

References

1. Schmidt B.C. Extraction by amines. — М.: Atompress, 1970. — 312 p.
2. Radushev A.V., Batuyeva T.D., Gusev V.Y. Physico-chemical properties of N',N'-dialkylhydrazides of 2-ethylhexanoic acid // J. Gen. Chem. — 2006. — Vol. 76. — № 8. — P. 1246–1249.
3. Abdygalimova S.S., Tokmurzin K.Kh. et al. Synthesis of new organic extragents for rhenium extraction // Proceedings of 1st International Russian-Kazakhstan Conference on Chemistry and Chemical Engineering. — Tomsk, April, 26–29, 2011. — P. 301–303.
4. Zhubanov B.A., Shaikhutdinov E.M., Osadchaya E.F. Vinyl Esters in Radical Polymerization. — Alma-Ata: Science, 1985. — 160 p.
5. Zhukova N.G., Sokolskaya L.I. et al. Anionic-exchange extragents with controlled selectivity // Non-ferrous metals. — 1991. — № 3. — P. 47–48.
6. Kenzhetayeva S.O., Abdygalimova S.S. et al. Synthesis and investigation of the extraction properties of some organic reagents // Bulletin of the University of Karaganda. Chemistry series. — 2011. — № 2. — P. 61–64.
7. Frolov Yu.G., Sergievskiy V.V. Influence of diluent on extraction equilibrium // Chemistry of extraction processes. — 1972. — P. 97–101.

УДК 547.94

Синтез и свойства фосфорпроизводных алкалоида лупинина

Synthesis and properties of phosphorus-containing derivatives of alkaloids lupinine

Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Толепбек И.С., Аринова А.Е., Смакова Л.А.

ТОО «Институт органического синтеза и углекислотной химии Республики Казахстан», Караганда (E-mail: faziosu@rambler.ru)

Мақалада белгілі ғылыми баспаларда жарыққа шыққан лупинин және оның эпимері — эпилупинин алкалоидтарының фосфорқұрамды туындыларының қасиеттері, құрылымы, реакцияға қабілеттілігі, сонымен қатар антихолинэстеразды және биологиялық белсенділігі бойынша шолу жасалды. Лупинин және эпилупинин фосфор туындыларының синтезінің химиялық, электрохимиялық әдістерін қолданылуы келтірілді, сонымен қатар олар жаңа әрі тиімді биологиялық белсенді заттардың бағытталған ізденісіне және оны өңдеуде маңызды болып, заманауи медицинада қолданысқа ие болуы мүмкін.

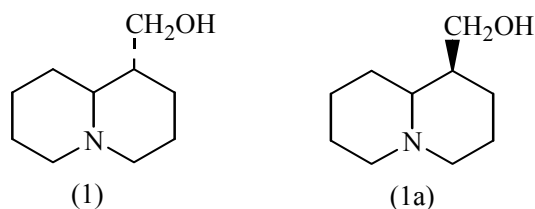
This review attempts to summarize the main data on the properties, structure, reactivity, and investigation of the anticholinesterase and biological activity of phosphorus derivatives of alkaloids lupinine and its epimer — epilupinine published in leading scientific journals. It is described the use of chemical and electrochemical methods for the synthesis of phosphorus-containing lupinine and epilupinine that may be useful in a targeted search and development of new and effective biologically active compounds that are promising for use in medical practice.

Создание новых лекарственных средств, исследование их механизма действия продолжает оставаться одной из актуальных задач современной биоорганической химии. К числу приоритетных направлений в их реализации следует отнести модификацию природных соединений, в частности алкалоидов. В этом плане хинолизидиновые алкалоиды по своему химическому строению относятся к наиболее интересному классу соединений с различным сочетанием карбо- и гетероциклов, обуславливающие существование их конформационных и оптических изомеров. Модификация хинолизидиновых алкалоидов открывает широкие возможности для поиска высокоэффективных, избирательных, стереоспецифичных биологически активных веществ. Одним из удобных и доступных объектов исследований является наиболее простой хинолизидиновый алкалоид — лупинин [(1R,9R)-1-(гидроксиметил)октагидрохинолизин] (1) и его эпимер — эпилупинин (1a) [1].

Лупинин (1), впервые обнаруженный в 1834 г. Коссоле и выделенный в чистом виде в 1865 г. Зивертом, находится в значительном количестве в некоторых видах лупина, а именно в *Lupinus luteus* L. и *L. niger* ежевнике безлистном — *Anabasis aphylla* L..

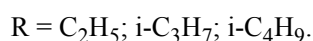
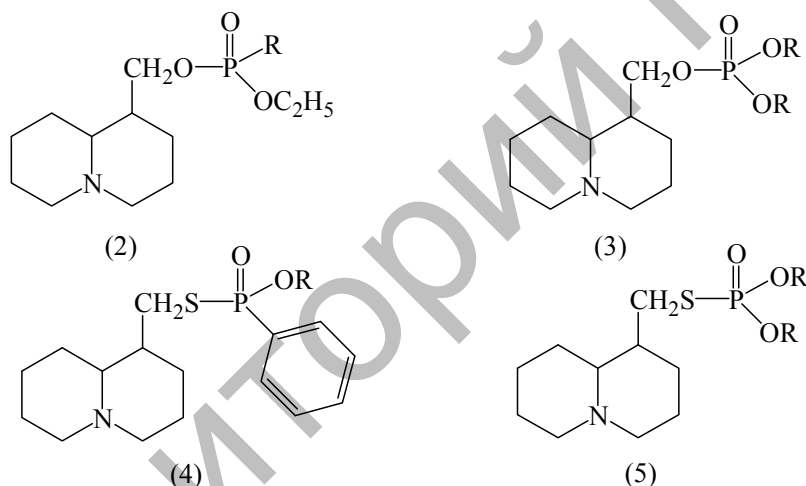
Лупинин — твердое кристаллическое вещество, довольно сильное основание, вытесняющее аммиак из его солей. Он используется в медицинской практике в качестве препарата, обладающего ане-

стезирующим, противовоспалительным и противосудорожным действием [2]. Наличие первичной спиртовой группы позволяет получать различные модификации производных лупинина и эпилупинина.



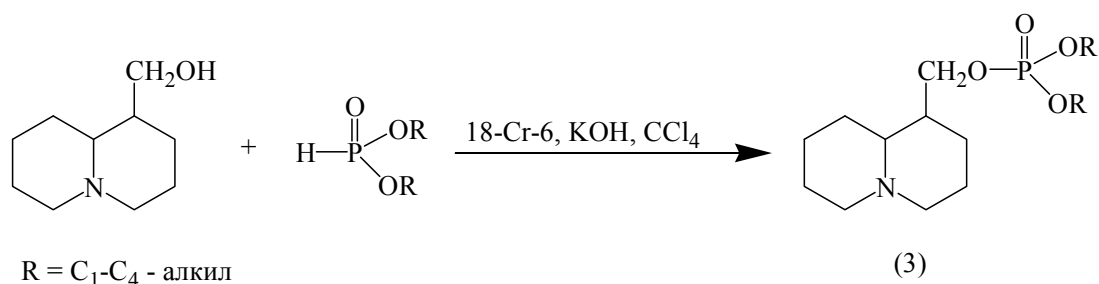
Интересно отметить, что на Чимкентском химико-фармацевтическом заводе (ныне АО «Химфарм») лупинин выделяют из растения *Anabasis aphylla* L. (*умсугек*) вместе с алкалоидом анабазином, обладающим высокой антихолинэстеразной активностью. Возможно, поэтому большое количество работ было посвящено синтезу фосфорсодержащих производных лупинина.

Холинэстеразы — один из важнейших компонентов холинергической системы. Создание эффективных обратимых ингибиторов этих ферментов дает возможность определенным образом воздействовать на передачу нервного импульса [3]. Так, в работах [4–7] с целью обнаружения и изучения их антихолинэстеразной активности осуществлен синтез O-этилалкилфосфонатов лупинина (2), O-R-O-лупинанметилфосфонатов (3), O-алкилфенилтиофосфиниллупинана (4) и диалкокситиофосфиниллупинана (5):



Синтез соединений (2–5) осуществлен взаимодействием лупинина с различными хлорангидридами O-алкилфосфиновых кислот в присутствии триэтиламина. Тиоэфиры O,O-диалкилтиофосфорной кислоты (5), содержащие в β-положении тиоэфирного радикала трет. аминную или аммониевую группировки являются сильными ингибиторами холинэстераз и представляют интерес в качестве инсектицидов и акарицидов [8, 9].

В [10] осуществляли фосфорилирования лупинина диалкилфосфористыми кислотами в условиях межфазного катализа в присутствии каталитических количеств 18-краун-6. Целевые продукты (3) образуются с выходом до 74 %. Удобством этого метода являются мягкие условия реакции — отсутствие необходимости применения хлорфосфитов.

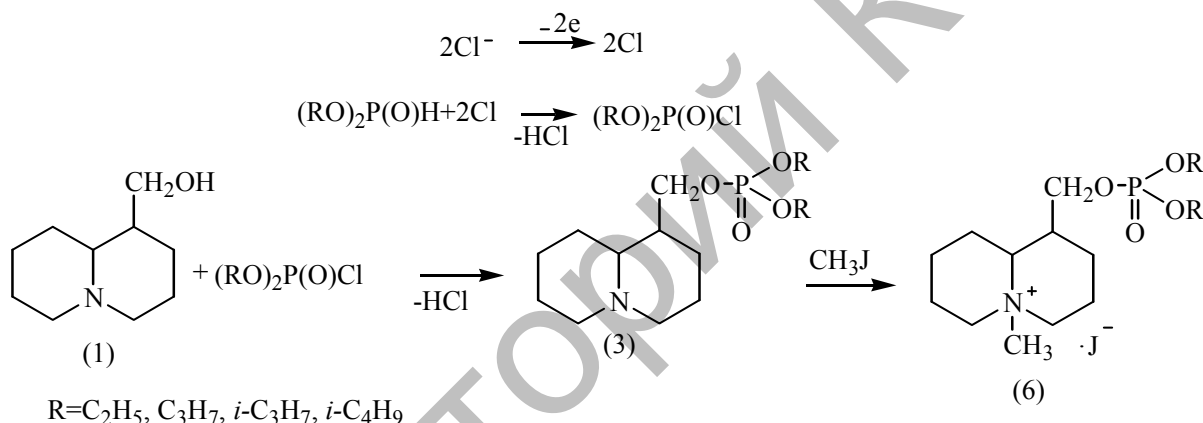


Как известно [11, 12], основное значение метода межфазного катализа заключается в осуществлении переноса аниона из твёрдой фазы в органическую и генерировании карбаниона действием измельченных твердых щелочей (NaOH, KOH). Огромное сродство к протону свободных гидроксил-ионов позволяет эффективно проводить депротонирование органических соединений и генерировать карбанионы. В случае системы «жидкость–твёрдая фаза» депротонирование происходит на поверхности раздела фаз, а катализатор межфазного переноса снижает энергию барьера реакции.

Большой цикл работ по изучению электрохимических свойств диалкилфосфористых кислот был проведен Казанской школой электрофосфороргаников. Ими был предложен ряд удобных методов сочетания диалкилфосфитов с различными органическими соединениями [13, 14].

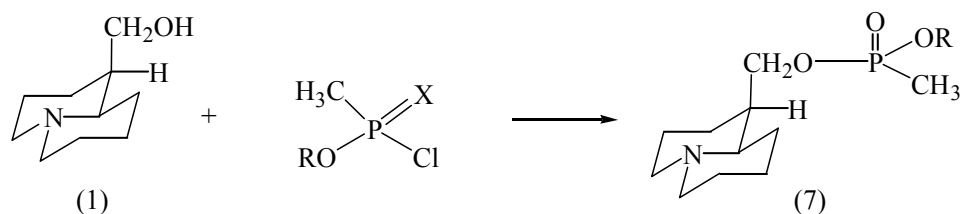
С целью разработки электрохимического метода фосфорпроизводных лупинина нами изучена возможность анодного сочетания диалкилфосфористых кислот и лупинина в присутствии хлоридов и бромидов щелочных металлов. Анодное поведение алкалоида лупинина было изучено на платиновом и стеклоуглеродном электродах в ацетонитриле на фоне 0,1 М NaClO₄ и LiClO₄. Установлено, что лупинин окисляется как на платиновом ($E_{1/2} = 0,9$ В), так и на стеклоуглеродном ($E_{1/2} = 0,72$ В) электродах. Наибольший выход целевого продукта при количестве пропущенного электричества, близком к теоретическому, составил для лупинина 46 % [15].

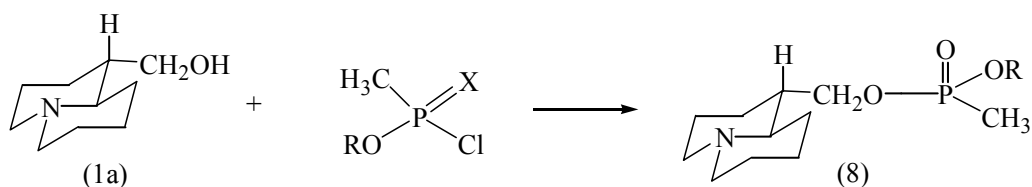
Лупинилфосфаты (3) были получены анодным сочетанием лупинина с диалкилфосфитом в безводном ацетонитриле на платиновых электродах в присутствии хлорид-ионов. Далее получены и их йодметилаты (6).



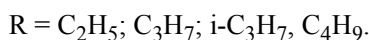
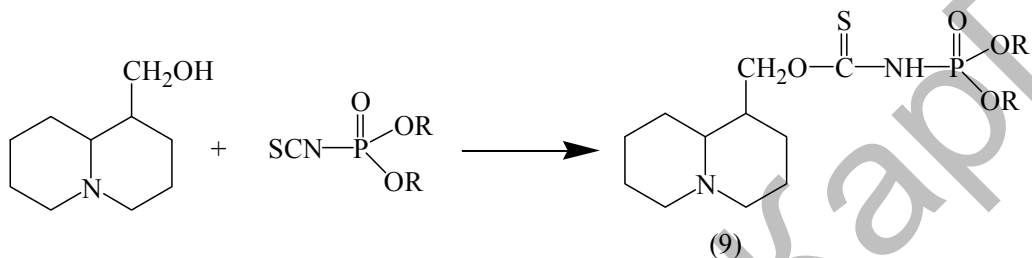
Проблема связи между молекулярным строением веществ и их активностью привлекает пристальное внимание ученых и специалистов, занимающихся конструированием лекарственных препаратов. Глубокое понимание закономерностей в этой области, знание механизма действия лекарственных веществ на молекулярном уровне создают фундамент для прогнозирования биологических свойств новых соединений и целенаправленного их синтеза [16].

Поиски новых высокоизбирательных инсектоакарицидов связаны с изучением зависимости между строением исследуемых соединений и их антихолинэстеразной активностью [17, 18]. С целью выявления таких закономерностей авторами [19] были синтезированы также различные фосфорорганические производные алкалоидов лупинина (1) и эпилупинина (1a) и изучена их антихолинэстеразная активность по отношению к ацетилхолинэстеразе эритроцитов крови человека (АХЭ) и БуХЭ сыворотки крови лошади. Синтез этих веществ осуществляли взаимодействием О-алкилметилхлор(тио)-фосфитов с молекулой алкалоида:





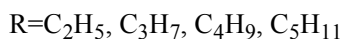
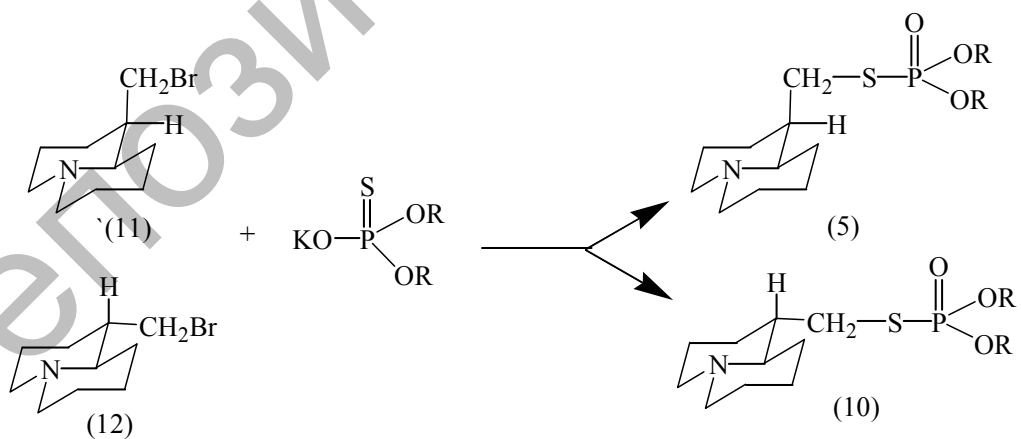
Среди фосфорсодержащих производных алкалоидов лупинина наиболее высокими коэффициентами биопрогнозирования, как антибактериальные средства, обладают O,O-диизопропил-O-лупинилтиокарбоксамидофосфаты (9). На основании предварительно проведенного теоретического скрининга была определена группа веществ, синтез которых приведен в работе [20] по следующей схеме:



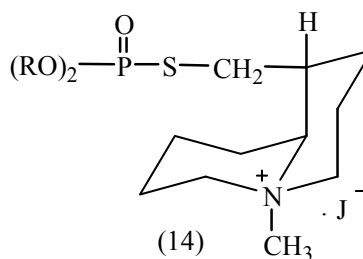
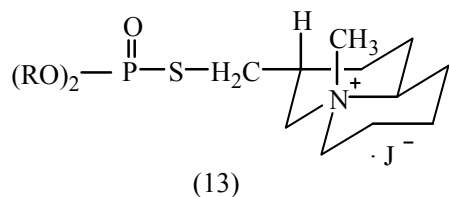
Полученные O,O-диизоалкил-O-лупинилтиокарбоксамидофосфаты (9) представляют собой густые вязкие вещества, растворимые в спирте, ацетоне и бензоле.

Известно, что фосфорорганические ингибиторы холинэстераз, производные монотиофосфорных кислот, содержащие в тиоэфирном радикале атом азота, проявляют высокую антихолинэстеразную активность. Они успешно используются при лечении глаукомы, миастении, парезов, параличей, а также в акушерской практике. При этом особый интерес представляют соединения с большими гидрофобными группировками, которые способствуют проявлению избирательной активности по отношению к бутирилхолинэстеразе [21, 22].

В работе [23] была изучена и синтезирована антихолинэстеразная активность фосфорорганических соединений, содержащих в тиоэфирном радикале остаток лупинина (5) или его конформера — эпилупинина (10). Эти соединения получены взаимодействием бромлупинана (11) или бромэпилупинана (12) с диалкилтиофосфатами калия:



В работе [23] также был синтезирован ряд йодметилатов O,O-диалкил-S-эпилупинантиофосфатов (13) и O,O-диалкил-S-лупинантиофосфатов (14).

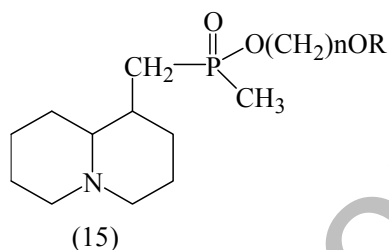


R=C₂H₅, n-C₃H₇, n-C₄H₉, n-C₅H₁₁, i-C₃H₇,
i-C₄H₉, i-C₅H₁₁

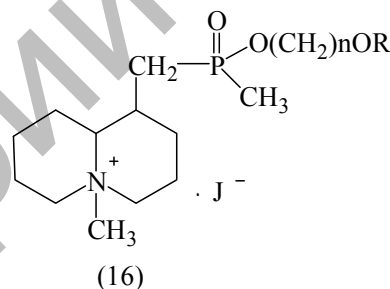
R=n-C₅H₁₁, i-C₃H₇, i-C₄H₉, i-C₅H₁₁

Также известно [24, 25], что антихолинэстеразная активность фосфорорганических ингибиторов (ФОИ) холинэстераз значительно зависит от характера заместителей у атома фосфора, как отщепляющихся при взаимодействии ФОИ с холинэстеразой, так и не отщепляющихся в этом процессе. Важную роль при этом играет склонность ФОИ к гидрофобной сорбции на активной поверхности фермента, от которой зависит способность ингибиторов проявлять как необратимый, так и обратимый эффект торможения каталитической активности холинэстераз.

Авторы [26] изучили антихолинэстеразную активность таких ФОИ, которые содержали бы в отщепляющейся части молекулы остатки некоторых алкалоидов, например лупинина, а в неотщепляющейся части молекулы — ω-алкоксиалкильную группировку. Синтез этих соединений (15) был осуществлен взаимодействием O-(ω-алкоксиалкил)метилхлорфосфоната с N-(β-оксиэтил)лупинином в присутствии триэтиламина. Действием йодистого метила производные лупинина были превращены в соответствующие йодметилаты (16).

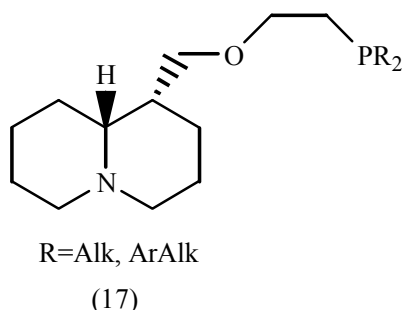


R=CH₃, C₂H₅, n=2-5



Исследования по разработке нового подхода к активации элементарного фосфора, основанного на применении гетерогенных высокоосновных каталитических сред и реагентов, в том числе в комбинации с ультразвуковым, радиационным и механохимическим воздействием продолжены в [27, 28].

Синтетический потенциал вторичных фосфинов использован авторами [29] для развития гидрофосфинирования оптически активного винилового эфира природного спирта — лупинина. Реакция эффективно протекает в присутствии радикальных инициаторов (УФ, ДАК) и приводит к третичным фосфинам. В результате разработаны атом-экономные («green») синтезы перспективных «hemilable» P,N-, P,S- и P,Se-лигандов:

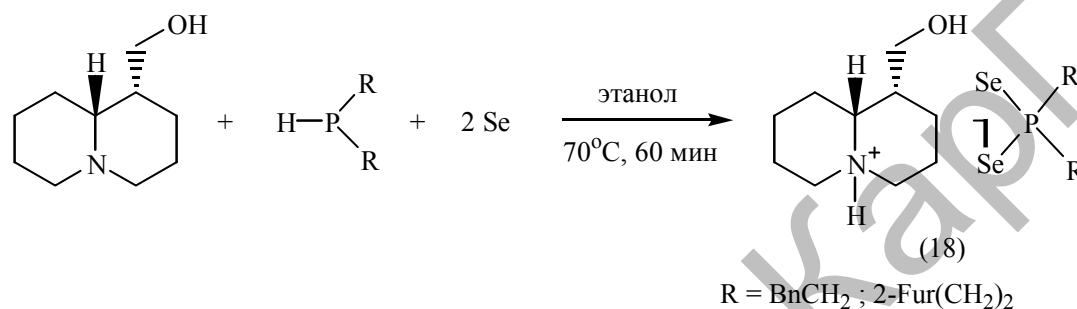


В химии фосфорорганических соединений в последние годы также большое внимание уделяется исследованию солей диселенофосфиновых кислот (диселенофосфинатов), что обусловлено их использованием в качестве высокоэффективных «одноисточниковых» прекурсоров наноматериалов, обладающих уникальными полупроводниковыми, магнитооптическими и электрическими свойствами.

ми [30]. Кроме того, диселенофосфинаты находят применение как лиганды для дизайна координационных структур, экстрагенты тяжелых металлов, присадки к смазочным маслам, прекурсоры для получения фармацевтических препаратов и строительные блоки в элементоорганическом синтезе.

Введение фрагментов диселенофосфиновых кислот в молекулы природных соединений также может привести к интересным результатам. С учетом того, что последние являются N-основаниями, одним из кратчайших путей синтеза диселенофосфинатов на их основе могут быть трехкомпонентные реакции между вторичными фосфинами, алкалоидами и элементарным селеном.

В работе [30] на примере доступного лупинина было изучено указанное выше трехкомпонентное взаимодействие. Показано, что природный лупинин в мягких условиях (этанол, 70 °С, 60 мин) количественно (ЯМР ^{31}P) реагирует с вторичными фосфинами и элементарным селеном, давая оптически активные диселенофосфинаты с препаративным выходом (89–91 %):



Строение полученных диселенофосфинатов лупинина (18) доказано методом РСА и подтверждено спектральными методами (ЯМР ^{77}Se , ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ИК).

Таким образом, в научной литературе накоплен обширный материал по различным фосфорпроизводным алкалоида лупинина, который может найти применение в выявлении закономерностей взаимосвязи между строением и антихолинэстеразной активностью веществ.

References

1. *Uteniyazov K.* Synthesis, structure and properties of lupinine: Abstract ... Dr. Chem. of Sciences: 02.00.10. — Tashkent: Institute of Bioorganic Chemistry named after Acad. A.S.Sadykov, 1998. — 48 p.
2. *Orekhov A.P.* Chemistry of alkaloids. — M.: Publishing house USSR Academy of Sciences, 1955. — P. 161–167.
3. Great Medical Encyclopedia. — M.: Soviet Encyclopedia, 1985. — P. 393–398.
4. *Tlegenov R.T., Dalimov D.N. et al.* Synthesis and anticholinesterase activity of some derivatives of the alkaloid lupinine // Chemistry of Natural Compounds. — 1990. — № 4 — P. 513–515.
5. *Zuparova K.M., Abdurahobov A.A., Dalimov D.N.* Synthesis and anticholinesterase properties of some O-ethyl-O-lupinilalkylphosphonates and O-ethyl-O-epilupinilalkylphosphonates // Reports of Uzb.SSR SA. — 1985. — № 6. — P. 36–38.
6. *Abdurahobov A.A., Dalimov D.N., Aslanov Zh.A.* Synthesis of some derivatives phenylthiophosphonic acid on the basis of lupinine // Reports of Uzb.SSR SA. — 1976. — № 7. — P. 45–46.
7. *Sadykov A.A., Abdurahobov A.A., Sadykov A.S.* The synthesis of lupinine phosphorylated derivatives // Reports of Uzb.SSR SA. — 1982. — № 11. — P. 32–34.
8. *Gchoosh R.G., Newman J.* // Chem. and Ind. — 1965. — P. 118–120.
9. *Koelle G.B., Stainer E.C.* // J. Pharmakol. — 1956. — Vol. 118. — P. 420–422.
10. *Gazaliyev A.M., Zhurinov M.Zh., Fazylov S.D.* New bioactive derivatives of alkaloids. — Alma-Ata: Science, 1992. — P. 163–184.
11. *Yanovskaya L.A., Yuphit S.S.* Organic synthesis in a two-phase systems. — M.: Chemistry, 1982. — 320 p.
12. *Yuphit S.S.* The mechanism of phase transfer catalysis. — M.: Science, 1984. — 280 p.
13. *Nikitin E.A., Romakhin A.S., Malayev V.G.* Anodic oxidation of certain acids of phosphorus // J. Gen. Chem. — 1982. — Vol. 52. — № 10. — P. 2358–2360.
14. *Nikitin E.A., Romakhin A.S., Parekin O.* Electrochemical synthesis of amidophosphites // J. Gen. Chem. — 1984. — Vol. 54. — № 6. — P. 1262–1264.
15. *Balitsky S.N.* Electrosynthesis of new biologically active derivatives of quinine, lupinine and solasodine alkaloids: Abstract ... Candidate of Chem. Science: 02.00.05. — Karaganda.: Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry, 1990. — 24 p.
16. *Gazaliyev A.M., Zhurinov M.Zh., Fazylov S.D.* New phosphorus-containing derivatives of ephedrine alkaloids. — Alma-Ata: Science, 1992. — P. 5–7.
17. *Sadykov A.S., Rosengart E.V. et al.* Cholinesterases. Active site and mechanism of action. — Tashkent: Fan, 1976. — P. 19–21.
18. *Kabachnik M.I., Brestkin A.P. et al.* // Pharm. Reviews. — 1970. — Vol. 22. — P. 355–357.

19. *Dalimov D.N., Gafurov M.B., Vayzburg G.M.* Synthesis and some other organophosphorus derivatives of lupinine and epilupinina and their interaction with cholinesterases // *News of USSR Academy of Sciences. Chem. Ser.* — 1987. — No. 3. — P. 650–654.
20. *Kasenov R.Zh.* Synthesis of new derivatives of some hydroxyl-containing phosphorylated alkaloids: Abstract ... Candidate of Chem. Science: 02.00.03. — Karaganda: Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry, 1993. — 24 p.
21. *Brestkin A.P., Brick I.L. et al.* // *News of USSR Academy of Sciences. Chem. Ser.* — 1968. — № 9. — P. 2122–2123.
22. *Brestkin A.P., Brick I.L. et al.* Effect of ionic strength on the interaction of cholinesterases with substrates and inhibitors // *Biochemistry.* — 1970. — Vol. 35. — № 2. — P. 382–393.
23. *Dalimov D.N., Abdurahabov A.A. et al.* Synthesis of O,O-dialkyl-S-lupininethiophosphates and iodinemethylates // *News of USSR Academy of Sciences.* — 1978. — № 2. — P. 480–482.
24. *Abdurahabov A.A., Sadykov A.A. et al.* Alkaloids and their derivatives as a tool for studying the cholinergic system. — Tashkent: Fan, 1984. — P. 102–104.
25. *Brestkin A.P., Volkova R.I. et al.* // *News of USSR Academy of Sciences. Chem. Ser.* — 1973. — № 8. — P. 622–624.
26. *Yearlings N.N., Abdurahabov A.A. et al.* Synthesis of some methylphosphonates containing the anabasine and lupinine fragments // *J. Gen. Chem.* — 1974. — Vol. 44. — № 3. — P. 687–689.
27. *Malysheva S.F., Arbuzov S.N.* Synthesis of phosphines and phosphine oxides based on elemental phosphorus by the reaction of Trofimov-Gusarova // *Modern Organic Synthesis / Ed. D.Rakhmankulova.* — M.: Chemistry. — 2003. — 160 p.
28. *Sukhov B.G., Malysheva S.F. et al.* Radiation defect formation processes as a method for activation of red phosphorus in the Trofimov-Gusarova Reaction // *Arkivoc.* — 2003. — P. 196–198.
29. *Kuimov V.A., Bogdanov M. et al.* Direct phosphorylation of alkenes, acetylenes and organylhalogenides by elemental phosphorus and pH acids // *Proc. Youth VIII. Sci. School — Conf. on Organic Chemistry.* — Kazan, 2005. — P. 105.
30. *Artem'yev A.V.* Three-component reaction of secondary phosphines and their selenides with elemental selenium and bases: synthesis of diselenophosphinates: Abstract ... Candidate of Chem. Science. — Irkutsk, 2010. — 18 p.