

На правах рукописи

Самавати Реза

**Синтез и трансформации α -тетразолил- и этинилзамещённых
конденсированных тетрагидропиридинов и пирролопипразинов под
действием активированных алкинов**

(02.00.03-органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва

2018

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель: **Варламов Алексей Васильевич**
доктор химических наук, профессор

**Официальные
оппоненты:** **Иоффе Сема Лейбович**
Доктор химических наук, профессор РАН
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Зык Николай Васильевич
Доктор химических наук, профессор кафедры
органической химии Химического факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет им. М.В. Ломоносова»

Ведущая организация: «Институт технической химии Уральского
отделения Российской академии наук» – Филиал
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Пермского Федерального
исследовательского центра Уральского отделения
Российской академии наук

Защита диссертации состоится «19» июня 2018 г. В 15 час. 30 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.203.11 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал №2.

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан « » _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат химических наук, доцент

В.В. Курилкин

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Средние циклы довольно широко распространены в природе. Они являются основой ряда природных и синтетических биологически активных соединений. Введение в структуру таких молекул дополнительных фармакофорных фрагментов может приводить к усилению биологической активности или появлению других полезных биологических свойств. На кафедре органической химии РУДН разработан метод расширения конденсированных тетрагидропиридинов с третичным атомом азота на два атома углерода. Это достигается взаимодействием тетрагидропиридинов с активированными электроноакцепторными заместителями алкинами, как правило, в ацетонитриле или дихлорметане. Этим методом были получены азоцины, конденсированные с фенильным, пиррольным, тиофеновым, индольным, бензотиофеновым, пиримидиновым и пиримидиновым циклами. Эти азоцины обладают способностью ингибировать ацетил- и бутирилхолинэстеразы и перспективны в качестве потенциальных антинейродегенеративных соединений. В этой связи представляло интерес ввести в азоциновый цикл тетразолилный и этинилный заместители, которые относятся к фармакофорным группам. Бензо- и индолоазоцины с такими заместителями неизвестны.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР РУДН,¹ поддержанной в рамках программы повышения конкурентноспособности РУДН «5-100», и грантом РФФИ 17-53-540001.

Цель работы. Синтезировать 1-тетразолилзамещенные и 1-фенилэтинилзамещенные тетрагидроизохинолины и тетрагидро- β -карболины и 1-метил(фенил)-1-фенилэтинилтетрагидропирроло[1,2-*a*]пиперазины и изучить их трансформации с участием активированных алкинов.

Научная новизна. Вся научная информация о превращениях тетразолил- и фенилэтинилзамещенных тетрагидроизохинолинов, β -карболинов и пирролопиперазинов является оригинальной. Показано влияние кислородсодержащих заместителей в ароматической части 1-тетразолилзамещенных изохинолинов на

¹ В руководстве работой принимал участие к.х.н., старший преподаватель кафедры органической химии РУДН Титов А.А.

легкость и селективность реакций с активированными алкинами. Установлено, что изохинолины с метокси-группами в ароматическом фрагменте легко и с высокими выходами образуют тетразолилзамещенные азоцины. Незамещенный по ароматической части изохинолин реагирует трудно, часто в кипящих растворителях. Кроме тетразолилзамещенных азоцинов в этих реакциях образуются продукты перегруппировки Стивенса и спиро[гексадиен-6,4'-тетрагидропиридин]. Показано, что тетразолилзамещенные тетрагидро- β -карболины с алкинами дают смеси азоциноиндолов и спиро[индоло-3,4'-тетрагидропиридинов] различного состава. Установлено, что 1-фенилэтинил- и 6,7-метилендиокси-8-метокси-1-фенилэтинилтетрагидроизохинолины под действием активированных алкинов образуют 6-фенилэтинилзамещенные тетрагидробензазоцины. Реакция незамещенного по бензольному фрагменту этинилизохинолина сопровождается образованием тетразамещенного пиррола или бензоазациклодекатриена с алленовым фрагментом. Трехкомпонентной реакцией котарнин хлорида, фенилацетиленида серебра и метилпропиолата или ацетилацетилена в ацетонитриле получены 1,2-дизамещенные пирроло[2,1-*a*]изохинолины. Из 1-фенилэтинилтетрагидро- β -карболинов в ацетонитриле с небольшими выходами образуются смеси азоцино[5,4-*b*]индолов и 1-фенилэтинил-1-винил- β -карболинов. Впервые показано, что при действии терминальных активированных алкинов в трифторэтаноле на 1-метил-1-фенилэтинилпирролопиазин образуются метилидентетрагидропирроло[1,2-*d*][1,4]дизазины.

Практическая значимость работы состоит в разработке методов синтеза тетразолил- и этинилзамещенных тетрагидроизохинолинов, β -карболинов, бензазоцинов и азоцино[5,4-*b*]индолов и изучении их цитотоксической активности. Ряд соединений проявил при первичном скрининге активность против клеток эпителиального рака (KB) и рака печени (Нер-G2) близкую к эталону.

Положения, выносимые на защиту.

1. Закономерности трансформации 1-тетразолилзамещенных тетрагидроизохинолинов и β -карболинов с активированными алкинами.
2. Закономерности взаимодействия 1-фенилэтинилзамещенных тетрагидроизохинолинов и β -карболинов с активированными алкинами.

3. Трансформация 1-метил-1-фенилэтинилпирролопирозинов в метилидентетрагидропироло[1,2-*d*][1,4]дiazецины.

Апробация результатов работы. Результаты работы докладывались на Третьей всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (21-25 апреля 2014, г. Москва), International Congress On Heterocyclic Chemistry “KOST-2015 (18-23 October 2015, г. Москва), Dombay organic conference cluster DOCC (29th May – 4th June 2016, Dombay, Russian Federation), The Fourth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing» (24-28 апреля 2017, г. Москва), Междисциплинарном Симпозиуме по Медицинской, Органической, Биологической Химии и Фармацевтике (28-31 мая 2017, г. Севастополь), научной конференции “Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней” (с 13 по 18 января 2017, Красновидово).

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов работы подтверждается использованием ряда физико-химических методов: ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , хромато-масс-спектрометрии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в реферируемых журналах и 9 тезисов докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа изложена на 202 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 107 наименований; содержит 183 схемы, 14 таблиц, 4 рисунка.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме диссертации. Соискатель самостоятельно выполнял синтез исходных соединений и планируемых для выполненной работы экспериментов. Диссертант провел выделение и очистку конечных продуктов реакций, установил их строение с помощью спектральных методов анализа и осуществил их

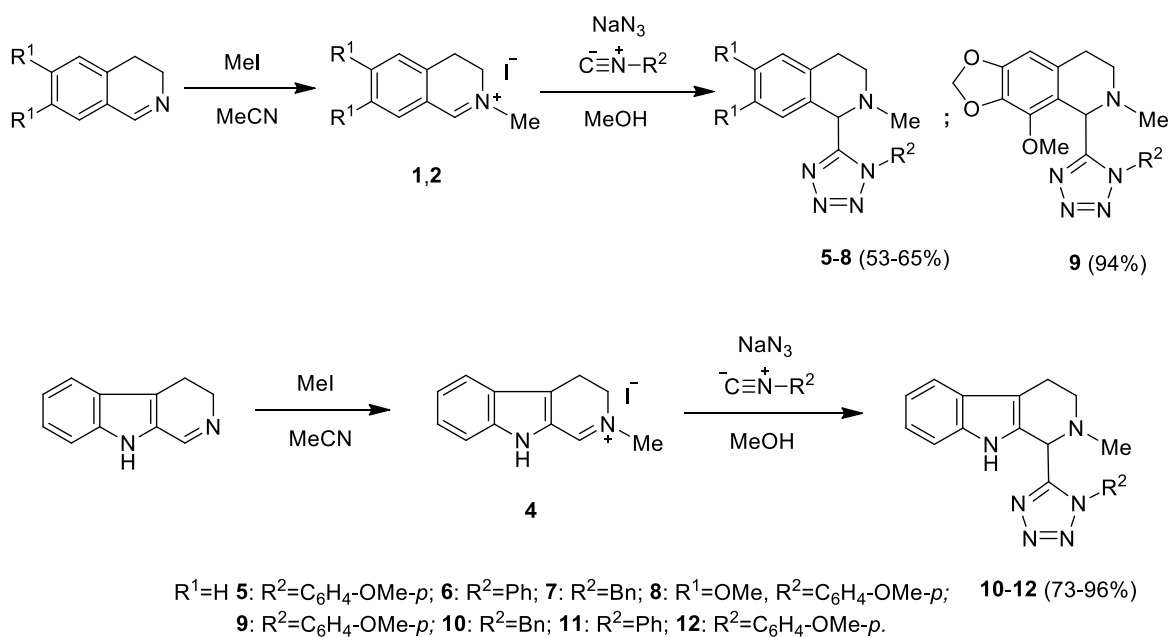
идентификацию. Соискатель осуществил апробацию полученных результатов на конференциях и подготовку публикаций к работе.

Основное содержание работы.

1. Синтез и превращения тетразолилзамещенных тетрагидроизохинолинов и β -карболинов

Тетразолилзамещенные тетрагидроизохинолины **5-9** и тетрагидро- β -карболины **10-12** были синтезированы по методике, разработанной на кафедре органической химии РУДН из соответствующих иминиевых солей дигидроизохинолинов **1,2** или котарнин хлорида **3** и дигидро- β -карболина **4** взаимодействием с изонитрилами и азидом натрия. Иминиевые соли получали алкилированием йодистым метилом дигидроизохинолинов и β -карболина, полученных по реакции Бишлера-Напиральского из соответствующих *N*-формиламиноэтилбензолов и *N*-формилтриптамина (схема 1).

Схема 1

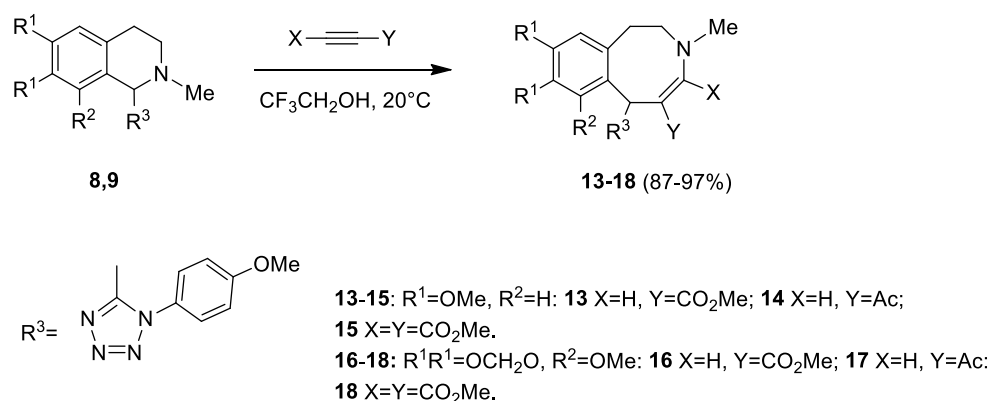


На кафедре органической химии РУДН разработан метод расширения тетрагидропиридинового цикла на два атома углерода под действием активированных алкинов и получен ряд азоцинов, бензоконденсированных и конденсированных с различными гетероциклами. Эти азоцины проявили способность ингибировать

ацетил- и бутирилхолинэстеразы, что важно для создания антинейродегенеративных препаратов. Сочетание в одной молекуле азоцинового и тетразольного фармакофорных фрагментов может привести к усилению уже выявленных видов активности или к появлению новых свойств. В работе были изучены превращения тетразолилзамещенных изохинолинов **5-9** и β -карболинов **10-12** под действием диметил ацетилендикарбоксилата (ДМАД), метилпропиолата и ацетилацетилена в различных растворителях.

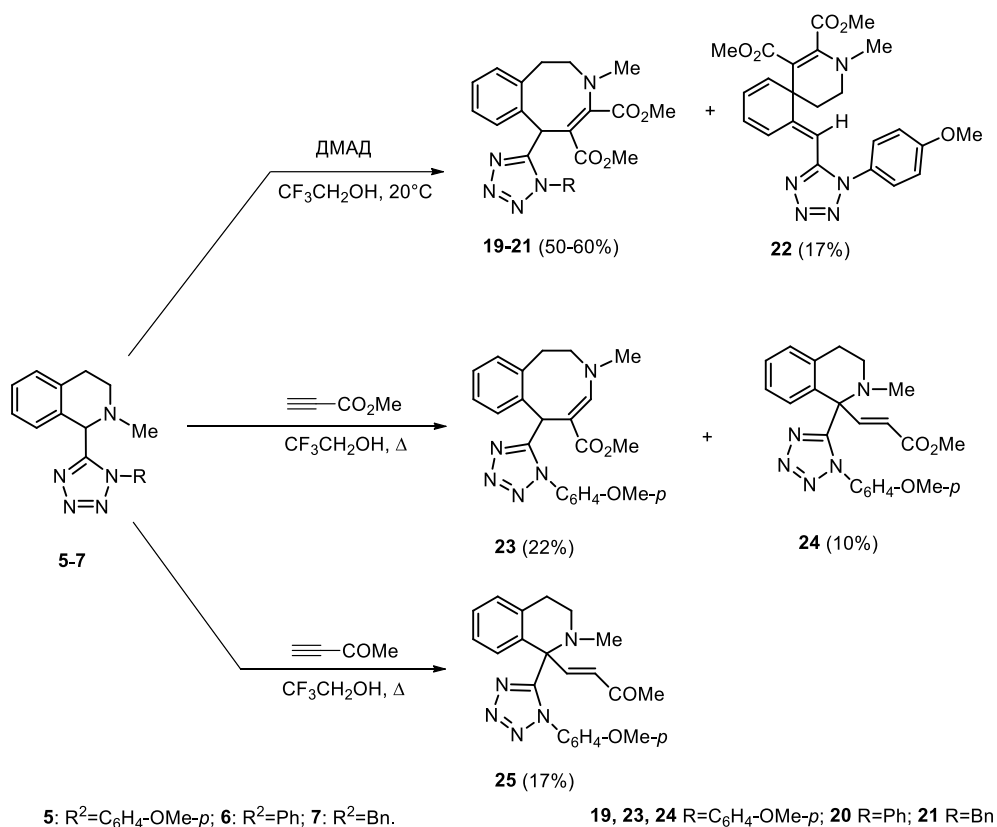
Тетразолилзамещенные изохинолины **8, 9**, имеющие кислородсодержащие заместители в ароматической части молекулы, реагируют с активированными алкинами в трифторэтаноле при 20°C, образуя практически с количественным выходом тетразолилзамещенные азоцины **13-18** (схема 2).

Схема 2



Незамещенные по ароматическому фрагменту изохинолиновые соединения **5-7** реагируют с активированными алкинами трудно и неоднозначно. Реакция с ДМАД протекает за два дня при 20°C, реакция с метилпропиолатом и ацетилацетиленом проходит при длительном кипячении.

В процессе реакции изохинолинов **5-7** с ДМАД в трифторэтаноле образуются тетразолилзамещенные азоцины **19-21**. Из реакции с изохинолином **5** впервые выделено спиросоединение **22**, в котором ароматичность бензольного ядра нарушена (схема 3). Ранее образование спиросоединений было зафиксировано в реакциях с активированными алкинами тетрагидропиридинов, [c]-сочлененных с бензофуоро-, бензотиено- и индольными фрагментами.



Структура спиросоединения **22** достоверно подтверждена данными РСА (рис. 1).

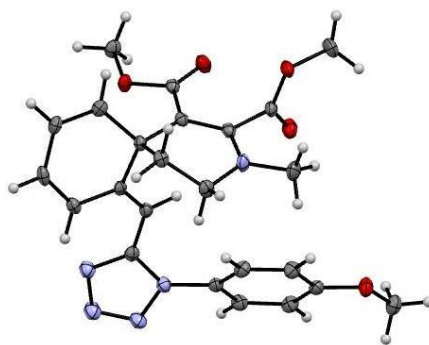
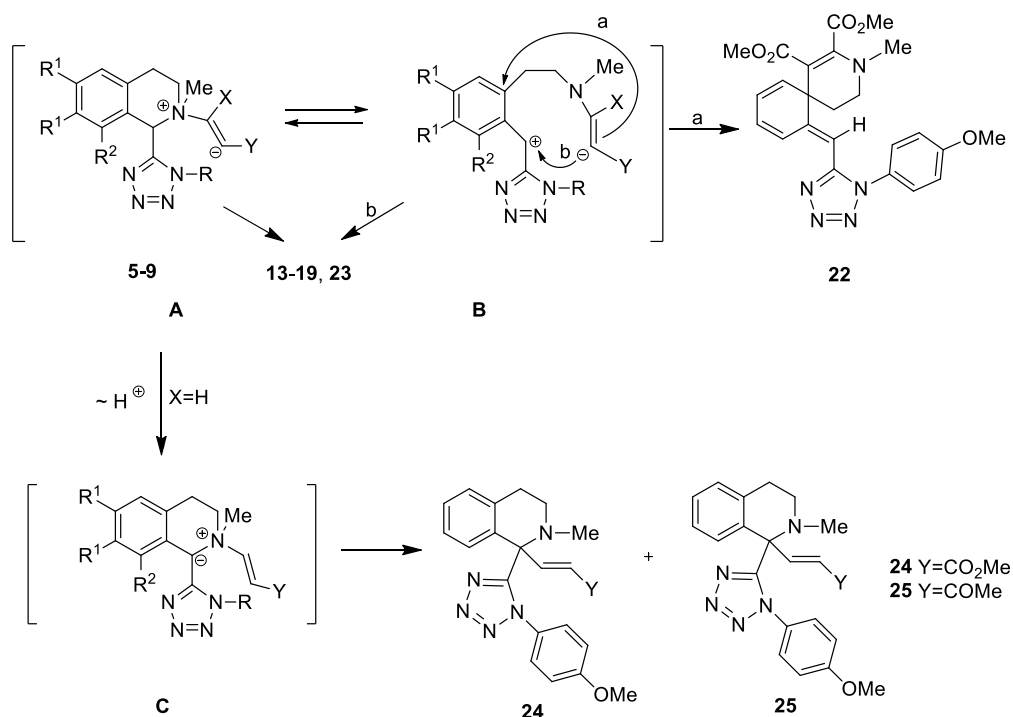


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **22**

Из реакции изохинолина **5** с метилпропиолатом выделена смесь азицина **23** и 1-алкенил-1-тетразолилизохинолина **24**, из реакции с ацетилацетиленом – с низким выходом 1-алкенил-1-тетразолилзамещенный изохинолин **25**. Получение соединений **24**, **25** – продуктов формальной перегруппировки Стивенса, - указывает на протекание реакции через образование илидов.

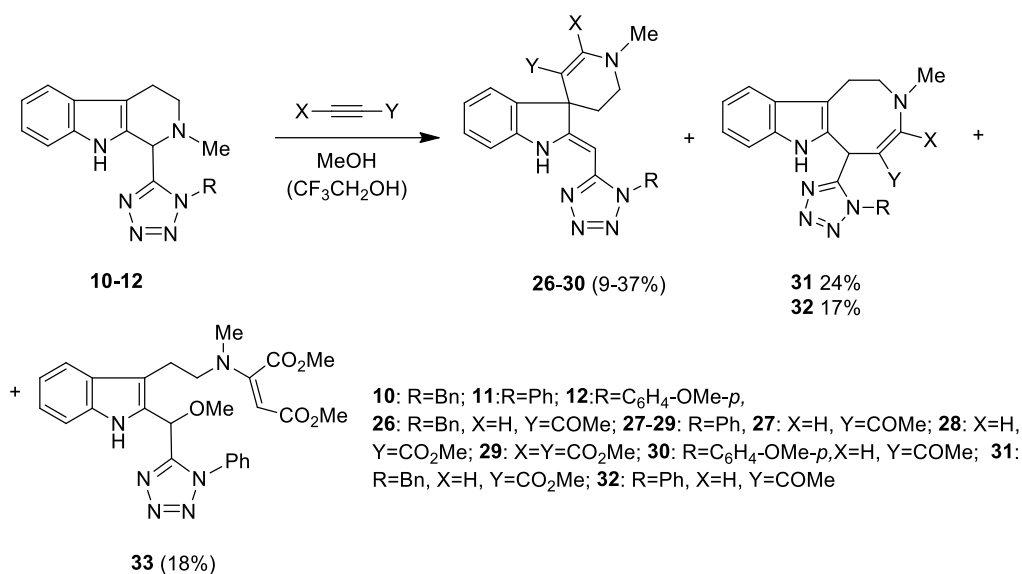
Мы полагаем, что превращение тетразолилзамещенных изохинолинов **5-9** протекает через цвиттер-ион **A** (схема 4), который находится в равновесии с открытой формой **B**.

Схема 4



Внутримолекулярная циклизация в интермедиате **B** может протекать по пути «*a*», давая продукт **22**, или по пути «*b*», приводя к образованию азоцинов **13-19, 23**. Кислородсодержащие заместители R¹ и R² препятствуют спироциклизации по пути «*a*». Отсутствие заместителей в ароматической части повышает С-Н кислотность протона Н-1 и вероятность образования илидов.

Тетразолилзамещенные β-карболины **10-12** реагируют с активированными алкинами в метаноле в атмосфере аргона с образованием многокомпонентных смесей продуктов, из которых хроматографически выделены с небольшими выходами практически во всех реакциях спиросоединения **26-30** (схема 5).



β -Карболин **10** не образует спиросоединения в реакции с метилпропиолатом и не реагирует с ДМАД. Из реакций соединений **10** и **11** соответственно с метилпропиолатом и ацетилацетиленом выделены азоцино[5,4-*b*]индолы **31**, **32**. При взаимодействии ДМАД с β -карболином **10** получен продукт расщепления тетрагидропиридинового фрагмента с участием молекулы растворителя – индол **33**. На примере β -карболина **11** показано, что замена метанола на трифторэтанол сокращает время реакции, не меняя выход спиросоединения **28**. Структура спиросоединения **27** подтверждена данными РСА (рис. 2).²

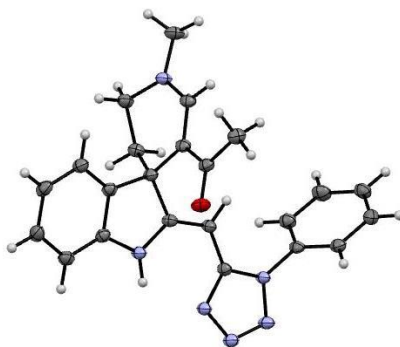


Рис. 2. Молекулярная структура спиросоединения **27**.

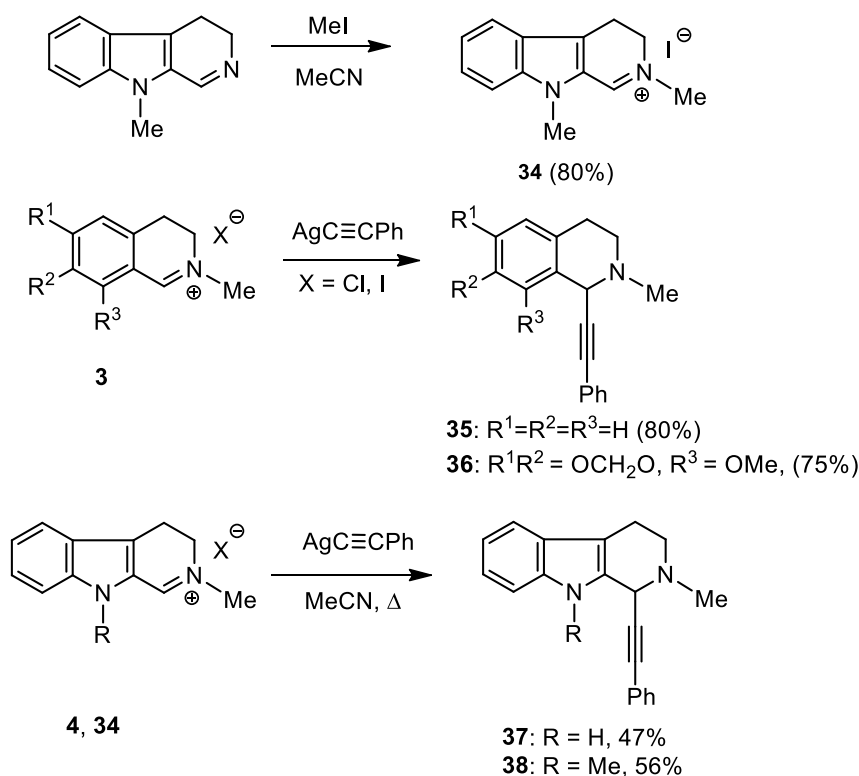
² Автор выражает благодарность д.х.н. Виктору Николаевичу Хрусталеву (зав. кафедрой неорганической химии РУДН) за выполнение рентгеноструктурного анализа.

Спектры ЯМР ^1H всех тетразолилзамещенных азоцинов характеризуются наличием синглетного сигнала от протона Н-6 в области δ 6.01–6.72 м. д., а спектры азоцинов **13**, **14**, **16**, **17**, **23**, **31** и **32** еще и наличием сигнала енаминого протона Н-4 в области δ 7.26–7.70 м. д. Изохинолины **24** и **25** имеют *транс*-расположение протонов винильного фрагмента, что следует из величины константы $^3J = 16.2$ Гц двух дублетов δ 7.72–7.84 м. д. и δ 5.36–5.57 м. д. Для спектра ЯМР ^1H спиросоединения **22** характерно наличие синглета метилиденового протона при δ 5.93 м. д., а для спиросоединений **26–30** – двух енаминных протонов $\text{CHC}=\text{N}$ при δ 4.74–5.07 м. д. и 2'-СН при δ 7.40–7.61 м. д.

2. Синтез и превращения 1-фенилэтинилизохинолинов и 1-фенилэтинил- β -карболинов под действием активированных алкинов

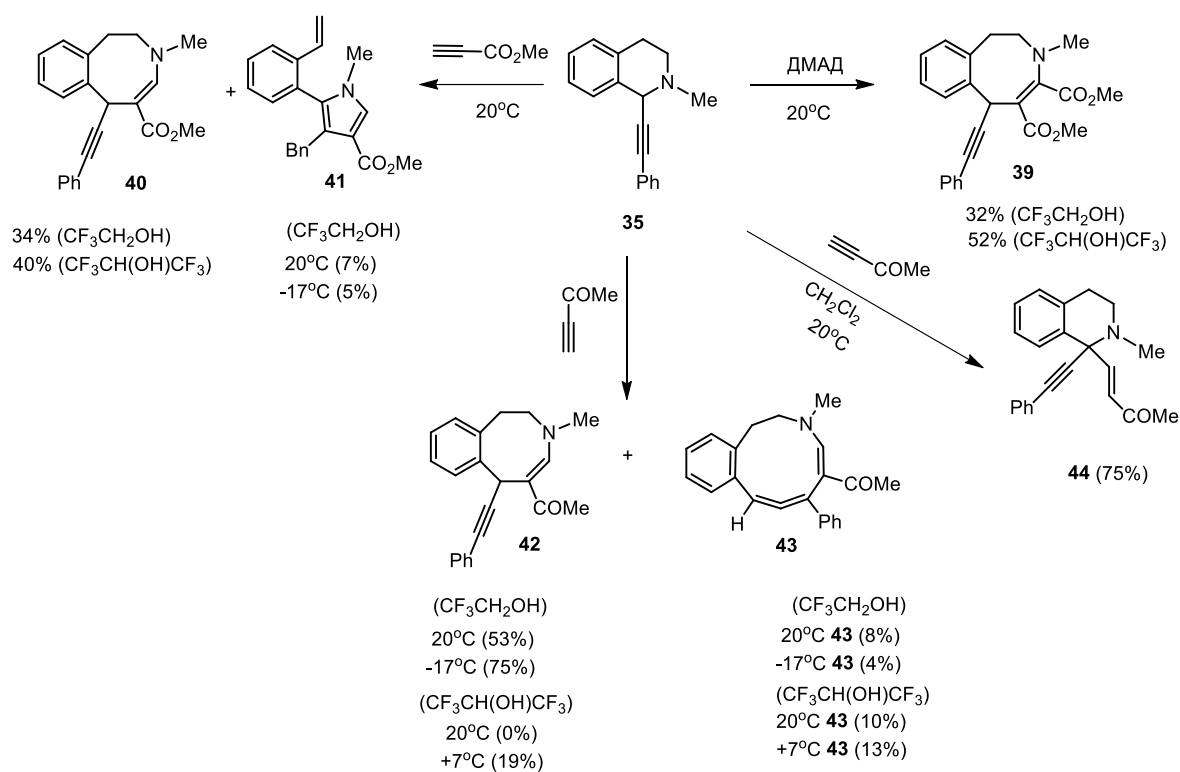
До наших работ 1-фенилэтинилзамещенные изохинолины и β -карболины в реакциях с активированными алкинами не изучались. Наличие в ожидаемых азоцинах реакционноспособной этинильной группы будет полезно для создания химически разнообразных производных азоцинов. Этинилзамещенные изохинолины **35**, **36** и β -карболин **37** получены по известной методике действием фенилацетиленида серебра на соответствующие иминиевые соли **1**, **3**, **4**, **34** (схема 6).

Схема 6



Нами были изучены превращения соединений **35** и **36** при действии ДМАД, метилпропиолата и ацетилацетилена в различных растворителях. Фенилэтинилзамещенный изохинолин **35** при взаимодействии с ДМАД в трифторэтаноле при 20°C с низким выходом образует фенилэтинилзамещенный азоцин **39**, с метилпропиолатом при -17°C и 20°C – смеси азоцина **40** и замещенного пиррола **41**, с ацетилацетиленом – смеси азоцина **42** и азациклического аллена **43** (схема 7). Соотношение компонентов в смесях зависит от температуры проведения процесса. В гексафторизопропаноле изохинолин **35** реагирует с алкинами примерно так же как в трифторэтаноле. При использовании плохо сольватирующего растворителя CH₂Cl₂ образуется изохинолин **44** – продукт перегруппировки Стивенса с выходом 72% (схема 7).

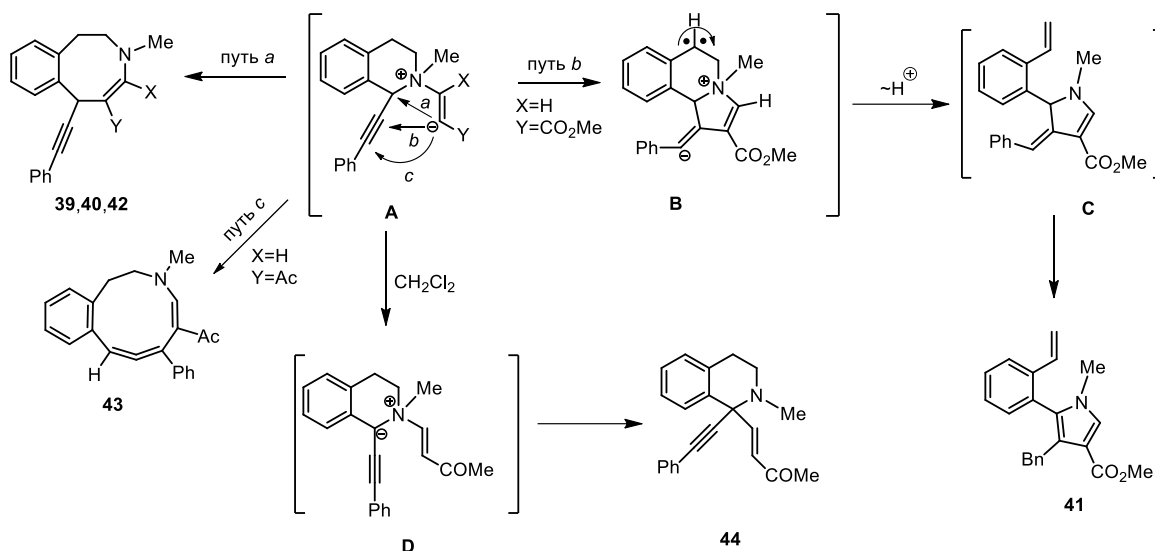
Схема 7



Мы полагаем, что реакция начинается с образования цвиттер-иона **A**, атака анионного центра которого на атом С-1 изохинолина (путь *a*) приводит к азоцинам **39**, **40**, **42** (схема 8). Атака анионного центра на α -положение этинильной группы (путь *b*) через интермедиаты **B** и **C** приводит к замещенному пирролу **41**, атака в β -положение этинильной группы (путь *c*) через [3,3]-сигматропную перегруппировку дает азациклический аллен **43**. Синтез **44** связан с образованием илида **D**. Структура бензоазациклодекатриена была получена ранее только на 1,1-дизамещённых

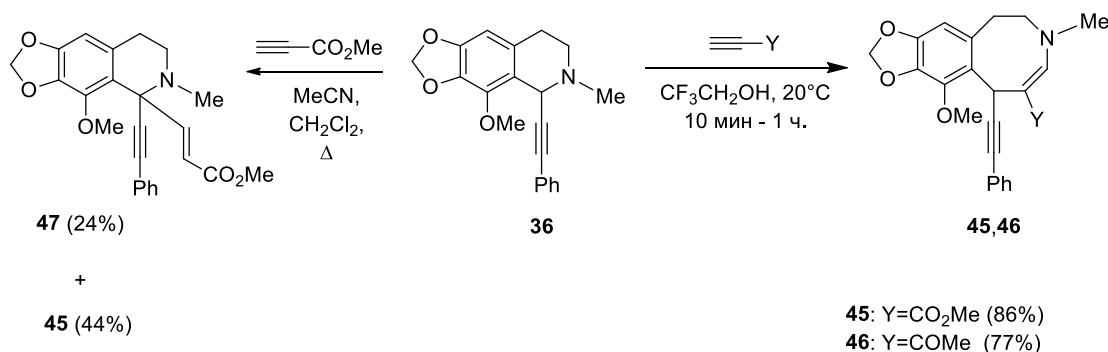
изохинолинах,³ для нее характерно наличие характеристичной полосы со значением 1938 см^{-1} в ИК-спектре, обусловленной колебаниями алленовой группы, в ЯМР ^{13}C присутствует характеристичный сигнал четвертичного атома углерода алленовой системы в области $\delta\ 210.3$ м.д. (схема 8).

Схема 8



Этинилзамещенный диоксоизохинолин **36** легко реагирует в трифторэтаноле при 20°C с метилпропиолатом и ацетилацетиленом, давая с выходом 77-86% азоцины **45**, **46** (схема 9).

Схема 9

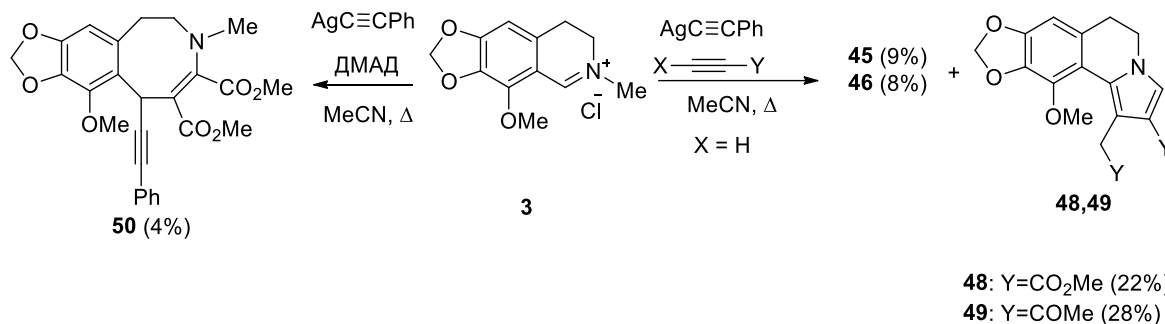


В кипящих MeCN и CH_2Cl_2 реакция с метилпропиолатом протекает в течение 7 дней, образуя смеси азоцина **45** и фенилэтинилметоксикарбовинилизохинолина **47**.

При проведении трехкомпонентной реакции между котарнин хлоридом **3**, фенилацетиленидом серебра и двухкратным избытком метилпропиолата или ацетилацетилена в MeCN выделены с небольшими выходами азоцины **45**, **46** и пирролоизохинолины **48**, **49**, соответственно (схема 10).

³ L. G. Voskressensky et al., *New J. Chem.*, **2017**, *41*, 1902-1904.

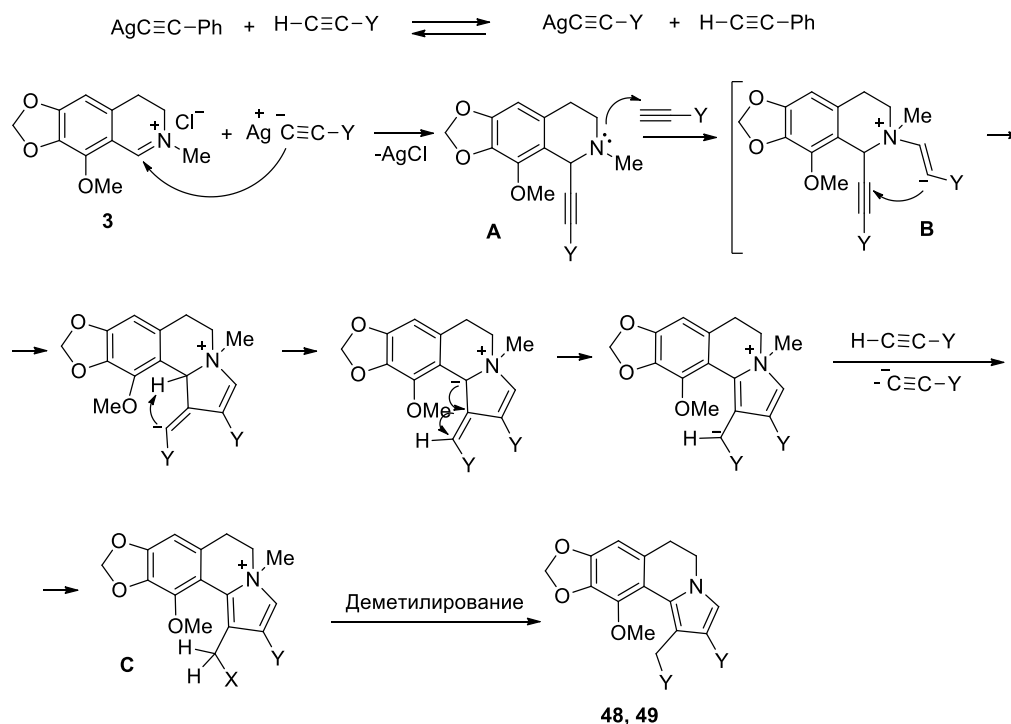
Схема 10



При взаимодействии каторнина хлорида **3** с фенилацетиленом серебра и ДМАД выделен с небольшим выходом только бензазоцин **50**.

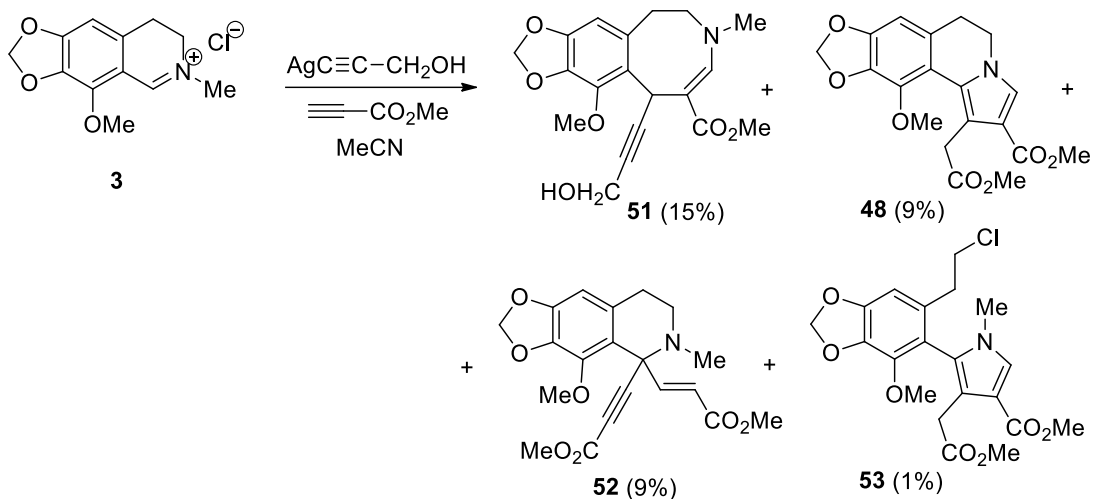
Для пирролоизохинолинов **48** и **49** следует предположить первоначальное образование соли более кислого активированного алкина в результате реакции с фенилацетиленом серебра (схема 11). Соль активированного алкина реагирует с котарнина хлоридом, образуя 5-этинилзамещенный диоксолоизохинолин **A**. Затем следует присоединение по Михаэлю, приводящее к цвиттер-иону **B**, в котором атака анионного центра на тройную связь формирует пиррольный цикл **C**. Миграция протона и *N*-деметилирование приводят к продуктам **48** и **49**.

Схема 11



Ещё сложнее протекает многокомпонентная реакция котарнина хлорида **3** с гидроксиметилацетиленом серебра и двукратным избытком метилпропиолата (схема 12).

Схема 12



Установлено строение четырех продуктов, которые хроматографически были выделены в индивидуальном виде. По-видимому, хлорид-анион исходного **3** участвует в образовании пиррола **53** через интермедиат **C**.

Фенилэтинилзамещенный β -карболин **37** реагирует в MeCN с метилпропиолатом при 20°C , с ацетилацетиленом и ДМАД – в кипящем растворителе с образованием смеси азоцино[5,4-*b*]индолов **54-56** и 1-фенилэтинил-1-винил- β -карболинов **57, 58** с невысокими выходами. С ДМАД образуется только азоцино[5,4-*b*]индол **56** (схема 13).

Схема 13

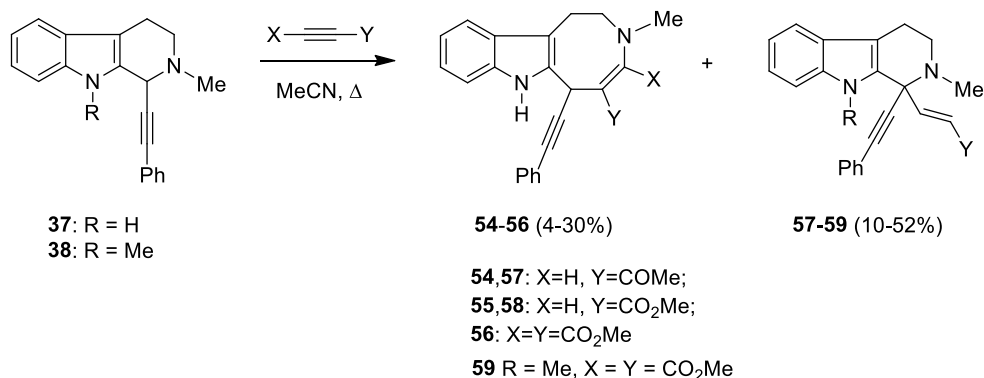


Таблица 1. Выход продуктов реакции β -карболинов **37** и **38** с активированными алкинами.

№	β -Карболин	X	Y	Растворитель	t°C	Время реакции	Продукты реакции, выход	
							Азоцин	β -замещённый карболин
1	38 R = Me	H	CO ₂ Me	CH ₃ CN	82°C	48 часов	-	59 52%
2	37 R = H	H	CO ₂ Me	CH ₃ CN	20°C	72 часа	55 23%	58 20%
3		H	COMe	CH ₃ CN	82°C	24 часа	54 4%	57 10%
4		CO ₂ Me	CO ₂ Me	CH ₃ CN	82°C	24 часа	56 30%	-
5		H	CO ₂ Me	CF ₃ CH ₂ OH	20°C	30 минут	55 56%	-
6		H	COMe	CF ₃ CH ₂ OH	20°C	10 минут	54 32%	-
7		CO ₂ Me	CO ₂ Me	CF ₃ CH ₂ OH	20°C	10 минут	многокомпонентная смесь	

Использование трифторэтанола позволяет проводить реакцию при 20°C, резко сократить время процесса до 10-30 мин, повысить выход азоцинов **54** и **55** до 32 и 56 %, соответственно. В этих условиях замещенные β -карболины **57**, **58** не образуются. Тем не менее, в трифторэтаноле с ДМАД образуется многокомпонентная неразделимая смесь.

9-Метилзамещенный β -карболин **34** с ДМАД в кипящем MeCN превращается в продукт перегруппировки Стивенса – 1-фенилэтинил-1-метоксикарбовинил- β -карболин **59** с выходом 52%.

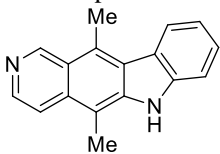
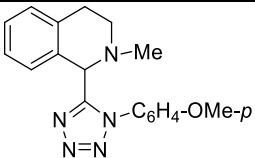
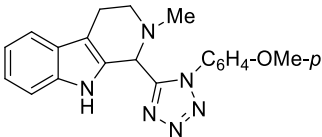
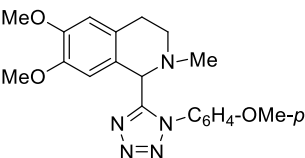
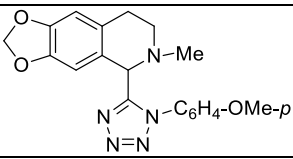
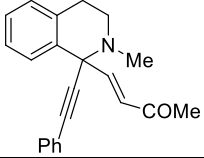
3. Синтез и превращения 1-метил(фенил)-1-фенилэтинилтетрагидропирролопипразинов.

Дизамещенные по положению 1 пирролопипразины были получены по известной методике. Вначале 1-замещенные 3,4-дигидропирролопипразины **60**, **61**, полученные из ацетил- и бензоилфуранов и этилендиамина, подвергались превращению в *N*-метилиминиевые соли, последующее фенилэтинилирование которых в присутствии CuI давало с хорошим выходом 1-метил(фенил)-1-фенилэтинилзамещенные пирролопипразины (схема 14).

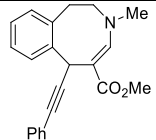
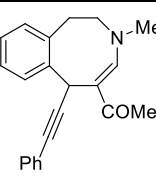
4. Изучение цитотоксической активности синтезированных соединений.

В лаборатории прикладной биохимии Института химии Вьетнамской академии наук и технологий⁵ был осуществлён первичный скрининг тетразолилзамещенных изохинолинов **5**, **8**, **9**, β -карболина **12** и 6-фенилэтинилзамещенных бензазоцинов **40**, **42** на наличие цитотоксической активности в отношении клеток эпителиального рака KB и рака печени Hep-G2. Результаты приведены в таблице № 2.

Таблица 2. Результаты биологических испытаний.

№	Структурная формула	Значение IC ₅₀ (µg/ml)	
		KB (Эпителиальный рак)	Hep-G2 (Рак печени)
	<p>Ellipticine</p> 	0,31	0,43
5		1,31	1,64
12		1,15	3,7
8		<0,5	<0,5
9		5,29	10,99
44		3,54	10,43

⁵ Автор выражает благодарность Dr. Nguyen Thi Thu Ha (Laboratory of Applied Biochemistry Institute of Chemistry Vietnam Academy of Science and Technology) за проведение биологических испытаний.

40		<0,5	1,84
42		2,31	9,2

Полученные данные показывают, что тетразолилзамещенные изохинолины и 6-фенилэтинилзамещенные бензазоцины проявляют сравнительно высокую цитотоксическую активность.

Выводы

1. Впервые изучены превращения с активированными алкинами незамещенного и кислородсодержащие в ароматической части 1-тетразолил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов. Показано, что из изохинолинов с кислородсодержащими заместителями с высоким выходом образуются тетразолилзамещенные бензазоцины. Направление трансформаций незамещенного изохинолина протекает по многим каналам, что связано с различной стабилизацией зарядов на атомах азота и углерода енаминного фрагмента в первичном цвиттер-ионе.

2. Впервые показано, что тетразолилзамещенные тетрагидро- β -карболины под действием активированных алкинов в метаноле превращаются преимущественно в спиро[индол-3,4'-пиперидины], азоциноиндолы образуются только в двух случаях.

3. Установлено, что 1-фенилэтинилтетрагидроизохинолин в трифторэтаноле реагирует с активированными алкинами неоднозначно, давая наряду с 6-фенилэтинилтетрагидроазоцинами и 1-метил-2-стирил-3-бензил-4-метоксикарбонилпиррол или бензоазациклодекатриен-4,6,7.

4. Изучена многокомпонентная реакция котарнина хлорида с ацетиленидами серебра и метилпропиолатом или ацетилацетиленом. Получены 1,2-дифункциональнозамещенные пирроло[2,1-*a*]изохинолины наряду с соответствующими этинилзамещёнными азоцинами.

5. Установлено, что 1-фенилэтинилтетрагидро- β -карболины с активированными алкинами в ацетонитриле образуют смеси фенилэтинилзамещенных азоцино[5,4-*b*]индолов и 1-фенилэтинил-1-винил- β -карболинов.

6. Впервые изучены реакции 1-метил(фенил)-1-фенилэтинилтетрагидропирролопиперазинов с терминальными активированными алкинами в различных растворителях. Установлено, что в трифторэтаноле 1-метил-1-фенилэтинилзамещенный пирролопиперазин с участием алкинов превращается в метилиденпирроло[1,2-*d*][1,4]дiazецины.

7. При проведении первичного скрининга определена цитотоксическая активность тетразолилзамещенных изохинолинов, β -карболинов и 6-фенилэтинилзамещенных бензазоцинов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Воскресенский, Л.Г., Титов, А.А., Самавати, Р., Борисова, Т.Н., Сорокина, Е.А., Варламов, А.В. Трансформации котарнинхлорида под действием ацетиленидов серебра и алкинов. // ХГС – 2016. – Т. 52 – № 5. – С. 316–321. [Chem. Heterocycl. Compd. – 2016. – Vol. 52 – № 5. – P. 316–321.]
2. Воскресенский, Л.Г., Титов, А.А., Самавати, Р., Кобзев, М.С., Борисов, Р.С., Куликова, Л.Р., Варламов, А.В. Первый пример синтеза 6-(фенилэтинил)замещенных тетрагидроазоцино[5,4-*b*]индолов // ХГС – 2016. – Т. 52 – № 1. – С. 68–70. [Chem. Heterocycl. Compd. – 2016. – Vol. 52 – № 1. – P. 68–70.]
3. Воскресенский, Л.Г., Титов, А.А., Самавати, Р., Кобзев, М.С., Дороватовский, П.В., Хрусталеv, В.Н., Хиеу Чыонг Хонг, Туэт Ань Данг Тхи, Туен Нгуен Ван, Сорокина, Е.А., Варламов, А.В. Синтез 1-тетразолилзамещенных 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*- β -карболинов и их трансформации с участием активированных алкинов // ХГС – 2017. – Т. 53 – № 5. – С. 575–581. [Chem. Heterocycl. Compd. – 2017. – Vol. 53 – № 5. – P. 575–581.]
4. Le Tuan Anh, Titov, A.A., Samavati, R., Voskressensky, L.G., Varlamov, A.V., Khrustalev, V.N. A new approach to alkaloid-like systems: synthesis and crystal structure of 1-(2-acetyl-11-methoxy-5,6 dihydro[1,3]dioxolo[4,5-*g*]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolin-1-yl)propan-2-one // Acta Cryst. – 2017. – E73. – P. 1732–1734.
5. Самавати, Р., Титов, А.А., Борисова, Т.Н., Ковалева, С.А., Варламов, А.В. Синтез 3-этил-6-арил-7-*R*-замещенных тетрагидроазоцино[5,4-*b*]индолов. // Труды Третьей всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», секция «органическая химия». – Москва. – 2014. – ч.1. – С. 277.
6. Самавати, Р., Титов, А.А., Воскресенский, Л.Г., Варламов, А.В. Первый пример трёхкомпонентной реакции котарнин хлорида с ацетилацетиленом и

- фенилацетиленидом серебра. // Труды Третьей всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», секция «органическая химия». – Москва. – 2014. – ч.1. – С. 276.
7. Титов, А.А., Кобзев, М.С., Борисова, Т.Н., Самавати, Р., Куликова, Л.Н., Воскресенский, Л.Г., Варламов, А.В. Реакции этинилзамещенных конденсированных тетрагидропиридинов с активированными алкинами. // International Congress On Heterocyclic Chemistry “KOST-2015, Moscow Lomonosov Moscow State University. – 2015. – P. 543.
8. Титов, А.А., Самавати, Р., Борисова, Т.Н., Воскресенский, Л.Г., Варламов, А.В. Превращение алкалоида котарнина с ацетиленидами серебра и активированными алкинами. // BOOK OF ABSTRACTS International Congress On Heterocyclic Chemistry “KOST-2015, Moscow Lomonosov Moscow State University. – 2015. – P. 255.
9. Titov, A.A., Kobzev, M.S., Voskressensky, L.G., Listratova, A.V., Samavati, R., Varlamov, A.V. Synthesis of 6-tetrazolyl substituted azocino[5,4-*b*]indoles. // Dombay organic conference cluster DOCC, Dombay, Russian Federation. – 2016. – С. 263.
10. Polyakov A. I, Medvedeva L. A, Samavati R, Listratova A.V, Titov A. A. Eight-component condensation with isophorone under the condition for the synthesis of iminothiohydanthion. // The Fourth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing». – Москва. – 2017. – vol. 1. – С. 191.
11. Samavati, R., Aleksandrova, E.V., Miftyakhova, A.R., Titov, A.A., Varlamov, A.V. Synthesis of 1-tetrazolyl substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines via azido-Ugi reaction and investigation of their reactivity with activated alkynes. // The Fourth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing». – Москва. – 2017. – Vol. 1. – P. 200.
12. Титов, А.А., Кобзев, М.С., Самавати, Р., Борисова, Т.Н., Варламов, А.В. Трансформации 1-фенилэтинилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов с участием алкинов с электроноакцепторными заместителями. // Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической, Биологической Химии и Фармацевтике, г. федерального значения Севастополе. – 2017. – С. 121.

13. Самавати, Р, Титов, А.А, Борисова, Т.Н., Варламов, А.В. Реакции тетразолилзамещенных конденсированных тетрагидропиридинов с активированными алкинами // научной конференция "Марковниковские чтения от марковникова до наших дней, Красновидово. – 2017. – С. 228.

Самавати Реза (Иран)

Синтез и трансформации α -тетразолил- и этинилзамещённых конденсированных тетрагидропиридинов и пирролопирразинов под действием активированных алкинов.

Синтезированы 1-тетразолил- и 1-фенилэтинилзамещённые изохинолины, 1-тетразолилзамещённые β -карболины и 1-метил(фенил)-1-фенилэтинилпирролопирразины и изучены закономерности их трансформаций под действием активированных алкинов. Исследовано влияние растворителей, заместителей в гетероцикле и в алкине и температуры на направление реакции. Получены 6-тетразолилзамещённые и 6-фенилэтинилзамещённые тетрагидроазоцины и спиро[индол-3,4'-пиридины]. Из котарнина хлорида с помощью трёхкомпонентной реакции получены 1,2-дизамещённые пирроло[2,1-*a*]изохинолины. Впервые показано, что под действием терминальных алкинов в трифторэтаноле 1-метил-1-фенилэтинилтетрагидропирролопирразин превращается в метилиденпирроло[1,2-*d*][1,4]дизаецины.

Samavati Reza (Iran)

Synthesis and transformations of α -tetrazolyl- and ethynyl-substituted condensed tetrahydropyridines and pyrrolopyrazines under the action of activated alkynes

1-Tetrazolyl- and 1-phenylethynyl-substituted isoquinolines, 1-tetrazolyl-substituted β -carbolines and 1-methyl(phenyl)-1-phenylethynylpyrrolopyrazines were synthesized. The regularities of their transformations under the action of activated alkynes were studied. The influence of solvents, substituents in the heterocycle and in the alkyne, and the temperature on the reaction direction was investigated. 6-Tetrazolyl-substituted and 6-phenylethynyl-substituted tetrahydroazocines and spiro[indole-3,4'-pyridines] were obtained. 1,2-Disubstituted pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines were prepared from the cotarnine chloride through a three-component reaction. It was shown for the first time that under the action of terminal alkynes 1-methyl-1-phenylethynyl tetrahydropyrrolopyrazine is converted to methylenepyrrolo[1,2-*d*][1,4]diazecines in trifluoroethanol.