

раздел ХИМИЯ

УДК 547.94:547.834.2

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИТИЗИНОВ

© Шишкин Д. В.*, Байбулатова Н. З., Юнусов М. С., Докичев В. А.

Институт органической химии

Уфимского научного центра Российской академии наук

Россия, Республика Башкортостан, 450054, Уфа, просп. Октября, 71.

Тел./факс: +7 (347) 235 60 66. E-mail: dokichev@anrb.ru

Путем восстановления NaBH_4 N-(2-оксопропил)цитизина, N-(2-(1-адамантил)-2-оксоэтил)цитизина и N-(2-оксо-2-фенилэтил)цитизина синтезированы производные N-(2-гидроксиэтил)цитизина. С помощью рентгеноструктурного анализа установлена структура диастереомера (R)-N-(2-(1-адамантил)-2-гидроксиэтил)цитизина.

Ключевые слова: производные N-(2-гидроксиэтил)цитизина, восстановление, диастереомеры, рентгеноструктурный анализ, ЯМР ^1H и ^{13}C .

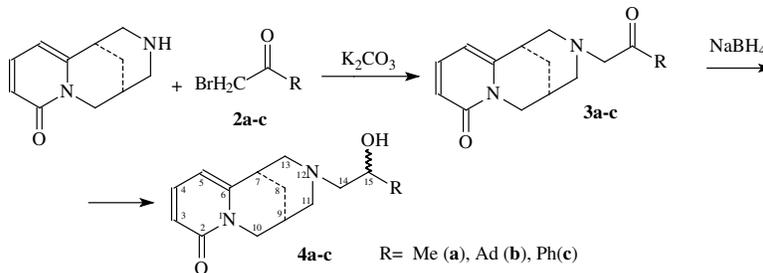
Цитизин (**1**) и его производные привлекают внимание исследователей благодаря широкому спектру физиологической активности (спазмолитической [1], инсектицидной [2], холинэргической [3], анальгетической [4]). Недавно нами было показано, что N-(2-гидроксиэтил)цитизин при малой токсичности проявляет более высокую антиаритмическую активность по сравнению с известными препаратами [5,6].

В настоящей работе с целью синтеза новых производных цитизина [7,8] синтезированы N-(2-гидроксипропил)цитизин (**4a**), N-(2-гидрокси-2-(1-адамантил)этил)цитизин (**4b**) и N-(2-гидрокси-2-

фенилэтил)цитизин (**4c**) в результате восстановления соответствующих 2-алкил- или 2-фенилзамещенных N-(2-оксоэтил)цитизинов (**3a-c**), полученных взаимодействием цитизина **1** с бромкетонами (**2a-c**).

При восстановлении кетонов **3a-c** NaBH_4 в метаноле образуются с высокими выходами аминокспирты **4a-c** в виде смеси диастереомеров. В случае соединений **3a** и **3c** влияние хирального центра при атоме углерода C(7) отсутствует и соотношение диастереомеров не зависит от строения исходного кетона и составляет 1 : 1. Восстановление N-(2-(1-адамантил)-2-оксоэтил)цитизина **3b** NaBH_4 приводит к образованию трудноразделимой смеси двух диастереомеров N-(2-(1-адамантил)-2-гидроксиэтил)цитизина (**S-4b**) и (**R-4b**) с общим выходом 98 % в соотношении 3 : 2 соответственно. Конфигура-

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ



ция атомов углерода C(15) в соединениях (**S-4b**) и (**R-4b**) установлена на основании данных рентгеноструктурного анализа (**R**)-N-(2-(1-адамантил)-2-ацетоксиэтил)цитизина, который был выделен с помощью ВЭЖХ (элюент – $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O} : \text{AcOH} = 13 : 7 : 1$) из смеси ацелированных аминокспиртов (**S-4b**) и (**R-4b**). Согласно PCA, (**R**)-N-(2-(1-адамантил)-2-ацетоксиэтил)цитизин содержит в своей структуре одну молекулу воды (рис. 1).

Структура синтезированных соединений установлена на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием гомо- и гетероядерных двумерных спектров ЯМР HN-COSY , CH-CORR .

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker AM-300» (300.13 и 75.47 МГц соответственно). Внутренний стандарт – Me_4Si .

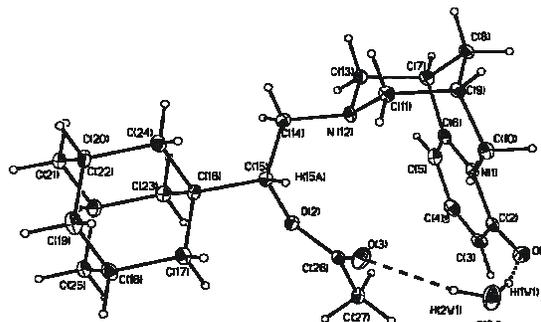


Рис. 1. Строение молекулы (**R**)-N-(2-(1-адамантил)-2-ацетоксиэтил)цитизина

Масс-спектры сняты на спектрометре «МХ-1300» с температурой баллона напуска 100°C при ионизирующем напряжении 12 и 70 эВ. Температуры плавления определяли на микростолке «Boetius». ТСХ анализ проводили на хроматографических пластинках Silufol фирмы «Kavalier» или «Sorbfil» в системе C₆H₆ : Et₂O : MeOH (10 : 5 : 2) с проявлением в йодной камере.

Общая методика получения кетонов 3а-с. К смеси 1.00 г (5.26 ммоль) цитизина и 1.26 г (9.17 ммоль) K₂CO₃ в 30 мл абсолютного ацетона при интенсивном перемешивании и кипении при капали в течение 30 мин 5.26 ммоль соответствующего бромкетона **2а-с** в 10 мл абсолютного ацетона. Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 1 ч, затем охладили и отфильтровали. Фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из C₆H₆.

N-(2-Оксопропил)цитизин 3а. Из 0.72 г бромацетона **2а** получили 1.23 г (95%) **3а** в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 85-87 °С, [α]_D²⁰ = -170.9° (с 1.51; CHCl₃). R_f 0.32. Найдено (%): С 68.33; Н 7.34; N 11.37. C₁₄H₁₈N₂O₂. Вычислено (%): С 68.30; Н 7.30; N 11.40. Масс-спектр: m/z 246 [M]⁺. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.80 (3H, с, Me), 1.79 (1H, уш. д, ²J = 12.8, H_{anti}-8), 1.91 (1H, уш. д, ²J = 12.8, H_{syn}-8), 2.45 (1H, уш. с, Н-9), 2.54 (1H, уш. д, ²J = 10.5, H_{exo}-13), 2.60 (1H, уш. д, J = 11.6, H_{exo}-11), 2.73 (1H, уш. д, ²J = 10.5, H_{endo}-13), 2.87 (1H, уш. д, ²J = 11.6, H_{endo}-11), 2.93, 3.01 (по 1H, оба д, ²J = 15.8, Н-14), 2.95 (1H, уш. с, Н-7), 3.87 (1H, дд, ²J = 15.4, ³J = 6.6, H_{exo}-10), 4.14 (1H, д, ²J = 15.4, H_{endo}-10), 5.97 (1H, дд, ³J = 6.8, ³J = 1.3, Н-5), 6.42 (1H, дд, ³J₃₋₄ = 9.0, ³J₃₋₅ = 1.3, Н-3), 7.25 (1H, дд, ³J₄₋₅ = 6.8, ³J₄₋₃ = 9.0, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 25.21 С-8, 26.78 Me, 27.94 С-9, 35.21 С-7, 49.83 С-10, 60.28, 60.40 С-11, С-13, 68.04 С-14, 104.53 С-5, 116.69 С-3, 138.55 С-4, 150.83 С-6, 163.40 С-2, 208.68 С-15.

N-(2-(1-адамантил)-2-оксоэтил)цитизин 3б. Из 1.35 г 1-адамантилбромметилкетона **2б** получили 1.90 г (99%) **3б** в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 146-148 °С, [α]_D²⁰ = -171.79° (с 3.12; CHCl₃). R_f 0.60. Найдено (%): С 75.39; Н 8.25; N 7.32. C₂₃H₃₀N₂O₂. Вычислено (%): С, 75.40; Н, 8.19; N, 7.65. Масс-спектр, m/z: 366 [M]⁺. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.57 (3H, д, ²J_{B-A} = 11.6 H_B-17, 23, 24), 1.64 (6H, уш. с, Н-19, 21, 25), 1.67 (3H, д, ²J_{A-B} = 11.6, H_A-17, 23, 24), 1.78 (1H, уш. д, ²J = 12.7, H_{anti}-8), 1.88 (1H, уш. д, ²J = 12.7, H_{syn}-8), 1.92 (3H, уш. с, Н-18, 20, 22), 2.43 (1H, уш. с, Н-9), 2.61 (1H, дд, ²J = 10.7, ³J_{13exo-7} = 2.3, H_{exo}-13), 2.63 (1H, уш. д, ²J = 10.8, H_{exo}-11), 2.81 (1H, уш. д, ²J = 10.7, H_{endo}-13), 2.88 (1H, уш. д, ²J = 10.8, H_{endo}-11), 2.93 (1H, уш. с, Н-7), 3.03 (1H, д, ²J = 14.6, H_B-14), 3.23 (1H, д, ²J = 14.6, H_A-14), 3.90 (1H, дд, ²J = 15.4, ³J_{10exo-9} = 6.7, H_{exo}-10), 4.08 (1H, д, ²J = 15.4, H_{endo}-10), 5.97 (1H, дд,

³J₅₋₄ = 6.8, ⁴J₅₋₃ = 1.2, Н-5), 6.42 (1H, дд, ³J₃₋₄ = 9.1, ⁴J₃₋₅ = 1.2, Н-3), 7.26 (1H, дд, ³J₄₋₅ = 6.8, ³J₄₋₃ = 9.1, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 25.35 С-8, 27.71 С-18, С-20, С-22, 27.91 С-9, 35.23 С-7, 36.27 С-19, С-21, С-25, 38.05 С-17, С-23, С-24, 45.67 С-16, 49.75 С-10, 59.79 С-11, 59.86 С-13, 62.40 С-14, 104.47 С-5, 116.55 С-3, 138.31 С-4, 151.05 С-6, 163.35 С-2, 212.35 С-15.

N-(2-Оксо-2-фенилэтил)цитизин 3с. Из 1.05 г фенацилбромида **2с** получили 1.55 г (95%) **3с** в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 130-131 °С, [α]_D²⁰ = -188.3° (с 3.32; CHCl₃). R_f 0.38. Найдено (%): С 73.80; Н 6.50; N 9.15. C₁₉H₂₀N₂O₂. Вычислено (%): С 73.99; Н 6.55; N 9.08. Масс-спектр: m/z 308 [M]⁺. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.80 (1H, уш. д, J = 12.8, H_{anti}-8), 1.88 (1H, уш. д, J = 12.8, H_{syn}-8), 2.43 (1H, уш. с, Н-9), 2.61 (1H, уш. д, ²J = 10.6, H_{exo}-11), 2.62 (1H, уш. д, ²J = 10.5, H_{exo}-13), 2.83 (1H, уш. д, ²J = 10.5, H_{endo}-13), 2.92 (1H, д, ²J = 10.6, H_{endo}-11), 2.94 (1H, уш. с, Н-7), 3.52 (1H, ²J = 14.5, H_B-14), 3.62 (1H, ²J = 14.5, H_A-14), 3.82 (1H, дд, ²J = 15.2, ³J_{10exo-9} = 6.1, H_{exo}-10), 3.90 (1H, д, ²J = 15.2, H_{endo}-10), 5.85 (1H, дд, ³J₅₋₄ = 6.5, ³J₅₋₃ = 1.2, Н-5), 6.38 (1H, дд, ³J₃₋₄ = 9.0, ³J₃₋₅ = 1.2, Н-3), 7.14 (1H, дд, ³J₄₋₃ = 9.0, ³J₄₋₅ = 6.5, Н-4), 7.29 (2H, ддд, ³J_{m-Ph-o-Ph} = 7.2, ³J_{m-Ph-p-Ph} = 4.1, Н-(m-Ph)), 7.46 (1H, тт, ³J_{p-Ph-m-Ph} = 7.4, ⁴J_{p-Ph-o-Ph} = 1.4, Н-(p-Ph)), 7.77 (2H, дд, ³J_{o-Ph-m-Ph} = 7.2, ⁴J_{o-Ph-p-Ph} = 1.4, Н-(o-Ph)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 25.09 С-8, 27.64 С-9, 35.03 С-7, 49.56 С-10, 59.55, 59.91 С-11, С-13, 65.30 С-14, 104.17 С-5, 116.46 С-3, 128.03 С-(m-Ph), 128.12 С-(o-Ph), 133.05 С-(p-Ph), 135.18 С-(i-Ph), 138.18 С-4, 150.60 С-6, 163.10 С-2, 197.91 С-15.

Общая методика восстановления кетонов 3а-с NaBH₄. К раствору 0.12 г (3.20 ммоль) NaBH₄ в 20 мл MeOH при комнатной температуре прикапали в течение 1 ч 1.60 ммоль кетона **3а-с** в 50 мл MeOH. Затем реакционную смесь перемешивали 1 ч, добавили 5 мл сухого ацетона и перемешивали еще 15 мин. Далее реакционную массу упарили досуха, растворили в 70 мл CHCl₃ и отфильтровали от нерастворившегося остатка через слой Al₂O₃ (2 см), растворитель удалили в вакууме. Диастереомеры идентифицировали в смеси методом ЯМР-спектроскопии, а их количественный состав определяли по соотношению площадей сигналов метиновых протонов при С-15 для соединений **4а**, **4с** и по H_{endo} при С-10 для соединений **4б**.

N-(2-Гидроксипропил)цитизин 4а. Из 0.39 г кетона **3а** получили 0.39 г (98%) спиртов **4а** в виде светло-желтых кристаллов. R_f 0.23. Найдено (%): С 69.10; Н 7.26; N 11.40. C₁₄H₂₀N₂O₂. Вычислено (%): С 68.30; Н 7.30; N 11.40. Масс-спектр: m/z 248 [M]⁺. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.00, 1.02 (оба по 3H, д, ³J₁₆₋₁₅ = 5.0, Me), 1.86 (4H, м, Н-8), 2.05-2.21 (6H, м, Н-11, Н-13, Н-14), 2.47 (2H, уш. с, Н-9),

2.62 (2H, уш. д, $^2J = 10.7$, H-11, H-13), 2.84-2.92 (2H, м, H-11, H-13), 2.94-3.10 (4H, м, H-7, H-11, H-13), 3.47 (2H, уш. с, OH), 3.60-3.75 (2H, м, H-15), 3.88-3.97 (2H, м, H_{exo}-10), 4.04, 4.12 (оба по 1H, д, $^2J = 15.5$, H_{endo}-10), 5.94-6.00 (2H, м, H-5), 6.39-6.46 (2H, м, H-3), 7.22-7.35 (2H, м, H-4), Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ, м.д.): 19.57 Me, 25.29 C-8, 27.31, 27.72 C-9, 34.68, 35.15 C-7, 49.49, 49.59 C-10, 58.60, 58.76, 61.18, 61.75 C-11, C-13, 64.40, 64.77 C-15, 61.84, 62.36 C-14, 104.41 C-5, 116.11, 116.17 C-3, 138.44 C-4, 150.42, 150.65 C-6, 162.92 C-2.

N-(2-(1-адамантил)-2-гидроксиэтил)цитизин 4b. Из 0.58 г кетона **3b** получили 0.577 г (98%) смесь спиртов (*R*)-**4b** и (*S*)-**4b**. *R_f* 0.54.

Диастереомер (R)-4b. Спектр 1H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.45 (6H, м, H-17, 23, 24), 1.59 (3H, уш. д, $^2J = 12.0$, H_A-19, 21, 25), 1.68 (3H, уш. д, $^2J = 12.0$, H_B-19, 21, 25), 1.80 (1H, уш. д, $^2J = 12.5$, H_{anti}-8); 1.90 (1H, уш. д, $^2J = 12.5$, H_{syn}-8), 1.92 (3H, уш. с, H-18, 20, 22), 2.20 (1H, дд, $^2J = 12.3$, $^3J_{14B-15} = 10.3$, H_B-14), 2.23 (1H, уш. д, $^2J = 12.0$, H_{exo}-11), 2.30 (1H, дд, $^2J = 12.3$, $^3J_{14A-15} = 3.2$, H_A-14), 2.40 (1H, уш. с, OH), 2.45 (1H, уш. с, H-9), 2.63 (1H, дд, $^2J = 10.6$, $^3J_{13exo-7} = 2.0$, H_{exo}-13), 2.83 (1H, уш. д, $^2J = 10.6$, H_{endo}-13), 2.98 (1H, уш. с, H-7), 3.00 (1H, дд, $^3J_{15-14B} = 10.3$, $^3J_{15-14A} = 3.2$, H-15), 3.08 (1H, уш. д, $^2J = 11.0$, H_{endo}-11), 3.90 (1H, дд, $^2J = 15.5$, $^3J_{10exo-9} = 6.4$, H_{exo}-10), 4.03 (1H, д, $^2J = 15.5$, H_{endo}-10), 6.00 (1H, дд, $^3J_{5-4} = 6.8$, $^4J_{5-3} = 1.2$, H-5), 6.40 (1H, дд, $^3J_{3-4} = 9.1$, $^4J_{3-5} = 1.2$, H-3), 7.29 (1H, дд, $^3J_{4-3} = 9.1$, $^3J_{4-5} = 6.8$, H-4). Спектр ^{13}C (CD₃OD, δ, м.д.): 26.63 C-8, 29.50 C-9, 29.87 C-18, C-20, C-22, 37.08 C-16, C-7, 38.45 C-19, C-21, C-25, 39.18 C-17, C-23, C-24, 51.63 C-10, 59.91 C-14, 60.75 C-11, 62.94 C-13, 75.81 C-15, 107.78 C-5, 116.67 C-3, 141.26 C-4, 153.76 C-6, 165.60 C-2.

Диастереомер (S)-4b. Т.пл. 184-185 °С (из CHCl₃). Спектр 1H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.45 (3H, уш. д, $^2J = 11.9$, H_A-17, 23, 24), 1.51 (3H, уш. д, $^2J = 11.9$, H_B-17, 23, 24), 1.60 (3H, уш. д, $^2J = 11.8$, H_A-19, 21, 25), 1.68 (3H, уш. д, $^2J = 11.8$, H_B-19, 21, 25), 1.82 (1H, уш. д, $^2J = 12.5$, H_{anti}-8), 1.93 (3H, уш. с, H-18, 20, 22), 1.94 (1H, уш. д, $^2J = 12.5$, H_{syn}-8), 2.18 (1H, д, $^2J = 11.1$, H_{exo}-13), 2.22 (1H, дд, $^2J = 12.0$, $^3J_{14B-15} = 3.4$, H_B-14), 2.33 (1H, дд, $^2J = 12.0$, $^3J_{14A-15} = 10.9$, H_A-14), 2.47 (1H, уш. с, H-9), 2.59 (1H, уш. д, $^2J = 10.6$, H_{exo}-11), 2.89 (1H, уш. д, $^2J = 10.6$, H_{endo}-11), 2.98 (1H, уш. с, OH), 2.99 (1H, уш. с, H-7), 3.01 (1H, дд, $^3J_{15-14A} = 10.9$, $^3J_{15-14B} = 3.4$, H-15), 3.06 (1H, уш. д, $^2J = 11.1$, H_{endo}-13), 3.90 (1H, дд, $^2J = 15.4$, $^3J_{10exo-9} = 6.4$, H_{exo}-10), 4.12 (1H, д, $^2J = 15.4$, H_{endo}-10), 6.00 (1H, дд, $^3J_{5-4} = 6.8$, $^4J_{5-3} = 1.3$, H-5), 6.42 (1H, дд, $^3J_{3-4} = 9.1$, $^4J_{3-5} = 1.3$, H-3), 7.28 (1H, дд, $^3J_{4-3} = 9.1$, $^4J_{4-5} = 6.8$, H-4). Спектр ^{13}C (CD₃OD, δ, м.д.): 26.55 C-8, 29.70 C-9, 29.78 C-18, C-20, C-22, 36.80 C-7, 37.04 C-16, 38.39 C-19, C-21, C-25, 39.08 C-17, C-23, C-24, 51.68 C-10, 59.74 C-11, 61.23 C-14, 62.31 C-13, 75.72 C-15,

107.94 C-5, 116.64 C-3, 141.36 C-4, 153.55 C-6, 165.57 C-2.

N-(2-Гидроксид-2-фенилэтил)цитизин 4c. Из 0.49 г кетона **3c** получили 0.491 г (99%) **4c**. *R_f* 0.23. Найдено (%): C, 73.32; H, 7.14; N, 9.24. C₁₉H₂₂N₂O₂. Вычислено (%): C, 73.51; H, 7.16; N, 9.02. Масс-спектр: *m/z* 310 [M]⁺. Спектр ЯМР 1H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.78-2.00 (4H, м, H-8), 2.34-2.54 (8H, м, H_{exo}-11, H_{exo}-13, H-9, H-14), 2.55 (2H, м, H_{exo}-11, H_{exo}-13), 2.83-2.94 (2H, м, H_{endo}-11, H_{endo}-13), 3.11-3.19 (6H, м, H-7, H_{endo}-11, H_{endo}-13, OH), 3.85-3.98 (2H, м, H_{exo}-10), 4.06, 4.16 (оба д по 1H, $^2J = 15.6$, H-10), 4.55, 4.62 (оба дд по 1H, $^3J_{15-14B} = 9.4$, $^3J_{15-14A} = 9.8$, $^3J_{15-14A} = 4.0$, $^3J_{15-14A} = 3.9$, H-15), 5.98-6.07 (2H, м, H-5), 6.43-6.50 (2H, м, H-3), 7.29-7.42 (12H, м., H-Ph, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ, м.д.): 25.55, 25.63 C-8, 27.62, 28.04 C-9, 35.00, 35.44 C-7, 49.70, 49.84 C-10, 58.88 C-11, 61.40, 61.99 C-13, 65.30, 65.67 C-14, 68.47, 69.07 C-15, 104.64, 104.72 C-5, 116.75, 116.83 C-3, 125.50, 125.55 C-(*m*-Ph), 127.23 C-(*o*-Ph), 128.09 C-(*p*-Ph), 138.66, 138.72 C-4, 141.64, 141.72 C-(*i*-Ph), 150.37, 150.68 C-6, 163.25 C-2.

ЛИТЕРАТУРА

- Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Фазылов С.Д. Новые биоактивные производные алкалоидов. Алматы. Гылым, 1992. С.206.
- Blackhall K.J., Hendry D., Pryce R.J., Roberts S.M. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1995. V.21. P.2767-2770.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства, М.: Медицина, 1998. Т.1. С.127.
- Seale T.W., Nael R., Satendra S., Basmadjian G. // NeuroReport. 1998. №9(2). P.201-205.
- Патент №2228179. Россия. 2004.
- Хисамутдинова Р.Ю., Ярмухамедов Н.Н., Габдрахманова С.Ф., Карачурина Л.Т., Сапожникова Г.А., Байбулатова Н.З., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С. // Хим.-фарм. журн. 2004. №6. С.27-28.
- Дубовик И.П., Гаразд М.М., Виноградова В.И., Хиля В.П. // Химия природ. соед. 2006. №2. С.110-113.
- Пухлякова О.А., Байбулатова Н.З., Майданова И.О., Хакимова Т.В., Докичев В.А., Юнусов М.С. // Журн. орган. химии. 2000. №9. С.1404-1406.

Поступила в редакцию 21.02.2007 г.