

Н.Мерхатулы, С.К.Жокижанова, Г.М.Жаксыбай,  
Л.Т.Балмагамбетова, Ю.Ю.Смоленков, С.М.Адекенов

Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова

## НАПРАВЛЕННЫЕ СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ГВАЯНОЛИДА ЭСТАФИАТИНА

*Гваянолид эстафиатин негізінде бағытталған регио- және стереоселективті синтездер жүзеге асырылды. Нәтижесінде практикалық маңызды жаңа туындылар алынды. Синтезделген қосылыстардың құрылысы ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектрлері мәліметтерінің негізінде анықталды.*

*As a result of regio- and stereospecific synthesis on the base of guaianolide estafiatine new practical important derivatives have been synthesized. The structure of the synthesized compounds IR, NMR  $^1\text{H}$ -spectral data have been established.*

В связи с полифункциональностью и хиральностью, а также повышенной реакционной способностью гваянолид эстафиатин (1) является интересным и перспективным объектом для направленного синтеза новых хиральных биологически активных соединений [1–4].

С целью направленного синтеза практически значимых производных эстафиатина, в частности, молекулы, содержащей в своей структуре линейную сопряженную диеноновую систему (потенциальный алкилирующий центр), было осуществлено взаимодействие эстафиатина (1) с эфиром трехфтористого бора в хлороформе при комнатной температуре, приводящее к эстафиатону (2) с количественным 98 %-ным выходом (схема 1) (данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  приведены в табл. 1), а также его  $\alpha$ -бромирование по С-2 (кислый протон) в хлороформе в присутствии уксусной кислоты и *in situ* стадию дегидробромирования с образованием целевого диенона (3), выход которого составил 66 % в расчете на исходный эстафиатин (1).

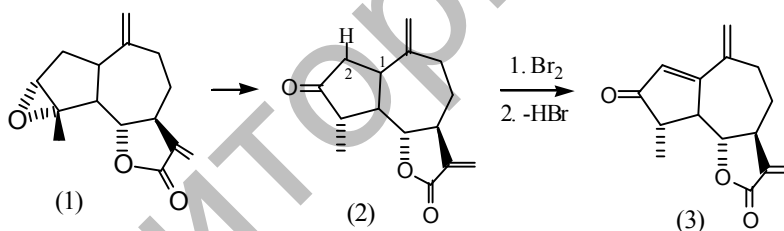


Схема 1

Потенциально противоопухолевое соединение (3) является хиральным кристаллическим веществом состава  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$  с температурой плавления 123–125 °С (этилацетат) и удельным вращением  $[\alpha]_D^{22} -13^\circ$  ( $c$  0,002; хлороформ).

В ИК-спектре данной молекулы (3) присутствуют полосы поглощения карбонильной группы линейного диенонового фрагмента ( $1700\text{ см}^{-1}$ ), отмечаются полосы поглощения карбонильной группы  $\gamma$ -лактонного цикла в области  $1760\text{ см}^{-1}$  и двойных связей при  $1640, 1660\text{ см}^{-1}$ .

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (3) (табл. 1) наблюдаются сигналы протонов вторичной метильной группы при  $\text{C}_4$  в виде дублета с центром при 1,52 м.д. и  $J = 6$  Гц, лактонного протона  $\text{H}_6$  в виде триплета при 4,03 м.д. ( $J = 10$  Гц). Кроме того, присутствуют сигналы протонов сопряженной экзометиленовой группы при  $\text{C}_{13}$  — два дублета при 5,46 и 6,21 м.д. ( $J = 3$  Гц), сигналы протонов экзометиленовой группы при  $\text{C}_{14}$  (в виде двух уширенных синглетов при 4,84 и 4,90 м.д.), смещенные в слабое поле на 0,12 м.д. вследствие сопряжения с новой двойной связью при  $\text{C}_1\text{—C}_2$ .

Другим эффективным алкилирующим центром является бис-( $\beta$ -хлорэтил)аминный фрагмент (как известно, он является структурной основой целого класса синтетических алкилирующих противоопухолевых препаратов).

С целью синтеза производного с такой алкилирующей группой нами разработано и осуществлено регио- и стереоспецифичное аминирование по реакции Михаэля эстафиатона (2) диэтаноломином в этиловом спирте при слабом нагревании. В результате чего было получено  $\beta$ -гидрокси-аминопроизводное (4) с 86 %-ным выходом (схема 2).

Величины химических сдвигов ( $\delta$ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для эстафиатина (1) и его производных (2), (3)

Протоны	Соединения		
	(1)	(2)	(3)
Me-4	1,53 с.	1,22 д. (6)	1,52 д. (6)
H-3	3,28 уш.с.	—	—
H-4	—	3,95 тр. (8,5)	2,50 м.
H-6	4,01 к. (10,5;9)	5,52 д. (3)	4,03 тр. (10)
H-13a	5,42 д. (3.5)	6,22 д. (3)	5,46 д. (3)
H-13б	6,12 д. (3.5)	4,62 уш.с.	6,21 д. (3)
H-14a	4,78 уш.с.	4,92 уш.с.	4,84 уш.с.
H-14б	4,78 уш.с.	4,92 уш.с.	4,90 уш.с.

Примечание. с. — синглет; д. — дублет; тр. — триплет; к. — квартет; м — мультиплет; дд. — дублет дублетов; уш. — уширенный

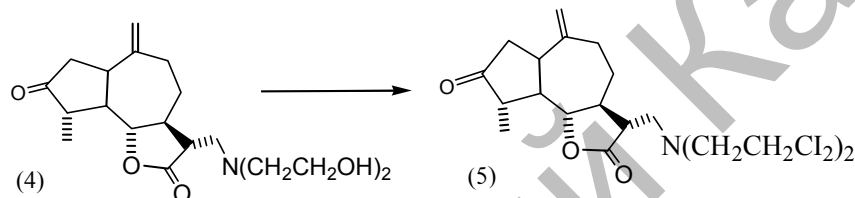


Схема 2

$\beta$ -Гидрокси-аминопроизводное (4) является кристаллическим веществом состава  $C_{19}H_{29}O_5N$  с температурой плавления 175–177 °С (из этанола).

В ИК-спектре данной молекулы (4) присутствуют полосы поглощения гидроксильной группы ( $3400\text{ см}^{-1}$ ), полосы поглощения карбонильной группы лактонного цикла ( $1770\text{ см}^{-1}$ ).

В спектре ЯМР  $^1H$  (4) (табл. 2) наблюдается характерный сигнал метильных протонов при С4 в виде дублета с центром при 1,20 м.д. (КССВ 6 Гц), сигнал протона Н4 в виде мультиплета при 2,50 м.д., сигнал протона Н6 в виде триплета при 3,18 с  $J = 10$  Гц. Кроме того, присутствуют сигналы протонов С13 в виде уширенного синглета с центром при 3,87 м.д., сигналы экзометиленовых протонов С14 в виде дублета с центром при 4,65 м.д. с  $J = 2,5$  Гц, а также наблюдается характерный сигнал гидроксильных протонов аминогруппы в виде уширенного синглета с центром при 3,51 м.д., с интенсивностью 4Н.

Дальнейшее хлорирование  $\beta$ -гидрокси-аминопроизводного (4) с  $SOCl_2$  в бензоле при комнатной температуре приводит к конечному бис-этилхлорамину (5) с выходом 80 % (схема 2).

Бис-этилхлорамин (5) является оптически активным кристаллическим веществом состава  $C_{19}H_{27}O_3NCl_2$  с температурой плавления 203–205 °С (из диэтилового эфира) и удельным вращением  $[\alpha]_D^{20} +39^\circ$  ( $c$  0,007; хлороформ).

В ИК-спектре данной молекулы присутствуют полосы поглощения С–N связи ( $1310\text{ см}^{-1}$ ), полосы поглощения карбонильной группы лактонного цикла ( $1780\text{ см}^{-1}$ ) и двойной связи ( $1635\text{ см}^{-1}$ ).

В спектре ЯМР  $^1H$  (5) (табл. 2) наблюдается характерный сигнал метильных протонов при С4 в виде дублета с центром при 1,20 м.д. (КССВ 6 Гц), сигнал протона Н4 в виде мультиплета при 2,50 м.д., сигнал протона Н6 в виде триплета при 3,18 с  $J = 10$  Гц. Кроме того, присутствуют сигналы протонов С13 в виде уширенного синглета с центром при 2,96 м.д., сигналы экзометиленовых протонов С14 в виде уширенного синглета при 4,84 и 4,53 м.д., а также присутствуют сигналы метиленовых протонов аминогруппы в виде мультиплета с центром при 4,18 м.д., с интенсивностью 4Н.

С целью синтеза практически значимых *виц*-диамидных производных нами проведено взаимодействие эстафиатина (1) с ацето- и бензонитрилами в присутствии следовых количеств серной кислоты при 0 °С. В результате были получены *виц*-диамиды (6) и (7) с выходами 53 и 56 % (схема 3).

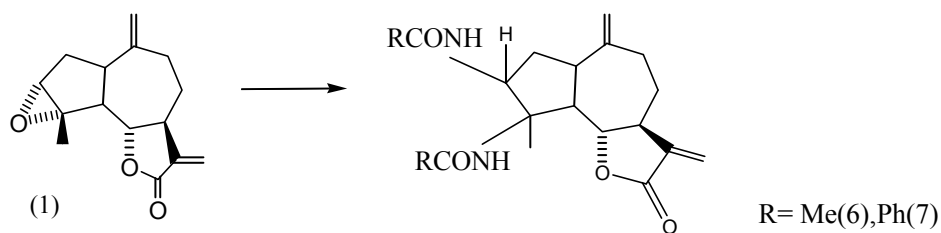


Схема 3

*виц*-Диамид (6) является оптически активным кристаллическим веществом состава  $C_{19}H_{24}O_4N_2$  с температурой плавления 86–88 °С (из этанола) и удельным вращением  $[\alpha]_D^{20} +19^\circ$  (с 0,001; хлороформ).

В ИК-спектре данной молекулы присутствуют полосы поглощения С–N связи ( $1310\text{ см}^{-1}$ ), полосы поглощения карбонильной группы лактонного цикла ( $1780\text{ см}^{-1}$ ) и двойной связи ( $1635\text{ см}^{-1}$ ). Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (6) приведены в таблице 2.

*виц*-Диамид (7) является также хиральным кристаллическим веществом состава  $C_{29}H_{30}O_4N_2$  с температурой плавления 108–110 °С (из этанола) и удельным вращением  $[\alpha]_D^{20} +28^\circ$  (с 0,001; хлороформ).

В ИК-спектре данной молекулы присутствуют полосы поглощения С–N связи ( $1310\text{ см}^{-1}$ ), полосы поглощения карбонильной группы лактонного цикла ( $1770\text{ см}^{-1}$ ) и двойной связи ( $1640\text{ см}^{-1}$ ). Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (7) также приведены в таблице 2.

Как видно из схемы 3, образование амидных групп в положении 3 и 4, по-видимому, происходит вследствие последовательных региоселективных реакций нуклеофильного замещения эпоксидного цикла нитрилами и гидроксирования с последующей *in situ* таутомеризацией промежуточных нитрилов.

Таким образом, синтезированные новые потенциально биологически активные производные эстафиатина представляют интерес для изучения их фармакологической активности.

Т а б л и ц а 2

**Величины химических сдвигов ( $\delta$ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для эстафиатина (1) и его производных (4)–(7)**

Протоны	Соединения				
	(1)	(4)	(5)	(6)	(7)
Me-4	1,53 с.	1,20 д. (6)	1,20 д. (6)	1,18 с.	1,21 с.
H-3	3,28 уш.с.	–	–	3,75 тр. (5)	3,70 тр. (5)
H-4	–	2,50 м.	2,50 м.	–	–
H-6	4,01 к. (10,5;9)	3,18 тр. (10)	3,18 уш. тр. (10)	3,87 тр. (10)	3,90 тр. (10;5)
H-13a	5,42 д. (3,5)	3,87 уш. с.	2,96 уш. с.	5,43 д. (2,5)	4,84 д. (2,5)
H-13б	6,12 д. (3,5)	3,87 уш. с.	2,96 уш. с.	6,15 д. (2,5)	6,0 д. (2,5)
H-14a	4,78 уш.с.	4,65 д. (2,5)	4,84 уш. с.	5,93 уш. с.	5,71 уш. с.
H-14б	4,78 уш.с.	4,65 д. (2,5)	4,53 уш. с.	5,93 уш. с.	5,71 уш. с.
Другие протоны	–	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> , 3,51 уш. с. (4H)	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> , 4,18 м. (4H)	N-CCH <sub>3</sub> , 1,23 с. (6H)	Аром. ядро 7,06 уш. с. (10H)

*Примечание.* с. — синглет; д. — дублет; тр. — триплет; к. — квартет; м — мультиплет; дд. — дублет дублетов; уш. — уширенный.

#### Экспериментальная часть

Для флеш-колоночной хроматографии использовали силикагель марки Армосорб с размером частиц 100–160 мкм соотношение сумма-носитель 1:20, элюенты гексан, бензол, петролейный эфир с возрастающим содержанием этилацетата (от 0 до 100 %). Ход реакции и индивидуальность соединений контролировали тонкослойной хроматографией (ТСХ) на пластинках Silufol UV-254. Хроматограммы проявляли насыщенным раствором перманганата калия.

ИК-спектры регистрировали на спектрометре «Алатар-360» в тонком слое и в таблетках с KBr.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  сняты на приборе «Bruker WP-200 sy» (200,13 МГц) и «Bruker AM-400» (400,13 МГц) для растворов в  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ,  $\text{C}_6\text{D}_{12}$  и  $\text{C}_6\text{D}_6$ , химические сдвиги приведены в м.д. ( $\delta$ -шкала) относительно ТМС, КССВ — в Гц.

Оптическое вращение определено на поляриметре СМ-2 и «Polomat А». Температуры плавления определены на приборе «Voetius». Элементный состав полученных веществ определен методом сжигания и с использованием расчета на ЭВМ («Наири-С») по точному значению массовых чисел молекулярных ионов, которые определены методом масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе «Finnigan MAT-8200» (прямой ввод 120°, энергия ионизирующих электронов 70 эВ) на этом приборе сняты масс-спектры полученных соединений.

**Эстафиатон (2).** К раствору 500 мг (2 ммоль) эстафиатина (1) в 4 мл  $\text{CHCl}_3$  прибавляют при комнатной температуре 0,25 мл эфирата трехфтористого бора. Перемешивают в течение 5–7 минут. Затем промывают водой (3×10 мл), сушат над безводным  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывают и растворитель упаривают в вакууме, остаток (540 мг) перекристаллизовывают из этилацетата, получают эстафиатон (2) с выходом 470–480 мг (96–98 %) в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 140–142 °С.

**3-Кето-гвай-1(2),10(14),11(13)-триен-6,12-олид (3).** К раствору 95 мг (0,37 ммоль) эстафиатона (2) в 2 мл  $\text{CHCl}_3$  в течение 30 минут по каплям добавили 0,017 мл (0,37 ммоль) брома и 0,02 мл уксусной кислоты в 2 мл хлороформа. Реакцию выдерживали в комнатной температуре в течение 4 часов. Затем в смесь добавили бикарбонат натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным карбонатом натрия, фильтровали и растворитель отогнали в вакууме. Остаток (0,21 г) хроматографировали на колонке с 4 г силикагеля.

При элюировании колонки смесью этилацетат–гексан (1:9) выделили продукт (3) в виде бесцветных кристаллов состава  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$  с т. пл. 123–125 °С (из эфира).  $R_f$  0,47 (этилацетат–гексан, 1:4), выход 60 мг (66 %).  $[\alpha]_D^{20} -13^\circ$  (с 0,002; хлороформ). ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2940, 1760, 1700, 1640, 1660, 1310, 1265, 1150, 825. Вычислено %: С 73,77; Н 6,55. Найдено %: С 73,33; Н 6,41.

**3-Кето-13-бис-(β-гидроксиэтил)-амин-гвай-10(14)-ен-6,12-олид (4).** К раствору 200 мг (0,8 ммоль) эстафиатина (1) в 2 мл абсолютном этиловом спирте добавили по каплям раствор диэтанолamina в 1 мл спирта. Реакция проведена при 40 °С в течение 3 часов. После отгонки спирта в вакууме остаток растворили в этилацетате и промыли водой. Экстракт сушили над  $\text{NaSO}_4$  и фильтровали. Остаток (0,3 г) хроматографировали на колонке с 6 г силикагеля.

При элюировании колонки этилацетатом получили амин (4) состава  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$ , т. пл. 175–177 °С (из эфира).  $R_f$  0,15 (этилацетат–гексан, 3:2). Выход 242 мг (86 %). ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3400, 2930, 1770, 1635, 1450, 1180, 1050, 915, 830, 770. Вычислено в %: С 65,32; Н 7,73; N 4,01. Найдено в %: С 65,21; Н 7,42; N 4,25.

**3-Кето-13-бис-(β-хлорэтил)-амин-гвай-10(14)-ен-6,12-олид (5).** К раствору 110 мг (0,31 ммоль) амина (4) в 1 мл абсолютного этилового спирта добавили при 0 °С по каплям раствор хлористого тионила в 2 мл бензола. Реакцию выдерживали в течение 5 часов. Потом отогнали избыточное количество хлористого тионила и бензола в вакууме. К остатку добавили воду и экстрагировали с этилацетатом. Экстракт сушили над  $\text{NaSO}_4$ , остаток (0,16 г) хроматографировали на колонке с 4 г силикагеля.

При элюировании колонки бензолом получили соединение (5) в виде бесцветных кристаллов состава  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NCl}_2$ ,  $R_f$  0,32 (этилацетат–петролейн. эфир, 3:2). Т. пл. 203–205 °С (эфир). Выход 96 мг (80 %).  $[\alpha]_D^{20} +39^\circ$  (с 0,007; хлф.). ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2935, 1780, 1750, 1655, 1635, 1450, 1310, 1265, 1170, 1010, 970, 910, 830, 740. Вычислено в %: С 58,76; Н 6,95; N 3,6. Найдено в %: С 58,32; Н 6,62; N 3,4.

**Диацетамид (6).** 200 мг (0,8 ммоль) эстафиатина растворили в 0,4 мл (7,2 ммоль) ацетонитрила, затем при температуре 0 °С прибавили по каплям 1 мл серной кислоты. При этой температуре смесь выдерживали в течение 25 минут. Затем прилили воду и нейтрализовали карбонатом натрия. Экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия. Остаток (0,19 мг) хроматографировали на колонке с 4 г силикагеля.

При элюировании колонки бензолом выделили кристаллическое вещество (6) состава  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$ , т. пл. 86–88 °С (бензол),  $R_f$  0,3 (этилацетат–бензол, 2:3). Выход 145 мг (53 %).  $[\alpha]_D^{20} +19^\circ$  (с 0,001; хлф.).

ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3520, 3460, 2940, 1760, 1710, 1675, 1595, 1465, 1270, 1160, 1120, 1010, 960, 895, 830.

**Дибензамид (7).** 200 мг (0,8 ммоль) эстафиатина растворили в 0,74 мл (7,2 ммоль) бензонитрила, при температуре 0 °С прибавили по каплям 1 мл серной кислоты. При этой температуре смесь выдерживали в течение 25 минут. Затем прилили воду и нейтрализовали карбонатом натрия. Экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия. Остаток (0,35 мг) хроматографировали на колонке с 8 г силикагеля.

При элюировании колонки смесью бензол-этилацетат (9:1) выделили вещество (7) состава  $C_{29}H_{30}O_4N_2$ ,  $R_f$  0,37 (этилацетат–петр. эф. 3:2). Выход 210 мг (56 %).  $[\alpha]_D^{20} +28^\circ$  (с 0,001; хлф). ИК-спектр ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3400, 2940, 1765, 1710, 1675, 1595, 1465, 1270, 1160, 1120, 1010, 960, 895, 830.

#### Список литературы

1. Адекенов С.М., Кагарлицкий А.Д. Химия сесквитерпеновых лактонов. — Алма-Ата: Гылым, 1990. — 187 с.
2. Тарасов В.А., Абдуллаев Н.Д. // Химия природ. соедин. — 1976. — № 2. — С. 263.
3. Bohlmann F., Zdero C. // Phytochemistry. — 1982. — Vol. 21. — № 10. — P. 56.
4. Irwin M.A., Geisman T.A. // Phytochemistry. — 1973. — Vol. 12. — № 4. — P. 871.

УДК 547.314.332.315.2

Н.Мерхатулы, С.К.Жокижанова, Г.М.Жаксыбай,  
Л.Т.Балмагамбетова, Ю.Ю.Смоленков, С.М.Адекенов

Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова

#### РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ ПРИСОЕДИНЕНИЙ АМИНОВ К ЭВДЕСМАНОЛИДУ $\alpha$ -САНТОНИНУ. СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ

*$\alpha$ -Сантониннің аминдендіру реакцияларының нәтижесінде практикалық маңызды азот атомынан тұратын туындылары синтезделді. Синтезделген қосылыстардың құрылысы ИҚ-, ЯМР  $^1H$ -спектрлері мәліметтерінің негізінде анықталды.*

*As a result of amination of  $\alpha$ -santonine practically important nitrogenated derivatives derivatives have been synthesized. The structure of the synthesized compounds IR-, NMR  $^1H$ -spectral data have been established.*

Доступный и оптически чистый (-)- $\alpha$ -сантонин (1) представляет большой интерес с точки зрения изучения реакций нуклеофильных присоединений аминов, а также синтеза новых, потенциально биологически активных азотсодержащих производных, в том числе хиральных [1, 2].

Наибольший интерес вызывают реакции присоединения аминов к сопряженной циклогексадиеновой системе молекулы (системе с делокализованной химической связью), по структуре напоминающей кросс-сопряженное соединение, где поляризуемость связей ниже, чем в обычных  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных (т.е. винилогичных) карбонильных соединениях. Но в то же время, как показывают данные литературы [3, 4] и собственные результаты, циклогексадиеновая система сантонина склонна к процессу ароматизации, например, легко подвергается в присутствии кислотных катализаторов диенон-фенольной перегруппировке по Вагнеру-Меервейну, с образованием ароматического соединения. Нами были изучены реакции сантонина с различными аминами. Так, взаимодействие  $\alpha$ -сантонина (1) с первичными алифатическими и жирноароматическими аминами: моноэтаноломином, метиламином и бензиламином в этанольной среде при кипячении приводит к образованию только продуктов аминолита лактонного цикла сантонина — 6-гидрокси-амидам (2), (3) и (4), с выходами 81, 74 и 50 % соответственно (схема 1).

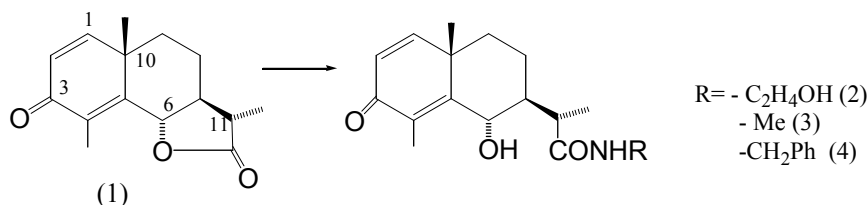


Схема 1