

Синтез *N*-оксида лаппаконитина в условиях микроволновой активации

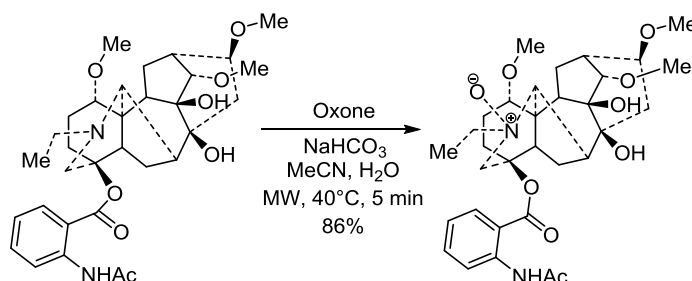
Наталья А. Панкрушина^{1*}, Кымбат Б. Рахметали²

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: pankrush@nioch.nsc.ru

² Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова, 2, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: r_kimbat@mail.ru.

Поступило 8.09.2016

Принято 6.10.2016



Окислением лаппаконитина Оксоном в условиях микроволновой активации в среде H_2O – $MeCN$ получен *N*-оксид лаппаконитина с высоким выходом.

Ключевые слова: лаппаконитин, Оксон, микроволновая активация.

Дитерпеновые алкалоиды представляют собой многочисленную группу природных соединений. Один из наиболее доступных дитерпеновых алкалоидов – лаппаконитин (**1**) – проявляет ярко выраженную антиаритмическую активность. Бромистоводородная соль лаппаконитина – Аллапинин, является фармакопейным препаратом антиаритмического действия.¹ Однако возможность применения дитерпеновых алкалоидов в терапии сильно ограничена вследствие их высокой токсичности.² В связи с этим молекулярный дизайн алкалоидов направлен на получение новых соединений, обладающих высокой физиологической активностью и низкой токсичностью. Ранее было показано, что токсичность *N*-оксида лаппаконитина (**2**) существенно ниже исходного алкалоида **1**, при этом физиологическая активность его сохраняется.^{3,4} Кроме того, соединение **2** является исходным для синтеза новых производных лаппаконитина,⁵ перспективных для медицины. *N*-оксид **2** был синтезирован с выходом 85% окислением лаппаконитина (**1**) *мета*-хлорнадбензойной кислотой (МХБК, *m*-CPBA) в $CHCl_3$ в течение 4 ч.^{6,7}

Современные тенденции в синтезе физиологически активных веществ направлены на исключение токсичных, в том числе хлорсодержащих, реагентов из процесса. В этом отношении реакции без использования раство-

рителя привлекают все большее внимание как экологически безопасные методы синтеза. Удобным способом проведения реакции без растворителя является механическая активация реакционной смеси в шаровой мельнице.^{8,9} Мы провели механохимический синтез соединения **2** (выход 57%) в мельнице окислением лаппаконитина (**1**) МХБК без использования $CHCl_3$.¹⁰ При этом целевой продукт **2** был получен в смеси с исходным алкалоидом **1**, однако довести реакцию до полного окисления соединения **1** не удалось, вследствие невозможности контроля и поддержания требуемой температуры реакции.

Развивая способы синтеза в формате зеленой химии, мы использовали в данной работе микроволновую активацию как альтернативный метод проведения реакции. Микроволновая активация органических реакций приобрела широкую популярность среди химиков, так как позволяет легко, быстро и эффективно осуществлять разнообразные превращения.^{11,12}

Целью настоящего исследования является разработка экологичного способа получения *N*-оксида лаппаконитина (**2**) под действием микроволновой активации. Попытки провести окисление лаппаконитина (**1**) МХБК без использования растворителя в условиях микроволновой активации приводили к смеси продуктов и

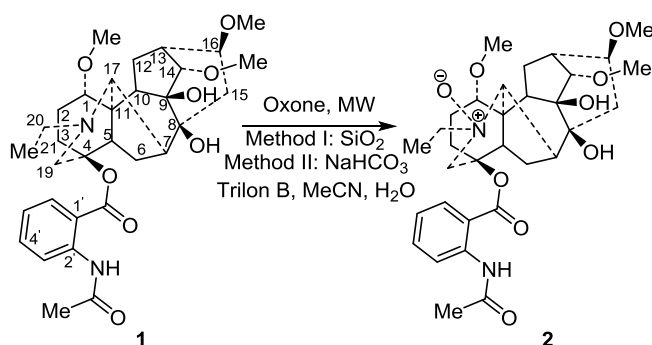
Таблица 1. Условия синтеза и выходы *N*-оксида лаппаконитина (2)

Опыт	Лаппаконитин, ммол	Оксон, ммол	Реагент	Растворитель	Условия реакции			Выход, %
					Температура, °С	Мощность, Вт	Время, мин	
1	0.25	0.60	SiO ₂	–	100	100	5	0*
2	0.25	0.60	SiO ₂	–	200	200	5	6
3	1.00	2.00	SiO ₂	–	100	100	5	
					150	200	5	12**
4	0.23	0.90	NaHCO ₃	MeCN, H ₂ O Трилон Б	40	200	5	71
5	0.25	1.18	NaHCO ₃	MeCN, H ₂ O Трилон Б	40	200	5	86

* Выделен исходный лаппаконитин (1).

** Выход после двухступенчатого синтеза.

Схема 1



деградации скелета алкалоида и были оставлены как неперспективные. В качестве подходящего окислителя был выбран Оксон как высокоактивный нетоксичный реагент, растворимый в воде, органических растворителях и водно-органических смесях.⁹ Взаимодействие лаппаконитина (1) с Оксоном под действием микроволнового облучения проводили как без растворителя, так и в растворителе (схема 1, табл. 1).

Окисление лаппаконитина (1) без растворителя при микроволновом воздействии проводилось на подложке SiO₂ и при низких значениях мощности не протекало (табл. 1, опыт 1), а при повышении мощности сопровождалось сильным осмолением, вследствие чего препаративный выход целевого продукта был низким (опыты 2, 3). В водно-органической среде реакция протекала гладко без осмоления с хорошим выходом (опыты 4, 5). Продукты реакции идентифицированы сравнением их физико-химических характеристик и спектральных данных с приведенными в литературе.^{6,7}

Таким образом, преимуществом предложенного метода, по сравнению с описанными ранее, является его экологическая чистота – вместо хлорсодержащих растворителя и реагента используются нетоксичные Оксон и смесь MeCN–H₂O. Реакция проста в исполнении и приводит к высокому выходу за короткое время.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборах Bruker AV-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃ при 25 °С с резонансной стабилизацией по сигналу дейтерия растворителя (7.24 м. д. для ядер ¹H и 77.0 м. д. для

ядер ¹³C). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ¹³C определена по стандартным методикам в режиме J-модуляции (JMOD). Температуры плавления определены на аппарате Kofler. Угол оптического вращения измерен с помощью поляриметра Carl Zeiss Polamat A в CHCl₃ (λ 578 нм). Для аналитической и препаративной ТСХ использованы пластинки Merck Silicagel 60 F₂₅₄, элюэнт CHCl₃–MeOH–TEA, 4:1:0.03. Реакции проведены на моноמודовом микроволновом реакторе Discover-S-Class (CEM Corp., США) с частотой 2.45 ГГц, регулируемой мощностью микроволновой энергии до 300 Вт, с непрерывным контролем температуры образца, избыточного давления в микроволновой ампуле, динамики изменения микроволновой мощности и возможностью перемешивания реакционной смеси.

В работе использованы свежеперегнанные растворители, лаппаконитин (1) ((1α,14α,16β)-20-этил-8,9-дигидрокси-1,14,16-триметоксиаконитан-4-ил)-2-ацетамидобензоат), выделенный из корней *Aconitum septentrionale* Koelle, Оксон (Sigma-Aldrich, 2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄), силикагель (КСК, Сорбполимер, 50–100 мкм), реагенты квалификации "хч".

***N*-Оксид ((1α,14α,16β)-20-этил-8,9-дигидрокси-1,14,16-триметоксиаконитан-4-ил)-2-ацетамидобензоата (2).** Метод I. К 584.7 мг (1 ммоль) лаппаконитина (1) добавляют 400 мг SiO₂, 10 мл CHCl₃ и медленно упаривают при перемешивании при пониженном давлении. Полученную сухую смесь добавляют к 614.0 мг (2 ммоль) Оксона и тщательно перетирают в ступке. В микроволновую реакционную ампулу объемом 10 мл помещают реакционную смесь, реакцию проводят в непрерывном режиме dynamic в две стадии: на первой стадии – 100 °С, 100 Вт, 5 мин, на второй стадии – 150 °С, 200 Вт, 5 мин. По окончании реакции смесь экстрагируют CHCl₃, перколируют через SiO₂, элюируют смесью CHCl₃–MeOH, 1:1, упаривают растворитель, сушат в вакууме и получают 395.0 мг остатка, который разделяют препаративной ТСХ. Выход 71.1 мг (12%).

Метод II. В микроволновую реакционную ампулу объемом 35 мл с якорьком для магнитной мешалки помещают 9.3 мл 0.4 мМ водного раствора трилона Б, добавляют раствор 146.1 мг (0.25 ммоль) лаппаконитина (1) в 14.5 мл MeCN и смесь 362.7 мг (1.18 ммоль) Оксона, 294.0 мг (3.50 ммоль) NaHCO₃. Реакцию

проводят при 40 °С, 200 Вт в течение 5 мин. Реакционную смесь экстрагируют EtOAc, сушат над Na₂SO₄, растворитель удаляют. Выход 130.6 мг (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–161 °С (т. пл. 161–162 °С⁷), [α]_D²¹ +24.0 (с 0.20). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.45 (3H, т, J = 6.8, NCH₂CN₃); 2.11 (3H, с, COCH₃); 3.20 (3H, с, 1-OCH₃); 3.24 (3H, с, 16-OCH₃); 3.32 (3H, с, 14-OCH₃); 3.60 (1H, д, J = 14.0, 19-CH_A); 4.27, (1H, д, J = 14.0, 19-CH_B); 6.93 (1H, д, д, J = 8.0, J = 7.5, H-5'); 7.42 (1H, д, д, J = 8.4, J = 7.5, H-4'); 7.79 (1H, д, J = 8.0, H-6'); 8.57 (1H, д, J = 8.4, H-3'); 10.81 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 7.7 (к, C-21); 22.2 (т, C-6); 22.9 (т, C-2); 25.2 (к, COCH₃); 26.9 (т, C-12); 30.9 (т, C-3); 35.3 (д, C-13); 43.3 (т, C-15); 46.9 (д, C-5); 50.7 (д, C-10); 51.3 (с, C-11); 52.3 (д, C-7); 55.8 (к, 16-OCH₃); 56.9 (к, 1-OCH₃); 57.6 (к, 14-OCH₃); 66.5 (т, C-20); 74.3 (с, C-8); 74.4 (т, C-19); 76.5 (д, C-17); 77.7 (с, C-9); 81.8 (д, C-16); 84.8 (с, C-4); 85.6 (д, C-1); 88.8 (д, C-14); 114.6 (с, C-1'); 120.2 (д, C-3'); 122.0 (д, C-5'); 130.5 (д, C-6'); 134.6 (д, C-4'); 141.6 (с, C-2'); 166.9 (с, OCO); 168.8 (с, COCH₃).

Список литературы

- (а) Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*; Торсинг: Харьков, 1998, т. 1, с. 380. (б) Джахангиров, Ф. Н.; Туляганов, Н. Т.; Садриддинов, Ф. С. *Фармакология алкалоидов и их производных*; ФАН: Ташкент, 1972, с. 146.
- Джахангиров, Ф. Н.; Султанходжаев, М. Н.; Ташходжаев, Б.; Салимов, Б. Т. *Химия природ. соединений* **1997**, 254.
- (а) Толстикова, Т. Г.; Воевода, Т. В.; Долгих, М. П. *Эксперим. и клин. фармакол.* **2001**, 64, 7. (б) Попова, Л. Н.; Dolgikh, M. P.; Deys, N. A.; Tolstikova, T. G.; Pankrushina, N. A.; Shults, E. E. *Abstr. Int. Conf. on Natural Products and Physiologically Active Substances*; Novosibirsk, 1998, p. 172.
- Polyakov, N. E.; Simaeva, O. A.; Taraban, M. B.; Leshina, T. V.; Konovalova, T. A.; Kispert, L. D.; Nikitina, I. A.; Pankrushina, N. A.; Tkachev, A. V. *J. Phys. Chem. B* **2010**, 114, 4646.
- Панкрушина, Н. А.; Никитина, И. А.; Анферова, Н. В.; Осадчий, С. А.; Шакиров, М. М.; Шульц, Э. Э.; Толстиков, Г. А. *Изв. АН, Сер. хим.* **2003**, 2354.
- Bai, Y.; Desai, H. K.; Pelletier, S. W. *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 929.
- Осадчий, С. А.; Панкрушина, Н. А.; Шакиров, М. М.; Шульц, Э. Э.; Толстиков, Г. А. *Изв. АН, Сер. хим.* **2000**, 557.
- Bekdemir, Y.; Efil, K. *Org. Chem. Int.* **2014**, 5.
- Yang, D.; Wong, M.-K.; Wang, X.-C.; Tang, Y.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6611.
- Pankrushina, N.; Nikitina, I.; Chernjak, E.; Myz, C.; Shakhshneider, T.; Boldyrev, V. *Mater. Manuf. Processes* **2008**, 23, 561.
- Microwave Heating as a Tool for Sustainable Chemistry*; Leadbeater, N. E., Ed.; CRC Press, Taylor & Francis Group: New York, 2010.
- Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, D.; Strohmeier, G.; Perez, R.; Zbruyev, O. I.; Stiasni, N.; Walla, P.; Gorobets, N.; Yousefi, B.; Mont, N.; Desai, B.; Lengar, A.; Krascensicsova, K.; Garbacia, S.; Khanetsky, B.; Glasnov, T. N.; Kreamsner, J. M.; da Silva, A. G. In *New Methodologies and Techniques for a Sustainable Organic Chemistry*; Mordini, A.; Faigl F., Eds.; Springer: London, 2008.
- Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3329.