

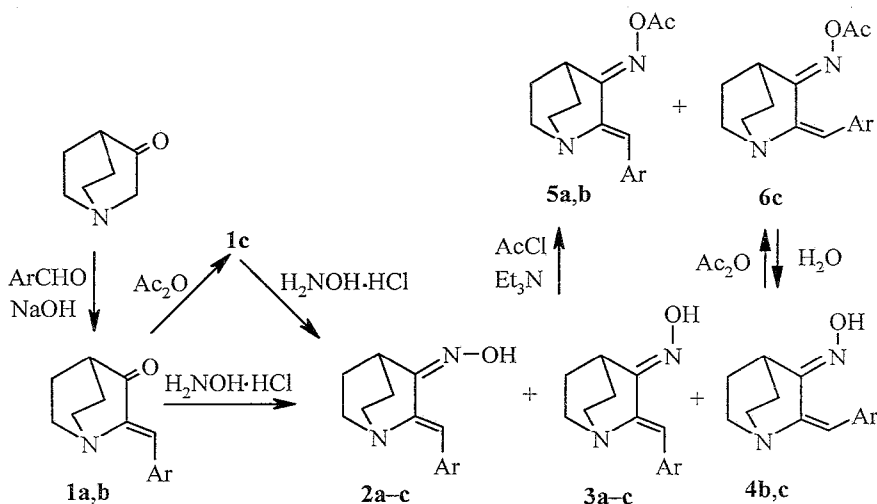
Л. Н. Койков, Н. В. Алексеева^а, К. Ф. Турчин,
Т. Я. Филипенко, В. Г. Граник^а

АЦЕТИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНУКЛИДОНА-3

Разработаны методы синтеза моно- и бисацетилпроизводных оксимов 2-гидроксиарилметиленихинуклидона-3.

Ключевые слова: оксимы хинуклидона, доноры NO, ацетилирование.

Некоторые оксимы 2-арилметилен- и 2-арилметилхинуклидона-3 способны генерировать NO при мягком окислении и активировать растворимую гуанилатциклазу – фермент, катализирующий синтез циклического 5'-гуанозинмонофосфата, ответственного, в конечном итоге, за целый ряд биологических эффектов, в частности за вазодилатацию [1–3]. Цель данной работы – получение O-ацетильных производных оксимов хинуклидона, большая липофильность которых могла бы обеспечить их лучшую биодоступность, а способность гидролизоваться в организме – возможность образования оксимов вблизи вероятной биомишени как новых потенциальных доноров NO. Так как наибольшей активностью *in vitro* в качестве доноров NO обладают оксимы с *орто*-гидрокси-фенильным заместителем, основное внимание уделялось синтезу их производных, ацетилированных по оксимной, фенольной или обеим группам.



1–6 а Ar = Ph, b Ar = 2-HOC₆H₄, c Ar = 2-AcOC₆H₄

Таблица 1

Характеристики полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	R _f *	Выход, %
		С	Н	Н			
1с	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	<u>71.1</u> 70.8	<u>6.4</u> 6.3	<u>4.9</u> 5.2	234–238 (разл.), <i>i</i> -PrOH	0.95	87
2/3с · HCl	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ · HCl · 0.25H ₂ O	<u>58.5</u> 58.7	<u>5.9</u> 6.0	<u>8.6</u> 8.6	165–168 (разл.), <i>i</i> -PrOH	0.8/ 0.6	58
4с · HCl	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ · HCl	–	–	–	206 (разл.), <i>i</i> -PrOH	0.47	5
5а · HCl	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ · HCl	<u>61.6</u> 61.8	<u>6.3</u> 6.3	<u>8.8</u> 8.8	145–147 (разл.), <i>i</i> -PrOH	0.95	60
5б · HCl *	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ · HCl	–	–	–	75–76, <i>i</i> -PrOH	0.88	73
6с · HCl	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ · HCl	<u>59.3</u> 59.3	<u>6.2</u> 5.9	<u>7.6</u> 7.7	164 (разл.), <i>i</i> -PrOH	0.63	72

* CHCl₃–MeOH, 50 : 3.

Реакция оксима **2a** с уксусным ангидридом гладко проходит при комнатной температуре, при этом *Z*-конфигурация фенолметилового фрагмента в **5a** сохраняется, а *анти*-гидроксигруппа превращается в *син*-ацетоксигруппу. В аналогичных условиях оксим **4b** образует диацетильное производное **6с** с сохранением конфигурации как *E*-2-гидроксибензилметилового, так и *син*-ацетоксииминного фрагментов. Из двух ацетоксигрупп в **6с** легче гидролизуются *N*-ацетоксииминная, так как спектр ЯМР ¹H фиксирует наличие **4с** в реакционной массе (табл. 2).

Ацетилирование смеси **2/3b** хлористым ацетилем в присутствии триэтиламина при –20 °С приводит к получению только *N*-ацетоксииминного производного **5b** с высоким выходом. При этом, аналогично реакции **2a**, из смеси *син-анти*-оксимов образуется только *син*-ацетоксим **5b**, что, вероятно, обусловлено большими стерическими требованиями ацетокси- по сравнению с гидроксигруппой. В отсутствие триэтиламина образующийся HCl гидролизует ацетильное производное **5b**. Из реакционной массы получен чистый **3b** с выходом 78%. Таким образом, ацетилирование смеси *син-анти*-оксимов с последующим гидролизом ацетокси- производного может представлять интерес в качестве метода получения чистых *син*-оксимов.

Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H синтезированных соединений, δ , м. д.

Соединение	Растворитель	4H*	5,8-CH ₂	6, 7-CH ₂	9-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	OAc
1c	CDCl ₃ -CD ₃ OD, 1 : 3	2.56	1.95–2.10	2.95, 3.19	7.07 (c)	7.10	7.39	7.26	8.56	2.35 (c)
2c· HCl	DMCO-d ₆ -D ₂ O, 1 : 1	2.93	1.85–2.05	3.30–3.45	8.12 (c)	7.20	7.48	7.30	7.40	2.18 (c)
3c· HCl	DMCO-d ₆ -D ₂ O, 1 : 1	3.71	1.85–2.05	3.30–3.45	7.10 (c)	7.17	7.46	7.32	7.35	2.20 (c)
4c· HCl	CD ₃ OD	3.90	1.90–2.10	3.47, 3.64	7.09 (c)	7.07	7.33	7.17	8.01	2.29 (c)
5a· HCl	DMCO-d ₆ -D ₂ O, 10 : 1	3.70	1.84, 2.03	3.31, 3.45	7.47 (c)		7.40–7.60			2.17 (c)
5b· HCl	DMCO-d ₆	3.66	1.82, 1.99	3.19, 3.42	7.21 (c)	6.90	7.26	6.80	7.35	2.20 (c)
6c· HCl	CD ₃ OD	3.89	2.05–2.25	3.61, 3.78	7.33 (c)	7.19	7.47	7.31	8.17	2.04 (c) 2.36 (c)

* Сигнал 4H – квинтет; остальные сигналы, мультиплетность которых не указана, – мультиплеты.

Таблица 3

Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C синтезированных соединений, δ , м. д.

Соединение	Растворитель	C ₍₂₎	C ₍₃₎	C ₍₄₎	C _{(5), C₍₈₎}	C _{(6), C₍₇₎}	C ₍₉₎	C ₍₁₁₎	C ₍₂₎	C ₍₃₎	C ₍₄₎	C ₍₅₎	C ₍₆₎
4c· HCl* ³	CD ₃ OD	135.5	151.8	24.5	22.3	51.3	120.9	126.3	150.5	123.3* ²	131.8*	126.4* ²	132.0*
5b· HCl* ⁴	DMCO-d ₆	131.6	162.7	25.6	22.0	48.4	122.0	118.7	157.0	117.4* ²	132.0*	118.7* ²	134.0*
6c· HCl* ⁵	CD ₃ OD	133.3	159.4	27.2	21.8	51.1	126.7	125.7	150.3	123.4* ²	132.3*	126.9* ²	132.7*

*¹, *² Возможно обратное отнесение сигналов, помеченных одинаковыми буквами.

*³ MeCOO: 21.1, MeCOO: 170.7.

*⁴ MeCOO: 19.6, MeCOO: 168.1.

*⁵ MeCOO: 19.5 и 21.1, MeCOO: 171.0 и 171.1.

Изомерное ацетоксифенилпроизводное **2/3c** получено реакцией ацетилированного кетона **1c** с $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$. По данным спектра ЯМР ^1H , реакционная масса содержит **2/3c** в соотношении 9:1; нагревание увеличивает содержание **3c**. В полученном кристаллическом образце соотношение **2/3c**·HCl 2 : 1.

Строение ацетилированных кетонов и оксимов доказано на основании их спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (табл. 2, 3). Сопоставление химических сдвигов аналогичных протонов для кетонов **1b** и **1c** показывает, что ацетилирование фенольного гидроксила приводит к заметному слабopольному сдвигу сигналов *мета*-протонов, что справедливо как для *Z*-, так и для *E*-изомеров. В спектрах ЯМР ^{13}C ацетилирование фенольного гидроксила проявляется слабopольным смещением на 6–7 м. д. сигналов $\text{C}_{(x,y)}$ и сильнопольным смещением сигнала $\text{C}_{(o)}$. Ацетилирование оксимного гидроксила приводит к смещению в слабое поле сигналов $\text{C}_{(3)}$ на 7–9 м. д. и сигналов $\text{C}_{(9)}$ на 4–5 м. д.; его влияние на химические сдвиги протонов неоднoзначно.

В связи с легкостью дезацетилирования в щелочной среде окисление ацетилированных оксимов **4c**, **5a,b**, **6c** $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, разработанное для экспресс-тестирования способности соединений генерировать NO [2], не изучалось. В опытах *in vivo* их влияние на артериальное давление не превосходило таковое для оксимов-аналогов [1, 2], что может быть связано с кинетикой их превращения в NO.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР сняты на приборе Varian Unity Plus 400, рабочая частота 400 МГц для ядер ^1H и 100 МГц для ядер ^{13}C , масс-спектры – на приборе Finnigan MAT SSQ 710. Температуру плавления определяли в запаянном капилляре. Для ТСХ использовали Silufol UV-254, проявлением в УФ свете и реактивом Драгендорфа. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1.

Z-2-(2'-Ацетоксифенил)метиленинуклидон-3 (1c). Нагревают 8.7 ммоль *Z*-2-(2'-гидроксифенил)метиленинуклидона-3 **1b** [2] и 20 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида 8 ч при 100 °С (до исчезновения по ТСХ исходного кетона) и отгоняют уксусный ангидрид в вакууме. Остаток подщелачивают раствором K_2CO_3 , экстрагируют хлороформом (3 × 40 мл), экстракты сушат K_2CO_3 , отгоняют хлороформ и кристаллизуют остаток из пропанола-2.

Гидрохлориды анти- и син-оксимов Z-2-(2'-ацетоксифенил)метиленинуклидона-3 (2/3c·HCl). Смесь 1.8 ммоль кетона **1c** и 2 ммоль $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ в 20 мл MeOH оставляют на 2 сут при комнатной температуре. После упаривания прозрачного раствора и кристаллизации остатка из 5 мл пропанола-2 получают **2/3c·HCl** с соотношением 2 : 1.

син-3-N-Ацетоксимино-Z-2-фенилметиленинуклидон-3 (5a). Оставляют на ночь при комнатной температуре 6.5 ммоль оксима **3a** [2] и 20 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида. Отгоняют избыток ангидрида на ротормном испарителе, смесь подщелачивают раствором K_2CO_3 , экстрагируют хлороформом (3 × 30 мл), экстракты сушат K_2CO_3 и отгоняют хлороформ. Остаток растворяют в 15 мл пропанола-2, добавляют 6.5 ммоль раствора HCl в безводном эфире и отделяют выпавший осадок.

син-3-N-Ацетоксимино-Z-2-(2'-гидроксифенил)метиленинуклидон-3 (5b). К раствору 5.7 ммоль смеси оснований **2/3b** и 5.7 ммоль Et_3N в 40 мл безводного CH_2Cl_2 при –20 °С и перемешивании добавляют по каплям раствор 5.7 ммоль AcCl в 2 мл CH_2Cl_2 . Выдерживают 1 ч при –20 °С и оставляют на ночь при комнатной температуре. Добавляют 20 мл воды, доводят до pH 10 раствором NaHCO_3 , экстрагируют (3 × 30 мл) CH_2Cl_2 ,

экстракты сушат K_2CO_3 . Отгоняют растворитель, остаток растворяют в пропаноле-2 и переводят в гидрохлорид добавлением 5.1 ммоль (90% от расчетного) раствора HCl в безводном эфире.

Оксим *E*-2-(2'-гидроксифенил)метиленихинуклидона-3 (4b). Суспензию 10 ммоль 4b·HCl [2] перемешивают 15 мин с 10 мл воды, 15 мл MeOH и 11 ммоль K_2CO_3 и подвергают непрерывной экстракции кипящим хлороформом до исчезновения твердой фазы. После упаривания хлороформа получают 2.5 г 4b с т. пл. 208–210 °С.

Гидрохлорид *син*-3-*N*-ацетоксимино-*E*-2-(2')ацетоксифенилметиленихинуклидона-3 (6с·HCl) и гидрохлорид *син*-оксима *E*-2-(2')ацетоксифенилметиленихинуклидона-3 (4с·HCl). Суспензию 7.2 ммоль 4b в 30 мл уксусного ангидрида перемешивают при комнатной температуре до растворения (4 сут). Разлагают массу насыщенным раствором K_2CO_3 , экстрагируют хлороформом (3 × 60 мл), экстракты сушат K_2CO_3 и отгоняют хлороформ. Остаток кипятят в 15 мл пропанола-2 с 0.1 г активированного угля 30 мин, фильтруют и к охлажденному фильтрату добавляют 6.5 ммоль (90% от расчетного) раствора HCl в безводном эфире. Отделяют осадок 6с·HCl. Из упаренного до 5 мл фильтрата через неделю выпадает 20 мг 4с·HCl. М⁺ 286.

Работы финансировались из гранта 96-04-48325 Российского фонда фундаментальных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. Н. Койков, Н. В. Алексеева, Н. В. Григорьев, В. И. Левина, К. Ф. Турчин, Т. Я. Филипенко, М. Д. Машковский, М. Э. Каминка, В. Б. Никитин, Г. Н. Енгальчева, М. А. Калинкина, И. С. Северина, И. К. Ряпосова, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, № 5, 26 (1997).
2. L. N. Koikov, N. V. Alexeeva, N. B. Grigoryev, V. I. Levina, K. F. Turchin, T. Ya. Filipenko, I. S. Severina, I. K. Ryaposova, V. G. Granik, *Mendeleev Commun.*, No. 3, 94 (1996).
3. В. Г. Граник, С. Ю. Рябова, Н. Б. Григорьев, *Успехи химии*, 66, 792 (1997).

Центр химии лекарственных средств –
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815

Поступило в редакцию 20.05.99

^aГосударственный научный центр
Российской Федерации –
Научно-исследовательский институт
полупродуктов и красителей
(ГНЦ РФ "НИОПИК"), Москва 103787
e-mail: takar-cl@ropnet.ru