

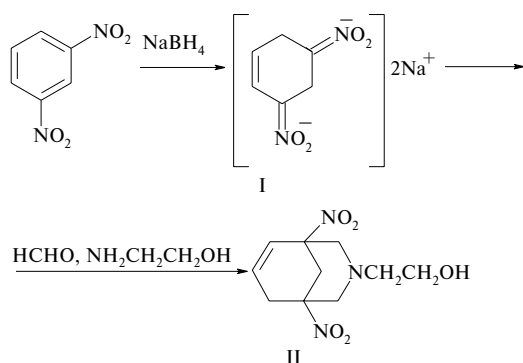
Р. Ю. Хисамутдинова, Н. Н. Ярмухамедов, С. Ф. Габдрахманова,
Л. Т. Карачурина, Т. А. Сапожникова, Н. З. Байбулатова,
Н. Ж. Басченко, Ф. С. Зарудий

СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОХЛОРИДОВ N-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)ЦИТИЗИНА И 3-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-1,5- ДИНИТРО-3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОН-6-ЕНА

Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа

Синтетические аналоги природных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов представляют интерес как потенциальные лекарственные препараты [1–3].

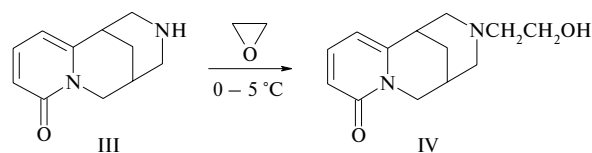
Целью настоящего исследования было изучение антиаритмической активности гидрохлоридов 3-(2-гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена (II) и N-(2-гидроксиэтил)цитизина (IV). В основу синтеза соединения II положена реакция восстановления 1,3-динитробензола боргидридом натрия до динатриевой соли 1,3-динитроциклогексена (I), которую без выделения из реакционной среды вводили в конденсацию по Манниху с формальдегидом и моноэтаноламинном. Выход целевого продукта II составил 70 % [4].



Строение соединения II доказано методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , с использованием экспериментальных методик ^1H - ^1H COSY и CHCORR. В спектре ^{13}C соединения II наличие двойной связи $\text{C}=\text{C}$ подтверждено двумя дублетными сигналами атомов C(7) (125,86 м.д.) и C(6) (130,00 м.д.). Сигналы четвертичных углеродных атомов, связанных с NO_2 группой, наблюдаются при 86,83 м.д. — C(5) и 84,32 м.д. — C(1), а триплетный сигнал аллильного углеродного атома C(8) при 37,68 м.д. Триплетные сигналы метиленовых групп в области 57,80–62,00 м.д. были отнесены на основании спектра CHCORR и из него же были уточнены химические сдвиги (ХС) протонов. Самому слабому сигналу из этих протонов в спектре ЯМР ^1H (δ 3,65 м.д.) соответствуют протоны при H_2C (11), связанные с гидроксильной группой. Из спектра ^1H - ^1H COSY и величин КССВ установлены ХС протонов при H_2C (10) (2,85 м.д.) и по нему установлены ХС углеродного атома C(10) (57,85 м.д.). В спектре ЯМР ^{13}C сигнал 57,87 м.д. соответствует углеродному атому C(2). Соответственно сигнал 61,99 м.д. принадлежит углеродному атому C(4). Протоны при H_2C (2), H_2C (4) и H_2C (9) диастереотопны, константы взаимодействия

геминальных протонов составляют 11 Гц. Экваториальные протоны при H_2C (2) и H_2C (4) находятся в слабом поле относительно аксиальных и наблюдаются в виде дублета с геминальной КССВ и искаженного триплета в связи с дальним взаимодействием с $\text{H}^1(9)$.

N-(2-Гидроксиэтил)цитизин получили взаимодействием цитизина (III) с окисью этилена, выход 96 %.



Гидрохлориды II и IV получили из оснований II и IV путем обработки 5 % водным раствором соляной кислоты.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны для 1 % (ПМР), 10–20 % (^{13}C) растворов в CDCl_3 на спектрофотометре AM Bruker (300,13 МГц — ^1H и 75,47 МГц — ^{13}C). Химические сдвиги протонов относительно ГМДС выражены в шкале δ (м.д.) ИК-спектры сняты на спектрофотометре UR-20 (Carl Zeiss Jena) с призмами NaCl и LiF, образцы готовили в виде жидкой пленки или в виде суспензий в вазелиновом масле. Температуру плавления измеряли на приборе Voetius. Элементный анализ выполнен на приборе C–H–N “Analyzer M-185B”. ГЖХ-анализ выполняли на хроматографе “Сrom-5” (пламенно-ионизационный детектор, колонка из нержавеющей стали 1200 × 5 мм, 5 % SE-30 на Inerton N-AW DMCS (0,125–0,160), газ — носитель — гелий. Чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV254 (ЧСФР) в системе CHCl_3 — MeOH, 2:3, проявляли в парах йода.

3-(2-Гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен (II). К перемешиваемому при 0–10° С раствору 6,00 г (29 ммоль) 1,3-динитробензола в 18 мл ТГФ, 12 мл формамида и 36 мл EtOH прибавляют мелкими порциями за 0,5 ч 4,20 г (111 ммоль) NaBH_4 . Затем реакционную массу разбавляют 100 мл ледяной воды и приливают смесь 32 мл 33 % формалина и 26 мл этаноламина. После этого прибавляют 32 мл ледяной AcOH и экстрагируют продукт хлороформом (3 × 100 мл). Экстракт промывают водой (3 × 40 мл), сушат над Na_2SO_4 и выпаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают последовательно из MeOH и EtOH, получают 5,20 г (70 %) белых кристаллов II, R_f

Антиаритмическая активность 3-(2-гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена и N-(2-гидроксиэтил)цитизина на аконитиновой и хлоридкальциевой моделях аритмии у крыс

Соединение	ЭД ₅₀ , мг/кг	
	Хлоридкальциевая аритмия	Аконитиновая аритмия
IIa	0,22	0,25
IVa	0,14	0,15
Аллапинин	0,29	0,05

0,8 (CHCl₃ — MeOH, 2:3), т.пл. 106–107° С. C₁₀H₁₅N₃O₅. Масс-спектр: *m/z* 257 [M]⁺. ИК-спектр (ν_{\max} , см⁻¹): 3600 (ОН); 1560 (NO₂); 1365 (NO); 1075 (C–O); 730 (CH=CH). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2,21 (т, 1H, OH, J 5,5); 2,65 (д, 1H, H_a(2), ²J 10,6); 2,68–2,80 (м, 6H, H₂C(8), H(9), H_a(4), H₂C(10)); 2,9 (дт, 1H, H'(9), ²J 11,4, ⁴J 2,1); 3,17 (дд, 1H, H_c(2), ²J 10,6, ⁴J_{a2a4} 1,8; 2,1); 3,38 (дд, 1H, H_c(4), ²J 15,6, ⁴J_{a2a4} 1,8; 2,1); 3,65 (м, 2H, H(11)); 6,04 (м, 2H, по 1H, H(6), H(7)). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 35,58 (т, C(9)); 37,68 (т, C(8)); 57,85 (т, C(10)); 57,87 (т, C(2)); 58,23 (т, C(11)); 61,99 (т, C(4)); 84,32 (с, C(1)); 86,83 (с, C(5)); 125,86 (д, C(7)); 130,07 (д, C(6)).

Гидрохлорид 3-(2-гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена (IIa). К раствору 1 г (3,9 ммоль) 3-(2-гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена (II) в 10 мл метанола прибавляют до кислой реакции 5 % водный раствор HCl. Растворители отгоняют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из ацетона, получают 1,05 г (92 %) гидрохлорида 3-(2-гидроксиэтил)-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ена. C₁₀H₁₅N₃O₅ · HCl. ИК-спектр (ν_{\max} , см⁻¹): 3064 (ОН); 1552 (NO₂); 1342 (NO); 1066 (C–O); 760 (CH=CH). ЯМР ¹H (D₂O), δ , м.д.: 3,06–3,37 (м, 4H, H₂C(8), H₂C(9)); 3,51–3,78 (м, 3H, OH, H_a(4), H_a(2)); 3,91–4,01 (м, 2H, H₂C(11)); 4,12 (м, 2H, H₂C(10)); 4,23 (д, 1H, H_c(2)); 4,32 (д, 1H, H_c(4)); 6,24 (д, 1H, HC(6)); 6,36–6,47 (м, 1H, HC(7)). ЯМР ¹³C (D₂O), δ , м.д.: 37,05 (т, C(9)); 37,47 (т, C(8)); 55,57 (т, C(10)); 57,02 (т, C(2)); 59,12 (т, C(11)); 61,98 (т, C(4)); 84,13 (с, C(1)); 84,45 (с, C(5)); 124,62 (д, C(7)); 134,45 (д, C(6)).

N-(2-Гидроксиэтил)цитизин (IV). К раствору 1,0 г (5,3 ммоль) цитизина в 10 мл метанола приливают 0,3 г (8 ммоль) окиси этилена. Реакционную массу выдерживают в течение 3-х суток при температуре 0–5° С. Растворитель отгоняют в вакууме, а остаток перекристаллизовывают из метанола. Получают 1,2 г (96 %) N-(2-гидроксиэтил)цитизина, т.пл. 76° С. C₁₃H₁₈N₂O₂. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1,25 (с, 1H, OH); 1,83 (дд, 2H, H_aC(11,13), J 12,8 Гц); 2,49–2,58 (м, 5H, HC(9), H₂C(8), H₂C(11,13)); 2,91–3,06 (м, 3H, H₂C(14), HC(7)); 3,48 (т, 2H, CH₂OH, J 5,3 Гц); 3,91 (дд, 1H, H₂C(10), J² 15,5, J³ 7,3 Гц); 4,09 (д, 1H, H_aC(10), J 15,5 Гц); 3,50 (т, 2H, CH₂O, J 5,34 Гц); 6,00 (д, 1H, C(5), J 6,75 Гц); 6,0 (д, 1H, HC(5), J 6,7 Гц); 6,44 (д, 1H, HC(3), J 9,0 Гц); 7,25–7,34 (м, 1H, HC(4)).

ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 25,40 (т, C(8)); 27,56 (д, C(9)); 34,93 (д, C(7)); 43,63 (т, C(10)); 57,67 (т, C(15)); 58,76 (т, C(11)); 59,76 (т, C(14)); 59,94 (т, C(13)); 104,57 (д, C(5)); 116,07 (д, C(3)); 138,57 (д, C(4)); 150,87 (с, C(6)); 163,12 (с, C(2)).

Гидрохлорид N-(2-гидроксиэтил)цитизина (IVa).

К раствору 1,0 г (4,3 ммоль) N-(2-гидроксиэтил)цитизина (IV) в 10 мл метанола приливают до кислой реакции 5 % водный раствор HCl. Растворители отгоняют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из ацетона, получают 1,1 г (96 %) гидрохлорида N-(2-гидроксиэтил)цитизина. C₁₃H₁₉N₂O₂ · HCl. ИК-спектр (ν_{\max} , см⁻¹): 3600 (ОН); 1644 (C–O); 636 (CH=CH). ЯМР ¹H (D₂O), δ , м.д.: 1,90 (уш.с., 1H, H₂C(8)); 2,41–2,62 (м, 5H, HC(9), H₂C(11), H₂C(13)); 3,02 (т, 2H, H₂C(14), J 13,5); 3,22 (уш.с., 1H, HC(7)); 3,63 (т, 2H, H₂C–O, J 6,0); 3,90–4,05 (м, 2H, H₂C(10)); 6,45–6,57 (м, 2H, HC(3), HC(5)); 7,61 (т, HC(4), J 79). ЯМР ¹³C (D₂O), δ , м.д.: 26,61 (т, C(8)); 29,16 (д, C(9)); 37,07 (д, C(7)); 52,60 (т, C(10)); 60,14 (т, C(15)); 61,38; (т, C(11)); 62,19 (т, C(14)); 62,20 (т, C(13)); 117,44 (д, C(3)); 143,55 (д, C(4)); 154,38 (с, C(6)); 166,98 (с, C(2)).

Методы исследования

Антиаритмическую активность изучали на беспородных наркотизированных крысах массой 160–200 г при нарушениях ритма, вызванных внутривенным введением аконитина в дозе 50 мкг/кг и хлорида кальция — 250 мг/кг (в виде 10 % раствора). Изучаемые вещества и препарат сравнения аллапинин, содержащий в своей структуре 3-азабицикло[3.3.1]нон-ановый фрагмент, вводили в хвостовую вену однократно за 2 мин до введения аритмогенов [5]. Антиаритмическую активность оценивали по величинам ЭД₅₀, которые определяли по методу Литчфилда-Уилкоксона [6].

Результаты

Установлено, что изученные соединения IIa и IVa оказывают антиаритмическое действие (таблица). При этом по активности на хлоридкальциевой модели эти соединения близки к аллапинину, хотя при аконитиновых аритмиях они уступают последнему по силе действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. Л. Иоффе, В. А. Тартаковский, *Успехи химии*, **35**(1), 43–69 (1966).
2. R. Jeyaraman and S. Avila, *Chem. Rev.*, **8**(2), 149–174 (1981).
3. Ф. Ф. Бликке, *Органические реакции*, Т. 1, “ИЛ”, Москва (1948).
4. Н. Н. Ярмухамедов, Н. З. Байбулатова, Т. В. Хакимова и др., *Изв. АН, сер. хим.*, № 2, 255 (2001).
5. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Ремедиум, Москва (2000), сс. 209–217.
6. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз, Ленинград (1963), с. 152.

Поступила 24.12.02