

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

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 9¹⁵ 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 «__» 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*-этенотетрагидротебаина. С использованием указанной реакции синтезированы различные производные *эндо*-этенотетрагидротебаина и дигидротебаингидрохиона 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 дигидротебаина 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 тетрагидротебаина и дигидротебаингидрохиона, 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 тетрагидротебаина и дигидротебаингидрохиона с разнообразными алкенами и терминальными ацетиленами.

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

(пирролидино)-, 7,8-(2'-гидрокси-5-оксопирролидино)-6,14-эндоэтенотетрагидротebaина и 6,18-эндоэтенобензо[і]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 α -углеродному атому олефина и последующего сольволиза продукта кросс-сочетания.

Впервые изучено химическое поведение 1-иодпроизводных 6,18-эндоэтенобензо[і]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-алкенил, 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 C¹ (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 Н.Н. 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

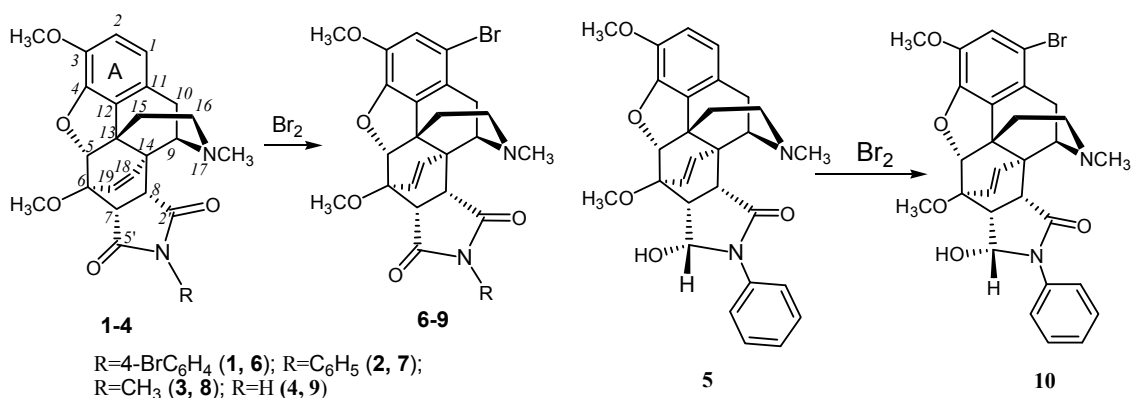
Проведенные ранее исследования по химическим превращениям тебаина и его производных затрагивают преимущественно кольцо С (положения C^{6,7,8,14})морфинанового остова. Модификации кольца А уделено меньше внимания, хотя хорошо известно, что варьирование заместителей в положениях C^{3,4} ароматического 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[*i*]изоморфинан-8,11-диола).

Синтез 1-галогензамещенных производных 6,14-эндо-этино-тетрагидротетрабаина и 6,18-эндо-этинобензо[і]изоморфинана

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

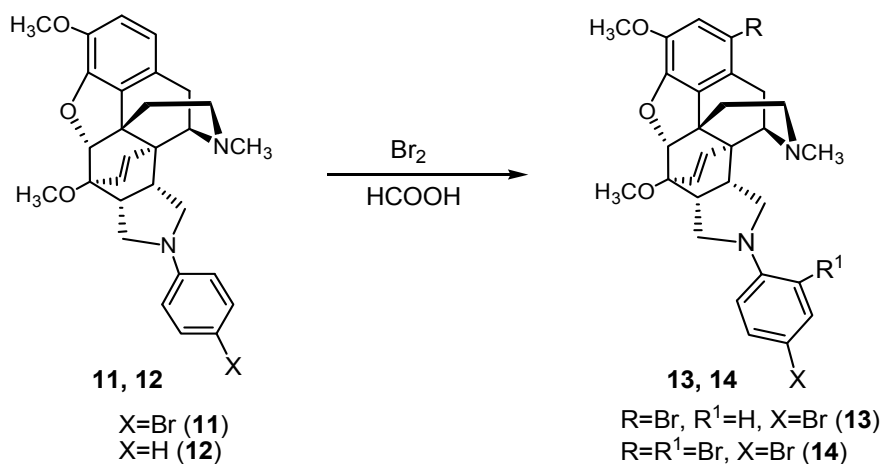
Установлено, что обработка 7,8-сукцинимидо-6,14-эндо-этино-тетрагидротетрабаинов **1-4** и 7,8-(5-гидрокси-пирролидин-2-оно)-6,14-эндо-этино-тетрагидротетрабаина **2** действием 1.5 экв. (3 моль) брома в муравьиной кислоте при охлаждении до 0°C приводит к соответствующим 1-бром-6,14-эндо-этино-тетрагидротетрабаинам **6-10** (схема 1).

Схема 1.



При взаимодействии N' -арилпирролидиноаннелированного производных тетрагидротетрабаина **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-пирролидинотетрагидротетрабаин **13** является единственным продуктом (схема 2) при взаимодействии [N' -(4-бромфенил)-пирролидино]-тетрагидротетрабаина **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%).

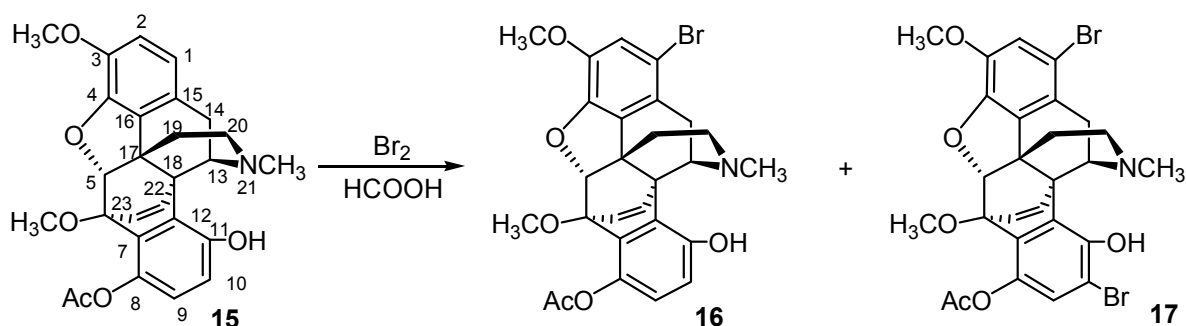
Схема 2.



Реакция соединения **11** с бóльшим избытком брома приводит к 1,2",4"-трибромпроизводному **14** (выход 71%). Бромирование N'-фенилпирролидиноаннелированного 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина **12** протекает менее избирательно. Использование 1.5-1,8 экв. брома дает дибромид **13** (выход 85-86%).

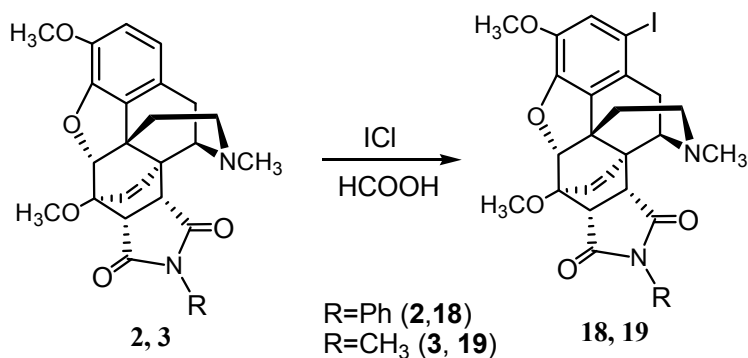
Бромирование производного 8-ацетокси- α -эпокси-эндо-этенобензо[*i*]-изоморфинан-11-ола **15** действием брома (1.5 экв.) в муравьиной кислоте в описанных условиях приводит к смеси 1-бром- и 1,10-дибромпроизводных дигидртебаингидрохинона **16** и **17**, с преобладанием дибромиды **17** (общий выход смеси 50%) (схема 3). Уменьшение избытка брома до 1.3 экв позволяет получить соединение **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.

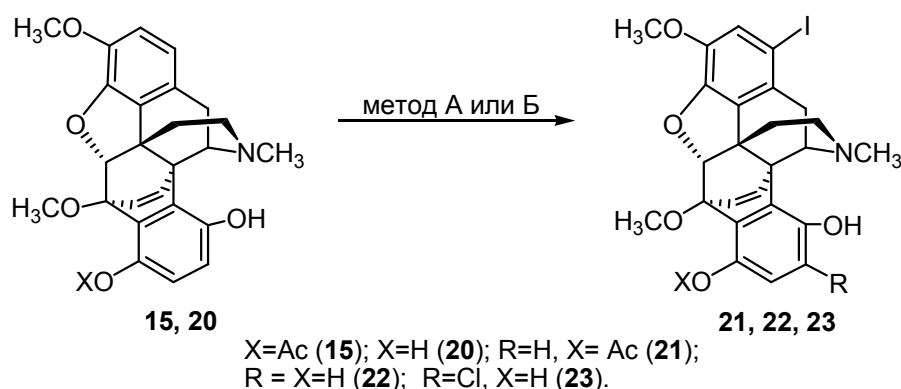


Таким образом, бромирование пирролидин-2,5-дионо-, пирролидино- и гидрохиноноаннелированных производных тебаина бромом в муравьиной кислоте протекает избирательно по положению C^1 . Направление реакции бромирования N'-арилпирролидиноаннелированных производных зависит от избытка реагента; наряду с бромированием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

Нами также исследована возможность введения иода в молекулу 7,8-[пирролидиндионо]-6,14-эндо-этенотетрагидртебаинов **2**, **3**. Удобным реагентом для иодирования ароматических соединений является хлористый иод. Иодирование производного тетрагидртебаина **2** действием избытка хлористого иода в смеси уксусной и муравьиной кислот (схема 4) протекает медленно, с образованием сложной смеси продуктов (ТСХ). Основной продукт - 1-иод-N-фенилпирролидиндионо-эндо-этенотетрагидртебаин **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 дигидротebaингидрохинонов 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-дигидротebaингидрохинон **21** (выход 57%), 1-иод-дигидротebaингидрохинон **22** (выход 13%) и 1-иод-10-хлор-дигидротebaингидрохинон **23** (выход 11%) (схема 5). 1-Иод-дигидротebaингидрохинон **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 так же приводит к 1-иодпроизводным **22** (выход 19%), **23** (выход 19%), однако реакция сопровождается образованием 10-хлор-дигидротebaингидрохинона. Появление продуктов хлорирования производных дигидротebaингидрохинона типа **23** может быть объяснено наличием в хлористом иоде остаточных количеств газообразного хлора.

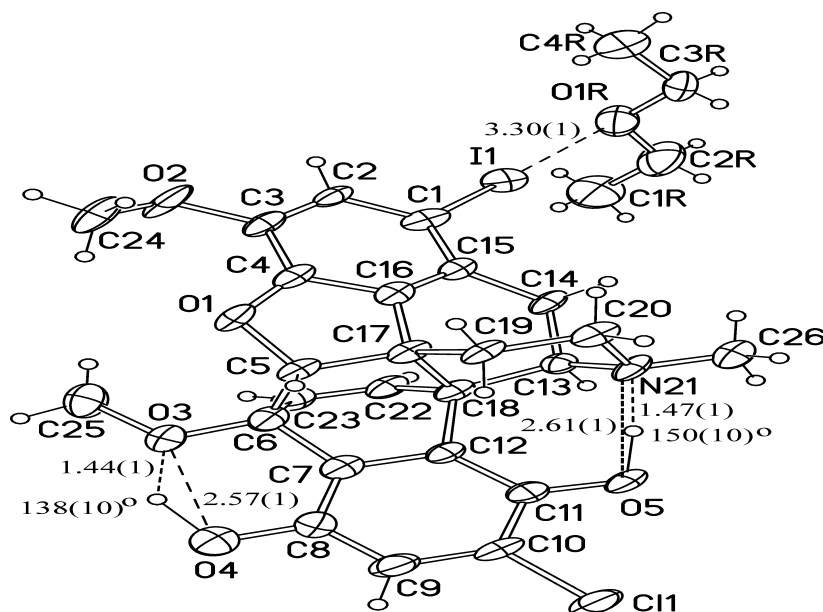


Таким образом, иодирование аннелированных производных дигидротebaингидрохинона и тетрагидротebaина с помощью хлористого иода и иода в присутствии церий аммоний нитрата протекает селективно по положению C¹ ароматического кольца А.

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-4,5 α -эпокси-6 α ,18 α -*эндо*-этенобензо[*i*]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*-этенотетрагидротебаина **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 *E*-1-[2-(этоксикарбонил)этинил]-*эндо*-этенотетрагидротебаин **24** в виде индивидуального стереоизомера с выходом 50%.

При введении в реакцию соответствующего бромида **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)-

тетрагидротебаина **10**. Влияние заместителя при атоме азота аннелированного фрагмента 1-бром-7,8-сукцинимидотетрагидротебаинов **7-9** видно из данных таблицы 1.

Схема 6.

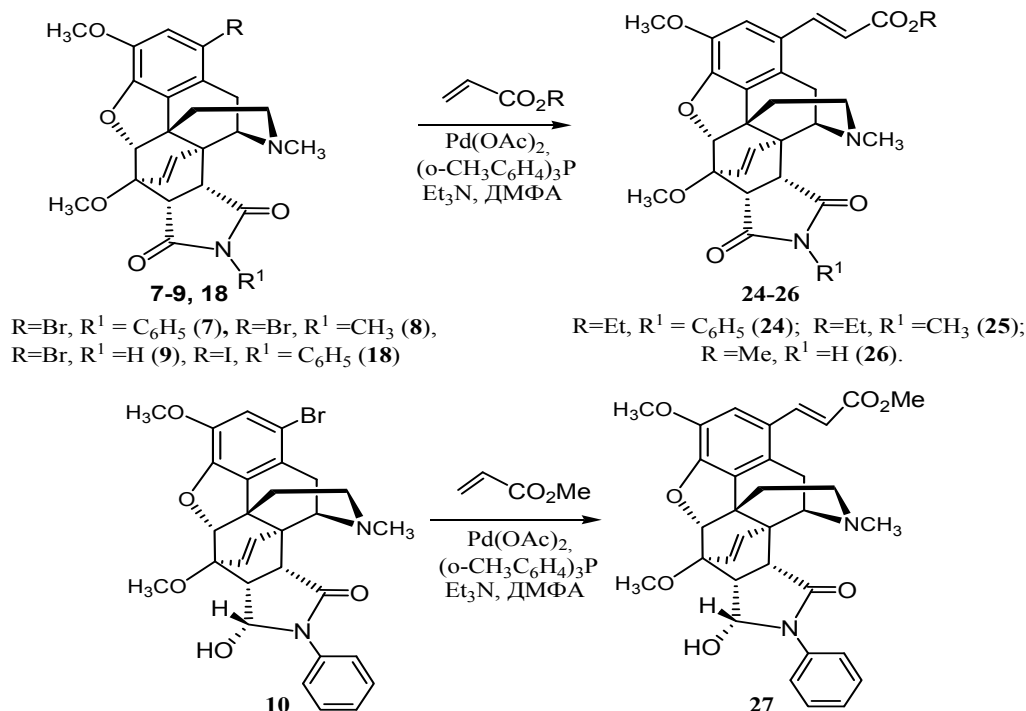


Таблица 1.

Взаимодействие галогенпроизводных тетрагидротебаина с акрилатами (Pd(OAc)₂ (2 моль%), (o-CH₃C₆H₄)₃P (8 моль%), Et₃N, ДМФА)

Исходный галогенид	Алкен	Продукт	Выход, %	Конверсия, %
7	CH ₂ =CH-CO ₂ Et	24	50	27
18	CH ₂ =CH-CO ₂ Et	24	19	60
8	CH ₂ =CH-CO ₂ Et	25	14	15
9	CH ₂ =CH-CO ₂ Me	26	22 40*	25 56
10	CH ₂ =CH-CO ₂ Me	27	30	33
1	CH ₂ =CH-CO ₂ Et	28	50	53
11	CH ₂ =CH-CO ₂ Et	29	20	48

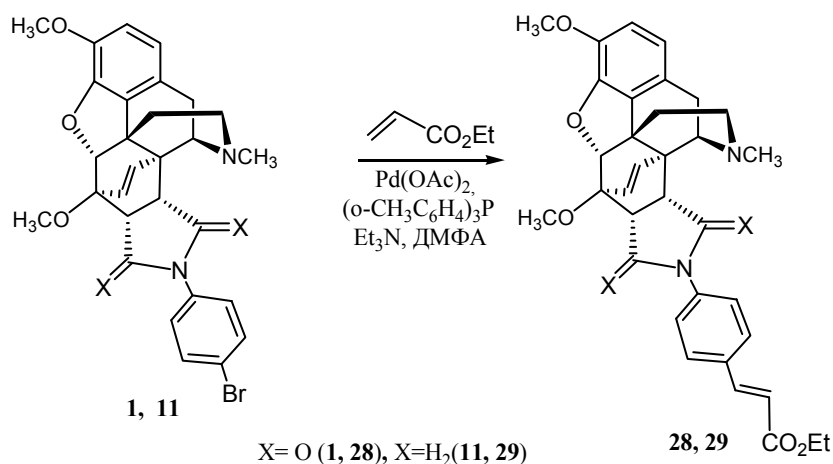
* при использовании в качестве катализатора Pd(dba)₂

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-(добензальацетон)палладия [Pd(dba)₂] и лиганда *трис*-*о*-толилфосфина 1-[2-(этоксикарбонил)этилен]-сукцинимидо)-эндо-этенотетрагидротебаин **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-этенотетрагидротебаина **1** с этилакрилатом нами выявлена легкость протекания реакции кросс-сочетания по атому брома, находящегося в положении C^{4''} (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-этоксикарбонилэтенил)-6,14-эндо-этенотетрагидротебаину **28** с выходом 50%. N'-Арилпирролидиноаннелированные эндо-этенотетрагидротебаины характеризуются более низкой активностью в реакции Хека чем пирролидиндионо- или 5-гидрокси-пирролидин-2-оно-аннелированные эндо-этенотетрагидротебаины. Так, взаимодействие 7,8-[N-(4''-бромфенил)-пирролидино]-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина **11** с этилакрилатом приводит к N-{4''-[2-(этоксикарбонил)этенил]}-пирролидино-6,14-эндо-этенотетрагидротебаину **29** с выходом 20% (схема 7).

Схема 7.



1-Галоген-7,8-аннелированные производные дигидротебаингидрохинона показали более высокую активность в реакции Хека по сравнению с соответствующими производными тетрагидротебаина. Так, взаимодействие 1-иод-эндо-этенодигидротебаина **21** с этилакрилатом в стандартных условиях (схема 8) приводит к 1-[2-(этоксикарбонил)этенил]-6,18-эндо-этенобензо[*i*]изоморфинану **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-этенобензо[*i*]изоморфинанов **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.

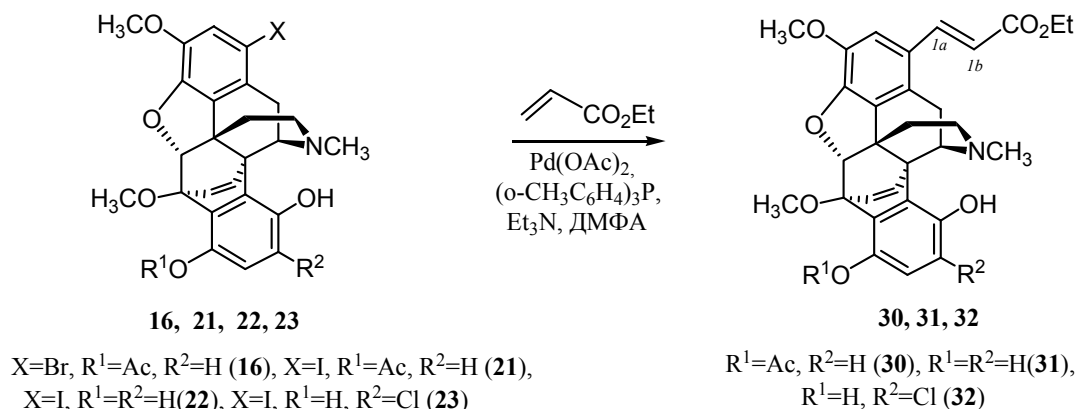


Таблица 2.

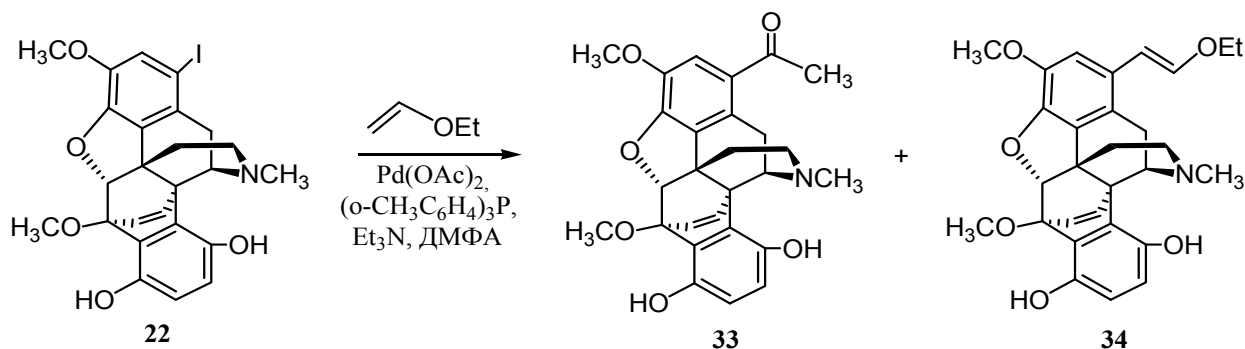
**Взаимодействие галогенпроизводных дигидротебаингидрохинона с этилакрилатом
(Pd(OAc)₂ (2 моль%), (o-CH₃C₆H₄)₃P (8 моль%), Et₃N, ДМФА)**

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

Таким образом, выходы продуктов реакции кросс-сочетания 1-иодзамещенных производных дигидротебаингидрохинона достигают 95-96%, в то время как для пирролидино- и пирролидиндиоаноаннелированных тетрагидротебаинов выход не превышал 50%.

2. Взаимодействие 1-иодзамещенных производных дигидротебаингидрохинона 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 ¹H 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.



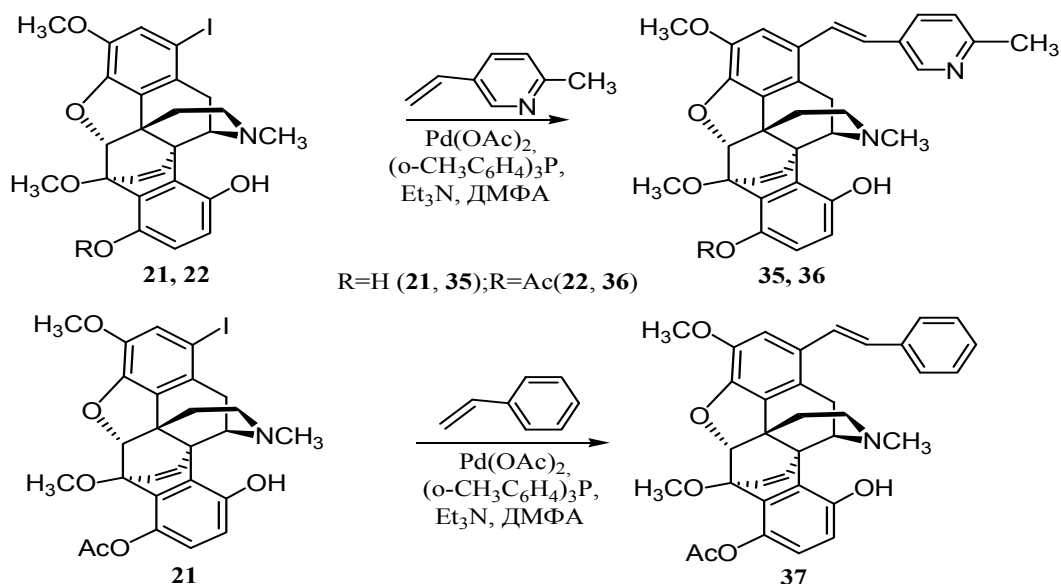
Таким образом, реакция кросс-сочетания иодпроизводных дигидротebaингидрохинона с электронодонорными олефинами позволяет ввести ацетильный заместитель в положение C^1 этих алкалоидов.

3. Реакция Хека 1-иодзамещенных производных дигидро-тебаингидрохинона с виниларенами

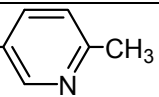

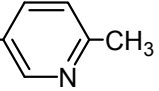
Нами исследована возможность использования дигидротebaингидрохинонов для получения новых производных морфина, содержащих в сопряжении с ароматическим кольцом А фенильный или пиридиновый фрагмент.

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

Схема 10.

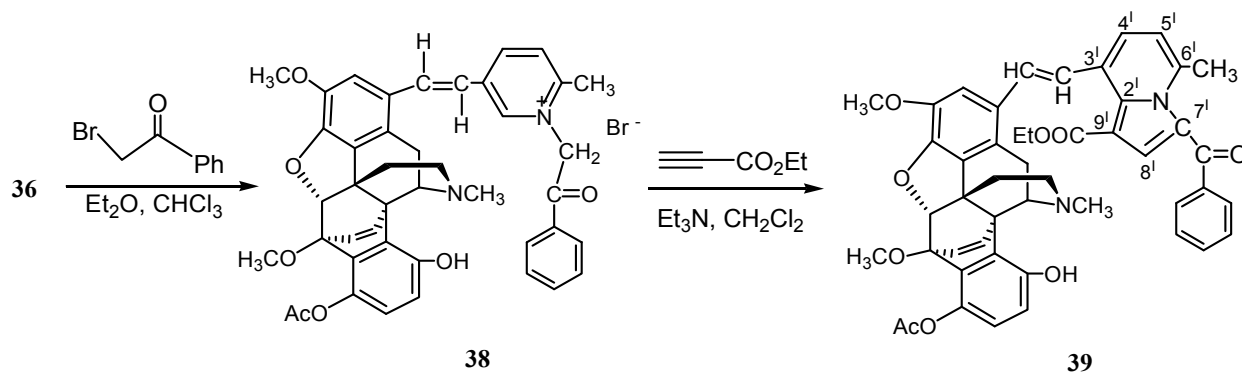


Взаимодействие галогенпроизводных дигидротebaингидрохинона со стиролом и 2-метил-5-винилпиридином
(Pd(OAc)₂ (2 моль%), (o-CH₃C₆H₄)₃P (8 моль%), Et₃N, ДМФА)

Исходный галогенид	Алкен	Продукт	Выход, %	Конверсия, %
21	CH ₂ =CH- 	35	67	72
21	CH ₂ =CH- 	37	63	61
22	CH ₂ =CH- 	36	71	78

На основе продукта конденсации 1-иоддигидротebaингидрохинона с 5-винил-2-метилпиридином **36** предложен способ конструирования структур, включающих фрагменты алкалоидов индолизинового и морфинанового типа (схема 11). Для получения индолизиноморфина 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 дигидротebaингидрохинона впервые получены морфины, содержащие в положении С¹ ароматического кольца А фенилэтенил-, пиридилэтенил- и индолизинилэтенильный фрагмент. К преимуществам предложенного метода получения морфинов, содержащих сопряженный с кольцом А ароматический (гетероциклический) фрагмент следует отнести хорошие выходы продуктов и мягкие условия проведения реакций.

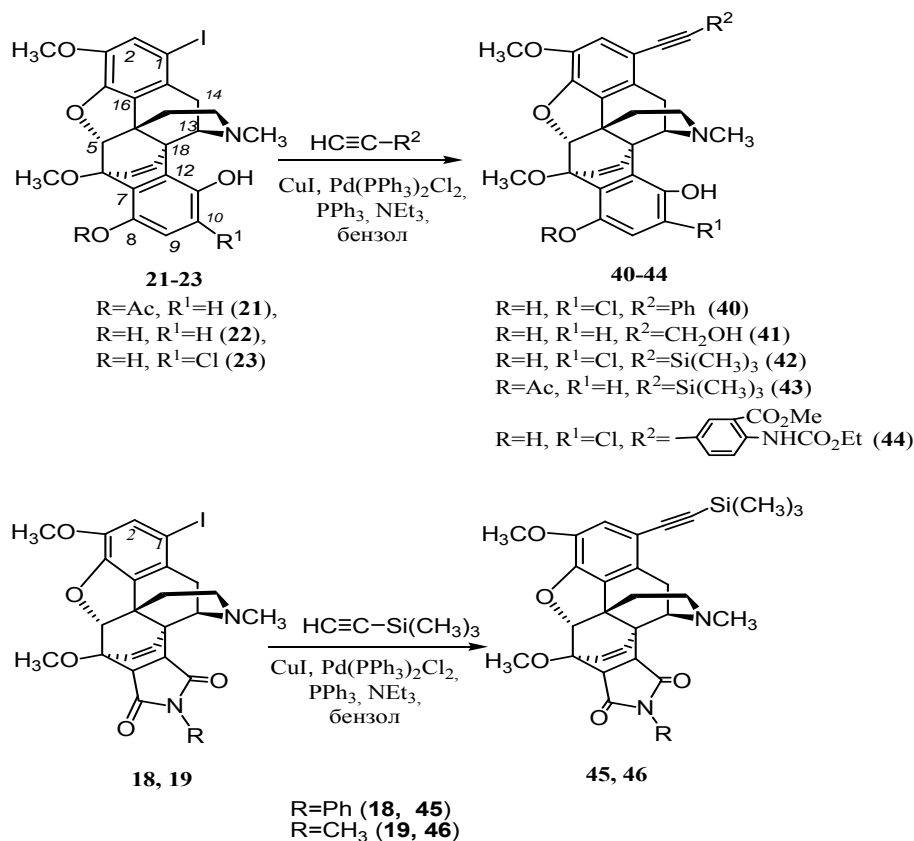
Синтез производных 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина и 6,18-эндо-этенобензо[*i*]изо-морфинана, содержащих ацетиленовые заместители

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

1. Получение 1-алкинил-производных дигидротебаин-гидрохинона и тетрагидротебаина (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[*i*]изоморфинана **21-23** и 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина **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).

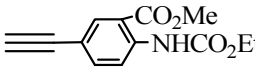
Схема 12.



Продукты конденсации 1-иодпроизводных дигидротетрагидротетрабаина **40-44** и тетрагидротетрабаина **45, 46** (таблица 4) выделены с высокими выходами.

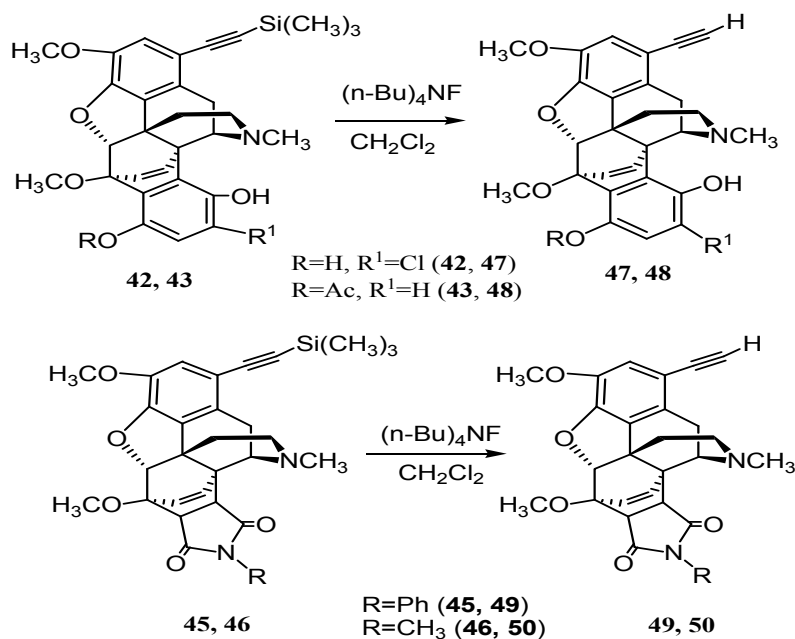
Таблица 4.

Взаимодействие 1-иодпроизводных 6,14-эндо-этенотетрагидротетрабаина и 6,18-эндо-этенобензо[*i*]изоморфинана с терминальными ацетиленами (CuI (2 моль%), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 моль%), PPh₃ (0,6 моль%), Et₃N, 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-иодгидрохинонаннылированные производные дигидротетрабаина показали большую активность по сравнению с N'-замещенными пирролидиндиоаннелированными производными тетрагидротетрабаина в реакции с триметилсилацетиленами; триметилсилилацетилены более активны, чем арилацетилены в реакции кросс-сочетания с производными 1-иоддигидротетрабаингидрохинона.

Схема 13.



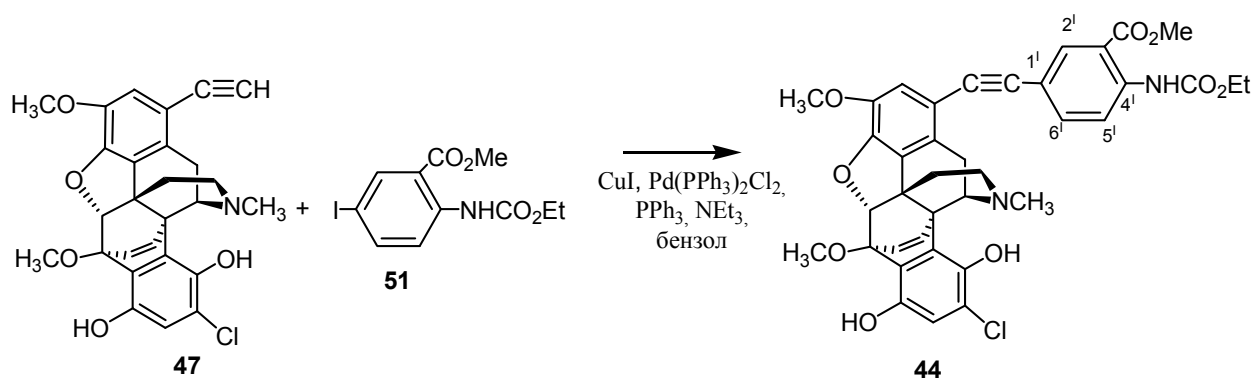
Нами исследована возможность десилилирования продуктов **42, 43, 45, 46** с целью получения производных морфинанов, содержащих терминальные ацетиленовые заместители.

Найдено, что десилилирование соединений **42**, **43** и **45**, **46** с помощью тетра-*n*-бутиламмоний фторида в CH_2Cl_2 (схема 14) протекает с образованием соответствующих 1-этинил-дигидротebaингидрохинонов **47**, **48** (выход 50, 71% соответственно) и 1-этинил-7,8-пирролидиндионотетрагидротebaинов **49**, **50** (выход 70 %).

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

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

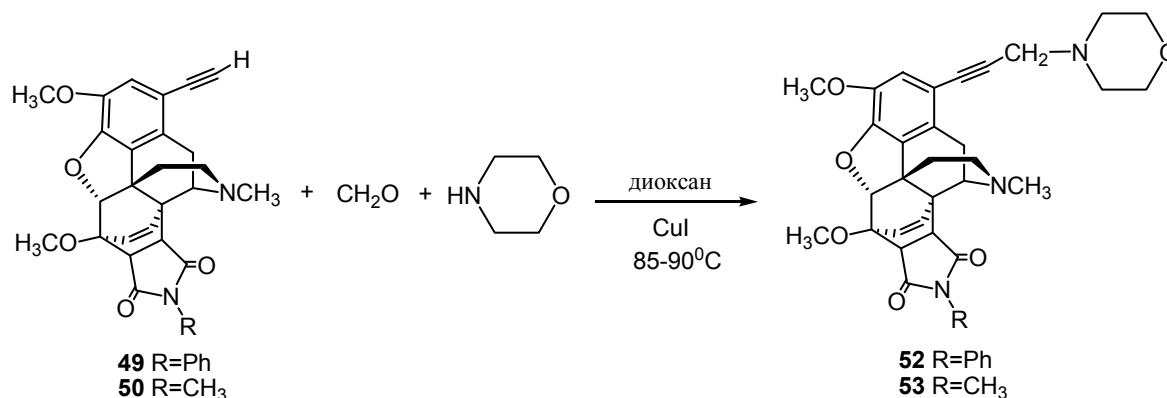
Схема 14.



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 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)пропинил производному **53** с выходом 88%.

Схема 15.



Таким образом, реакцией Соногаширы 1-иодпроизводных дигидротebaингидрохинона и сукцинимидотетрагидротebaина впервые получены морфины, содержащие алкинильный

заместитель в положении С¹. Показана легкость образования 1-(3-морфолино)-пропинилзамещенных морфианов в условиях катализируемой иодидом меди реакции Манниха.

Фармакологическая активность ряда синтезированных эндо-этенотетрагидротebaинов

Ряд синтезированных соединений (13 соединений) был протестирован на анальгетическую активность. Тестирование проводилось на белых беспородных мышах 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=54⁰С).

Установлено, что N'-арил-7,8-пирролидиноаннелированные производные тетрагидротebaина 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'-арилпирролидиндиоаннелированные 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-алкенил и 1-алкинилпроизводных тетрагидротebaина и дигидротebaингидрохинона с помощью реакций кросс-сочетания, катализируемых комплексами палладия. На основе продукта конденсации 1-иоддигидротebaингидрохинона с 5-винил-2-метилпиридином 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-этенотетрагидротebaина, 8-ацетокси-эндо-этенобензо[*i*]-изоморфинан-11-ола и эндо-этенобензо[*i*]изоморфинан-8,11-диола бромом в муравьиной кислоте протекает селективно по положению С¹ морфианового остова.
3. Впервые исследовано иодирование 7,8-аннелированных производных 6,14-эндо-этенотетрагидротebaина и 6,18-эндо-этенодигидротebaингидрохинона. Установлено,

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

4. Исследовано поведение 1-галогензамещенных 6,14-эндо-этенотетрагидротebaина и 6,18-эндо-этенодигидротebaингидрохинона 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 тебаина на направление реакции и выход продукта:
 - 6,18-эндо-этенодигидротebaингидрохиноны более активны в реакции кросс-сочетания чем сукцинимидо- и пирролидино-аннелированные 6,14-эндо-этенотетрагидротebaины;
 - 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)₃P, Ph₃P, три-(фуран-2-ил)-фосфин] не приводит к увеличению выхода продукта реакции кросс-сочетания;
 - использование бис(дибензилиденацетон)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 С¹ ароматического кольца А, в условиях реакции кросс-сочетания с различными ацетиленами.
6. Предложен метод синтеза 1-(3-морфолино)пропинил замещенных производных 6,14-эндо-этенотетрагидротebaина 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 тетрагидротebaина и орипавина 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 эндоэтенотетрагидротebaина и их поведение в реакции Хека. // 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 дигидротebaингидрохинона. // 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 алкинирование производных 6,14-эндо-этенотетрагидротebaина и 6,14-эндо-этенодигидротebaингидрохинона. // 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 Н.Н. 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., Osadchii 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.

Заказ № Тираж

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