

И. В. Кулаков*, Д. М. Турдыбеков^а

**СИНТЕЗ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
ДИЭТИЛОВОГО ЭФИРА 2,6-БИС(Н-ЦИТИЗИНОМЕТИЛ)-4-ФЕНИЛ-
1,4-ДИГИДРОПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Взаимодействием диэтилового эфира 2,6-бис(бромметил)-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбонической кислоты с двойным количеством алкалоида цитизина получено соответствующее 2,6-бис(цитизинометильное) производное, пространственное строение которого было доказано спектроскопией ЯМР ¹H и РСА.

Ключевые слова: алкалоид цитизин, 1,4-дигидропиридин, РСА, спектроскопия ЯМР ¹H.

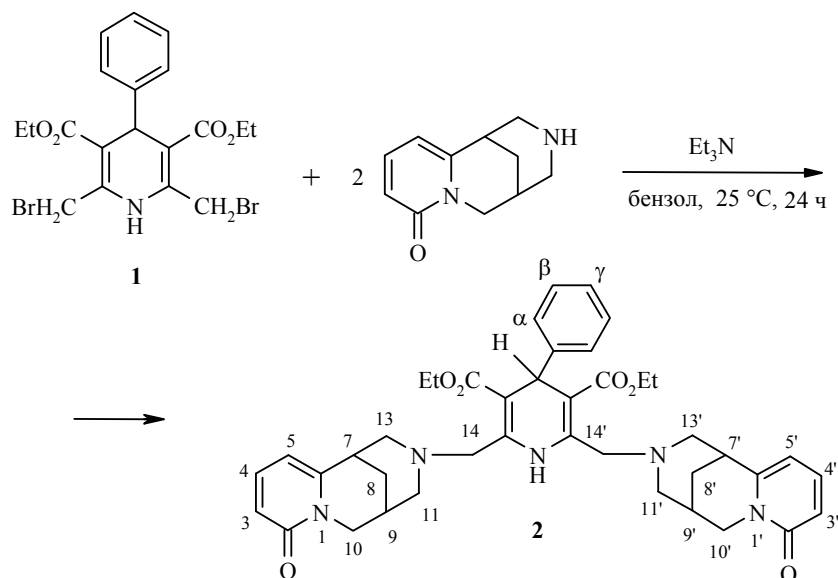
Большое значение в 1980–1990-х гг. приобрели получаемые конденсацией по Ганчу производные 1,4-дигидропиридинов, как первые представители высокоэффективных вазодилататоров и антигипертензивных средств – блокаторов кальциевых каналов (никардипин, нифедипин, фелодипин и др.) [1–3]. Среди производных 1,4-дигидропиридинов обнаружены также соединения с не менее ценными фармакологическими свойствами (антибактериальные, противовирусные, антидиабетические, гепатопротекторные, противоязвенные и др.) [4–6], что делает дальнейшие поиски в ряду 1,4-дигидропиридинов весьма актуальными. К настоящему времени синтезировано огромное число симметричных и несимметричных производных 1,4-дигидропиридинов с различными функциональными заместителями, разработано множество способов их получения (включая микроволновой), дальнейших превращений и ароматизации [7–11].

Огромную работу в проведении систематического синтеза многочисленных производных 1,4-дигидропиридинов с целью поиска новых кардиотонических и ионотропных препаратов, выявления закономерности "структура – активность" осуществили учёные Латвийского института органического синтеза [12–14].

Однако, несмотря на огромное число синтезированных производных 1,4-дигидропиридинов, соединения, сочетающие в своей структуре 1,4-дигидропиридиновый цикл и некоторые физиологически активные алкалоиды, в литературе не описаны. В связи с этим представляло интерес синтезировать неизвестные ранее 1,4-дигидропиридиновые производные на основе некоторых алкалоидов, в частности, цитизина.

В работе [13] описан весьма перспективный метод получения 2,6-бис(бромметил)-1,4-дигидропиридинов, которые явились удобными синтонами

для дальнейших модификаций с помощью реакций нуклеофильного замещения. В качестве исходного соединения для синтеза новых алкалоидсодержащих производных 1,4-дигидропиридинов был выбран диэтиловый эфир 2,6-бис(бромметил)-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**1**), синтезированный по методике [13].



Далее полученное 2,6-бис(бромметил)-1,4-дигидропиридиновое производное **1** использовали для нуклеофильного замещения 2 экв. алкалоида цитизина. Алкилирование проводили в мягких условиях при комнатной температуре в абсолютном бензоле в присутствии тройного избытка триэтиламина, необходимого не только для связывания выделяющегося бромоводорода, но и предотвращения возможного солеобразования исходного алкалоида.

Продукт реакции **2** выделяли колоночной хроматографией и дополнительно очищали перекристаллизацией. Полученное дизамещенное производное **2** представляет собой белое кристаллическое вещество, легко растворимое во многих органических растворителях кроме предельных углеводов.

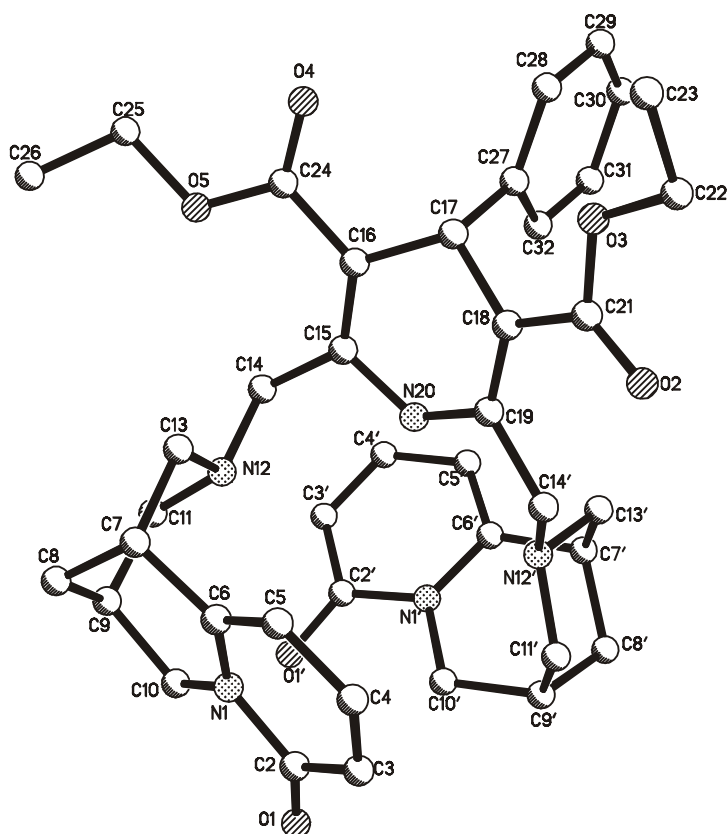
В ИК спектре соединения **2** наблюдаются полосы валентных колебаний карбоксильных групп (1685), амидных групп цитизинового каркаса (1654) и связи NH (3334 см^{-1}). Масс-спектрометрический анализ из-за специфики прибора и высокой молекулярной массы соединения **2** не выявил пик молекулярного иона, а только пики фрагментарных ионов. Более информативным оказался спектр ЯМР ^1H , в котором проявляются синглетные сигналы протонов NH и H-4 1,4-дигидропиридинового цикла, триплетный и квартетный сигналы протонов двух практически эквивалентных этоксигрупп. Метиленовые протоны CH_2N в положениях 2, 6 1,4-дигидропиридинового кольца оказываются неэквивалентными и проявляются в виде уширенного дублета при 2.94 и пары дублетов при 3.92 м. д. Следует также отметить весьма интересный факт, что протоны цитизиновых каркасов проявляются не удвоенными, а дублирующими

сигналами со смещением 0.05–0.14 м. д., свидетельствующий об их неэквивалентности, связанной, 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 электронно-акцепторных сложноэфирных групп, ароматического фенильного заместителя и двух объёмных цитизиновых заместителей на общую структуру соединения, нами был проведен РСА молекулы **2**.

Установлено, что длины связей и валентные углы в структуре **2** близки к стандартным [15].

1,4-Дигидропиридиновый цикл C(15)C(16)C(17)C(18)C(19)N(20) принимает конформацию сильно уплощённой *ванны* ($\Delta C_2^{17} = 2.4^\circ$), с выходом атомов C(17) и N(20) на 0.36 и 0.15 Å, соответственно, в β -сторону из плоскости остальных атомов цикла. Заместители при атомах C(15), C(16), C(18) и C(19) ориентированы экваториально, а фенильный цикл находится в аксиальной ориентации относительно 1,4-дигидропиридинового кольца. Атомы углерода в этоксикарбонильных группах копланарны с точностью ± 0.009 и ± 0.01 Å, за исключением атомов метильных групп C(26) и C(23),



Строение молекулы диэтилового эфира 2,6-бис(N-цитизинометил)-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**2**) (атомы водорода не указаны)

которые выходят из плоскости остальных атомов на 0.56 и 0.57 Å

соответственно. Гетероциклы в цитизиновых заместителях принимают стандартную для исходного цитизина конформацию. Исключение составляют валентные углы при атомах N(12) и N(12'), здесь она пирамидальная (сумма валентных углов 331 и 334° соответственно), также атом азота может принимать и плоско-тригональную координацию. Отличие в координации атома азота в указанных выше заместителях обусловлено мезомерным эффектом. Дигидропиридиновые циклы в обоих цитизиновых заместителях плоские. Тетрагидропиридиновые циклы N(1)C(6)C(7)C(8)C(9)C(10) и N(1')C(6')C(7')C(8')C(9')C(10') принимают конформацию искажённой *софы*. Пиперидиновые циклы находятся в конформации почти идеального *кресла*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектр зарегистрирован на спектрометре AVATAR-320. Спектр ЯМР ¹H записан на спектрометре Bruker DRX500 (500 МГц) в DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр получен на приборе Finnigan MAT Incos 50 с прямым вводом образца в ионный источник (ЭУ, 70 эВ).

Рентгеноструктурный эксперимент. Параметры ячейки и интенсивности 7228 независимых отражений измерены на автоматическом дифрактометре Bruker APEX-II CCD, MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta \leq 57^\circ$. Кристаллы триклинные, прозрачные (0.46 × 0.23 × 0.14), $a = 9.272(2)$, $b = 9.995(2)$, $c = 10.724(2)$ Å, $\alpha = 97.451(1)^\circ$, $\beta = 107.894(1)^\circ$, $\gamma = 101.483(10)^\circ$, $V = 907.26(3)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1.292$ г/см³, $Z = 1$ (C₄₁H₄₇N₅O₆), пространственная группа $P\bar{1}$.

Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы Н рассчитаны геометрически и посажены по типу "наездник". В расчетах использовано 6733 отражения с $I > 2\sigma(I)$. Окончательные факторы расходимости $R = 0.0367$ и $wR_2 = 0.0947$. Структура расшифрована программой SHELXS-93 и уточнена по программе SHELXL-97 [16]. Геометрические параметры соединения **2** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 757673).

Диэтиловый эфир 2,6-бис(Н-цитизинометил)-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (2). К перемешиваемому раствору 2.05 г (4.2 ммоль) диэтилового эфира 2,6-бис(бромметил)-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**1**) в 50 мл абсолютного бензола добавляют 1.27 г (12.6 ммоль) триэтиламина и 1.60 г (8.4 ммоль) цитизина. Перемешивание продолжают 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок гидробромид триэтиламина отфильтровывают, промывают бензолом. Объединённый раствор упаривают, остаток растирают в ледяной воде до порошкообразного состояния, отфильтровывают, высушивают. Полученный светло-жёлтый порошок растворяют в 10 мл бензола и хроматографируют в бензоле на колонке с силикагелем. Полученный бензольный раствор выливают в тройной избыток гексана, растворитель декантируют, выпавший маслообразный осадок перекристаллизовывают два раза из смеси гексан–бензол, 4:1. Получают 2.16 г (73%) соединения **2** в виде белого кристаллического вещества с т. пл. 208–210 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3334, 2935, 1685, 1654, 1576, 1545, 1467, 1207, 1092, 797. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.10, 1.13 (6H, два т, $J = 7.1$, 2 CH₂CH₃); 1.76 (4H, м, H-8,8'); 2.12 (2H, м, H-9',9); 2.34 (3H, м, H-11a, H-7',7); 2.42 (3H, уш. д, H-13'a,13a,11'a); 2.56 (2H, м, H-11'e,11e); 2.78 (1H, уш. д, $J_{13e,13a} = 10.6$, H-13e); 2.94 (2H, уш. д,

$J_{a,b} = 2.2$, H-14); 3.08 (1H, уш. д, $J_{13'e,13'a} = 10.3$, H-13'e); 3.72 (2H, м, H-10a,10'a); 3.87 (1H, д, $J_{a,b} = 14.1$, H-14'a); 3.96 (1H, д, $J_{a,b} = 14.2$, H-14'b); 3.96 (4H, м, 2CH₂CH₃); 4.14 (1H, д, $J_{10'e,10'a} = 15.7$, H-10'e); 4.27 (1H, д, $J_{10'e,10'a} = 15.55$, H-10'e); 4.69 (1H, с, H-4 дигидропиридин); 5.99 (1H, д, $J_{5,4} = 6.9$, H-5); 6.03 (1H, д, $J_{5',4'} = 6.9$, H-5'); 6.23 (1H, д, $J_{3,4} = 9.0$, H-3); 6.28 (1H, д, $J_{3',4'} = 9.0$, H-3'); 6.64 (1H, с, NH); 6.98 (2H, д, $J_{\alpha,\beta} = 7.1$, H- α аром.); 7.12 (1H, т, $J_{\gamma,\beta} = 7.4$, H- γ аром.); 7.23 (2H, т, $J_{\beta,\gamma} = 7.5$, H- β аром.); 7.30 (1H, д, д, $J_{4,5} = 6.9$, $J_{4,3} = 9.0$, H-4); 7.42 (1H, д, д, $J_{4',5'} = 6.85$, $J_{4',3'} = 9.0$, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 440 (3), 327 (70), 191 (33), 189 (44), 160 (34), 147 (40), 146 (75), 134 (24), 68 (24), 58 (65), 44 (100), 42 (61), 41 (59), 39 (41). Найдено, %: C 70.12; H 6.03; N 10.34. C₄₁H₄₇N₅O₆. Вычислено, %: C 69.77; H 6.71; N 9.92.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик, *Основы органической химии лекарственных веществ*, Химия, Москва, 2001, 192 с.
2. В. С. Моисеев, *Клиническая фармакология и терапия*, **15** (3), 45 (2006).
3. С. О. Карпе, *Molecules*, **3**, 1 (1998).
4. T. Suresh, S. K. Swamy, V. M. Reddy, *Indian J. Chem.*, **46B**, 115 (2007).
5. S. R. Pattan, V. P. Rasal, N. V. Venkatramana, A. B. Khade, S. R. Butle, S. G. Jadhav, B. G. Desai, F. V. Manvi, *Indian J. Chem.*, **46B**, 698 (2007).
6. S. R. Pattan, S. S. Purohit, V. P. Rasal, S. Mallya, S. C. Marihal, A. B. Khade, M. S. Paschapur, *Indian J. Chem.*, **47B**, 626 (2008).
7. P. Arumugam, P. T. Perumal, *Indian J. Chem.*, **47B**, 1084 (2008).
8. Pranab J. Das, Akashi Baruah, *Indian J. Chem.*, **47B**, 1568 (2008).
9. B. G. Desai, D. Sureja, *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 1993 (2001).
10. R. Mannhild, B. Jabolanka, W. Voigelt, K. Schoeuafinger, K. Schravon, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 229 (1992).
11. В. В. Subudhi, P. K. Panda, D. Bhatta, *Indian J. Chem.*, **48B**, 725 (2009).
12. И. П. Скрастиньш, В. В. Кастрон, Г. Я. Дубур, И. Б. Мажейка, Э. Э. Лиепиньш, *ХГС*, 948 (1989). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **25**, 791 (1989)].
13. И. П. Скрастиньш, В. В. Кастрон, Б. С. Чекавичус, А. Э. Саусиньш, Р. М. Золотоябко, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 1230 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 989 (1991)].
14. И. П. Скрастиньш, В. В. Кастрон, Р. О. Витолинь, Г. Я. Дубур, М. И. Стивриня, К. А. Кайдака, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, 1323 (1989).
15. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, S1 (1987).
16. G. M. Sheldrick, *SHELXL-97 – Crystal Structure Refinement – dos/win95/nt version + 1993-97, Release 97-2*.

Институт органического синтеза и углеродной химии
Республики Казахстан, Караганда 100008,
Казахстан
e-mail: kulakov_iv@mail.ru

Поступило 14.12.2009

^aМеждународный научно-производственный
холдинг "Фитохимия", Караганда 100009,
Казахстан