

УДК 547.94:541.427

*О. А. НУРКЕНОВ<sup>1</sup>, С. Д. ФАЗЫЛОВ<sup>1</sup>, И. В. КУЛАКОВ<sup>2</sup>, А. Е. АРИНОВА<sup>1</sup>,  
Ж. Б. САТПАЕВА<sup>1</sup>, А. Ж. ИСАЕВА<sup>1,\*</sup>, А. Т. ТАКИБАЕВА<sup>3</sup>, Г. Ж. КАРИПОВА<sup>1</sup>*

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЧАСТИЯ  
N-ФОРМИЛЦИТИЗИНА В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ  
1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ МЕТОДОМ ГАНЧА**

<sup>1</sup>«Институт органического синтеза и углехимии РК», Караганда, Казахстан,

<sup>2</sup>«Омский государственный университет им. В. М. Достоевского», Омск, Россия,

<sup>3</sup>Карагандинский государственный технический университет, Караганда, Казахстан.

E-mail: ayauly\_jan@mail.ru

**Аннотация.** Осуществлен синтез N-формилцитизина и было исследование возможности его участия в синтезе производных 1,4-дигидропиридинов методом Ганча. Показано, N-формилцитизин не вступает в конденсацию, что вероятно

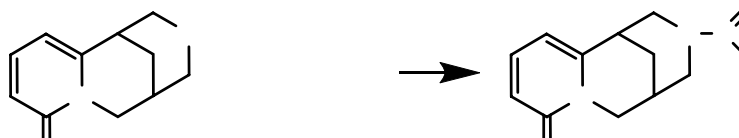
связано с низкой карбонильной активностью группы C=O, сопряженной с азотом пиперидинового цикла цитизина.

**Ключевые слова:** алкалоид цитизин, N-формилцитизин, метод Ганча, 1,4-дигидропиридины.

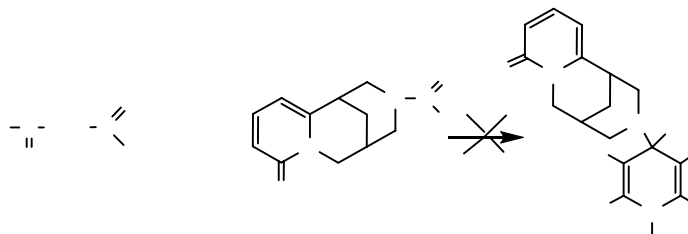
В последнее время в медицинской практике широко начали использовать новый класс гетероциклических соединений с базовой 1,4-дигидропиридиновой основой, обладающих высокой антигипертензивной и ноотропной активностью [1]. Следует отметить, что важное значение в 1980–1990-х годах приобрели получаемые конденсацией по Ганчу производные 1,4-дигидропиридинов, как первые представители высокоэффективных вазодилататоров и антигипертензивных средств – блокаторов кальциевых каналов (никардипин, нифедипин, фелодипин и др.) [1, 2].

Используемый для синтеза симметричных 1,4-дигидропиридинов метод Ганча обладает широкой вариацией используемых, практически доступных алифатических, ароматических или гетероциклических альдегидов, разнообразных производных ацетоуксусного эфира и аммиака(или первичных аминов), что делает его весьма перспективным для дальнейшего поиска новых биологически активных соединений и их химической модификации. Вместе с тем в литературе не описаны производные 1,4-дигидропиридинов, содержащие алкалоидные заместители.

В рассматриваемой статье, с целью получения производных 1,4-дигидропиридина, содержащих фрагмент алкалоида цитизина в 4-положении дигидропиридинового кольца, нами проведены следующие превращения. Вначале по известной методике [3] формилированием цитизина муравьиной кислотой был синтезирован N-формилцитизин (1) по схеме:



Далее полученный N-формилцитизин (1) мы попытались использовать в качестве альдегидной функции в синтезе 1,4-дигидропиридинов классическим методом Ганча кипячением исходных реагентов в спиртовой среде в течении 5-8 ч.



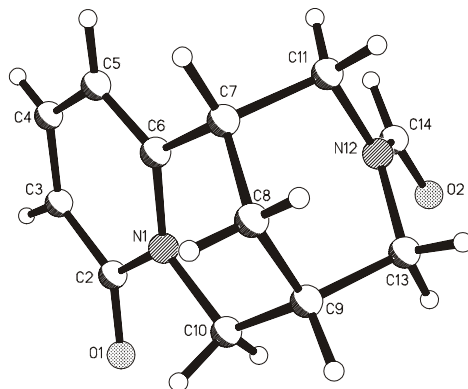
После обработки реакционной смеси нами было выделено белое кристаллическое вещество, растворимое в большинстве органических растворителях, которое достаточно легко очищалось методом перекристаллизации из бензола, этилацетата и 2-пропанола.

ЯМР  $^1\text{H}$  спектральное исследование выделенного продукта показало, что он представляет собой исходный N-формилцитизин (1), хотя и температура плавления даже дважды перекристаллизованного соединения (141-142  $^{\circ}\text{C}$ ) заметно отличалась как от первоначально синтезированного нами не перекристаллизованного порошка (160-165  $^{\circ}\text{C}$ ), так и от очищенного колоночной хроматографией по литературным данным (169-171  $^{\circ}\text{C}$ ). При этом, как и было подробно описано в работе [3] в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц) было зафиксировано два стереоизомера (инвертомеры с заторможенным вращением по N-C связи), образующиеся в результате амидного сопряжения, рассматриваемые как *Z,E*-изомеры. Аналогично вышеописанным проведенным авторами [3] результатам ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопического исследования ( $\text{CDCl}_3$ , 300МГц), были выявлены дублирующие пары сигналов разной интенсивности, кроме сигналов протонов H-7, H-8, H-9, со сдвигом 0,12-0,16 м.д. Резонансы формильного протона, несмотря на использование полярного  $\text{DMSO-d}_6$ , соответственно *Z*- и *E*-изомеров проявилась практически в тех же областях спектра 7,88 и 7,58 м.д. (лит. данные 7,88 и 7,65 м.д.) с небольшим различием соотношения интенсивности двух синглетов мажорного и минорного резонанса формильного протона – (7:6) (лит. данные – (3:2)). С применением двумерных спектров COSY-45 и COSYLR-45 авторы [3] однозначно установили, что альдегидный протон, резонирующий в более слабopольной области спектра (7,88 м.д.) принадлежит конфигурации *Z*-изомера, по сравнению с сигналами *E*-изомера, что связано по мнению авторов дезэкранирующим влиянием магнитно-анизотропной карбонильной группы C-2, нарушающей симметрию молекулы.

Поскольку выявленные факты, оказались весьма интересными в области изучения стереохимии производных цитизина, а в Кембриджском банке структурных данных не имелось пространственной структуры N-формилцитизина, нами решено было провести рентгеноструктурное исследование выращенных при перекристаллизации кристаллов N-формилцитизина (1).

Общий вид молекулы (1) представлен на рисунке. Установлено, что длины связей и валентные углы в цитизиновом остове структуры (1) стандартные и близки к соответствующим значениям в N-метилцитизине [4], N-цианметилцитизине [5]. Исключение составляют валентные углы при атоме N12. Так, в молекулах N-метилцитизина и N-цианметилцитизина координация атома N12 пирамидальная (сумма валентных углов 335,7 $^{\circ}$ , 334,0 $^{\circ}$ ), тогда как в молекуле (1) координация плоско-тригональная (сумма валентных углов 359 $^{\circ}$ ). Отличие в координации атома азота обусловлено наличием мезомерного эффекта между неподеленной электронной парой атома азота и двойной связью C14=O2. Дигидропиридиновый цикл плоский с точностью  $\pm 0,009$  Е, карбонильный атом O1 почти лежит в плоскости

остальных атомов, отклонение составляет  $-0,05\text{E}$ . Тетрагидропиридиновый цикл N1C6C7C8C9C10 принимает конформацию искаженной софы ( $\Delta C_s^8 = 9,4\text{E}$ ), с выходом мостикового атома C8 из средней плоскости остальных атомов цикла на  $0,71\text{E}$ . Пиперидиновый цикл находится в конформации почти идеального кресла ( $\Delta C_2^{7,13} = 1,03\text{E}$ ). Карбонильная группа лежит в плоскости атомов C11N12C13 (торс. угол C13N12C14O2 =  $0,96^\circ$ ).



Пространственное строение молекулы N-формилцитизина (1)

Таким образом, было установлено, что в описанных условиях синтеза Ганча, N-формилцитизин не вступает в конденсацию, что вероятно связано с низкой карбонильной активностью группы C=O, сопряженной с азотом пиперидинового цикла цитизина.

#### Литература

- [1] Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. – М.: Химия, 2001. – 192 с.
- [2] Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд. – М.: ООО РИА «Новая волна», 2007. – 1206 с.
- [3] Хакимова Т.В., Рузлякова О.А., Шавалиева Г.А., Фатыхов А.А., Васильева Е.В., Спирихин Л.В. Синтез и стереохимия новых N-замещенных производных цитизина // Химия природ.соедин. – 2001. – № 4. – С. 301-305.
- [4] Freer A.A., Robins D.J., Sheldrake G.N. Structures of (–)-cytisine and (–)-N-methylcytisine: tricyclic quinolizidine alkaloids // ActaCryst. – 1987. – № 43. – P. 1119.
- [5] Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Шалбаева А.Б., Турдыбеков К.М., Журинов М.Ж., Аубакирова А. Синтез и строение  $\alpha$ -аминонитрилов на основе алкалоида цитизина // Журн. общ. химии. – 1999. – Т. 69. – С. 675-678.

#### Резюме

*О. А. Нуркенов, С. Д. Фазылов, И. В. Кулаков, А. Е. Аринова, Ж. Б. Сәтбаева, А. Ж. Исаева, А. Т. Тәкібаева, Г. Ж. Карипова*

#### ГАНЧ ӘДІСІ БОЙЫНША 1,4-ДИГИДРОПИРИДИННІҢ ТУЫНДЫЛАРЫ СИНТЕЗІНДЕ N-ФОРМИЛЦИТИЗИННІҢ ҚАТЫСУ МҮМКІНДІГІН ЗЕРТТЕУ

Жұмыста N-формилцитизин синтезі жүзеге асырылған және Ганч әдісі бойынша 1,4-дигидропиридиннің туындылары синтезінде оның қатысу мүмкіндігі зерттелген. Онда

цитизин пиперидин тұйығындағы азотпен түйіндес, C=O тобының карбонилді белсенділігінің төмендігіне байланысты N-формилцитизин конденсацияға қатыспайтыны көрсетілген.

**Тірек сөздер:** цитизин алкалоид, N-формилцитизин, Ганч әдісі, 1,4-дигидропиперидин.

#### Summary

*O. A. Nurkenov, S. D. Fazylov, I. V. Kulakov, A. E. Arinova  
Z. B. Satpayeva, A. Zh. Issayeva, A. T. Takibayeva, G. Zh. Karipova*

#### STUDY OF THE POSSIBILITY OF PARTICIPATION FORM N-CYTISINE IN THE SYNTHESIS OF 1,4-DIHYDROPYRIDINE BY METHOD HANSCH

The synthesis of N-formylcytisine was to investigate the possibility of its participation in the synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives by Gancia. Shown, N-formiltsitizindo not enter into condensation, which is probably due to the low activity of the carbonyl C = O groups, conjugated with the nitrogen of the piperidine ring cytisine.

**Key words:** alkaloid cytisine, N-formylcytisine, a method of Hansch, 1,4-dihydropyridine.