

A 2010  
5436

20.10.10

УДК 547.94; 547.49; 547.91; 547.7; 547.8

На правах рукописи

**КУЛАКОВ ИВАН ВЯЧЕСЛАВОВИЧ**

**Синтез, строение, химические превращения и биологическая  
активность новых азот- и серосодержащих полифункциональных  
производных некоторых алкалоидов, моносахаридов и гетероциклов**

02.00.03 – органическая химия

02.00.10 – биорганическая химия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Республика Казахстан  
Караганда, 2010

577.1

Работа выполнена в лаборатории синтеза биологически активных веществ  
ТОО «Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан»

**Научные консультанты:**

академик НАН РК,  
доктор химических наук,  
профессор Газалиев А.М.

доктор химических наук,  
профессор Нуркенов О.А.

**Официальные оппоненты:**

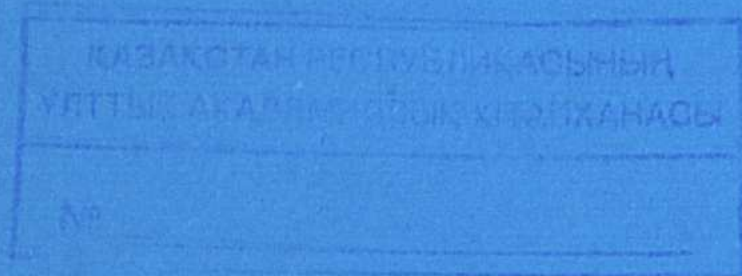
доктор химических наук,  
профессор Поляков В.В.

доктор химических наук,  
профессор Салькеева Л.К.

доктор химических наук,  
профессор Корулькин Д.Ю.

**Ведущая организация:**

АО «Институт химических наук  
имени А.Б. Бектурова»



Защита диссертации состоится « 30 » ноября 2010 года в 10<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета ОД 53.47.10 при АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» по адресу: 100009, г. Караганда, ул. М.Газалиева, 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» по адресу: 100009, г. Караганда, ул. М.Газалиева, 4.

Автореферат разослан « 21 » октября 2010 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета ОД 53.47.10,  
доктор химических наук, доцент

Г.А.Атажанова

*«Синтетические трансформации растительных метаболитов – одно из самых перспективных направлений медицинской химии. Без модифицированных соединений растительного происхождения трудно представить современную терапию злокачественных опухолей, сердечно-сосудистых, вирусных и других социально значимых заболеваний».*

Академик РАН Г.А. Толстикова

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Главной задачей современной органической химии на сегодняшний день является поиск, синтез и разработка новых высокоэффективных и низкотоксичных лекарственных препаратов и многих других практически полезных органических соединений для промышленности и сельского хозяйства, в том числе и на основе местных, ежегодно возобновляемых сырьевых ресурсов растительного происхождения.

В настоящее время в Республике Казахстан рынок фармацевтической продукции представлен, в основном, на 90% импортными лекарственными препаратами, что приводит не только к их значительному удорожанию, но и к прямой зависимости от поставок из стран-экспортеров. Именно поэтому, на заседании 12-съезда партии "Нур Отан" Президент Республики Казахстан Н.А. Назарбаев озвучил программу подъема до конца 2014г. фармацевтической индустрии Казахстана и доведения рынка продукции собственными лекарственными препаратами до 50% от их общего числа. Главным этапом успешного решения этой задачи является полная интеграция между многими учеными, специализирующимися в области органической, биоорганической, фармацевтической химии, фармакологии и медицины. Эта важная и многосекторная задача предполагает организацию производства новых оригинальных, конкурентоспособных на рынке отечественных лекарственных средств, разработка которых ведется на результатах фундаментальных научных исследований в области тонкого органического синтеза, химии природных соединений, медицины, технологии и др.

Одним из самых перспективных и интенсивно развивающихся в последние десятилетия направлений современной химической науки в создании новых биологически активных соединений является синтез и химическая трансформация метаболитов растительного происхождения. Синтетические трансформации природных соединений с середины минувшего века прочно вошли в число ведущих направлений медицинской химии. В настоящее время по объему продаж лекарственные препараты, полученные на основе модификантов природных метаболитов, занимают лидирующее положение. Действительно, трудно представить себе современную медицинскую терапию без лекарственных средств и препаратов, выделяемых либо получаемых далее из растительных материалов. Это связано с уникальной структурой и строением природных биологически активных соединений, синтезируемых в результате сложных биохимических процессов жизнедеятельности растительного организма. Изменяя структуру природных соединений, синтезированной самой природой, человек создает новые, порой уникальные химические соединения, которые во многих аспектах оказываются в десятки раз более эффективными и менее токсичными биологически активными соединениями, чем исходные субстраты.

В этом отношении особый интерес представляют растительные алкалоиды, занимающие «привилегированное» положение среди природных соединений, что объясняется своеобразием их строения и высокой практической ценностью. В этом плане весьма интересна химическая модификация некоторых алкалоидов (цитизин, анабазин, l-эфедрин, d-псевдоэфедрин), промышленное производство которых освоено в ОАО «Химфарм» (г. Шымкент), введением в их структуру активных фармакофорных фрагментов и новых гетероциклических структур.

Особое место в химии природных веществ занимает и химия углеводов, включающая не только изучение строения, физико-химических и биологических свойств, но и способы изменения этих свойств путем их модификации. Более конкретно это можно проследить на химии моносахаридов, многие из которых являются многотоннажными промышленно освоенными продуктами. Следует также отметить, что источником получения многих моносахаридов может явиться сотни миллионов тонн ежегодно возобновляемого, углеводсодержащего непищевого сырья – полисахариды, которые содержатся в различных отходах переработки сельскохозяйственной продукции и растительного сырья. Производные моносахаридов представляют большой научный и практический интерес, поскольку многие из них обладают ярко выраженной биологической активностью широкого спектра действия. Целый ряд производных моносахаридов находит широкое применение в медицине, например, в качестве эффективных противораковых и противовирусных препаратов. Гликозилирование физиологически активных соединений (ФАС) по гликозидному центру сахаров является одним из возможных путей получения малотоксичных лекарственных средств, приводит к увеличению водной растворимости и позволит изменить проницаемость ФАС через мембраны, а привязывание этих соединений к полисахаридам увеличит продолжительность жизни лекарственных препаратов. Все это также определяет огромный интерес к синтетической химии модификации моносахаридов.

Многие гетероциклические соединения являются аналогами природных нуклеотидов. Особый интерес в этом плане представляют азот- и серосодержащие биологически активные гетероциклические соединения, которые находят широкое применение не только в медицинской практике в качестве эффективных препаратов широкого спектра действия, но и в сельском хозяйстве, ветеринарии и других областях. К настоящему времени в общем арсенале всех лекарственных препаратов, гетероциклические соединения, в том числе азот- и серосодержащие, за-

нимают первое место. В последние годы в химии гетероциклических соединений развивается тенденция изучения механизмов синтеза и циклизации соединений, содержащих в своей структуре сложные конденсированные би-, три- и более гетероциклические системы, получаемые многокомпонентными реакциями.

Содержание в молекулах органических соединений атома серы обуславливает не только их высокую физиологическую активность, но и зачастую приводит к снижению токсичности, вследствие легкой окисляемости ее производных в организме. Серосодержащие, в том числе и гетероциклические, соединения и производные углеводов прочно вошли в арсенал лекарственных средств современной медицины в качестве эффективных антибактериальных, противовирусных и противотуберкулезных препаратов.

Все вышеизложенное определяет высокую актуальность и перспективность синтеза и изучения новых азот-, серо- и углеводсодержащих производных вышеназванных алкалоидов и гетероциклов для изыскания новых биологически активных соединений.

**Степень разработанности проблемы.** Проблема химической комбинации биоактивных молекул с участием природных и синтетических соединений интересует многие научные школы мира. Исследования в этом направлении все больше характеризуются широким применением методов компьютерного дизайна и биопргноза. Каждое направление имеет свою специфику и оригинальность. Обширные сведения по модификации и свойствам алкалоидов в разное время освещены в работах Орехова А.П., Горяева М.И., Юнусова С.Ю., Садыкова А.С., Абдувахабова А.А., Далимова Д.Н., Шахидоятова Х.М., Журинова М.Ж., Пралиева К.Д., Газалиева А.М., Адекенова С.М. и мн. других. Успехи в области сероорганических соединений обобщены в обзорах и многочисленных монографиях Трофимова Б.А., Колла В.Э., Воронкова М.Г., Дерягина Э.Н., Беленького Л.И., Сигэру Оаз и др. В развитие химии углеводов огромный вклад внесли отечественные и зарубежные ученые: Fischer E., Кочетков Н.К., Степаненко Б.Н., Сарол В., Ташпулатов А.А., Лихошерстов Л.М., Isbell H.S., Inch T.D., Angyal S.J. и мн. другие. Гетероциклические соединения представляют самый обширный и важный в практическом отношении класс органических соединений. Неудивительно, что интенсивные исследования гетероциклических соединений ведутся во всех промышленно развитых странах, в том числе и с развитой фарминдустрией. Общим вопросам химии гетероциклов посвящены обстоятельные работы и монографии Р.Эльдерфилда, В.И.Иванского, А.Н.Коста, Г.И.Жингиету, Л.Пакетт, J.A.Joule, G.F.Smith, а также многочисленные работы О.Карре, А.Ф.Пожарского, Г.А.Толстикова, Б.А.Трофимова, И.П.Белецкой, А.В.Аксенова, И.В.Украинец, И.П.Скрастиныш, В.Д.Орлова и многих других.

**Связь работы с планом государственных программ.** Диссертационная работа выполнена в рамках приоритетных фундаментальных исследований МОН РК, проводимых в ТОО «Институт органического синтеза и углехимии РК» по темам: «Создание научных основ получения новых перспективных материалов на базе химически модифицированных продуктов переработки угольного сырья (комплексные удобрения, мелиоранты, детоксиканты и структурообразователи почв, сорбенты для очистки сточных вод, ингибиторы коррозии металлов, лекарственные средства, электронные материалы и высококачественное синтетическое жидкое топливо)» (2006-2008 гг. гос.рег.№ 0106 РК 01031); «Целенаправленный синтез и поиск новых антибактериальных и антитрихофитозных средств на основе природного алкалоида анабазина и его синтетических аналогов» (2009-2011гг. гос. рег. № 0109 РК 00431); «Синтез и изучение закономерностей направленной химической модификации новых полифункциональных серо- и галогенсодержащих биоактивных соединений на основе углеводов. Нарботка и проведение биоскрининга полученных веществ» (2009-2011 гг. гос. рег. №0109 РК 00430); по совместным прикладным научно-исследовательским работам с РГП «Научный центр противоинфекционных препаратов» по темам: «Изучение реакций галогенирования, комплексообразования и введение галогенов в структуру углеводов» (2005-2007гг.), «Синтез и химическая модификация новых полифункциональных галогенсодержащих гликоконъюгатов с различными природными и синтетическими фармакофорными фрагментами, изучение их комплексообразующей способности. Нарботка и проведение противовирусной активности полученных веществ» (2009г.), а также по Гранту ОФ «Фонд Первого Президента Республики Казахстан» на научное исследование по теме: «Целенаправленный синтез и поиск новых противотуберкулезных и антибактериальных средств на основе полифункциональных производных некоторых биологически активных гидразидов и S-,N-содержащих гетероциклов» (Грант №112-09 от 09.11.2009 г.), актуальность которых определяется современными запросами медицины и сельского хозяйства.

**Цель и задачи работы** Целью настоящей диссертационной работы является развитие теоретических и прикладных аспектов по направленной функционализации и комбинаторному построению в одной молекуле биоактивного соединения нескольких возможных фармакофорных фрагментов, включая наличие природных растительных алкалоидов, моносахаридных остатков и синтетических серо-, азот-, нитро- и галогенсодержащих полифункциональных фрагментов, в том числе и гетероциклических, в всестороннем изучении их строения, реакционной способности, установлении возможной стерео- и регионаправленности их образования, а также в проведении первичных скрининговых исследований биологической активности некоторых синтезированных соединений.

В соответствии с поставленной целью исследования были определены следующие основные задачи:

- направленная химическая модификация и разработка оптимальных методов получения новых полифункциональных серо-, нитро- и галогенсодержащих производных некоторых алкалоидов, гидразидов, S-,N-синтетических гетероциклов, N-аминогликозидов, изучение их химического поведения и возможной гетероциклизации, установления стереонаправленности образующихся производных;

- всестороннее исследование по установлению структуры синтезированных соединений методами ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа;

- изучение возможной биологической активности синтезированных соединений.

**Научная новизна** определяется тем, что в результате проведенных исследований впервые:

- осуществлен систематический синтез полифункциональных тиомочевинных производных некоторых алкалоидов и гидразидов с различными функциональными фармакофорными заместителями, изучены реакции кислотного гидролиза, внутримолекулярной гетероциклизации, установлена стерео – и региоселективность образующихся гетероциклических производных 1,3-тиазолина и 1,3-тиазина;

- разработаны оптимальные условия получения новых гетероциклических производных алкалоидов на основе фенотиазина, 1,3-тиазолина, 1,3-тиазина, пиридина, 1,4-дигидропиридина, 3,4-дигидропиримидин-2-тиона, а также нитро- и галогензамещенных анилидных производных;

- установлены возможные методы химического гидрирования нитрогруппы в 4-нитроанилидных производных цитизина, морфолина и в 4-нитрофениламиноэтаноле;

- приведена направленная химическая модификация производных пиразола, введением в его структуру тиомочевинных, тиазолиновых, моносахаридных, нитро- и галогенанилидных производных;

- изучены реакции S- либо N-нуклеофильного раскрытия нитрофенилоксиранового кольца различными дитиокарбаматными производными ароматических и гетероциклических первичных аминов, приводящие к дитиокарбаминам производным 4-нитрофениламиноэтанола или к замещенным 1,3-тиазолин-2-тионам;

- изучены реакции алкилирования и ацилирования 4-арилзамещенных 3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тионов различными производными 2-галогенуксусной и 3-бромпропионовой кислоты, приводящие к бициклическим продуктам циклизации: 3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидинам и пиримидо[2,1-b][1,3]тиазинам; установлены некоторые аспекты реакции Биджинелли с 5-бром-2-гидроксибензальдегидом;

- получены новые полифункциональные, в том числе серо- и галогенсодержащие производные N-аминогликозидов на основе различных первичных и вторичных аминов алифатического, ароматического и гетероциклического ряда, в том числе и алкалоидов цитизина и d-псевдоэфедрина, установлено образование возможных аномерных форм;

- осуществлен синтез тиомочевинных производных N-метилглюкозамина, установлена их комплексообразующая способность;

- с применением методов ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа установлено строение синтезированных соединений;

- проведен биологический скрининг синтезированных соединений на антимикробную, ростстимулирующую, антиоксидантную, гепатопротекторную, цитотоксическую и фунгицидную активности.

**Практическая значимость работы.** Осуществлен синтез и установлено строение более 200 новых полифункциональных серо-, нитро-, галогенсодержащих, S-,N-гетероциклических производных алкалоидов, гидразидов, N-аминогликозидов, представляющих интерес как в качестве объектов для изучения теоретических и препаративных вопросов органической химии, так и дальнейшего изучения их биологической активности.

Разработаны и изучены оптимальные методы получения потенциально биологически активных полифункциональных производных алкалоидов, гидразидов, S-,N-содержащих гетероциклов, N-аминогликозидов, установлены некоторые аспекты и механизмы их образования, циклизации, стереонаправленности процессов. Установлено строение более 200 новых производных, в том числе двадцать три из них методом рентгеноструктурного исследования, сведения о которых дополнили библиотеки данных по ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии и масс-спектрометрии новых органических соединений, а также Кембриджский Банк Структурных Данных новыми изученными пространственными структурами. Выявлены соединения с выраженной и ярко-выраженной антибактериальной, антиоксидантной и ростстимулирующей активностью. Обнаруженная биологическая активность пополнит базы данных БАВ, что существенно позволит облегчить возможное установление взаимосвязи «структура - биоактивность».

**На защиту выносятся следующие основные положения:**

- результаты разработки оптимальных условий и методов синтеза, реакционной способности, установления строения новых полифункциональных серо-, нитро- и галогенсодержащих производных некоторых алкалоидов, гидразидов, S-,N-синтетических гетероциклов, N-аминогликозидов (02.00.10), (02.00.03);

- результаты обоснования протекающих механизмов внутримолекулярной гетероциклизации и образования новых производных с использованием физико-химических методов исследования (ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -, ЯМР  $^{13}\text{C}$ - спектроскопия, масс-спектрометрия и РСА) (02.00.03);

- результаты исследования первичной биологической активности новых полифункциональных серо-, нитро-, галогенсодержащих, S-,N-гетероциклических производных алкалоидов, гидразидов, N-аминогликозидов (02.00.10).

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на международных, республиканских и всероссийских конференциях: Черноголовка, 2006 [8], Сыктывкар, 2006 [9], Шымкент, 2006 [10], Караганда, 2006 [11,12], 2008 [36-40, 46], 2010 [80], Самара, 2006 [13,14], Москва, 2007 [17], 2009 [72] Новосибирск, 2007 [18], Алматы, 2007 [24], 2008 [44], 2009 [75-77], Уфа, 2008 [29,30], Екатеринбург, 2008 [42,43], Ташкент, 2009 [54-56], Иваново, 2009 [74], Санкт-Петербург, 2010 [90].

**Личный вклад автора** в диссертации заключается в постановке и выборе задачи научного исследования, непосредственном участии в проведении многочисленных экспериментальных исследований, их теоретическом анализе и интерпретации полученных результатов, формулировки сделанных выводов.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 90 печатных работ, из которых 2 монографии (в соавторстве), 55 статей в журналах, входящих в рекомендуемый список ККСОН МОН РК и 31 материалов и тезисов международных и республиканских конференций. Получен Предпатент РК и Инновационный патент РК.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, основной части, в которой представлены данные литературного обзора, результаты обсуждения собственных работ и экспериментальных данных, заключения, списка использованных источников и приложения. Объем диссертации 296 страниц, в том числе 97 рисунков и 32 таблицы, список использованной литературы включает 354 наименования. В приложении представлены сорок два акта испытаний биологической активности.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1 Общая характеристика некоторых растительных алкалоидов, гидразидов, тиомочевин, азот- и серо-содержащих производных гетероциклов и аминогликозидов (литературный обзор)

В данном разделе приведено обоснование выбора исследования и литературный обзор по химии, биологической активности и широкому применению в медицинской практике выбранных классов исследуемых природных и синтетических соединений: алкалоидов и их структурных аналогов (морфолин, пиперидин), гидразидов, тиомочевинных и тиосемикарбазидных производных, галоген- и нитропроизводных, N,S-содержащих гетероциклов (пиразол, тиазол, фенотиазин, пиридин, 1,4-дигидропиридин, 3,4-дигидропиримидин-2-тион), N-аминогликозидных и моносахаридных производных.

### 2 Синтез, строение и биологическая активность новых азот- и серосодержащих полифункциональных производных некоторых алкалоидов, моносахаридов и гетероциклов (обсуждение результатов)

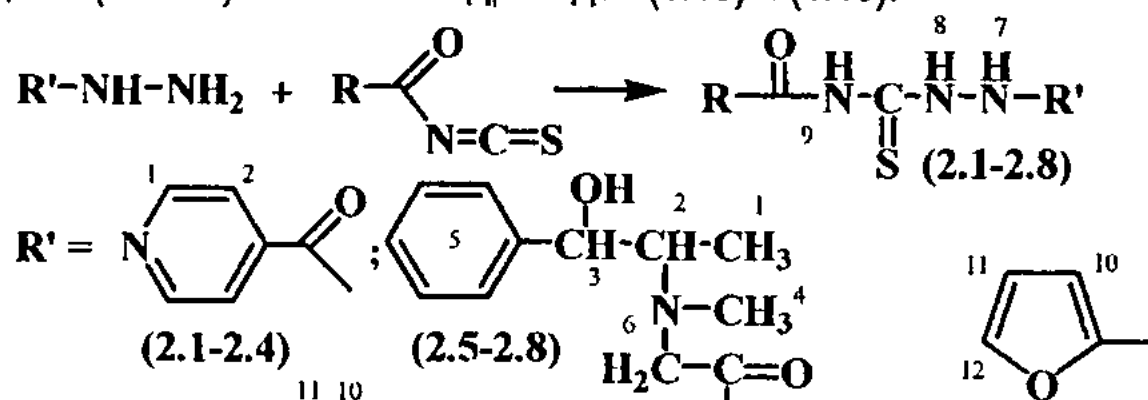
Интерес многих ученых к химической трансформации природных алкалоидов, углеводов и гетероциклических соединений не ослабевает и по сегодняшний день. Это обусловлено прежде всего высокой биологической активностью представленных классов соединений. Кроме того, широко известно, что химическая трансформация природных соединений, введением в их структуру специфических фармакофорных групп, в том числе азот- и серосодержащих группировок и гетероциклических структур, входящих в арсенал многих лекарственных препаратов, рассматривается как один из перспективных методов получения новых классов соединений с уникальными биологическими свойствами. Комбинация в одной структуре молекулы двух и более фармакофорных фрагментов является одним из основных подходов химического дизайна нового БАВ, в том числе и природных алкалоидов.

#### 2.1 Некоторые химические превращения и исследования гидразидов изоникотиновой, N-d-псевдоэфедринил- и N-анабазинилуксусной кислот

Известно, что многие гидразиды являются не только важными фармакологически активными лекарственными препаратами и проявляют широкий спектр высокой физиологической активности, но и служат исходными синтонами для дальнейших модификаций.

##### 2.1.1 Синтез тиосемикарбазидных производных на основе гидразидов изоникотиновой и N-d-псевдоэфедринилуксусной кислот

Несмотря на наличие огромного количества используемых в клинике туберкулеза лекарственных средств, гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) занимает ведущее место в лечении различных форм туберкулеза. На его основе синтезировано множество различных производных с широкой вариацией противотуберкулезной активности и токсичности соединений. В связи с этим для нас представлял интерес синтез новых тиосемикарбазидных производных на основе ГИНКа (1.13) и гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты (1.19), также проявившего значительный ПТ-эффект с введением в их структуру фармакофорных фрагментов. Конденсацией бензоил-изотиоцианатов и фуран-2-карбонилизотиоцианата (полученных *in situ* нагреванием соответствующих хлорангидридов с KSCN в среде ацетона) при эквимольном соотношении используемых реагентов были синтезированы тиосемикарбазидные производные (2.1-2.8) на основе гидразидов (1.13) и (1.19).

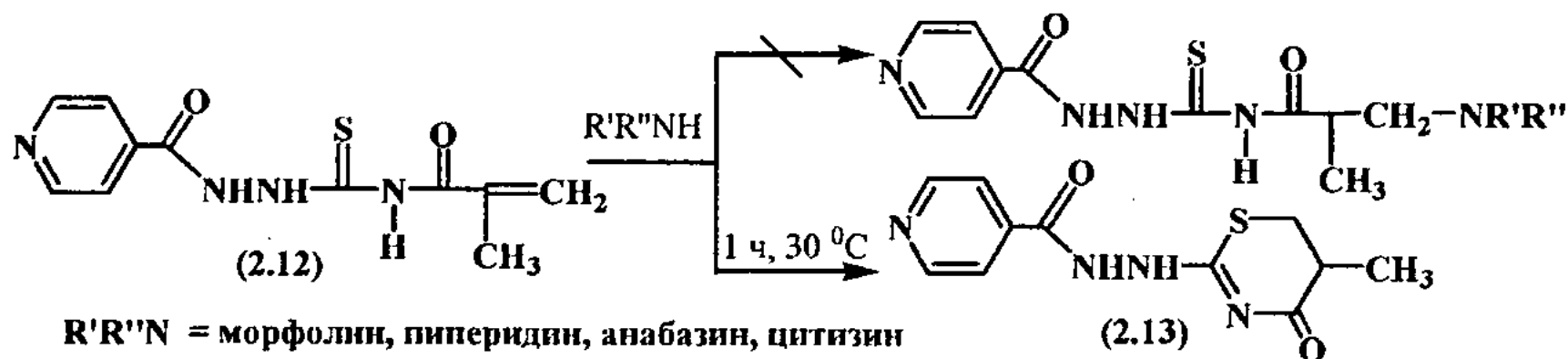


$R = C_6H_5$  (2.1, 2.5); 4- $CH_3C_6H_4$  (2.2, 2.6); 4- $BrC_6H_4$  (2.3, 2.7); (2.4, 2.8)

Реакция протекает в довольно мягких условиях, с хорошими выходами целевых продуктов (54-82%). Полученные соединения представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в полярных органических растворителях при нагревании. В ИК-спектрах синтезированных соединений (2.1-2.8) имеется полоса погло-



тион-тиольной перегруппировке. Кроме того, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (2.13) происходит расщепление метильных протонов  $-\text{CH}_3$  на дублет, свидетельствующее об их взаимодействии с метиновым  $\text{CH}$ -протоном тиазинового кольца. С целью изучения химических свойств (2.12) путем возможного нуклеофильного присоединения по активированной двойной  $\text{C}=\text{C}$  связи тиосемикарбазидного производного были проведены следующие исследования. При эквимольном взаимодействии (2.12) с циклическими вторичными аминами (морфолин, пиперидин), а также алкалоидами анабазин и цитизин, в растворе этанола или 2-пропанола при температуре около  $30^\circ\text{C}$  были выделены не ожидаемые продукты присоединения, а продукт гетероциклизации соединения (2.12) в 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-он (2.13). При этом реакция циклизации проходила в течение примерно 1 часа и, на ход и выходы продукта (2.13) совершенно не влияла как структура, так и основность исходных аминов и алкалоидов.



В данном случае циклизация тиосемикарбазид (2.12) в (2.13) значительно ускорялась введением оснований, увеличивающих, вероятно, образование тиольной формы соединения (2.12). Образование в каждом случае производного 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-она (2.13) было доказано полным совпадением ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектров.

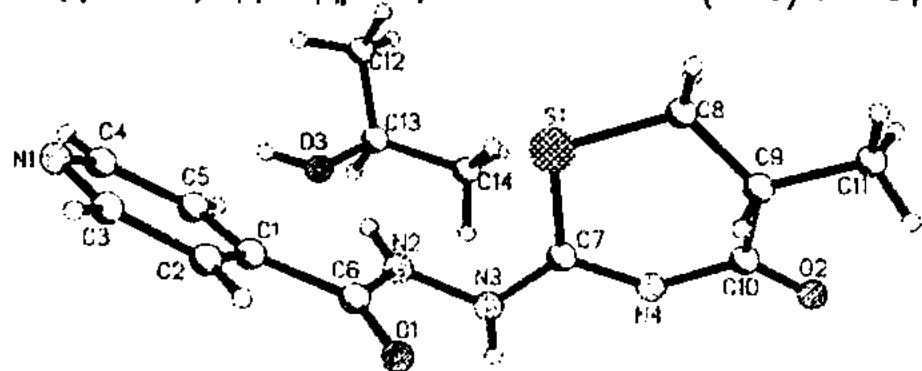


Рисунок 1 – Строение сольвата (2.13)

С целью полной идентификации, а также изучения возможной  $\text{N}-\text{H}$  таутомерии между гидразидным и тиазиновым фрагментом соединения (2.13) было проведено его рентгеноструктурное исследование\*. Было установлено, что в упаковке снятого кристалла присутствует также молекула используемого при перекристаллизации (2.13) растворителя (2-пропанола). Образование такого сольвата объясняется наличием сильной водородной связи  $\text{N}_2\text{H}_2\text{a}\dots\text{O}_3$  ( $x, y, z$ ).

Таким образом, нами на примере тиосемикарбазидного производного  $\beta$ -*N*-(метакрилоилкарбамотиоил)изоникотингидраза (2.12) осуществлено исследование по его внутримолекулярной гетероциклизации в 1,3-тиазиновое производное –  $\beta$ -*N*-(5-метил-4-оксо-5,6-дигидро-4*H*-1,3-тиазин-2-ил)изоникотингидразид (2.13).

#### 2.1.4 Взаимодействие гидразида *N-d*-псевдозедринилуксусной кислоты с ортомуравьиным эфиром

Как уже было сказано, интерес к химии гидразидов обусловлен в основном тем, что большинство его производных обладают широким спектром физиологической активности. Ранее нами был осуществлен синтез гидразидов *N*-аминоуксусных кислот на основе физиологически активных эфедринных алкалоидов. С целью установ-

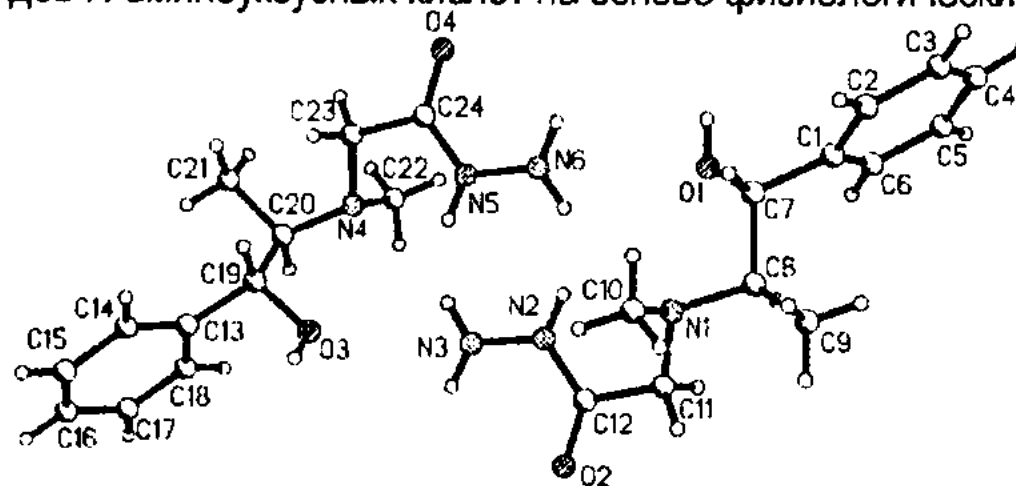


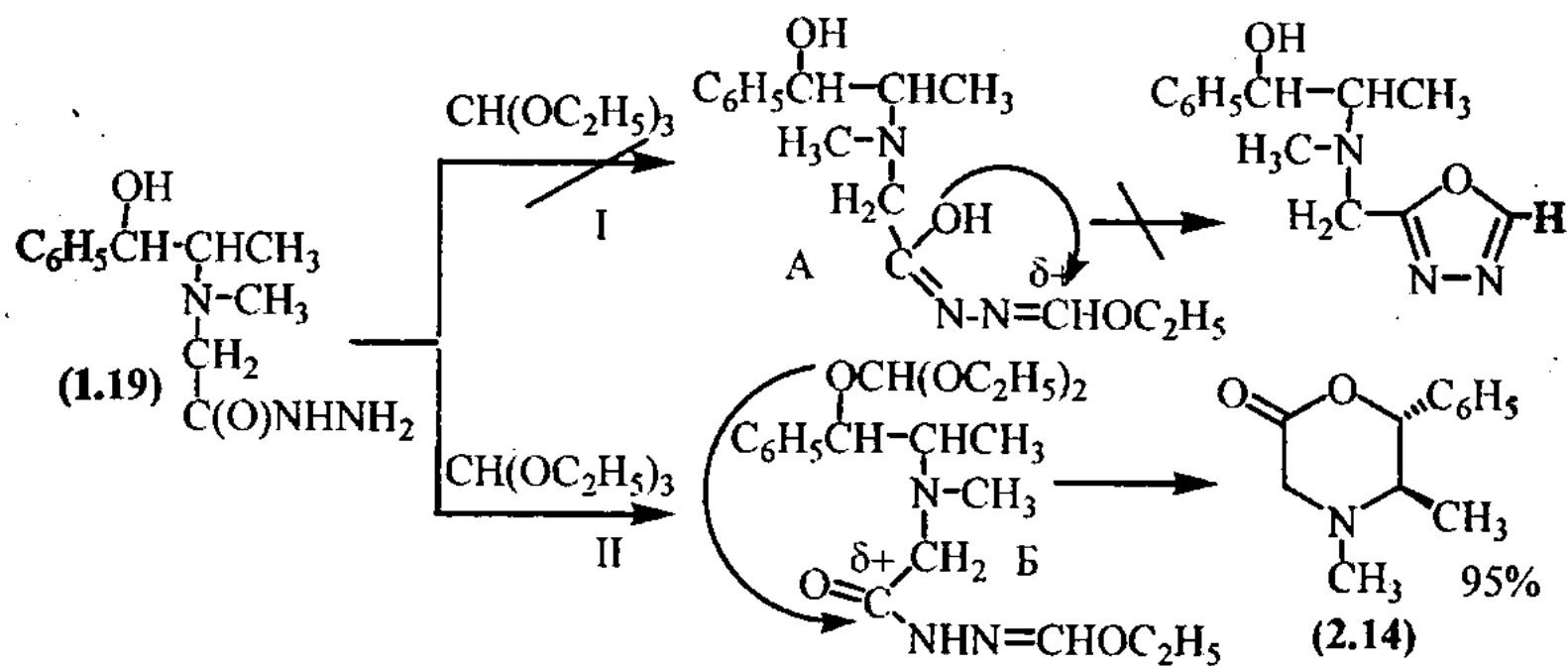
Рисунок 2 – Строение молекулы (1.19)

ления пространственного строения гидразида *N-d*-псевдозедринилуксусной кислоты (1.19) было проведено его рентгеноструктурное исследование (рисунок 2). Установлено, что в кристаллической решетке молекула гидразида (1.19) состоит из димера. Известно, что модификация исходных гидразидов под действием подходящих реагентов является одним из способов уменьшения их токсичности, а также получения на их основе новых диазогетероциклов. С целью изучения взаимосвязи биоактивности гидразида, а также получения на его основе

1,3,4-оксадиазолов была проведена конденсация гидразида (1.19) с ортомуравьиным эфиром. Реакцию конденсации проводили при кипячении гидразида (1.19) с трехкратным количеством ортомуравьиного эфира в течение 8-10 часов. При отсутствии или инертности гидроксильной группы в молекуле гидразида однозначным продуктом реакции был бы замещенный 1,3,4-оксадиазол. Однако, нами практически с количественным выходом из реакционной смеси был выделен (5*S*,6*S*)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолон (2.14), образовавшийся по схеме II, который служил исходным синтоном для синтеза гидразида. Образование 2-морфолона (2.14) доказано сравнительными физико-химическими константами и полной идентичностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . Образование морфолона протекает, возможно, через ряд промежуточных интермедиатов, включающих образование как гидразонов, так и перэтерифицированных замещенных эфиров с последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой кислородом алкоксигруппы на электроннодефицитный атом углерода карбонильной группы с замыканием кольца.

\* Все рентгеноструктурные исследования выполнены совместно с д.х.н., проф. К.М.Турдыбековым и к.х.н. Д.М.Турдыбековым





### 2.1.5 Исследование реакции взаимодействия гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты с ортомуравьиным эфиром методами квантовой химии

Нами была предпринята попытка объяснения нетипичного поведения гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты (1.19) в реакции с ортомуравьиным эфиром методами квантовой химии. Для расчетов нами был использован программный квантово-химический пакет Gaussian-2003; для визуализации расчетных структур был привлечен графический пакет GaussView 3.09\*. На схеме обозначены два реакционных центра интермедиатов А и Б, расположенных на атомах углерода. В зависимости от величины частичного положительного заряда на соответствующем атоме углерода возможно протекание реакции по пути I или II. Для оценки величины зарядов на реакционных центрах был выполнен расчет геометрии промежуточных продуктов реакции А и Б в полуэмпирическом приближении PM3. Сравнительный анализ распределения зарядов показывает, что величина положительного заряда на реакционном центре интермедиата А (заряд +0,068) значительно меньше (почти в 4 раза), чем на реакционном центре интермедиата Б (заряд +0,260). Далее установлено, что промежуточный интермедиат Б на 19,89 кДж/моль термодинамически стабильнее интермедиата А. Также, для сравнения термодинамической стабильности двух альтернативных продуктов реакции взаимодействия гидразида с ортомуравьиным эфиром был выполнен квантово-химический расчет молекул 1,3,4-оксадиазола и (2.14). Молекула 2-морфолона, включающая в себя шестичленный цикл, имеет значительно большую термодинамическую стабильность (на 206,25 кДж/моль), чем молекула 1,3,4-оксадиазола, включающая в себя пятичленный цикл, что еще раз подтверждает хорошо известный факт о большей предпочтительности и стабильности при образовании шестичленного цикла.

### 2.1.6 Синтез и пространственное строение N-изопропилиденгидразона N-анабазинилуксусной кислоты

Ранее нами и сотрудниками лаборатории СБАВ были проведены работы по синтезу гидразидов на основе некоторых алкалоидов. Синтез гидразидов осуществлялся гидразиолизом сложных эфиров N-аминоуксусной кислоты с гидразингидратом. Так, из метилового (или более доступного этилового) эфира N-анабазинилуксусной кислоты (2.15) был осуществлен синтез гидразида N-анабазинилуксусной кислоты (2.16) с выходом 57%. Однако, данный гидразид (2.16) был выделен и охарактеризован в виде густого маслообразного вещества, препятствующего не только его успешной дальнейшей модификации, но и установлению строения и возможной биологической активности. В результате многочисленных попыток получения гидразида в кристаллическом виде, был выделен и охарактеризован его гидразон с ацетоном, образующийся при непродолжительном нагреве гидразида (2.16) в ацетоне. Выделенный при охлаждении гидразон (2.17) представляет собой хорошо кристаллизующийся белый кристаллический продукт. С целью установления пространственного строения гидразона (2.17) в сравнение с вышеописанным исследованным гидразидом (1.19) было проведено его рентгеноструктурное исследование (рисунок 3), которое также показало наличие в одной элементарной ячейке двух кристаллографически независимых молекул, связанных межмолекулярной водородной связью.

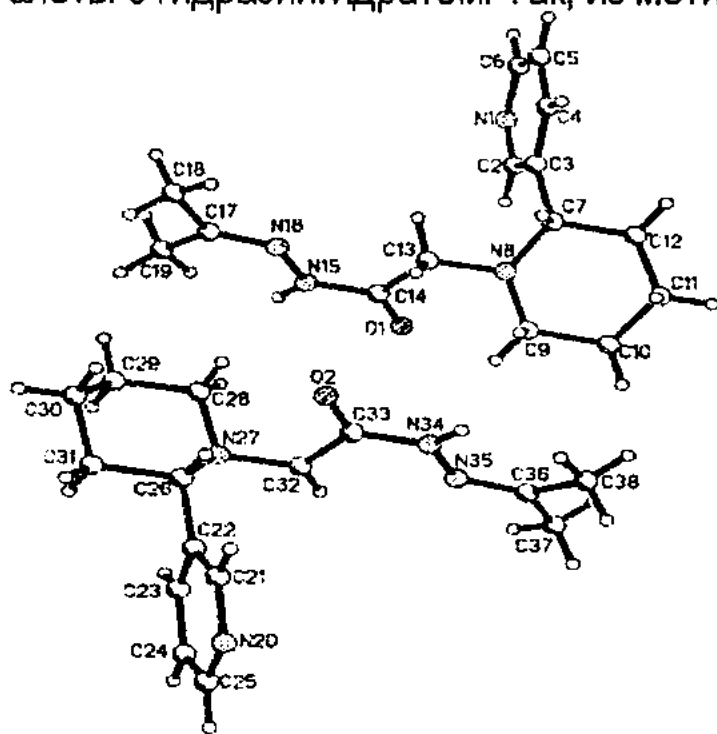


Рисунок 3 – Строение (2.17)

### 2.2 Синтез серосодержащих производных алкалоидов

Наличие в молекулах органических соединений атома серы, обуславливает их высокую физиологическую активность, зачастую приводя к существенному снижению токсичности. Серосодержащие соединения прочно вошли в арсенал лекарственных средств современной медицины в качестве антибактериальных, противотуберкулезных, противоязвенных, противодиабетических и других практически полезных препаратов.

\* Расчеты выполнены совместно с доцентом кафедры физической и аналитической химии КарГУ им.Е.А.Букетова, к.х.н. Пустолайкиной И.А.

## 2.2.1 Синтез аммонийных солей некоторых дитиокарбаматов алкалоидов

Среди обширного класса серосодержащих соединений важная роль принадлежит производным дитиокарбаминовых кислот, которые обладают весьма широким спектром биологической активности (инсектицидной, фунгицидной, бактерицидной и др.) и являются одними из наиболее распространенных на практике серосодержащих органических реагентов. В связи с этим для нас представлял интерес получить простые аммонийные соли дитиокарбаминовых производных на основе алкалоидов цитизина, анабазина, l-эфедрина и d-псевдоэфедрина.

Дитиокарбаминовые производные (2.18-2.21) получены с выходом целевых продуктов 61-73 % при взаимодействии алкалоидов с сероуглеродом в этиловом спирте, насыщенном аммиаком:

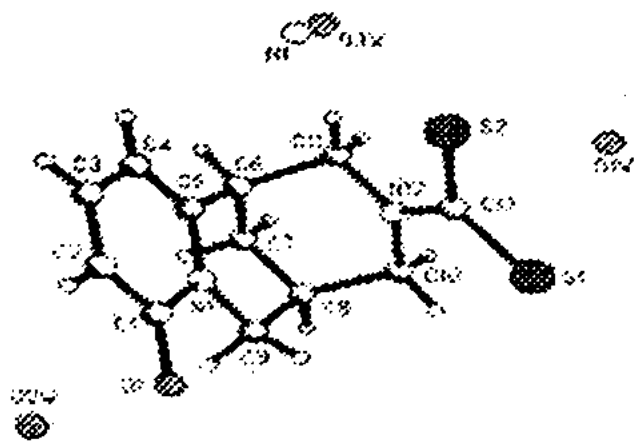
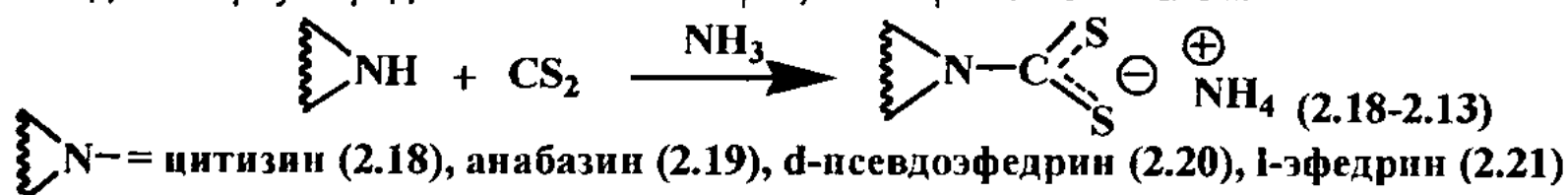
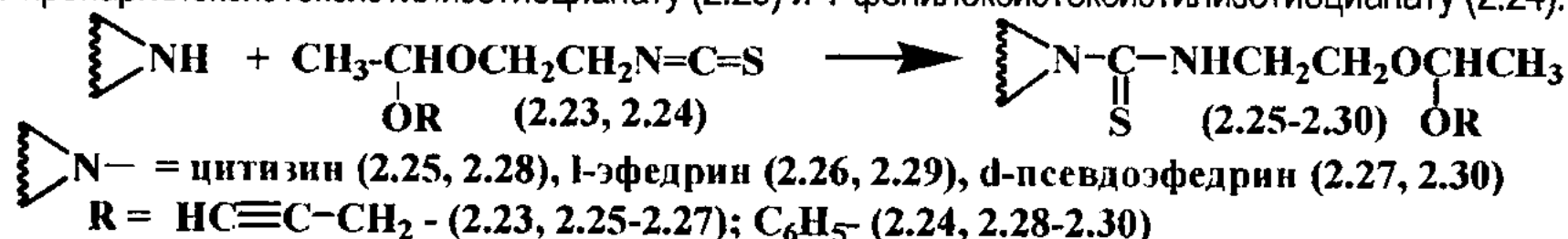


Рисунок 4 – Строение (2.18)

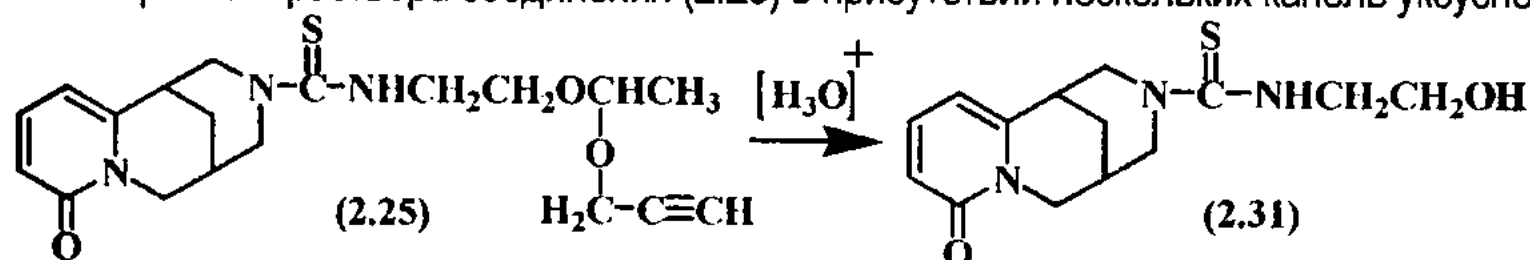
Синтезированные соединения (2.18-2.21) представляют собой кристаллические вещества, растворимые в полярных растворителях. С целью доказательства пространственного строения и в продолжении изучения стереохимии производных алкалоида цитизин, было проведено рентгеноструктурное исследование полученной соли – кристаллогидрата цитизинодитиокарбамата аммония (2.18) (рисунок 4). Наличие иона аммония в структуре (2.18) вне области электроотрицательного заряда дитиокарбаматного фрагмента объясняется их общим распределением между молекулами в кристаллической упаковке.

## 2.2.2 Взаимодействие алкалоидов с ацетальными изотиоцианатами

Производные тиомочевин являются важным классом сероорганических соединений, которые находят широкое применение не только в органическом синтезе, но и на практике – в промышленности, сельском хозяйстве, медицине. Основным методом синтеза производных тиомочевин является взаимодействие изотиоцианатов с аминами. В этом плане синтез изотиоцианатных производных, содержащих сложные ацетальные фрагменты, в свою очередь открывают доступ к синтезу более сложных тиомочевин и представляет несомненный интерес в плане создания новых БАВ. В связи с этим по известной методике синтезированы пропаргил- и фенил(2-изотиоцианатоэтил)ацетали ацетальдегида. Далее, на основе полученных ацетальных изотиоцианатов (2.23, 2.24) для нас представлял интерес синтез тиомочевинных производных на основе физиологически активных алкалоидов цитизина, l-эфедрина и d-псевдоэфедрина. Синтез осуществляли в спиртовой среде прямым присоединением алкалоидов к 1-пропаргилоксиэтоксиэтилизоцианату (2.23) и 1-фенилоксиэтоксиэтилизоцианату (2.24).



Синтезированные с выходом 74-92% соединения (2.25-2.30) представляют собой белые кристаллические и маслообразные вещества, умеренно растворимые в органических растворителях. В ИК-спектрах соединений (2.25-2.30) в области 1530-1500 см<sup>-1</sup> проявляется тиоамидная группа. При анализе масс-спектров (2.25, 2.29) выявлены молекулярные ионы и осколочные фрагменты. Так, для соединения (2.25) присутствуют пики со значениями m/z и J<sub>отн.</sub> (%): 375 [M]<sup>+</sup> (7%), фрагменты распада с цитизиновым каркасом, тиомочевинного и ацетального остатков >N<sup>+</sup> 189 (51%), >N-C(S)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup> 276 (55%), >N-C(S)<sup>+</sup> 233 (40%), C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>S<sup>+</sup> 146 (67%) и пропиновый фрагмент CH<sub>2</sub>C≡CH<sup>+</sup> 39 (100%). В ЯМР <sup>1</sup>H-спектрах соединений (2.25-2.30) помимо протонов алкалоидной части прописываются протоны тиоамидной части. Следует отметить, что при проведении синтеза в водном этаноле и последующей перекристаллизации (2.25) из 90% этанола происходит частичный гидролиз целевого продукта по ацетальной связи. При этом, нами с выходом около 10% методом последующей дробной перекристаллизации, был выделен продукт гидролиза соединения (2.25) – цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамид (2.31). Поскольку известно, что ацетальные соединения довольно легко подвергаются гидролизу в присутствии кислот, нами, с целью подтверждения вышеописанного предположения, был осуществлен мягкий гидролиз соединения (2.25) в (2.31), кипячением спиртового раствора соединения (2.25) в присутствии нескольких капель уксусной кислоты.



При этом с хорошим выходом (88%) был выделен цитизино-N-(2-гидроксиэтил)тиокарбамид (2.31).

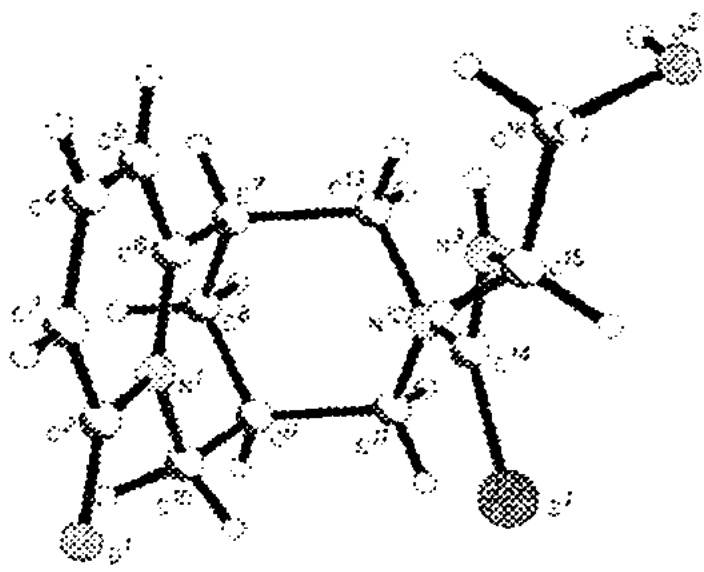
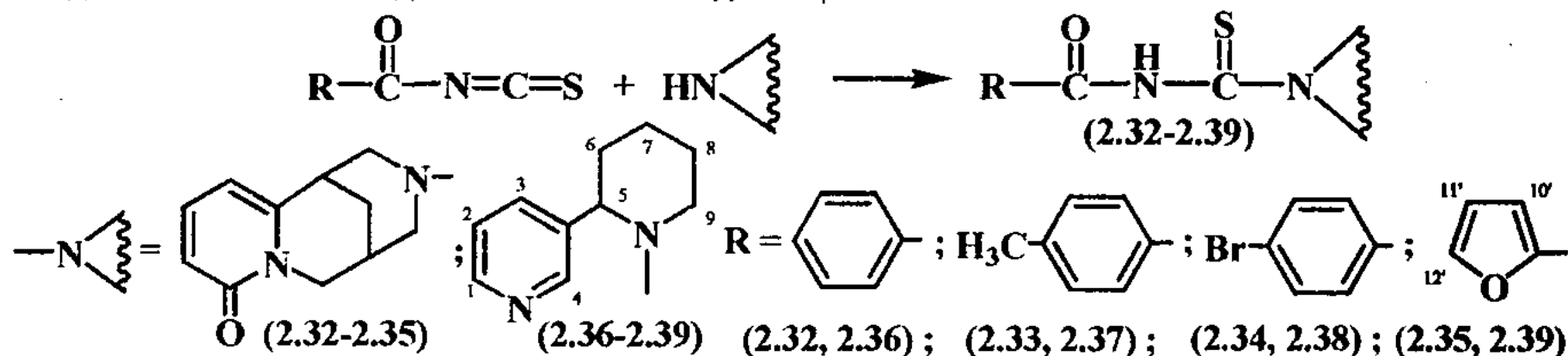


Рисунок 5 – Строение молекулы (2.31)

Структура и строение образующегося при гидролизе тиокарбамида (2.31) была доказана с применением масс-спектрометрии, ЯМР  $^1\text{H}$  – спектроскопии (помимо протонов алкалоидного фрагмента проявляются метиленовые группы и четкий триплет при 4,53 м.д. гидроксильного протона первичной гидрокси-группы), а также рентгеноструктурным анализом (рисунок 5). Таким образом, впервые взаимодействием алкалоидов цитизин, l-эфедрин и d-псевдоэфедрин с ацетальными изотиоцианатами синтезированы и охарактеризованы новые N-2-[(1-пропарилокси)этокси]- и N-2-[(1-фенилокси)этокси]этиламинокарботиоамиды на основе вышеуказанных алкалоидов. На примере соединения (2.25) показано, что указанные тиомочевинны довольно легко подвергаются гидролизу в присутствии слабых кислот по ацетальной связи.

### 2.2.3 Взаимодействие алкалоидов с ацильными изотиоцианатами

Продолжая наши исследования по синтезу и изучению биологической активности тиомочевинных производных алкалоидов, представлялось интересным осуществление синтеза новых ацильных производных тиомочевинны на основе изучаемых объектов. Вначале осуществляли синтез исходных изотиоцианатов *in situ* из соответствующих хлорангидридов и KSCN в среде ацетона. При этом образующиеся изотиоцианаты запускали в дальнейшее взаимодействие с алкалоидами цитизин и анабазин по схеме:



Образующиеся с выходом 45-84% целевые продукты (2.32-2.39) представляют собой хорошо кристаллизующиеся белые кристаллические вещества с умеренной растворимостью в органических растворителях. Более низкий выход конечных продуктов с алкалоидом анабазин можно объяснить структурными особенностями алкалоида. В ИК-спектрах синтезированных соединений (2.32-2.39) имеется полоса поглощения в области 1545-1535  $\text{cm}^{-1}$ , характерная для C=S группы, полосы поглощения амидной группы C(O)NH проявляются в области 1687-1689  $\text{cm}^{-1}$ . При анализе спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений (2.32-2.39) наблюдаются характерные сигналы протонов алкалоидной части. Так, например, в спектре соединения (2.39) сигналы протонов пиридинового кольца анабазина прописываются в области слабых полей: синглет протона  $\text{H}_4$  при 8,68 м.д., дублеты протонов  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_3$  при 8,51 м.д. и 7,51 м.д. и дублет дублетов протона  $\text{H}_2$  при 7,44 м.д. Сигналы шести метиленовых протонов  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_8$  проявляются в виде сложного мультиплета в области 1,32-2,00 м.д. Метиленовые протоны  $\text{H}_9$  и протон метинной группы  $\text{H}_5$  пиперидинового кольца проявляются соответственно при 2,60 м.д. (мультиплет) и 3,03 м.д. (триплет) с  $J = 13$  Гц. Протоны ароматического фуранового кольца  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{11}$  и  $\text{H}_{12}$  резонируют соответственно в виде дублета, дублета дублетов и дублета при 7,98 м.д., 6,71 м.д. и 7,88 м.д. Амидный протон N-H проявляется синглетом при 10,79 м.д.

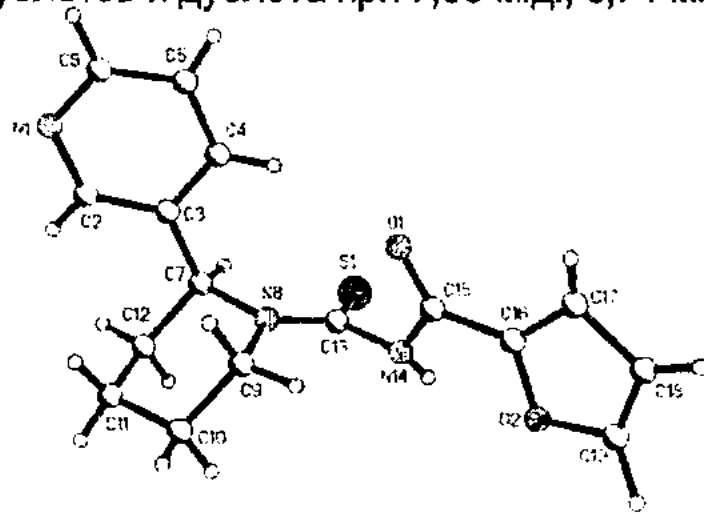


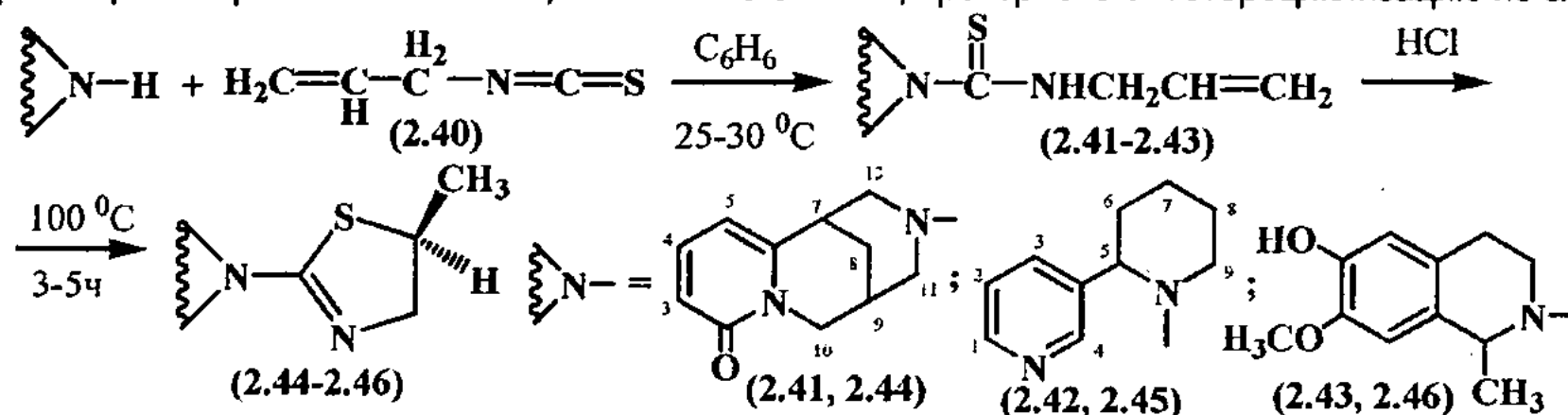
Рисунок 6 – Строение молекулы (2.39)

С целью возможного установления пространственного строения представителей класса полученных карботиоамидов были выращены кристаллы молекулы N-(анабазин-1-карботиоил)фуран-2-карбоксамида (2.39) и проведено его PC-исследование (рисунок 6). Установлено, что в структуре (2.39) пиридиновый цикл ориентирован аксиально относительно пиперидинового цикла, в отличие от молекулы анабазина O,O-диэтилтиофосфата, где он ориентирован экваториально, что обусловлено невалентным отталкиванием между атомом серы и пиридиновым циклом. Таким образом, впервые взаимодействием алкалоидов (цитизин, анабазин) с карбоксиизотиоцианатами синтезированы и охарактеризованы новые N-(алкалоид-карботиоил)амиды на основе вышеуказанных алкалоидов.

### 2.2.4 Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация N-аллилтиокарбамидных производных алкалоидов цитизина, анабазина и сольсолина в 1,3-тиазолиновые производные и особенности их пространственного строения

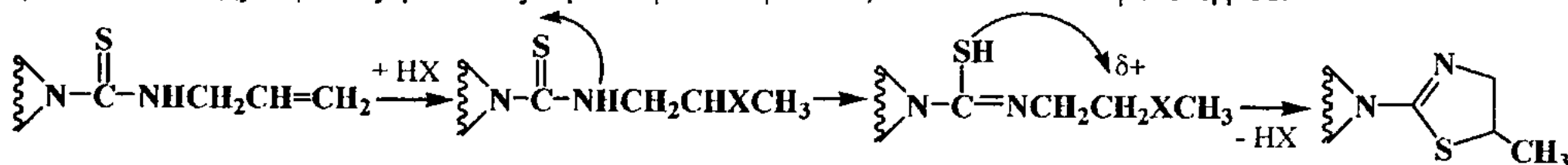
В продолжении наших исследований по синтезу и изучению реакционной способности тиомочевинных производных алкалоидов, описанных в главах 2.2.1-2.2.3, нами осуществлен с выходом 90-96% синтез N-аллилтиокарбамидных производных на основе некоторых алкалоидов, которые получены при эквимольном взаимодействии с аллилзотиоцианатом (2.40) в спиртовой или бензольной среде. При этом соединения (2.41, 2.43) представ-

ляют собой белые кристаллические вещества, а соединение (2.42) выделено в виде вязкого густого масла. Далее представлял интерес изучить возможную внутримолекулярную гетероциклизацию полученных аллилтиокарбамидных производных (2.41-2.43) под действием соляной кислоты. Было показано, что синтезированные N-аллилтиокарбамидные производные (2.41-2.43) при их нагревании на кипящей водяной бане в запаянной стеклянной ампуле, в растворе конц. соляной кислоты, в течении 3-5 часов, претерпевают гетероциклизацию по схеме:

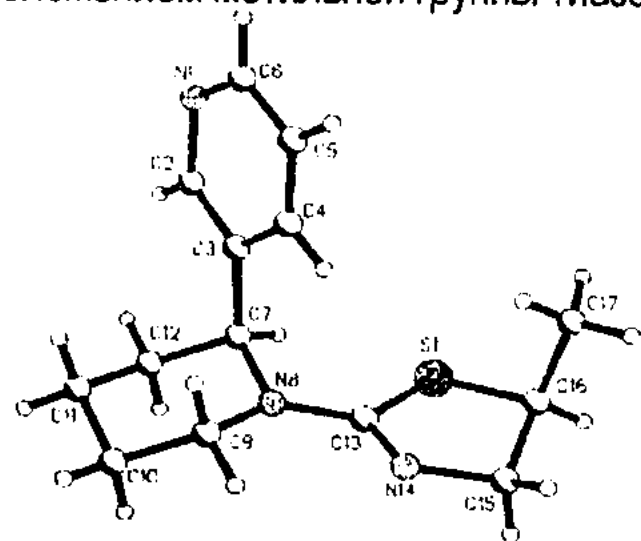


Установлено, что в результате проведенного кислотного взаимодействия образуются с хорошими выходами (50-80%) пятичленное серосодержащее гетероциклическое соединение – 2-N-алкалоид-5-метил-1,3-тиазолин (2.44-2.46), представляющие собой после дополнительной перекристаллизации белые кристаллические вещества, растворимые во многих органических растворителях, кроме предельных углеводородов.

Механизм данной реакции на первой стадии включает в себя присоединение галогеноводорода по двойной связи аллильного фрагмента тиомочевин по правилу Марковникова. Затем происходит нуклеофильная атака атома серы (в тиольной форме тиомочевин) вторичного углеродного атома C-X с частичным положительным зарядом с последующей внутримолекулярной циклизацией в 1,3-тиазолиновое производное.



В масс-спектре соединения (2.44), в отличие от алкилзамещенных производных цитизина, присутствует пик молекулярного иона 289 [M]<sup>+</sup> с относительной интенсивностью 100%, что может свидетельствовать о термической устойчивости соединения (2.44) под действием электронного удара и о довольно прочной связи N-C пиперидинового и тиазолинового циклов. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений (2.44-2.46) установлено, что протоны, α-расположенные к атому азота N-пиперидинового цикла, вследствие значительного сопряжения с 1,3-тиазолиновым циклом проявляются, в отличии от простых алкильных или ацильных производных алкалоидов, в более слабopольной области спектра. Некоторые сигналы протонов расщепляются и дублируются, что может свидетельствовать о наличии вращательных конформеров. Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (2.45) сигнал с интенсивностью одного протона, проявляющийся уширенным дублетом в области 5,22 м.д., отнесен к экваториальному протону Н-9, который в других исследуемых ранее производных анабазина не проявлялся в такой нехарактерной для него слабopольной части спектра. Метинный протон пиперидинового кольца проявляется в виде триплета, каждый пик которого дополнительно расщеплен дублетами с расстоянием около 3,3 Гц, свидетельствующего о влиянии на него вращения пиридинового и тиазолинового колец относительно пиперидинового. Метильная группа тиазолинового цикла выписывается одним дублетом при 1,25 м.д. (J = 6,6 Гц). Интересным также оказалось, что в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (2.44) метильные протоны тиазолинового цикла с общей интегральной кривой, соответствующей трем протонам, выписываются двумя интенсивными дублетами с J = 6,3 Гц и расстоянием между дублетами около 24 Гц. Данный факт может быть также объяснен наличием в растворе ДМСО двух вращательных изомеров с R- и S- характером на хиральном атоме С тиазолинового кольца (с соотношением по интенсивности пиков 5:6) с аксиальным и экваториальным расположением метильной группы относительно плоскости 1,3-тиазолинового кольца. Аналогичные результаты по наличию диастереомерных форм (с аксиальным и экваториальным расположением метильной группы тиазолинового кольца) в соотношении 1:1 были получены и для соединения (2.46).



наличия при атоме С16 метильной группы, которая в упаковке кристалла находится, вероятно, в более выгодном аксиальном положении относительно плоскости тиазолинового цикла.

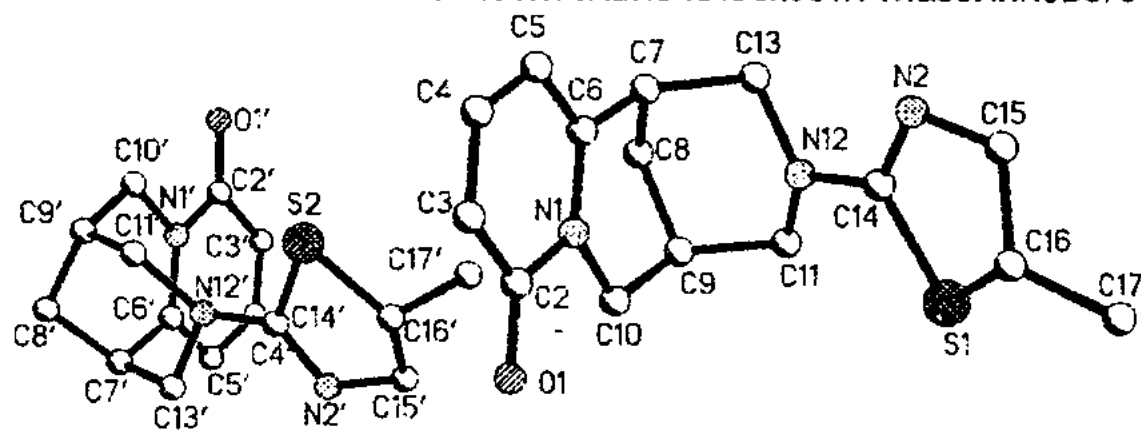


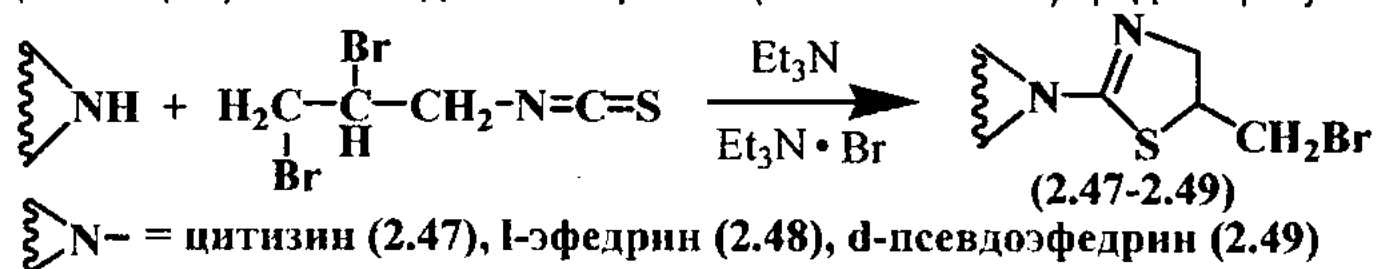
Рисунок 8 – Пространственное строение молекулы (2.44)

Весьма интересным оказалось и исследование пространственного строения молекулы (2.44), общий вид которой представлен на рисунке 8. Установлено, что структура соединения (2.44) состоит из двух кристаллографически независимых молекул, расположенных в одной независимой элементарной ячейке. Метильная группа тиазолинового кольца, в отличие от (2.45), ориентирована экваториально и лежит в плоскости атомов данного цикла.

Таким образом, проведена кислотная гетероциклизация N-аллилтиокарбамидных производных алкалоидов цитизина, анабазина и сальсолина в присутствии концентрированной соляной кислоты в соответствующие N-алкалоид-1,3-тиазолины. С помощью рентгеноструктурного анализа установлены некоторые особенности пространственного строения двух 1,3-тиазолиновых производных, в частности предпочтительная аксиальная ориентация метильной группы относительно тиазолинового кольца для соединения (2.45) и более энергетически выгодная экваториальная ориентация той же группы в соединении (2.44).

### 2.2.5 Синтез тиазолиновых производных алкалоидов с применением 2,3-дибромпропилизотиоцианата

В продолжение нашего поиска физиологически активных веществ среди сероорганических гетероциклических производных алкалоидов, нами также осуществлены синтезы новых производных 1,3-тиазолинов на основе алкалоидов (2.47-2.49). Синтез 1,3-тиазолинов (2.47-2.49) осуществляли одностадийно, взаимодействием 2,3-дибромпропилизотиоцианата (2.9) с алкалоидами в спиртовой (или бензольной) среде в присутствии триэтиламина.



Целевые продукты (2.47-2.49) образуются с выходами 60-90% и представляют собой порошкообразные гигроскопические вещества, растворимые во многих органических растворителях и трудно поддающиеся очистке методом перекристаллизации. Ход реакции и выходы целевых продуктов зависят от порядка прибавления реагентов, использования индифферентного по отношению к исходному 2,3-дибромпропилизотиоцианату растворителя и применения акцептора бромоводорода. Так, например, для соединения (2.47) при добавлении к спиртовому (или бензольному) раствору цитизина раствора 2,3-дибромпропилизотиоцианата, около 50 % исходного цитизина остается в конце реакции непрореагированным, связанным в виде гидробромида. Меняя порядок прибавления реагентов, используя индифферентный бензол, избыток триэтиламина, нам удалось выделить конечные продукты реакции в виде оснований. В ИК спектрах синтезированных соединений (2.47-2.49) имеется полоса поглощения в области 1605-1619 см<sup>-1</sup>, характерная для C=N группы тиазолинового фрагмента, в ИК-спектре соединения (2.47) имеется полоса поглощения амидного карбонила C=O цитизинового каркаса при 1651 см<sup>-1</sup>, у соединений (2.48, 2.49) в области 3372-3350 см<sup>-1</sup> проявляются валентные колебания гидроксила. В спектре ЯМР<sup>1</sup>H соединений (2.47-2.49) проявляются протоны алкалоидных фрагментов в их характеристических областях и тиазолинового кольца.

### 2.2.6 Синтез и кристаллическая структура 5-метил-2-(N-анабазинил)- и 5-метил-2-(морфолиноамино)-5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-онов на основе алкалоида анабазина и 4-аминоморфолина

Ранее в главе 2.1.3 были проведены интересные работы по взаимодействию гидразида изоникотиновой кислоты с метакрилоилизотиоцианатом и последующей циклизацией промежуточного тиосемикарбазидного производного в замещенный 1,3-тиазин (2.13). В связи с этим представлял интерес провести аналогичные реакции взаимодействия метакрилоилизотиоцианата с алкалоидами цитизин, анабазин, d-псевдоэфедрин, а также некоторых других аминов (виниловый эфир моноэтаноламина, 4-аминоморфолин). Однако, наиболее точные и однозначные выводы по реакции взаимодействия указанных аминов с метакрилоилизотиоцианатом с полным выделением продуктов и последующей идентификацией спектральными методами удалось пока достичь только с алкалоидом анабазин и 4-аминоморфолином. Остальные продукты реакции выделены в виде густых некристаллизующихся масел. Так, при взаимодействии алкалоида анабазина и его структурного аналога 4-аминоморфолина с метакрилоилизотиоцианатом, было также установлено, что происходит внутримолекулярная гетероциклизация промежуточно образующихся метакриламидных производных (2.50, 2.51) в соответствующие продукты (2.52, 2.53).

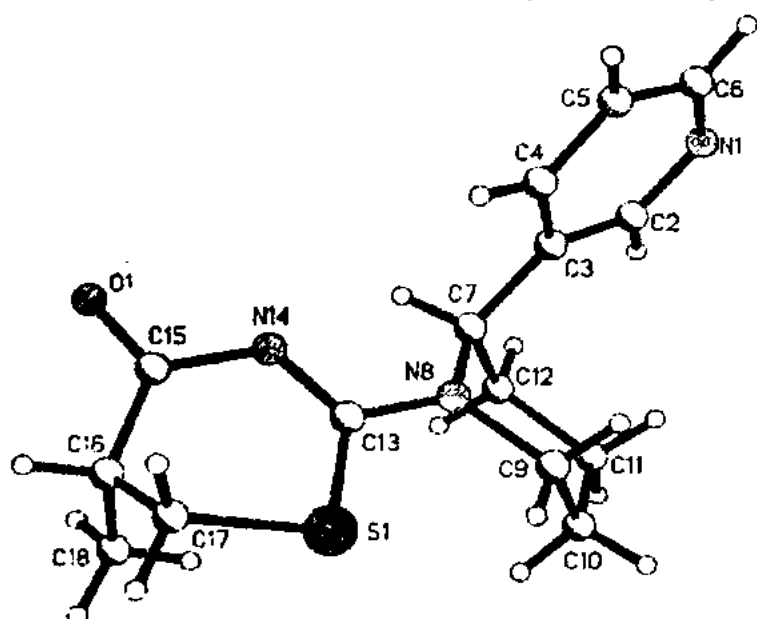
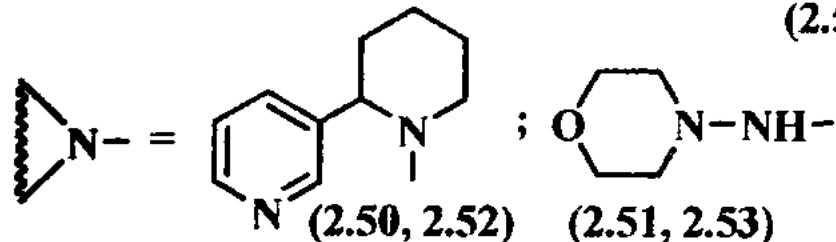
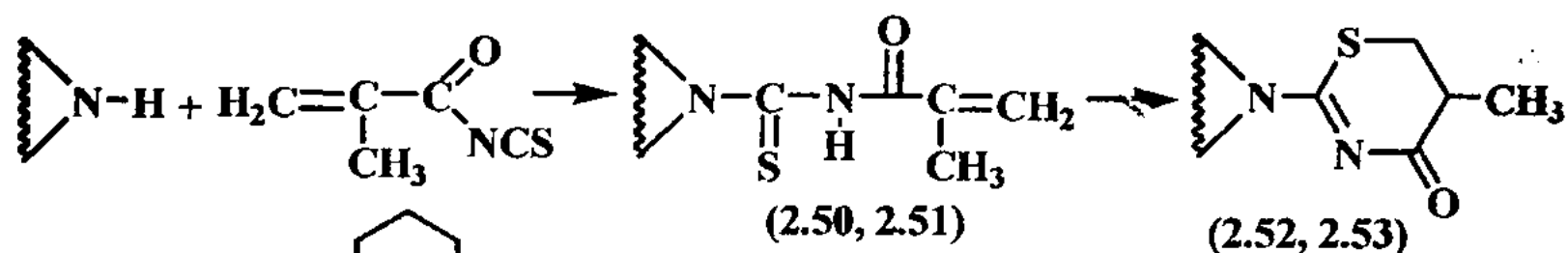


Рисунок 9 – Пространственное строение (2.52)

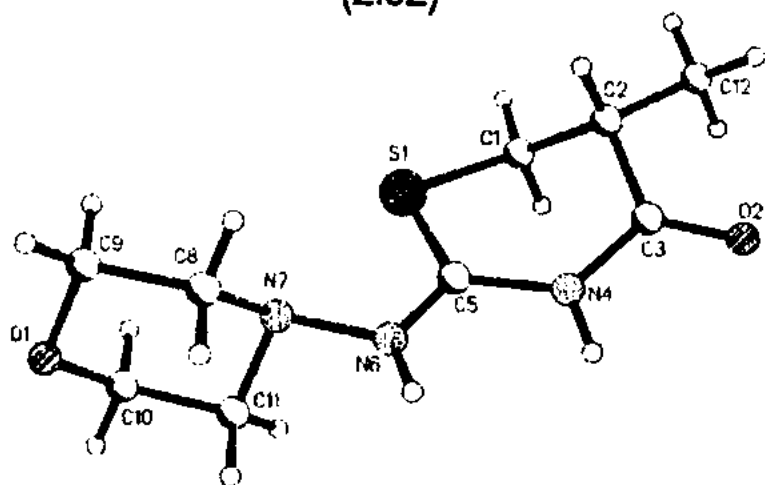
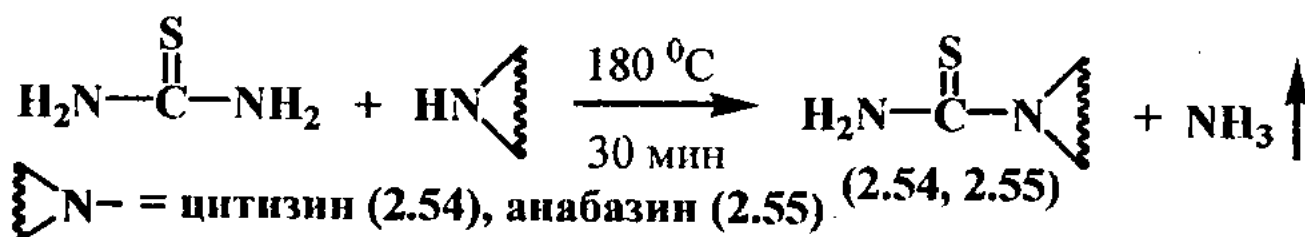


Рисунок 10 – Пространственное строение (2.53)

Реакция проходит в довольно мягких условиях при температуре 25-30 °С в среде ацетона. Выходы и чистота полученных производных 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-онов (2.52, 2.53) варьировалась в зависимости от скорости и порядка прибавления искоемых реагентов. При этом, наиболее приемлемые выходы целевых продуктов (2.52, 2.53) (до 40-45%) были получены при медленном прикапывании свежеприготовленного ацетонового раствора метакрилолизотиоцианата к интенсивно перемешиваемым растворам аминов. Полученные 1,3-тиазиновые производные (2.52, 2.53) после колоночной хроматографической очистки (только для соединения 2.52) и двойной перекристаллизации представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в большинстве органических растворителей, кроме предельных углеводородов. Образование циклических 5,6-дигидро-1,3-тиазин-4-онов (2.52, 2.53) однозначно было доказано ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопией. С целью установления пространственного строения соединений (2.52, 2.53) было проведено их рентгеноструктурное исследование (рисунки 9, 10). Следует также отметить, что проведенное компьютерное биопрогнозирование соединения (2.52) в режиме on line программой PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), позволяющей прогнозировать большое число вероятных видов биологической активности вещества на основе его структурной формулы, показало очень высокие коэффициенты проявления ноотропной активности (коэффициент вероятности проявления данного вида активности P<sub>a</sub> = 0,944, коэффициент вероятности отсутствия данного вида активности P<sub>i</sub> = 0,003).

### 2.2.7 Синтез тиомочевинных производных алкалоидов прямой конденсацией с тиомочевинной

С целью получения монозамещенных производных тиомочевины на основе алкалоидов цитизина и анабазина, нами проведена реакция конденсации тиомочевины с небольшим избытком алкалоида. Конденсацию тиомочевины и алкалоидов цитизин и анабазин проводили в расплаве при температуре 180-190 °С в течении 20-30 мин до прекращения выделения аммиака.



При этом образующаяся N-цитизинотиомочевина (2.54) после нескольких перекристаллизаций из 90%-ного этанола была выделена в виде белого кристаллического вещества с высокой температурой плавления, а N-анабазинотиомочевина охарактеризована в виде вязкого стекловидного вещества. Синтезированные соединения (2.54, 2.55) хорошо растворимы в воде и этаноле (при нагревании).

В масс-спектре синтезированной N-цитизинотиомочевины (2.54) обнаруживается пик молекулярного иона 249 [M]<sup>+</sup> с относительной интенсивностью 100%, что может свидетельствовать о высокой стабильности и термической устойчивости соединения (2.54) под действием электронного удара и о довольно прочной связи N-C(S).

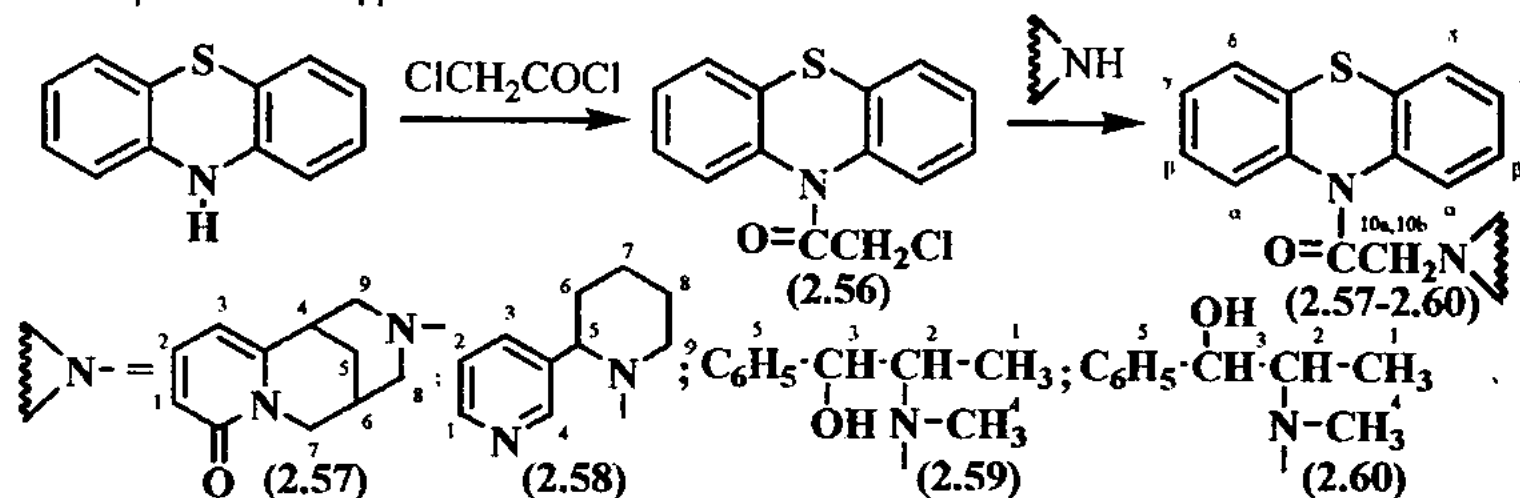
## 2.3 Синтез гетероциклических и полифункциональных производных алкалоидов и их структурных аналогов

### 2.3.1 Синтез и строение N-алкалоидацетильных производных фенотиазина

Комбинация в молекуле двух и более фармакофорных фрагментов является одним из основных подходов химического дизайна нового БАВ, в том числе и природных алкалоидов. Среди многочисленных производных гетероциклов особое место занимают S,N-содержащие гетероциклические соединения, обладающие широким спек-

тром биологической активности. Так, например, фенотиазин с конденсированной трициклической системой имеет большое значение как инсектицид и противоглистный препарат, как и многие серосодержащие производные, обладает очень малой токсичностью для теплокровных животных. Однако, несмотря на огромное число синтезированных производных фенотиазина, соединения, сочетающие в своей структуре трициклическое фенотиазиновое ядро и некоторые физиологически активные алкалоиды в качестве заместителей, в литературе не описаны.

В связи с этим для нас представлял интерес синтезировать неизвестные ранее фенотиазиновые производные на основе некоторых алкалоидов:



Алкилирование алкалоидов цитизин, анабазин, l-эфедрин и d-псевдоэфедрин 10-(2-хлорацетил)фенотиразином осуществляли в среде кипящего толуола, в присутствии триэтиламина. Полученные соединения (2.57-2.60) представляют собой кристаллические вещества белого и серого цвета, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей. В ИК-спектрах всех полученных соединений помимо функциональных групп алкалоидных фрагментов (гидроксил при 3320-3280 см<sup>-1</sup> для эфедриновых алкалоидов и карбонил цитизина при 1647 см<sup>-1</sup>) присутствует интенсивная полоса поглощения карбонильной (амидной) группы в области 1672-1650 см<sup>-1</sup>. В масс-спектрах соединений (2.57-2.60) установлено наличие молекулярного иона [M]<sup>+</sup>, с интенсивностью от 5 до 30%, осколочные фрагменты с m/z и J<sub>отн.</sub> (%), например, для соединения (2.57) – 429 [M]<sup>+</sup> (29%), осколок 203 (100%), отнесенный >N-CH<sub>2</sub><sup>+</sup> цитизиновому каркасу, 160 (27%), 58 (98%), 42 (44%). В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах соединений (2.57-2.60) помимо протонов фенотиазинового кольца, проявляющихся в виде дублирующих групп мультиплетов и дублетов в области 7,20-7,70 м.д., регистрируются сигналы протонов алкалоидных каркасов в их характеристических областях. Следует отметить, что метиленовые протоны CH<sub>2</sub> карбонильной группы оказываются не эквивалентными и прописываются для соединений (2.57-2.60) в виде дублета дублетов.

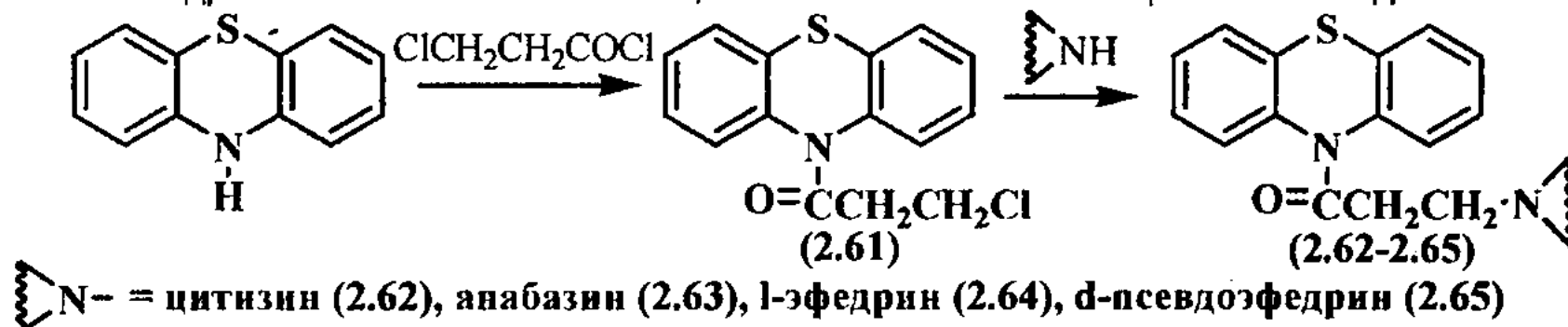
Таблица 1 – Данные ЯМР <sup>1</sup>H спектров соединений (2.57-2.60)

№ соед.	Химический сдвиг, δ, м.д., DMSO-d <sub>6</sub>															
	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>8</sub>	H <sub>9</sub>	H <sub>10a</sub>	H <sub>10c</sub>	H <sub>a</sub>	H <sub>β</sub>	H <sub>γ</sub>	H <sub>δ</sub>	
2.57	6,23д	7,35д.д	6,05д	2,97м	1,68дд	2,42м	3,66д	2,32м	2,73м	3,20д	3,14д	7,47м		7,25м		
2.58	8,43д	7,27д.д	7,55д	8,33с	3,40т	1,20-1,70м			2,55м	2,94д	2,90д	7,47м		7,28м		
2.59	0,65д	2,42м	4,38д	2,05с	7,13м	–	–	–	–	3,50д	3,65д	7,48д	7,65м	7,34м	7,20д	
2.60	0,50д	2,50м	4,20д	2,16с	7,22м	–	–	–	–	3,45д	3,60д	7,56д	7,70м	7,40м	7,28д	

Таким образом, взаимодействием алкалоидов (цитизин, анабазин, l-эфедрин и d-псевдоэфедрин) с 10-(2-хлорацетил)фенотиразином впервые синтезированы и охарактеризованы новые 10-(2-алкалоидацетил)фенотиазины (2.57-2.60) на основе вышеуказанных алкалоидов.

### 2.3.2 Синтез и строение N-алкалоидпропионильных производных фенотиазина

С целью дальнейшего изучения связи структура – активность, нами были также получены N-алкалоидпропионильные производные фенотиазина, т.к. именно 10-аминопропионильные производные фенотиазина обладают высокой холино- и адренолитической активностью, антиангинальным и антиаритмическим действием.



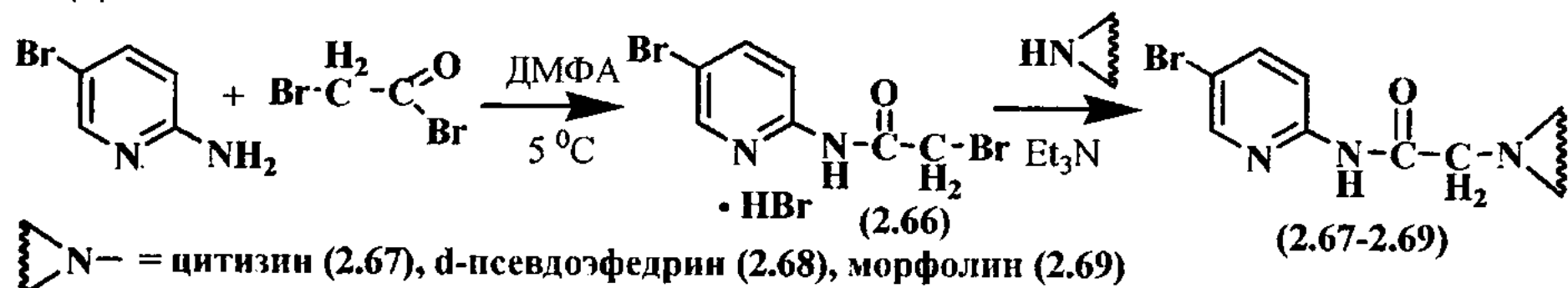
$\text{N-} =$  цитизин (2.62), анабазин (2.63), l-эфедрин (2.64), d-псевдоэфедрин (2.65)

Полученные с выходом 65-72% соединения (2.62-2.65) также представляют собой кристаллические вещества белого и серого цвета, более низкоплавкие, чем их ацетильные аналоги. Растворимы в большинстве органических растворителях.

Таким образом, взаимодействием алкалоидов (цитизин, анабазин, l-эфедрин и d-псевдоэфедрин) с 10-(2-хлорпропионил)фенотиразином синтезированы и охарактеризованы новые 10-(2-алкалоидпропионил)фенотиазины на основе вышеуказанных алкалоидов.

### 2.3.3 Синтез пиридинсодержащих производных алкалоидов реакцией замещения бромацетильного производного 2-амино-5-бромпиридина

Производные пиридина широко используются не только в медицинской практике в виде лекарственных препаратов с разнообразным терапевтическим действием, но и в сельском хозяйстве в качестве эффективных фунгицидов, гербицидов и ростстимулирующих веществ. В настоящее время ведутся непрерывные поиски новейших, более эффективных и безопасных лекарственных веществ с базовой пиридиновой основой практически для всех областей химиотерапии. С целью получения новых производных алкалоидов цитизина и *d*-псевдоэфедрина, содержащих в своей структуре фармакологически активную пиридиновую группировку нами в качестве исходного синтона был выбран 2-амино-5-бромпиридин и были осуществлены следующие превращения. Ацилированием 2-амино-5-бромпиридина бромангидридом бромуксусной кислоты в среде безв. ДМФА при охлаждении до 5 °С, был получен гидробромид *N*-(5-бромпиридин-2-ил)-2-бромацетамида. Далее полученным гидробромидом *N*-(5-бромпиридин-2-ил)-2-бромацетамида (2.66) проводили алкилирование алкалоидов цитизина, *d*-псевдоэфедрина и морфолина схеме:

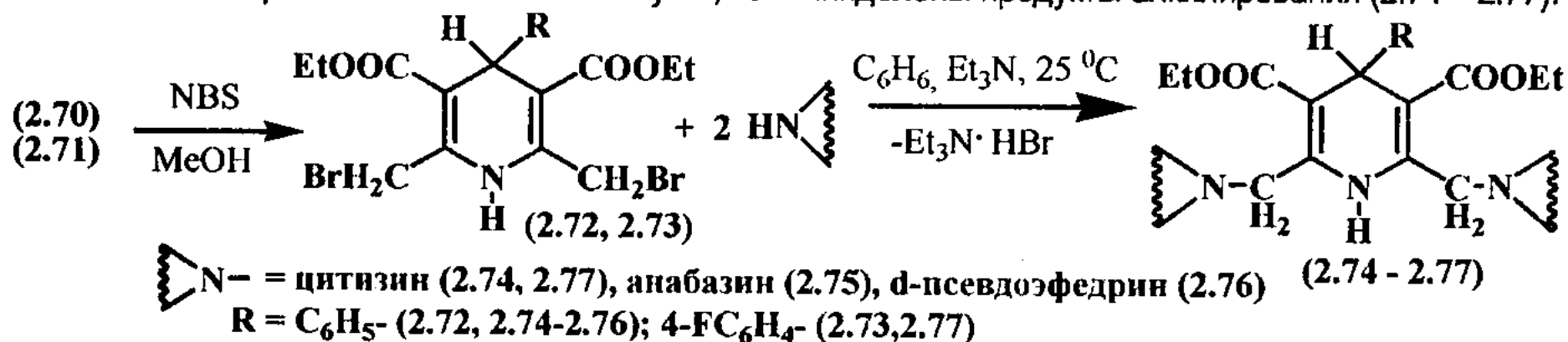


Алкилирование проводили при незначительном нагревании (до 60 °С) гидробромидом (2.66) и алкалоидов в среде абсолютного 1,4-диоксана в присутствии тройного избытка триэтиламина. Избыток триэтиламина необходим для перевода гидробромидом (2.66) в основание и далее в качестве акцептора выделяющегося при реакции бромоводорода. Полученные с выходом около 70% соединения (2.67-2.69) после двукратной перекристаллизации представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в большинстве органических растворителях, кроме предельных углеводородов. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений (2.67-2.69) проявляются протоны алкалоидных фрагментов (и морфолина) в их характеристических областях. Протоны ароматического 5-бромпиридинового кольца для соединений (2.67-2.69) выписываются в слабом поле в области 6,55 – 8,08 м.д. двумя дублетами и синглетом. Метиленовые протоны при карбонильной группы оказываются неэквивалентными и выписываются дублет дублетом в области 3,15, 3,48 м.д. с высокой КССВ *J* = 15,9 и 16,7 Гц. Масс-спектр соединения (2.67) выявил два четких пика молекулярного иона и осколки распада молекулы (*I*<sub>отн</sub> %): 402 (*M*<sup>+</sup> (16), 404 (*M*<sup>+</sup> (12), 230 (31), 203 (53), 160 (16), 146 (15), 58 (98), 42 (29).

Таким образом, синтезированы новые производные алкалоидов цитизин, *d*-псевдоэфедрин и биогенного амина морфолин, содержащие в своей структуре 5-бромпиридиновый цикл.

### 2.3.4 Синтез 1,4-дигидропиридиновых производных некоторых алкалоидов

В последнее время в медицинской практике широко начали использовать новый класс гетероциклических соединений с базовой 1,4-дигидропиридиновой основой, обладающих высокой антигипертензивной и ноотропной активностью. Вместе с тем в литературе не описаны производные 1,4-дигидропиридино-3,5-дикарбоксилатов, содержащие алкалоидные заместители. В связи с этим нами по методу Ганча были синтезированы соответствующие диэтил-4-(4-арил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридино-3,5-дикарбоксилаты (2.70, 2.71), которые бромированием по известной методике перевели в соответствующие дибромметильные производные (2.72, 2.73) и использовали далее в реакциях нуклеофильного замещения. Так, при взаимодействии бензольных растворов (2.72, 2.73) с двойным количеством алкалоидов цитизин, анабазин, *d*-псевдоэфедрин, в присутствии избытка триэтиламина при комнатной температуре и интенсивном перемешивании в течении суток, нами выделены продукты алкилирования (2.74 – 2.77).



Продукты реакции (2.74 - 2.77) выделяли после колоночной хроматографической очистки над силикагелем и оксидом алюминия (1:1) с последующей перекристаллизацией. Соединения 2.75 и 2.76 из-за сложности выделения и перекристаллизации, были выделены и охарактеризованы в виде гидрохлоридов. Полученные дизамещенные производные (2.74, 2.77) представляют собой белые кристаллические вещества, легко растворимые во многих органических растворителях, кроме предельных углеводородов. В ИК-спектре соединения (2.74) были обнаружены полосы поглощения карбоксильных групп (1685 см<sup>-1</sup>), амидный карбонил цитизинового каркаса (1654 см<sup>-1</sup>),



N-H (3334 см<sup>-1</sup>). ЯМР <sup>1</sup>H - спектр соединения (2.74) показал не только синглеты N-H протона и C<sub>4</sub>-H протона 1,4-дигидропиридинового цикла, но и наличие двойных сигналов триплета и квартета практически эквивалентных этокси-групп. Метиленовые протоны -CH<sub>2</sub>N( в 2,6-положении 1,4-дигидропиридинового кольца оказываются

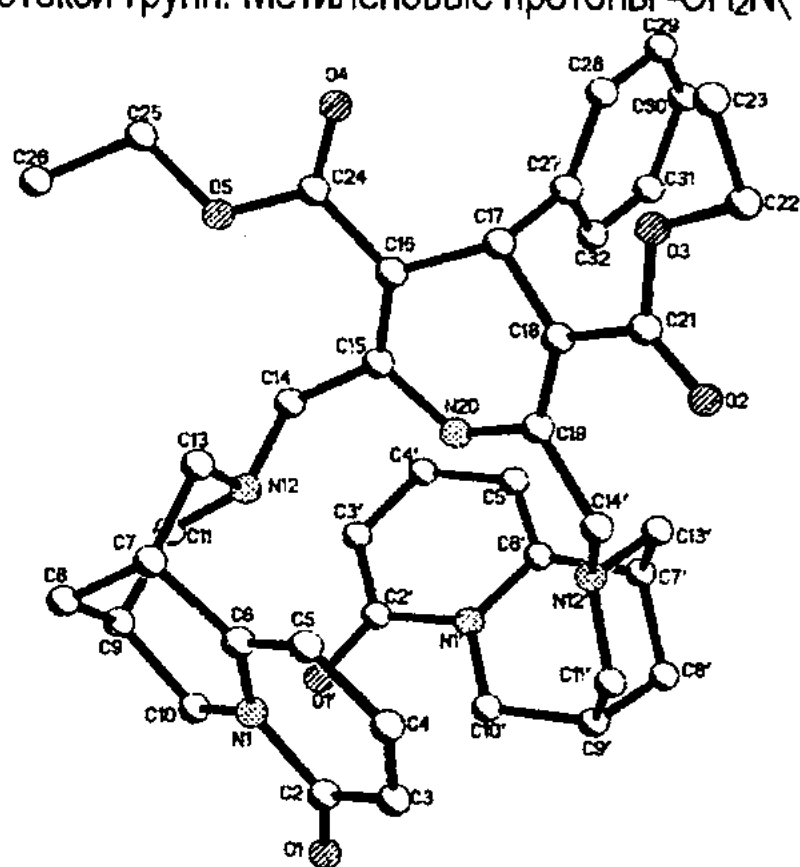


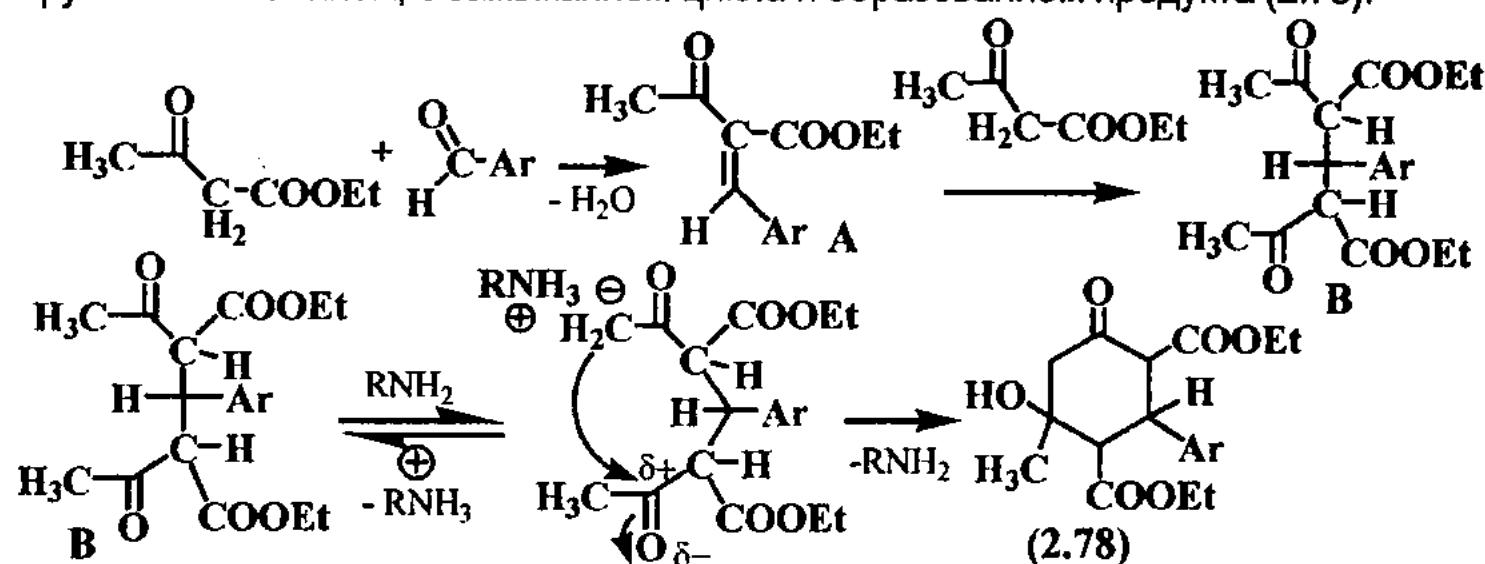
Рисунок 11 – Строение молекулы (2.74)

неэквивалентными и проявляются в разных областях спектра уширенным дублетом при 2,94 м.д. и дублет дублетом при 3,92 м.д. Следует также отметить весьма интересный факт, что протоны цитизиновых каркасов выписываются не удвоенными, а дублирующими сигналами со смещением на расстояние 0,05-0,14 м.д., свидетельствующие об их неэквивалентности в молекуле (2.74), связанных, вероятно, с их различной пространственной ориентацией относительно 1,4-дигидропиридинового кольца и экранирующим влиянием соседних групп. С целью возможного определения влияния пространственных факторов различных функциональных электроноакцепторных сложноэфирных групп, ароматического фенильного заместителя и двух объемных цитизиновых заместителей на общую структуру соединения, нами было проведено рентгеноструктурное исследование молекулы (2.74) (рисунок 11).

Таким образом, синтезированы новые производные алкалоидов цитизин, анабазин, d-псевдозэфедрин, содержащие в своей структуре фармакологически активный 1,4-дигидропиридиновый цикл.

### 2.3.4.1 Некоторые исследования побочной реакции в синтезах производных 1,4-дигидропиридинов методом Ганча

С целью получения и дальнейшей модификации новых производных симметричных N-замещенных производных 1,4-дигидропиридинов, получаемых при замене аммиака на некоторые первичные амины, была проведена трехкомпонентная конденсация ацетоуксусного эфира (АУЭ), анисового альдегида и первичного амина (4-хлорбензиламин, метиламин) по классической схеме получения 1,4-дигидропиридинов. При последующей обработке продукта в каждом случае из реакционной смеси было выделено с небольшим выходом (10-15%) белое кристаллическое вещество (2.78). Элементный анализ, ЯМР <sup>1</sup>H-, ИК- спектроскопические и масс-спектрометрический (378 [M]<sup>+</sup>) анализы позволили предложить данному соединению структурную формулу производного циклогексана – диэтил 4-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-4-метил-6-оксоциклогексано-1,3-дикарбоксилат (2.78), исходя из которой был предложен общий механизм обнаруженной побочной реакции в синтезе Ганча – конденсации двух молекул АУЭ с анисовым альдегидом. На первой стадии, в присутствии амина, как катализатора, вероятно, происходит альдольно-кетоновая конденсация по реакции Кневенагеля между АУЭ и альдегидом с образованием непредельного кетоэфира А, к активированной двойной связи которого по реакции Михаэля присоединяется следующая молекула АУЭ, образуя продукт В. Далее происходит внутримолекулярная альдольная конденсация аддукта В, также катализируемая основанием, с замыканием цикла и образованием продукта (2.78):



Для проверки вышеописанной схемы циклизации был проведен аналогичный эксперимент по конденсации двух эквимольных количеств ацетоуксусного эфира с анисовым альдегидом, но, в присутствии каталитических количеств вторичного амина – пиперидина. При этом был выделен селективно с выходом около 25% вышеописанный продукт циклоконденсации (2.78) с полным совпадением физико-химических констант и ЯМР <sup>1</sup>H-спектров.

### 2.3.4.2 Исследование возможности участия N-формилцитизина в синтезе производных 1,4-дигидропиридинов методом Ганча

С целью получения не менее интересных производных 1,4-дигидропиридина, содержащих алкалоидный цитизиновый заместитель в 4-положении дигидропиридинового кольца, нами проведены следующие превращения. По известной методике формилированием цитизина муравьиной кислотой синтезирован N-формилцитизин (2.79), который мы попытались использовать в качестве альдегидной функции в синтезе 1,4-дигидропиридинов методом

Ганча кипячением исходных реагентов в спирте в течении 5-8 ч. После обработки был выделен (по данным ЯМР  $^1\text{H}$  анализа) исходный (2.79), температура плавления которого после 2-й перекристаллизации (141-142 °C) заметно отличалась от литературных данных (169-171 °C), очищенного методом колоночной хроматографии.

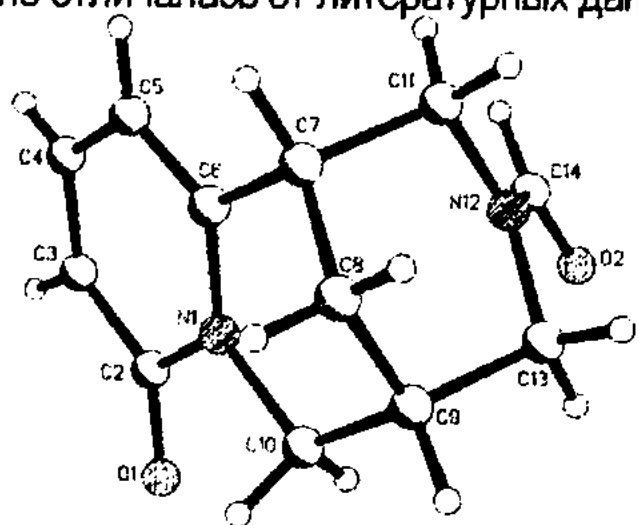
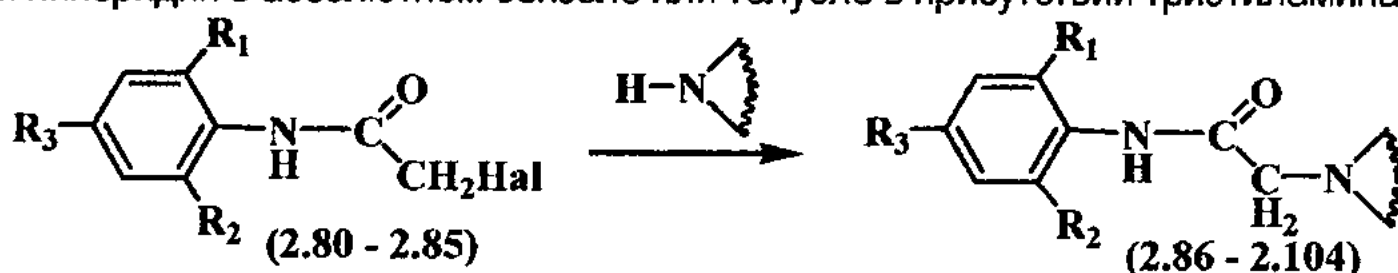


Рисунок 12 – Строение (2.79)

При этом, как и было подробно описано в работе [ХПС, 2001. № 4. С. 301] в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) было также зафиксировано два стереоизомера (инвертомеры с заторможенным вращением по  $\text{N-C}$  связи), образующиеся в результате амидного сопряжения, рассматриваемые как  $Z,E$ -изомеры. Поскольку выявленные факты, оказались весьма интересными в области изучения стереохимии производных цитизина, а в Кембриджском банке структурных данных не имелось пространственной структуры  $\text{N}$ -формилцитизина, нами решено было провести РС-исследование выращенных при перекристаллизации кристаллов  $\text{N}$ -формилцитизина (2.79). Таким образом, было установлено, что в описанных условиях синтеза Ганча,  $\text{N}$ -формилцитизин не вступает в конденсацию, что вероятно связано с низкой карбонильной активностью группы  $\text{C=O}$ , сопряженной с азотом пиперидинового цикла цитизина.

### 2.3.5 Синтез галоген- и нитрозамещенных производных анилидов $\text{N}$ -аминоуксусной кислоты на основе морфолина, пиперидина и алкалоидов цитизина, анабазина

Большое влияние на физиологическую активность препаратов оказывает одновременное сочетание в структуре БАС нескольких группировок, таких, например, как атомы галогенов, повышающих липофильность и облегчающих прохождение через биомембраны и нитрогруппы, обуславливающая высокий антибактериальный эффект. В совокупности галоген- и нитроанилиды обладают высокой антигельминтной активностью. В связи с этим, нами осуществлена следующая схема превращений. 4-нитро- и галогензамещенные анилины ацилировали бромангидридом бромуксусной кислоты и полученными 2-бромацетамидами (2.80-2.85) алкилировали цитизин, анабазин, морфолин и пиперидин в абсолютном бензоле или толуоле в присутствии триэтиламина (для алкалоидов):



$R_1=R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{NO}_2$  (2.80, 2.86-2.88);  $R_1=\text{Br}$ ,  $R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{NO}_2$  (2.81, 2.89-2.91);  $R_1=\text{Cl}$ ,  $R_2=\text{Cl}$ ,  $R_3=\text{NO}_2$  (2.82, 2.92-2.94);  $R_1=\text{Br}$ ,  $R_2=\text{Br}$ ,  $R_3=\text{NO}_2$  (2.83, 2.95-2.98);  $R_1=\text{I}$ ,  $R_2=\text{I}$ ,  $R_3=\text{NO}_2$  (2.84, 2.99, 2.100);  $R_1=R_2=R_3=\text{Br}$  (2.85, 2.101-2.104)

$\triangle\text{N}$  = цитизин (2.86, 2.89, 2.92, 2.95, 2.99, 2.101); анабазин (2.87, 2.96, 2.102); морфолин (2.88, 2.90, 2.93, 2.97, 2.100, 2.103); пиперидин (2.91, 2.94, 2.98, 2.104)

Синтезированные соединения (2.86-2.104) представляют собой белые или желтоватые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА и в горячих полярных растворителях. В ИК-спектрах соединений (2.86-2.104) присутствует интенсивная полоса поглощения  $\text{C=O}$  группы в области 1710-1700  $\text{cm}^{-1}$ , в соединениях (2.86-2.100) проявляются интенсивные полосы поглощения нитрогруппы в области 1525-1500 и 1344-1330  $\text{cm}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений (2.86-2.104) проявляются протоны алкалоидного, морфолинового и пиперидинового фрагментов в их характеристических областях. Протоны ароматического кольца для соединений (2.92-2.104) выписываются в

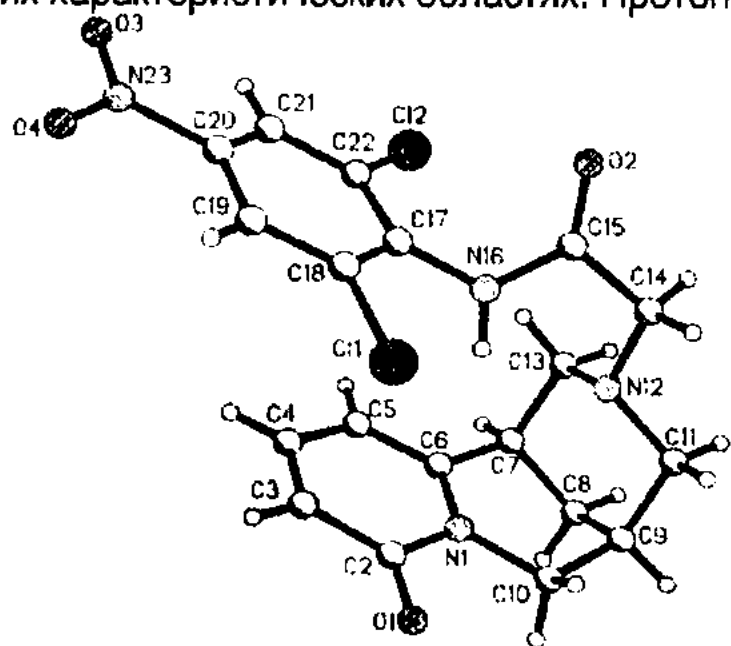


Рисунок 13 – Строение молекулы (2.92)

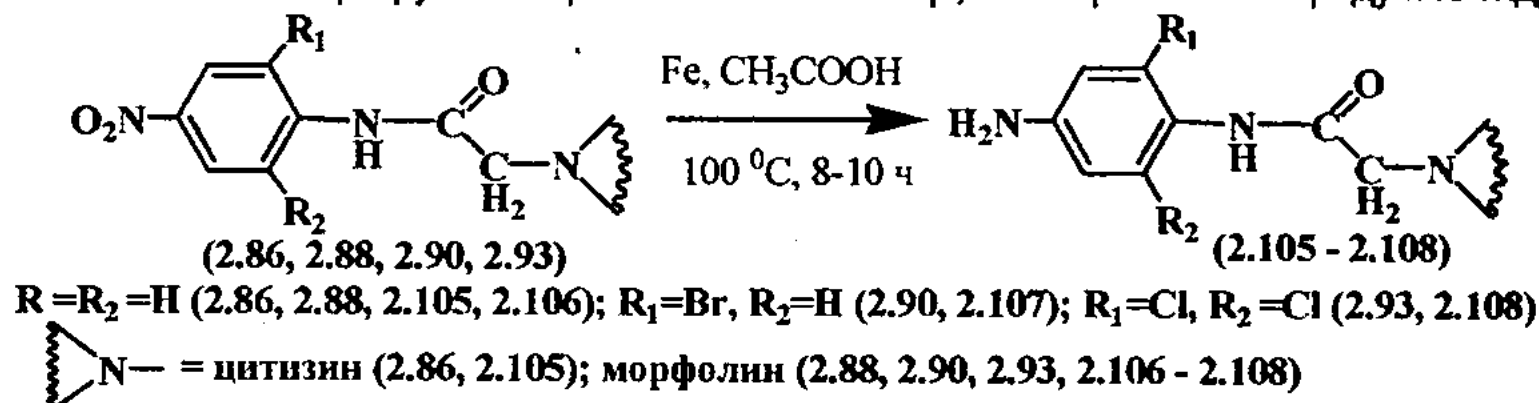
в слабом поле в области 8,24 – 8,58 м.д. синглетом. Метиленовые протоны при карбонильной группе соединений (2.87-2.91, 2.93, 2.94, 2.96-2.100, 2.102-2.104) выписываются синглетом в области ~3,20 м.д. Весьма интересным фактом оказалось, что в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений на основе цитизина (2.86), (2.92), (2.95) и (2.101) метиленовые протоны карбонильной группы, в отличие от вышеописанных исходных соединений (2.80-2.85) и простых аналогичных производных на основе морфолина или пиперидина, а также соединения (2.99) оказываются неэквивалентными и выписываются дублет дублетом в области 3,09-3,17 м.д. с высокой  $J = 15,2-15,8$  Гц. С целью установления возможной пространственной структуры синтезированных соединений, содержащих несколько электронно-акцепторных группировок, нами проведено рентгенострук-

турное исследование молекулы (2.92) (рисунок 13).

### 2.3.6 О реакции восстановления нитрогруппы в исходных замещенных нитроанилидах

С целью возможности дальнейшей модификации синтезированных нитросодержащих производных анилидов  $\text{N}$ -аминоуксусной кислоты, а также возможного установления зависимости влияния нитрогруппы на фармакологическую активность при ее замене на восстановленную аминогруппу, нами проведены реакции восстановле-

ния некоторых из синтезированных 4-нитроанилидных производных (2.86, 2.88, 2.90, 2.93). При этом происходит селективное восстановление нитрогруппы в ароматическом кольце, без образования продуктов гидролиза.



Восстановление проводили в течении 8-10 часов при кипячении водно-спиртового 85%-ного раствора исходных нитросоединений (2.86, 2.88, 2.90, 2.93) в уксусной кислоте с металлическими опилками восстановленного железа предварительно активированными в растворе 10%-ной соляной кислоты. Полученные с выходом около 50-60% N-(4-аминофенил)-2-аминоацетамида (2.105-2.108) представляют собой белые или слегка сероватые порошкообразные вещества, хорошо растворимые в обычных органических растворителях, кроме углеводов. В ИК- спектрах соединений (2.105-2.108) исчезают интенсивные полосы поглощения нитрогруппы в области 1515 и 1340 см<sup>-1</sup>, присутствует интенсивная полоса поглощения группы NH<sub>2</sub> в области 3200 см<sup>-1</sup>, полосы поглощения амидной группы C(O)NH в области 1685-1689 см<sup>-1</sup>. При анализе ЯМР <sup>1</sup>H спектра соединения (2.105), в отличие от исходного нитропроизводного (2.86), установлено наличие протонов ароматической аминогруппы, выписывающихся узким синглетом в области 4,85 м.д. Кроме того, происходит значительное сильнопольное смещение протонов ароматического кольца.

Таким образом, нами осуществлены и разработаны методы гидрирования нитрогруппы в ароматическом кольце с сохранением общей амидной группировки в полученных новых N-(4-аминофенил)-2-аминоацетамидах, которые могут служить исходными синтонами для дальнейшей модификации.

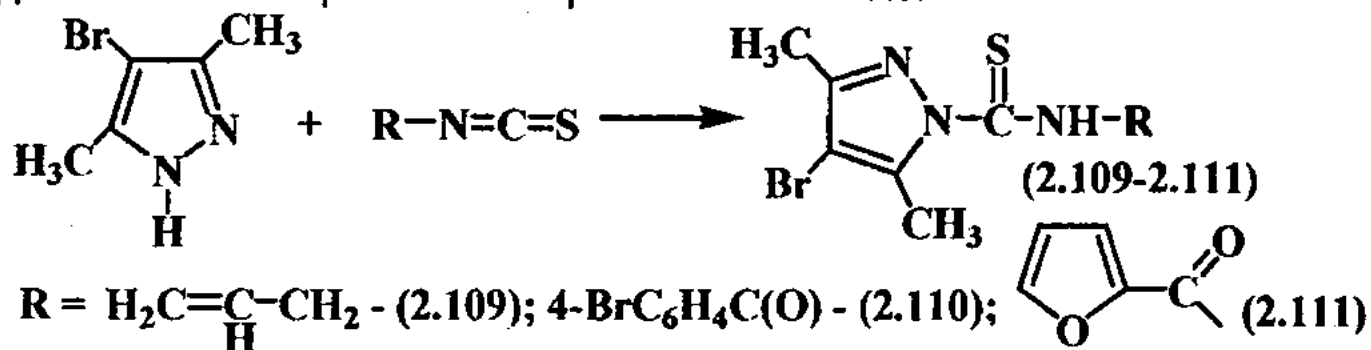
## 2.4 Синтез, строение и свойства азот- и серосодержащих производных некоторых гетероциклических соединений

### 2.4.1 Синтез полифункциональных производных на основе замещенных пиразола

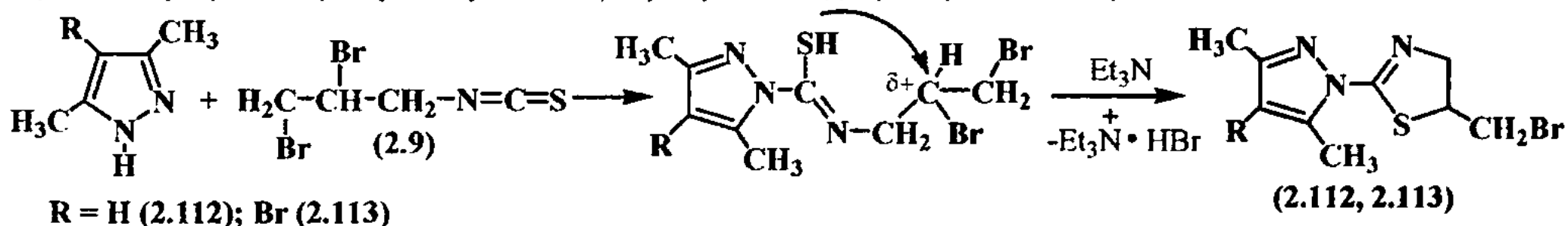
Производные пиразола относятся к старейшим противовоспалительным и обезболивающим лекарственным веществам. Среди фармацевтических препаратов с пиразольным гетероциклом особое значение приобрели производные антипирина (1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолона), амидопирин и анальгин, проявляющие жаропонижающее и болеутоляющее действие. Исследования по поиску новых биологически активных производных в ряду соединений с пиразольным циклом продолжаются.

#### 2.4.1.1 Синтез тиомочевинных и тиазолиновых производных пиразола

На основе базового пиразольного фрагмента, соединения, содержащие тиомочевинные или тиамидные группировки, в литературе практически не описаны. С этой целью нами на основе 4-бром-3,5-диметилпиразола, осуществлено взаимодействие с некоторыми изотиоцианатами по схеме:



Установлено, что реакция 4-бром-3,5-диметилпиразола с выбранными изотиоцианатами, в отличие от простых и более основных алициклических и ароматических аминов, протекает продолжительнее и требует нагрева реакционной смеси до 50 °C. При использовании в реакции с 4-бром-3,5-диметилпиразолом и 3,5-диметилпиразолом 2,3-дибромпропилзотиоцианата (2.9), как и было ранее описано в главе 2.2.5 происходит внутримолекулярная гетероциклизация промежуточно образующейся 2,3-дибромпропилзамещенной тиомочевинной по схеме:



Полученные бромметильные тиазолиновые производные 3,5-диметилпиразола (2.112) и 4-бром-3,5-диметилпиразола (2.113) представляют собой устойчивые, хорошо кристаллизующиеся белые кристаллические вещества, растворимые во многих органических растворителях и в углеводородах (при нагревании).

В масс-спектре соединения (2.109) с  $m/z$  и  $J_{отн.}$  (%) помимо двух пиков молекулярного иона 273, 275  $[M]^+$  (10,5%) имеются фрагменты распада молекулы по N-C(S) связи с базовым 4-бром-2,3-диметилпиразольным фрагментом: 176, 174 (100%), а также другие осколки: 242, 240 (70%), 95 (39%), 41 (62%), 39 (90%), что также свидетельствует об легкости разрыва связи C-N между пиразольным и тиоамидным фрагментом под действием электронного удара. В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений (2.109-2.113) проявляются метильные протоны пиразольного кольца в виде двух синглетов, а также протоны ароматических и алифатических остатков. Так, в спектре ЯМР  $^1H$  соединения (2.109) в области 2,08 и 2,15 м.д. присутствуют интенсивные узкие синглеты почти эквивалентных метильных протонов пиразольного кольца. Аллильные протоны  $CH_2=$  тиомочевинного фрагмента проявляются четким кватертом дублетов в области 5,10-5,35 м.д. с КССВ  $J_1 = 17,01$  Гц,  $J_2 = 10$  Гц.

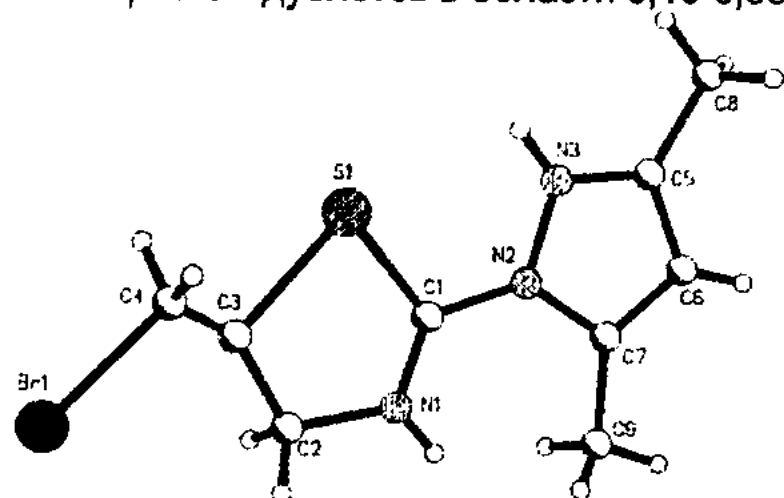
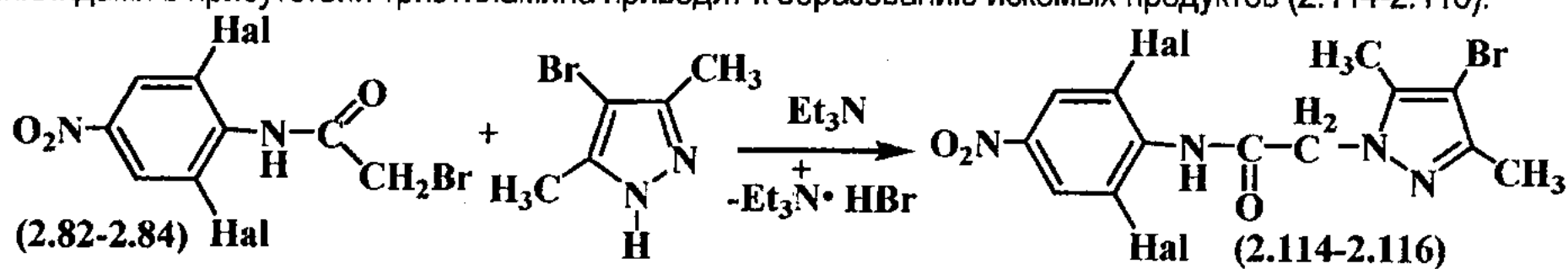


Рисунок 14 – Строение молекулы (2.112)

Метиновый протон при двойной связи проявляется сложным мультиплетом с центром 5,91 м.д. При анализе спектров ЯМР  $^1H$  и ЯМР  $^{13}C$  соединений (2.112, 2.113) было установлено, что в растворе обнаруживается смесь вращательных изомеров с аксиальным и экваториальным расположением бромметильного радикала относительно плоскости 1,3-тиазолинового кольца, что фиксируется соответствующими дублирующими пиками. С целью установления пространственного строения молекулы 5-(бромметил)-2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-4,5-дигидротиазола (2.112) было проведено его рентгеноструктурное исследование (рисунок 14).

#### 2.4.1.2 Синтез галогензамещенных производных нитроанилидов на основе 4-бром-3,5-диметилпиразола

Ранее в главе 2.3.5 нами сообщалось о синтезе галогеннитроанилидов бромуксусной кислоты, которые явились исходными синтонами для синтеза галогеннитроанилидов N-аминоуксусной кислоты. В продолжении этих исследований, нами осуществлена следующая схема превращений. В качестве производного пиразола нами был выбран 4-бром-3,5-диметилпиразол. Дальнейшее его алкилирование 2,6-дигалоид-4-нитробром-ацетанилидами в присутствии триэтиламина приводит к образованию искомым продуктам (2.114-2.116).



Hal = Cl (2.82, 2.114); Br (2.83, 2.115); I (2.84, 2.116)

Ввиду плохой растворимости исходных 2-бромацетамидов (2.82-2.84) и низкой нуклеофильности пиразола алкилирование проводили в кипящем толуоле в течении 10-15 часов. Синтезированные соединения (2.114-2.116) представляют собой белые (или чуть желтоватые) кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМФА, ДМСО, трудно в горячих полярных растворителях. В ИК-спектрах полученных соединений (2.114-2.116) присутствует интенсивная полоса поглощения карбонильной группы в области  $1685\text{ см}^{-1}$ , нитрогруппы в области  $1520$  и  $1350\text{ см}^{-1}$ . В масс-спектре соединения (2.115) выявлены пики со значениями  $m/z$  и  $J_{отн.}$  (%): 510  $[M]^+$  (26%), фрагменты осколочного распада молекулы – 187 (100%), 66 (17%), 42 (40%). В спектре ЯМР  $^1H$  соединения (2.115) два протона ароматического кольца выписываются узким синглетом в слабом поле в области 8,51 м.д. Метиленовые протоны при карбонильной группе полностью эквивалентны и выписываются узким синглетом также в довольно более слабом поле, чем для них обычно характерно, в области 5,05 м.д., что несомненно связано с близким влиянием и сопряжением с пиразольным кольцом. Метильные протоны пиразольного кольца проявляются двумя синглетами в области 2,10 и 2,23 м.д. Амидный протон проявляется синглетом при 10,55 м.д.

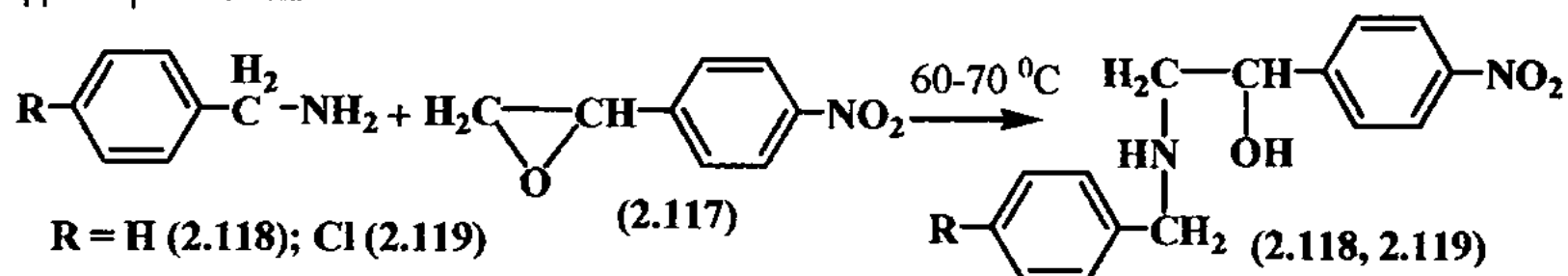
Таким образом, нами осуществлен синтез весьма перспективных производных с несколькими фармакоформными группировками: 2,6-дибром-, 2,6-дихлор- и 2,6-дийод-4-нитроанилидов N-аминоуксусной кислоты на основе 4-бром-3,5-диметилпиразола.

#### 2.4.2 Синтезы и некоторые исследования химических превращений на основе 4-нитрофенилоксирана

Известно, что аминоспирты и их производные широко изучаются в органической химии и применяются в медицинской практике. Введение в фенильный радикал у 1,2-аминоспиртов нитрогруппы приводит к проявлению ими антибактериальной, инсектицидной, ростстимулирующей и др. видов биологической активности. Наиболее важным представителем этой группы соединений является широко известный в медицинской практике антибиотик широкого спектра действия хлорамфеникол (левомецитин).

### 2.4.2.1 Синтез замещенных амино-(4-нитрофенил)этанола раскрытием оксиранового кольца в 4-нитрофенилоксиране

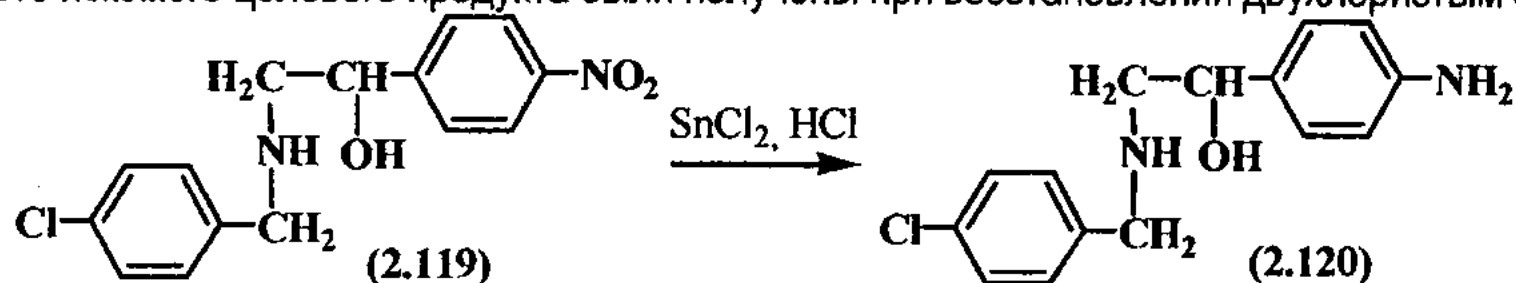
Для синтеза многих замещенных аминоспиртов довольно часто используют структурный фрагмент 4-нитрофенилоксирана (2.117), который является весьма перспективным и широко используемым синтоном в синтезах различных БАВ – антибиотиков, сосудорасширяющих средств, гербицидов и др. В связи с этим, с целью синтеза и дальнейшей модификации, нами была осуществлена реакция раскрытия *p*-нитрофенилоксирана бензиламином. Синтез осуществлялся в одну стадию, взаимодействием *p*-нитрофенилоксирана с бензиламином и 4-хлорбензиламином в среде 2-пропанола:



Нуклеофильное раскрытие оксиранового цикла происходит путем разрыва связи с менее замещенным атомом углерода. В результате образуются соответствующие *p*-нитрофенилсодержащие 1,2-аминоспирты (2.118, 2.119), строение которых доказано ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H –спектроскопией.

### 2.4.2.2 Химическое восстановление 2-(4-хлорбензиламино)-1-(4-нитрофенил)этанола

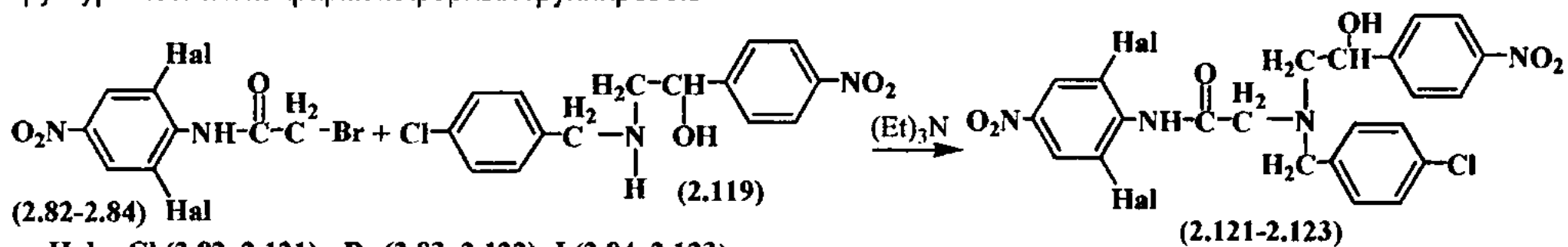
Не менее интересной задачей при изучении взаимосвязи «структура-активность» является установление влияния нитрогруппы на фармакологическую активность соединений при ее замене на восстановленную аминогруппу. С этой целью нами были проведены реакции восстановления нитрогруппы в исходном (2.119). Поскольку в структуре соединения (2.119) не имеется чувствительных к гидролизу групп, восстановление нитрогруппы проводили как металлическими стружками в солянокислой среде, так и двухлористым оловом. Наилучшие результаты по выходу и чистоте искомого целевого продукта были получены при восстановлении двухлористым оловом.



Полученный 1-(4-аминофенил)-2-(4-хлорбензиламино)этанол (2.120) представляет собой слегка желтоватый аморфный порошок, хорошо растворимый в большинстве органических растворителях. В ИК-спектре восстановленного продукта (2.120) исчезают полосы поглощения нитрогруппы в области 1520 и 1345 см<sup>-1</sup> и присутствует интенсивная полоса поглощения групп N-H и OH в области 3260-3380 см<sup>-1</sup>. При анализе спектра ЯМР <sup>1</sup>H соединения (2.120) установлено наличие протонов ароматической аминогруппы, выписывающихся синглетом в области 4,88 м.д.

### 2.4.2.3 Алкилирование 2-(4-хлорбензиламино)-1-(4-нитрофенил)этанола

Для последующей модификации и химического дизайна новых веществ, содержащих другие, не менее активные фармакоформные группы, на основе полученного (2.119) были осуществлены следующие реакции нуклеофильного замещения. Так, взаимодействием полученного 2-(4-хлорбензиламино)-1-(4-нитрофенил)этанола (2.119) с 2,6-дигалоид-4-нитробромацетанилидами (2.82-2.84) были получены соединения, включающие в своей структуре несколько фармакофорных группировок.



Синтез соединений (2.121-2.123) проводили при кипячении в абсолютном толуоле (или бензоле) в присутствии акцептора бромоводорода – триэтиламина. Полученные 2-((4-хлорбензил)(2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил)амино)-N-(2,6-дигалоид-4-нитрофенил)ацетамиды (2.121-2.123) представляют собой высокоплавкие белые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА и горячем спирте. В ИК-спектрах полученных соединений (2.121-2.123) присутствует интенсивная полоса поглощения карбонильной группы в области 1690-1675 см<sup>-1</sup>, нитрогруппы в области 1515 и 1340 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений (2.121-2.123) помимо ароматических и алифатических протонов исходного соединения (2.119), присутствуют метиленовые протоны при амидном карбониле CH<sub>2</sub>CON в области с центром 3,37 м.д. в виде дублета дублетов с *J* = 16,8 Гц, а также узкий синглет двух протонов ароматического 2,6-дигалоид-4-нитрофенильного кольца в области 8,40 – 8,60 м.д. Амидный протон проявляется синглетом при 9,95 м.д.

Таким образом, на основе синтезированного 2-(4-хлорбензиламино)-1-(4-нитрофенил)этанола (2.119) осуществлена его дальнейшая химическая модификация реакциями восстановления и нуклеофильного замещения с целью создания новых структур, содержащих фармакологически активные функциональные группировки и возможного проведения биоиспытаний.

### 2.4.3 Синтез и исследование реакции 4-нитрофенилоксирана некоторыми дитиокарбаматами, приводящие к нитрофенилсодержащим 1,3-тиазолин-2-тионам

Ранее сотрудниками нашей лаборатории было показано на единичном примере, что взаимодействие 2-винилоксиэтилдитиокарбамата триэтиламмония, полученного *in situ*, с *n*-нитрофенилоксираном (2.117) приводит не только к продукту циклизации, но и последующей ароматизации промежуточного тиазолидинового кольца в тиазолиновое – 3-[2-(винилоксиэтил)]-5-(4-нитрофенил)-1,3-тиазолидин-2-тиону. Для дальнейшего синтеза новых тиазолинттионов из соответствующих дитиокарбаматов и оксирана, а также возможного установления механизма данной реакции, мы провели ее на ряде примеров с участием дитиокарбаматов триэтиламмония, полученных на основе некоторых, обладающих разной основностью первичных аминов (N-аминоморфолина, бензиламина, 4-хлорбензиламина, 3-(2-метилпиперидин-1-ил)пропан-1-амина).

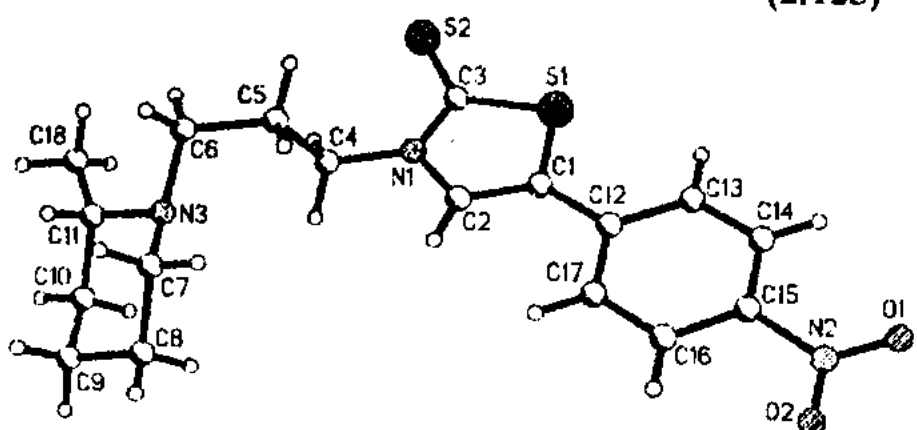
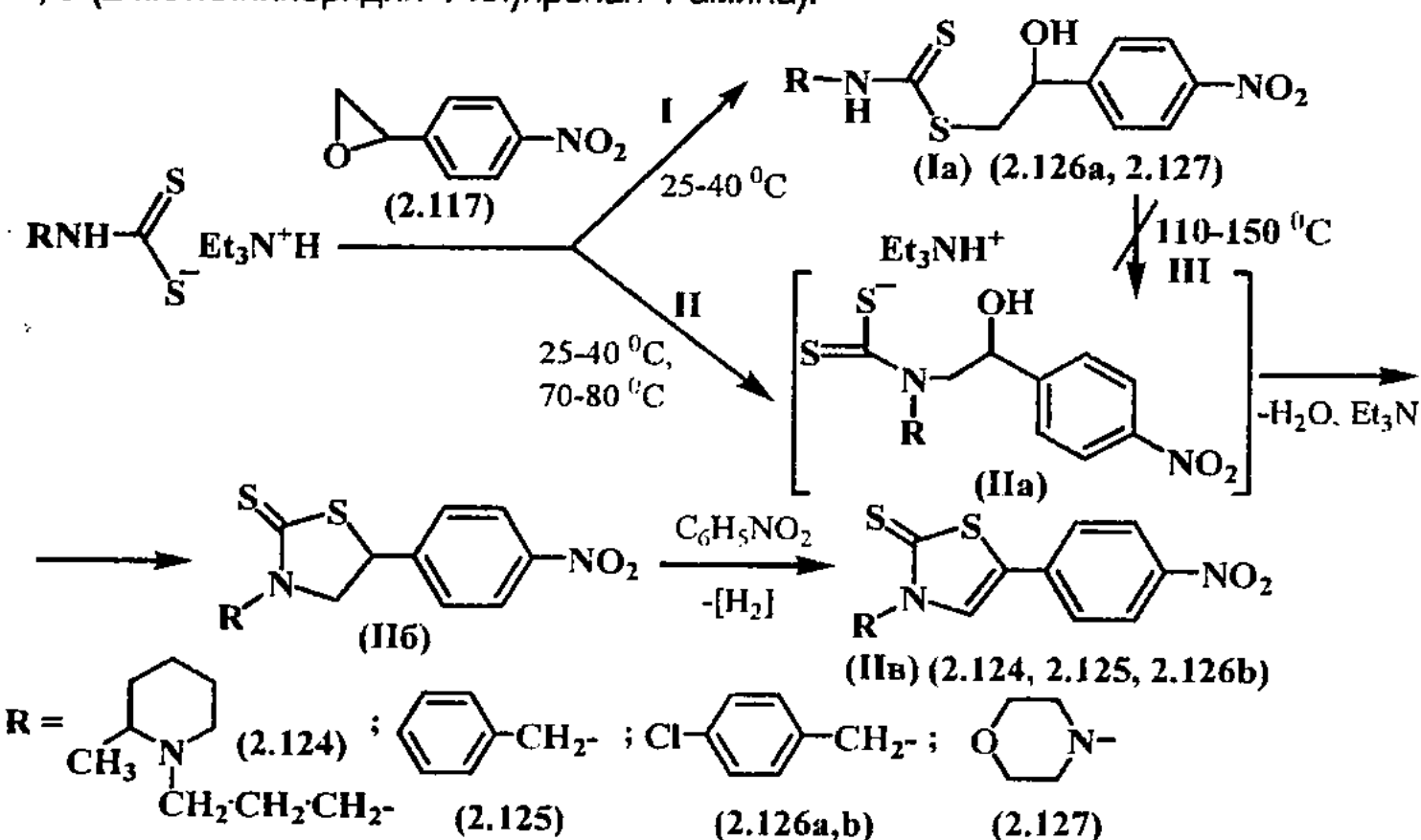


Рисунок 15 – Пространственное строение (2.124)

Реакцию также проводили в спиртовой среде при эквимольном соотношении реагентов при различных температурных режимах. Оказалось, что, например, 3-(2-метилпиперидин-1-ил)пропилдитиокарбамат триэтиламина и бензилдитиокарбамат триэтиламина с оксираном (2.117) реагирует по аналогичной описанной схеме реакции по пути II с образованием соответствующих 1,3-тиазолин-2-тионов (2.124, 2.125), строение которых было однозначно подтверждено ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопией и рентгеноструктурным анализом (рисунок 15). По-видимому, процесс идет через последовательные стадии образования дитиокарбамата, нуклеофильного раскрытия им оксирана (2.117) до промежуточного дитиокарбаматного производного аминоэтанола (IIa), его спонтанной циклизации в тиазолидин (IIб) и, наконец, окислительной ароматизацией с образованием конечных продуктов 5-(4-нитрофенил)тиазол-2(3H)-тионов (IIв – 2.124, 2.125), представляющие собой кристаллические вещества ярко-желтого цвета. Для подтверждения участия нитрогруппы в процессе дегидрирования тиазолидин-2-тионов (IIб) в тиазолин-2-тион (IIв) мы провели аналогичную реакцию, на второй стадии которой при добавлении оксирана (2.117) прибавили также двойной избыток нитробензола. Таким образом, в реакционной среде методом ГЖХ был обнаружен продукт восстановления нитробензола – анилин. При этом выход искомого продукта удалось повысить почти до 50% за счет добавления окислителя извне и, соответственно, меньшего расхода нитросодержащих молекул реагентов на процесс окисления тиазолидинового кольца.

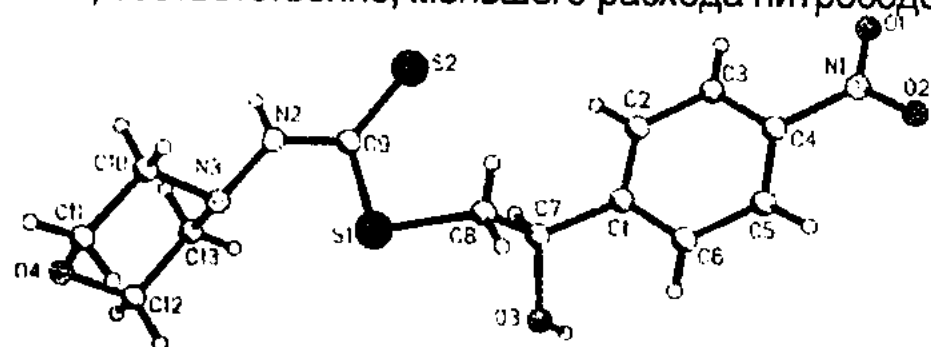
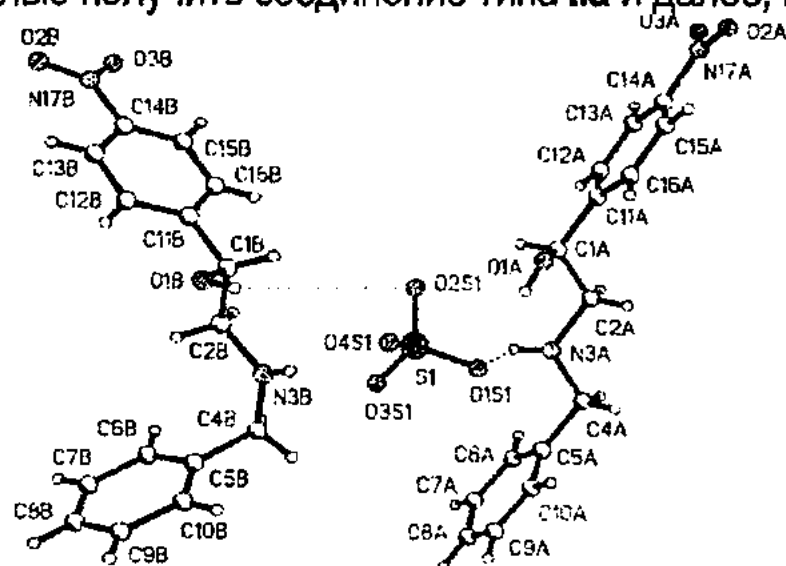


Рисунок 16 – Пространственное строение (2.127)

N-аминоморфолинодитиокарбамат триэтиламина, как в мягких условиях (при комнатной температуре), так и при нагревании реакционной смеси до 80 °C с оксираном (2.117) образует лишь продукт S-нуклеофильного раскрытия оксиранового кольца дитиокарбаматным фрагментом – (2.127) по пути I, строение которого также было подтверждено рентгеноструктурным анализом (рисунок 16). Процесса циклизации в данном случае не происходит.

4-Хлорбензиламин, отличающийся от бензиламина незначительно меньшей основностью, образует 4-хлорбензилдителиокарбамат триэтиламина, который в мягких условиях (при комнатной температуре) также образует продукт нуклеофильного раскрытия оксиранового кольца дителиокарбаматным фрагментом – 2-гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил 4-хлорбензилдителиокарбамат (2.126a) по пути I. Однако при анализе ЯМР  $^1\text{H}$  спектра (2.126) был зафиксирован в виде 4% примеси небольшой синглет ароматического протона тиазолинового кольца, что дало нам основание предположить, что процесс циклизации соединения (2.126b) возможен либо при S→N перегруппировке соединения (2.126a) по направлению III на схеме реакции, либо при исходном процессе раскрытия оксиранового кольца N-нуклеофилом аминного фрагмента 4-хлорбензилдителиокарбамата, приводящей далее к циклизации в (2.126b) по направлению II. Попытки проведения возможной циклизации соединений (2.126a) и (2.127) при их нагревании в различных высококипящих растворителях (толуол, ксилол, нитробензол), не привели к ожидаемым продуктам циклизации. В связи с этим, нами рассматривался возможный процесс раскрытия оксиранового кольца N-нуклеофильным фрагментом исходного 4-хлорбензилдителиокарбамата триэтиламина. Так, основным продуктом реакции, при ее проведении в кипящем растворе 2-пропанола, оказался циклический 1,3-тиазолин-2-тион (2.126b).

Исходя из вышеописанной общей схемы реакции, логично было бы предположить возможность протекания данной циклизации при обратном порядке проведения реакции, т.е. сначала провести раскрытие оксиранового кольца одним из описанных аминов, а затем из выделенного и полученного аминокэтанола взаимодействием с сероуглеродом получить соответствующий дителиокарбамат типа IIa на схеме реакции, который должен был бы зациклизоваться далее по схеме в тиазолидин-2-тион IIб и после дегидрирования в соединение типа IIв. Для проверки альтернативной схемы предложенной реакции циклизации нами проведены следующие превращения. Полученный ранее 4-нитрофениламиноэтанол (2.118) запускали в синтез с сероуглеродом и триэтиламином, с целью получить соединение типа IIa и далее, в конечном счете, выделенный ранее искомым тиазолин-2-тион (2.125).



Соединения (2.135-2.141) получены с 84-90%-ным выходом и представляют собой светло-оранжевые и светло-коричневые кристаллические вещества, хорошо растворимые в горячих бензоле, этилацетате, этаноле, с температурой плавления, меньшей, чем у исходных тионов (2.128-2.134). Образование 3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидинов (2.135-2.141) доказано отсутствием в ИК-спектрах полос поглощения валентных колебаний аминогрупп N-H в области 3300-3100 см<sup>-1</sup> по сравнению с исходными 3,4-дигидропиримидин-2-тионами и появлением колебаний карбонила C=O в циклической тиазольной системе в области 1740-1730 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений (2.135-2.141) отсутствуют сигналы сложноэфирной метокси-группы и N(3)-H протонов, проявляющихся в исходных соединениях и продуктах их N(1)-моноалкилирования в виде дублетов в области 9,2 м.д. Метиленовые протоны CH<sub>2</sub> тиазолового кольца оказываются неэквивалентными и проявляются дублет дублетами с высокой J=17,7 Гц. С целью возможного установления пространственного строения бициклических тиазолопиримидинов, нами осуществлено рентгеноструктурное исследование соединения (2.136) (рисунок 18).

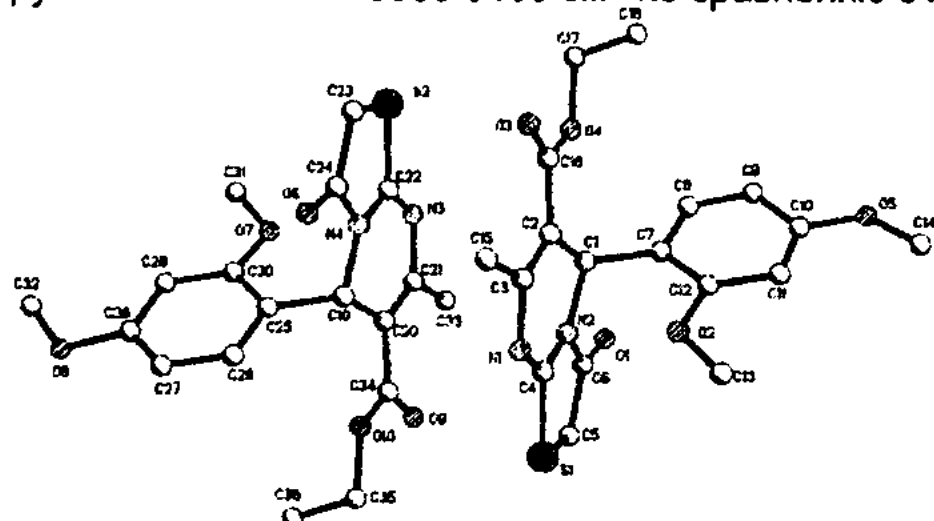
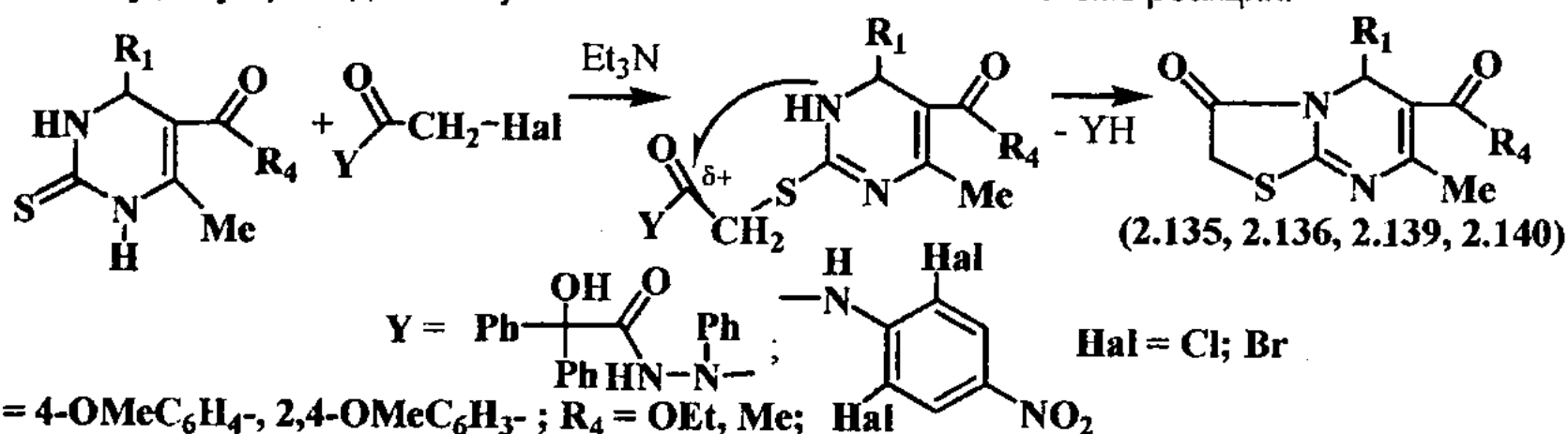
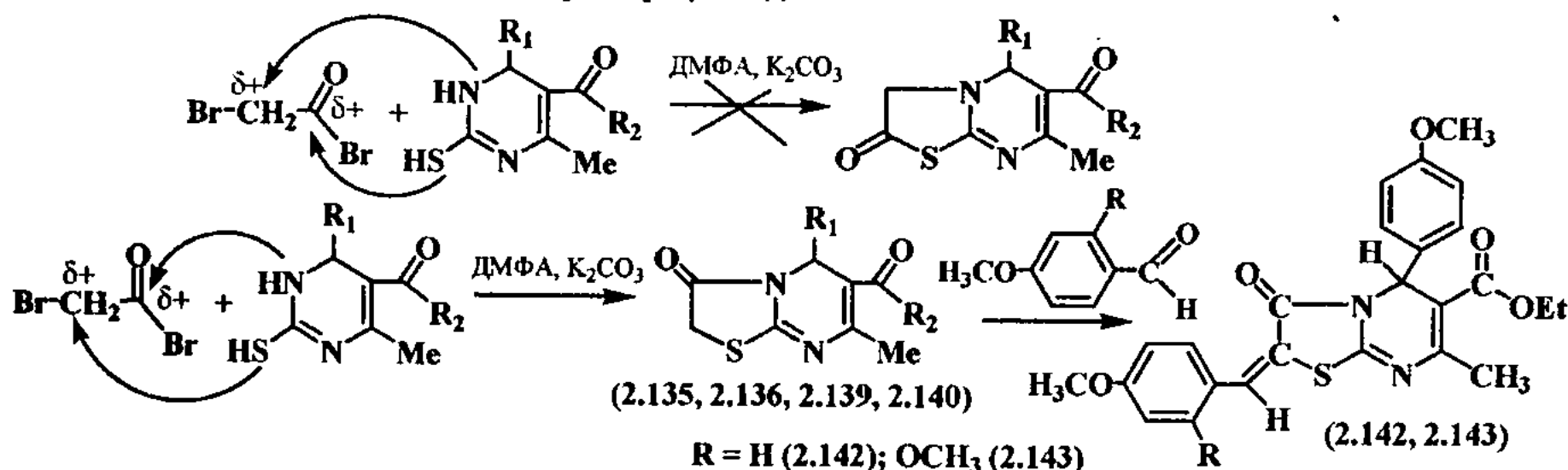


Рисунок 18 – Пространственное строение (2.136)

С целью получения новых производных, были проведены попытки введения в структуру тионов другие фармакофорные фрагменты, путем их алкилирования синтезированным β-хлорацетил-β-фенилгидразидом бензиловой кислоты, являющийся удобным синтоном для синтеза разнообразных аминокетильных производных фенилгидрида бензиловой кислоты с высокой противосудорожной и анальгетической активностью, а также дигалогид-, нитрозамещенными анилами бромуксусной кислоты. Алкилирование проводили по аналогичной методике при кипячении эквимольных количеств реагентов в толуоле в присутствии триэтиламина. Однако, неожиданно вместо продуктов алкилирования были выделены продукты их внутримолекулярной циклизации в соответствующие 3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-а]пиримидины по уже известной вышеописанной схеме реакции:



Образование тиазолопиримидинов (2.135, 2.136, 2.139, 2.140) в данном случае происходит путем нуклеофильной атаки неподеленной парой электронов атома азота карбонильного атома углерода промежуточно образующегося продукта алкилирования с замыканием в тиазольное кольцо и отщеплением объемных остатков фенилгидрида бензиловой кислоты и 2,6-дигалоген-4-нитроанилина. Соединения (2.135, 2.136, 2.139, 2.140) по данным ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектров оказались идентичными соединениям, полученным при циклизации под действием метилового эфира хлоруксусной кислоты, описанным ранее. Оказалось, что соединения (2.135, 2.136, 2.139, 2.140) образуются и при ацилировании 3,4-дигидропиримидин-2-тионов бромангидридом бромуксусной кислоты в безводном ДМФА в присутствии двойного избытка поташа, хотя предполагалось, что первоначальная нуклеофильная атака электроннодефицитного карбонильного атома углерода приведет к промежуточному продукту S-ацилирования, а затем произойдет замыкание тиазольного цикла при N-алкилировании оставшейся группой CH<sub>2</sub>Br с образованием изомерных тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-онов.



Но и в этом случае нами было установлено, что процесс идет по приведенной выше, видимо общей, схеме реакции, что согласуется с общими принципами теории жестких и мягких кислот и оснований. С целью проверки CH<sub>2</sub> – кислотных свойств тиазольного фрагмента, были проведены реакции конденсации с некоторыми аромати-