

КУЛИКОВА ЛАРИСА НИКОЛАЕВНА

Тандемные превращения тетрагидро- γ - и β -карболинов и 7-трифторацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,3,5-триметилпирроло[1,2-*c*]пиримидина под действием активированных алкинов.

(02.00.03.-органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов.

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент Борисова Т.Н.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор Юровская М.А.
заслуженный деятель наук РФ, доктор химических наук,
профессор Литвинов В.П.

Ведущая организация:

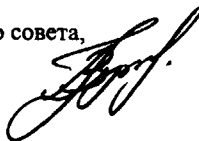
Центр фотохимии РАН

Защита диссертации состоится 29 марта 2005г. в 15 час. 30 мин. на заседании Диссертационного совета Д 212.203.11 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан 28 февраля 2005г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук, доцент



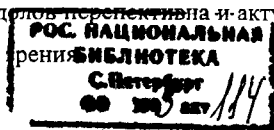
Курилкин В.В.

Общая характеристика работы.

Актуальность темы. Синтез новых гетероциклических соединений, поиск новых реагентов и синтонов для их построения является актуальной задачей органической химии. Это связано с тем, что гетероциклы широко распространены в природе, входят в состав многих молекул контролирующих жизненно важные процессы, обладают рядом практически полезных свойств. Одним из перспективных направлений решения этой актуальной задачи является поиск и изучение закономерностей протекания новых реакций образования гетероциклических соединений. Это позволяет получать новые фундаментальные знания о строении и реакционной способности органических соединений, синтезировать оригинальные органические молекулы.

На кафедре органической химии РУДН впервые была открыта и изучена реакция тандемной трансформации тетрагидропирроло[3,2-с]пиридинов под действием активированных алкинов, которая позволяет с высоким выходом синтезировать виниламиноалкилзамещенные 2- и 3-винилпирролы, 3-алкоксиалкилпирролы, а также пирролоазоцины. Сведения о соединениях такого рода в литературе отсутствуют.

Представляло интерес изучить процесс тандемных превращений под действием активированных алкинов β - и γ -тетрагидрокарболинов, которые являются структурными аналогами тетрагидропирролопиридинов и, вероятно, могут образовывать азоциноиндолы. Синтез такого рода соединений в литературе не описан. Следует отметить, что азоциноиндолы с различным сочленением индольного и азоцинового циклов являются структурным фрагментом большого числа алкалоидов. Поэтому основное внимание синтетиков было уделено разработке методов синтеза аналогов природных соединений. Методы же синтеза самих азоциноиндолов немногочисленны, многостадийны и как правило дают невысокий выход целевых продуктов. Учитывая, что природные соединения с азоциноиндольным фрагментом проявляют высокую и разнообразную биологическую активность, разработка малостадийных методов синтеза азоциноиндолов перспективна и актуальна как с теоретической, так и с практической точек зрения.



Работа выполнена¹ в соответствии с планом НИР Российского университета дружбы народов, проводимых по тематическому плану Минобрнауки России (шифр темы 021401-1-175, номер гос. регистрации 01.02.00105248) и грантам РФФИ 02-03-32 941, 03-03-06 486.

Цель работы. Ставились задачи: 1) синтезировать тетрагидро- β - и γ -карболины, а также 7-трифторацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,3,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин; 2) изучить взаимодействие указанных гетероциклов с ацетилендикарбоновым эфиром и этилпропиолатом в протонных и апротонных растворителях.

Научная новизна. Впервые проведено систематическое изучение взаимодействия активированных алкинов с тетрагидрокарболинами и тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидином. Установлено, что как в протонных так и в апротонных растворителях происходит тандемная трансформация тетрагидропиридинового кольца в указанных гетероциклах, которая начинается с образования цвиттер-иона в результате михаэлевского присоединения атома азота тетрагидропиридинового фрагмента по тройной связи алкина. Показано, что АДКЭ менее активен в реакциях тандемных превращений, чем этилпропиолат. Установлено, что в спиртах с АДКЭ β - и γ -карболины образуют в основном продукты расщепления тетрагидропиридинового кольца – 3-алкоксиметил-2-(N-диметоксикарбонилвинил-N-алкил)аминоэтилиндолы, 2-алкоксиметил-3-(N-диметоксикарбонилвинил-N-алкил)аминоэтилиндолы соответственно. По разному протекает реакция в ацетонитриле: γ -карболины дают сложную смесь полимерных продуктов, а β -карболины в зависимости от радикала при C₁ образуют либо (R=Me) продукты гофмановского расщепления 3-замещенные 2-винилиндолы, либо (R=Bn) тетрагидроазоцино[5,4-b]индолы. С этилпропиолатом в абсолютном этаноле из β - и γ -карболинов образуются смеси 3- и 2-алкоксиалкилиндолов и тетрагидроазоцино[5,4-b]- и [4,5-b]индолов различного состава. В ацетонитриле при действии этилпропиолата тетрагидропиридиновый цикл β -карболинов расширяется до азоцинового в результате чего образуются тетрагидроазоцино[5,4-b]индолы. Осуществлена

¹ Вруководитель принимал участие к.х.н., доцент Воскресенский Л.Г.

внутримолекулярная циклизация алкоксиалкиламещенных индолов в соответствующие тетрагидроазоцино[5,4-*b*]- и [4,5-*b*]индолы. Разработана “one pot” методика проведения этого процесса. Действием цианборгидрида натрия осуществлено восстановление енаминой связи в тетрагидроазоциноиндолах. При действии активированных алкинов на 7-трифторацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,3,5-триметилпирроло[1,2-*c*]пиримидин в спиртах и в ацетонитриле происходит только тандемное расщепление тетрагидропиридинового кольца. Под действием АДКЭ расщепление идет по аминальному фрагменту. Под действием этилпропиолата в спирте происходит гофмановское расщепление, в ацетонитриле этот процесс сопровождается расщеплением аминального фрагмента.

Практическая значимость работы. Разработаны двухстадийные препаративные методы синтеза тетрагидроазоцино[5,4-*b*]- и [4,5-*b*]индолов и их предшественников 3- и 2-алкоксииндолов. Найдены азоциноиндолы, обладающие ингибирующим действием на ацетил- и бутирилхолинэстеразу.

Апробация. Результаты работы докладовались на XXXVII, XXXVIII, XL научных конференциях факультета физико-математических и естественных наук РУДН (Москва, 2001, 2002, 2004г.), третьем Всероссийском симпозиуме по органической химии (Ярославль, 2001г.), третьей молодежной школе-конференции по органическому синтезу (Санкт-Петербург, 2002г.), на международной научно-технической конференции (Самара, 2004г.), 3-ем евроазиатском симпозиуме «Гетероциклы в синтезе и комбинаторной химии» (Новосибирск, 2004г.).

Публикации. По материалам работы опубликовано 5 статей и 11 тезисов.

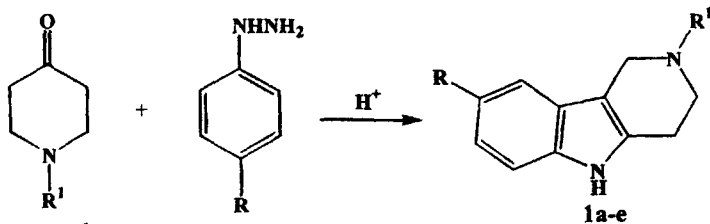
Структура и объем диссертации. Диссертационная работа объемом ... страниц, состоит из введения, обзора литературы, посвященного методам синтеза и реакционной способности гидрированных азоцинов, аннелированных с гетероциклическим фрагментом, обсуждения результатов работы, экспериментальной части и выводов. Содержит 14 таблиц. Библиография включает 144 названия.

Основное содержание работы.

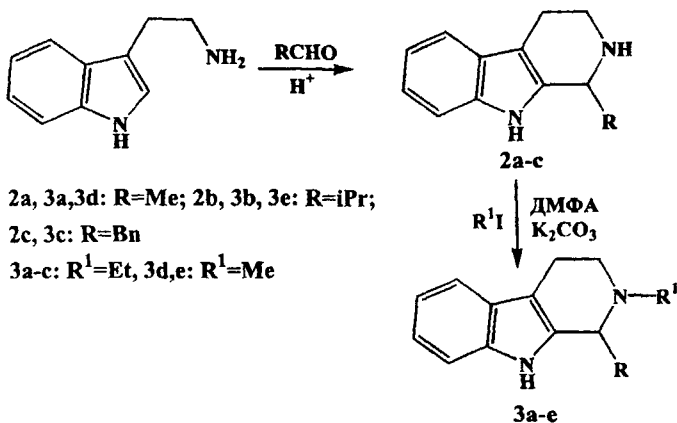
1. Синтез исходных соединений.

Основные объекты настоящего исследования – тетрагидро-β- и γ-карболины, а также тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидин синтезированы по методикам описанным в литературе.

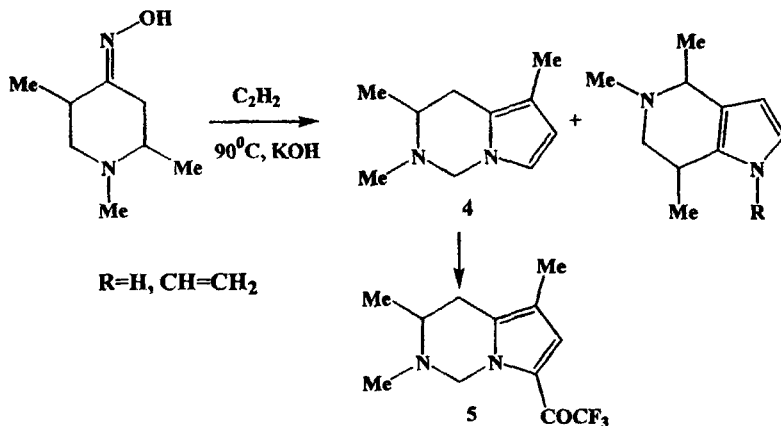
Тетрагидро-γ-карболины **1a-e**, получены по реакции Фишера из соответствующих γ-пиперидонов и арилгидразинов.



Тетрагидро-β-карболины **2a-c** незамещенные по атому азота получены конденсацией триптамина с уксусным, фенилуксусным и изо-масляным альдегидами (реакция Пикте-Шпенглера). N-Алкилированием метил- или этилиодидами, карболины **2a-c** превращены в N-этил- и N-метил-тетрагидрокарболины **3a-e**.



1,2,3,4-Тетрагидро-2,3,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидин **4** получен гетероциклизацией оксима 1,2,5-триметилпиперидин-4-она с ацетиленом в суперосновной среде по реакции Трофимова. Действием трифторуксусного ангидрида пирролопиримидин **4** превращен в 7-трифторацетильное производное **5**.



Следует заметить, что пирролопиримидин **4** в реакции Трофимова является побочным продуктом и его выход не превышает 20%. Основными продуктами реакции были N-H и N-винил тетрагидропирроло[3,2-с]пиридины.

2. Тандемные трансформации тетрагидро- β - и γ -карболинов под действием активированных алкинов.

На кафедре органической химии РУДН была найдена реакция тандемного расщепления тетрагидропиридинового кольца под действием ацетилендикарбонового эфира (АДКЭ), которая начинается с михаэлевского присоединения sp^3 -гибридизованного атома азота в пирролопиридинах к тройной связи АДКЭ с образованием промежуточного цвиттер-иона. Дальнейшая трансформация последнего очень сильно зависит от свойств растворителя. В неполярных растворителях (бензол) происходит гофмановское расщепление тетрагидропиридинового кольца с образованием 2- и 3-винилпирролов, в протонных растворителях (спирты, водный ТГФ) расщепление идет с образованием 3-алкоксиалкилпирролов, в апротонных

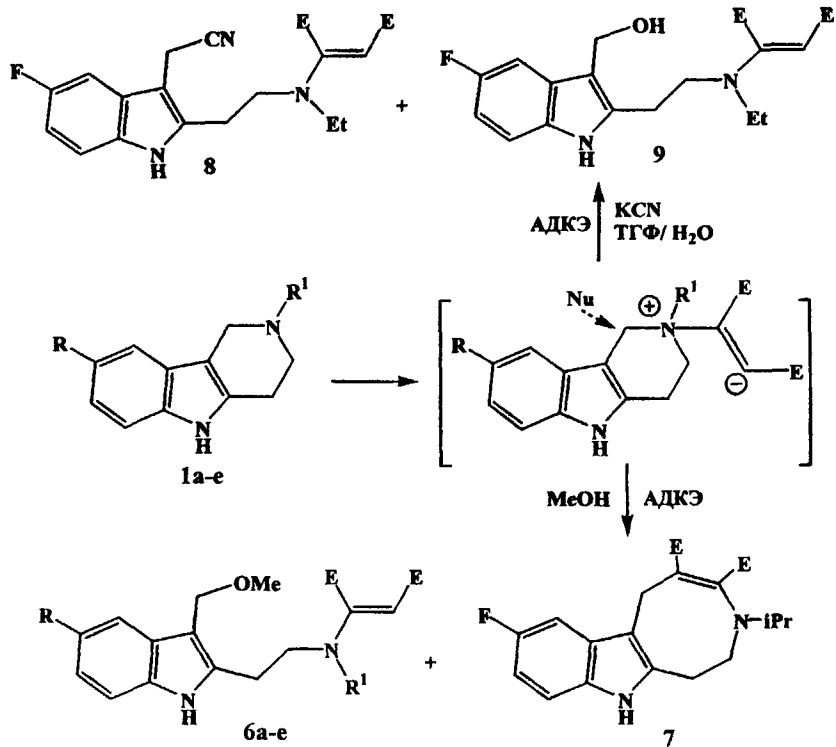
растворителях имеющих атомы с неподеленными парами электронов (абс. ТГФ, ацетонитрил, ДМСО), кроме образования винилпирролов, имеет место расширение тетрагидропиридинового кольца до тетрагидроазоцинового. Этим методом впервые были получены пирроло[2,3-*d*]азицины. Для установления синтетических границ реакции tandemного расщепления тетрагидропиридинового кольца, получения экспериментальных данных, необходимых для описания ее механизма, нами изучено взаимодействие тетрагидро-β- и γ-карболинов с АДКЭ и этилпропиолатом.

2.1 Изучение взаимодействия тетрагидро-γ-карболинов с АДКЭ и этилпропиолатом.

Выбор тетрагидро-γ-карболинов в качестве первого объекта исследования обусловлен их структурным сходством с тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинами.

При взаимодействии γ-карболинов **1a-e** с АДКЭ в апротонных растворителях (бензол, ацетонитрил) при 20⁰С происходит расщепление тетрагидропиридинового кольца. Однако в отличие от тетрагидропирролопиридинов образуются полимерные продукты.

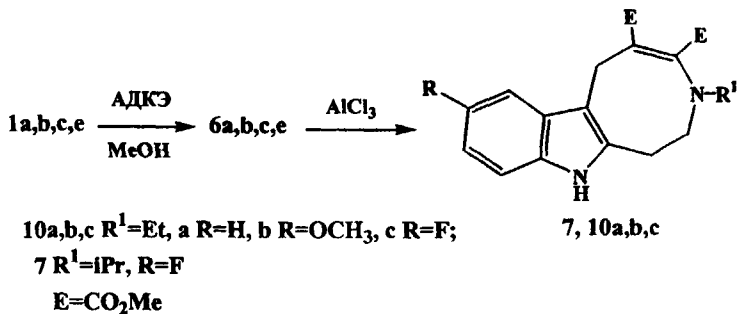
В абсолютном метаноле из γ-карболинов **1a-e** при действии АДКЭ с высоким выходом образуются 3-метоксиметилзамещенные индолы **6a-e**. В случае фторзамещенного γ-карболина **1e** с выходом 30% образуется еще и тетрагидроазоцино[4,5-*b*]индол **7**. Расщепление γ-карболина **1e** АДКЭ в ТГФ в присутствии водного раствора KCN приводит к образованию смеси 3-цианометил- и 3-гидроксиметилиндолов **8** и **9** соответственно. Таким образом, образование продуктов расщепления тетрагидропиридинового кольца обусловлено атакой нуклеофила (MeOH, H₂O, ⁻CN) на атом C₁ в промежуточном цвиттер-ионе.



6a-c $\text{R}^1 = \text{Et}$, **a** $\text{R} = \text{H}$, **b** $\text{R} = \text{OMe}$, **c** $\text{R} = \text{F}$;
6d,e $\text{R}^1 = \text{iPr}$, **d** $\text{R} = \text{H}$, **e** $\text{R} = \text{F}$

3-Метоксиметилзамещенные индолы **6a,b,c,e** действием кислот Льюиса (AlCl_3 , ZnCl_2) в ацетонитриле превращены в тетрагидроазоцино[4,5-*b*]индолы **7** и **10a,b,c**, выход которых составил 25-65%. Хлорид алюминия оказался более эффективным катализатором внутримолекулярной циклизации, чем хлорид цинка.

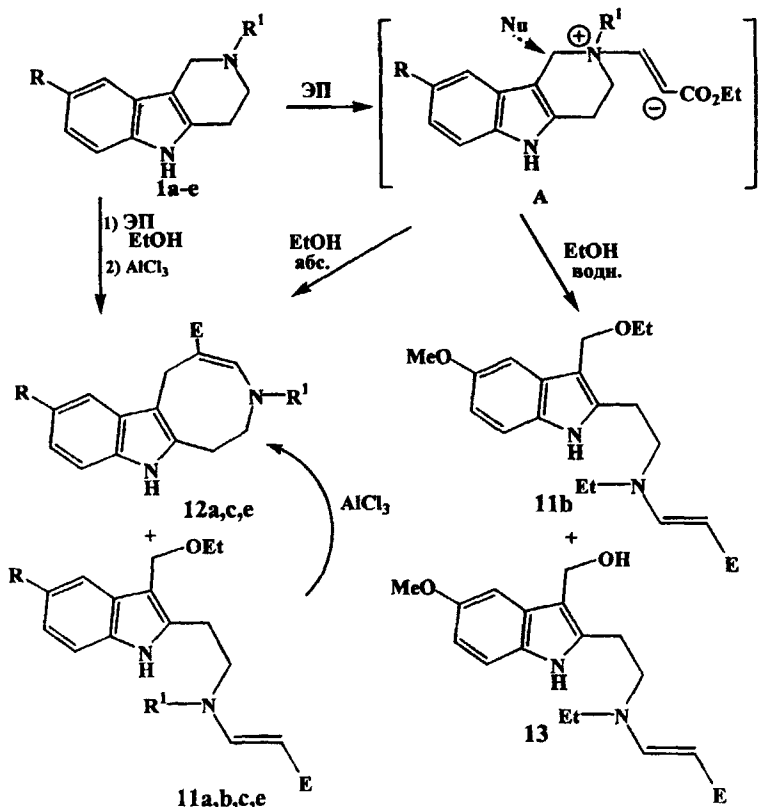
Процесс синтеза азоцинов **10a,c,e** был осуществлен в режиме "one-pot" из соответствующих γ -карболинов без выделения их 3-метоксиметилзамещенных производных. В этом случае выход азоцинов составил 35-70%, что на 10% выше двухстадийного процесса.



Этилпропиолат оказался более активным в реакциях тандемного превращения γ -карболинов, по сравнению с АДКЭ, что, по-видимому, связано с меньшей делокализацией отрицательного заряда в промежуточном цвиттер-ионе.

При взаимодействии γ -карболинов **1a,c,e** с этилпропиолатом в абсолютном этаноле при 20⁰ С в отличие от АДКЭ образуются смеси 3-этоксиметилзамещенных индолов **11a,c,e** и тетрагидроазоциноиндолов **12a,c,e** различного состава. Из карболина **1b** образуется только индол **11b**. Образование азоциноиндолов обусловлено, по видимому, тем что в промежуточном цвиттер-ионе А нуклеофильная атака на С₁ более реакционного, чем в случае АДКЭ, анионного центра конкурирует с нуклеофильной атакой спирта. В водном этаноле карболин **1b** образует смесь 3-этоксиметил- и 3-гидроксиметилзамещенных индолов **11b** и **13** в соотношении 2:1.

3-Этоксиметилиндолы **11a,c,e** действием AlCl₃ в ацетонитриле были превращены в тетрагидроазоцино[4,5-*b*]индолы **12a,c,e**. Осуществить циклизацию индола **11b** в соответствующий азоциноиндол не удалось. Наблюдалось сильное осмоление реакционной массы и образование многокомпонентной смеси продуктов. Было осуществлено превращение тетрагидрокарболинов **1a,c,e** в соответствующие азоциноиндолы **12a,c,e** по методике "one-pot", что позволило увеличить выход целевых продуктов и сократить время их получения.



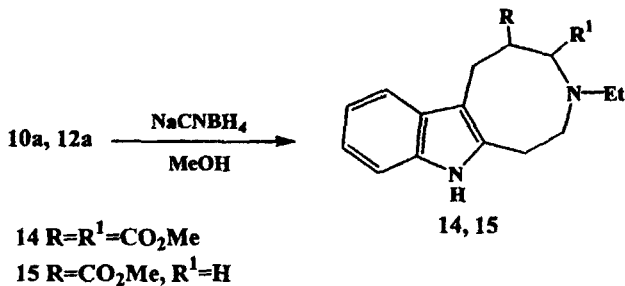
11a-c, 12a,c R¹=Et, a R=H, b R=OMe, c R=F;

11e, 12e R¹=iPr, R=F

E=CO₂Et

ЭП= этилпропиолат

Двойная связь в азоциновом кольце соединений 10a и 12a была восстановлена цианборгидридом натрия. Гексагидроазоциноиндолы 14 и 15 получены с выходами 75 и 80% соответственно. Соединение 14, имеющее два стереогенных центра представляет собой индивидуальный геометрический изомер с *cis*-расположением заместителей при C₄ и C₅.

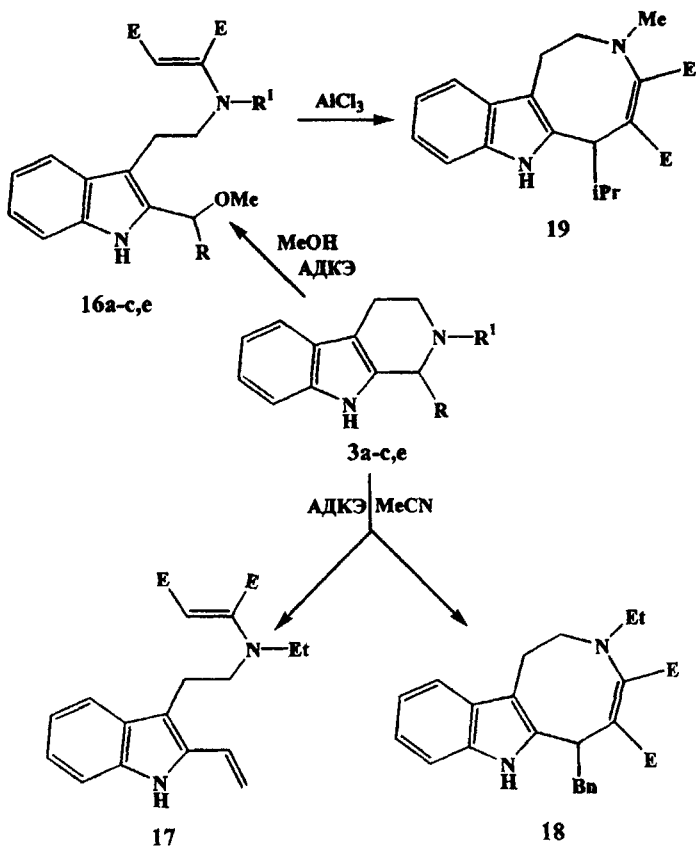


Таким образом, был разработан оригинальный двухстадийный метод синтеза замещенных по азониновому фрагменту тетрагидроазоцино[4,5-*b*]индолов, сведения о которых в литературе отсутствуют.

2.2 Изучение взаимодействия тетрагидро- β -карболинов с АДКЭ и этилпропиолатом.

Замещенные тетрагидро- β -карболины **3a-c, e** аналогично тетрагидро- γ -карболинам при действии АДКЭ в метаноле в результате расщепления тетрагидропиридинового кольца превращаются в 2-метоксиалкил-3-(*N*-диметоксикарбонилвинил-*N*-алкил)аминоэтилиндолы **16a-c, e**.

В отличие от γ -карболинов, β -карболины направленно расщепляются АДКЭ в ацетонитриле, при этом строение продуктов реакции зависит от типа заместителя в положении 1. Это отличие обусловлено, по нашему мнению, различием электронной плотности в α - и β -положениях индольного фрагмента. Дефицит электронной плотности в α -положении делает положение C_1 в β -карболинах более чувствительным к действию нуклеофилов. Из соединения **3a** в результате гофмановского расщепления образуется винилиндол **17**. 1-Бензилзамещенный карболин **3c** превращается в азоциноиндол **18**. 1-Изопропилзамещенные карболины **3b** и **3e** образуют многокомпонентные смеси, разделить которые нам не удалось. Наличие в спектре ПМР их смесей синглетных сигналов с δ 4.68 и 4.72 м.д., которые обусловлены резонансом терминальных протонов группировки $C(CO_2Me)=C(CO_2Me)H$ позволяет утверждать, что в процессе реакции происходит расщепление тетрагидропиридинового фрагмента.

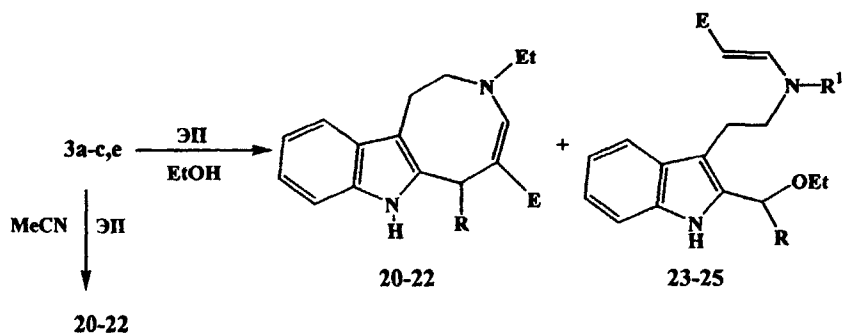


16a R=Me; 16b, 16e R=iPr; 16c R=Bn;
 16a-c R¹=Et, 16e R¹=Me;
 E=CO₂Me

Индол 16e действием AlCl₃ в ацетонитриле превращен в азоциноиндол 19.

Этилпропионат реагирует с тетрагидрокарболинами 3a-c,e значительно быстрее, чем АДКЭ. В абсолютном этаноле из тетрагидрокарболина 3a образуется азоциноиндол 20, из 3b и 3c - смеси азоциноиндолов 21 и 22 с соответствующими продуктами расщепления тетрагидропиридинового фрагмента- 2-этоксикалзамещенными индолами 23 и 24, а из 1-

изопропилзамещенного карболина 3e образуется только 2-этоксизобутилиндол 25.



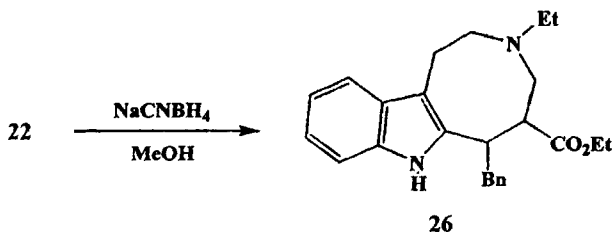
20 R=Me; 21, 23, 25 R=iPr; 22, 24 R=Bn

23, 24 R¹=Et, 25 R¹=Me

E=CO₂Et

ЭП=этилпропионат

В ацетонитриле тетрагидрокарболины 3a-c образуют соответствующие азоциноиндолы 20-22 с выходами 30-75%. Азоциноиндол 22 был восстановлен цианборгидридом натрия до соответствующего гексагидропроизводного 26. Последнее образуется в виде смеси двух геометрических изомеров по взаимному расположению бензильного и этоксикарбонильного радикала в соотношении 1:1.



Таким образом можно говорить о разработке оригинального двухстадийного метода синтеза неописанных в литературе тетрагидроазоцин[5,4-*b*]индолов из β-карболинов.

Строение впервые синтезированных в работе соединений 6-26 было подтверждено комплексом спектральных данных. В ИК-спектрах наблюдались

характерные полосы валентных колебаний соответствующих функциональных групп. В спектрах ПМР наблюдались сигналы от всех протонов имеющих в их молекулах. Спектры ПМР 3-метокси-, 3-циано-, 3-гидроксиметил- и 2-этоксиналкилзамещенных индолов **6b-e**, **7-9**, **16a-16e**, **17** характеризовались наличием синглетного сигнала протона диметоксикарбонилвинильной группы в области с δ 4.50 – 4.80 м.д., а индолов **11a-e**, **13**, **23-25** – наличием двух дублетов от протонов при двойной связи N-этоксикарбонилвинильного фрагмента с δ 4.45-7.40 м.д. и КССВ 12.7 Гц. В спектрах ПМР азоциноиндолов **12a,c,e**, **20-22** наблюдался характерный синглет от винильного протона в области 7.35 м.д. В масс-спектрах **6-26** имелись пики молекулярных ионов, соответствующих брутто-формулам. Основные направления распада алкоксиметилзамещенных индолов под действием электронного удара связаны с элиминированием из молекулярных ионов $\text{CH}_2=\text{NR}-\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})=\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})$ и $\text{CH}_2=\text{NR}-\text{CH}=\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})$. Структура азоцинов **10c** и **21** установлена с помощью РСА. Молекулярные структуры соединений **10c** и **21** представлены на рисунках 1 и 2 соответственно.

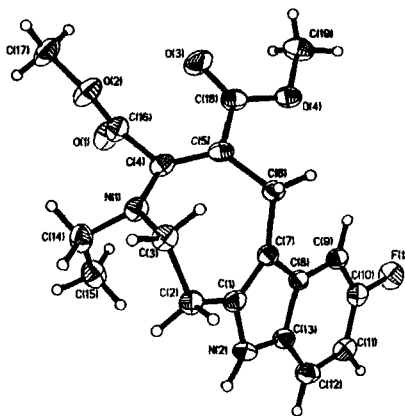


Рис 1 Молекулярная структура соединения **10c**

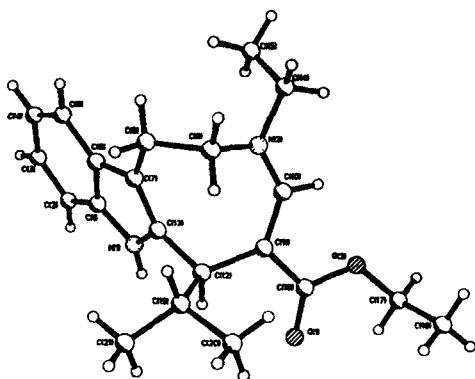
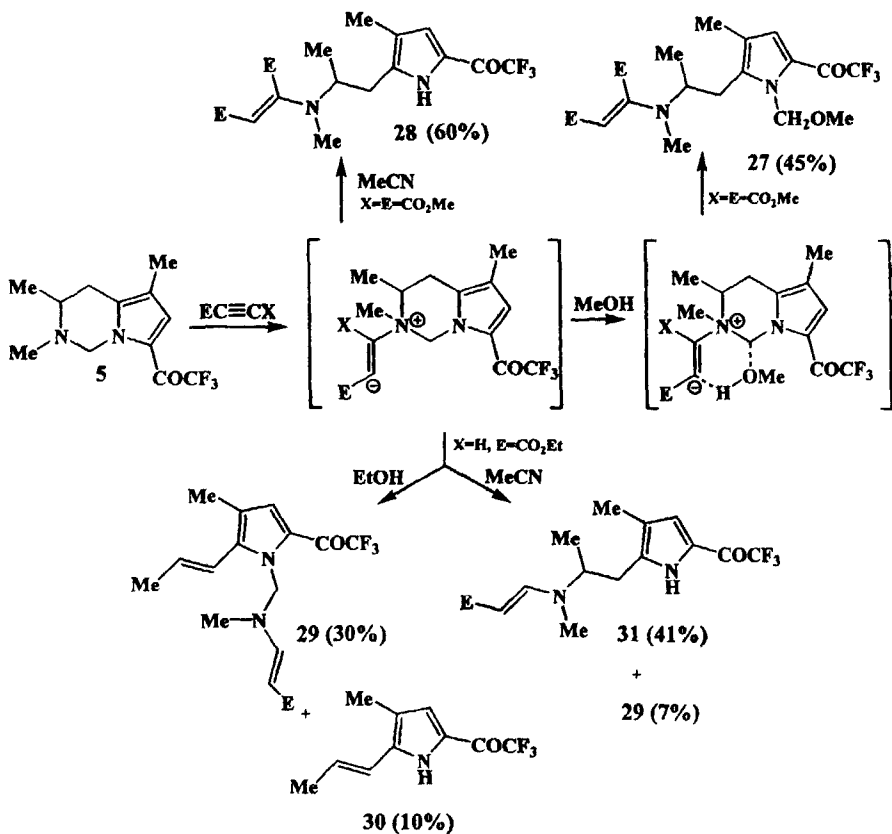


Рис. 2 Молекулярная структура соединения 21.

3. Изучение взаимодействия 1,2,3,4-тетрагидро-7-трифторацетил-2,3,5-триметилпирроло[1,2-с]пиримидина с АДКЭ и этилпропиолатом.

Для установления синтетических границ реакции tandemного расщепления конденсированных тетрагидропиридинов под действием активированных алкинов нами изучено взаимодействие пирролопиримидина **5**, имеющего аминальный фрагмент, с ацетилендикарбоновым эфиром и этилпропиолатом в ацетонитриле и спиртах. Пирролопиримидин менее активен в этих реакциях, чем гидрированные производные β - и γ -карболинов. В спиртах при 20⁰С расщепление протекает в течение двух недель, а в ацетонитриле требует кипячения. Несомненно, как и в случае β - и γ -карболинов, первым этапом является михазлевское присоединение аминного азота к тройной связи алкинов, что приводит к образованию цвиттер-иона, дальнейшая трансформация которого определяется растворителем и активностью анионного центра. Присоединение АДКЭ и в метаноле и в ацетонитриле сопровождается расщеплением аминального фрагмента и образованием 2-(N-винил-N-метил)аминоизопропилзамещенных пирролов **27** и **28**. Из-за стерических препятствий этилпропиолат в этаноле осуществляет гофмановское расщепление тетрагидропиридинового кольца в **5**, давая смесь пирроламиналя

29 и продукта его гидролиза – пиррола 30. В ацетонитриле, где нуклеофильное содействие растворителя значительно меньше, чем в спиртах, этилпропионат расщепляет 5 как по аминальному фрагменту, так и по связи C₃-N₂ (реакция Гофмана). При этом образуется смесь 2-(N-винил-N-метил)аминоизопропилпиррола 31 и пирролоаминала 29.



4. Биологическая активность.

В рамках совместного проекта по изучению биологической активности различных азоцинодержащих гетероциклических соединений, проводимому совместно с факультетом медицинской химии университета г.Бари (Италия), азоциноиндолы **7**, **10а**, **10с**, **12а**, **12с**, **14**, **15** и **18-22** были протестированы на способность *in vitro* ингибировать ацетилхолинэстеразу, а соединения **10с** и **18**, проявившие наибольшую активность ($IC_{50} = 8.2$ и 5.2 μ М соответственно), также на способность ингибировать бутирилхолинэстеразу. Была показана перспективность использования скаффолдов тетрагидроазоцино[4,5-*b*] и [5,4-*b*]индолов для моделирования ингибиторов холинэстеразы двойного действия.

Выводы

1. Впервые изучены тандемные превращения тетрагидро- β - и γ -карболинов, а также 7-трифторацетилтетрагидропирроло[1,2-*c*]пиримидина под действием АДКЭ и этилпропиолата, протекающие с расщеплением тетрагидропиридинового фрагмента или его расширением до восьмичленного цикла.

2. Установлено, что АДКЭ менее активен в реакциях тандемной трансформации, чем этилпропиолат.

3. Показано, что в протонных растворителях или в присутствии нуклеофилов АДКЭ расщепляет тетрагидропиридиновое кольцо тетрагидро- β - и γ -карболинов с образованием 2(3)-метокси(гидрокси,циано)алкил-3(2)(N-диметоксикарбонилвинил-N-алкил)аминоэтилиндолов. При действии этилпропиолата в этих условиях образуются смеси этоксиалкилзамещенных индолов и соответствующих азоциноиндолов.

4. Найдено, что при действии этилпропиолата на тетрагидро- β -карболины в ацетонитриле происходит только образование соответствующих тетрагидроазоцино[5,4-*b*]индолов. При действии АДКЭ в зависимости от строения радикала при C_1 происходит либо гофмановское расщепление с образованием 2-винилиндола, либо образование тетрагидроазоцино[5,4-*b*]индолов.

5. Осуществлена циклизация 2(3)-алкоксиалкил-3(2)-(N-винил-N-алкил)аминоэтилиндолов под действием $AlCl_3$ в ацетонитриле в тетрагидроазоцино[4,5-*b*]- и [5,4-*b*]индолы. Разработана методика "one-pot" синтеза последних.

6. Осуществлено восстановление тетрагидроазоцино[4,5-*b*]- и [5,4-*b*]индолов цианборгидридом натрия до соответствующих гексагидроазоциноиндолов.

7. Показано, что при действии АДКЭ и этилпропиолата в спиртах и ацетонитриле на 7-трифторацетилтетрагидропирроло[1,2-*c*]пиримидин в зависимости от активности алкина происходит расщепление тетрагидропиридинового фрагмента молекулы либо с участием аминального фрагмента молекулы, либо с участием метиленовой группы при C_4 (гофмановское расщепление).

8. Среди синтезированных тетрагидроазоциноиндолов найдены соединения обладающие высоким ингибирующим действием на ацетилхолинэстеразу.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Т.Н.Борисова, Л.Н.Куликова, Л.Г.Воскресенский, А.И.Чернышев, А.В.Варламов. Изучение взаимодействия 2-формил-4,5,6,7-тетрагидро-4,5,7-триметилпирроло[3,2-*c*]пиридина с некоторыми СН-кислотами.// *XXXV Всероссийская конференция по проблемам физики, химии, математики, информатики и методики преподавания, 1999*, тезисы докладов, стр.45-46, Москва.
2. Т.Н.Борисова, Л.Н.Куликова, Л.Г.Воскресенский, А.А.Брук, Т.А.Соклакова, А.В.Варламов. Взаимодействие тетрагидропирроло[3,2-*c*]пиридинов с ацетилендикарбоновым эфиром.// *Первая Всероссийская конференция по химии гетероциклов памяти А.Н.Коста, 2000*, тезисы докладов, стр.105, Суздаль.
3. Л.Н.Куликова, Т.Н.Борисова, Нсабимана Бонифас, Л.Г.Воскресенский, Т.А.Соклакова, А.В.Варламов. Необычное взаимодействие

- тетрагидропирроло[3,2-с]пиридина с АДКЭ.// *Третий Всероссийский симпозиум по органической химии*, 2001, тезисы докладов, стр.68, Ярославль.
4. Л.Н.Куликова, Т.Н.Борисова, А.И.Александрова, Т.А.Соклакова, А.В.Варламов. Тандемное расщепление тетрагидропирроло[3,2-с]пиридинов под действием АДКЭ.// *XXXVII Всероссийская конференция по проблемам физики, химии, математики, информатики и методики преподавания*, 2001, тезисы докладов, стр.52, Москва.
5. Alexey V. Varlamov, Tatiana N. Borisova, Leonid G. Voskressensky, Tatiana A. Soklakova, Larisa N. Kulikova, Alexey I. Chernyshev, Grigory G. Alexandrov. The first synthesis and X-ray crystal structure of tetrahydropyrrolo[2,3-d]azocines.// *Tetrahedron Lett*, 2002, 43,6767.
6. Л.Н.Куликова, Т.Н.Борисова, А.С.Погосян, Л.Г.Воскресенский, А.В.Варламов. Взаимодействие тетрагидропиридоиндоллов с АДКЭ в присутствии нуклеофилов.// *XXXVIII Всероссийская конференция по проблемам физики, химии, математики, информатики и методики преподавания*, 2002, тезисы докладов, стр.48, Москва.
7. Л.Н.Куликова, Т.Н.Борисова, Л.Г.Воскресенский, А.В.Варламов. Необычное взаимодействие гидрированных карболинов с активированными алкинами.// *Третья молодежная школа-конференция по органическому синтезу*, 2002, тезисы докладов, стр.128, Санкт-Петербург.
8. Borisova T.N., Voskressensky L.G., Varlamov, A.V., Kulikova L.N., Soklakova T.A., Kostenev I.S. Synthesis of azocine-containing condensed heterocycles and vinylpyrroles starting from annulated tetrahydropyridines.// *Book of abstracts, 9th Blue Danube symposium on heterocyclic chemistry*, 2002, 221, Tataraska Lomnica, Slovak republic.
9. Voskressensky L.G., Kulikova L.N., Soklakova T.A., Kostenev I.S., Pogosiyan A. Cleavage of some annulated tetrahydropyridines under the action of dimethyl acetylene dicarboxylate in protic solvents. New practical route to substituted pyrroles and indoles.// *Book of abstracts, 2-nd international conference on multi component reactions, combinatorial and related chemistry*. 2003, p.100 Genova, Italy.

10. Leonid G. Voskressensky, Modesto de Candia, Andrea Carotti, Tatiana N. Borisova, Larisa N. Kulikova, Alexey V. Varlamov, Cosimo Altomare. Investigations on the antiplatelet activity of pyrrolo[3,2-*c*]pyridine – containing compounds.// *J.Pharm. and Pharmacology*, **2003**,*55*, 323-332.
11. Borisova T.N., Voskressensky L.G., Varlamov, A.V., Kulikova L.N., Soklakova T.A. Cleavage of some annulated tetrahydropyridines under the action of dimethyl acetylene dicarboxylate in protic solvents. New practical route to substituted pyrroles and indoles.// *Molecular Diversity*, **2003**, *6*, 207–212.
12. Л.Н.Куликова, Л.Г.Воскресенский, А.А.Титов. Взаимодействие β -карболинов с активированными алкинами.// *Международная научно-техническая конференция*, **2004**, тезисы докладов, стр.169, Самара.
13. Leonid G.Voskressensky, Tatiana N. Borisova, Larisa N. Kulikova, Alexej V. Varlamov, Marco Catto, Cosimo Altomare, Angelo Carotti. Tandem Cleavage of Hydrogenated β - and γ -Carbolines. New Practical Synthesis of Tetrahydroazocino[4,5-*b*]indoles and Tetrahydroazocino[5,4-*b*]indoles Showing Acetylcholinesterase Inhibitory Activity.// *Eur.J.Org Chem.* **2004**, 3128-3135.
14. Л.Н.Куликова, А.А.Титов. Взаимодействие γ -карболинов с активированными алкинами.// *XL Всероссийская конференция по проблемам физики, химии, математики и информатики*, **2004**, тезисы докладов, стр.107, Москва.
15. Voskressensky L.G., Borisova T.N., Kostenev I.S., Kulikova L.N., Varlamov A.V. New practical approach to the synthesis of annulated azocine derivatives – potential AChE inhibitors.// *Proceedings of 3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting "Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry"*, **2004**, p. 45, Novosibirsk, Russia.
16. Leonid G.Voskressensky, Tatiana N. Borisova, Tatiana A. Soklakova, Larisa N. Kulikova, Roman S. Borisov and Alexej V. Varlamov First Efficient One-Pot Synthesis of Tetrahydropyrrolo[2,3-*d*]azocines and Tetrahydroazocino[4,5-*b*]indoles.// *Letters in Organic Chemistry*, **2005**, *2*, 297-307 (in press).

Куликова Лариса Николаевна (Россия)

Тандемные превращения тетрагидро- γ - и β -карболинов и 7-трифторацетил-1,2,3,4-тетрагидро-2,3,5-триметилпирроло[1,2-*c*]пиримидина под действием активированных алкинов.

Изучены тандемные превращения тетрагидро- β - и γ -карболинов под действием АДКЭ и этилпропиолата, протекающие с расщеплением тетрагидропиридинового фрагмента или его расширением до восьмичленного цикла. Осуществлена циклизация 2(3)-алкоксиалкил-3(2)-(N-винил-N-алкил)аминоэтилиндолов под действием $AlCl_3$ в ацетонитриле в тетрагидроазоцино[4,5-*b*]- и [5,4-*b*]индолы. Разработана методика "one-pot" синтеза последних. Осуществлено восстановление тетрагидроазоцино[4,5-*b*]- и [5,4-*b*]индолов цианборгидридом натрия до соответствующих гексагидроазоциноиндолов. Показано, что при действии АДКЭ и этилпропиолата в спиртах и ацетонитриле на 7-трифторацетилтетрагидропирроло[1,2-*c*]пиримидин в зависимости от активности алкина происходит расщепление тетрагидропиридинового фрагмента молекулы либо с участием аминального фрагмента молекулы, либо с участием метиленовой группы при C_4 (гофмановское расщепление).

Tandem transformations of tetrahydro- γ - and β -carbolines and 7-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,3,5-trimethylpyrrolo[1,2-*c*]pyrimidine under the action of activated alkynes.

Tetrahydro- γ - and β -carbolines tandem transformations, accompanied by tetrahydropyridine fragment cleavage or its expansion to eight-membered ring under the action of dimethyl acetylene carboxylate (DMAD) or ethyl propiolate (EP) were studied. Tetrahydroazocino[4,5-*b*]- and [5,4-*b*]indoles were synthesized by 2(3)-alkoxyalkyl-3(2)-(N-vinyl-N-alkyl)aminoethylyndilos cyclization under the action of $AlCl_3$ in acetonitrile. "One-pot" protocol of the azocinoindoles synthesis was developed. Tetrahydroazocino[4,5-*b*]- and [5,4-*b*]indoles were reduced to the corresponding hexahydroazocinoindoles by means of sodium cyanborohydride It has

been demonstrated, that 7-trifluoroacetyl tetrahydropyrrolo[1,2-*c*]pyrimidine undergoes tetrahydropyridine ring cleavage under the action of DMAD or EP in alcohol or acetonitrile. This transformation affects either the aminal fragment or the methylene group at C₄ (Hoffman elimination), depending on alkyne activity.

2006-4

14796

№ - 2844

Подписано в печать 22.05. Формат 60x84/16.
Тираж 100 экз. Усл. печ. л. 1.25 Заказ 159

Типография Издательства РУДН
117923, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3