

# СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИННАМОИЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ ЦИТИЗИНА И АНАБАЗИНА

© 2019 г. О. А. Нуркенов<sup>a, \*</sup>, Ж. С. Нурмаганбетов<sup>a, b</sup>, Т. М. Сейлханов<sup>c</sup>, С. Д. Фазылов<sup>a</sup>, Ж. Б. Сатпаева<sup>a</sup>, К. М. Турдыбеков<sup>d</sup>, С. А. Талипов<sup>e</sup>, Р. Б. Сейдахметова<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Институт органического синтеза и углекислотной химии Республики Казахстан,  
ул. Алиханова 1, Караганда, 100008 Казахстан

\*e-mail: nurkenov\_oral@mail.ru

<sup>b</sup> Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

<sup>c</sup> Кокшетауский государственный университет имени Ш. Уалиханова, Кокшетау, Казахстан

<sup>d</sup> Карагандинский государственный университет имени Е. А. Букетова,  
Караганда, Казахстан

<sup>e</sup> Институт биоорганической химии имени А. С. Садыкова Академии наук Республики Узбекистан,  
Ташкент, Узбекистан

<sup>f</sup> Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Караганда, Казахстан

Поступило в Редакцию 5 апреля 2019 г.

После доработки 5 апреля 2019 г.

Принято к печати 12 апреля 2019 г.

Исследованы реакции алкалоидов цитизина и анабазина с хлорангидридом коричной кислоты и проведен гидразинолиз образующихся *N*-циннамоилцитизина и *N*-циннамоиланабазина. Взаимодействием циннамоилизотиоцианата с алкалоидами осуществлен синтез тиомочевинных производных. Изучена антимикробная и цитотоксическая активность циннамоилсодержащих производных указанных алкалоидов.

**Ключевые слова:** цитизин, анабазин, *N*-циннамоилцитизин, *N*-циннамоиланабазин, циннамоилхлорид

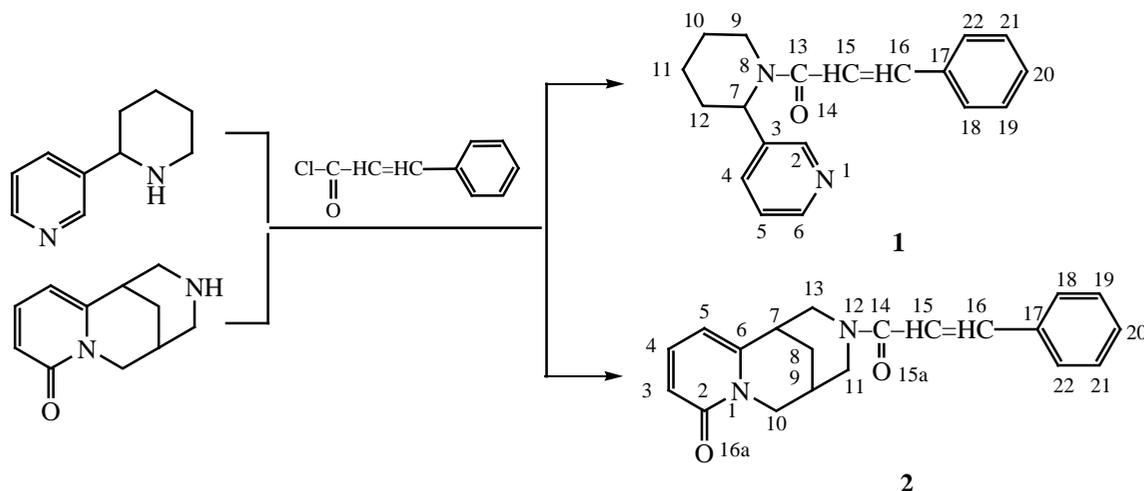
**DOI:** 10.1134/S0044460X19100093

Интерес к исследованиям химических превращений алкалоидов цитизина и анабазина обусловлен широким спектром биологической активности их производных. К настоящему времени синтезировано большое количество производных алкалоидов цитизина и анабазина с различными группами у атома азота [1–3], в том числе с акрилоильными группами [4]. В работе [5] показано, что при замещении атома водорода у атома азота на ацильные группы происходит снижение токсичности и проявление интересных биологических свойств. Многие циннамоильные производные рекомендованы к применению в качестве перспективных лекарственных средств для лечения и(или) предотвращения артериального и(или) венозного тромбоза, острых коронарных синдромов, рестеноза,

стабильной стенокардии, нарушений сердечного ритма, инфаркта миокарда, гипертензии, сердечной недостаточности, инсульта [6, 7]. В литературе имеются данные о взаимодействии цитизина с хлорангидридом коричной кислоты в толуоле, при этом конечный продукт был получен с низким выходом (45%) [8]. Сведения о получении аналогичного производного анабазина отсутствуют.

С целью расширения круга реакций *N*-ацилирования цитизина и анабазина нами исследованы реакции алкалоидов с циннамоилхлоридом и дальнейшие превращения образующихся *N*-циннамоилцитизина и *N*-циннамоиланабазина. Ацилирование алкалоидов проводили в бензоле в присутствии триэтиламина при комнатной темпе-

Схема 1.



ратуре. Взаимодействие протекает гладко и приводит к образованию соответствующих производных анабазина **1** и цитизина **2** с выходами 75 и 95% соответственно (схема 1). Синтезированные соединения **1**, **2** представляют собой белые кристаллические вещества, легко растворимые в органических растворителях.

Строение соединений **1**, **2** подтверждено данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) и HMQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) спектроскопии, а также данными рентгеноструктурного анализа на примере *N*-циннамоиланабазина **1**. В ИК спектрах соединений **1** и **2** полосы поглощения амидного карбонила проявляются в области  $1648$  и  $1643\text{ см}^{-1}$  соответственно. По данным ЯМР $^1\text{H}$ , для *N*-циннамоиланабазина **1** и *N*-циннамоилцитизина **2** можно предположить наличие в растворе нескольких ротамеров по связям  $\text{N}-\text{CO}$  и  $\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ . Так как барьеры этих вращений невелики, они могут приводить как к регистрации в спектрах нескольких конформеров, так и просто к существенному уширению линий спектра. В ряде случаев это не позволило выполнить однозначное отнесение сигналов.

Наиболее подробно был исследован спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **1**, в котором сигналы пиперидинового цикла регистрируются мультиплетами при  $1.30$ – $1.42$  (1H,  $\text{H}^{1ax}$ ),  $1.54$ – $1.57$  (2H,  $\text{H}^{1eq,10ax}$ ),  $2.36$ – $2.46$  (1H,  $\text{H}^{12ax}$ ) и  $3.43$ – $3.46$  м. д. (1H,  $\text{H}^{9ax}$ ) и уширенными синглетами при  $1.79$  (1H,  $\text{H}^{10eq}$ ),  $2.87$  (1H,  $\text{H}^{12eq}$ ),  $4.22$  (1H,  $\text{H}^{9eq}$ ) и  $5.87$  м. д. (1H,  $\text{H}^7$ ). Непредельные алифатические протоны  $\text{H}^{15}$  и  $\text{H}^{16}$  проявляются мультиплетом в области  $7.56$ – $7.69$  м. д.

Ароматические фенильные и пиридиновые протоны резонируют мультиплетами при  $7.30$ – $7.34$  (5H,  $\text{H}^{5,18,19,21,22}$ ),  $7.56$ – $7.69$  (2H,  $\text{H}^{4,20}$ ) и  $8.44$ – $8.47$  м. д. (2H,  $\text{H}^{2,6}$ ).

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **1** сигналы атомов углерода пиперидинового цикла регистрируются при  $19.72$  ( $\text{C}^{11}$ ),  $26.19$  ( $\text{C}^{10}$ ),  $27.61$  ( $\text{C}^{12}$ ),  $48.23$  ( $\text{C}^9$ ) и  $49.84$  м. д. ( $\text{C}^7$ ). Атомы углерода фенильного и пиридинового фрагментов наблюдаются при  $124.13$  ( $\text{C}^5$ ),  $128.58$  ( $\text{C}^3$ ),  $128.80$  ( $\text{C}^{20}$ ),  $129.23$  ( $\text{C}^{19,21}$ ),  $130.05$  ( $\text{C}^{18,22}$ ),  $134.92$  ( $\text{C}^4$ ),  $135.68$  ( $\text{C}^{17}$ ),  $148.28$  ( $\text{C}^6$ ) и  $148.65$  м. д. ( $\text{C}^2$ ). Сигналы с химическими сдвигами при  $118.83$  и  $142.68$  м. д. соответствуют атомам углерода при двойной связи  $\text{C}^{15}$  и  $\text{C}^{16}$  соответственно. В области слабого поля при  $166.27$  м. д. резонируют атомы углерода  $\text{C}^{13}$  карбонильной группы.

Строение соединения **1** было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC, позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции в молекуле представлены на рис. 1. Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены для следующих атомов:  $\text{H}^{11}/\text{C}^{11}$  ( $1.56$ ,  $20.37$ ),  $\text{H}^{10}/\text{C}^{10}$  ( $1.60$ ,  $26.65$ ),  $\text{H}^{12}/\text{C}^{12}$  ( $2.34$ ,  $28.02$ ),  $\text{H}^9/\text{C}^9$  ( $4.24$ ,  $42.78$ ),  $\text{H}^7/\text{C}^7$  ( $5.90$ ,  $50.36$ ),  $\text{H}^5/\text{C}^5$  ( $7.31$ ,  $124.58$ ),  $\text{H}^{18,19,20,21,22}/\text{C}^{18,19,20,21,22}$  ( $7.28$ ,  $129.33$ ),  $\text{H}^{15}/\text{C}^{15}$  ( $7.60$ ,  $119.22$ ),  $\text{H}^4/\text{C}^4$  ( $7.55$ ,  $135.27$ ),  $\text{H}^{16}/\text{C}^{16}$  ( $7.56$ ,  $143.13$ ) и  $\text{H}^{2,6}/\text{C}^{2,6}$  ( $8.45$ ,  $148.86$ ).

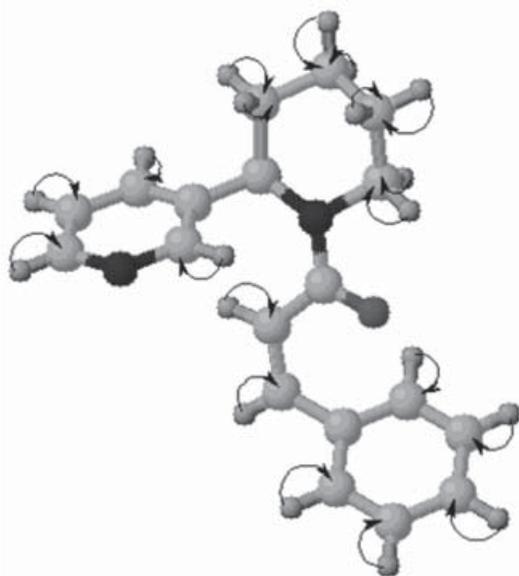


Рис. 1. Корреляции в спектре НМҚС соединения 1.

Для установления пространственного строения *N*-циннамоиланабазина **1** было проведено его рентгеноструктурное исследование. Общий вид молекулы показан на рис. 2. Из полученных данных следует, что длины связей и валентные углы в соединении **1** близки к обычным [11]. Как видно из рис. 2, пиридиновый цикл в соединении **1** принимает аксиальную ориентацию относительно пиперидинового. Из данных рентгеноструктурного анализа, например, гидроиодита анабазина [12] следует, что катион анабазина принимает одно конформационное состояние – пиперидиновый цикл находится в конформации *кресло* с экваториальной ориентацией пиридинового цикла. Это подтверждено и расчетами методом молекулярной механики. При замещении водорода при атоме азота пиперидинового цикла на значительно более объемную метильную группу конформация *N*<sup>7</sup>-метиланабазина не изменяется [13].

При этом конформация пиперидинового цикла в соединении **1** близка к идеальному *креслу* [ $\Delta C_3^9 = 1.1^\circ$  и  $\Delta C_2^{7,8} = 1.1^\circ$  (max)], в соединении **3** из-за наличия более объемного заместителя конформация несколько искажена [ $\Delta C_3^8 = 2.7^\circ$  (max) и  $\Delta C_2^{8,9} = 2.8^\circ$  (max)]. Конфигурация атома *N*<sup>7</sup> в молекуле соединения **3** – пирамидальная (сумма валентных углов равна  $328.2^\circ$ ).

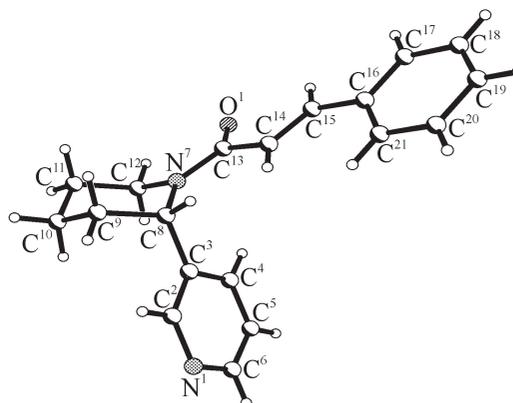
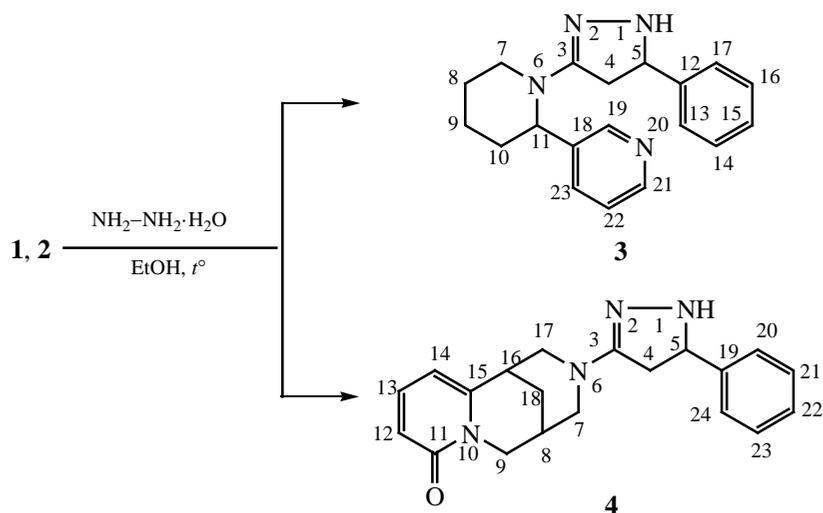


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения 1 в кристалле.

Необычная аксиальная ориентация пиридинового цикла относительно пиперидинового в соединении **1** ранее наблюдалась в структуре анабазино-*N*-этилтиокарбамида и была обусловлена стерической напряженностью между этиламинотиокарбонильной группой и пиридиновым циклом [14]. В структуре соединения **1** также наблюдается достаточно сильное ван-дер-ваальсовое взаимодействие (контакт  $H^{8} \cdots H^{14}$   $1.88 \text{ \AA}$ ), тогда как сумма ван-дер-ваальсовых радиусов составляет  $2.32 \text{ \AA}$  [15]. Тем не менее, разворот вокруг связи *N*<sup>7</sup>–*C*<sup>13</sup> в более выгодную конформацию не происходит. Это является следствием сопряжения *p*-орбиталей двойных связей *C*<sup>13</sup>=*C* и *C*<sup>13</sup>=*O*<sup>1</sup>. Дополнительно наблюдается сопряжение двойной связи *C*<sup>13</sup>=*O*<sup>1</sup> и НЭП атома *N*<sup>7</sup> (мезомерный эффект). В результате последнего изменяется конфигурация атома *N*<sup>7</sup> от пирамидальной до плоскотригональной (сумма валентных углов равна  $359.8^\circ$ ) и конформация пиперидинового цикла становится значительно искаженной [ $\Delta C_3^9 = 3.9^\circ$  (max) и  $\Delta C_2^{8,9} = 4.1^\circ$  (max)]. Необходимо отметить, что вследствие  $\pi$ -сопряжения и мезомерного эффекта в соединении **1** атомы *O*<sup>1</sup>, *C*<sup>13</sup>, *N*<sup>7</sup>, *C*<sup>8</sup>, *C*<sup>12</sup>, *C*<sup>14</sup> и *C*<sup>15</sup> находятся практически в одной плоскости ( $\pm 0.02 \text{ \AA}$ ).

Химические сдвиги циннамоильных фрагментов, связанных с анабазиновой и цитизиновой группировками, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C схожи. Незначительное преобладание мезомерного эффекта цитизинового фрагмента приводит к незначительному смещению в слабopольную область сигналов циннамоильных фрагментов в соединении **2** в сравнении с производным **1**. Так, олефино-

Схема 2.



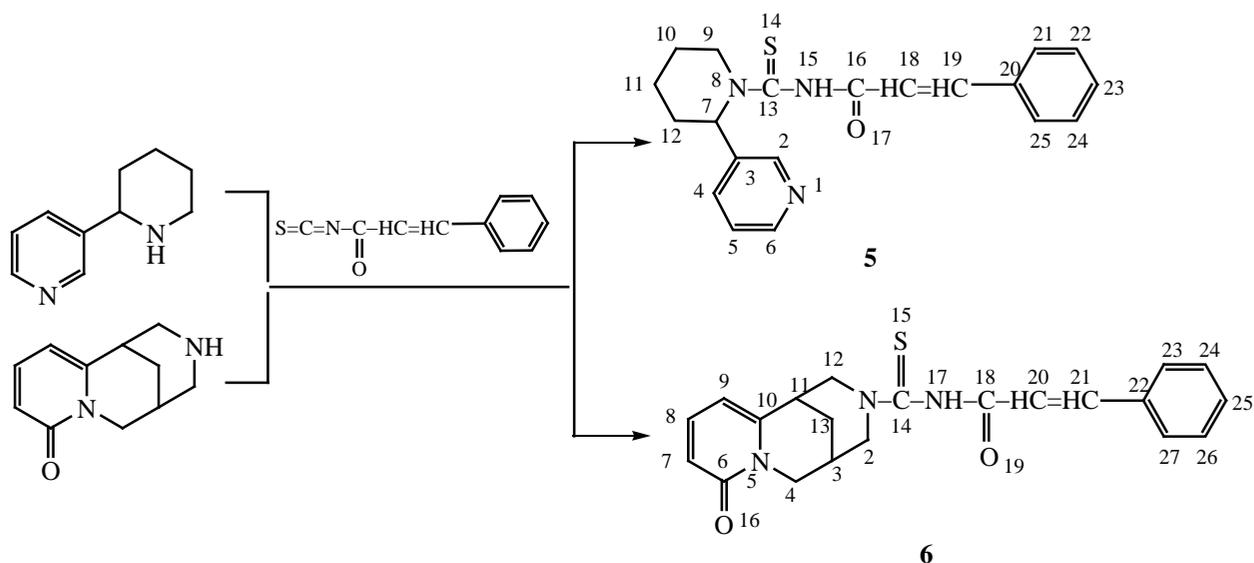
вые протоны циннамоильной группы Н<sup>15</sup> и Н<sup>16</sup> в спектре соединения **2** проявляются при 6.49–6.75 и 7.16–7.64 м. д. соответственно, тогда как аналогичные олефиновые протоны в случае соединения **1** резонируют в одной области при 7.56–7.69 м. д. Такая же ситуация наблюдается для отдельно стоящих карбонильных атомов С<sup>13</sup>: в спектре соединения **1** они проявляются при 166.27 м. д., а в случае соединения **2** – при 165.65 м. д.

Реакция циклоконденсации гидразинов с α,β-ненасыщенными кетонами является важным синтетическим подходом к получению 1,2-азолов.

Некоторые производные пиразолов проявляют свойства анальгетиков и ингибиторов агрегации тромбоцитов [16], обладают сильным антибактериальным [17] и анестезирующим [18] действием.

Продолжая наши исследования по синтезу и изучению биологической активности полученных N-циннамоильных производных **1** и **2**, нами изучено их взаимодействие с гидразингидратом (схема 2). Установлено, что взаимодействие производных **1** и **2** с гидразингидратом в этаноле приводит к образованию соответствующих пиразольных производных **3** и **4**, образующихся, возможно, в

Схема 3.



**Таблица 1.** Антимикробная активность соединений **1–6**<sup>a</sup>

Соединение	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. Albicans</i>
<b>1</b>	18±0.2	14±0.2	20±0.1	20±0.2
<b>2</b>	12 ±0.2	-	16 ±0.1	14±0.1
<b>3</b>	17±0.1	13±0.2	18±0.2	20±0.1
<b>4</b>	14±0.1	-	13±0.2	-
<b>5</b>	-	-	11±0.1	13±0.2
<b>6</b>	-	-	12±0.2	-
Гентамицин	24 ± 0.1	21± 0.1	26± 0.1	-
Нистатин	-	-	-	21 ± 0.2

<sup>a</sup> «-» – зона задержки роста отсутствует. Диаметры зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке оценивали как отсутствие антибактериальной активности, 10–15 мм – слабая активность, 15–20 мм – умеренно выраженная активность, свыше 20 мм – выраженная активность.

результате внутримолекулярной циклоконденсации гидразонов.

С целью расширения возможности функционализации цитизина и анабазина представлялось интересным получить новые ацильные производных взаимодействием с циннамоилизотиоцианатом. Циннамоилизотиоцианат был получен взаимодействием хлорангидрида коричной кислоты с роданистым калием в ацетоне при нагревании. Полученный циннамоилизотиоцианат реагировал с анабазином и цитизином с образованием соответствующих производных **5** и **6** (схема 3).

Соединения **5** и **6** представляют собой белые кристаллические вещества с умеренной растворимостью в органических растворителях. Строение и индивидуальность соединений **5** и **6** подтверждены данными ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и тонкослойной хроматографии. В ИК спектрах синтезированных соединений **5** и **6** имеется полоса поглощения в области 1465 и 1550 см<sup>-1</sup>, характерная для C=S группы. Полосы поглощения амидной группы проявляются в области 1691 и 1689 см<sup>-1</sup>. В ИК спектре соединения **6** присутствует интенсивный сигнал амидной группы (N–C=O) цитизина в области 1648 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **5**, **6** наблюдаются характерные сигналы протонов, всех фрагментов, входящих в структуру.

С целью обнаружения среди новых производных алкалоидов веществ с выраженной биоло-

гической активностью были проведены первичные скрининговые испытания соединений **1–6** на антимикробную и цитотоксическую активность (табл. 1). Цитотоксическая активность соединений изучена в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) в условиях культивирования *in vitro*, антимикробная активность – в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*) штаммов, а также по отношению к дрожжевому грибку *Candida albicans* методом диффузии в агар. Препараты сравнения – гентамицин для бактерий и нистатин для дрожжевого грибка *C. albicans*. Антимикробную активность соединений **1–6** оценивали по диаметру зон задержки роста тест-штаммов. Каждый образец испытывали в трех параллельных опытах [19]. Изучение цитотоксической активности вышеуказанных образцов оценивали в тесте выживаемости личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) в условиях культивирования *in vitro* [20, 21] (табл. 2).

В результате первичного скрининга на антимикробную и цитотоксическую активности установлено, что образцы **1** и **3** проявляют умеренно выраженную антимикробную активность в отношении грамположительного тест-штамма *Staphylococcus aureus*, грамотрицательного штамма *Escherichia coli* и дрожжевого грибка *Candida albicans*. Соединение **2** проявляет умеренно выраженную антибактериальную активность в отноше-

Таблица 2. Цитотоксическая активность соединений 1–6

Соединение	с, мкг/мл	Количество выживших личинок, параллели			ЛД <sub>50</sub> , мкг/мл
		1-я	2-я	3-я	
1	1	9	9	9	62.18
	10	7	6	8	
	100	4	4	5	
2	1	10	8	9	–
	10	9	7	7	
	100	4	5	5	
3	1	9	8	8	59.36
	10	6	6	7	
	100	4	4	5	
4	1	10	8	8	–
	10	6	7	7	
	100	6	4	4	
5	1	10	10	10	–
	10	10	9	9	
	100	8	8	7	
6	1	9	9	9	–
	10	8	7	8	
	100	8	7	8	
ДМСО	1	10	10	10	930.27
	10	10	9	9	
	100	8	8	9	

нии грамтрицательного штамма *Escherichia coli*. Соединения 4–6 показывают слабую антимикробную активность в отношении представленных тест-штаммов. Соединения 1 и 3 проявляют умеренную цитотоксическую активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach).

Таким образом, нами впервые получены новые N-циннамоильные и пиразольные производные анабазина и цитизина, исследованы возможности их дальнейшей химической трансформации в новые потенциально биоактивные вещества.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C снимали на спектрометре JNN-ECA Jeol 400 (399.78 и 100.53 МГц соответственно) с использованием растворителя

ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254 в системах изопропиловый спирт–аммиак–вода (7:2:1), этанол–хлороформ (1:4). Пластинки проявляли парами иода. Продукты реакции выделяли перекристаллизацией или методом колоночной хроматографии на окиси алюминия. Все растворители, использованные в работе, были очищены и абсолютизированы по стандартным методикам [22].

**Рентгеноструктурный анализ.** Параметры ячейки и интенсивности 2745 отражений (2148 независимых,  $R_{\text{int}} = 0.0285$ ) измерены на дифрактометре Xcalibur Ruby (Oxford Diffraction) (CuK $\alpha$ , графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,

$5.60^\circ \leq \theta \leq 76.05^\circ$ ) при 293 К. Кристаллы соединения **1** моноклинные,  $C_{19}H_{20}N_2O$ , параметры элементарной ячейки:  $a = 8.213(1) \text{ \AA}$ ,  $b = 9.895(1) \text{ \AA}$ ,  $c = 10.4238(9) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 106.03(1)^\circ$ ,  $V = 814.3(2) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ , пространственная группа  $P2_1$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.192 \text{ г/см}^3$ ,  $\mu = 0.582 \text{ мм}^{-1}$ . Обработку исходного массива измеренных интенсивностей и учет поглощения проводили по программе CrysAlisPro [23]. Структура расшифрована прямым методом. Позиции неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении полноматричным МНК. Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и их позиции уточняли в изотропном приближении с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами (модель *наездника*). Конфигурацию молекулы коррелировали с известной абсолютной конфигурацией гидрохлорида и гидроиодита анабазина [14]. В расчетах использовано 1229 отражений независимых отражений с  $I \geq 2\sigma(I)$ , число уточняемых параметров 200. Окончательные факторы расхожимости:  $R_1 = 0.0535$ ,  $wR_2 = 0.1051$  [по отражениям с  $I \geq 2\sigma(I)$ ],  $R_1 = 0.1020$ ,  $wR_2 = 0.1347$  (по всем отражениям),  $\text{Goof} = 1.015$ . Пики остаточной плотности:  $\Delta\rho = 0.101$  и  $-0.100 \text{ e/\AA}^3$ . Структура расшифрована и уточнена по программам SHELXS [24] и SHELXL-2018.3 [25]. Данные РСА депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (CCDC 1905735).

**N-Циннамоиланабазин (1).** К раствору 3 г (0.018 моль) анабазина в 150 мл бензола при перемешивании добавляли 1.81 г (0.018 моль) триэтиламина и раствор 3.0 г (0.018 моль) циннамоилхлорида в 50 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре до образования осадка. Осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали на оксиде алюминия (элюент – бензол, бензол–этилацетат, 100:1). Выход 3.9 г (75%), белые кристаллы, т. пл. 96–98°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.30–1.42 м (1H,  $\text{H}^{1ax}$ ), 1.54–1.57 (2H,  $\text{H}^{11eq,10ax}$ ), 1.79 уш. с (1H,  $\text{H}^{10eq}$ ), 2.36–2.46 м (1H,  $\text{H}^{12ax}$ ), 2.87 уш. с (1H,  $\text{H}^{12eq}$ ), 3.43–3.46 м (1H,  $\text{H}^{9ax}$ ), 4.22 уш. с (1H,  $\text{H}^{9eq}$ ), 5.87 уш. с (1H,  $\text{H}^7$ ), 7.30–7.34 м (5H,  $\text{H}^{5,18,19,21,22}$ ), 7.56–7.69 м (4H,  $\text{H}^{4,15,16,20}$ ), 8.4–8.47 м (2H,  $\text{H}^{2,6}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.72 ( $\text{C}^{11}$ ), 26.19 ( $\text{C}^{10}$ ), 27.61 ( $\text{C}^{12}$ ),

48.23 ( $\text{C}^9$ ), 49.84 ( $\text{C}^7$ ), 118.83 ( $\text{C}^{15}$ ), 124.13 ( $\text{C}^5$ ), 128.58 ( $\text{C}^3$ ), 128.80 ( $\text{C}^{20}$ ), 129.23 ( $\text{C}^{19,23}$ ), 130.05 ( $\text{C}^{18,22}$ ), 134.92 ( $\text{C}^4$ ), 135.68 ( $\text{C}^{17}$ ), 142.68 ( $\text{C}^{16}$ ), 148.28 ( $\text{C}^6$ ), 148.65 ( $\text{C}^2$ ), 166.7 ( $\text{C}^{13}$ ).

**N-Циннамоилцитизин (2)** получали аналогично из 1.14 г (0.006 моль) цитизина, 0.6 г (0.006 моль) триэтиламина и 1 г (0.006 моль) циннамоилхлорида. Выход 1.82 г (95%), белый порошок, т. пл. 132–134°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.86–1.97 м (2H,  $\text{H}^{8,8}$ ), 2.44 уш. с (1H,  $\text{H}^9$ ), 2.90–3.40 м (3H,  $\text{H}^{7,11ax,13ax}$ ), 3.63–3.97 м (2H,  $\text{H}^{10ax,10eq}$ ), 4.24–4.65 м (2H,  $\text{H}^{11eq,13eq}$ ), 6.14 д (2H,  $\text{H}^{3,5}$ ,  $^3J = 6.1$ ), 6.49–6.75 м (1H,  $\text{H}^{15}$ ), 7.16–7.64 м (7H,  $\text{H}^{4,15,18-22}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.95 ( $\text{C}^8$ ), 27.86 ( $\text{C}^9$ ), 35.13 ( $\text{C}^7$ ), 49.05 ( $\text{C}^{10}$ ), 51.31 ( $\text{C}^{11}$ ), 53.04 ( $\text{C}^{13}$ ), 105.29 ( $\text{C}^5$ ), 116.40 ( $\text{C}^3$ ), 128.85 ( $\text{C}^{15}$ ), 129.24 ( $\text{C}^{18,19,21,22}$ ), 129.99 ( $\text{C}^{20}$ ), 135.55 ( $\text{C}^4$ ), 139.09 ( $\text{C}^{16}$ ), 141.32 ( $\text{C}^{17}$ ), 150.47 ( $\text{C}^6$ ), 162.66 ( $\text{C}^2$ ), 165.65 ( $\text{C}^{14}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HMQC, м. д.:  $\text{H}^8/\text{C}^8$  1.96/26.60,  $\text{H}^9/\text{C}^9$  2.44/28.48,  $\text{H}^7/\text{C}^7$  3.13/35.65,  $\text{H}^{10ax}/\text{C}^{10ax}$  3.59/49.56,  $\text{H}^{10ax}/\text{C}^{10ax}$  3.98/49.58,  $\text{H}^5/\text{C}^5$  6.14/105.76,  $\text{H}^3/\text{C}^3$  6.12/116.82,  $\text{H}^{18,19,21,22}/\text{C}^{18,19,21,22}$  7.37/129.52).

**3-[1-(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-2-ил]пиридин (3).** К раствору 2.33 г (7.9 ммоль) *N*-циннамоиланабазина **1** в 100 мл этанола добавляли по каплям 1.9 мл (39 ммоль) гидразингидрата. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 25°C и дополнительно еще 7 ч при 70–75°C, затем охлаждали и упаривали. Остаток растворяли в  $\text{CHCl}_3$  (300 мл), промывали водой (3×60 мл) и сушили  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировывали на колонке с окисью алюминия (элюент – бензол, бензол–хлороформ, 100:1). Выход 2.1 г (87%), желто-зеленое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.31–1.52 м (1H,  $\text{H}^{9ax}$ ), 1.53–1.61 м (3H,  $\text{H}^{8ax,10ax,9eq}$ ), 1.70–1.88 м (1H,  $\text{H}^{8eq}$ ), 2.18–2.40 м (1H,  $\text{H}^{10eq}$ ), 2.76–2.84 м (2H,  $\text{H}^{4ax,7ax}$ ), 2.96–2.98 м (1H,  $\text{H}^{7eq}$ ), 3.58–3.65 м (2H,  $\text{H}^{4eq,11}$ ), 4.58 уш. с (1H,  $\text{H}^1$ ), 5.12–5.21 м (1H,  $\text{H}^5$ ), 7.18–7.22 м (3H,  $\text{H}^{14-16}$ ), 7.25–7.37 м (4H,  $\text{H}^{13,17,22,23}$ ), 8.40–8.50 м (2H,  $\text{H}^{19,21}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.43 ( $\text{C}^9$ ), 25.93 ( $\text{C}^8$ ), 26.96 ( $\text{C}^{10}$ ), 42.12 ( $\text{C}^{11}$ ), 42.14 ( $\text{C}^4$ ), 49.01 ( $\text{C}^7$ ), 70.49 ( $\text{C}^5$ ), 126.29 ( $\text{C}^{14-16}$ ), 127.58 ( $\text{C}^{15,21}$ ), 128.61 ( $\text{C}^{13,17,19,23}$ ), 134.60 ( $\text{C}^{13,17,22,23}$ ), 141.20 ( $\text{C}^{18}$ ), 141.22 ( $\text{C}^{12}$ ), 148.61 ( $\text{C}^{19,21}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  COSY, м. д.:  $\text{H}^{4ax}/\text{H}^5$  2.76/5.16 и 5.16/2.75,  $\text{H}^{13,17}/\text{H}^{14,16}$  7.34/7.16 и 7.16/7.34,  $\text{H}^{21,23}/\text{H}^{22}$  8.39/7.34 и

7.34/8.39. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМРС, м. д.:  $\text{H}^{4ax}/\text{C}^4$  2.75/42.19,  $\text{H}^{4eq}/\text{C}^4$  3.64/42.19,  $\text{H}^5/\text{C}^5$  5.20/70.38,  $\text{H}^{8ax}/\text{C}^8$  1.53/25.86,  $\text{H}^{8eq}/\text{C}^8$  1.73/25.86,  $\text{H}^{9ax}/\text{C}^9$  1.37/19.54,  $\text{H}^{9eq}/\text{C}^9$  1.61/19.54,  $\text{H}^{10eq}/\text{C}^{10}$  2.25/26.85,  $\text{H}^{11}/\text{C}^{11}$  3.58/42.12,  $\text{H}^{22}/\text{C}^{22}$  7.34/134.83.

**3-(5-Фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-3-ил)-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1,5-метанопиридо[1,2-a]-[1,5]диазоцин-8(2H)-он (4)** получали аналогично из 0.33 г (1 ммоль) *N*-циннамоилцитизина **2** и 0.50 мл (10 ммоль) гидразингидрата. Выход 0.28 г (85.7%), желтые кристаллы, т. пл. 123–125°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.87–1.99 м (2H,  $\text{H}^{18}$ ), 2.25–3.33 м (6H,  $\text{H}^{4,7,8,16}$ ), 3.58–4.63 м (5H,  $\text{H}^{5,9,17}$ ), 6.11–6.20 м (2H,  $\text{H}^{12,14}$ ), 6.97–7.64 м (7H,  $\text{H}^{1,13,20-24}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.80 ( $\text{C}^{18}$ ), 27.52 ( $\text{C}^8$ ), 33.76 ( $\text{C}^{16}$ ), 34.79 ( $\text{C}^4$ ), 48.75 ( $\text{C}^9$ ), 49.18 ( $\text{C}^7$ ), 51.21 ( $\text{C}^{17}$ ), 52.82 ( $\text{C}^5$ ), 105.27 ( $\text{C}^{14}$ ), 116.31 ( $\text{C}^{12}$ ), 126.32 ( $\text{C}^{22}$ ), 128.51 ( $\text{C}^{21,23}$ ), 129.25 ( $\text{C}^{20,24}$ ), 139.30 ( $\text{C}^{13}$ ), 141.62 ( $\text{C}^{19}$ ), 150.19 ( $\text{C}^{15}$ ), 162.64 ( $\text{C}^3$ ), 170.85 ( $\text{C}^{11}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМРС, м. д.:  $\text{H}^{18}/\text{C}^{18}$  1.88/26.44,  $\text{H}^8/\text{C}^8$  2.44/28.40,  $\text{H}^{16}/\text{C}^{16}$  2.52/34.62,  $\text{H}^7/\text{C}^7$  2.74/48.79,  $\text{H}^4/\text{C}^4$  3.10/34.89,  $\text{H}^5/\text{C}^5$  4.22/53.55,  $\text{H}^{17}/\text{C}^{17}$  4.43/51.92,  $\text{H}^9/\text{C}^9$  4.53/48.45,  $\text{H}^{14}/\text{C}^{14}$  6.15/105.77,  $\text{H}^{12}/\text{C}^{12}$  6.21/117.00,  $\text{H}^{21,23}/\text{C}^{21,23}$  7.09/129.08,  $\text{H}^{22}/\text{C}^{22}$  7.12/126.67,  $\text{H}^{20,24}/\text{C}^{20,24}$  7.32/129.32,  $\text{H}^{13}/\text{C}^{13}$  7.28/139.80.

**3-Фенил-N-(анабазинокарбонотиоил)акриламид (5)**. К раствору 1.62 г (0.01 моль) анабазина в 5 мл ацетона приливали по каплям при интенсивном перемешивании раствор 2.07 г (0.011 моль) циннамоилизотиоцианата в 10 мл ацетона. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 30°C. Завершение реакции контролировали методом ТСХ. Смесь охлаждали, мелкодисперсный осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством диэтилового эфира и перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход 2.82 г (80.4%), белый порошок, т. пл. 150–151°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.99–1.00 м (1H,  $\text{H}^{10ax}$ ), 1.31–1.34 м (1H,  $\text{H}^{11ax}$ ), 1.44–1.65 м (2H,  $\text{H}^{10eq,11eq}$ ), 1.88–2.00 м (1H,  $\text{H}^{12ax}$ ), 2.52–2.55 м (1H,  $\text{H}^{12eq}$ ), 3.00–3.05 м (1H,  $\text{H}^{9ax}$ ), 3.73–3.87 м (1H,  $\text{H}^{9eq}$ ), 6.72 уш. с (1H,  $\text{H}^7$ ), 6.87 д (1H,  $\text{H}^{18}$ ,  $^3J = 16.0$ ), 7.39 уш. с (4H,  $\text{H}^{5,22-24}$ ), 7.58 д (2H,  $\text{H}^{21,25}$ ,  $^3J = 6.4$ ), 7.65 д (1H,  $\text{H}^{19}$ ,  $^3J = 15.6$ ), 7.86 уш. с (1H,  $\text{H}^4$ ), 8.47 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $^3J = 4.1$ ), 8.66 уш. с (1H,  $\text{H}^2$ ), 10.85 уш. с (1H,  $\text{H}^{15}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.99 ( $\text{C}^{11}$ ), 26.02 ( $\text{C}^{10}$ ), 27.49 ( $\text{C}^{12}$ ), 48.27 ( $\text{C}^9$ ), 59.00 ( $\text{C}^7$ ), 120.80 ( $\text{C}^{18}$ ), 124.11 ( $\text{C}^5$ ),

128.49 ( $\text{C}^{21,25}$ ), 129.60 ( $\text{C}^{22,24}$ ), 130.83 ( $\text{C}^{23}$ ), 133.35 ( $\text{C}^{20}$ ), 134.89 ( $\text{C}^4$ ), 134.93 ( $\text{C}^3$ ), 143.27 ( $\text{C}^{19}$ ), 148.52 ( $\text{C}^2$ ), 148.65 ( $\text{C}^6$ ), 162.64 ( $\text{C}^{16}$ ), 181.61 ( $\text{C}^{13}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМРС, м. д.:  $\text{H}^{10ax}/\text{C}^{10}$  1.00/26.67,  $\text{H}^{11ax}/\text{C}^{11}$  1.28/19.67,  $\text{H}^{11eq}/\text{C}^{11}$  1.55/19.70,  $\text{H}^{10eq}/\text{C}^{10}$  1.55/26.80,  $\text{H}^{12ax}/\text{C}^{12}$  1.90/28.20,  $\text{H}^{12eq}/\text{C}^{12}$  2.57/28.11,  $\text{H}^{9ax}/\text{C}^9$  3.03/48.86,  $\text{H}^{9eq}/\text{C}^9$  3.91/48.87,  $\text{H}^7/\text{C}^7$  6.74/59.48,  $\text{H}^{18}/\text{C}^{18}$  6.90/121.09,  $\text{H}^5/\text{C}^5$  7.39/124.50,  $\text{H}^{22-24}/\text{C}^{22-24}$  7.40/130.11,  $\text{H}^{21,25}/\text{C}^{21,25}$  7.58/128.91,  $\text{H}^4/\text{C}^4$  7.87/135.37,  $\text{H}^{19}/\text{C}^{19}$  7.68/143.50,  $\text{H}^6/\text{C}^6$  8.47/148.93,  $\text{H}^2/\text{C}^2$  8.54/148.93.

**N-Цитизино-3-карбонотиоилфенилакриламид (6)** получали аналогично из 1.9 г (0.01 моль) цитизина и 2.07 г (0.011 моль) циннамоилизотиоцианата. Выход 2.32 г (61.3%), белые кристаллы, т. пл. 177–178°C (бензол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.84–1.87 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 2.47 уш. с (1H,  $\text{H}^{13ax}$ ), 2.65 уш. с (1H,  $\text{H}^{13eq}$ ), 3.12 уш. с (1H,  $\text{H}^{11}$ ), 3.28 уш. с (1H,  $\text{H}^{2ax}$ ), 3.36–3.38 м (1H,  $\text{H}^{2eq}$ ), 3.57–3.61 м (1H,  $\text{H}^{12ax}$ ), 3.79–3.88 м (1H,  $\text{H}^{4ax}$ ), 3.98–4.01 м (1H,  $\text{H}^{12eq}$ ), 4.22–4.25 м (1H,  $\text{H}^{4eq}$ ), 6.08–6.10 м (1H,  $\text{H}^9$ ), 6.18–6.20 м (1H,  $\text{H}^7$ ), 6.68–6.79 м (1H,  $\text{H}^{20}$ ), 7.32–7.53 м (7H,  $\text{H}^{8,21,23-26}$ ), 10.53 уш. с (1H,  $\text{H}^{17}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.31 ( $\text{C}^3$ ), 28.90 ( $\text{C}^{13}$ ), 35.47 ( $\text{C}^{11}$ ), 48.41 ( $\text{C}^4$ ), 55.45 ( $\text{C}^2$ ), 58.68 ( $\text{C}^{12}$ ), 105.08 ( $\text{C}^9$ ), 116.95 ( $\text{C}^7$ ), 120.86 ( $\text{C}^{20}$ ), 128.43 ( $\text{C}^{23,27}$ ), 128.85 ( $\text{C}^{24,26}$ ), 129.57 ( $\text{C}^{25}$ ), 130.79 ( $\text{C}^{22}$ ), 139.36 ( $\text{C}^8$ ), 142.85 ( $\text{C}^{21}$ ), 149.42 ( $\text{C}^{10}$ ), 161.97 ( $\text{C}^6$ ), 162.70 ( $\text{C}^{18}$ ), 180.65 ( $\text{C}^{14}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМРС, м. д.:  $\text{H}^3/\text{C}^3$  1.87/25.98,  $\text{H}^{13ax}/\text{C}^{13}$  2.47/29.50,  $\text{H}^{13eq}/\text{C}^{13}$  2.66/29.50,  $\text{H}^{11}/\text{C}^{11}$  3.12/36.12,  $\text{H}^2/\text{C}^2$  3.36/56.72,  $\text{H}^{12ax}/\text{C}^{12}$  3.53/59.30,  $\text{H}^{4ax}/\text{C}^4$  3.84/49.34,  $\text{H}^{12eq}/\text{C}^{12}$  3.98/57.98,  $\text{H}^{4eq}/\text{C}^4$  4.24/49.34,  $\text{H}^9/\text{C}^9$  6.09/105.49,  $\text{H}^7/\text{C}^7$  6.20/117.26,  $\text{H}^{20}/\text{C}^{20}$  6.74/121.45,  $\text{H}^8/\text{C}^8$  7.26/139.76,  $\text{H}^{23-27}/\text{C}^{23-27}$  7.32/129.27,  $\text{H}^{17}/\text{C}^{17}$  7.52/142.80.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (ПЦФ № BR05236438-ОТ-18).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Тлегенов Р.* // Автореф. дис. ... докт. хим. наук. Ташкент, 2008. 54 с.
2. *Примухамедов З.И., Тилляев К.С.* // Узб. хим. ж. 1981. № 1. С. 52.
3. *Примухамедов З.И., Тилляев К.С., Заидова Р.А.* // Узб. хим. ж. 1982. № 3. С. 63.
4. *Сапрыкина В.А., Виноградова В.И., Амбарцумова Р.Ф., Ибрагимов Т.Ф., Шахидоятов Х.М.* // ХПС. 2006. № 4. С. 379; *Saprikina V.A., Vinogradova V.I., Ambartsumova R.F., Ibragimov T.F., Shakhidoyatov Kh.M.* // Chem. Nat. Compd. 2004. N 4. P. 276. doi 10.1007/s10600-006-0182-7
5. *Абдувахобов А.А., Садыков А.А., Далимов Д.Н., Асланов Х.А.* Алкалоиды и их производные как инструмент для изучения холинэргической системы. Ташкент: Фан, 1984. 288 с.
6. Пат. 2440997 (2012). РФ // Б. И. 2012. № 3.
7. *Сапрыкина В.А., Виноградова В.И., Амбарцумова Р.Ф., Ибрагимов Т.Ф., Султанкулова А., Шахидоятов Х.М.* // ХПС. 2004. № 6. С. 479; *Saprikina V.A., Vinogradova V.I., Ambartsumova R.F., Ibragimov T.F., Sultankulova A., Shakhidoyatov Kh.M.* // Chem. Nat. Compd. 2004. N 6. P. 582. doi 10.1007/s10600-005-0042-x
8. *Абдуллаев Н.П., Махмудов У.С., Таиходжаев Б., Генжемуратова Г., Левкович М.Г., Шахидоятов Х.М.* // ХПС. 2009. № 6. С. 702; *Abdullaev N.P., Makhmudov U.S., Tashkhodzhaev B., Genzhemuratova G., Levkovich M.G., Shakhidoyatov Kh.M.* // Chem. Nat. Compd. 2009. N 6. P. 837. doi 10.1007/s10600-010-9495-7
9. *Нуркенов О.А., Кулаков И.В., Фазылов С.Д.* Синтетические трансформации алкалоида цитизина. Караганда: Гласир, 2012. 210 с.
10. *Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А.* Алкалоид анабазин и его производные. Караганда: Гласир, 2010. 224 с.
11. *Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1987. Vol. 2. N. 12. P. 1. doi 10.1039/P298700000S1
12. *Wojciechowska-Nowak M., Boczon W., Rychlewska U., Warzajtis B.* // J. Mol. Struct. 2007. 840. P. 44. doi 10.1016/j.molstruc.2006.11.037
13. *Wojciechowska-Nowak M., Jasiewicz B., Boczon W., Rychlewska U.* // J. Mol. Struct. 2011. 997. P. 15. doi 10.1016/j.molstruc.2011.04.015
14. *Нуркенов О.А., Сатпаева Ж.Б., Фазылов С.Д., Сейлханов Т.М., Турдыбеков К.М., Турдыбеков Д.М., Ахметова С.Б., Махмудова А.С., Газалиев А.М.* // ХПС. 2016. С. 243; *Nurkenov O.A., Satpaeva Zh.B., Fazylov S.D., Seilkhanov T.M., Turdybekov K.M., Turdybekov D.M., Akhmetova S.B., Makhmutova A.S., Gazaliyev A.M.* // Chem. Nat. Compd. 2016. Vol. 52. N. 2. P. 276. doi 10.1007/s10600-016-1613-8
15. *Зефиоров Ю.В., Зоркий П.М.* // ЖСХ. 1974. Т. 15. № 1. С. 118.
16. *Takagi K., Tanaka M., Murakami Y., Morita H., Aotsuka T.* // Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1986. Vol. 21. P. 65.
17. *Ankhiwala M.D., Naik H.B.* // J. Indian Chem. Soc. 1990. Vol. 67. N 3. P. 258. doi 10.1002/chin.199049179
18. *Kaname T., Masaaki T., Hikari M., Kuniyoshi O., Katsuyuki I., Naoki N., Masayuki O.* // Eur. J. Med. Chem. 1987. Vol. 22. P. 239. doi 10.1016/0223-5234(87)90055-9
19. *Навашин С.М., Фомина И.П.* Рациональная антибиотикотерапия. Справочник. М.: Медицина. 1982. 496 с.
20. *Meyer B.N., Ferrigni N.R., Putnam J.E., Jacobsen L.B., Nicholsand D.E., McLaughlin J.L.* // Planta Medica. 1982. Vol. 45. P. 31.
21. *McLaughlin J.L.* // Methods Plant Boichem. 1991. Vol. 6. P. 1.
22. *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика. М.: Мир, 1976. 437 с.
23. CrysAlisPro, Aligent Technologies, Version 1.171.37.34 (release 2014).
24. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/s0108767307043930
25. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

# Synthesis, Structure, and Biological Activity of Cinnamoyl-Containing Cytisine and Anabasine Alkaloids Derivatives

O. A. Nurkenov<sup>a, \*</sup>, Zh. S. Nurmaganbetov<sup>a, b</sup>, T. M. Seilkhanov<sup>c</sup>, S. D. Fazylov<sup>a</sup>,  
Zh. B. Satpayeva<sup>a</sup>, K. M. Turdybekov<sup>d</sup>, S. A. Talipov<sup>e</sup>, and R. B. Seydakhmetova<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan,  
ul. Alikhanova 1, Karaganda, 100008 Kazakhstan

\*e-mail: nurkenov\_oral@mail.ru

<sup>b</sup> Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

<sup>c</sup> Sh. Ualikhanov Kokshetau State University, Kokshetau, Kazakhstan

<sup>d</sup> E. A. Buketov Karaganda State University, Karaganda, Kazakhstan

<sup>e</sup> A. S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

<sup>f</sup> International Research and Production Holding "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan

Received April 5, 2019; revised April 5, 2019; accepted April 12, 2019

The reactions of the cytisine and anabasine alkaloids with cinnamic acid chloride were studied and the hydrazinolysis of the resulting *N*-cinnamoylcytisine and *N*-cinnamoylanabasine was carried out. The reaction of cinnamoyl isothiocyanate with alkaloids afforded the corresponding thiourea derivatives. Antimicrobial and cytotoxic activity of cinnamoyl-containing derivatives of these alkaloids was evaluated.

**Keywords:** cytisine, anabasine, *N*-cinnamoylcytisine, *N*-cinnamoylanabasine, cinnamoyl chloride