

**А. В. Артемьев, С. Ф. Малышева, Н. К. Гусарова,
Н. А. Белогорлова, С. В. Федоров, Б. В. Тимохин,
В. И. Смирнов, Б. А. Трофимов***

**НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНИНА,
ЛУПИНИНА И АНАБАЗИНА
С ДИТИОФОСФИНАТНЫМИ ГРУППАМИ**

Трёхкомпонентная атом-экономная реакция между природными хинином, лупинином или анабазином, вторичными фосфинами и элементарной серой протекает в мягких условиях с образованием ранее неизвестных оптически активных дитиофосфинатов.

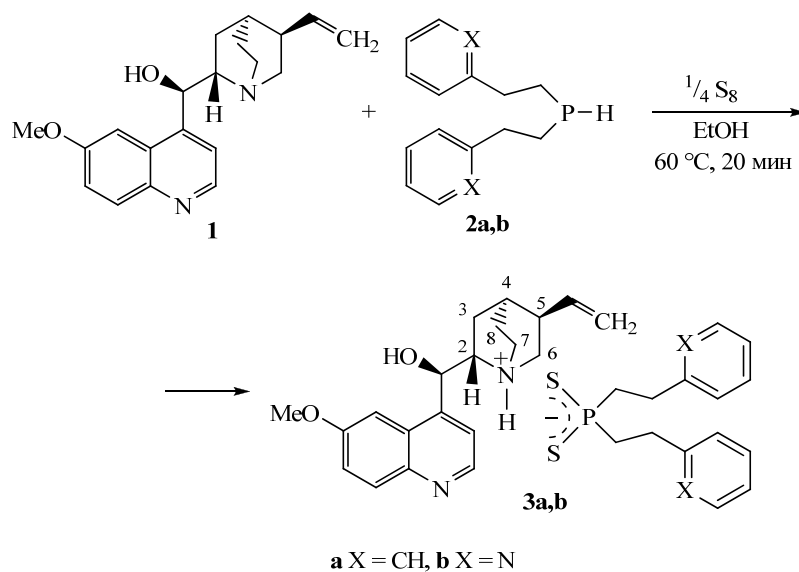
Ключевые слова: анабазин, бис(2-арилэтил)фосфины, дитиофосфинаты, лупинин, хинин, элементарная сера, синтез, трёхкомпонентная реакция.

Алкалоиды хинин, лупинин и анабазин, легко выделяемые из природных источников, обладают широким спектром биологической активности [1–4] и используются для дизайна фармакологических препаратов и пестицидов. Активно исследуются также производные этих алкалоидов, среди которых известны обезболивающие препараты, значительно превосходящие по действию кокаин и новокаин (производные лупинина [5]), средства, снижающие влечение к курению (гидрохлорид анабазина [6]), противомаларийные препараты (сульфат и гидрохлорид хинина [7]), вещества, обладающие противоопухолевой, противотуберкулёзной, гепатопротекторной, противовирусной, антибактериальной, антихолинэстеразной и противогрибковой активностью (фосфорилированные производные лупинина и анабазина [8]). Сульфат анабазина – эффективный инсектицид, используемый в сельском хозяйстве [9, 10].

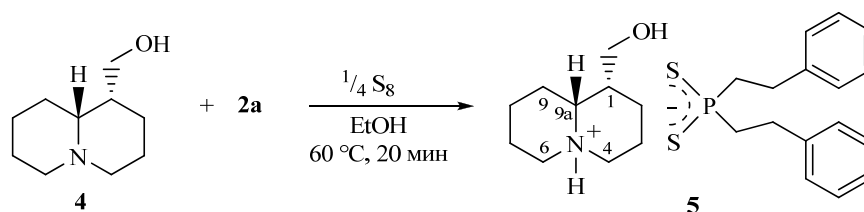
Продолжает также развиваться поиск новых синтетических заготовок для дизайна биологически активных препаратов на основе алкалоидов. В этом отношении особенно перспективна модификация алкалоидов за счёт введения в их молекулы фармакофорных функциональных групп.

Исследуя модификацию алкалоидов, мы осуществили направленный синтез ранее неизвестных дитиофосфинатов хинина, лупинина и анабазина на основе трёхкомпонентной атом-экономной реакции между указанными алкалоидами, вторичными фосфинами и элементарной серой. Известно, что соединения, содержащие дитиофосфинатную группу (PS_2^-), проявляют выраженную биологическую активность [11, 12].

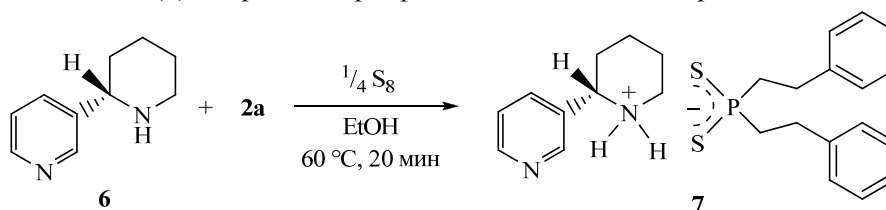
Эксперименты показали, что природный хинин (**1**) реагирует с вторичными фосфинами **2a,b** и элементарной серой (мольное соотношение реагентов – 1.0:1.1:0.25) в мягких условиях (60 °С, 20 мин, EtOH), образуя дитиофосфинаты хинина **3a,b** с выходами 90% и 84% соответственно.



Трёхкомпонентная реакция природного лупинина (**4**), вторичного фосфина **2a** и элементарной серы протекает в аналогичных условиях с образованием дитиофосфината лупинина **5** (выход 95%).



Дитиофосфинат анабазина **7** был синтезирован по этой же схеме из природного анабазина (**6**), вторичного фосфина **2a** и элементарной серы с выходом 87%.



Выбор вторичных фосфинов **2a,b** не случаен: они легко получаются из красного фосфора и стирола или 2-винилпиридина [13–15].

При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных производных хинина, лупинина и анабазина за основу были взяты известные спектральные данные для ранее исследованных солей указанных алкалоидов (сульфаты, галогениды, перхлораты и др.). Анализ спектральных данных последних показал, что замена противоиона практически не сказывается на параметрах ЯМР спектров катионов протонированных алкалоидов. Например, ЯМР ^1H и ^{13}C характеристики катионной части полученных дитиофосфинатов хинина **3a,b** хорошо коррелируют с ЯМР данными для солянокислой соли хинина. Двумерные ^1H - ^1H и ^1H - ^{13}C ЯМР спектры дитиофосфинатов хинина **3a,b** также подтверждают правомерность приведённых отнесений. Результаты HSQC и HMBC корреляций для бис(2-фенилэтил)дитиофосфината хининия (**3a**) приведены в таблице.

Результаты HSQC и HMBC корреляций для соли **3a**

Атом или группа	δ , м. д.	HSQC	HMBC
H-2	3.39–3.56	59.9	37.2; 45.1; 65.7
3-CH ₂	2.08–2.15	19.1	26.7; 143.8
H-4	1.95–2.00	26.7	–
H-5	2.66–2.77	37.2	–
6-CH ₂	3.39–3.56	54.7	37.2; 45.1; 65.7; 137.2
7-CH ₂	4.61–4.68	45.1	–
8-CH ₂	2.08–2.15	24.5	–
CH ₃ O	4.01	57.2	100.5; 131.4; 158.5
CH ₂ =	5.01; 5.05	117.1	37.2; 137.2
CH ₂ = <u>CH</u>	5.53	137.2	27.6; 37.2; 54.7
СНОН	6.85	65.7	119.1; 125.6
H-2'	8.72	147.1	119.1; 125.6
H-3'	7.66	122.5	65.7; 125.6; 143.7; 147.1; 158.5
H-5'	7.47	100.5	131.4; 143.7; 143.8; 158.5
H-7'	7.33	119.1	100.5; 125.6; 143.7; 158.5
H-8'	7.98	131.4	119.1; 125.6; 143.7; 158.5
NH, OH	10.98	–	–
CH ₂ P	2.34–2.41	43.7	29.8; 141.8
CH ₂ Ph	3.04–3.11	29.8	128.3
C ₆ H ₅	7.11–7.25	141.8 (<i>i</i> -C); 128.3 (<i>m</i> -C); 125.8 (<i>p</i> -C); 128.2 (<i>o</i> -C)	29.8; 125.8; 128.2; 141.8

Таким образом, на основе трёхкомпонентной атом-экономной реакции между природными лупинином, анабазином или хинином, доступными вторичными фосфинами и элементарной серой разработан эффективный однореакторный метод синтеза ранее неизвестных фармакофорных дитиофосфинатов, перспективных для создания фармакологически активных препаратов и пестицидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P получены на спектрометре Bruker DPX-400 (400, 102 и 162 МГц соответственно) в растворах CDCl₃, внутренний стандарт – ГМДС (0.05 м.д.), внешний – 85% H₃PO₄ (ЯМР ³¹P). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C проведено с использованием 2D гомо- и гетероядерных экспериментов COSY, NOESY, HSQC, HMBC. Удельное оптическое вращение определено на поляриметре Polamat A в EtOH. Элементный анализ выполнен на приборе Flash EA 1112. Вторичные фосфины **2a,b** синтезированы из красного фосфора и стирола [14] или 2-винилпиридина [15] соответственно. В качестве растворителя использован товарный этанол (96%). Все стадии эксперимента проведены в инертной атмосфере аргона.

Синтез дитиофосфинатов 3a,b, 5, 7 (общая методика). К раствору 1.10 ммоль вторичного фосфина **2a,b** и 1.00 ммоль хинина, лупинина или анабазина в 10 мл EtOH добавляют 0.064 г (0.25 ммоль) ромбической серы при 23–25 °С. Полученную суспензию перемешивают при 60 °С до растворения осадка серы (~20 мин) и образования бесцветного прозрачного раствора. Растворитель удаляют, остаток промывают гексаном (2 × 15 мл), эфиром (5 мл) и сушат в вакууме (40–45 °С, 1 Торр).

Бис(2-фенилэтил)дитиофосфинат (2*S*,4*S*,5*R*)-5-винил-2-[(*R*)-гидрокси(6-метоксихинолин-4-ил)метил]-2-метилхиноклидиния (3a). Выход 0.570 г (90%), бесцвет-

ный порошок, т. пл. 138–140 °С (Et₂O), α_D^{23} –228° (*c* = 2.0). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3422, 3278, 3082, 3060, 3024, 2999, 2929, 2905, 2831, 2750, 2576, 2541, 2492, 2376, 2346, 1947, 1638, 1620, 1602, 1590, 1509, 1495, 1473, 1453, 1431, 1400, 1364, 1339, 1320, 1301, 1258, 1241, 1228, 1206, 1173, 1131, 1094, 1082, 1028, 1000, 947, 919, 879, 855, 831, 801, 751, 718, 698, 670, 639, 613, 574, 553, 529, 511, 488, 467. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.18–1.26 (1H, м, H-3-*e*); 1.77–1.85 (1H, с, H-8-*e*); 1.95–2.00 (1H, м, H-4); 2.08–2.15 (2H, м, H-3-*a*,8-*a*); 2.34–2.41 (4H, м, 2CH₂P); 2.66–2.77 (1H, м, H-5); 3.04–3.11 (4H, м, 2CH₂Ph); 3.26–3.32 (1H, м, H-6-*e*); 3.39–3.56 (3H, м, H-2,6-*a*,7-*e*); 4.01 (3H, с, CH₃O); 4.61–4.68 (1H, м, H-7-*a*); 5.01 (1H, д, ³*J* = 11.6) и 5.05 (1H, д, ³*J* = 17.1, HC=CH₂); 5.53 (1H, д, д, ³*J* = 10.6, ³*J* = 17.1, HC=CH₂); 6.85 (1H, с, CHOH); 7.11–7.25 (10H, м, H Ph); 7.33 (1H, д, д, ³*J* = 2.3, ³*J* = 9.1, H-7'); 7.47 (1H, д, ³*J* = 2.2, H-5'); 7.66 (1H, д, ³*J* = 4.4, H-3'); 7.98 (1H, д, ³*J* = 9.1, H-8'); 8.72 (1H, д, ³*J* = 4.4, H-2'); 10.98 (2H, уш. с, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 19.1 (C-3); 24.5 (C-8); 26.7 (C-4); 29.8 (CH₂Ph); 37.2 (C-5); 43.7 (д, ¹*J*_{C-P} = 50.5, CH₂P); 45.1 (C-7); 54.7 (C-6); 57.2 (MeO); 59.9 (C-2); 65.7 (CHOH); 100.5 (C-5'); 117.1 (=CH₂); 119.1 (C-7'); 122.5 (C-3'); 125.6 (C-9'); 125.8 (C-*p*); 128.2 (C-*o*); 128.3 (C-*m*); 131.4 (C-8'); 137.2 (CH=CH₂); 141.8 (д, ³*J*_{C-P} = 17, C-*i*); 143.7 (C-10'); 143.8 (C-4'); 147.1 (C-2'); 158.5 (C-6'). Спектр ЯМР ³¹P, δ , м. д. (*J*, Гц): 69.2 (сателлит д, ¹*J*_{C-P} = 49.3). Найдено, %: С 68.50; Н 6.68; N 4.37; P 4.98; S 9.98. C₃₆H₄₃N₂O₂PS₂. Вычислено, %: С 68.54; Н 6.87; N 4.44; P 4.91; S 10.17.

Бис[2-(2-пиридил)этил]дитиофосфинат (2*S*,4*S*,5*R*)-5-винил-2-[(*R*)-гидрокси(6-метоксихинолин-4-ил)метил]-2-метилхиноклидиния (3*b*). Выход 0.530 г (84%), бесцветная вязкая жидкость, α_D^{23} –225° (*c* = 2.1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3439, 1641, 1622, 1600, 1569, 1510, 1475, 1434, 1367, 1344, 1241, 1228, 1131, 1051, 1028, 1003, 948, 855, 832, 763, 718, 668, 616, 520, 468. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.33–1.40 (1H, м, H-3-*e*); 1.91–1.98 (1H, м, H-8-*e*); 2.15–2.25 (3H, м, H-3-*a*,4,8-*a*); 2.57–2.70 (4H, м, 2CH₂P); 2.76–2.84 (1H, м, H-5); 3.32–3.56 (5H, м, 2CH₂Py, H-6-*e*); 3.65–3.71 (2H, м, H-2,7-*e*); 3.88–3.94 (1H, м, H-6-*a*); 4.09 (3H, с, CH₃O); 4.75–4.82 (1H, м, H-7-*a*); 5.10 (1H, д, ³*J* = 10.4) и 5.15 (1H, д, ³*J* = 17.1, HC=CH₂); 5.61–5.69 (1H, д, д, ³*J* = 10.4, ³*J* = 17.1, HC=CH₂); 7.08 (1H, с, CHOH); 7.15 (1H, д, д, ³*J* = 2.3, ³*J* = 9.1, H-7'); 7.25 (2H, д, ³*J* = 7.6, H-3 Py); 7.41–7.43 (2H, м, H-5 Py); 7.52 (1H, с, H-5'); 7.64 (2H, д, д, ³*J* = 7.6, H-4 Py); 7.88 (1H, д, ³*J* = 4.4, H-3'); 8.07 (1H, д, ³*J* = 9.1, H-8'); 8.48 (2H, д, ³*J* = 4.2, H-6 Py); 8.87 (1H, д, ³*J* = 4.4, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 19.4 (C-3); 24.7 (C-8); 27.0 (C-4); 32.7 (CH₂Py); 37.2 (C-5); 41.6 (д, ¹*J*_{C-P} = 51.3, CH₂P); 45.3 (C-7); 54.7 (C-6); 57.2 (CH₃O); 59.7 (C-2); 66.1 (CHOH); 100.6 (C-5'); 116.9 (=CH₂), 119.0 (C-7'); 121.1 (C-3 Py); 122.6 (C-3'); 123.0 (C-5 Py); 125.9 (C-9'); 131.7 (C-8'); 136.6 (C-4 Py); 137.6 (CH=CH₂); 144.3 (C-10'); 144.5 (C-4'); 147.3 (C-2'); 148.7 (C-6 Py); 158.5 (C-6'); 161.5 (д, ³*J*_{C-P} = 17.3, C-2 Py). Спектр ЯМР ³¹P, δ , м. д. (*J*, Гц): 70.0 (сателлит д, ¹*J*_{C-P} = 50.0). Найдено, %: С 64.41; Н 6.28; N 8.60; P 4.78; S 10.22. C₃₄H₄₁N₄O₂PS₂. Вычислено, %: С 64.53; Н 6.53; N 8.85; P 4.89; S 10.13.

Бис(2-фенилэтил)дитиофосфинат (1*R*,9*aR*)-1-(гидроксиметил)октагидро-2*H*-хинолизиния (5). Выход 0.454 г (95%), игольчатые кристаллы, т. пл. 186–188 °С (EtOH), α_D^{23} –19.0° (*c* = 2.0). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3348, 3311, 3106, 3084, 3061, 3023, 3000, 2941, 2865, 2766, 2719, 2594, 2512, 1957, 1939, 1885, 1868, 1709, 1656, 1601, 1583, 1495, 1452, 1426, 1401, 1378, 1364, 1349, 1335, 1314, 1270, 1262, 1240, 1214, 1191, 1159, 1124, 1107, 1077, 1057, 1050, 1030, 1015, 996, 988, 948, 931, 905, 878, 859, 837, 766, 754, 739, 695, 609, 569, 537, 517, 509, 472. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.15–1.25 (1H, м, H-8-*a*); 1.38–2.05 (11H, м, H-2,3,7,9-CH₂, H-4-*a*,6-*a*,8-*e*); 2.31–2.38 (4H, м, 2CH₂P); 2.48–2.61 (1H, м, H-1); 2.67–2.75 (1H, м, H-9*a*); 3.06–3.13 (4H, м, 2CH₂Ph); 3.57–3.62 (1H, м, H-6-*e*); 3.77–3.83 (1H, м, H-4-*e*); 3.94–3.97 (1H, м) и 4.10–4.14 (1H, м, CH₂OH); 7.23–7.37 (10H, м, H Ph), 10.02 (2H, уш. с, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 17.4; 18.3 (C-3); 19.6 (C-8); 22.1 (C-7); 22.2; 23.0 (C-9); 27.7; 28.0 (C-2); 30.0 (CH₂Ph); 39.7 (C-1); 43.9 (д, ¹*J*_{C-P} = 50.0, CH₂P); 45.1; 53.3 (C-6); 56.3; 57.1 (C-4); 58.9 (C-10); 61.4 (C-9*a*); 62.7 (C-10); 67.1 (C-9*a*); 125.7 (C-*p*); 128.2 (C-*o*); 128.3 (C-*m*); 142.4 (д, ³*J*_{C-P} = 16.9, C-*i*). Спектр ЯМР ³¹P, δ , м. д. (*J*, Гц): 68.6 (сателлит д, ¹*J*_{C-P} = 49.3). Найдено, %: С 65.70; Н 8.08; N 2.85; P 6.40; S 13.44. C₂₆H₃₈NO₂PS₂. Вычислено, %: С 65.65; Н 8.05; N 2.94; P 6.51; S 13.48.

Бис(2-фенилэтил)дитиофосфинат (S)-2-(3-пиридил)пиперидиния (7). Выход 0.410 г (87%), бесцветный порошок, т. пл. 159–161 °С (EtOH–гексан), $\alpha_D^{23} -4.5^\circ$ ($c = 2.0$). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3484, 3055, 3023, 2999, 2943, 2928, 2861, 2753, 2677, 2542, 2446, 1986, 1958, 1873, 1813, 1756, 1600, 1578, 1547, 1495, 1482, 1452, 1424, 1403, 1360, 1339, 1223, 1204, 1278, 1267, 1258, 1240, 1222, 1205, 1192, 1155, 1122, 1103, 1076, 1048, 1029, 1019, 1005, 948, 904, 870, 852, 838, 808, 799, 766, 743, 712, 699, 583, 571, 517, 490, 443. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.66–2.10 (6H, м, 3,4,5- CH_2); 2.19–2.24 (4H, м, 2 CH_2P); 2.89–2.96 (4H, м, 2 CH_2Ph); 3.06 (1H, д. д. д., $^2J = 12.3$, $^3J = 9.1$, $^3J = 3.4$, H-6-a); 3.88 (1H, д., $^2J = 12.3$, H-6-e); 4.19 (1H, д. д., $^3J = 11.2$, $^3J = 4.6$, H-2); 7.13–7.29 (11H, м, H Ph, H-5 Py); 8.24 (1H, д., $^3J = 7.8$, H-4 Py); 8.47 (1H, д., $^3J = 4.0$, H-6 Py); 8.74 (1H, с, H-2 Py); 9.20 (2H, уш. с., $^1\text{NH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 22.2 (C-4); 22.9 (C-5); 29.7 (CH_2Ph); 30.7 (C-3); 43.5 (д., $^1J_{\text{C-P}} = 49.8$, CH_2P); 45.5 (C-6); 58.8 (C-2); 124.0 (C-5 Py); 125.8 (C-p); 128.3 (C-o); 128.3 (C-m); 132.1 (C-3 Py); 136.2 (C-4 Py); 142.1 (д., $^3J_{\text{C-P}} = 17.0$, C-i); 148.9 (C-2 Py); 150.3 (C-6 Py). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м. д. (J , Гц): 68.0 (сателлит д., $^1J_{\text{C-P}} = 49.9$). Найдено, %: С 66.51; Н 7.18; N 5.78; P 6.47; S 13.54. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{PS}_2$. Вычислено, %: С 66.63; Н 7.10; N 5.98; P 6.61; S 13.68.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-03-00334) и Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-3230-2010.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. M. Strunz, J. A. Findlay, in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, A. Brossi (Ed.), Academic Press, Orlando, 1985, vol. 26, p. 89.
2. Kh. A. Aslanov, Yu. K. Kushmuradov, A. S. Sadykov, in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, A. Brossi (Ed.), Academic Press, San Diego, 1987, vol. 31, p. 117.
3. R. Verpoorte, J. Schripsema, T. van der Leer, in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, A. Brossi (Ed.), Academic Press, San Diego, 1989, vol. 34, p. 331.
4. J. P. Michael, in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, G. A. Cordell (Ed.), Elsevier, Amsterdam, 2001, vol. 55, p. 91.
5. Ш. М. Гафурова, А. А. Абдувахабов, Х. А. Асланов, *Узб. хим. журн.*, вып. 2, 56 (1979).
6. P. Jacob, D. Hatsukami, H. Severson, S. Hall, L. Yu, N. L. Benowitz, *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.*, **11**, 1668 (2002).
7. H. Reyburn, G. Mtove, I. Hendriksen, L. von Seidlein, *Br. Med. J.*, **339**, b2066 (2009).
8. О. Аймаков, Дис. докт. хим. наук, Москва, 2002.
9. G. Matolcsy, M. Nadasy, V. Andriska, *Pesticide Chemistry*, Elsevier, Budapest, 1988, p. 21.
10. Л. К. Клышев, *Биология анабазиса безлистного Anabasis aphylla L.*, Изд-во АН КазССР, Алма-Ата, 1961.
11. Н. Н. Мельников, Н. В. Новожилов, Т. Н. Пылова, *Химические средства защиты растений (пестициды)*, Химия, Москва, 1980.
12. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1998, ч. 2, с. 360.
13. В. А. Трофимов, N. K. Gusarova, *Mendeleev Commun.*, **19**, 295 (2009).
14. В. А. Трофимов, L. Brandsma, S. N. Arbusova, S. F. Malysheva, N. K. Gusarova, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7647 (1994).
15. Н. К. Гусарова, Б. А. Трофимов, С. Ф. Малышева, С. И. Шайхудинова, Н. А. Белогорлова, С. Н. Арбузова, К. В. Непомнящих, В. И. Дмитриев, *Журн. общ. химии*, **67**, 70 (1997).

Иркутский институт химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия
e-mail: gusarova@irioch.irk.ru

Поступило 11.01.2011