

На правах рукописи



Давыдова Мария Петровна

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

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2014

Шульц Эльвира Эдуардовна

Общая характеристика работы

Актуальность темы. 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.

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.

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.

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

Работа выполнена в группе Спин-меченых и ацетиленовых соединений Института химической кинетики и горения СО РАН 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, спинновых 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.

Цель работы. 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.

Научная новизна и практическая значимость работы. 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 цикли-

ческого 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-циклизация, 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 природным аминоспиртом - (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.

Показано, что при функционализации α -ацетиленовых кетонов азотсодержащими нуклеофилами можно получить перспективные биологически активные соединения.

Полученные результаты вносят определённый фундаментальный вклад в химию ацетиленовых соединений. Показано, что найденные реакции расщепления тройной связи в ряду активированных α -алкинилкетонов под действием органических оснований (1,2-диаминоэтан, (+)-псевдоэфедрин) имеют место в ряду субстратов с заместителями как донорного, так и акцепторного характера.

Опубликованные работы и апробация результатов. Основной материал диссертации опубликован в 4 статьях (Химия гетероциклических соединений (2008), Известия АН. Серия химическая (2011), The Journal of Organic Chemistry (2011), Arkivoc (2014)) и тезисах трёх докладов.

Объем и структура работы. Работа изложена на 144 страницах печатного текста. Первая глава (литературный обзор) посвящена анализу литературных данных о функционализации α -ацетиленовых кетонов азотсодержащими нуклеофилами; вторая – изложению и обсуждению результатов собственных исследований; экспериментальные данные приведены в

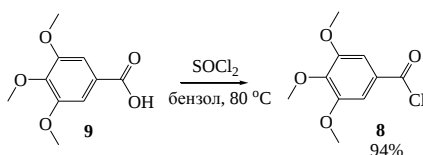
третьей главе. Завершается рукопись выводами, а также благодарностями и списком литературы, включающим 122 наименования.

Основное содержание работы

1. Синтез α -ацетиленовых кетонов

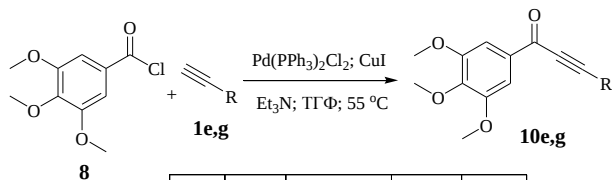
Для синтеза ацетиленовых кетонов использовали конденсацию хлорангидрида 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **8** и терминальных арил(гетарил)-ацетиленов **1a-e,g**.

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.



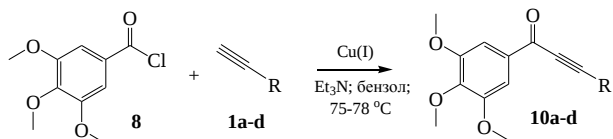
Синтез α -алкинилкетонов **10a-e,g** осуществляли двумя способами.

Первый 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 при 55°C . 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 формированием побочных продуктов. Кетоацетилены **10e,g** получали в течение 11 (**10e**) или 5 (**10g**) часов. Выходы алкинилкетонов **10e,g** составили 47 и 70% соответственно.



10e	R=		47%	11 ч
10g	R=		70%	5 ч

Во втором методе для синтеза ключевых соединений **10a-d** использовали методику, 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 (в отсутствие Pd(PPh₃)₂Cl₂). После очистки на хроматографической колонке выходы целевых ацетиленовых кетонов **10a-d** составили 47-82%.



10a	R=		47%	7 ч
10b	R=		68%	14 ч
10c	R=		82%	8 ч
10d	R=		53%	18 ч

Сравнение этих способов позволяет сделать вывод, что оба они могут быть применены в синтезе искомых кетоацетиленов, но для получения соединений **10a-d** предпочтительным является метод 2, вследствие более высоких выходов образующихся алкинилкетонв. Кроме того, второй способ

позволяет исключить применение дорогостоящего катализатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$.

2. Функционализация α -ацетиленовых кетонов

2.1 Взаимодействие α -алкинилкетонов с вторичными аминами

Высокая реакционная способность ацетиленовых кетонов в реакциях с нуклеофильными реагентами позволила получить ряд аналогов комбрета-статина А-4 (СА-4) с трёхуглеродными мостиками - β -аминовинилкетонов, сочетающих в 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 кетоацетилена **10с**, дополнительно активированного акцепторной нитро-группой, взаимодействие ожидаемо протекало быстрее.

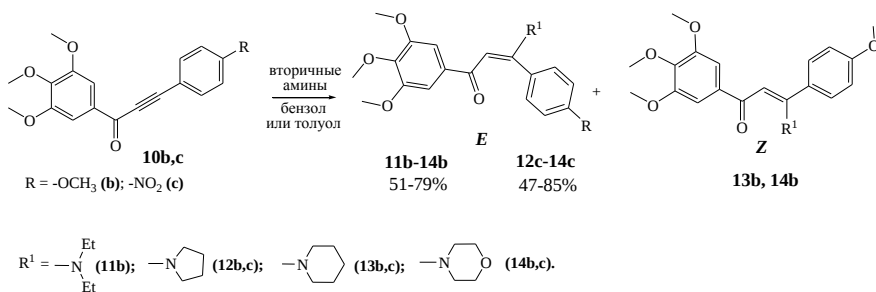
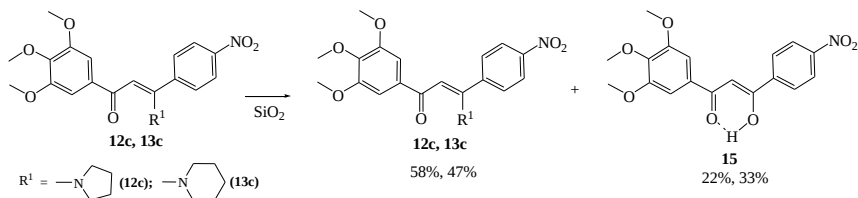


Таблица 1. Условия протекания реакции кетоацетиленов **10b,c** с вторичными аминами и выходы β -аминовинилкетонов **11b-14c**.

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

Конфигурация синтезированных β -виниламинов **11b-14c** была установлена в эксперименте NOESY.

При выделении продуктов аминирования кетоацетилена **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.



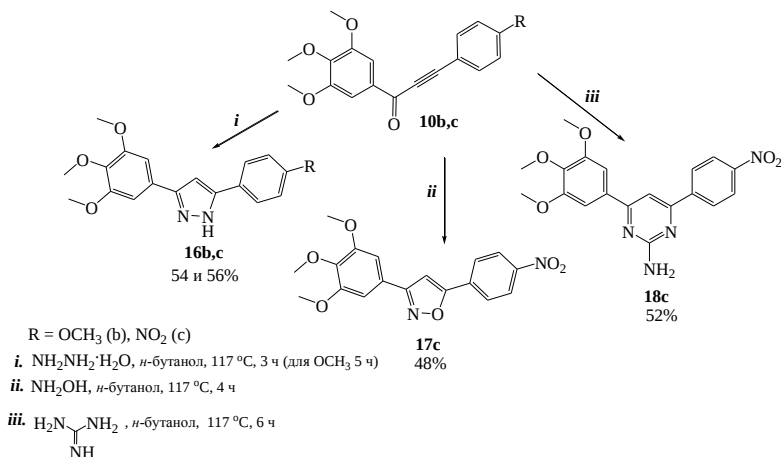
Дополнительно, в случае соединения **14b** было установлено, что равновесная концентрация *E*- и *Z*-изомеров зависит от растворителя. Соотношение *E*- и *Z*-изомеров в хлороформе составило 70% к 30%, в ДМСО - 81% к 19% соответственно (при комнатной температуре).

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

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

Для получения аналогов СА-4 с гетероциклическими мостиками был выбран 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-он **10с**, тройная связь в котором активирована акцепторным влиянием карбонильной группы и дополнительно нитро-группой бензольного кольца. В качестве полинуклеофилов использовались гидразин-гидрат, гидроксиламин и гуанидин.

Наиболее подходящим растворителем для проведения данного типа взаимодействий оказался *n*-бутанол: ацетиленовый кетон **10с** растворялся в нём полностью, а смолообразование оказалось наименьшим. Реакция завершалась за 3 ч, дизамещённый пиразол **16с** выделяли с выходом 56%. К такому же результату (образованию дизамещённого пиразола **16б**) приводило взаимодействие α -кетоацетилена **10б**, содержащего донорный заместитель в ацетиленовой части молекулы, с гидразин-гидратом в кипящем *n*-бутаноле. Время реакции составило 5 ч.



Дизамещённый изоксазол **17с** (48%) получали кипячением смеси исходного алкинилкетона **10с** и раствора гидроксилamina в *n*-бутаноле в течение 4 ч.

Реакция субстрата **10с** с раствором гуанидина в кипящем *n*-бутаноле в течение 6 ч 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 **18с** (52%).

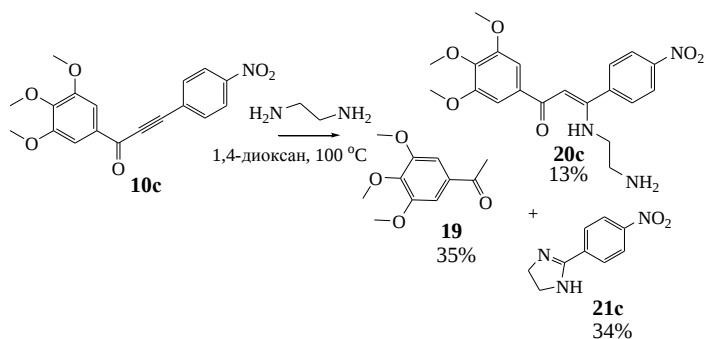
Таким образом, α -ацетиленовые кетоны представляют собой удобный синтон, позволяющий реакцией присоединения азотсодержащих нуклеофилов к активированной тройной связи синтезировать новые гетероциклические аналоги СА-4, содержащие азольные и азиновые мостики.

2.3 Реакция α -алкинилкетонов с 1,2-диаминоэтаном

Менее изученными являются реакции α -ацетиленилкетонов с бинуклеофилами с функциональными группами, удалёнными относительно друг друга.

Так, нами был выбран полинуклеофил с этановым мостиком между аминогруппами – 1,2-диаминоэтан, который обладает достаточно высокой основностью ($pK_a = 10.06$). Наше исследование показало, что кипячение эквимольных количеств активированного 3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)проп-2-ин-1-она **10с** 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-амино-этиламино)-3-(4-нитрофенил)-1-(3,4,5-триметокси-фенил)-

проп-2-ен-1-он **20с**, но и неожиданные продукты деструкции тройной связи – 1-(3,4,5-триметоксифенил)этанон **19** и 2-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол **21с**. Взаимодействие в данных условиях сопровождалось повышенным смолообразованием, что затрудняло разделение продуктов и значительно уменьшало их выходы. Наиболее подходящим растворителем оказался 1,4-диоксан, в котором синтез проходил за 30 мин, выходы продуктов составили для **19** (35%), для **20с** (13%) и для **21с** (34%).



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.

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

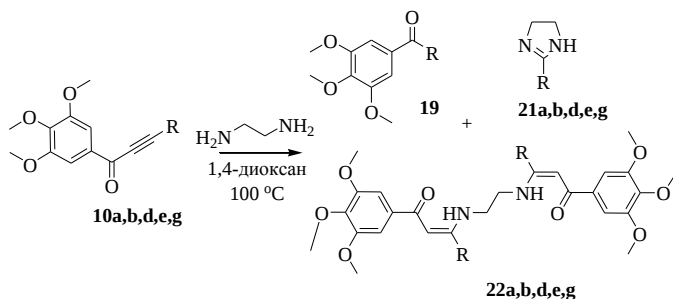
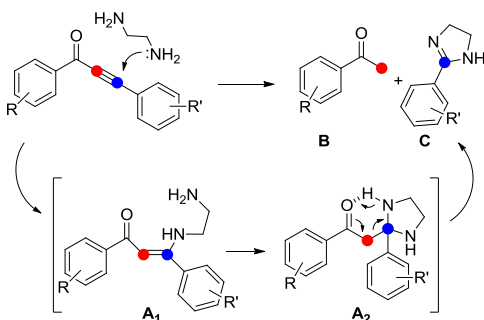


Таблица 2. Состав и выходы продуктов реакции α -кетоацетиленов **10a,b,d,e,g** с этилендиамином.

Субстрат	R	Время реакции (ч)	Кетон 19 (%)	Имидазолины 21a,b,d,e,g (%)	Бис-аддукты 22a,b,d,e,g (%)
10a		9	45	21a (42)	22a (6)
10b		16	47	21b (23)	22b (12)
10d		14	43	21d (45)	22d (12)
10e		2	37	21e (26)	22e (8)
10g		28	45	21g ·HCl (27)	22g (7)

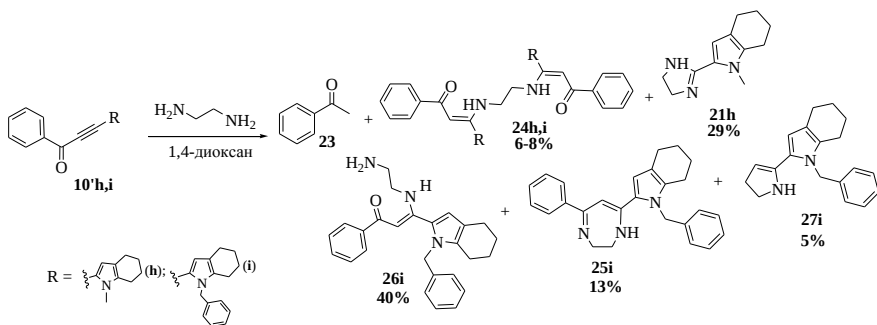


Мы предположили, что мягкое расщепление тройной связи под действием этилендиамина может протекать по следующему пути: межмолекулярное присоединение амина с образованием моноаддуктов **A₁**, внутримолекулярное присоединение (5-ехо-

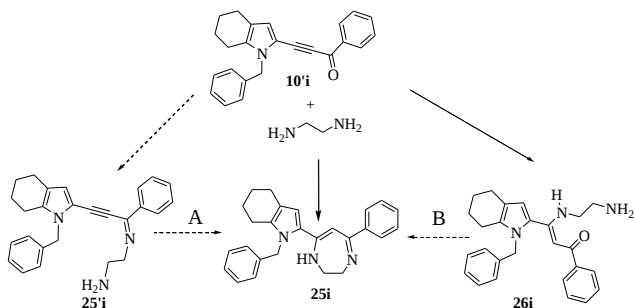
trig-циклизация) и расщепление продуктов внутримолекулярной циклизации (ретро-Манних) с образованием кетонов **В** и 2-замещённых имидазолинов **С**. Наряду с этими процессами наблюдается также межмолекулярное присоединение свободной аминогруппы моноаддукта **A₁** к тройной связи кетоацетиленов, приводящее к бис-аддуктам. Фрагментация включает полный разрыв тройной связи через три формальные восстановительные ступени с образованием трёх связей С-Н, тогда как другой углерод претерпевает формальное окисление – образование трёх связей С-Н (С-Н и С=N).

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 (представлены д.х.н. Л.Н. Собениной, ИрИХ СО РАН в рамках сотрудничества).

Смесь субстратов **10'h,i** с эквимольным количеством этилендиамина кипятили в 1,4-диоксане. Дезактивирующий +М-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.

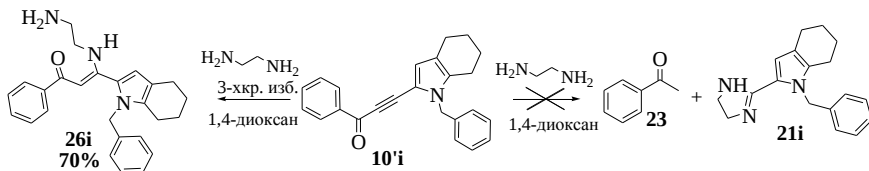


Неожиданным является выделение продукта **25i** (13%), который может иметь структуру как открытого **25'i**, так и циклического **25i** основания Шиффа. Выбор структуры в пользу циклической однозначно следует из спектральных данных. В ИК спектре препаративно выделенного бензильного производного **25i** 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.



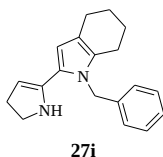
Повысить выход виниламина **26i** (70%) удалось при проведении реакции алкинилкетона **10'i** с трёхкратным избытком этилендиамина (3 ч). Продукты фрагментации – ацетофенон и имидазолиновое производное, а также диазепинон, не были обнаружены в реакционной смеси (ТСХ-контроль, ЯМР ^1H спектроскопия). В то же время, при записи ХМС этого образца бы-

ло 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 ($\sim 300^\circ\text{C}$), т.е. в условиях записи ХМС.

Ещё одной особенностью реакции тетрагидроиндольного производного



10'i с 1,2-диаминоэтаном является образование продукта неожиданного превращения – 1-бензил-2-(4,5-дигидро-1H-пиррол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индола **27i**, который удалось выделить препаративно, его структура подтвержде-

на спектральными данными. Это новый тип фрагментации-циклизации, механизм которой в настоящее время изучается.

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 – фрагментация тройной связи не реализуется. Впервые обнаружено образование циклического основания Шиффа – 1-бензил-2-(7-фенил-3,4-дигидро-2H-1,4-дiazепин-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индола.

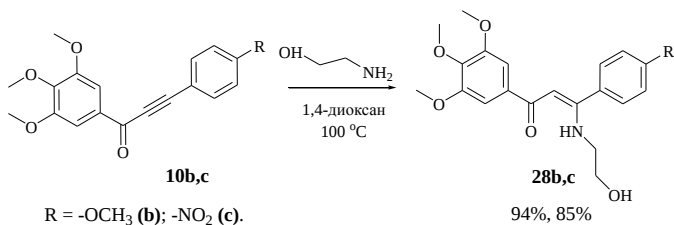
Кроме того, найдена фрагментация синтезированного diaзепина в – 1-бензил-2-(4,5-дигидро-1H-пиррол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол.

2.4 Взаимодействие α -алкинилкетонов с аминоспиртами

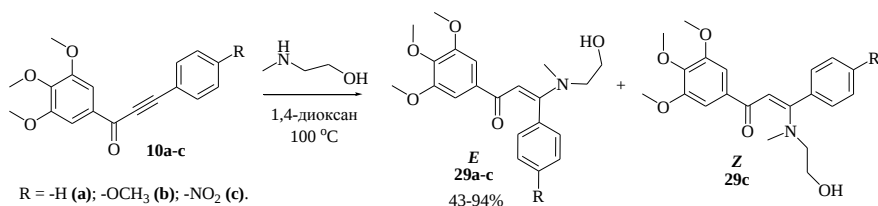
В качестве реагента нами выбраны бинуклеофил – 2-аминоэтанол и его замещенные аналоги, нуклеофильные группы ($-\text{OH}$ и $-\text{NH}_2$) в которых удалены друг относительно друга.

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 OH -группы.

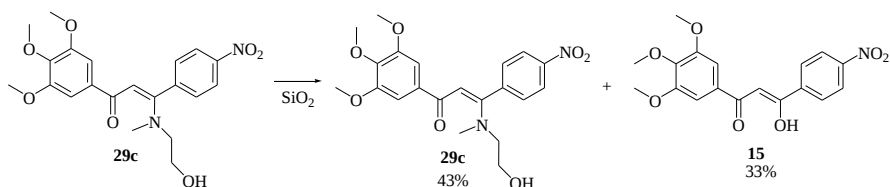
В качестве субстратов были выбраны ацетиленовые кетоны **10b,c**, кипячение которых с двукратным избытком этаноламина в 1,4-диоксане приводило к получению целевых аминоспиртов **28b,c** с количественными выходами, для **28b** (10 ч, 94%) и для **28c** (3 ч, 85%).



С целью изучения стерического влияния заместителей при атоме азота на направление процесса и состав продуктов реакции в качестве реагента был выбран 2-(метиламино)этанол. В результате взаимодействия для кето-ацетиленов **10a-c** были получены аддукты **29a-c**.

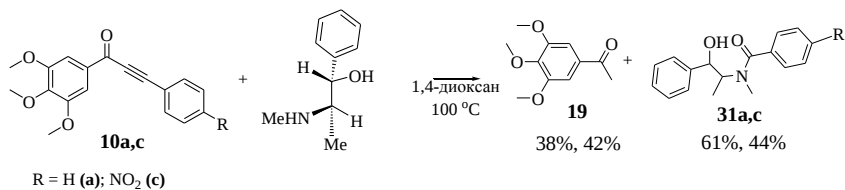


При очистке аминокетона **29c** колоночной хроматографией был выделен кетоспирт **15**, который, по-видимому, является результатом гидролиза целевого аминокспирта **29c** на сорбенте (силикагель). Аналогичное превращение мы наблюдали при выделении виниламинов **12c** и **13c**.

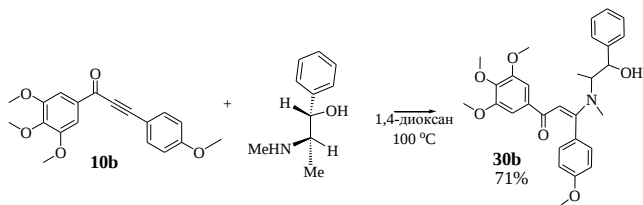


В продолжение изучения взаимодействия алкинилкетонс с полинуклеофилами в качестве реагента был выбран природный аминокспирт (+)-псевдоэфедрин ((1*S*,2*S*)-2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ол), молекула которого имеет разветвлённое строение.

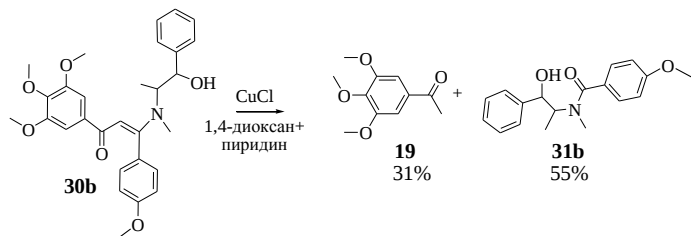
При его взаимодействии с кетоацетиленами **10a,c** наблюдалось образование неожиданных продуктов реакции – 1-(3,4,5-триметоксифенил)этанона **19** и соединения, структура которого отвечала *N*-(1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-4-арил-*N*-метилбензамидам **31a,c**. Время реакции составило 27 ч для субстрата **10a** и 12 ч для **10c**.



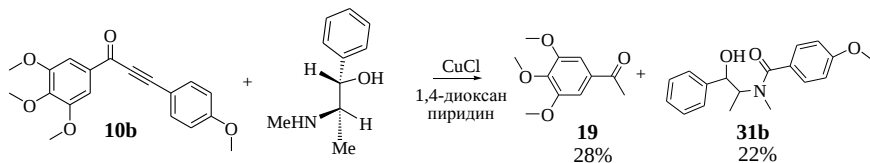
Однако кипячение алкинилкетона **10b**, имеющего в своей структуре донорную метокси-группу, с двукратным избытком аминок спирта в диоксане в течение 50 ч приводило к образованию продукта присоединения псевдоэфедрина по тройной связи **30b** с выходом 71%.



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, что, 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**.



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



Амиды **31a-c** были выделены как смесь оптических изомеров, причём соотношение мажорного продукта к минорному составляет ~ 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 C-H связей.

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 -аминovinилкетоны (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 под действием органического основания.

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).

**Основное содержание диссертации опубликовано
в работах:**

1. С.Ф. Василевский, М.П. Давыдова, Г.А. Толстиков. Гетероциклические аналоги комбретастатина А-4 // Химия гетероцикл. соединений, 2008, 10, 1545-1549.
2. М.П. Давыдова, С.Ф. Василевский, Г.А. Толстиков. Новое превращение α -ацетиленовых кетонов под действием этилендиамина // Изв. АН, Сер. Хим., 2011, 1, 180-181.
3. S. Roy, M.P. Davydova, R. Pal, K. Gilmore, G.A. Tolstikov, S.F. Vasilevsky, and 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, 76 (18), 7482–7490.
4. 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, 132-144.

**Основные результаты диссертации докладывались на
следующих конференциях:**

1. Давыдова М.П. Синтез аналогов комбретастатина А-4. Материалы Всероссийской научной молодёжной школы-конференции «Химия под знаком Сигма» 19-23 мая 2008, г. Омск, стр. 92-93.
2. Vasilevskiy S.F., Davydova M.P., Tolstikov G.A. Unexpected cleavage of acetylenic moiety in alpha-ketoacetylenes under influence of 1,2-diaminoethane: new route to 2-substituted imidazolines. Book of Abstracts of International Congress on Organic Chemistry dedicated to

the 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds, Kazan, September 18-23, 2011, p.46.

3. Василевский С.Ф., Давыдова М.П., Трофимов Б.А. Особенности каскадного распада поляризованной тройной связи в алкинилкетонах под действием полинуклеофилов. Тезисы докладов «Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013», 17-21 июня 2013, г. Санкт-Петербург, стр. 331.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ.л. Тираж 120 экз.

Отпечатано на ротапринте ФГБУН Новосибирского института органи-
ческой химии СО РАН им. Н. Н. Ворожцова.
630090, Новосибирск, 90, пр.акад. Лаврентьева, 9.