

На правах рукописи



БАУМАН ВАЛЕНТИНА ТРОФИМОВНА

**МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУРЫ 7,8-АННЕЛИРОВАННЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРО- И ТЕТРАГИДРОТЕБАИНА С ПОМОЩЬЮ  
РЕАКЦИЙ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ**

(02 00 03 – органическая химия)

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук



003 164862

Новосибирск - 2008

Работа выполнена в Новосибирском институте органической химии  
им Н Н Ворожцова СО РАН

**Научный руководитель:**

доктор химических наук,  
профессор Шульц Э.Э.

**Официальные оппоненты:**

доктор химических наук,  
профессор Горностаев Л.М.

кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
Тормышев В.М

**Ведущая организация:**

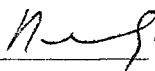
**Институт нефтехимии и катализа  
РАН г. Уфа**

Защита состоится «21» марта 2008 года в 9<sup>15</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 003 049 01 при Новосибирском институте органической химии им Н Н Ворожцова СО РАН – 630090, г Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им Н Н Ворожцова СО РАН

Автореферат разослан «21» февраля 2008 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор химических наук

 Т Д Петрова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Одним из наиболее рациональных подходов к созданию селективно действующих терапевтических агентов является направленная модификация структуры природных веществ, в частности растительных алкалоидов. Примерами использования этого подхода являются разработки, нашедшие применение в клинической практике. Это агенты винкаминового типа, улучшающие мозговое кровообращение, например, винпоцетин (кавинтон) полученный из (+)-винкамина, обезболивающие препараты (налбуфин, буторфанол, бупренорфин) и агонисты опиатов (налоксон, налтрексон, налорфин) полученные из тебаина. Бупренорфин в настоящее время предлагается в качестве эффективного средства для лечения опиоидной зависимости (антинаркоманийный препарат). Синтез указанного агента базируется на превращениях продукта реакции Дильса-Альдера алкалоида тебаина с метилвинилкетонем – соответствующего *эндо*-этенотетрагидртебаина. С использованием указанной реакции синтезированы различные производные *эндо*-этенотетрагидртебаина и дигидртебаингидрохинона проявляющие анальгетическую активность и не имеющие побочных эффектов морфина и других анальгетиков. Фармакологические исследования разнообразных производных тебаина выявили высокую зависимость специфической биологической активности, а так же селективности связывания с опиатными рецепторами от природы и положения заместителей в структуре. Для введения таких заместителей (модификация по положениям С-6,7,8,14,17 морфинанового остова) были широко использованы методы классической органической химии. Модификация структуры производных тетрагидро- и дигидртебаина с применением методов металлоорганической химии, в частности реакций кросс-сочетания, катализируемых комплексами переходных металлов, ограничивается немногочисленными примерами. В связи с этим разработка селективных методов модификации доступных производных тетрагидртебаина и дигидртебаингидрохинона, основанных на использовании реакций кросс-сочетания, катализируемых комплексами переходных металлов, с целью синтеза соединений, обладающих высокой анальгетической активностью, является актуальной и практически важной задачей.

**Цель работы.** Целью настоящей работы является разработка новых каталитических способов синтеза 1-алкенил, 1-ацетил, 1-алкинил, 1-(3-морфолинопропинил)-замещенных морфинанов на основе реакции кросс-сочетания галогенпроизводных тетрагидртебаина и дигидртебаингидрохинона с разнообразными алкенами и терминальными ацетиленами.

**Научная новизна и практическая ценность работы.** Предложены селективные методы получения 1-иод(бром)замещенных производных 7,8-(пиррилидиндионо)-, 7,8-

(пирролидино)-, 7,8-(2'-гидрокси-5-оксопирролидино)-6,14-эндоэтенотетрагидротebaина и 6,18-эндоэтенбензо[*g*]изоморфинан-8,11-диола и исследовано их взаимодействие с различными олефинами (акрилатами, винилэтиловым эфиром, 5-винил-2-метилпиридином, стиролом) в условиях реакции Хека, установлены основные закономерности протекания этих реакций. Выявлено, что производные 1-бром(иод)-дигидротebaингидрохинона обладают более высокой активностью в реакции кросс-сочетания, чем аннелированные производные 1-бром(иод)-тетрагидротebaина. Основным продуктом реакции 1-иоддигидротebaингидрохинона с винилэтиловым эфиром является производное 1-ацетилдигидротebaингидрохинона, образующееся в результате атаки по  $\alpha$ -углеродному атому олефина и последующего сольволиза продукта кросс-сочетания.

Впервые изучено химическое поведение 1-иодпроизводных 6,18-эндоэтенбензо[*g*]изоморфинана и 6,14-эндоэтенотетрагидротebaина в реакциях кросс-сочетания с терминальными ацетиленами (фенилацетиленом, 2-пропин-1-олом, триметилсилилацетиленом). Разработан эффективный метод синтеза 1-этинилзамещенных производных морфинана, изучена возможность их использования в реакциях Манниха и Соногаширы.

Разработаны новые каталитические способы синтеза широкого круга 1-алкинил, 1-алкинил и 1-(3-морфолинопропинил)замещенных производных дигидро и тетрагидротebaина.

На основе продукта конденсации 1-иоддигидротebaингидрохинона с 5-винил-2-метилпиридином предложен способ конструирования структур, включающих фрагменты алкалоидов индолизинового и морфинанового типа.

Выявлены новые эффективные анальгетики в ряду синтезированных соединений. Получены новые данные по взаимосвязи «структура-активность» в ряду модифицированных морфинанов. Показано, что (N'-арилпирролидино)-аннелированные производные тетрагидротebaина и тетрагидроорипавина обладают более высокой анальгетической активностью, (N'-арилпирролидиндионо)-аннелированные производные в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластинка». Введение атома брома в положение C<sup>1</sup> (N'-арилпирролидино)-тетрагидротebaина способствует повышению анальгетической активности в тесте «ацетилхолиновые корчи».

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на 3 Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов» (Черноголовка, 2006 г), 4-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2006 г), IX Научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006 г), IV Всероссийской

научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2006 г), конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования, образование» (Санкт-Петербург, 2006 г), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Посвященной 100-летию со дня рождения академика НН Ворожцова) (Новосибирск, 2007 г), II Международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» (Алматы, Казахстан, 2007 г), 7 International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (Tashkent, Uzbekistan, 2007), VI Всероссийском научном семинаре с Молодежной научной школой (Уфа, 2007 г)

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 5 статей и тезисы 11 докладов на конференциях

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора на тему «Скелетные трансформации тебаина как путь к селективным лигандам опиатных рецепторов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (193 наименования) Работа содержит 79 схем, 21 таблицу и 29 рисунков

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ по программе СО РАН № 5 6 1 "Химия растительных метаболитов Медицинская химия" по теме № 5 6 1 5 «Синтетические трансформации растительных алкалоидов, терпеноидов и фенольных соединений с целью создания перспективных для медицины агентов», при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 06-03-32150 и 05-03-32365) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ академика Толстикова Г А (проекты № НШ-1188 2003 3, НШ-1589 2006 3), проектов ОХНМ РАН (№ 5 10 1 и № 5 10 2) и междисциплинарного интеграционного проекта СО РАН (№ 54)

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

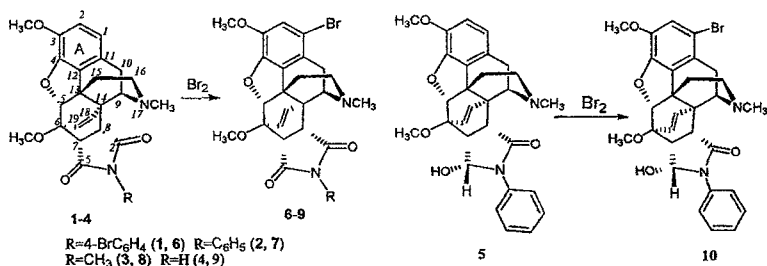
Проведенные ранее исследования по химическим превращениям тебаина и его производных затрагивают преимущественно кольцо С (положения  $C^{6,7,8,14}$ ) морфинанового остова Модификации кольца А уделено меньше внимания, хотя хорошо известно, что варьирование заместителей в положениях  $C^{3,4}$  ароматического кольца А существенно изменяет фармакологические свойства алкалоидов Используемые в настоящей работе принципы функционализации кольца А основаны на Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания новых 1-галогензамещенных производных 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина и 6,14-эндо-этенодигидротебаингидрохинона (6,18-эндо-этенобензо[г]изоморфинан-8,11-диола)

## Синтез 1-галогензамещенных производных 6,14-эндо-этино-тетрагидротетраина и 6,18-эндо-этинобензо[*l*]изоморфинана

Нами исследована реакция бромирования и иодирования некоторых морфинанов, содержащих 7,8-аннелированный фрагмент (пирролидина, пирролидин-2,5-диона, 2'-гидрокси-5'-оксопирролидина, 1,4-гидрохинона, 1-ацетокси-4-гидроксibenзола)

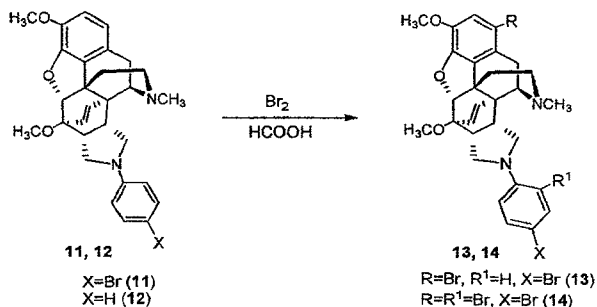
Установлено, что обработка 7,8-сукцинимидо-6,14-эндо-этино-тетрагидротетраина **1-4** и 7,8-(5-гидрокси-пирролидин-2-оно)-6,14-эндо-этино-тетрагидротетраина **2** действием 1,5 экв (3 моль) брома в муравьиной кислоте при охлаждении до 0°C приводит к соответствующим 1-бром-6,14-эндо-этино-тетрагидротетраинам **6-10** (схема 1)

Схема 1



При взаимодействии N'-арилпирролидиноаннелированного производных тетрагидротетраина **11, 12** с бромом образуются продукты бромирования как ароматического кольца А, так и ароматического заместителя при атоме азота аннелированного фрагмента. 1,4'-Ди-бром-7,8-пирролидинтетрагидротетраин **13** является единственным продуктом (схема 2) при взаимодействии [N'-(4-бромфенил)-пирролидино]-тетрагидротетраина **11** с 1,8 экв брома в муравьиной кислоте (выход 86%). При использовании меньшего избытка брома (1,3-1,5 экв) в реакционной смеси фиксируется исходное соединение **11** (конверсия составляет 51-61%)

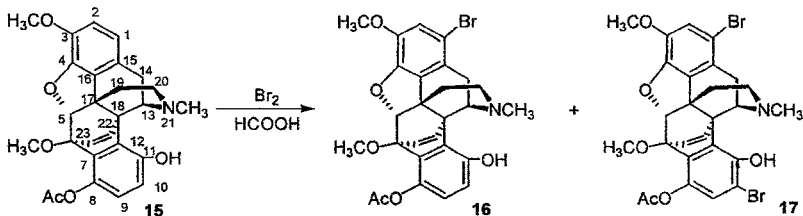
Схема 2



Реакция соединения **11** с большим избытком брома приводит к 1,2",4"-трибромпроизводному **14** (выход 71%) Бромирование N'-фенилпирролидиноаннелированного 6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина **12** протекает менее избирательно Использование 1 5-1,8 экв брома дает дибромид **13** (выход 85-86%)

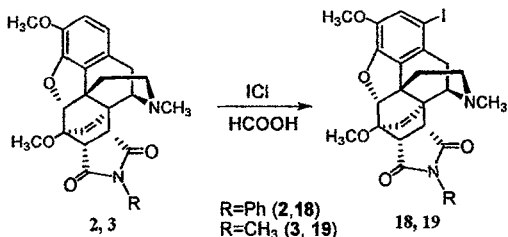
Бромирование производного 8-ацетокси- $\alpha$ -эпокси-эндо-этенобензо[*i*]-изоморфинан-11-ола **15** действием брома (1 5 экв) в муравьиной кислоте в описанных условиях приводит к смеси 1-бром- и 1,10-дибромпроизводных дигидротейбаингидрохинона **16** и **17**, с преобладанием дибромида **17** (общий выход смеси 50%) (схема 3) Уменьшение избытка брома до 1 3 экв позволяет получить соединения **16**, **17** в соотношении 1 1 (общий выход смеси 86%) 1-Бромпроизводное **16** с выходом 25% (конверсия 30%) образуется в качестве единственного продукта при использовании 0 7 экв брома

Схема 3

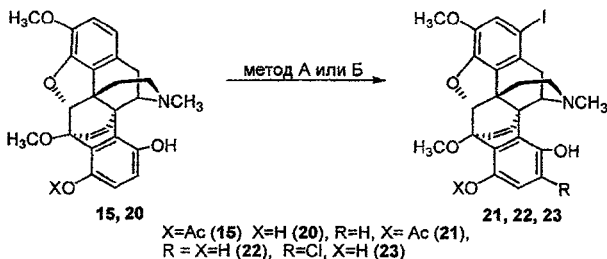


Таким образом, бромирование пирролидин-2,5-дионо-, пирролидино- и гидрохиноноаннелированных производных тебаина бромом в муравьиной кислоте протекает избирательно по положению C<sup>1</sup> Направление реакции бромирования N'-арилпирролидиноаннелированных производных зависит от избытка реагента, наряду с бромированием в положение C<sup>1</sup> морфинанового кольца А протекает бромирование ароматического кольца аннелированного фрагмента.

Нами также исследована возможность введения иода в молекулу 7,8-[пирролидиндионо]-6,14-эндо-этенотетрагидротейбаинов **2**, **3** Удобным реагентом для иодирования ароматических соединений является хлористый иод Иодирование производного тетрагидротейбаина **2** действием избытка хлористого иода в смеси уксусной и муравьиной кислот (схема 4) протекает медленно, с образованием сложной смеси продуктов (ТСХ) Основным продуктом - 1-иод-N-фенилпирролидиндионо-эндо-этенотетрагидротейбаин **18** выделен колоночной хроматографией с выходом 41% (конверсия 100%) Иодирование соединения **3** хлористым иодом в муравьиной кислоте приводит к продукту **19** с выходом 83%



Введение иода в молекулу дигидротейбаингидрохинонов проводили двумя методами с помощью хлористого иода (метод А) или иода в присутствии церий аммоний нитрата (метод Б) Иодирование соединения **15** избытком хлористого иода в муравьиной кислоте при нагревании протекает медленно с образованием смеси веществ (ТСХ) Колоночной хроматографией последовательно были выделены 8-ацетокси-1-иод-дигидротейбаингидрохинон **21** (выход 57%), 1-иод-дигидротейбаингидрохинон **22** (выход 13%) и 1-иод-10-хлор-дигидротейбаингидрохинон **23** (выход 11%) (схема 5) 1-Иод-дигидротейбаингидрохинон **22** образуется в качестве основного продукта при иодировании соединений **15** или **20** иодом в присутствии церий аммоний нитрата (выход 62 или 52% соответственно) (метод Б) Характерно, что в процессе обработки происходит гидролиз ацетильной группы Иодирование соединения **20** хлористым иодом в муравьиной кислоте также приводит к 1-иодпроизводным **22**(выход 19%), **23** (выход 19%), однако реакция сопровождается образованием 10-хлор-дигидротейбаингидрохинона. Появление продуктов хлорирования производных дигидротейбаингидрохинона типа **23** может быть объяснено наличием в хлористом иоде остаточных количеств газообразного хлора



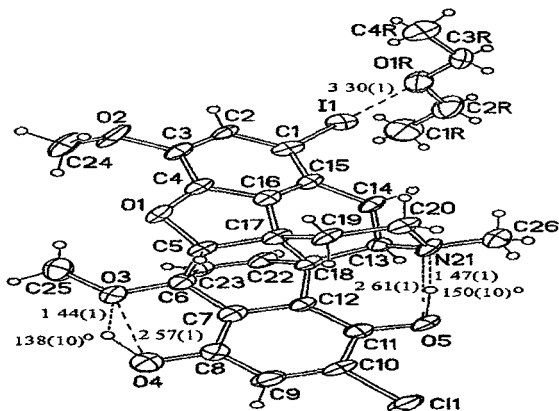
Таким образом, иодирование аннелированных производных дигидротейбаингидрохинона и тетрагидротейбаина с помощью хлористого иода и иода в присутствии церий аммоний нитрата протекает селективно по положению C<sup>1</sup> ароматического кольца А



Все синтезированные галогензамещенные производные тетрагидротебаина и дигидротебаингидрохинона являются новыми соединениями. Строение соединений установлено на основе спектральных данных. Строение соединения **23** доказано данными РСА (рисунок 1)

Рисунок 1

**Пространственное строение 1-иод-3,6-диметокси-N-метил-10-хлор-4,5а-эпокси-6а,18а-эндо-этнобензо[і]изоморфинан-8.11-диола 23**



**Взаимодействие 1-галогензамещенных производных дигидро- и тетрагидротебаина с различными олефинами**

**1. Взаимодействие с акрилатами**

1-Бромзамещенные производные тетрагидротебаина **6-10** и 1-иодтетрагидротебаин **18** были введены в реакцию Хека с акрилатами – этилакрилатом и метилакрилатом (схема 6). Результаты реакции кросс-сочетания представлены в таблице 1. Установлено, что взаимодействие 1-иод-6,14-эндо-этно-тетрагидротебаина **18** с этилакрилатом в ДМФА с использованием в качестве катализатора  $Pd(OAc)_2$  и лиганда *трис*-*о*-толилфосфина, а также триэтиламина в качестве основания дает Е-1-[2-(этоксикарбонил)этилен]-эндо-этно-тетрагидротебаин **24** в виде индивидуального стереоизомера с выходом 50%.

При введении в реакцию соответствующего бромидов **7** соединение **24** образуется с выходом 19%. Результаты реакции бромидов **7-10** с акрилатами выявили зависимость выхода продуктов реакции кросс-сочетания **24-27** от структуры заместителей в аннелированном гетероциклическом фрагменте. При этом, наибольший выход продукта наблюдается при введении в реакцию N-фенил-(5-гидрокси-пирролидин-2-он)-

тетрагидротейбаина 10 Влияние заместителя при атоме азота аннелированного фрагмента 1-бром-7,8-сукцинимидотетрагидротейбаинов 7-9 видно из данных таблицы 1

Схема 6

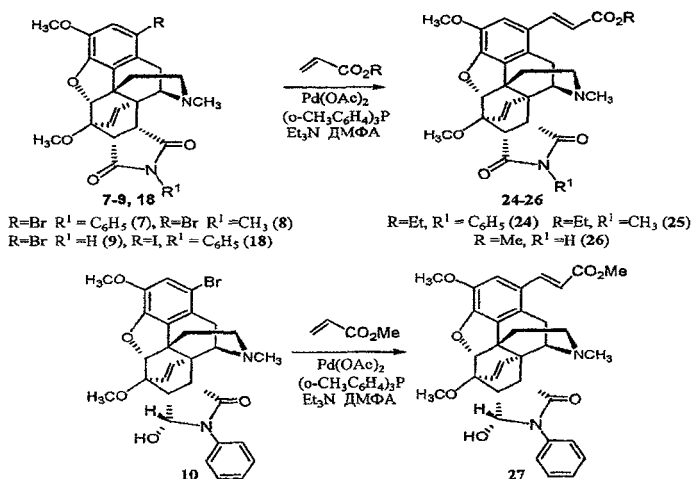


Таблица 1

**Взаимодействие галогенпроизводных тетрагидротейбаина с акрилатами ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2 моль%),  $(o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{P}$  (8 моль%),  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА)**

Исходный галогенид	Алкен	Продукт	Выход, %	Конверсия, %
7	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	24	50	27
18	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	24	19	60
8	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	25	14	15
9	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$	26	22 40*	25 56
10	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$	27	30	33
1	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	28	50	53
11	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	29	20	48

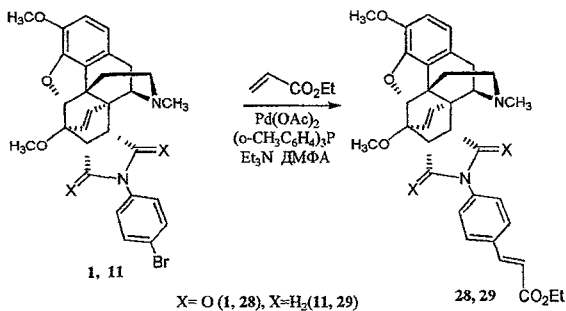
\* при использовании в качестве катализатора  $\text{Pd}(\text{dba})_2$

Исследовано влияние структуры каталитического комплекса на выход продуктов реакции кросс-сочетания. При взаимодействии бромида 9 с этилакрилатом в вышеприведенных условиях с использованием в качестве катализатора бис-(дибензальацетон)палладия  $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$  и лиганда трис-*o*-толилфосфина 1-[2-(этоксикарбонил)этинил]-сукцинимидо-эндо-этенотетрагидротейбаин 26 выделен с выходом 40%. Однако при этом наблюдается заметное образование продуктов расщепления.

морфинанового остова Варьирование структуры лиганда [ $n$ -(Bu) $_3$ P, Ph $_3$ P, *трис*-(фуран-2-ил)-фосфин] не приводит к увеличению выхода продукта реакции кросс-сочетания соединения 7 с этилакрилатом При использовании в качестве лиганда *трис*-(фуран-2-ил)-фосфина наблюдается значительное образование продуктов расщепления морфинанового остова

При взаимодействии 7,8-[N-(4''-бромфенил)-пирролидиндионо]-6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина 1 с этилакрилатом нами выявлена легкость протекания реакции кросс-сочетания по атому брома, находящегося в положении C<sup>4''</sup> (схема 7) Проведение реакции в стандартных условиях [Pd(OAc) $_2$ -P(*o*-CH $_3$ C $_6$ H $_4$ ) $_3$ , Et $_3$ N] приводит к 4''-(2-этоксикарбонилэтинил)-6,14-эндо-этенотетрагидротейбаину 28 с выходом 50% N'-Арилпирролидиноаннелированные эндо-этенотетрагидротейбаины характеризуются более низкой активностью в реакции Хека чем пирролидиндионо- или 5-гидроксипирролидин-2-оно-аннелированные эндо-этенотетрагидротейбаины Так, взаимодействие 7,8-[N-(4''-бромфенил)-пирролидино]-6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина 11 с этилакрилатом приводит к N'-{4''-[2-(этоксикарбонил)этинил]}-пирролидино-6,14-эндо-этенотетрагидротейбаину 29 с выходом 20% (схема 7)

Схема 7



1-Галоген-7,8-аннелированные производные дигидротейбаингидрохинона показали более высокую активность в реакции Хека по сравнению с соответствующими производными тетрагидротейбаина Так, взаимодействие 1-иод-эндо-этенотетрагидротейбаина 21 с этилакрилатом в стандартных условиях (схема 8) приводит к 1-[2-(этоксикарбонил)этинил]-6,18-эндо-этенотетрагидротейбаину 30 с выходом 80% (таблица 2) При введении в реакцию Хека соответствующего бромида 16 выход соединения 30 составил 30 % При взаимодействии 1-иод-6,18-эндо-этенотетрагидротейбаинов 22, 23 с этилакрилатом в вышеописанных условиях получали соответствующие производные E-1-[2-

(этоксикарбонил)этинил]-6,18-эндо-этенобензо[*i*]изоморфинаны **31**, **32** (выход 96% и 95% соответственно)

Схема 8

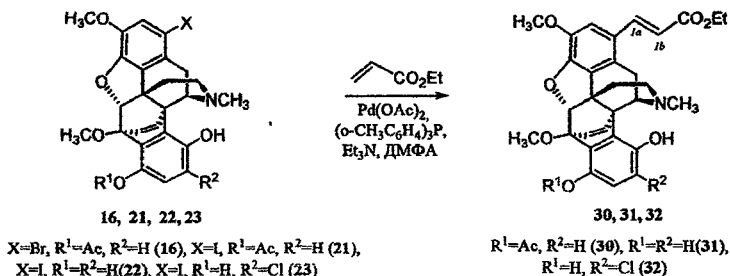


Таблица 2

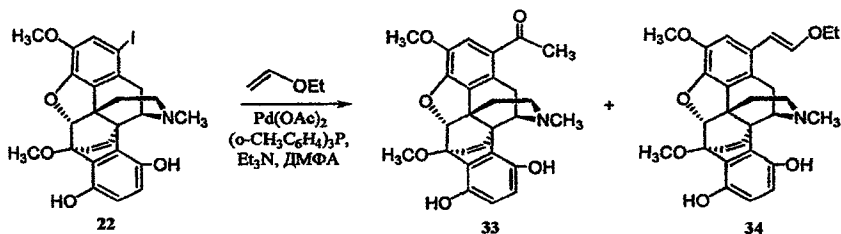
**Взаимодействие галогенпроизводных дигидротетрабензио-6,18-эндо-этенобензо[*i*]изоморфинанов с этилакрилатом  
(Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 моль%), (o-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>P (8 моль%), Et<sub>3</sub>N, ДМФА)**

Исходный галогенид	Алкен	Продукт	Выход, %	Конверсия, %
<b>16</b>	CH <sub>2</sub> =CH-CO <sub>2</sub> Et	<b>30</b>	30	35
<b>21</b>	CH <sub>2</sub> =CH-CO <sub>2</sub> Et	<b>30</b>	80	80
<b>22</b>	CH <sub>2</sub> =CH-CO <sub>2</sub> Et	<b>31</b>	95	91
<b>23</b>	CH <sub>2</sub> =CH-CO <sub>2</sub> Et	<b>32</b>	96	94

Таким образом, выходы продуктов реакции кросс-сочетания 1-иодзамещенных производных дигидротетрабензио-6,18-эндо-этенобензо[*i*]изоморфинанов достигают 95-96%, в то время как для пирролидино- и пирролидиндианоанселированных тетрагидротетрабензио-6,18-эндо-этенобензио[*i*]изоморфинанов выход не превышал 50%.

## 2. Взаимодействие 1-иодзамещенных производных дигидротетрабензио-6,18-эндо-этенобензо[*i*]изоморфинанов с этилвиниловым эфиром

Продуктом реакции 1-иод-6,18-эндо-этенобензо[*i*]изоморфинана **22** с этилвиниловым эфиром образуется 1-ацетил-6,14-эндо-этенобензо[*i*]изоморфинан **33** (выход 50%) (схема 9). Продукт арилирования по β-положению этилвинилового эфира (соединение **34**) выделен не был, хотя его образование было зафиксировано в спектре ЯМР <sup>1</sup>H реакционной смеси (~5%) [по наличию протонов двойной связи Н(1a,1b), соотношение **33**:**34** определено из соотношения интегральной интенсивности сигнала протона Н(5) δ 4 74 м.д. для **33** и δ 4 69 м.д. для **34**]. Образование соединения **33** объясняется протеканием реакции по α-положению винилэтилового эфира и последующим сольволизом образующегося продукта реакции кросс-сочетания.

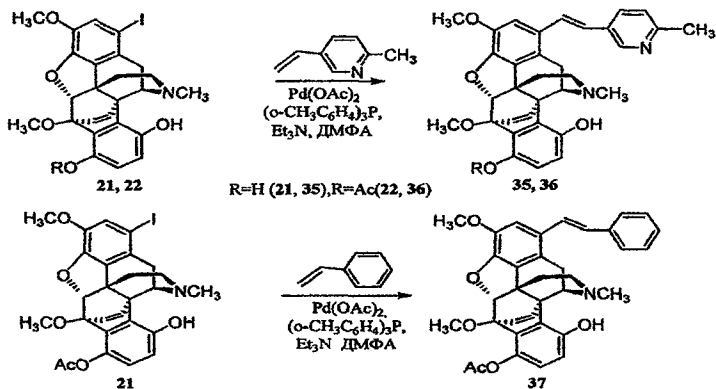


Таким образом, реакция кросс-сочетания гидрированных дигидротейбаингидрохинона с электронодонорными олефинами позволяет ввести ацетильный заместитель в положение  $\text{C}^1$  этих алкалоидов

### 3. Реакция Хека 1-iodзамещенных производных дигидро-тебаингидрохинона с винилпиренами

Нами исследована возможность использования дигидротейбаингидрохинонов для получения новых производных морфина, содержащих в сопряжении с ароматическим кольцом А фенильный или пиридиновый фрагмент

Для этого в реакцию кросс-сочетания с 1-iod-6,18-эндо-этенбензо[*i*]изоморфинами 21, 22 были введены 5-винил-2-метилпиридин и стирол. Установлено, что в вышеописанных условиях образуются соответствующие 1-[фенил(пиридил)-этинил]-замещенные производные 6,18-эндо-этенбензо[*i*]изоморфина 35-37 (выход 63-71%) (схема 10, таблица 3)

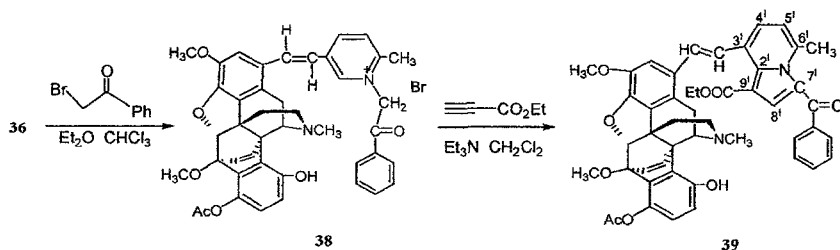


Взаимодействие галогенпроизводных дигидротейбаингидрохинона со стирилом и 2-метил-5-винилпиридином  
(Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 моль%), (o-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>P (8 моль%), Et<sub>3</sub>N, ДМФА)

Исходный галогенид	Алкен	Продукт	Выход, %	Конверсия, %
21		35	67	72
21		37	63	61
22		36	71	78

На основе продукта конденсации 1-иоддигидротейбаингидрохинона с 5-винил-2-метилпиридином **36** предложен способ конструирования структур, включающих фрагменты алкалоидов индолизинового и морфинанового типа (схема 11). Для получения индолизиноморфинана пиридиновую соль **38**, образующуюся при взаимодействии соединения **36** с фенацилбромидом, вводили в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с этилпропиолатом в присутствии триэтиламина. Реакция проходит с образованием индивидуального аддукта **39** (выход 65%).

Схема 11



Таким образом, на основе 1-иодзамещенных производных дигидротейбаингидрохинона впервые получены морфинаны, содержащие в положении С<sup>1</sup> ароматического кольца А фенилэтилен-, пиридилэтилен- и индолизинилэтиленый фрагмент К преимуществам предложенного метода получения морфинанов, содержащих сопряженный с кольцом А ароматический (гетероциклический) фрагмент следует отнести хорошие выходы продуктов и мягкие условия проведения реакций.

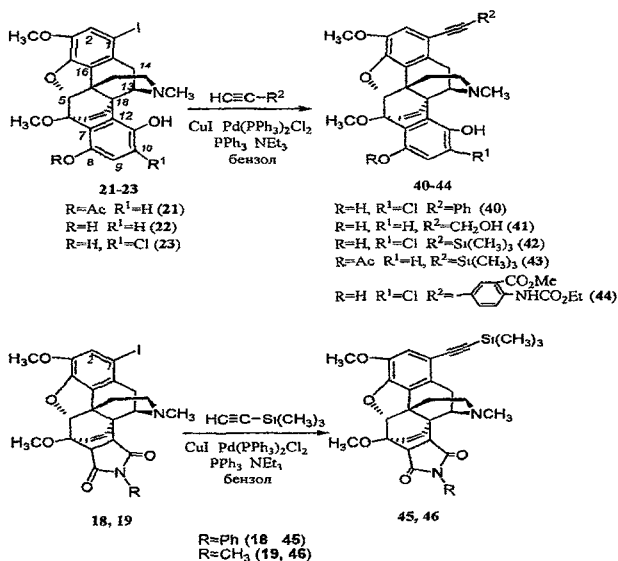
**Синтез производных 6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина и 6,18-эндо-этенобензо[*l*]изоморфинана, содержащих ацетиленовые заместители**

С целью расширения набора функциональных производных 6,18-эндо-этенобензо[*l*]изоморфинана и 6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина и изучения их свойств нами исследована возможность синтеза производных морфинанов, содержащих алкинильные фрагменты

**1 Получение 1-алкинил-производных дигидротейбаин-гидрохинона и тетрагидротейбаина (реакция Соногаширы)**

В последние годы в качестве эффективного способа получения арил- и гетарилацетиленов используется Pd-катализируемое кросс-сочетание арилгалогенидов с терминальными ацетиленами (реакция Соногаширы) Полученные нами иодиды являются особенно привлекательными субстратами для этой реакции Иодпроизводные 6,18-эндо-этенобензо[*l*]изоморфинана **21-23** и 6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина **18, 19** были введены в реакцию кросс-сочетания с фенилацетиленом, метил-2-(этоксикарбониламино)-5-этинилбензоатом, 2-пропин-1-олом и триметилсилилацетиленом Реакцию проводили в бензольном растворе с использованием в качестве катализаторов каталитических количеств дихлоро(бис-трифенилфосфин)палладия и иодида меди (I) и триэтиламина в качестве основания (схема 12)

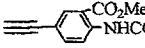
Схема 12



Продукты конденсации 1-нодпроизводных дигидротейбаина 40-44 и тетрагидротейбаина 45, 46 (таблица 4) выделены с высокими выходами

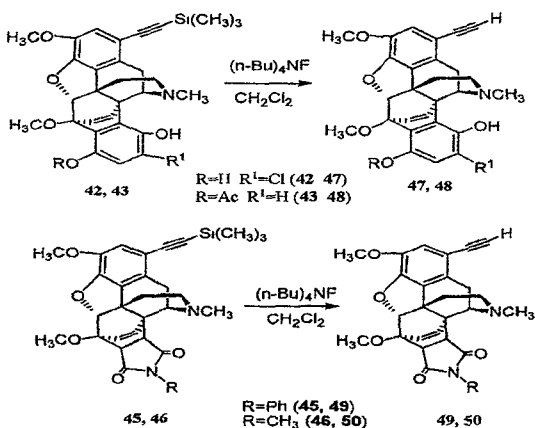
Таблица 4

Взаимодействие 1-нодпроизводных 6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина и 6,18-эндо-этенобензо[*b*]изомерфинана с терминальными ацетиленами (CuI (2 моль %), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 моль %), PPh<sub>3</sub> (0,6 моль %), Et<sub>3</sub>N, бензол)

Исходный галогенид	Алкин	Продукт	Выход, %	Конверсия, %
18	$\equiv\text{SiMe}_3$	45	68	100
19	$\equiv\text{SiMe}_3$	46	68	100
21	$\equiv\text{SiMe}_3$	43	84	100
22	$\equiv\text{CH}_2\text{OH}$	41	44	100
		44	73	100
23	$\equiv\text{Ph}$	40	75	100
	$\equiv\text{SiMe}_3$	42	90	100

Как видно из данных таблицы 4, 1-нодгидрохинонанилированные производные дигидротейбаина показали большую активность по сравнению с N'-замещенными пирролидиндианоанилированными производными тетрагидротейбаина в реакции с триметилсиллацетиленами, триметилсилилацетилены более активны, чем арилацетилены в реакции кросс-сочетания с производными 1-ноддигидротейбаингидрохинона

Схема 13



Нами исследована возможность десилирования продуктов 42, 43, 45, 46 с целью получения производных морфинанов, содержащих терминальные ацетиленовые заместители

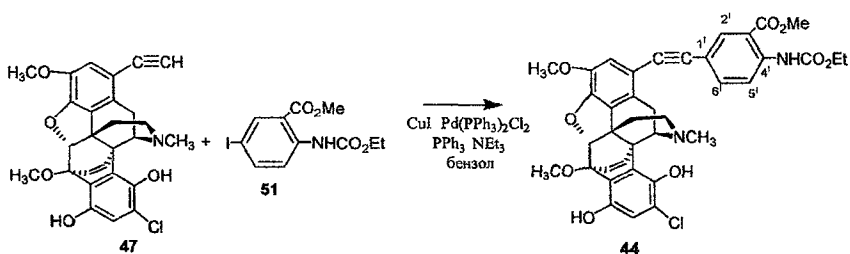


Найдено, что десилилирование соединений **42**, **43** и **45**, **46** с помощью тетра-*n*-бутиламмоний фторида в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (схема 14) протекает с образованием соответствующих 1-этинил-дигидротетрагидротетрабензинов **47**, **48** (выход 50, 71% соответственно) и 1-этинил-7,8-пирролидиндионотетрагидротетрабензинов **49**, **50** (выход 70 %)

Доступность синтезированных в работе терминальных ацетиленов морфинанового типа обусловила наш интерес к проведению их дальнейших модификаций

Конденсация 1-этинил-эндо-этенбензо[*l*]изоморфинана **47** с метил-2-(*N*-этоксикарбониламино)-5-йодбензоатом **51** в условиях реакции Соногаширы (схема 14) приводит к соединению **44** с выходом 74%

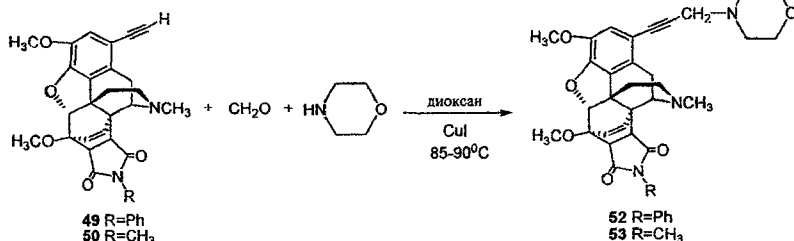
Схема 14



## 2 Реакция Манниха

Нами исследована возможность применения полученных ацетиленов в реакции Манниха. Так взаимодействие терминального ацетилена **49** с морфолином (схема 15) и генерируемым *in situ* из параформа формальдегидом в диоксане с применением каталитических количеств  $\text{CuI}$  приводит к целевому продукту **52**, выделенному с выходом 42%. Ацетилен **50** при проведении реакции в более разбавленном растворе приводит к соответствующему 1-(3-морфолино)пропину производному **53** с выходом 88%

Схема 15



Таким образом, реакцией Соногаширы 1-йодпроизводных дигидротетрабензинов и сукцинимидотетрагидротетрабензина впервые получены морфины, содержащие алкинильный

заместитель в положении С<sup>1</sup> Показана легкость образования 1-(3-морфолино)-пропинилзамещенных морфианов в условиях катализируемой иодидом меди реакции Манниха.

### **Фармакологическая активность ряда синтезированных эндо-этенотетрагидротейбаинов**

Ряд синтезированных соединений (13 соединений) был протестирован на анальгетическую активность Тестирование проводилось на белых беспородных мышях массой 20-25г на стандартных моделях экспериментальной боли «уксусные корчи» (внутрибрюшинно по 0 1 мл 0 75% уксусной кислоты, 0 1мл/мышь), «ацетилхолиновые корчи» (внутрибрюшинно 30 мг/кг ацетилхолина хлорида по 0 1 мл на 10 г массы тела), тест «горячая пластина» (Т=54<sup>0</sup>С)

Установлено, что N'-арил-7,8-пирролидиноаннелированные производные тетрагидротейбаина и тетрагидроорипавина обладают высокой анальгетической активностью в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластина» Показано, что N'-арилпирролидиноаннелированные орипавины обладают более высокой анальгетической активностью, чем N'-арилпирролидиноаннелированные производные Введение атома брома в цикл А приводит к снижению анальгетического эффекта в тесте «уксусные корчи», однако способствует появлению или усилению у соединений анальгетической активности в тесте «ацетилхолиновые корчи»

### **Выводы**

- 1 Разработаны эффективные методы получения широкого круга 1-алкинил и 1-алкинилпроизводных тетрагидротейбаина и дигидротейбаингидрохинона с помощью реакций кросс-сочетания, катализируемых комплексами палладия На основе продукта конденсации 1-ноддигидротейбаингидрохинона с 5-винил-2-метилпирролидином предложен синтетический подход, позволяющий ввести в морфиановую структуру индолизиновый фрагмент
- 2 Показано, что бромирование 7,8-(сукцинимидо)-, 7,8-(пирролидино)-, 7,8-(2'-гидрокси-5'-оксопирролидино)-6,14-эндо-этно-тетрагидро-тейбаина, 8-ацетокси-эндо-этенобензо[г]-изоморфинан-11-ола и эндо-этенобензо[г]изоморфинан-8,11-диола бромом в муравьиной кислоте протекает селективно по положению С<sup>1</sup> морфианового остова
- 3 Впервые исследовано иодирование 7,8-аннелированных производных 6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина и 6,18-эндо-этенодигидротейбаингидрохинона Установлено,

что иод в присутствии церий аммоний нитрата является удобным и селективным реагентом иодирования дигидротепбаингидрохинонов

- 4 Исследовано поведение 1-галогензамещенных 6,14-эндо-этенотетрагидротепбаина и 6,18-эндо-этенодигидротепбаингидрохинона в условиях реакции Хека с этилакрилатом, 5-винил-2-метилпиридином, стиролом, этилвиниловым эфиром. Получены данные по влиянию условий реакции кросс-сочетания и структуры 7,8-аннелированного фрагмента производных тепбаина на направление реакции и выход продукта
- 6,18-эндо-этенодигидротепбаингидрохиноны более активны в реакции кросс-сочетания чем сукцинимидо- и пирролидино-аннелированные 6,14-эндо-этено тетрагидротепбаины,
  - сукцинимидоаннелированные производные обладают более высокой активностью в реакции Хека по сравнению с пирролидиноаннелированными, влияние заместителя при атоме азота проявляется путем увеличения выхода продукта при введении в реакцию незамещенного сукцинимида,
  - варьирование структуры лиганда [ $n$ -(Bu) $_3$ P, Ph $_3$ P, три-(фуран-2-ил)-фосфин] не приводит к увеличению выхода продукта реакции кросс-сочетания,
  - использование бис(добензилиденацетон)палладия вместо ацетата палладия приводит к увеличению выхода продукта, однако при этом наблюдается заметное образование продуктов расщепления морфинанового остова
- 5 Впервые получены производные морфинана, содержащие ацетиленовые заместители в положении С<sup>1</sup> ароматического кольца А, в условиях реакции кросс-сочетания с различными ацетиленами
- 6 Предложен метод синтеза 1-(3-морфолино)пропинил замещенных производных 6,14-эндо-этенотетрагидротепбаина с использованием катализируемой CuI реакции Манниха терминальных ацетиленов морфинанового типа с морфолином и формальдегидом
- 7 Найдены эффективные анальгетики в ряду N'-арилпирролидино- и N'-арилпирролидиндионо-7,8-аннелированных производных морфинанов. Показано, что 7,8-(N'-арилпирролидино)аннелированные производные тетрагидротепбаина и опиавина обладают более высокой анальгетической активностью, чем соответствующие N'-арилпирролидиндионоаннелированные производные в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластинка». Структурная модификация, состоящая во введении атома брома в ароматический цикл А способствует усилению анальгетической активности в тесте «ацетилхолиновые корчи»

**Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:**

- 1 Шульц Э Э, Толстикова Т Г, Толстиков С Е, Дайбова (Бауман) В Т, Шакиров М М, Болкунов А В, Долгих М П Синтез и анальгетическая активность производных пирролидиноморфинана // Хим -фарм журн -2007 -Т 41 - №2 - С 15-18
- 2 Бауман В Т, Шульц Э Э, Шакиров М М, Толстиков Г А Синтетические трансформации изохинолиновых алкалоидов Синтез 1-галоидзамещенных производных эндоэтенотетрагидротебаина и их поведение в реакции Хкса // Ж Орган Химии – 2007 – Т 43 – Вып 4 – 529-539
- 3 Бауман В Т, Шульц Э Э, Шакиров М М, Толстиков Г А Синтетические трансформации изохинолиновых алкалоидов Синтез новых производных дигидротебаингидрохинона. // Изв АН, Сер хим – 2007 - №6 – 1206-1214
- 4 Бауман В Т, Шульц Э Э, Шакиров М М, Толстиков Г А Синтетические трансформации изохинолиновых алкалоидов Каталитическое алкинилирование производных 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина и 6,14-эндо-этенодигидротебаингидрохинона // Химия в интересах устойчивого развития – 2007 – Т 15 - № 5 – с 539-544
- 5 Толстикова Т Г, Морозова Е А, Болкунов А В, Долгих М П, Бауман В Т, Толстиков С Е, Шульц Э Э Влияние атома брома на анальгетическую активность производных пирролидиноморфинана // Вопросы биол мед и фарм химии – 2007 -№1 – 33-35

**Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:**

- 6 Морозова Е А, Болкунов А В, Долгих М П, Толстикова Т Г, Шульц Э Э, Бауман В Т Производные пирролидиноморфинанов - новые анальгетические агенты // 4-ая Международная конференция «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» Москва, 2006 С 53
- 7 Бауман В Т, Шульц Э Э, Толстиков Г А Синтез С(1)-замещенных производных пирролидинотебаина // 3-я Международная конференция «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов» Черноголовка, 2006 Том 2 С 39
- 8 Болкунов А В, Морозова Е А, Долгих М П, Толстикова Т Г, Бауман В Т, Шульц Э Э Пирролидиноморфинаны как анальгетические агенты // IV Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» Сыктывкар, 2006 С 41
- 9 Шульц Э Э, Осадчий С А, Бауман В Т, Толстиков Г А Модификация дитерпеновых и изохинолиновых алкалоидов как направление медицинской химии // IV Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» Сыктывкар, 2006 С 220

- 10 Болкунов А В, Морозова Е А, Долгих М П, Толстикова Т Г, Дайбова(Бауман) В Т, Шульц Э Э Перспективные анальгетические агенты в ряду новых производных тебаина // Конференция «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования, образование» Санкт-Петербург, 2006 Том 4 С 232-233
- 11 Бауман В Т, Шульц Э Э, Толстиков Г А Синтез 1-алкинилзамещенных производных дигидротебаингидрохинона // IX Научная школа-конференция по органической химии Москва, 2006 С 71
- 12 Шульц Э Э, Осадчий С А, Бауман В Т, Толстиков Г А Новые методы модификации дитерпеновых и изохинолиновых алкалоидов с помощью реакций кросс-сочетания // Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии» (Посвященная 100-летию со дня рождения академика НН Ворожцова) Новосибирск, 2007 С 156
- 13 Бауман В Т, Шульц Э Э, Толстиков Г А Синтез ацетиленовых производных дигидро - и тетрагидратебаина. // II Международная научная конференция «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений Алматы, Казахстан, 2007 С 169
- 14 Шульц Э Э, Бауман В Т, Осадчий С А, Толстиков Г А Металлокомплексный катализ в химии дитерпеновых и изохинолиновых алкалоидов // II Международная научная конференция «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений Алматы, Казахстан, 2007 С 62
- 15 Shults E E, Bauman V T, Osadchi S A, Tolstikov G A Chemical modifications of some alkaloids using transition metal catalyzed reactions // 7 International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds Tashkent, Uzbekistan, 2007 P 14
- 16 Шульц Э Э, Бауман В Т, Осадчий С А, Толстиков Г А Химические модификации дитерпеновых и изохинолиновых алкалоидов в условиях гомогенного металлокомплексного катализа // VI Всероссийский научный семинар с Молодежной научной школой «Химия и медицина» (с международным участием) Уфа, 2007 С 37-38

Формат бумаги 60x84 1/16 Объем 1 печ л

---

Отпечатано на ротапринте Новосибирского института  
Органической химии СО РАН им Н Н Ворожцова  
630090, Новосибирск, 90, пр акад Лаврентьева, 9