

УДК 547.562.4/.823

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ БИОИЗОСТЕРНЫХ АНАЛОГОВ НИКОТИНА

И.И. Бруновленская, Е.Д. Матвеева, Т.А. Подругина, В.А. Палюлин, Н.С. Зефиров

(кафедра органической химии)

Методом математической химии предсказана нейропротекторная активность ряда простых эфиров пролинола с нитрофенолами и гидроксипиридинами. Предложен новый подход к синтезу простых эфиров этого ряда.

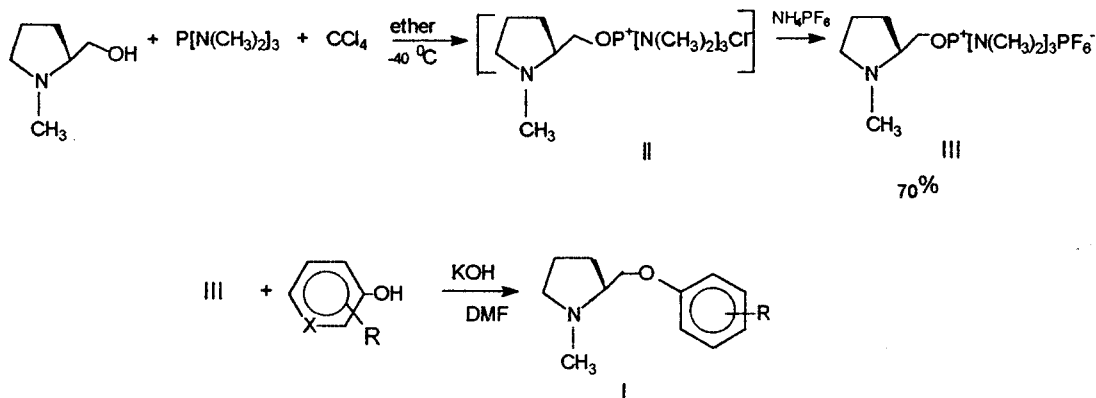
С момента установления факта, что (S)-никотин является агонистом ацетилхолиновых рецепторов, активно предпринимаются попытки его модификации с целью улучшения физиологической активности [1, 2]. Особый интерес представляет направленный поиск структурных аналогов никотина, проявляющих агонистические свойства и обладающих выраженной нейропротекторной активностью (в данном случае специфическая блокада нейротоксического глутамат-индуцированного входа ионов кальция в клетку). На основании имеющихся данных для 22 соединений* (аналогов никотина) была построена серия уравнений, связывающих структуру исследуемых соединений с их биологической активностью. В качестве характеристики активности использовали величину %Ca, отражающую глутамат-индуцированный вход кальция в клетку в присутствии исследуемых соединений по сравнению с контролем (100%).

Полученные соотношения "структура – активность" позволили сделать вывод о том, что соединения Ia–d должны снижать глутамат-индуцированный вход кальция в клетку и в связи с этим могут обладать нейропротекторным действием.

Предсказанная нейропротекторная активность хорошо коррелирует с данными, полученными в ИФАВ РАН на серии простых эфиров, содержащих пирролидиновый и нитрофенильный фрагменты Ia–с. Эти эфиры были получены нами ранее по реакции Мицунобу в четырехкомпонентной системе (2S)-1-метилпирролидинилметанол, нитрофенол, трифенилфосфин и азадикарбоксилат [3].

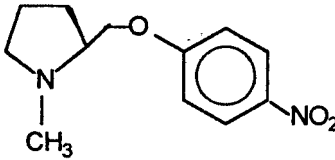
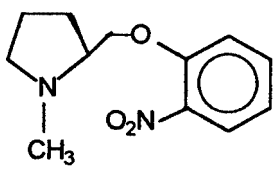
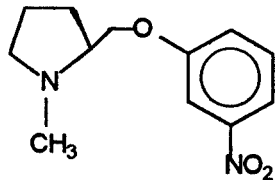
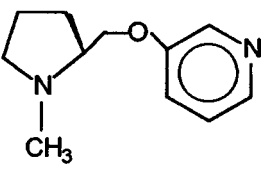
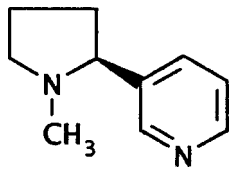
В настоящей работе предложен новый метод синтеза простых эфиров Ia–d на основе взаимодействия (2S)-1-метилпирролидинил-метоксифосфониевой соли (III) с нитрофенолами и 3-гидроксипиридином в щелочной среде.

Для получения фосфониевой соли III был использован гексаметилтриаминофосфин. Высокая нуклеофильность реагента позволяет получать подобные соли в мягких условиях, при этом скорость образования соли выше, чем скорость ее разложения, что и позволяет ее выделять с высокими выходами [4, 5]. Показано, что при использовании трехкомпонентной системы (2S)-пролинол – гексаметилтриаминофосфин – четыреххлористый углерод образуется сначала



* Данные по активности этой серии соединений были предоставлены ИФАВ РАН.

Выходы гидрохлоридов эфиров Ia–d и их спектры

Соединение	Выход эфира, %	Активность гидрохлоридов, %	Спектры ¹ H ЯМР гидрохлоридов, δ м.д.
Ia 	37	65	7.96, д, 2H, (H-аром.); 6.86, д, 2H, (H-аром.); 4.28, д.д, 1H, (CHO); 4.11, д.д, 1H, (CHO); 3.74-3.58, м, 1H, (CH(CH ₂ O)); 3.58-3.42, м, 1H, (CH(NCH ₃)); 3.08-2.90, м, 1H, (CH(NCH ₃)); 2.78, с., 3H, (NCH ₃); 2.34-1.71, м, 4H, (CH ₂ CH ₂).
Ib 	39	74	7.89, д.д, 1H, (H-аром.); 7.65-7.43, м, 1H, (H-аром.); 7.22, д, 1H; 7.08, т., 1H; 4.52, д.д, 1H, (CHO); 4.24, д.д, 1H, (CHO); 3.87-3.73, м, 1H, (CH(CH ₂ O)); 3.70-3.56, м, 1H, (CH(NCH ₃)); 3.22-3.03, м, 1H, (CH(NCH ₃)); 2.97, с., 3H, (NCH ₃); 2.40-1.88 м, 4H, (CH ₂ CH ₂).
Ic 	22	80	7.83-7.60, м., (H-аром.); 7.44-7.12, м., (H-аром.); 4.42, д.д, 1H, (CHO); 4.24, д.д, 1H, (CHO); 3.98-3.77, м, 1H, (CH(CH ₂ O)); 3.77-3.56, м, 1H, (CH(NCH ₃)); 3.31-3.12, м, 1H, (CH(NCH ₃)); 3.02, с., 3H, (NCH ₃); 2.5-1.90, м., 4H, (CH ₂ CH ₂).
Id 	35	69	8.35, т., 1H (H-аром.); 8.25, т., 1H (H-аром.); 7.27-7.23, м, 2H (H-аром.); 4.17-4.08, д.д, 1H, J=9.6 Гц, (CH ₂ O); 4.03-3.95, д.д., 1H, J=9.6 Гц (CH ₂ O); 3.27-3.17, м, 1H, (CH(NCH ₃)); 2.85-2.79, м, 1H, (CH(CH ₂ O)); 2.59, с., 3H, (NCH ₃); 2.47-2.35, м, 1H, (CH(CH ₂ O)); 2.17-1.80, м, 4H, (CH ₂ CH ₂).
 S-Никотин	–	77%	–

(2S)-[(1-метилпирролидинил-2)метокси] три(диметиламино)фосфоний хлорид (II), который затем переводится в соответствующий гексафторфосфат (III) (выход 70%). Строение соли (III) подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{31}P спектроскопии. Соль (III) может храниться в холодильнике в течение 1 мес.

Найдены условия взаимодействия полученной фосфониевой соли с нитрофенолами и 3-гидроксипиридином. Наилучшие выходы соответствующих эфиров достигаются многочасовым кипячением реакционной смеси в присутствии щелочи в диметилформамиде. Выходы гидрохлоридов эфиров Ia–d и их спектры приведены в таблице, где представлены также данные по физиологической активности исследуемой серии эфиров в качестве блокаторов глутаматных рецепторов. Как видно из таблицы, наибольшей активностью, превосходящей физиологическую активность соединения лидера (S-никотина), обладает *n*-нитрофениловый эфир Ia. В дальнейшем предполагается провести испытания этих соединений на агонистическую ацетилхолиновую активность.

Экспериментальная часть

Приборы и реактивы. Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P сняты на приборе “VXR-400” (рабочая частота 400 Мгц в D_2O).

Гексаметилтриаминофосфин был получен взаимодействием PCl_3 и диметиламина в эфире при -50° [6].

(2S)-[(1-метилпирролидинил-2)метокси]три(диметиламино) фосфоний гексафторфосфат (III). К охлажденному до -30° раствору 1,1 г (0,01 моль) (2S)-(1-метилпирролидинил-2)метанола в 2,3 г (1,45 мл; 0,015 моль) четыреххлористого углерода в 10 мл абсолютного эфира при перемешивании по каплям

прибавляют раствор 1,63 г (1,82 мл; 0,01 моль) гексаметилтриаминофосфина в 5 мл абсолютного эфира. Перемешивание продолжают еще около 1ч, поддерживая температуру -30° . Затем смесь выливают при перемешивании в охлажденный до 0° насыщенный раствор гексафторфосфата аммония (0,7 г) в воде.

Отфильтровывают полученный кристаллический осадок, промывают ледяной водой, затем эфиром. Сушат в эксикаторе над CaCl_2 . Соль (III) перекристаллизовывают из этанола. Выход 2,84 г (70%). $T_{\text{пл}} = 272^\circ$ (с разложением).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО, δ , м.д.): 4.52–4.30 (м, 1H), 4.35–4.18 (м, 1H), 3.58–3.32 (м, 1H), 3.20–3.05 (м, 2H), 2.8 (д, 18H, $J_{\text{P-H}} = 10$ Гц) 2.54 (с, 3H), 2.42–1.909(м, 4H). ЯМР ^{31}P (ДМСО, δ , м.д.): с, 36.0; м., –140.0.

Общая методика синтеза эфиров I a-d

В колбу с обратным холодильником вносят 10 мл абсолютного диметилформамида, добавляют тонко измельченный едкий кали (4,5 ммоль), соответствующий фенол или гидроксипиридин (4,5 ммоль) и перемешивают в течение 20 мин. Затем добавляют 4,5 ммоль соли (III) и кипятят в течение 10–15 ч. Выливают в воду (25 мл) и тщательно экстрагируют хлористым метиленом, промывают 1 Н раствором HCl , значение pH водного слоя доводят содой до 7, снова экстрагируют хлористым метиленом и сушат над сульфатом магния. Затем растворитель отгоняют, полученное масло растворяют в минимальном количестве абсолютного эфира, охлаждают и добавляют его по каплям в 10 мл холодного абсолютного эфира, насыщенного HCl . Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Выходы и константы полученных эфиров приведены в таблице.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 02-03-32163, № 01-03-33085 и № 00-15-97454).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McBride P.E. // Med. Clin. North. Am. 1992. **76**. P. 333.
2. Stolerman I.P., Garcha H.S. // Psychopharmacology (Berlin) 1995. **117**. P. 430.
3. Матвеева Е.Д., Подругина Т.А., Морозкин И.Г., Ткаченко С.Е., Зефирова Н.С. // ХГС. 2000. №10. С. 1330.
4. Castro B., Selve S. // Bull. Soc. Chim. Fr. 1974. № 12. P. 3004.
5. Downie I.M., Heaney H., Kemp G. // Tetrahedron. 1988. **44**. №9. P. 2619.
6. Физер Л., Физер М. // Реагенты для органического синтеза. М., 1970. Т. 1. С. 193.

Поступила в редакцию 01.07.02