



Павел Руменов Янев

**Синтез на функционализирани β -кетоамиди и изследване на
приложението им като прекурсори за хетероциклени
съединения**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Област на висше образование – 4. Природни науки, математика и информатика;
Професионално направление – 4.2. Химически науки
Докторска програма: Органична химия

Научен ръководител: **доц. д-р Пламен Ангелов**

Научните изследвания в този дисертационен труд са финансово подпомогнати от Фонд „Научни изследвания“ към МОН (Договор ДН09/15 – 2016 г.) и ПУ „Паисий Хилендарски“ (Договор ФП17-ХФ013).

Дисертационният труд съдържа: 111 печатни страници, 96 схеми, 12 фигури, 10 таблици, 122 цитирани литературни източника.

Дисертационният труд е обсъден на катедрен съвет на катедра „Органична химия“, ПУ „Паисий Хилендарски“ с Протокол № 300/30.11.2018 г.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 22.02.2019 от 13:30 часа в зала „Компас“ на Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“.

Научно жури:

проф. д.н. Владимир Димитров

проф. д-р Милен Богданов

доц. д-р Георги Ставраков

доц. д-р Стела Статкова-Абегхе

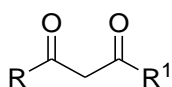
доц. д-р Пламен Ангелов

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

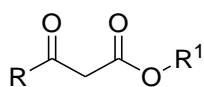
Alloc	Алилоксикарбонил
Ar	Арил
Bn	Бензил
Boc	Третичен бутилоксикарбонил
Cbz	Бензилоксикарбонил
CDI	1,1'-Карбонилдиимидазол
DCC	N,N'-Дициклохексилкарбодиимид
DIC	N,N'-Диизопропилкарбодиимид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DMSO-d6	Деутериран диметилсулфоксид
EDC	N-(3-диметиламинопропил)-N'-етилкарбодиимид
Et	Етил
e.r.	Енантимерно отношение
EWG	Електроноакцепторна група
GABA	Гама-аминобутанова киселина
Me	Метил
n-Bu	Бутил
PG	Защитна група
Ph	Фенил
Pht	Фталоил
^t Bu	Третичен бутил
TFA	2,2,2-трифлуорооцетна киселина
Troc	2,2,2-трихлороетилоксикарбонил

I. УВОД

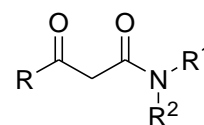
Добре известно е значението на 1,3-дикарбонилните съединения в органичния синтез. Както методите за синтез, така и широката употреба на β -дикетоните и β -кетоестерите са намерили отражение в множество научни статии и обзори. β -кетоамидите от друга страна получават значително по-малко внимание, въпреки че възможностите за тяхното приложение, особено в синтеза на *N*-хетероцикли, са от не по-малко значение. Тези възможности са значително повече, когато наред с характерния 1,3-дикарбонилен фрагмент β -кетоамидите притежават и допълнителни функционални групи в страничната верига R (Фигура 1). Ето защо си поставихме за цел да изследваме обсега на по-рано открит от нас подход за синтез на β -кетоамиди и да опитаме да го разширим с въвеждане на аминокиселинни остатъци в структурата на целевите β -кетоамиди.



β -дикетони



β -кетоестери



β -кетоамиди

Фигура 1. 1,3-дикарбонилни съединения ($R, R^1 =$ алкил, арил).

Познатите методи за синтез на β -кетоамиди могат да бъдат разделени на три основни групи, представени на Схема 1 със съответните ретросинтезни разчленявания. Откритият от нас подход е вариант на amidното енолатно ацилиране „1”, в който се използват β -енаминоамиди в ролята на синтетични еквиваленти на amidните енолатни синтони (Схема 1, **b**). Основната цел на настоящия дисертационен труд е разширяване на обсега на този подход, посредством приложение на азотно защитени

аминокиселини като еквиваленти на ациловия синтон (Схема 1, а). Такова едно разширение на метода би осигурило достъп до β -кетоамиди, функционализирани със защитена амино група в страничната верига. Кетоамиди от този тип са подходящи прекурсори за множество различни хетероциклени системи.

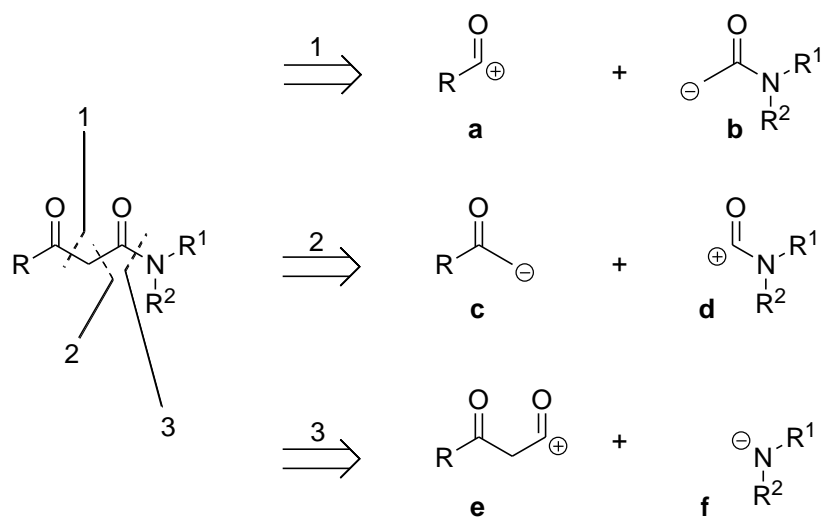


Схема 1. Ретросинтезно представяне на основните методи за получаване на β -кетоамиди:
 1) Ацилиране на amidни енолати;
 2) Енолатно карбамоилиране;
 3) Ацилиране на амини с β -кетокарбоксилни киселини или техни синтетични еквиваленти.

II. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

За постигане на поставената в уводната част цел, бе необходимо да решим следните основни задачи:

1. Получаване на изходни енаминоамиди.
2. Ацилиране на енаминоамидите с азотно защитени аминокиселини
3. Изследване на домино-фрагментирането на C-ацилираните енаминоамиди и съпътстващите го конкурентни процеси.

Решаването на тези основни задачи позволи да разширим изследванията с още две допълнителни задачи:

4. Получаване на енаминопроизводни на циклични β -кетоамиди от тетрамов тип.
5. Приложение на новополучените β -кетоамиди за синтез на хинолинови, пиролидинови и пиперидинови производни.

1. Синтез на изходни енаминоамиди

1.1. Получаване на монозащитени етилендиамини

Първоначално получихме *Boc*-монозащитен етилендиамин чрез взаимодействие на третичен бутил дикарбонат с голям излишък от етилендиамин, следвайки позната от литературата процедура (Схема 1). След това адаптирахме тази процедура и към три други защитни групи, които въведохме с помощта на съответните хлороформиати (Схема 2). Така бяха получени четири различни монозащитени производни **2a-d** с добиви в интервала 65 – 75%.

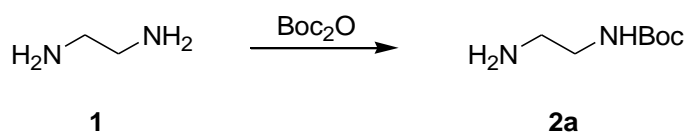


Схема 1. Монозащита на етилендиамин с третичен бутил дикарбонат.

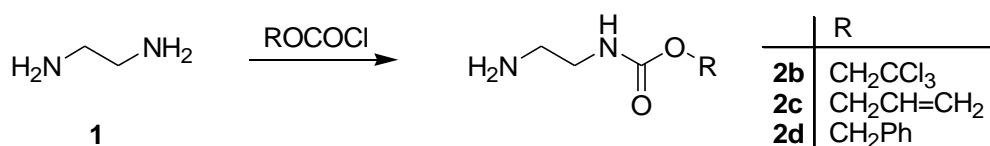


Схема 2. Монозащита на етилендиамин с алкилхлороформиати.

Проведени бяха и опити за монозащита на 1,2-диаминопропан, за да установим възможно ли е избирателно да бъде защитена само по-малко запречената аминок група на първа позиция. За съжаление такива условия не бяха намерени. В най-добрия случай бе получена смес от монозащитени изомери **4** и **5** в отношение 2:1.

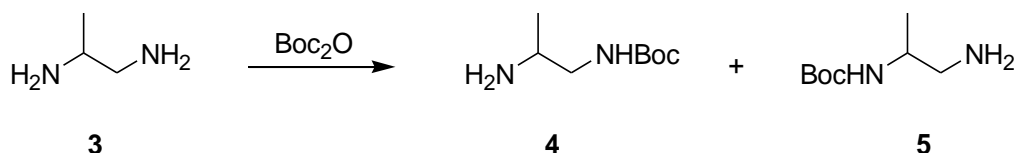


Схема 3. Получаване на смес от изомери при опити за монозащита на 1,2-диаминопропан.

Интерес за нас представляваше аминът **4**, тъй като той би осигурил пространствено запречен енаминен азот за следващите етапи на планирания синтез, а това от своя страна очаквахме да предотврати някои нежелани реакции на ацилиране при този азотен атом. Недостатъчната селективност при въвеждане на защитната група и трудностите при разделяне на двата изомера ни накараха да се откажем от този подход.

1.2. Кондензация на амини с ацетоацетамиди

В присъствие на Na₂SO₄ като обезводняващо средство, монозащитените етилендиамини лесно взаимодействаха с ацетоацетамиди **6**, взети в еквимоларно отношение. По този начин бяха получени съответните енаминоамиди **7a-e** с отлични добиви (Схема 4, Таблица 1). Аналогично бяха получени и енаминоамиди на етиламин и 2-фенилетиламин **7f-h** (R = H, Ph), които послужиха за съпоставка с

етилендиаминовите производни и като изходни съединения за енамини на 3-ацилтетрамови киселини.

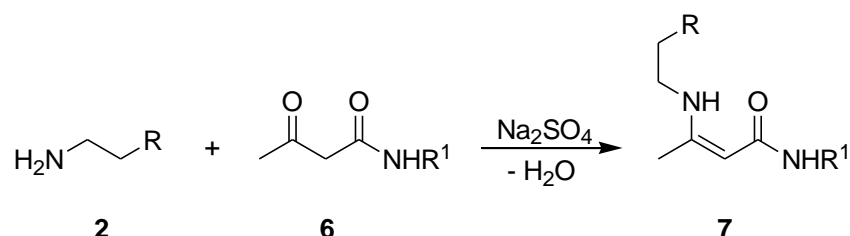


Схема 4. Получаване на изходни енаминоамиди **7**.

Реакциите бяха провеждани в разтворител дихлорометан, при стайна температура за едно денонощие или при кипене под обратен хладник за един час. В повечето случаи двете процедури дават еднакво добри резултати, но за примери **7a,b,h** е наложително да се използва тази с нагряване, поради ограничената разтворимост в дихлорометан съответно на изходния ацетоацетамид (**7a,h**) и на продукта на реакцията (**7b**). В случай **7f** приложима е само процедурата при стайна температура, поради летливостта на етиламина.

Таблица 1. Добиви на енаминоамиди **7**, получени съгласно Схема 4.

7	R	R ¹	Добив (%)
a	NHBoc	H	93
b	NHBoc	Ph	95
c	NHAlloc	Ph	92
d	NHCbz	Ph	93
e	NHTroc	Ph	94
f	H	Ph	90
g	Ph	Ph	91
h	Ph	H	92

2. Ацилиране на β -енаминоамиди с *N*-защитени аминокиселини

Важна задача в тези изследвания беше намирането на условия, осигуряващи висок добив от необходимите α -*C*-аминоацилирани производни на β -енаминоамидите **7**, без това да бъде съпътствано от рацемизация при работа с хирални α -аминокиселини. Първоначално вниманието ни бе насочено само към ацилиране на *Вос*-защитените енаминоамиди **7a** и **7b**, а след това някои неочаквани резултати ни накараха да разширим изследванията и върху останалите енаминоамиди **7c-h**.

За решаване на тази задача първо приготвихме набор от *N*-защитени α - и ω -аминокиселини **8**, следвайки утвърдени в литературата методи, като в качеството на защитни групи (PG) използвахме трихлороетилоксикарбонилна (*Troc*), бензилоксикарбонилна (*Cbz*), етоксикарбонилна и фталоилна (*Pht*) групи (Схема 5, Схема 6). При това работихме паралелно с рацемични и оптически чисти *L*-аминокиселини. Рацемичната серия от *N*-защитени аминокиселини бе необходима за да получим рацемични ацилирани продукти, така че да можем да потърсим условия за хроматографско разделяне на тези рацемати и след това при същите условия да оценим енантиомерната чистота на продуктите, получавани от серията оптически чисти аминокиселини (Фигури 1A, B).

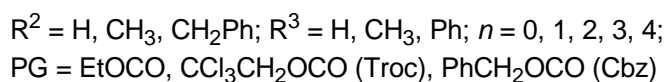
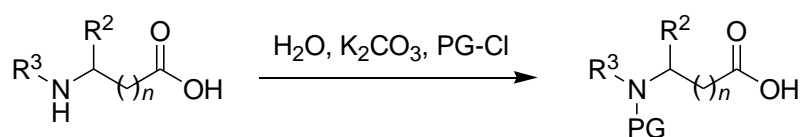


Схема 5. Въвеждане на карбаматни защиты с помощта на съответните хлороформиати.

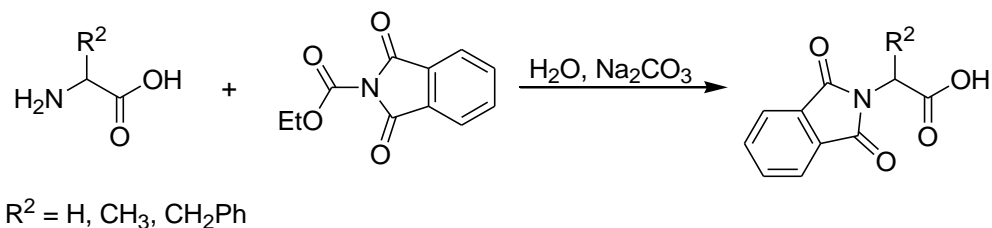
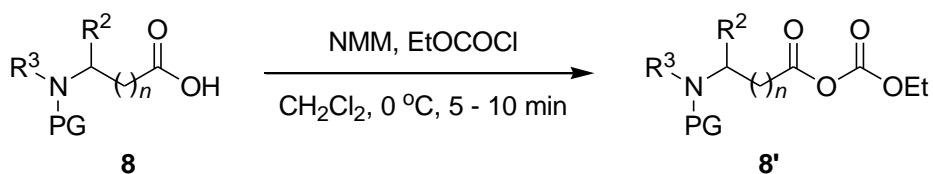


Схема 6. Въвеждане на фталоилна защита с помощта на *N*-етоксикарбонилфталимид.

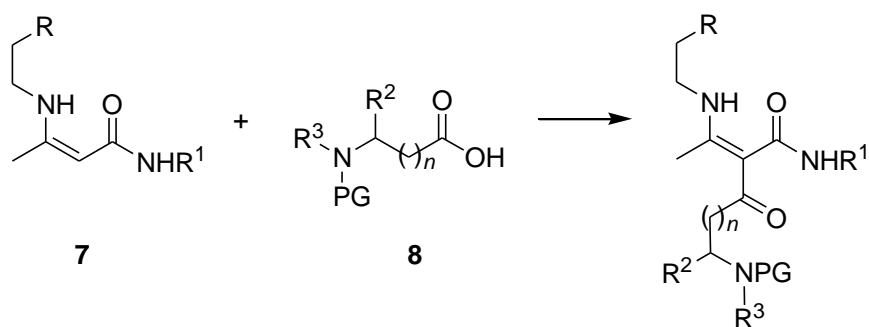
Като следваща стъпка бяха изпробвани множество реагенти за активиране на карбоксилната група в защитените аминокиселини **8** – карбодиимиди (DCC, DIC); алкилхлороформиати (етил, изопропил, изобутил); пивалоилхлорид; карбонилдиимидазол (CDI) и пропилфосфонов анхидрид (ТЗР). В резултат на тези опити, като оптимални активиращи реагенти се откриха алкилхлороформиатите – получаваните с тяхна помощ смесени анхидрид-естери на въглеродната киселина **8'** (Схема 7) ацилират β -енаминоамидите **7** с високи добиви (Схема 8, Таблицы 2 – 4) и осигуряват отлична енантиомерна чистота на ацилираните продукти (e.r. \geq 99:1, определено с помощта на BETX с хирална неподвижна фаза). Съпоставими резултати бяха постигнати и с пропилфосфоновия анхидрид, но поради значително по-високата му цена се спряхме на етилхлороформиата като активиращ реагент. В два от случаите (*N*-фталоилаланин и *N*-фталоилфенилаланин) защитените аминокиселини бяха превърнати в съответните киселинни хлориди, но това доведе до значителна рацемизация при последващите реакции на ацилиране и до голяма степен обезсмисли постигнатото повишение на добивите (**9m, n**; Таблица 2).



$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{Ph}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Ph}; n = 0, 1, 2, 3, 4;$
 $\text{PG} = \text{EtOCO}, \text{Troc}, \text{Cbz}, \text{Pht}$

Схема 7. Активиране на *N*-защитени аминокиселини **8** чрез взаимодействие с етилхлороформиат в присъствие на база *N*-метилморфолин (NMM).

За по-голяма яснота и за улесняване на изложението, получените α -С-аминоацилирани производни са разделени на три структурни подтипа (**9**, **10**, и **11**; Схема 8) и техните добиви са представени в отделни таблици (Таблица 2 – 4).



9 (R = NHBoc; n = 0; R¹ = Ph)

10 (R = NHBoc; R² = R³ = H; n = 1, 2, 3, 4)

11 (R = H, Ph; R³ = H)

Схема 8. Ацилиране на енаминоамиди **7** с N-защитени аминокиселини **8**. Реагенти и условия: **8** (1 equiv.), NMM (1 equiv.), EtOCOCl (1 equiv.), CH₂Cl₂ (5 mL/mmol), 0 °C, 5 – 10 min. След това **7** (1 equiv.) и DMAP (0.2 equiv.) в CH₂Cl₂ (15 mL/mmol), 0 °C to r.t., 1h.

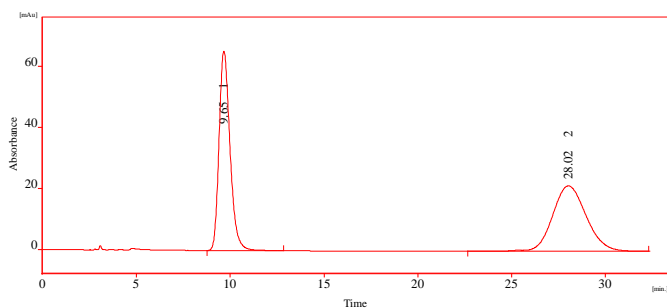
Таблица 2. Добиви на α-C-ацилирани β-енаминоамиди **9** (R = NHBoc, R¹ = Ph, n = 0), получени от α-аминокиселини съгласно Схема 8.

9	R ²	R ³	PG	Добив (%)
a	H	H	COOEt	88
b	H	H	Troc	75
c	CH ₃	H	COOEt	86
d	CH ₃	H	Troc	65
e	CH ₂ Ph	H	COOEt	85
f	CH ₂ Ph	H	Troc	60
g	H	CH ₃	COOEt	80
h	H	CH ₃	Troc	80
i	H	Ph	COOEt	70
j	H	COC ₆ H ₄ CO		94
k	CH ₃	COC ₆ H ₄ CO		45 (77) ^a
l	CH ₂ Ph	COC ₆ H ₄ CO		18 (60) ^a

^a Добиви получени със съответните киселинни хлориди като ацилиращи агенти.

Таблица 3. Добиви на α -С-ацилирани β -енаминоамиди **10** ($R = NH\text{Вос}$, $R^2 = R^3 = H$), получени от ω -аминокиселини съгласно Схема 8.

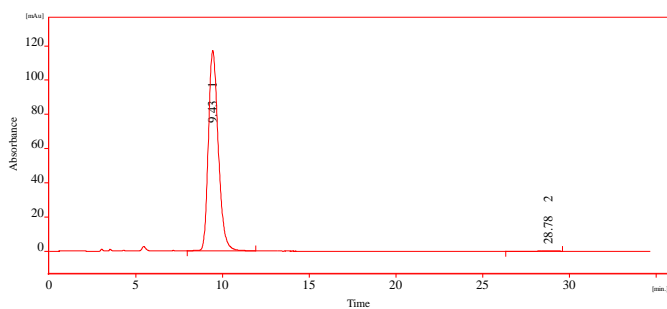
10	R^1	n	PG	Добив (%)
a	Ph	1	COOEt	90
b	Ph	2	COOEt	75
c	Ph	2	Cbz	88
d	Ph	3	Cbz	85
e	Ph	4	Cbz	75
f	Ph	2	Troc	57
g	Ph	3	Troc	77
h	Ph	4	Troc	65
i	H	1	Cbz	95
j	H	2	Cbz	82
k	H	3	Cbz	70
l	H	4	Cbz	73



RT [min]	Area [%]
9.65	49.9
28.02	50.1

250 mm Lux Amylose-1
Hexane:Isopropanol 4:1
1 ml/min, 244 nm.

Фигура 1А. HPLC хроматограма на рацемичен продукт **DL-9e**



RT [min]	Area [%]
9.43	99.7
28.78	0.3

250 mm Lux Amylose-1
Hexane:Isopropanol 4:1
1 ml/min, 244 nm.

Фигура 1В. HPLC хроматограма на оптически чист продукт **L-9e**

Таблица 4. Добиви на α -С-ацилирани β -енаминоамиди **11** ($R^3 = H$), получени съгласно Схема 8.

11	R	R ¹	R ²	PG	<i>n</i>	Добив (%)
a	H	Ph	H	COOEt	0	91
b	H	Ph	H	Troc	0	73
c	Ph	Ph	H	COOEt	0	92
d	H	Ph	CH ₃	COOEt	0	73
e	H	Ph	CH ₃	Troc	0	83
f	Ph	Ph	CH ₃	COOEt	0	86
g	Ph	Ph	CH ₃	Troc	0	68
h	H	Ph	CH ₂ Ph	COOEt	0	69
i	H	Ph	CH ₂ Ph	Troc	0	77
j	Ph	Ph	CH ₂ Ph	COOEt	0	70
k	Ph	H	H	COOEt	0	82
l	Ph	H	H	Troc	1	50
m	H	Ph	H	Troc	1	79
n	H	Ph	H	COOEt	1	85
o	Ph	Ph	H	COOEt	1	86
p	Ph	H	H	COOEt	1	55
q	Ph	Ph	H	Troc	1	83

Смесените анхидриди **8'** бяха получавани непосредствено преди употреба, без да бъдат изолирани. За целта, към охладен в ледена баня разтвор на съответната *N*-защитена аминокиселина **8** в дихлорометан бе добавяно еквимоларно количество *N*-метилморфолин, последвано от еквимоларно количество етилхороформиат. В същия реакционен съд, 5 – 10 минути по-късно, към така получените смесени анхидриди бе добавян разтвор на енаминоамид **7** (1 екв) и каталитично количество DMAP (0.2 екв), след което ледената баня бе отстранявана и разбъркването продължавано при стайна

температура (15 – 25 °C). При затопляне на реакционните смеси се наблюдава отделяне на въглероден диоксид в резултат от протичане на взаимодействието съгласно предполагаемия каталитичен цикъл, илюстриран на Схема 9. Етоксидният йон, получен при декарбоксилирането на етилкарбонатния йон, възстановява трансацилиращия катализатор DMAP и позволява по-нататъшното протичане на процеса. В същото време, обаче, този йон (както и етиловият алкохол, получен от него) се явява конкурентен нуклеофил, който може да взаимодейства със смесения анхидрид **8'**. Поради тази причина, като минорни странични продукти в тези реакции се получават и етилови естери на съответните аминокарбоксилни киселини.

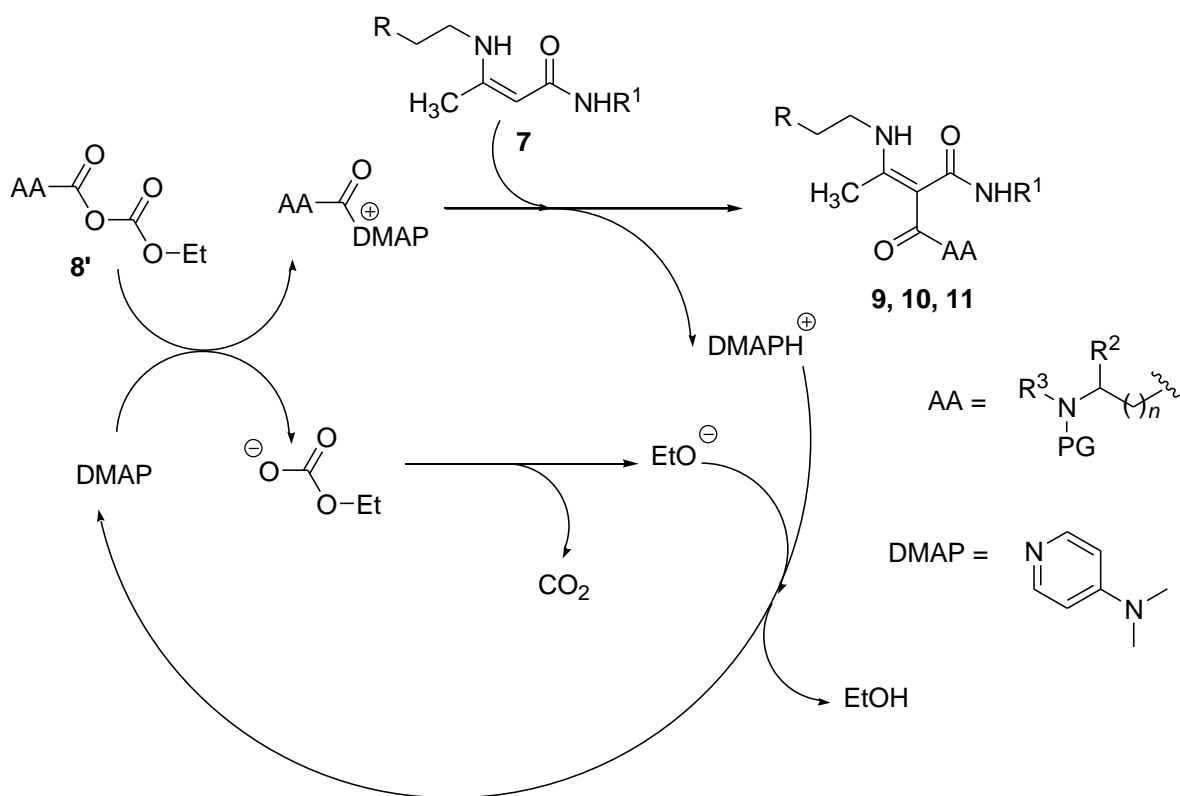


Схема 9. Предполагам каталитичен цикъл при ацилиране на β -енаминоамиди **7** със смесени анхидриди **8'** в присъствие на DMAP.

Предполагаме, че друг конкурентен процес е ацилирането по азотен атом (Схема 10), за което съдим косвено по амидите **13**, които бяха доказани като странични продукти в някои случаи. Докато наличието на изходни ацетоацетамиди **6** след

разработване на реакционната смес може да се дължи и на хидролиза на непрореагирал изходен енаминоамид **7**, то amidите **13** могат да бъдат резултат само от хидролиза на съответните *N*-ацилирани енаминоамиди **12**. Съединения **12** изглежда са твърде неустойчиви и не бяха изолирани в нито един от изследваните примери.

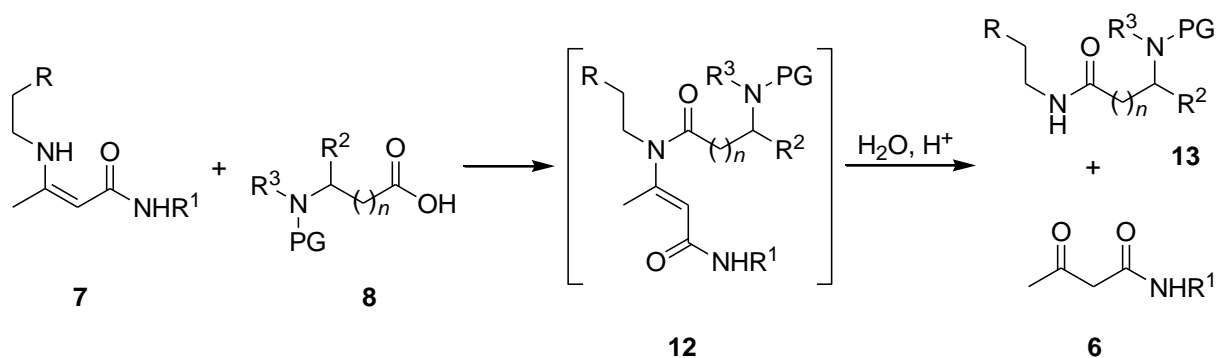


Схема 10. Конкуrentно ацилиране по *N*-атом и хидролиза на получените продукти при разработване на реакционната смес.

Така описаните конкурентни процеси са застъпени в малка степен, а в някои от изследваните примери и практически отсъстват, което позволява целевите α -*C*-ацилирани производни **9** – **11** да бъдат получени с добри добиви, както е отразено в таблици 2 – 4. При по-нискодобивните реакции използването на 10 мол% излишък от смесения анхидрид повишава добивите с 5 – 6%.

В ESI-MS целевите продукти **9** – **11** дават сигнали за молекулен йон при теоретично изчислените за моноацилирано производно m/z стойности. За мястото на ацилиране съдим по протонните ЯМР спектри на получените вещества. Сравнение на тези спектри със спектрите на изходните съединения показва, че сигналът за енаминната *NH* група се запазва в продуктите на реакцията, макар и отместен в по-слабо поле, докато характерния сигнал за винилов протон при изходните съединения липсва в спектрите на продуктите.

3. Домино фрагментиране на аминокцилирани енаминоамиди до β -кетоамиди

Продължихме работа с получените съгласно предходната точка α -аминоацилни производни **9** и ω -аминоацилни производни **10**. Първоначално опитахме да осъществим домино-фрагментиране на тези съединения до кетоамиди, следвайки по-рано разработена от нас процедура за получаване на нефункционализирани β -кетоамиди, а именно – снемане на *Boc* защитата в чиста трифлуорооцетна киселина за 40 минути при стайна температура, последвано от буферирание на реакционната смес с воден разтвор на натриев ацетат и екстракция с дихлорометан. Тук обаче тази процедура не даде задоволителен резултат. Заедно с това установихме и съществени разлики в поведението на α -аминоацилните производни **9** и ω -аминоацилните производни **10** при така описаните условия.

3.1. Получаване на *N*-защитени γ -амино- β -кетоамиди чрез домино-фрагментиране на α -аминоацилни производни (**9**)

Измежду изследваните α -аминоацилни производни **9**, само тези с третично заместен азот в аминокиселинния остатък (**9g-l**, $R^3 \neq H$) дадоха добри добиви от очакваните β -кетоамиди **14g-l** при гореописаните условия на домино-фрагментиране. Във всички останали случаи (**9a-f**, $R^3 = H$) целевите кетоамиди **14a-f** бяха съпътствани от странични продукти на конкурентна циклизация **15a-f**. След поредица опити установихме, че съотношението на двата типа продукти **14** и **15** се повлиява най-силно от времето на престой на изходните съединения **9a-f** в кисела среда. Така например, при достатъчно дълъг престой в TFA (1 до 6 часа) кетоамиди **14** въобще не се получават, а като единствен продукт биват изолирани пиролиноните **15**. Обратно – при кратък престой от 5 минути в същата киселина, който е достатъчен за пълно снемане на *Boc* защитата в **9**, относителният дял на β -кетоамидите **14** става по-голям от този на пиролиноните **15**, което позволява те да бъдат изолирани с приемливи добиви (Таблица 5).

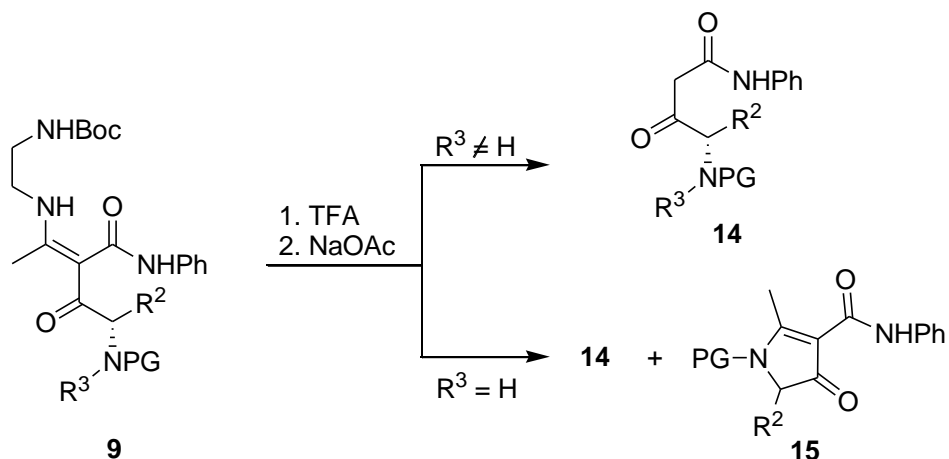


Схема 11. Домино-фрагментиране на съединения **9** до γ -амино- β -кетоамиди **14**, и конкурентна циклизация до пиролоинони **15**. Реагенти и условия: (1) TFA, 10 mL/g, r.t., 5 min; (2) 10 mL 3 mol/L NaOAc за всеки mL TFA, 1 – 6 h, r.t.

Таблица 5. Добиви на *N*-защитени γ -амино- β -кетоамиди **14**, получени от α -аминоацилни производни **9** ($R = \text{NHBOc}$, $R^1 = \text{Ph}$, $n = 0$) съгласно Схема 11.

14	R^2	R^3	PG	Добив (%)
a	H	H	COOEt	57
b	H	H	Troc	52
c	CH ₃	H	COOEt	45
d	CH ₃	H	Troc	62
e	CH ₂ Ph	H	COOEt	70
f	CH ₂ Ph	H	Troc	54
g	H	CH ₃	COOEt	95
h	H	CH ₃	Troc	90
i	H	Ph	COOEt	85
j	H	COC ₆ H ₄ CO		90
k	CH ₃	COC ₆ H ₄ CO		87
l	CH ₂ Ph	COC ₆ H ₄ CO		85

Тези наблюдения показват, че киселата среда, необходима за снемане на *Вос* защитата, дава преимущество на нежеланата циклизация (Схема 12), а аза-Михаел/ретро-Маних последователността започва едва след буфериране на реакционната смес с натриев ацетат (Схема 13). При условията на снемане на *Вос* защитата в **9**, разкриващата се amino група в етилендиаминовата част на молекулата търпи протониране и полученият при това интермедиат **16** по всяка вероятност е преимуществено под формата на имино-тавтомер, стабилизирани от вътрешномолекулна водородна връзка. В такъв един тавтомер е възможно протичането на изгоден *5-exo-trig* процес, който в крайна сметка води до цикличните продукти **15**.

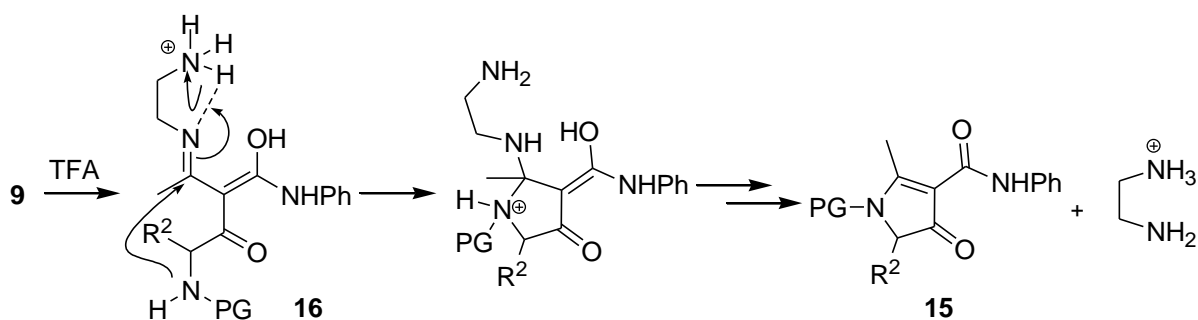


Схема 12. Предполагам механизъм на конкурентната циклизация до пиринони **15** при условията на снемане на *Вос* защитата в съединения **9**.

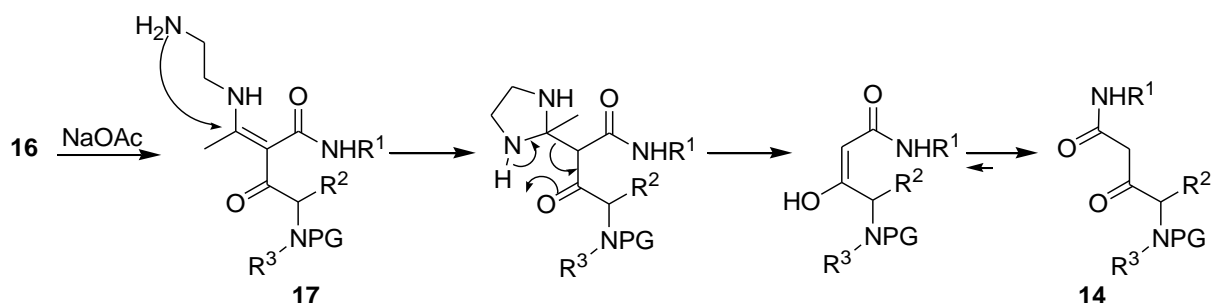


Схема 13. Предполагам механизъм за получаването на целевите β -кетоамиди **14**.

Така изложената хипотеза намира подкрепа в поведението на близките структурни аналози **11**, в които отсъства спомагателна amino група. При идентични условия (TFA, 20 °C) съединения **11** не търпят циклизация дори и след 12 часа. Реакция протича едва при нагряване в TFA, но циклизацията тук има коренно различна селективност и води енаминотетрамови производни **24** вместо до пиролин-4-они **15** (Схема 14). Обсегът на тази реакция е представен по-подробно в раздел III.4 (стр. 64).

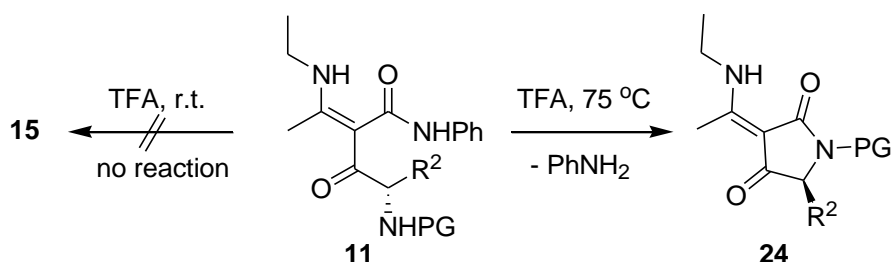
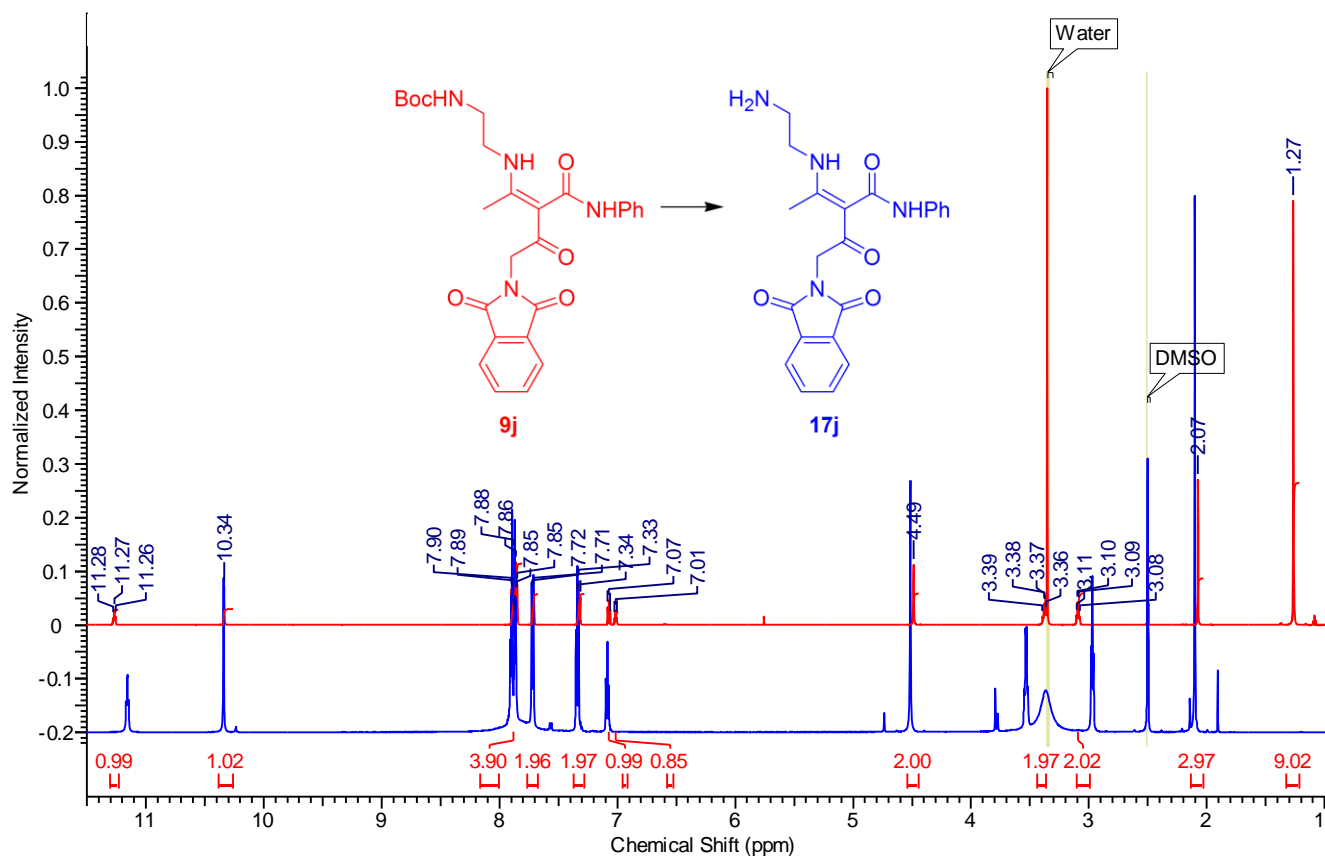
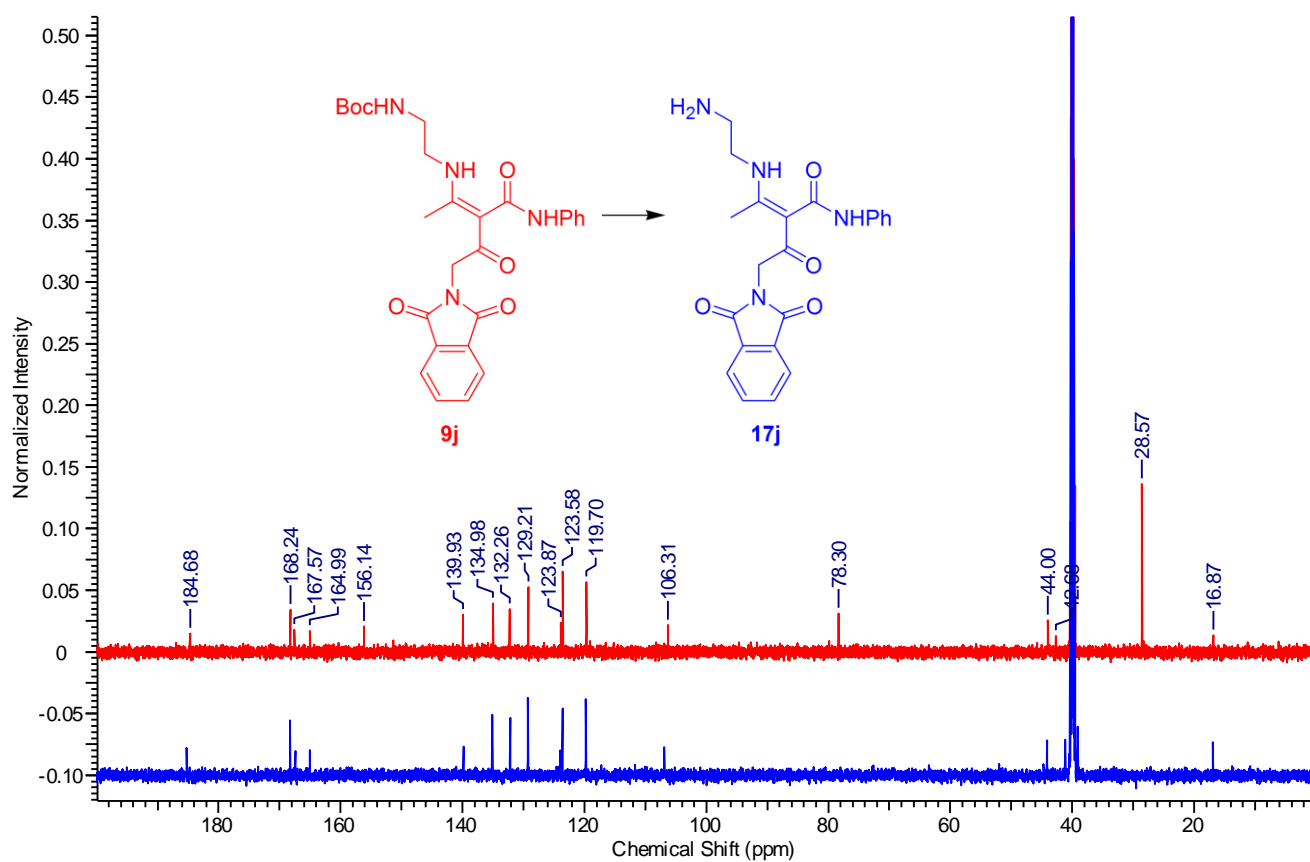


Схема 14. Сравнителни експерименти с аналози **11**, в чиято структура липсва спомагателна amino група.

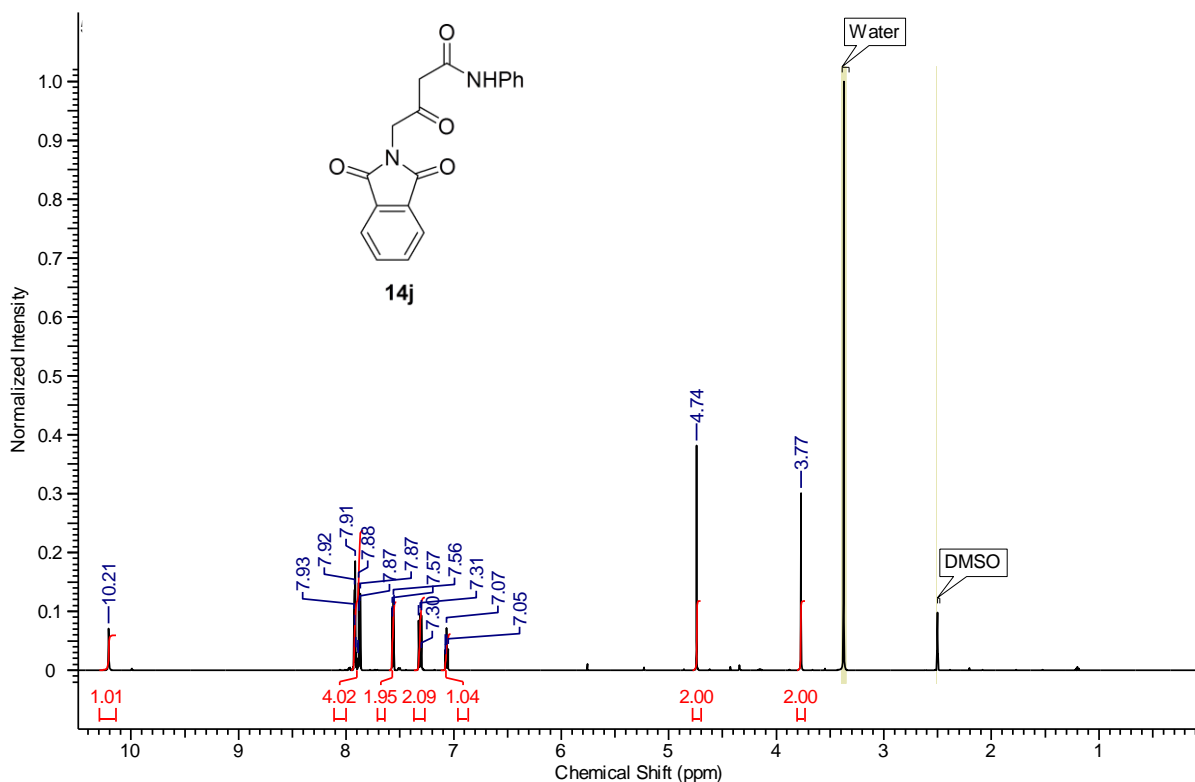
Не бяха правени опити за изолиране на междинните съединения със свободна amino група **17**. Инцидентно изключение бе фталоилглициновото производно **17j**, което е слабо разтворимо както във вода, така и в дихлорометан. Тази му особеност затрудни екстракцията и ни накара да филтруваме хетерогенната смес, получена след прибавянето на воден разтвор на натриев ацетат, допускайки че при това сме изолирали съответния кетоамид **14j**. В действителност обаче се оказа, че изолирано е било междинното съединение **17j**, което стана ясно при съпоставка на ЯМР спектрите на **9j** и **17j** (Фигури 2A, 2B). Лесно се забелязва, че липсват само сигналите за *Вос* групата (1.27 мч в протонния спектър; 28.6, 78.3 и 156.1 мч във въглеродния), при малка или никаква промяна в останалите сигнали. По-късно установихме, че за превръщането на **17j** в **14j** е необходимо интензивно разбъркване на хетерогенната смес в продължение на 6 часа, при което получаващият се кетоамид **14j** (Фигура 3) постепенно бива екстрахиран в дихлорометановата фаза.



Фигура 2А. Съпоставка на ^1H -ЯМР спектри на **9j** и **17j**.



Фигура 2В. Съпоставка на ^{13}C -ЯМР спектри на **9j** и **17j**.



Фигура 3. ¹H-ЯМР спектър на кетоамид **14j** в DMSO-d₆.

За разлика от ацилирането на изходните енаминоамиди **7** до α -аминоацилни производни **9**, което протича с отлично запазване на конфигурацията на изходните аминокиселини, превръщането на съединения **9** в кетоамиди **14** бе съпроводено със значителна рацемизация. Когато снемането на *Woc* защитата в **9** бе осъществявано за 5 минути в чиста TFA, рацемизацията бе почти пълна (e.r. 60:40). По-добри резултати бяха постигнати при работа с CH₂Cl₂:TFA 4:1, като тук бяха необходими 15 минути за пълно снемане на защитата и бяха постигнати енантиомерни отношения в интервала 87:13–80:20, без съществена промяна на добивите показани в Таблица 4. При по-голямо разреждане на киселината се увеличава и времето за снемане на защитата, което от своя страна дава преимущество на конкурентната циклизация до пиролинони **15** и понижава добивите от целевите кетоамиди **14**. Единственият хирален субстрат сред изследваните примери, в който третичното заместване на аминокиселинния азотен атом предотвратява конкурентна циклизация е **9k**, и само в този случай успяхме да комбинираме висок добив от кетоамида (**14k**, 87%) с добра енантиомерна чистота (e.r. 95:5), като снемехме *Woc* защитата на **9k** за 30 минути в 10:1 CH₂Cl₂:TFA. В случай **9l**,

поради ниските добиви на оптически чист ацилиран продукт, домино-фрагментиране бе проведено само с рацемичен субстрат.

Предвид това, че аналозите **11** (Схема 14) са конфигурационно устойчиви в кисела среда (вж. раздел III.4, стр. 66), смятаме че рацемизацията е подпомогната от разкриващата се при снемането на *Вос* защитата в **9** амино група и най-вероятно протича в по-горе предложения имино-интермедиат **16** посредством енолизация при центъра на хиралност (Схема 15).

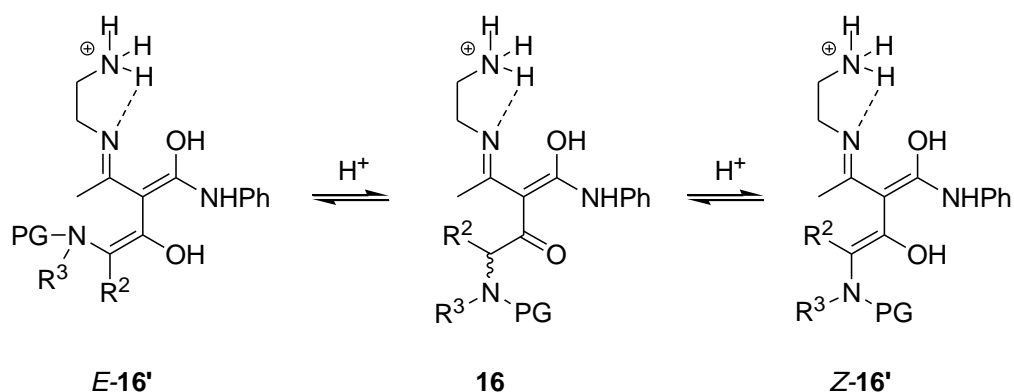


Схема 15. Енолизация при центъра на хиралност в предполагаемия имино-интермедиат **16**.

Получаваните като странични продукти пиролинони **15** бяха напълно рацемични, независимо от вариациите в условията за снемане на *Вос* защитата. При тези съединения рацемизация може да протече и след формиране на петчленния цикъл, съгласно Схема 16, като при това енолната им форма **15'** би имала ароматен характер. Такава форма обаче не бе регистрирана в ЯМР спектрите на **15** (Фигура 4), което показва, че въпреки формално изпълненото условие за ароматност тя е енергетично по-малко изгодна, и ако присъства, то е в много ниска равновесна концентрация.

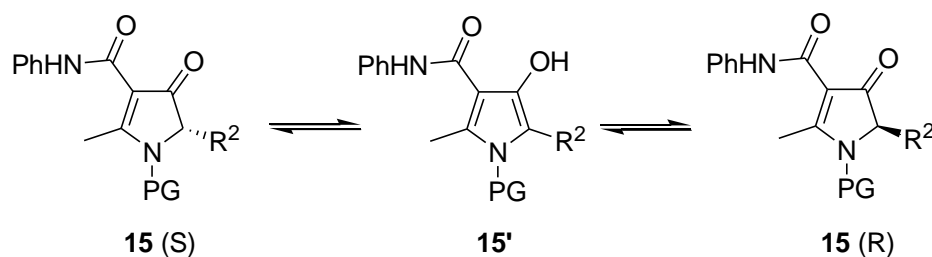
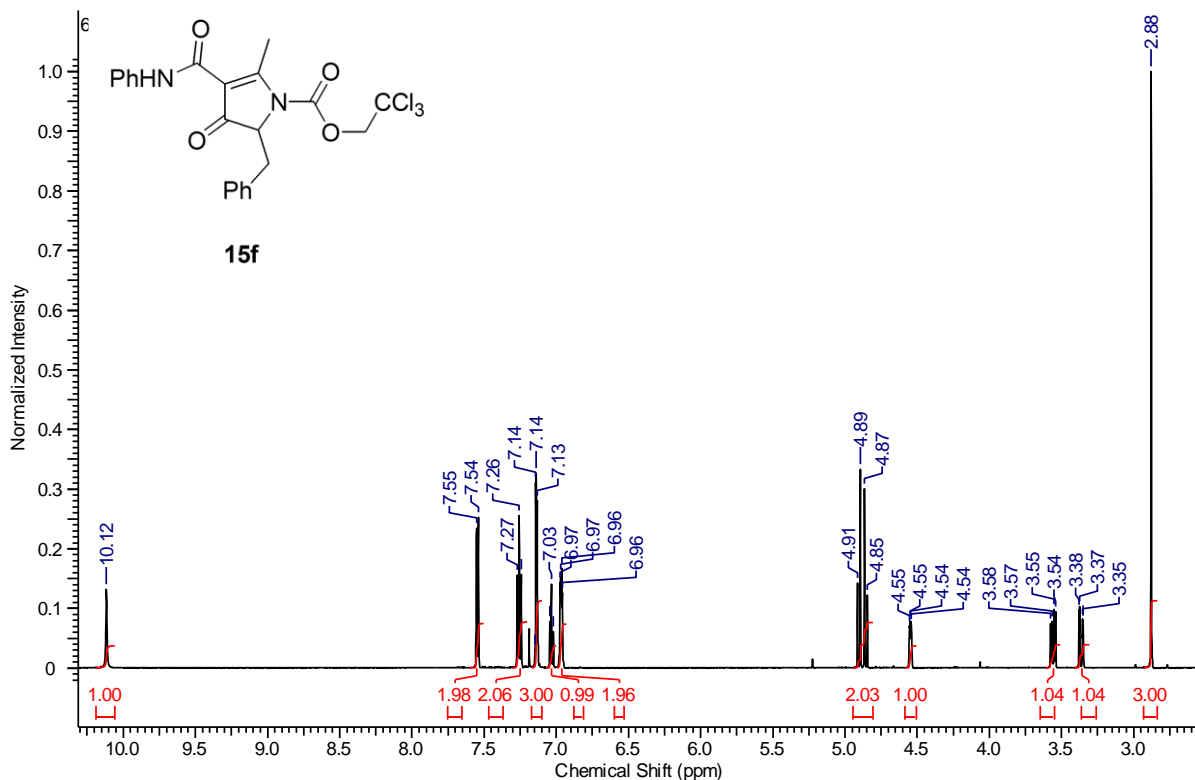


Схема 16. Възможна енолизация и рацемизация при пиролинони **15**.



Фигура 4. ^1H -ЯМР на съединение **15f** в CDCl_3 . Енолна форма практически отсъства.

Описаните дотук проблеми показват едно съществено ограничение на разработвания метод и го правят приложим за получаване предимно на производни с третично заместен азот в аминокиселинния остатък. Допуснахме, че това ограничение може да бъде преодоляно като заменим *Boc* защитата в етилендиаминовия фрагмент с такава, чието снемане не изисква силно кисела среда. За целта изпробвахме три други защитни групи (*Alloc*, *Cbz*, *Troc*), като приготвихме съответните енаминоамиди **7c-e** и ги ацилирахме с изовалерил хлорид (Схема 17). Така получените моделни съединения **18** подложихме на стандартни, познати от литературата, процедури за снемане на съответните защитни групи, но за съжаление това не доведе до успех. Снемането на *Cbz* и *Troc* защитите бе съпроводено със странични реакции, водещи до смеси от продукти, а *Alloc* защитеното съединение **18c** въобще не реагира при стандартните условия за снемане на защитата с каталитични количества от $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

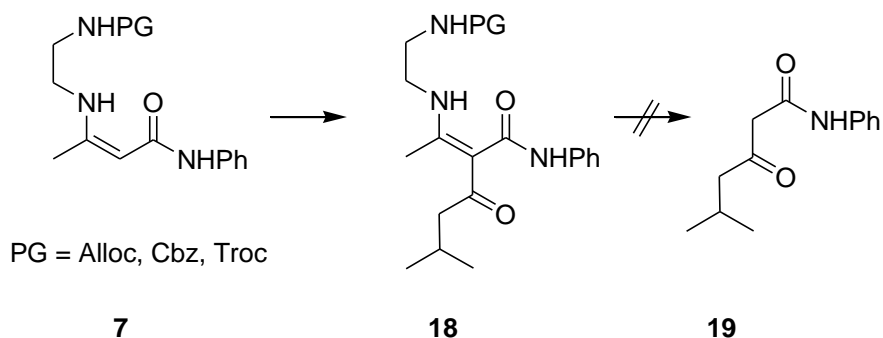


Схема 17. Неуспешни опити с вариране на защитната група в етилендиаминовия фрагмент.

3.2. Получаване на *N*-защитени ω -амино- β -кетоамиди чрез домино-фрагментиране на ω -аминоацилни производни (**10**)

Домино-фрагментирането на ω -аминоацилните производни **10** (Схема 18) не бе съпроводено от конкурентна циклизация от типа на описаната при α -аминоацилните им аналози **9**. Отдаваме това на по-голямото разстояние между аминокиселинния азот и иминиевия електрофилен център, възникващ при снемане на *Boc* защитата, а оттук и на невъзможността за кинетично изгоден *5-exo-trig* процес, илюстриран в Схема 12. При снемане на *Boc* защитата в съединения **10** за 5 минути в чиста TFA, последвано от буферизиране с воден разтвор на натриев ацетат и екстракция с дихлорометан, бяха получени съответните *N*-защитени ω -амино- β -кетоамиди **20** с добиви дадени в Таблица 6. Различна, макар и отново *5-exo-trig*, конкурентна реакция бе наблюдавана само при GABA-производните **10b,c,f,j** ($n = 2$, Схема 19), но конкурентният процес тук бе значително по-бавен и беше успешно избегнат чрез ограничаване на времето за снемане на *Boc* защитата до 5 минути.

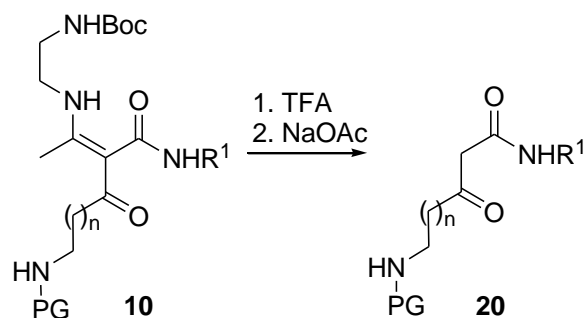


Схема 18. Домино-фрагментиране на съединения **10** до γ -амино- β -кетоамиди **20**.

Таблица 6. Добиви на *N*-защитени ω -амино- β -кетоамиди **20**, получени от ω -аминоацилни производни **10** ($R = NH\text{Boc}$, $R^1 = Ph$, $n = 0$) съгласно Схема 18.

20	R^1	n	PG	Добив (%)
a	Ph	1	COOEt	95
b	Ph	2	COOEt	93
c	Ph	2	Cbz	74
d	Ph	3	Cbz	71
e	Ph	4	Cbz	68
f	Ph	2	Troc	90
g	Ph	3	Troc	60
h	Ph	4	Troc	73
i	H	1	Cbz	60
j	H	2	Cbz	58
k	H	3	Cbz	60
l	H	4	Cbz	55

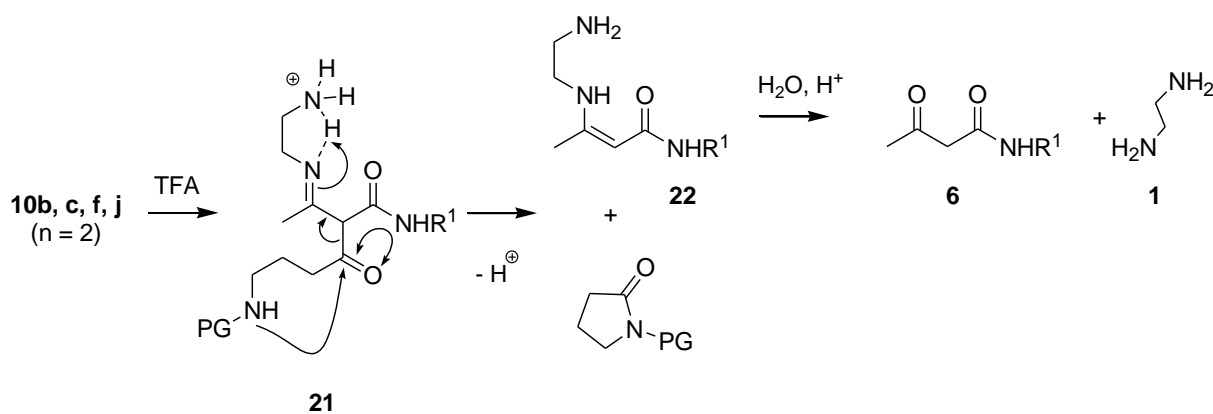


Схема 19. Конкурентна циклизация при GABA-производни (**10**, $n = 2$), водеща до изходни ацетоацетамиди **6**.

ЯМР спектрите на всички новополучени β -кетоамиди **14** и **20** в $CDCl_3$ показваха сигнали както за кето-, така и за енолен тавтомер, като относителният дял на енолната

форма варира в интервала 1 – 10% за различните кетоамиди. В допълнение на това, при GABA-производните **20b,c,f,j** бе наблюдавана пръстенно-верижна тавтомерия с 25 – 45% дял на пръстенния тавтомер. Сравнение на площите на изолирани сигнали в протонните ЯМР спектри на **20b,c,f,j** позволява да дадем приблизителна оценка за съотношението двата тавтомера, но припокриването и уширяването на други сигнали силно затруднява пълното отнасяне спектрите. Поради тази причина съединения **20b,c,f,j** бяха дериватизирани до съответните β -хидроксиамиди **23** чрез редукция на кетонната карбонилната група с NaBH_4 в метанол. Така бе блокирана възможността за формиране на пръстенни тавтомери и получените β -хидроксиамиди **23** дадоха удовлетворителни ЯМР спектри, косвено потвърждаващи структурите на съответните кетоамиди **20**.

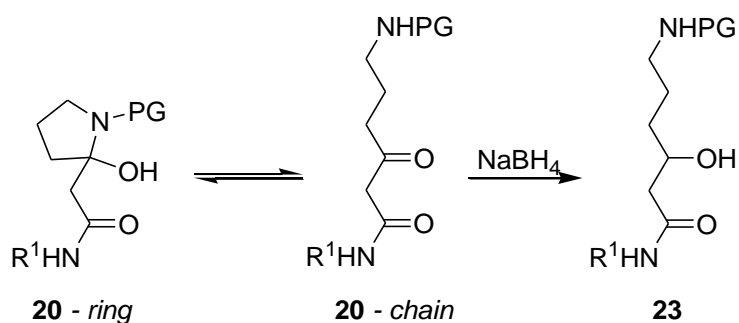


Схема 20. Пръстенно-верижна тавтомерия при кетоамиди **20b,c,f,j** ($n=2$) и редукция до хидроксиамиди **23**.

Така описаните резултати показват, че последователност от аминокцилиране/домино-фрагментиране успешно може да превърне β -енаминоамиди, получени от етилендиамин и търговско достъпни ацетоацетамиди, в β -кетоамиди, функционализирани със защитена аминок група в страничната верига. Обсегът на метода е по-широк при работа с ω -аминокиселини, докато при α -аминокиселините е необходимо аминок групата да бъде третично заместена, за да се избегнат конкурентни реакции.

4. Синтез на енаминотетрамови производни

Енаминоамидите **7f-h**, които не са етилендиаминови производни, бяха включени в настоящия труд първоначално само със сравнителна цел, за съпоставка на реакционната способност. По-късно, за да проучим обсега на една неочаквана реакция, разширихме изследванията върху тези съединения. Както бе описано в раздел III.2 (стр. 46), аминокацилирането на енаминоамидите **7f-h** до съответните аминокацилни производни **11** (Схема 8, Таблица 4) бе осъществено с много добри добиви и отлично запазване на конфигурацията на използваните аминокиселини, точно както и при техните етилендиаминови аналози **7a,b**. Получените аминокацилни производни **11** обаче показаха съществено различни свойства от своите етилендиаминови аналози **9** и **10**. В раздел III.3 бе споменато, че при стайна температура в TFA тези съединения не реагират, за разлика от съединения **9**, които циклизират до пиридинони **15** (Схема 12, $R^3 = H$). Циклизацията на **11** протича едва при нагряване в TFA, но с различна селективност. В примери **11a-j** ($R^1 = Ph$) циклизацията води до енаминотетрамови производни **24a-j**, които изолирахме с високи добиви и много добра енантиомерна чистота (Схема 21, Таблица 7). Реакциите проведохме за един час при кипене в TFA, последвано от разреждане с вода и екстракция на продуктите **24a-j** в дихлорометан. Полученият като съпътстващ продукт анилин изолирахме и доказахме след алкализиране на водния слой и екстракция.

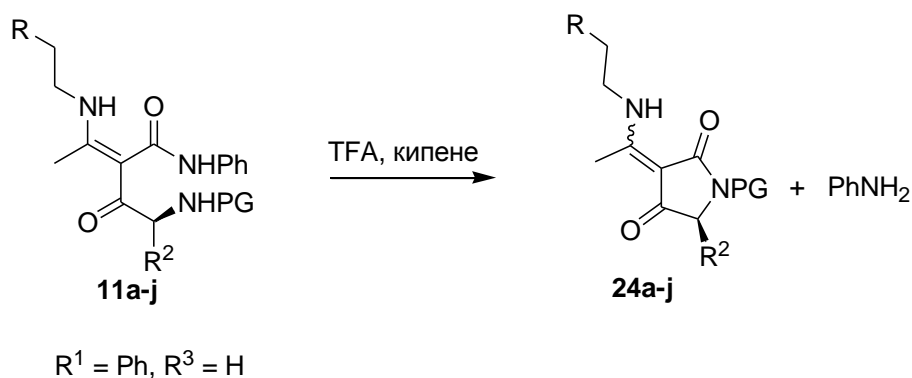


Схема 21. Получаване на енаминотетрамови производни **24** от съединения **11a-j**.

Таблица 7. Добиви на енаминотетрамови производни **24**, получени съгласно Схема 21.

24	R	R ²	PG	e.r.	Добив (%)
a	H	H	COOEt	-	93
b	H	H	Troc	-	90
c	Ph	H	COOEt	-	78
d	H	CH ₃	COOEt	95 : 5	82
e	H	CH ₃	Troc	98 : 2	88
f	Ph	CH ₃	COOEt	97 : 3	87
g	Ph	CH ₃	Troc	97 : 3	89
h	H	CH ₂ Ph	COOEt	96 : 4	95
i	H	CH ₂ Ph	Troc	97 : 3	95
j	Ph	CH ₂ Ph	COOEt	96 : 4	90

Опитахме да осъществим същия синтез с по-добра атомна икономия, като използваме по-простия аналог **11k** (R¹ = H), при който затварянето на тетрамов пръстен би било съпроводено с отделяне на амоняк, вместо анилин. Тази промяна на заместителя R¹ обаче доведе до загуба на селективност и бе получена смес от две циклични съединения – енаминотетрамово производно **24c** и пиролинон **25** (Схема 22).

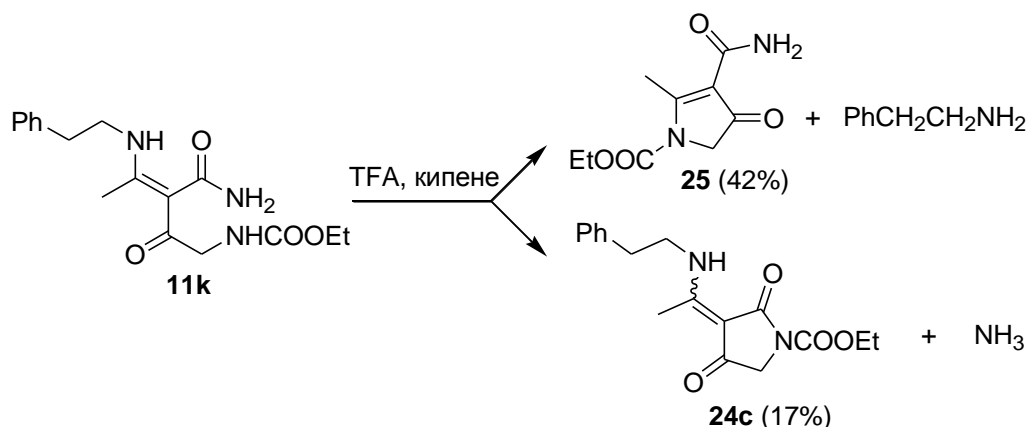


Схема 22. Конкурентни циклизации при съединение **11k** (R¹ = H) и изолирани добиви от двата продукта.

В раздел III.2 бе посочено, че хиралните аминокиселини производни **11d-j** бяха получени както в оптически чист, така и в рацемичен вид. Това ни позволи да проведем циклизацията до тетрамови производни както с рацемични, така и с оптически чисти изходни съединения, при което получихме две серии продукти **24d-j**. За всеки продукт от рацемичната серия енаминотетрамови съединения **24** успяхме да намерим условия за хроматографско разделяне на енантиомерите. Това постигнахме след множество опити с две различни колони за ВЕТХ с хирална неподвижна фаза и вариране на елуентни системи. Така намерените условия приложихме за оценка на енантиомерната чистота на продуктите, получени от серията оптически чисти изходни съединения **11d-j**. Установихме, че съединения **24** се получават с много добро запазване на изходната конфигурация в аминокиселинния остатък, с енантиомерни отношения в интервала 98:2 – 95:5 (Таблица 7). Така измерените енантиомерни отношения показват, че както изходните съединения **11d-j**, така и продуктите на реакцията, **24d-j**, имат значителна конфигурационна устойчивост при условията на циклизация, което контрастира силно с етилендиаминовите аналози **16**, които само за 5 минути при 20 °С в същата киселина рацемизират почти напълно. Тази голяма разлика може да бъде обяснена ако приемем, че и в двата случая рацемизацията става чрез киселинно катализирана енолизация. Този процес предполага протониране на карбонилна група непосредствено до центъра на хиралност. При етилендиаминовите производни (Схема 15, III.3) това би означавало междинно формиране на дикатион, което е възможно, предвид наличието на силно базична amino група. В случай **11** изглежда се формира само монокатион и е предпочетено протониране при анилидната карбонилна група, което помага реакцията по-нататък да се развие с циклизация до енаминотетрамови съединения **24**, без да бъде засегнат центъра на хиралност (Схема 23).

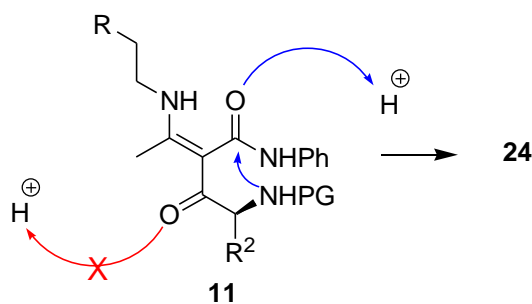


Схема 23. Възможности за протониране при съединения **11**.

Измежду възможните за протониране места в получените енаминотетрамови съединения **24**, карбонилните групи в пръстена предлагат най-добри възможности за делокализация на постъпващия положителен товар (Схема 24). Известно преимущество в това отношение има карбонилната група на 2-ра позиция (Схема 25), докато за рацемизация на **24** е необходимо протониране на групата в 4-та позиция (Схема 26).

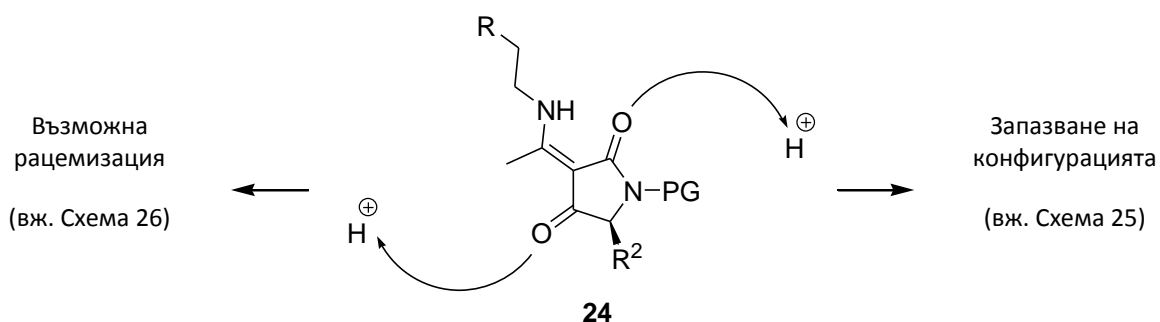


Схема 24. Най-вероятни позиции за протониране в енаминотетрамовите съединения **24**.

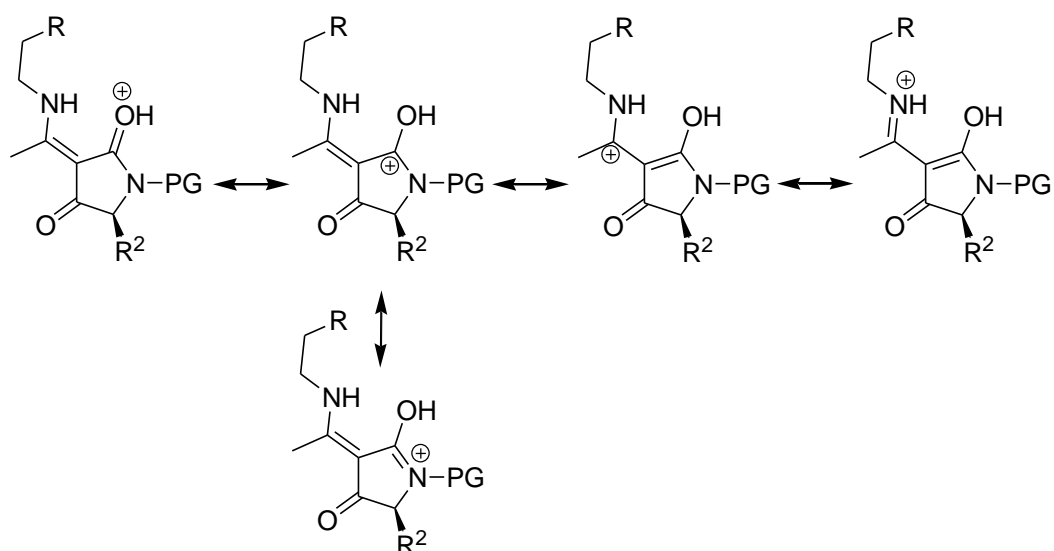


Схема 25. Делокализация в съединения **24**, протонирани при карбонилната група на 2-ра позиция.

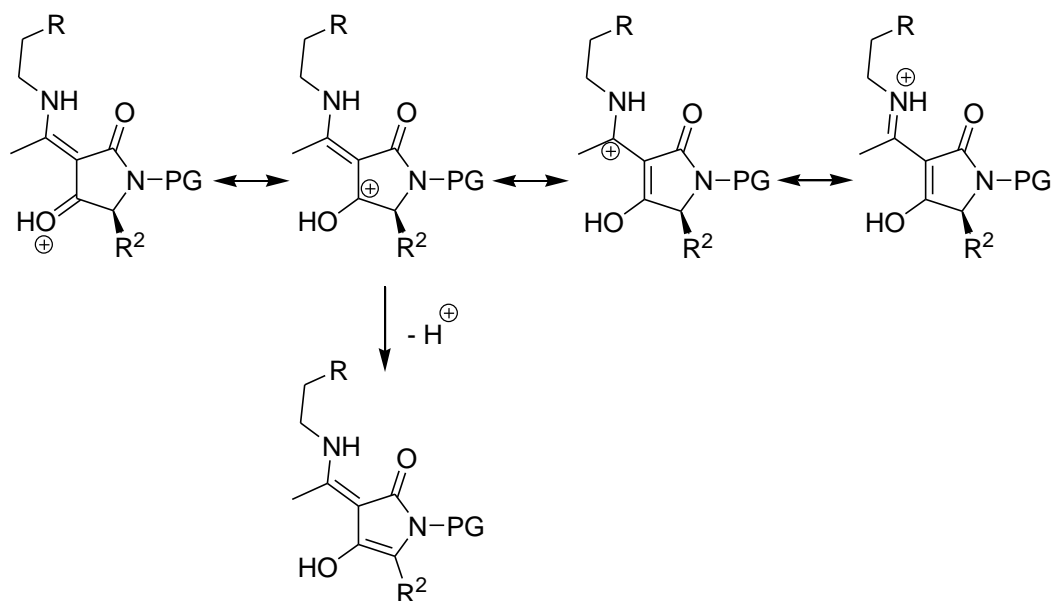


Схема 26. Делокализация в съединения **24**, протонирани при карбонилната група на 4-та позиция и енолизация при центъра на хиралност.

Аналогична циклизация, но с формиране на шестчленен пръстен, бе наблюдавана и при β -аланиновите производни **11l-q** (Схема 27). При това, за разлика от тетрамовите производни, в тези случаи циклизацията протече с еднаква селективност и високи добиви на пиперидин-2,4-диони **26** както при $R^1 = \text{Ph}$, така и при $R^1 = \text{H}$. Един и същ продукт, **26a**, беше получен от **11l** ($R^1 = \text{H}$) и от **11q** ($R^1 = \text{Ph}$) без съществена разлика в добива. По същия начин, **11o** и **11p** бяха превърнати в **26d** (Таблица 8).

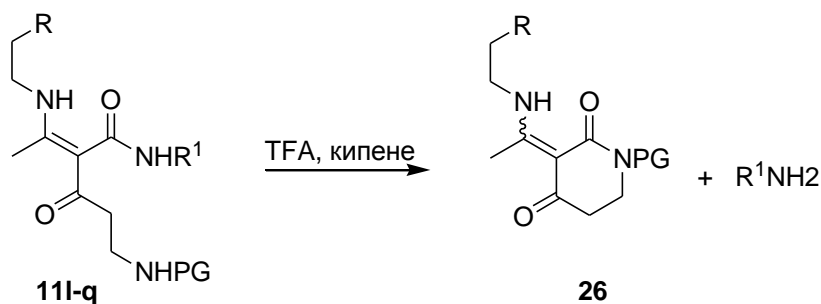
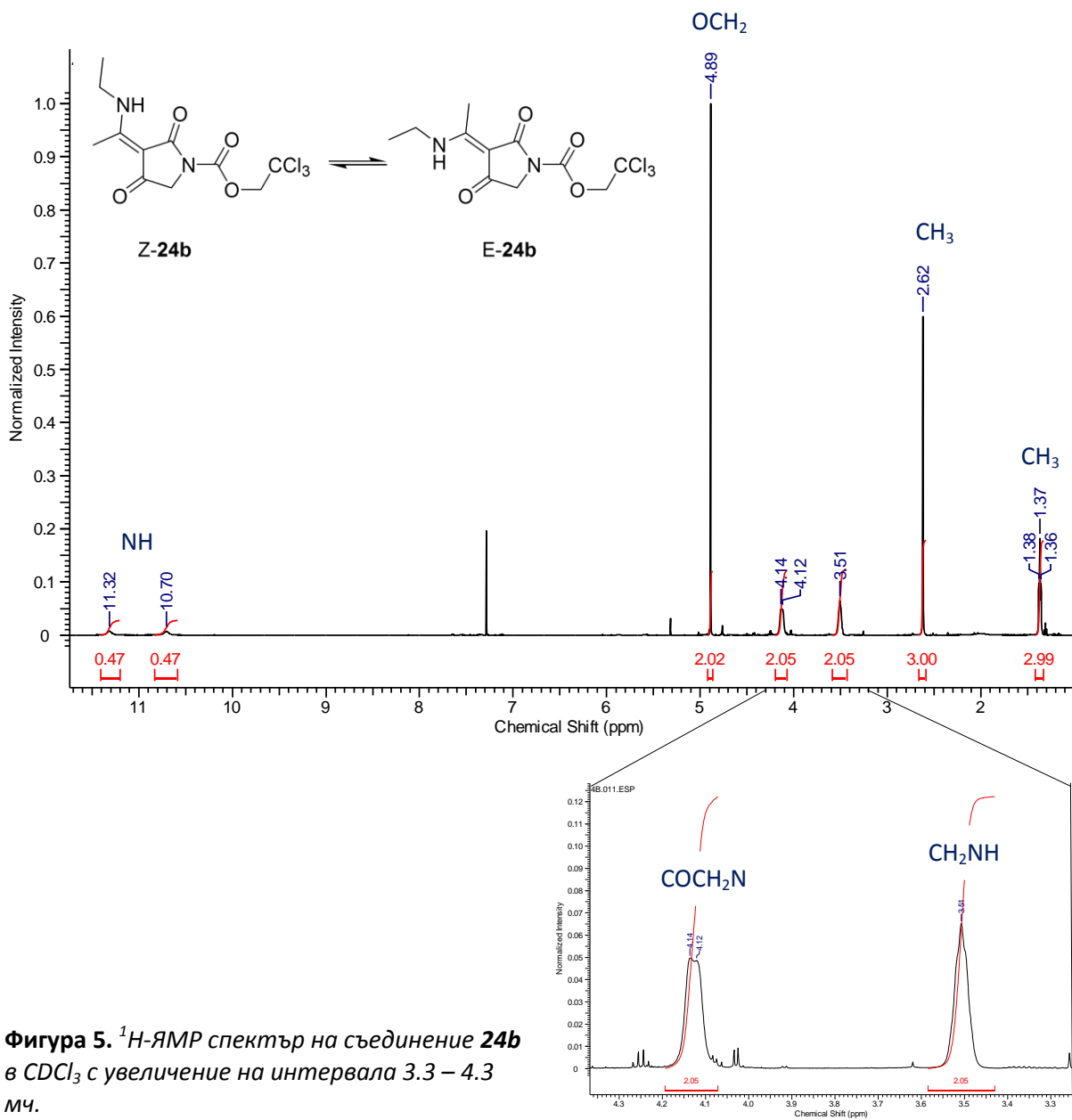


Схема 27. Циклизация на β -аланинови производни **11l-q** до пиперидин-2,4-диони **26**.

Таблица 8. Добиви на пиперидин-2,4-диони **26**, получени от β -аланинови производни **11l-q** съгласно Схема 27.

11	26	R	R ¹	PG	Добив 26 (%)
l	a	Ph	H	Troc	89
m	b	H	Ph	Troc	70
n	c	H	Ph	COOEt	92
o	d	Ph	Ph	COOEt	96
p	d	Ph	H	COOEt	80
q	a	Ph	Ph	Troc	92

Както беше отбелязано в литературния обзор (II.2.1.7, Схема 63), в разтворите на 3-ацилтетрамовите киселини и техните енамини съществуват характерни ротамерно-тавтомерни равновесия, които зависят силно от наличните в структурата заместители и от разтворителя. Получените от нас *N*-защитени енаминотетрамови производни **24** не са изключение от това правило и ¹H-ЯМР спектрите им в CDCl₃ при 25 °C показаха наличие на *Z*- и *E*- изомери в отношение 1:1. За това съдим по характерното раздвояване на сигнала за енаминния водород, който се появява като два уширени сигнала с еднаква площ в интервала 10.50 – 11.30 мч (Фигура 5). Подобно раздвояване се наблюдава и в някои от останалите сигнали, но в значително по-малка степен, без ясно разделяне на сигналите. В посочения на Фигура 5 пример слабо засегнати са сигналите на две от метиленовите групи (COCH₂N в пръстена и CH₃CH₂NH), докато тези за двете метилови групи и *Troc*-метиленовата на практика не се повлияват от конфигурацията на енамина. В CDCl₃ при 25 °C преходът между *Z* и *E* формите се извършва достатъчно бавно за да бъде регистрирана всяка от тях при работна честота от 600 МХц. Във въглеродните спектри обаче (150МХц) равновесното превръщане не позволи някои от сигналите да бъдат регистрирани при стандартните условия на измерване. Възможно е освен на коалесценция този проблем да се дължи и на характерно ниския интензитет на сигналите за четвъртични въглеродни атоми.



5. Приложение на β -кетоамидите за синтез на хетероциклически съединения

Функционализираните β -кетоамиди **14** и **20**, които бяха получени в резултат на описаните дотук изследвания са много добра отправна позиция за получаване на множество различни хетероциклически съединения. Макар и все още да сме далеч от обстойно изследване на това тяхно приложение, в рамките на този труд бяха проведени някои опити, които демонстрират приложението на кетоамидите за синтез на пет- и шестчленни азотни хетероцикли.

5.1. Синтез на хинолин-2-они с аминоалкилов заместител в 4-та позиция

Синтезът на Кнор е един от най-използваните методи за конструкция на хинолинов пръстен. При него като изходни съединения се използват β -кетоанилиди, които в силно кисела среда циклизират до хинолин-2-они. Механизмът на реакцията е добре изследван и е известно, че включва двукратно протониране при amidната и при кетонната карбонилни групи на изходните съединения. Получениите при това дикатиони търпят циклизация по вътрешномолекулен SE-Ar механизъм.

Интерес представляваше дали получените от нас функционализираните кетоанилиди са приложими като изходни съединения в синтеза на Кнор. Първоначално проведохме опити в среда от чиста полифосфорна киселина, като използвахме наличните аналози с етоксикарбонилна защита на аминокиселинния азот. Изходните съединения бяха разбърквани в полифосфорна киселина при 80 °C до пълно хомогенизиране. След това реакционните смеси бяха държани при същата температура и ходът на реакциите бе проследяван чрез тънкослойна хроматография. Опитите ни показаха, че изходните кетоанилиди **14** и **20** се изчерпват в рамките на 1 час и 30 минути и се получава само един продукт. Продукта на реакцията изолирахме чрез разреждане на реакционната смес с вода и екстракция в органичен разтворител или чрез филтруване на утаения при разреждането продукт (**27a**). Спектралните изследвания на изолираните продукти потвърдиха нашите очаквания за получаване на хинолин-2-они с аминоалкилов заместител в 4-та позиция (Схема 28, Таблица 9).

Освен в среда от чиста полифосфорна киселина, проведохме и опити за циклизация под действие на еквимоларно количество метансулфонова киселина в

разтворител толуен. Като изходно съединение при тези опити бе използван кетоанилида **14e**. Установено бе, че тук изходното вещество се изчерпва след 1 час при кипене на реакционната смес под обратен хладник, но хинолин-2-онът **27c** се получава с по-нисък добив.

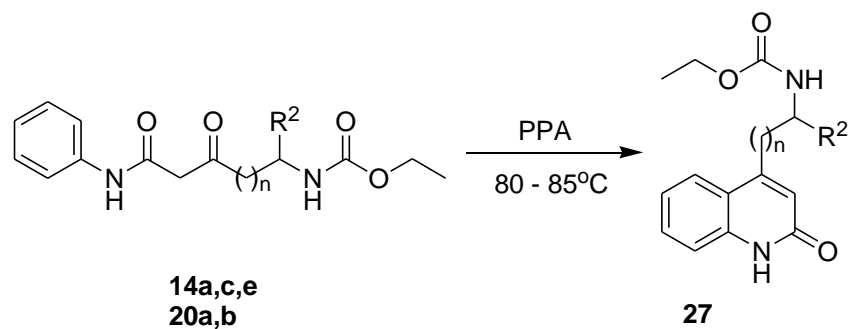


Схема 28. Циклизация на кетоанилиди в среда от полифосфорна киселина.

Таблица 9. Добиви от хинолин-2-они **27**, получени съгласно Схема 28.

Кетоамид	Продукт 27	R ²	n	Добив 27 (%)
14a	a	H	0	90
14c	b	CH ₃	0	74
14e	c	CH ₂ Ph	0	52
20a	d	H	1	80
20b	e	H	2	85

5.2. Пиперидинови и пиролидинови производни

Възможно най-простият подход за затваряне на хетеропръстен в новополучените β-кетоамиди е снемането на защитата от аминокиселинния азот, така че той да извърши вътрешномолекулна нуклеофилна атака върху кетонната карбонилна група. Успехът на подобен подход зависи на първо място от отдалечеността на двете функционални групи, както е известно от правилата на Болдуин. Както се оказва, при подходяща дължина на страничната верига подобна атака се извършва още преди снемане на защитата, което води до описаното на Схема 20 (раздел III.3.2, стр.

63) пръстенно-верижно тавтомерно равновесие. Опитите за елиминиране на молекула вода от пръстенните таумери на съединения **20b,c,f,j** обаче не бяха успешни. За сметка на това, такова елиминиране протече спонтанно при снемане на *Cbz* защитата в **20c,j**. Така, без възможност за междинно изолиране на съединенията със свободна amino група **28**, директно бяха получени съответните пет- и шестчленни хетероциклени съединения **29** (Схема 29, Таблица 10). Подобни опити бяха извършени и с *Troc*-защитените аналози, но с далеч по-лош резултат по отношение на добива и чистотата на получените продукти. Бяха проведени и опити за получаване на седемчленни аналози на съединения **29**, но на този етап без успех.

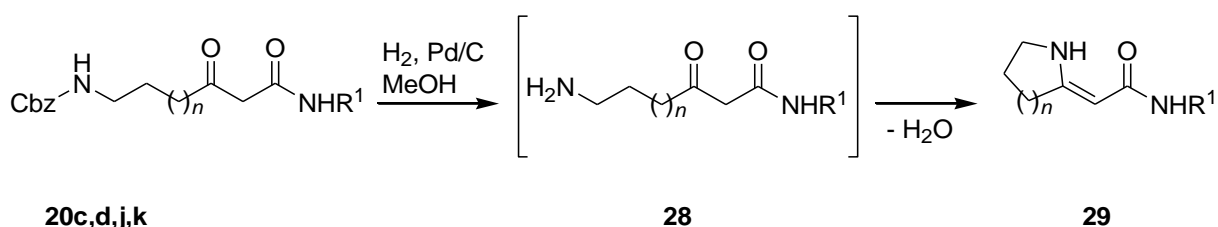


Схема 29. Циклизация на ω -амино- β -кетоамиди до пиролидинови и пиперидинови производни.

Измежду изпробваните процедури за снемане на *Cbz* защита, най-добри резултати даде работата с водород при атмосферно налягане (балон) в присъствие на катализатор паладий, нанесен върху активен въглен. Съединения **29** бяха получени след 30-минутно разбъркване на метанолни разтвори на изходните съединения **20** във водородна атмосфера, филтруване на катализатора и хроматографско пречистване.

Таблица 10. Добиви на пиролидинови и пиперидинови производни **29**.

29	<i>n</i>	R ¹	Добив 29 (%)
a	1	Ph	94
b	2	Ph	40
c	1	H	92
d	2	H	58

III. ОБОБЩЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ИЗВОДИ

1. Изследвани са възможностите за ацилиране на β -енаминоамиди с *N*-защитени аминокиселини. Установено е, че методът на смесените анхидриди позволява преимуществено α -C-ацилиране на β -енаминоамидите с много добри добиви. С помощта на ВЕТХ с хирална неподвижна фаза е доказано, че тези реакции на ацилиране протичат със запазване на конфигурацията на изходната аминокиселина.

2. Новосинтезираните α -C-ацилирани β -енаминоамиди са използвани за получаване на поредица функционализирани ациклични β -кетоамиди, носещи защитена аминокиселинна група на γ - или ω -позиция в страничната си верига, както и на енаминопроизводни на циклични β -кетоамиди от тетрамов и хомотетрамов тип.

3. Функционализираните ациклични β -кетоамиди са получени чрез реакция на домино-фрагментиране на α -C-ацилирани β -енаминоамиди. Установено е, че в някои случаи тези реакции са съпътствани от конкурентна циклизация до пиролинони и са намерени условия за минимизиране на конкурентния процес. Установено е, че получаването на γ -амино- β -кетоамидите е съпроводено с рацемизация в аминокиселинния остатък. Намерени са условия за задоволително минимизиране на рацемизацията само в случай на третично защитен аминокиселинен азот.

4. Установено е, че подходящо построени α -C-ацилирани β -енаминоамиди циклизират до тетрамови производни с много добри добиви и незначителна рацемизация. Благодарение на това е разработен оригинален подход за получаване на енамини на 3-ацилтетрамови и 3-ацилхомотетрамови киселини.

5. Демонстрирано е приложение на новосинтезираните β -кетоамиди за получаване на хинолин-2-они с аминоалкилов заместител на 4-та позиция, както и за конструиране на пиридинови и пиперидинови хетероцикли.

6. Синтезирани и спектрално охарактеризирани са общо 101 нови съединения.

IV. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

1. Публикации включени в дисертацията

1.1. Pavel Yanev and Plamen Angelov, "Synthesis of functionalised β -keto amides by aminoacylation/domino fragmentation of β -enamino amides", *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2018**, 14, 2602-2606, doi: 10.3762/bjoc.14.238

1.2. Plamen Angelov, Silvia Ivanova and Pavel Yanev "Enamines of 3-acyltetramic acids from β -enamino amides and amino acids", *Tetrahedron Letters* **2017**, 58, 4776-4778, doi: 10.1016/j.tetlet.2017.11.023

2. Участия в научни форуми

2.1. **07.06.2016** г. Участие в семинар организиран от фирма ACM2, Thermo Fisher Scientific и Химически факултет на Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“ с **постер** на тема: „Синтез на функционализирани β -кетоамиди“, П. Янев, П. Ангелов, С. Величкова.

2.2. **18-20.06.2016** г. Участие в XV Национална конференция по химия за студенти и докторанти 2016, организирана от СУ „Св. Климент Охридски“ град София с **доклад** на тема: „Синтез на функционализирани β -кетоамиди“, П. Янев, П. Ангелов, С. Величкова.

2.3. **09-11.10.2016** г. Участие в X Научна конференция по химия с международно участие, организирана от Химически факултет на Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“ с два **постера** на тема: „*Synthesis of functionalized β -ketoamides*“, P. Angelov, P. Yanev, Y. Niyazi, S. Velichkova, и „*Synthesis of 3-enaminotetramic acids*“, P. Angelov, P. Yanev, S. Ivanova.

2.4. **10-11.11.2017** г. Участие в IV Научна конференция за студенти, докторанти и млади учени „Предизвикателства в химията“, организирана от Химически факултет при Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“, с **доклад** на тема: „Синтез на функционализирани β -кетоамиди“, П. Янев, П. Ангелов, С. Величкова.