3.84 (3H, с, OCH_3); 3.85 (6H, с, 2OCH_3); 4.45-4.48 (1H, м); 5.86 (1H, с); 7.08 (2H, с); 7.42 (2H, д, $J = 8.8$ Гц); 8.26 (2H, д, $J = 8.8$

Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 38.74; 53.54; 56.07; 57.17; 60.61; 93.64; 104.66; 123.31; 128.97; 135.91; 140.39; 143.63; 147.31; 152.91; 164.19; 187.63.

Z-изомер. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.11 (3H, с, CH_3); 3.27-3.28 (2H, м); 3.60-3.63 (2H, м); 3.88 (9H, с, 3OCH_3); 4.45-4.48 (1H, м); 5.94 (1H, с); 7.17 (2H, с); 7.72 (2H, с, $J = 8.8$ Гц); 7.18 (2H, с); 8.27 (2H, д, $J = 8.8$ Гц).

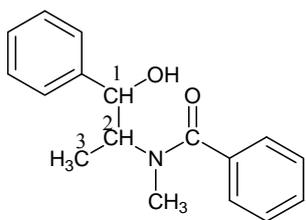
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 41.68; 55.52; 56.70; 60.04; 60.45; 100.98; 105.29; 123.48; 127.51; 130.07; 140.39; 143.63; 146.06; 152.37; 151.63; 179.88.

ИК-спектр (KBr , cm^{-1}): 1606 ($\text{C}=\text{O}$); 3321 (OH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: $[\text{M}]^+$ 416.1572. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_2$.
Вычислено: $\text{M} = 416.1578$.

Взаимодействие 3-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10a** с (1*S*,2*S*)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-олом. Смесь 296 мг (1 ммоль) **10a** и 165 мг (2 ммоль) (1*S*,2*S*)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ола в диоксане (7 мл) кипятили в течение 27 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на SiO_2 (гексан-толуол (1:1), толуол, толуол-этилацетат (1:1), этилацетат), выделяли 2 фракции:

1 фракция. 1-(3,4,5-триметоксифенил)этанон (**19**): выход 80 мг (38%), т.пл. 77-79 °С (лит. т.пл. 78-79 °С [116]).



2 фракция. N-(1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-N-метилбензамид (31a): получен как смесь двух изомеров, 165 мг (61%), т.пл. 137-139 °С (лит. т.пл. 122-124 °С [121]).

Мажорный изомер. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.88 (3H, д, $J^3_{3\text{H}-2\text{H}} = 6.7$ Гц, C3); 2.96 (3H, с, NCH₃); 3.72 (1H, д.к, $J^3_{2\text{H}-3\text{H}} = 6.7$ Гц, $J^3_{1\text{H}-2\text{H}} = 8.3$ Гц, H2); 4.51 (1H, д.д, $J^3_{1\text{H}-2\text{H}} = 8.3$ Гц, $J^3_{1\text{H}-\text{OH}} = 3.6$ Гц, H1); 5.60 (1H, д, $J^3_{\text{OH}-1\text{H}} = 3.6$ Гц, OH); 7.23-7.29 (7H, м, CH_{Ar}); 7.38-7.40 (3H, м, CH_{Ar}).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 15.01 (C3); 26.77 (NCH₃); 59.20 (C2); 73.57 (C1); 126.67 (C_{Ar}); 126.68 (C_{Ar}); 127.34 (C_{Ar}); 128.08 (C_{Ar}); 128.09 (C_{Ar}); 128.62 (C_{Ar}); 137.66 (C_{Ar}); 143.40 (C_{Ar}); 171.38 (CO).

Минорный изомер. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.99 (3H, д, $J^3_{3\text{H}-2\text{H}} = 6.6$ Гц, H3); 2.75 (3H, с, NCH₃); 4.76 (1H, д.к, $J^3_{3\text{H}-2\text{H}} = 6.6$ Гц, $J^3_{3\text{H}-1\text{H}} = 7.4$ Гц, H2); 4.69 (1H, д.д, $J^3_{1\text{H}-2\text{H}} = 7.4$ Гц, $J^3_{1\text{H}-\text{OH}} = 4.3$ Гц, H1); 5.53 (1H, д, $J^3_{\text{OH}-1\text{H}} = 4.3$ Гц, OH); 7.23-7.29 (7H, м, CH_{Ar}); 7.38-7.40 (3H, м, CH_{Ar}).

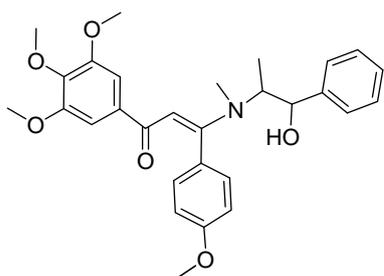
Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 13.85 (C3); 32.29 (NCH₃); 53.81 (C2); 73.68 (C1); 126.46 (C_{Ar}); 126.79 (C_{Ar}); 127.17 (C_{Ar}); 127.96 (C_{Ar}); 128.22 (C_{Ar}); 128.94 (C_{Ar}); 137.56 (C_{Ar}); 143.50 (C_{Ar}); 170.56 (CO).

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1606 (C=O); 3249 (OH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено $[\text{M-Ph-CH-OH}]^+$ 162.0909. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ON}$. Вычислено: $M = 269.1410$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ON}$ $M = 162.0913$.

Реакция 3-(4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она 10b с

(1S,2S)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-олом.



Метод А. (E)-3-(((1S,2S)-1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)(метил)амино)-3-(4-метоксифенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-он (30b). Смесь 326 мг (1 ммоль) 10b и 330

мг (2 ммоль) (1S,2S)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ола в диоксане (5 мл)

кипятили в течение 50 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на SiO₂ (толуол-этилацетат (1:1)) выделяли 350 мг (71%) соединения **30b**, т.пл. 183-185 °С (бензол).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.07 (3H, д, J = 6.7 Гц, CH₃); 3.10 (3H, с, NCH₃); 3.82 (1H, м, CH); 3.85 (3H, с, OCH₃); 3.87 (9H, с, 3OCH₃); 4.5 (1H, м, CH); 5.82 (1H, с, CH); 6.09 (1H, уш.с, OH); 6.93 (2H, д, J = 8.9 Гц); 7.09-7.12 (2H, м); 7.19-7.21 (4H, м); 7.34 (1H, с); 7.49-7.48 (2H, м).

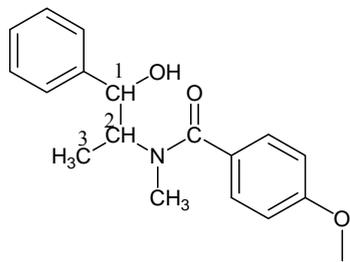
Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 14.55; 35.10; 54.98; 55.75; 60.45; 73.77; 98.61; 105.09; 113.58; 126.70; 126.97; 127.17; 127.77; 127.87; 128.03; 130.62; 135.29; 137.30; 140.65; 161.33; 169.17; 185.00.

ИК-спектр (KBr, ν/cm⁻¹): 1602 (C=O); 3253 (OH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: [M-H₂O]⁺ 473.2190. C₂₉H₃₁O₅N. Вычислено: M = 491.2302 для C₂₉H₃₃O₆N. Вычислено для C₂₉H₃₁O₅N M = 473.2197.

Метод В. Смесь 652 мг (2 ммоль) **10b**, 330 мг (2 ммоль) (1*S*,2*S*)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ола и 15 мг CuCl в смеси диоксана (10 мл) и пиридина (1 мл) кипятили в течение 29 ч. Растворители удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на SiO₂ (гексан-толуол (1:1), толуол, толуол-этилацетат (1:1), этилацетат), выделяли 2 фракции:

1 фракция. **1-(3,4,5-триметоксифенил)этанон (19)**: выход 120 мг (28%), т.пл. 76-78 °С (лит. т.пл. 78-79 °С [116]).



2 фракция. **N-(1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-4-метокси-N-метилбензамид (31b)**: получен как смесь двух изомеров, выход 135 мг (22%), т.пл. 140-143 °С.

Мажорный изомер. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.87 (3H, д, J³_{3H-2H} = 6.5 Гц, H₃); 2.92 (3H, с, NCH₃); 3.78 (3H, с, OCH₃); 3.82 (1H, м, H₂); 4.51 (1H, д, J³_{1H-2H} = 7.3 Гц, H₁); 5.59 (1H, уш.с, OH); 6.93 (2H, д, J = 8.8 Гц, CH_{Ar}); 7.24-7.31 (7H, м, CH_{Ar}).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 15.18 (C3); 27.01 (NCH $_3$); 55.22 (OCH $_3$); 59.37 (C2); 73.70 (C1); 113.43 (C $_{Ar}$); 126.80 (C $_{Ar}$); 127.41 (C $_{Ar}$); 128.18 (C $_{Ar}$); 128.68 (C $_{Ar}$); 129.71 (C $_{Ar}$); 143.48 (C $_{Ar}$); 159.51 (C $_{Ar}$); 171.43 (CO).

Минорный изомер. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0.96 (3H, уш.с, H3), 2.79 (3H, с, NCH $_3$), 3.78 (3H, с, OCH $_3$), 4.7 (1H, уш.с, H2), 4.68 (1H, уш.с, H1), 5.52 (1H, уш.с, OH), 6.93 (2H, д, $J = 8.8$ Гц, CH $_{Ar}$), 7.24-7.31 (7H, м, CH $_{Ar}$).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 13.87 (C3); 32.52 (NCH $_3$); 55.22 (OCH $_3$); 54.21 (C2); 73.79 (C1); 113.42 (C $_{Ar}$); 126.83 (C $_{Ar}$); 127.26 (C $_{Ar}$); 128.06 (C $_{Ar}$); 128.67 (C $_{Ar}$); 129.55 (C $_{Ar}$); 143.57 (C $_{Ar}$); 159.82 (C $_{Ar}$); 170.58 (CO).

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1609 (C=O); 3251 (OH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено [M-Ph-CH-OH] $^+$ 192.1023. C $_{11}$ H $_{14}$ O $_2$ N. Вычислено: M = 299.1516 для C $_{18}$ H $_{21}$ O $_3$ N. Вычислено для C $_{11}$ H $_{14}$ O $_2$ N M = 192.1019.

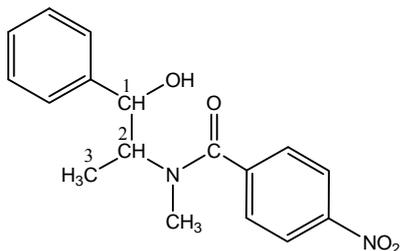
Метод С. Смесь 140 мг (0.3 ммоль) **30b** и 15 мг CuCl в смеси диоксана (5 мл) и пиридина (1 мл) кипятили в течение 24 ч. Растворители удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на SiO $_2$ (гексан-толуол (1:1), толуол, толуол-этилацетат (1:1), этилацетат), выделяли 2 фракции:

1 фракция. **1-(3,4,5-триметоксифенил)этанон (19)**: выход 20 мг (31%), т.пл. 77-79 °C (лит. т.пл. 78-79 °C [116]).

2 фракция. **N-(1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-4-метокси-N-метилбензамид (31b)**: выход 50 мг (55%), т.пл. 142-146 °C (спектральные характеристики см. выше).

Реакция **3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она 10c** с **(1S,2S)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-олом**. Смесь 280 мг (0.9 ммоль) **10c** и 330 мг (2 ммоль) **(1S,2S)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ола** в диоксане (5 мл) кипятили в течение 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на SiO $_2$ (гексан-толуол (1:1), толуол, толуол-этилацетат (1:1), этилацетат), выделяли 2 фракции:

1 фракция. 1-(3,4,5-триметоксифенил)этанон (19): выход 70 мг (42%), т.пл. 78-80 °С (лит. т.пл. 78-79 °С [116]).



2 фракция. N-(1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-4-нитро-N-метилбензамид (31с): получен как смесь двух изомеров, выход 110 мг (44%), т.пл. 170-175 °С (лит. т.пл. 170 °С [122]).

Мажорный изомер. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.91 (3H, д, $J^3_{3\text{H}-2\text{H}} = 6.8$ Гц, H3); 2.99 (3H, с, NCH₃); 3.54 (1H, д.к, $J^3_{3\text{H}-2\text{H}} = 6.68$ Гц, $J^3_{2\text{H}-1\text{H}} = 8.3$ Гц, H2); 4.52 (1H, д, $J^3_{1\text{H}-2\text{H}} = 8.3$ Гц, H1); 5.71 (1H, уш.с, OH); 7.10 (2H, д, $J = 6.6$ Гц, CH_{Ar}); 7.20-7.30 (4H, м, CH_{Ar}); 8.26-8.30 (3H, м, CH_{Ar}).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 14.91 (C3); 26.93 (NCH₃); 59.54 (C2); 73.47 (C1); 123.59 (C_{Ar}); 126.74 (C_{Ar}); 127.51 (C_{Ar}); 128.14 (C_{Ar}); 128.23 (C_{Ar}); 143.09 (C_{Ar}); 143.98 (C_{Ar}); 147.33 (C_{Ar}); 169.57 (CO).

Минорный изомер. Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.99 (3H, д, $J^3_{3\text{H}-2\text{H}} = 6.7$ Гц, H3); 2.75 (3H, с, NCH₃); 3.54 (1H, д.к, $J^3_{3\text{H}-2\text{H}} = 6.7$ Гц, $J^3_{2\text{H}-1\text{H}} = 7.2$ Гц, H2); 4.69 (1H, д, $J^3_{1\text{H}-2\text{H}} = 7.2$ Гц, H1); 5.57 (1H, уш.с, OH); 7.49-7.54 (9H, м, CH_{Ar}).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 13.88 (C3); 32.09 (NCH₃); 54.03 (C2); 73.58 (C1); 123.78 (C_{Ar}); 126.87 (C_{Ar}); 127.35 (C_{Ar}); 127.84 (C_{Ar}); 128.07 (C_{Ar}); 143.34 (C_{Ar}); 143.82 (C_{Ar}); 147.48 (C_{Ar}); 168.81 (CO).

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1602 (C=O); 3282 (OH).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено $[\text{M-Ph-CH-OH}]^+$ 207.0760. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2$. Вычислено: $M = 314.1261$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_2$ $M = 207.0764$.

Выводы

1. Реакцией α -ацетиленовых кетонов – 3-арил(гетарил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-онов – с вторичными аминами и полинуклеофилами получены аналоги комбретастина А-4: линейные – β -аминовинилкетоны (3-(арил)-3-NR₂-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ен-1-оны) и гетероциклические – 5-(арил)-3-(3,4,5-триметоксифенил)-Het (Het = пиразолил, изоксазолил, 2-аминопиримидинил).

Изучена стереоселективность реакции нуклеофильного присоединения вторичных аминов (диэтиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин) к ацетиленовым кетонам, показано, что синтезированные виниламины имеют преимущественно *E*-конфигурацию.

2. Найдена новая реакция расщепления тройной связи в 3-(арил(гетарил))-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-онах под действием этилендиамина с образованием арилметилкетонов и 2-замещённых имидазолинов.

Показана общность этой реакции в ряду α -алкинилкетонов с заместителями как донорного, так и акцепторного характера.

3. Предложен возможный механизм этой реакции, включающий следующие стадии – межмолекулярное присоединение амина по Михаэлю с образованием моноаддуктов, внутримолекулярное присоединение по Михаэлю (*5-exo-trig*-циклизация) и расщепление продуктов внутримолекулярной циклизации (ретро-Манних) с образованием арилметилкетонов и 2-замещённых имидазолинов. Наряду с этими процессами, наблюдается также межмолекулярное присоединение свободной аминогруппы моноаддукта к тройной связи кетоацетиленов, приводящее к бис-аддуктам. Этот механизм согласуется с квантово-химическими расчётами.

4. Выявлена специфика ацетиленовых кетонов, несущих сильные донорные заместители в ацетиленовой части молекулы – деструкция тройной связи не реализуется.

Впервые обнаружено, что в случае 2-бензоилэтинил-*N*-бензил-4,5,6,7,-тетрагидроиндола наблюдается образование циклического основания Шиффа – 1-бензил-2-(7-фенил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-дiazепин-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола и продукта его фрагментации-циклизации – 1-бензил-2-(4,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола.

5. Найдено, что реакция 3-арил-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-онов с (1*S*,2*S*)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-олом приводит к полному расщеплению тройной связи с образованием арилметилкетонов и *N*-(1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-4-арил-*N*-метилбензамидов. Это новый пример мягкого расщепления поляризованного $C\equiv C$ фрагмента.

6. В Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН (зав. лаб. д.б.н. Т.Г. Толстикова, д.б.н. И.В. Сорокина) осуществлён скрининг синтезированных соединений, выявлено 6 агентов, обладающих противовоспалительным, гепатопротекторным и противосудорожным эффектами, по выраженности не уступающим референсным соединениям (индометацин и дигидрокверцетин).

Благодарности

Автор выражает признательность всем людям, благодаря которым появилась эта диссертация. Самой глубокой благодарности достоин мой научный руководитель, доктор химических наук, профессор Василевский Сергей Францевич за предложенную актуальную и интересную тему исследования, за неоценимую помощь в выполнении диссертационной работы и за те усилия, которые Сергей Францевич прилагал на протяжении всего периода, чтобы обучить меня приёмам тонкого органического синтеза.

Отдельно хотелось бы поблагодарить человека, открывшего для меня мир органической химии, руководителя моей дипломной работы д.х.н., профессора Горностаева Леонида Михайловича.

Хочется поблагодарить дружный коллектив Группы Спин-меченых и ацетиленовых соединений за всестороннюю помощь и поддержку при проведении исследований. Этими людьми являются: д.х.н., профессор Василевский Сергей Францевич, к.х.н. Кривенко Ольга Леонидовна, к.х.н. Говди Анастасия Иосифовна, к.х.н. Степанов Александр Александрович, к.х.н. Фоменко Владислав Викторович.

Автор выражает признательность за проведение экспериментов по масс-, ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа сотрудникам Лаборатории физических методов исследования НИОХ им. Н.Н. Ворожцова (зав.лаб., д.ф.-м.н., проф. Е.Г. Багрянская) и Химического сервисного центра СО РАН.

Глубокую благодарность хочется выразить зав. Лабораторией фармакологических исследований НИОХ СО РАН д.б.н. Т.Г. Толстиковой и д.б.н. И.В. Сорокиной за исследование фармакологических свойств полученных соединений.

Наконец, хотелось бы поблагодарить всех своих соавторов, которые внесли большой вклад в работу, а именно: д.х.н., проф. С.Ф. Василевского, д.х.н., проф. И.В. Алабугина, д.х.н. Л.Н. Собенину, к.х.н. В.И. Маматюка, Н.В. Плешкову, Д.С. Фадеева.

Список литературы

1. F. Shi, S.-W. Luo, Z.-L. Tao, L. He, J. Yu, S.-J. Tu, L.-Z. Gong. The Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Ynones with Azomethine Ylides. // *Org. Lett.* – **2011**. – V. 13. – № 17. – P. 4680-4683.
2. Z. Wang, Z. Chen, S. Bai, W. Li, X. Liu, L. Lin, X. Feng. Highly Z-Selective Asymmetric Conjugate Addition of Alkynones with Pyrazol-5-ones Promoted by *N,N'*-Dioxide–Metal Complexes. // *Angew. Chem. Intern. Ed.* – **2012**. – V. 51. – № 11. – P. 2776-2779.
3. H.-F. Li, X.-L. Xu, J.-Y. Yang, X. Xie, H. Huang, Y.-Z. Li. Iron-catalyzed cascade reaction of ynone with *o*-aminoaryl compounds: a Michael addition–cyclization approach to 3-carbonyl quinolines. // *Tetrahedron Lett.* – **2011**. – V. 52. – № 4. – P. 530-533.
4. J. Shao, X. Huang, X. Hong, B. Liu, B. Xu. Synthesis of *N*-Alkyl-Substituted 4-Quinolones *via* Tandem Alkenyl and Aryl C-N Bond Formation. // *Synthesis* – **2012**. – V. 44. – № 12. – P. 1798-1808.
5. K. Gilmore, I.V. Alabugin. Cyclizations of Alkynes: Revisiting Baldwin's Rules for Ring Closure. // *Chem. Rev.* – **2011**. – V. 111. – № 11. – P. 6513–6556.
6. L. Wang, K.W. Woods, Q. Li, K.J. Barr, R.W. McCroskey, S.M. Hannick, L. Gherke, R.B. Credo, Y.-H. Hui, K. Marsh, R. Warner, J.Y. Lee, N. Zielinski-Mozng, D. Frost, S.H. Rosenberg, H.L. Sham. Potent, Orally Active Heterocycle-Based Combretastatin A-4 Analogues: Synthesis, Structure–Activity Relationship, Pharmacokinetics, and *In Vivo* Antitumor Activity Evaluation. // *J. Med. Chem.* – **2002**. – V. 45. – № 8. – P. 1697–1711.
7. K. Ohsumi, T. Hatanaka, K. Fujita, R. Nakagawa, Y. Fukuda, Y. Nihei, Y. Suga, Y. Morinaga, Y. Akiyama, T. Tsuji. Syntheses and antitumor activity of cis-restricted combretastatins: 5-Membered heterocyclic analogues. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **1998**. – V. 8. – № 22. – P. 3153–3158.

8. С.Ф. Василевский, М.П. Давыдова, Г.А. Толстикова. Гетероциклические аналоги комбретастина А-4. // Химия гетероцикл. соединений – **2008**. – V. 10. – P. 1545-1549.
9. М.П. Давыдова, С.Ф. Василевский, Г.А. Толстикова. Новое превращение α -ацетиленовых кетонов под действием этилендиамина // Изв. АН, Сер. хим. – **2011**. – V. 1. – P. 180-181.
10. S. Roy, M.P. Davydova, R. Pal, K. Gilmore, G.A. Tolstikov, S.F. Vasilevsky, I.V. Alabugin. Dissecting Alkynes: Full Cleavage of Polarized C \equiv C Moiety via Sequential Bis-Michael Addition/Retro-Mannich Cascade. // J. Org. Chem. – **2011**. – V. 76. – № 18. – P. 7482–7490.
11. S.F. Vasilevsky, M.P. Davydova, D.N. Tomilin, L.N. Sobenina, V.I. Mamatuyk, N.V. Pleshkova. Peculiarities of the cascade cleavage of the polarized C \equiv C-fragment in α -ketoacetylenes on reaction with ethylene diamine. // Arkivoc – **2014**. – V. V. – P. 132-144.
12. Z. Rappoport, The Chemistry of Enamines. John Wiley & Sons, New York, **1994**, 1720.
13. C. Alan, A.C. Spivey, R. Srikanan, C.M. Diaper, J. David, D. Turner. Traceless solid phase synthesis of 2-substituted pyrimidines using an "off-theshelf" chlorogermane-functionalised resin. // Org. Biomol. Chem. – **2003**. – V. 1. – P. 1638-1640.
14. M.C. Bagley, D.D. Hughes, P.H. Taylor. Highly efficient synthesis of pyrimidines under microwave-assisted conditions. // Synlett. – **2003**. – V. 2003. – № 02 –P. 259–261.
15. J.P. Michael, C.B. Koning, D. Gravestock, G.D. Hosken, A.S. Howard, C.M. Jungmann, R.W.M. Krause, A.S. Parsons, S.C. Pelly, T.V. Stanbury. Enaminones: Versatile intermediates for natural product synthesis. // Pure Appl. Chem. – **1999**. – V. 71. – № 6. – P. 979-988.
16. I.O. Edafiogho, K.V. Ananthalakshmi, S.B. Kombian. Anticonvulsant evaluation and mechanism of action of benzylamino enaminones. // Bioorg. Med. Chem. . – **2006**. – V. 14. – № 15. – P. 5266–5272.

17. M. Abass, B.B. Mostafa. Synthesis and evaluation of molluscicidal and larvicidal activities of some novel enamines derived from 4-hydroxyquinolinones: Part IX. // *Bioorg. Med. Chem.* – **2005**. – V. 13. – № 22. – P. 6133–6144.
18. J.D. White, D.C. Ihle. Tandem photocycloaddition-retro-mannich fragmentation of enamines: A route to spiropyrrolines and the tetracyclic core of koumine. // *Org. Lett.* . – **2006**. – V. 8. – № 6. – P. 1081–1084.
19. А.С. Занина, А.А. Кирчанов, С.И. Шергина, И.Е. Соколов, В.Г. Костровский. Аминовинилкетоны. I. Синтез и строение γ -алкокси- β -аминоалкенилкетонов. // *ЖОрХ.* – **1982**. – V. 18. – № 4. – P. 772-776.
20. N.N. Chipanina, L.P. Oznobikhina, T.N. Aksamentova, A.R. Romanov, A.Y. Rulev. Intramolecular hydrogen bond in the push–pull CF_3 -aminoenones: DFT and FTIR study, NBO analysis. // *Tetrahedron* – **2014**. – V. 70. – № 6. – P. 1207-1213.
21. Р.А. Большедворская, С.П. Коршунов, С.И. Демина, Л.И. Верещагин. Взаимодействие ацетиленовых кетонов с первичными и вторичными аминами. // *ЖОрХ.* – **1968**. – V. 4. – № 9. – P. 1541-1545.
22. S.S. Palimkar, V.S. More, K.V. Srinivasan. Simple and Efficient One-Pot, Three-Component, Solvent-Free Synthesis of β -Enamines *via* Sonogashira Coupling–Michael Addition Sequences. // *Synth. Commun.* – **2008** –V. 38. – № 9. – P. 1456-1469.
23. С.П. Коршунов, Н.В. Коржова, В.М. Казанцева, В.Л. Краснов, Н.В. Утехина, И.В. Бодриков. Реакции 3-арил-1-[2(4)-оксиарил]-2-пропин-1-онов в присутствии аминов. Два типа внутримолекулярной циклизации с участием орто-гидроксильной группы. // *ЖОрХ.* – **1986**. – V. 22. – № 9. – P. 1847-1853.
24. E. Rossi, G. Abbiati, V. Canevari, D. Nava, A. Arcadi. Divergent sequential reactions of β -(2-aminophenyl)- α,β -ynones with nitrogen nucleophiles. // *Tetrahedron* – **2004**. – V. 60. – № 50. – P. 11391–11398.

25. R. Bernini, G. Fabrizi, A. Sferrazza, S. Cacchi. Copper-Catalyzed C-C Bond Formation through C-H Functionalization: Synthesis of Multisubstituted Indoles from *N*-Aryl Enaminones. // *Angew. Chem. Intern. Ed.* – **2009**. – V. 48. – № 43. – P. 8078–8081.
26. W. Liu, C. Chen, Q. Zhang. Highly stereoselective synthesis of tetrasubstituted alkenes *via* hydroamination of alkynes and C–H acetoxylation // *Org. Biomol. Chem.* – **2011**. – V. 9. – № 19. – P. 6484-6486.
27. F. Sha, L. Wu, X. Huang. Chemo- and Regioselective Assembly of Polysubstituted Pyridines and Isoquinolines from Isocyanides, Arynes, and Terminal Alkynes. // *J. Org. Chem.* – **2012**. – V. 77. – № 8. – P. 3754-3765.
28. F.C. Fuchs, G.A. Eller, W. Holzer. Heterocyclic Analogs of Thioflavones: Synthesis and NMR Spectroscopic Investigations. // *Molecules* – **2009**. – V. 14. – № 9. – P. 3814-3832.
29. J. Shen, G. Cheng, X. Cui. "One-pot" regiospecific synthesis of polysubstituted pyrroles from benzylamines and ynones under metal free conditions. // *Chem. Commun.* – **2013** –V. 49. – № 90. – P. 10641-10643.
30. J. Shao, X. Huang, X. Hong, B. Liu, B. Xu. Synthesis of *N*-Alkyl-Substituted 4-Quinolones *via* Tandem Alkenyl and Aryl C–N Bond Formation. // *Synthesis* – **2012**. – V. 44. – № 12. – P. 1798-1805.
31. T. Zhao, B. Xu. Palladium-Catalyzed Tandem Amination Reaction for the Synthesis of 4-Quinolones. // *Org. Lett.* – **2010**. – V. 12. – № 2. – P. 212-215.
32. I. Takahashi, F. Morita, S. Kusagaya, H. Fukaya, O. Kitagawa. Catalytic enantioselective synthesis of atropisomeric 2-aryl-4-quinolinone derivatives with an N–C chiral axis. // *Tetrahedron: Asymmetry* – **2012**. – V. 23. – № 24. – P. 1657–1662.
33. R.P. Korivi, C.-H. Cheng. Nickel-Catalyzed Cyclization of 2-Iodoanilines with Aroylalkynes: An Efficient Route for Quinoline Derivatives. // *J. Org. Chem.* – **2006**. – V. 71. – № 18. – P. 7079–7082.
34. H. Cao, X. Wang, H. Jiang, Q. Zhu, M. Zhang, H. Liu. Development, Scope and Mechanisms of Multicomponent Reactions of Asymmetric Electron-

- Deficient Alkynes with Amines and Formaldehyde. // Chemistry - A European Journal – **2008**. – V. 14. – № 36. – P. 11623–11633.
35. А.С. Занина, С.И. Шергина, И.Е. Соколов, Р.Н. Мясникова. Новый путь синтеза 1,3-дикетонов. // ЖОрХ. – **1995**. – № 4. – P. 710-714.
36. R. Shankar, A.K. Jha, U.S. Singh, K. Hajela. An efficient and improved synthesis of 1,5-diketones: versatile conjugate addition of nucleophiles to α,β -unsaturated enones and alkynones. // Tetrahedron Lett. – **2006**. – V. 47. – № 18. – P. 3077-3079.
37. E.A. Hamed, S.M. Sharaf, S.A. Abdel-Baky, M.F. Ibrahim, A.-H.A. Youssef. Stereochemistry and kinetics of addition of amines to acetylenic ketones. // J. Phys. Org. Chem. – **1990**. – V. 3. – № 10. – P. 627-634.
38. A.R. Lingham, T.J. Rook, H.M. Hügel. Synthesis of Some 3-Furylamine Derivatives. // Austr. J. Chem. – **2002**. – V. 55. – № 12. – P. 795-798.
39. B. Singer, G. Maas. Dikationether, 12 Reaktion von Enaminonen mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid: 3-Trifloxypropeniminium- und Bis(3-amino-2-propenylio)ether-Salze. // Chemische Berichte. – **1987**. – V. 120. – № 4. – P. 485-495.
40. P.L. Southwick, J.R. Kirchner. A New Synthesis of Flavone Involving Cyclization *via* Displacement of Aromatic Chlorine. // J. Am. Chem. Soc. – **1957**. – V. 79. – № 3. – P. 689-691.
41. В.В. Ткаченко, В.В. Межеричкий. Сопоставление гетероциклизации *орто*- и *перу*-гидроксизамещенных β -аминовинилкетонов. // ЖОрХ. – **1989**. – V. 25. – № 11. – P. 2421-2424.
42. Л.И. Верещагин, А.Г. Пройдаков, Л.Д. Гаврилов, Г.А. Калабин. Ненасыщенные карбонилсодержащие соединения. XXV. Стереохимия присоединения вторичных аминов к ацетиленовым кетонам. // ЖОрХ. – **1979**. – V. 15. – № 4. – P. 699-704.
43. Л.И. Верещагин, С.П. Коршунов, В.И. Скобликова, Т.В. Липович. Фурилалкины. Синтез фурилзамещенных пиразолов и изоксазолов на

- основе производных фурилацетилена // ЖОрХ. – **1965**. – V. 1. – № 6. – P. 1089-1094.
44. Л.И. Верещагин, Л.Д. Гаврилов, Е.И. Титова, С.Р. Бузилова, Н.В. Сушкова, А.В. Максикова. Ненасыщенные карбонилсодержащие соединения. XV. Присоединение гидразинов, гидроксиламина и diazometana к α -этинилкетонам. // ЖОрХ. – **1975**. – V. 11. – № 1. – P. 47-52.
45. J.P. Waldo, R.C. Larock. Synthesis of isoxazoles *via* electrophilic cyclization. // Org. Lett. – **2005**. – V. 7. – № 23. – P. 5203-5205.
46. F.H. Al-Hajjar, M.S. El-Ezaby, N.R. El-Rayyes. Structure and Stability Relationship of 1,1-Dimethyl-2- $[\beta$ -(α -aroylstyryl)]hydrazine Derivatives. // Chem. Pharm. Bull. – **1977**. – V. 25. – № 4. – P. 548-555.
47. N.R. El-Rayyes, G.H. Hovakeemian, H. Hammoud. Heterocycles: 2—Regiospecific addition of methylhydrazine to acetylenic ketones. // Org. Magn. Reson. – **1983**. – V. 21. – № 4. – P. 243-245.
48. H. García, S. Iborra, M.A. Miranda, I.M. Morera, J. Primo. Pyrazoles and Isoxazoles Derived from 2-Hydroxyaryl Phenylethynyl Ketones: Synthesis and Spectrophotometric Evaluation of Their Potential Applicability as Sunscreens. // Heterocycles – **1991**. – V. 32. – № 9. – P. 1745-1755.
49. T. Sasaki, T. Yoshioka. Studies on Heteroaromaticity. LII. Syntheses and Reactions of α -Acetylenic Ketones Containing Nitrofuran Ring. // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – **1971**. – V. 44. – № 3. – P. 803-808.
50. B.S. Holla, K.V. Udupa, K.R. Sridhar. The Reaction of α,β -Acetylenic Ketones with Aroylhydrazines. // Bull. Chem. Soc. Jpn. – **1989**. – V. 62. – № 10. – P. 3409-3411.
51. H.-L. Liu, H.-F. Jiang, M. Zhang, W.-J. Yao, Q.-H. Zhu, Z. Tang. One-pot three-component synthesis of pyrazoles through a tandem coupling-cyclocondensation sequence. // Tetrahedron Lett. – **2008**. – V. 49. – № 23. – P. 3805-3809.

52. F.G. Baddar, F.H. Al-Hajjar, N.R. El-Rayyes. Acetylenic ketones. 8. Synthesis and spectroscopic studies of some hydrazones. // J. Chem. Eng. Data. – **1982**. – V. 27. – № 2. – P. 213-217.
53. F.C. Baddar, F.H. Al-Hajjar, N.R. El-Rayyes. Acetylinic ketones. Part II. Reaction of acetylenic ketones with nucleophilic nitrogen compounds. // J. Heterocycl. Chem. – **1976**. – V. 13. – № 2. – P. 257-268.
54. F.S. Al-Hajjar, S.S. Sabri. Reaction of acetylenic ketones with hydrazine derivatives. Synthesis of hydroxypyrazoles. // J. Heterocycl. Chem. – **1986**. – V. 23. – № 3. – P. 727-729.
55. X. Yang, Y. Jin, H. Liu, Y. Jiang, H. Fu. Easy and efficient one-pot synthesis of pyrazolo[1,5-*c*]quinazolines under mild copper-catalyzed conditions // RSC Adv. – **2012**. – V. 2. – № 29. – P. 11061-11066.
56. M.W. Jones, J.E. Baldwin, A.R. Cowley, J.R. Dilworth, A. Karpov, N. Smiljanic, A.L. Thompson, R.M. Adlington. Synthesis of new bulky bis(pyrazolyl)methane carboxylate (heteroscorpionate) ligands and their complexes with iron, manganese and nickel // Dalton Trans. – **2012**. – V. 41. – № 49. – P. 14068-14086.
57. B. Kalluraya, S.N. Shetty, G. Rai. Reaction of anilinoacet hydrazides with α,β -acetylenic ketones and structural characterization of new compounds // Ind. J. Chem., Sect. B. – **2000**. – V. 39B. – № 08. – P. 597-602.
58. E.K. Dora, B. Dash, C.S. Panda. Reaction of 1,3-diaryl-2,3-dibromo-1-propanones with urea in basic and acidic medium. Synthesis of pyrimidine, imidazoline and imidazolidine derivatives. // J. Heterocycl. Chem. – **1983**. – V. 20. – № 3. – P. 691–696.
59. S.S. Sabri, A.Q. Hussein, F.H. Al-Hajjar. Reactions of α,β -unsaturated ketones with urea. Synthesis and spectral properties of 2(1*H*)-pyrimidinone derivatives. // J. Chem. Eng. Data. – **1985**. – V. 30. – № 4. – P. 512-514.
60. K. Tanaka, Y. Konno, Y. Kuraishi, I. Kimura, T. Suzuki, M. Kiniwa. Synthesis of a magnosalin derivative, 4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-6-(2,4,5-

- trimethoxyphenyl)-2-diethylaminopyrimidine, and the anti-angiogenic and anti-rheumatic effect on mice by oral administration. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2002.** – V. 12. – № 4. – P. 623-627.
61. Л.И. Верещагин, Л.Д. Гаврилов, Р.Л. Большедворская, Е.И. Титова, С.Р. Бузилова, А.В. Максикова, Г.А. Калабин. Ненасыщенные карбонилсодержащие соединения. XIII. Присоединение дифункциональных нуклеофилов к α -ацетиленовым кетонам. // *ЖОрХ.* – **1974.** – V. 10. – № 10. – P. 2059-2064.
62. M.N. Basyouni, F.A. Fouli. Reactions of ethylenediamine and ethanolamine with acetylenic esters and ketones. // *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* – **1980.** – V. 105. – № 3. – P. 235-239.
63. S.-G. Huang, H.-F. Mao, S.-F. Zhou, J.-P. Zou, W. Zhang. Recyclable gallium(III) triflate-catalyzed [4+3] cycloaddition for synthesis of 2,4-disubstituted-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepines. // *Tetrahedron Lett.* – **2013.** – V. 54. – № 46. – P. 6178-6180.
64. W. Ried, R. Teubner. 3*H*-1,5-Benzodiazepine aus Ethynylketonen und *o*-Phenylendiaminen. // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – **1978.** – V. 1978. – № 5. – P. 741-744.
65. A.R. Lingham, H.M. Hügel, T.J. Rook. Studies Towards the Synthesis of Salvinorin A. // *Austr. J. Chem.* – **2006.** – V. 59. – № 5. – P. 340-348.
66. A.O. King, N. Yasuda. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceuticals. // *Topics in Organometallic Chemistry* –**2004.** – V. 6. – P. 205-245.
67. F. Diederich, P.J. Stang, R. R.Tykwinski. Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 508.
68. U. Galm, M.H. Hager, S.G. Van Lanen, J. Ju, J.S. Thorson, B. Shen. Antitumor Antibiotics: Bleomycin, Eneidyne, and Mitomycin. // *Chem. Rev.* – **2005.** – V. 105. – P. 739-758.
69. V.M. Dembitsky, D.O. Levitsky. Acetylenic terrestrial anticancer agents. // *Nat. Prod. Commun.* – **2006.** – V. 1. – P. 405-429.

70. G.C. Tron, T. Pirali, G. Sorba, F. Pagliai, S. Busacca, A.A. Genazzani. Medicinal Chemistry of Combretastatin A4: Present and Future Directions. // *J. Med. Chem.* – **2006**. – V. 49. – № 11. – P. 3033–3044.
71. M. Cushman, D. Nagarathnam, D. Gopal, H.M. He, C.M. Lin, E. Hamel. Synthesis and evaluation of analogs of (Z)-1-(4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethene as potential cytotoxic and antimetabolic agents. // *J. Med. Chem.* – **1992**. – V. 35. – № 12. – P. 2293–2306.
72. R. Mikstacka, T. Stefański, J. Rózański. Tubulin-interactive stilbene derivatives as anticancer agents. // *Cell. Mol. Biol. Lett.* – **2013**. – V. 18 –№2. – P. 368-397.
73. D.J. Kerr, E. Hamel, M.K. Jung, B.L. Flynn. The concise synthesis of chalcone, indanone and indenone analogues of combretastatin A4. // *Bioorg. Med. Chem.* – **2007**. – V. 15. – № 9. – P. 3290–3298.
74. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. // *Tetrahedron Lett.* – **1975**. – V. 16. – № 50. – P. 4467–4470.
75. L. Brandsma, S.F. Vasilevsky, H.D. Verkruijsse. Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, **1998**, 335.
76. E.V. Tretyakov, D.W. Knight, S.F. Vasilevsky. Investigations of the Richter reaction in a series of vicinal alkynylpyrazolediazonium salts. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – **1999**. – P. 3721-3726.
77. A.G. Mal'kina, L. Brandsma, S.F. Vasilevsky, B.A. Trofimov. An Improved Procedure for the Preparation of Aryl- and Hetarylacetylenes. // *Synthesis* – **1996**. – V. 1996. – № 5. – P. 589-590.
78. А.В. Щелкунов. Синтез монозамещённых ацетиленов, под ред. Т.А. Фаворской. Наука, Казахская ССР, Алма-Ата, **1970**, 170.

79. А.В. Щелкунов, Р.Л. Васильева, Л.А. Кричевский, Синтез и взаимные превращения монозамещённых ацетиленов. Наука, Казахская ССР, Алма-Ата, **1975**.
80. B. Mohr, V. Enkelmann, G. Wegner. Synthesis of alkyl- and alkoxy-substituted benzils and oxidative coupling to tetraalkoxyphenanthrene-9,10-diones. // *J. Org. Chem.* – **1994**. – V. 59. – № 3. – P. 635–638.
81. А.А. Мороз, И.А. Будзинская, Т.З. Мамедов, Т.П. Галевская. Ацетиленовая конденсация как метод синтеза этинилантрахинонов. // *ЖОрХ.* – **1982**. – V. 18. – № 7. – P. 1472-1475.
82. X. Li, J. Wang, J. Li, J. Wu, Y. Li, H. Zhu, R. Fan, W. Xu. Novel aminopeptidase *N* inhibitors derived from antineoplaston AS2–5 (Part I). // *Bioorg. Med. Chem.* – **2009**. – V. 17. – № 8. – P. 3053–3060.
83. A.S. Karpov, T.J.J. Muller. New Entry to a Three-Component Pyrimidine Synthesis by TMS–Ynones *via* Sonogashira Coupling. // *Org. Lett.* – **2003**. – V. 5. – № 19. – P. 3451-3454.
84. А.С. Занина, С.И. Шергина, И.Е. Соколов, И.Л. Котляревский. Синтез ацетиленовых кетонов. // *Изв АН СССР, Сер. хим.* – **1990**. – V. 11. – P. 2551-2555.
85. М.П. Давыдова, И.В. Сорокина, Т.Г. Толстикова, В.И. Маматюк, Д.С. Фадеев, С.Ф. Василевский. Синтез новых аналогов комбретастина А-4 и изучение их противовоспалительной активности. // *Биоорган. химия.* – **2015**. – V. 1. – P. в печати.
86. T. Ishikawa, *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts.* **2009**, 336.
87. N.F. Hall. The strength of organic bases in glacial acetic acid solution. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1930**. – V. 52. – № 12. – P. 5115–5128.
88. В.А. Рабинович, З.Я. Хавин. Краткий химический справочник. Химия, Ленинград, **1991**, 432.
89. Е.А. Соколова. // *Дисс. Канд. Хим., наук, Ленинград.* – **1984**. – P. 107.

90. И.Г. Остроумов, А.Е. Цилько, И.А. Маретина, А.А. Петров. Взаимодействие инаминокетонов с бифункциональными реагентами. // ЖОрХ. – **1988**. – V. 24. – № 6. – P. 1165-1172.
91. J.E. Baldwin. Rules for ring closure. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – **1976**. – № 18. – P. 734-736.
92. B.A. Trofimov, Z.V. Stepanova, L.N. Sobenina, A.I. Mikhaleva, I.A. Ushakov. Ethynylation of pyrroles with 1-acyl-2-bromoacetylenes on alumina: a formal "inverse Sonogashira coupling". // Tetrahedron Lett. – **2004**. – V. 45. – № 34. – P. 6513-6516.
93. L.N. Sobenina, A.P. Demenev, A.I. Mikhaleva, I.A. Ushakov, A.M. Vasil'tsov, A.V. Ivanov, B.A. Trofimov. Ethynylation of indoles with 1-benzoyl-2-bromoacetylene on Al₂O₃. // Tetrahedron Lett. – **2006**. – V. 47. – № 40. – P. 7139-7141.
94. B.A. Trofimov, L.N. Sobenina, Z.V. Stepanova, I.A. Ushakov, O.V. Petrova, O.A. Tarasova, K.A. Volkova, A.I. Mikhaleva. Regioselective Cross-Coupling of 1-Vinylpyrroles with Acylbromoacetylenes on Al₂O₃: Synthesis of 2-(2-Acylethynyl)-1-vinylpyrroles. // Synthesis – **2007**. – V. 2007. – № 03. – P. 447-451.
95. B.A. Trofimov, L.N. Sobenina, A.P. Demenev, Z.V. Stepanova, O.V. Petrova, I.A. Ushakov, A.I. Mikhaleva. A palladium- and copper-free cross-coupling of ethyl 3-halo-2-propynoates with 4,5,6,7-tetrahydroindoles on alumina. // Tetrahedron Lett. – **2007**. – V. 48. – № 27. – P. 4661-4664.
96. B.A. Trofimov, L.N. Sobenina, Attanasi, D.Spinelli (Eds.) Targets in Heterocyclic Systems - Chemistry and Properties. Societa Chimica Italiana, Rome, **2009**, 346.
97. L.A. Jones, N.L. Mueller. Spectrophotometric Studies of Some 2,4-Dinitrophenylhydrazones. IV. The pKa's of m- and p-Substituted Aromatic Carbonyl Derivatives. // J. Org. Chem. – **1962**. – V. 27. – № 7. – P. 2356-2360.

98. Р.У. Хабриев. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. ОАО Медицина, Москва, **2005**, 832.
99. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. Химия, Москва, **1968**, 156.
100. H.O. Wirth, O. Königstein, W. Kern. Jodierung aromatischer Verbindungen mit jod und jodsäure, I. // Justus Liebigs Ann. Chem. – **1960**. – V. 634. – P. 101.
101. R.L. Datta, N.R. Chatterjee. Halogenation. XVII. Direct ionization by means of iodine and nitric acid. // J. Am. Chem. Soc. – **1919**. – V. 41. – № 2. – P. 292-295.
102. Б.А. Казанский. Синтезы органических препаратов. Сборник 2. Издательство иностранной литературы, Москва, **1949**, 271.
103. L. Brandsma, S.F. Vasilevsky, H.D. Verkruijsse. Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis. Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin, New-York, **1998**, 335.
104. М.С. Шварцберг, А.А. Мороз, И.Л. Котляревский. Ацетиленовая конденсация в ряду замещенных иодбензолов. // Изв. АН СССР. Сер. хим. – **1971**. – № 6. – P. 1306-1310.
105. Е.Д. Матвеева, А.С. Ерин, А.Л. Курц. Синтез замещенных (Z)-1-бром-1-аленов и арилацетиленов из 2,3-дибромкарбоновых кислот. // ЖОрХ. – **1997**. – № 8. – P. 1141-1143.
106. T.L. Jacobs, D. Dankner. Arylallenes. II. Synthesis of Diarylallenes. Partial Asymmetric Synthesis of Allenes. // J. Org. Chem. – **1957**. – V. 22. – № 11. – P. 1424-1427.
107. D. Mujahidin, S. Doye. Enantioselective Synthesis of (+)-(S)-Laudanosine and (-)-(S)-Xylopinine. // Eur. J. Org. Chem. – **2005**. – V. 13. – P. 2689–2693.
108. L.C. Raiford, W.F. Talbot. Effect of substituents in certain condensations of benzaldehyde. // J. Am. Chem. Soc. – **1932**. – V. 54. – № 3. – P. 1092–1097.
109. P.G. Karmarkar, A.A. Thakar, M.S. Wadia. An unusual one step synthesis of acetylenes. // Tetrahedron Lett. – **1981**. – V. 22. – № 24. – P. 2301–2302.

110. G.A. Russell, E.G. Janzen, E.T. Strom. Electron-Transfer Processes. I. The Scope of the Reaction between Carbanions or Nitranions and Unsaturated Electron Acceptors. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1964**. – V. 86. – № 9. – P. 1807–1814.
111. W.J. Gensler, C.M. Samour, S.Y. Wang, F. Johnson. Compounds Related to Podophyllotoxin. X. Synthesis of Picropodophyllin. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1960**. – V. 82. – № 7. – P. 1714-1727.
112. M.L. Edwards, D.M. Stemerick, P.S. Sunkara. Chalcones: a new class of antimetabolic agents. // *J. Med. Chem.* – **1990**. – V. 33. – № 7. – P. 1948–1954.
113. B.L. Flynn, P. Verdier-Pinard, E. Hamel. Iodine-Induced Reaction Cascades for the Rapid Construction of Variously Substituted Benzothiophenes. // *Org. Lett.* – **2003**. – V. 5. – № 23. – P. 4377-4380
114. B.A. Bhat, S.C. Puri, M.A. Qurishi, K.L. Dhar, G.N. Qazi. Synthesis of 3,5-Diphenyl-1*H*-Pyrazoles. // *Synth. Commun.* – **2005** –V. 35. – № 8. – P. 1135-1142.
115. R. Leblanc, J. Dickson, T. Brown, M. Stewart, H.N. Pati, D. Vanderveer, H. Arman, J. Harris, W. Pennington, H.L. Holt Jr., M. Lee. Synthesis and cytotoxicity of epoxide and pyrazole analogs of the combretastatins. // *Bioorg. Med. Chem.* – **2005**. – V. 13. – № 21. – P. 6025–6034.
116. V.J. Harding. CCLXII.—Substitution in aromatic hydroxy-compounds. Part II. Acetyl-nitro-substitution. // *J. Chem. Soc. Trans.* – **1914**. – V. 105. – P. 2790-2800.
117. H. Prokopov, C.O. Kappe. Palladium(0)-Catalyzed, Copper(I)-Mediated Coupling of Boronic Acids with Cyclic Thioamides. Selective Carbon–Carbon Bond Formation for the Functionalization of Heterocycles. // *J. Org. Chem.* – **2007**. – V. 72. – № 12. – P. 4440-4448.
118. В.Б. Писков, В.П. Касперович, Л.М. Яковлева. Синтез Δ^2 -имидазолинов в среде этиленгликоля. // *Химия гетероцикл. соединений* – **1976**. – V. 8. – P. 1112-1118

119. A.J. Hill, J.V. Johnston. Admidines Derived from Ethylenediamine. II. Imidazolines. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1954**. – V. 76. – № 3. – P. 922-923.
120. M. Ishihara, H. Togo. Facile Preparation of 2-Imidazolines from Aldehydes with *tert*-Butyl Hypochlorite. // *Synthesis* – **2007**. – V. 2007. – № 13. – P. 1939-1942.
121. S. Guizzetti, M. Benaglia, F. Cozzi, R. Annunziata. Chiral Lewis base promoted trichlorosilane reduction of ketimines. An enantioselective organocatalytic synthesis of chiral amines. // *Tetrahedron* – **2009**. – V. 65. – № 32. – P. 6354–6363.
122. S. Ikuma. Studies on Alkamines. IV. Stereochemistry of (-)-Ephedrine and (+)- ψ -Ephedrine // *Yakugaku Zasshi* – **1952**. – V. 72 – № 7. – P. 951-956.