

УДК 547.944/945

НЕОЖИДАННЫЕ ПРОДУКТЫ РЕАКЦИИ НИТРОНА НА ОСНОВЕ ЛАППАКОНИТИНА С *N*-ДИЭТИЛАЛЛИЛАМИНОМ

© 2020 г. Т. М. Габбасов¹, Е. М. Цырлина^{1,*}, академик РАН М. С. Юнусов¹

Поступило 30.07.2020 г.
После доработки 17.09.2020 г.
Принято к публикации 25.10.2020 г.

Реакция [3 + 2] циклоприсоединения нитрона на основе лаппаконитина с *N*-диэтилаллиламином сопровождается образованием двух необычных для такого типа реакции минорных продуктов, содержащих пиррольный цикл, структуры которых установлены на основании данных спектров ¹H и ¹³C ЯМР. Предложен механизм их образования.

Ключевые слова: лаппаконитин, нитрон, диэтилаллиламин, [3 + 2] циклоприсоединение

DOI: 10.31857/S2686953520060072

Антиаритмический препарат Аллапинин на основе алкалоида лаппаконитина используется в медицинской практике как антиаритмик [1]. Трансформации лаппаконитина с целью получения эффективных антиаритмических средств достаточно многочисленны [2], однако работ по модификации гетероциклического кольца лаппаконитина мало.

Реакция [3 + 2] циклоприсоединения широко применяется в органическом синтезе. Использование в этой реакции нитронов с различными диенофилами приводит обычно к изоксазолидиновым производным [3]. Мы использовали для трансформации нитрон **1**, легко получаемый из лаппаконитина [4]. Ранее нами реакцией [3 + 2] циклоприсоединения нитрона **1** с аллиловым спиртом и аллиламинами в термических условиях получена серия гибридных структур [5, 6], содержащих изоксазолидиновое кольцо, аннелированные по связи N(20)–C(19), однако минорные продукты выделены и идентифицированы не были.

При взаимодействии нитрона **1** с аллилдиэтиламинон рядом с соединением **2** (выход 79%), отмечено образование еще двух минорных продуктов – соединений **3** (3%) и **4** (4%) (схема 1), выделенных методом колоночной хроматографии (КХ) на SiO₂ (бензол : 0.5 об. % метанола). Согласно данным масс-спектрометрии высокого разрешения найдено для соединения **3** *m/z*

615.2650 [M + Na]⁺, C₃₃H₄₀N₂O₈, для соединения **4** *m/z* 486.3088 [M]⁺, C₂₈H₄₂N₂O₅, согласно масс-спектру АРСІ найдено для соединения **3** *m/z* 591[M – H][–], для соединения **4** АРСІ *m/z* 485[M – H][–]. Структуры соединений **3** и **4** установлены методами ЯМР-спектроскопии с применением двумерных корреляционных методик COSY, HSQC, HMBC, NOESY. По данным ¹H, ¹³C ЯМР в соединении **3** присутствуют сигналы 6 углеродных атомов и 4 протонов ароматического кольца *N*-ацетилантраилового фрагмента (δ_C, м. д.: с, 115.8; д, 120.2; д, 122.4; д, 131.4; д, 134.5; с, 141.7; δ_H, м. д.: д, 8.68; т, 7.03; т, 7.50; д, 8.04). Кроме этого, в спектрах имеются также слабopольные сигналы еще 4 атомов углерода и соответствующих 3 протонов (δ_C, м. д.: д, 105.4; д, 108.4; д, 118.1; с, 130.8; δ_H, м. д.: уш. с, 6.25; т, 6.1; т, 6.19; уш. с, 6.59), обусловленных наличием пиррольного кольца. Сигналы диэтиламиногруппы на спектрах отсутствуют.

В соединении **4**, согласно данным ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопии, присутствует *N*-диэтильная группа (δ_C, м. д.: кв, 13.7; т, 49.1; δ_H, м. д.: т, 1.05; кв, 2.89); также, как и для соединения **3**, в спектрах ¹H, ¹³C ЯМР присутствуют сигналы ароматических углеродов и соответствующих протонов (δ_C, м. д.: д, 97.4; д, 101.9; с, 126.9; с, 138.5; δ_H, м. д.: с, 5.68; с, 5.67) пиррольного фрагмента, но отсутствуют сигналы фрагмента *N*-ацетилантраиловой кислоты. В спектрах ¹³C ЯМР соединений **3** и **4** имеются также все сигналы, соответствующие атомам основного скелета дитерпеновой части молекул.

¹ Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

*E-mail: tsirlina@anrb.ru

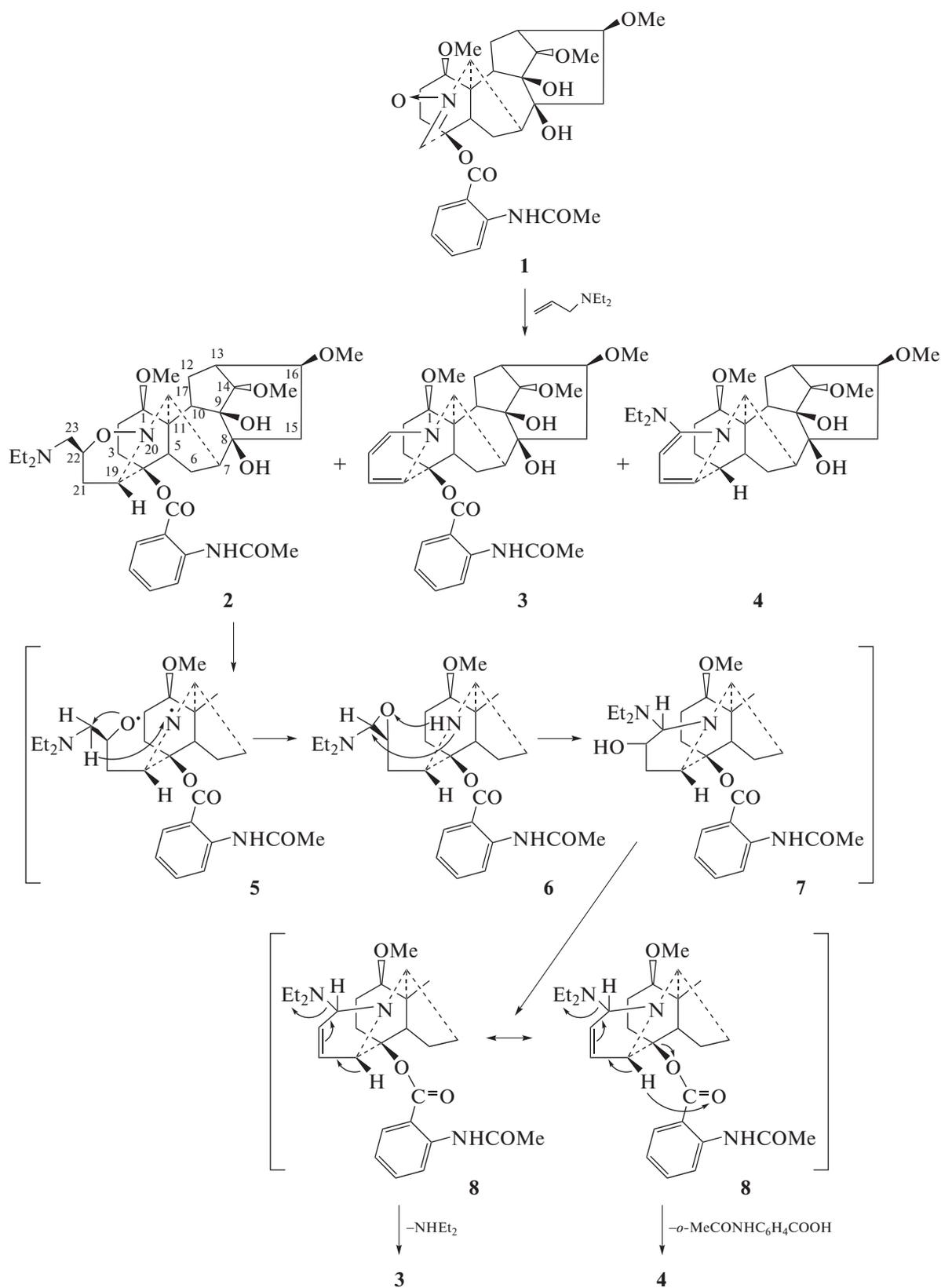


Схема 1

Возможный путь образования соединений **3** и **4** представлен на схеме 1.

Ключевым интермедиатом при образовании соединений **3** и **4** является дигидропиррольный продукт **8**. Последний образуется в результате разрыва O–N связи в продукте **2**, образования интермедиата **5** и миграции водорода с образованием оксиранового производного **6**. Последующее внутримолекулярное взаимодействие гетероциклической NH-группы и оксиранового цикла (соединение **7**) и элиминирование молекулы воды приводит к формированию интермедиата **8**. Реакции по типу ретродиенового распада, как показано на схеме 1, могут привести к образованию продуктов **3** и **4**.

Термические превращения высокофункционально замещенных изоксазолидинов, протекающие через интермедиаты, образующиеся в результате разрыва N–O связи, описаны в обзоре [7].

В результате проведенного исследования установлено, что реакция [3+2] циклоприсоединения нитрона на основе лаппаконитина с *N*-диэтиллаллиламином с образованием гибридной структуры лаппаконитин-изоксазолидин сопровождается формированием двух необычных для реакции такого типа минорных продуктов, содержащих пиррольный цикл.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП “Химия” УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП “Агидель” УФИЦ РАН.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена по теме государственного задания № АААА-А20-120012090026-9.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соколов С.Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца // Вестник аритмологии. 2011. № 64. С. 60–70.
2. Wang F.-P., Chen Q.-H., Liu X.-Y. Diterpenoid alkaloids // Nat. Prod. Rep., 2010. V. 27. P. 529–570. <https://doi.org/10.1039/b916679c>
3. Murahashi S.-I., Imada Y. Synthesis and transformations of nitrones for organic synthesis // Chem. Rev. 2019. V. 119. № 7. P. 4684–4716. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00476>
4. Gabbasov T.M., Tsyrlina E.M., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Oxidation of diterpene alkaloids by the urea–H₂O₂ complex // Chem. Nat. Compd. 2016. V. 52. № 2. P. 280–284. <https://doi.org/10.1007/s10600-016-1614-7>
5. Tsyrlina E.M., Gabbasov T.M., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Isoxazolidine derivatives of lappaconitine and talatisamine // Chem. Nat. Compd. 2018. V. 54. № 3. P. 515–519. <https://doi.org/10.1007/s10600-018-2393-0>
6. Gabbasov T.M., Tsyrlina E.M., Spirikhin L.V., Yunusov M.S. Reaction of lappaconitine nitron with allyl amines // Chem. Nat. Compd. 2018. V. 54. № 6. P. 1205–1207. <https://doi.org/10.1007/s10600-018-2598-2>
7. Berthet M., Cheviet T., Dujardin G., Parrot I., Martinez J. Isoxazolidine: a privileged scaffold for organic and medicinal chemistry // Chem. Rev. 2016. V. 116. P. 15235–15283. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00543>

UNEXPECTED PRODUCTS OF THE REACTION OF LAPPACONITINE-BASED NITRONE WITH *N*-DIETHYLALLYLAMINE

T. M. Gabbasov^a, E. M. Tsyrlina^{a,*}, and Academician of the RAS M. S. Yunusov^a

^a Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

*E-mail: tsyrlina@anrb.ru

The reaction [3 + 2] cycloaddition of a lappaconitine-based nitron with *N*-diethylallylamine is accompanied by the formation of two minor products, unusual for the reaction of this type, containing the pyrrole cycle. The structures of the products were established on the basis of the data of ¹H, ¹³C NMR spectra. The mechanism of their formation is proposed.

Keywords: lappaconitine, nitron, diethylallylamine, [3 + 2] cycloaddition