

НОВЫЕ СТРУКТУРНЫЕ МОДИФИКАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА КОТАРНИНА – КОТАРНОНА И ДИГИДРОКОТАРНИНА

© 2020 г. В. Г. Карцев^a, А. А. Зубенко^b, Л. Н. Диваева^{c,*}, А. С. Морковник^c,
Т. К. Барышникова^d, В. З. Ширинян^d

^a АО «Интербиоскрин», Черноголовка, 142432 Россия

^b Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт,
Федеральный Ростовский аграрный научный центр, Новочеркасск, 346406 Россия

^c Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета,
пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, 344090 Россия

^d Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, 119991 Россия
*e-mail: divaeva@n@mail.ru

Поступило в Редакцию 22 июля 2019 г.

После доработки 22 июля 2019 г.

Принято к печати 25 июля 2019 г.

Производные алкалоида котарнина котарнон и 1,2-дигидрокотарнин подвергаются электрофильному ациламидометилированию по Айхорну и сульфохлорированию хлорсульфоновой кислотой по положению 9. При этом в реакциях с котарноном и его производными дополнительно происходит О-деметилирование метоксигруппы. Синтезирован ряд соединений с хлорацетамидометильной, ароиламинометильной, аминометильной и сульфамидной группами в положении 9.

Ключевые слова: котарнин, котарнон, дигидрокотарнин, О-деметилирование, амидоалкилирование, сульфохлорирование

DOI: 10.31857/S0044460X20020122

Алкалоид котарнин **1** и его производные обладают немалым потенциалом трансформации в биологически активные структуры, в который свой вклад вносит возможность циклоцепной таутомерии пиперидинового фрагмента молекулы и образование высоко реакционноспособной минорной бифункциональной формы [1].

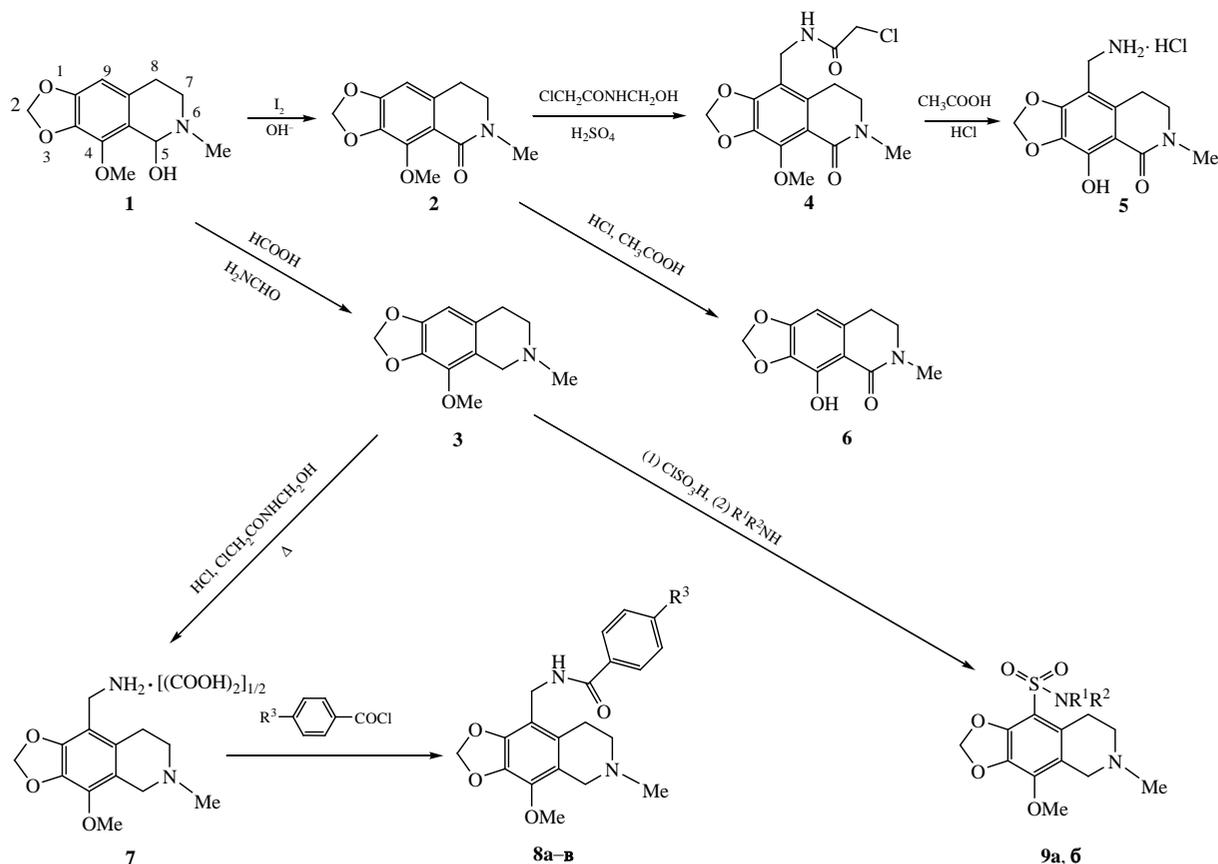
Основным направлением развития химии котарнинов долгое время было исследование реакций котарнина с С- [2–9] и N-нуклеофилами как анионными [10], так и электронейтральными [7, 11–13]. Реакции с электрофильными агентами, за исключением N-метилирования [12, 14] и N-ацилирования [13], не исследовались.

Нуклеофильная атака котарнина чаще всего приводит к образованию продуктов формального присоединения реагента или его остатка по поло-

жению 5 солевой циклической формы [15–17]. В основной среде, способствующей преобладанию псевдоосновной таутомерной формы алкалоида, реакция идет преимущественно по непрямой схеме рециклизации терагидроизохинолиновой системы. Она включает переход в открытую форму субстрата, присоединение к ней нуклеофила по формильной группе и циклизацию продукта присоединения в 1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновую структуру с заместителем в положении 5. Производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина обладают многообразной биологической активностью, включая, например, способность выступать в роли антагонистов эстрогенных рецепторов [18] и противоопухолевых агентов (алкалоид носкапин [19]).

Возможны и более сложные варианты реакции котарнина с нуклеофилами, идущие в режиме его

Схема 1.



$R^3 = H$ (**8a**), 4-NH₂ (**8b**), 3-NH₂ (**8в**); $R^1 = H$, $R^2 = NCH_2COOEt$ (**9a**), $R^1R^2 = N(CH_2CH_2)_2NCOOC(CH_3)_3$ (**9b**).

невырожденной рециклизации. Типичный случай – реакция с СН-кислотами (барбитуровые кислоты), которые в основной среде могут рециклизовать котарнин в структуры 5,6,7,8-тетрагидронафто[2,3-*d*][1,3]диоксола со спиросочлененным [12, 13, 20–23] либо конденсированным [21] фрагментом барбитуровой кислоты. Такая особенность барбитуровых кислот связана с особыми свойствами арилиденовых интермедиатов, образующихся при нуклеофильном присоединении к открытой форме субстрата и способных в определенных условиях подвергаться циклизации.

В последние годы достигнуты успехи в исследовании реакций котарнина и его производных с электрофильными агентами. В частности, продолжено изучение кватернизации котарнина, которой не препятствует полуаминальная структура алкалоида [24, 25]. Четвертичные соли котарнина обладают противоопухолевыми [24] и противовоспалительными свойствами [25]. Котарнин [26],

а также его 5-бромпроизводное [27] способны к легкой основно-катализируемой пиридин-азепиновой рециклизации при действии RCH_2NIg ($R = Ac, Hetaryl$), которая в одних случаях протекает обычным образом, а в других сопровождается 1,2-ацильной перегруппировкой. Аналогичной рециклизации подвергаются и другие конденсированные дигидропиридиниевые соли или их псевдооснования с тем же типом аннелирования [26].

Рециклизация открывает возможность простой и эффективной однореакторной трансформации котарнинов в ацилзамещенные дигидробенз[3]азепины с ацильной группой в азепиновом цикле [1, 27, 28]. Дигидроазепины перспективны как биологически активные структуры [1] и как высокоактивные синтоны для дальнейших трансформаций. Альтернативный вариант перехода от котарниноподобных структур к гидрированным, но нефункционализированным бенз[3]азепинам основан на азиридиновании солевой формы субстрата диа-

зометаном по связи C=N и последующем неселективно протекающем восстановлении азиридиного производного [29].

Дальнейшее развитие химии котарнинов в существенной мере тормозит отсутствие либо несовершенство препаративных методов синтеза многих относительно простых представителей котарнинового ряда, а также недостаток данных о реакционной способности котарниновой системы в базовых органических реакциях.

Нами исследованы синтез и реакционная способность простейших производных котарнина – котарнона **2** и дигидрокотарнина **3** (схема 1).

Для получения котарнона **2** предложена модифицированная методика окисления котарнина **1** с использованием иода в двухфазной среде вода–хлороформ в качестве окислителя. По сравнению с окислением котарнина *N*-бромсукцинимидом [3] увеличивается выход соединения **2** с 83 до 95%. Кроме того, возможна простая и практически количественная регенерация окислителя посредством обработки подкисленного послереакционного водного раствора пероксидом водорода.

Анализируя имеющиеся данные по синтезу дигидрокотарнина **3**, мы смогли предложить усовершенствованный метод восстановления котарнина **1** муравьиной кислотой в кипящем формамиде. По сравнению с лучшим из описанных ранее методов восстановления алкалоида [30], данной способ позволяет повысить выход соединения **3** с 50 до 90% и получить его аналитически чистым, без присущих альтернативному методу низкоплавких примесей.

Нами исследовано поведение соединений **2** и **3** в условиях реакций электрофильного замещения – ацетамидометилирования по Айхорну *N*-гидроксициламидами в конц. H₂SO₄ [31] и сульфохлорирования. Ацилаидометилпроизводные котарнинового ряда могут использоваться для получения соответствующих аминометилпроизводных, так как прямое аминометилирование соединений **2**, **3** по Манниху вряд ли возможно из-за недостаточной реакционной способности бензольного цикла.

В качестве ацилаидометилирующего реагента был выбран *N*-(гидроксицил)хлорацетамид с тем расчетом, чтобы получить продукты замеще-

ния с реакционноспособной хлорметильной группой, пригодной для конъюгации котарниновой или дигидрокотарниновой систем с различными фармакологически привлекательными группировками.

Хлорацетамидометилирование соединения **2** приводит к 9-хлорацетамидометилпроизводному **4** с достаточно удовлетворительным выходом (60%). Гидролитическое расщепление этого соединения при кипячении в смеси соляной и уксусной кислот приводит к его *N*-дезацелированию. Одновременно протекает и ацидолиз метокси-группы (протодеметилирование). Выход образующегося солянокислого 4-гидрокси-9-аминометилпроизводного **5** составил 77%. В этих же условиях достаточно гладко деметилируется и исходный котарнон **2**, превращаясь в 4-гидроксипроизводное **6**, тогда как котарнин в тех же условиях в реакцию не вступает. Причиной таких различий может быть эффект содействия близко расположенной группы C=O, дополнительно связывающей атакующий протон, что понижает энергию переходного состояния деметилирования.

Иное поведение при хлорацетамидометилировании демонстрирует дигидропроизводное **3**. Продукт замещения из-за присутствия в нем двух реакционноспособных групп малостабилен и, по-видимому, склонен к полимеризации посредством межмолекулярной кватернизации. Поэтому выделить его в чистом виде не удалось. Аналогичные проблемы описаны в работе [31], в которой приведена нечеткая температура плавления продукта хлорацетамидометилирования с интервалом в 50°C.

Доказать протекание хлорацетамидометилирования дигидрокотарнина **3** удалось, заменив конц. H₂SO₄ на HCl, при проведении одnoreакторной реакции в режиме совмещения с последующим *N*-дезацелированием. Это позволило с хорошим общим выходом (81%) получить 5-аминометилпроизводное дигидрокотарнина **7**. Данная модификация реакции Айхорна может рассматриваться как своего рода синтетический эквивалент прямого аминометилирования по Манниху с перспективой более широкой применимости. Соединение **7** охарактеризовано превращением в ароиламиды **8a–в** при действии соответствующих ароилхлоридов (схема 1).

На примере дигидрокотарнина **3** была проведена первая в ряду котарнинов реакция сульфохлорирования с использованием в качестве сульфохлорирующего агента хлорсульфоново́й кислоты. В свободном состоянии 5-сульфохлорид малостабилен, поэтому он без выделения при действии аминов был превращен в сульфамиды **9а, б** (схема 1).

Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии.

Таким образом, проведенные исследования позволили усовершенствовать методы синтеза простейших производных котарнина – котарнона и дигидрокотарнина, а также продемонстрировать их способность к некоторым реакциям электрофильного замещения – ацетилометилированию по Айхорну, сульфохлорированию и (для котарнона и его производных) ацидолизу метоксигруппы, благодаря эффекту содействия близкорасположенной группы С=О. Кроме того, что немаловажно для молекулярного дизайна в ряду производных котарнина, получены ранее неизвестные 9-аминометилпроизводные.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Bruker Fourier-300 (300 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$. ИК спектры сняты на приборе Varian Excalibur 3100 FT-IR для суспензий образцов в вазелиновом масле. Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns Melting Point Apparatus. Элементный анализ проведен классическим методом микроанализа. Протекание реакций и индивидуальность полученных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (пластины с Al_2O_3 III степени активности, элюент – CHCl_3 , проявление парами иода во влажной камере).

6-Метил-4-метокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]-диоксо[4,5-g]изохинолин-5-он (2). К смеси 94.9 г (0.4 моль) котарнина **1**, 300 мл хлороформа и 114.3 г (0.45 моль) мелкоизмельченного иода прибавляли 50 мл раствора 88.0 г (2.2 моль) NaOH в 300 мл воды. Полученную смесь интенсивно перемешивали 3 ч при 30–35°C, затем через каждые 2 ч прибавляли по 25 мл раствора NaOH до исчезновения в реакционной смеси исходного котарнина **1** (ТСХ). Избыток иода восстанавливали

сульфитом натрия, отделяли органический слой, промывали водой (3×50 мл), затем 5%-ной серной кислотой (2×100 мл), водой (2×50 мл) и сушили Na_2SO_4 . Отгоняли растворитель в вакууме при 50–60°C. Выход 89.3 г (95%), т. пл. 77–78°C (циклогексан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.78 т (2H, H^8 , $J = 6.3$ Гц), 2.97 с (3H, NCH_3), 3.40–3.42 м (2H, H^7), 3.83 с (3H, OCH_3), 6.04 с (2H, H^2), 6.61 с (1H, H^9). Найдено, %: С 59.95; Н 5.20; N 5.73. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 61.27; Н 5.57; N 5.95.

Гидрохлорид 6-метил-4-метокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолина (3). Смесь 23.72 г (0.1 моль) котарнина **1**, 40 мл формамида и 40 мл 90%-ной муравьиной кислоты кипятили 4 ч. После охлаждения смесь нейтрализовали 25%-ным раствором NaOH до $\text{pH} = 9$, экстрагировали диэтиловым эфиром (3×30 мл). Экстракт сушили Na_2SO_4 , затем отгоняли растворитель в вакууме при 30–40°C. Выход 89%, т. пл. 49–50°C (т. пл. 49–50°C [27]). Гидрохлорид **3** получали действием сухого HCl на раствор основания в эфире, т. пл. гидрохлорида 285–288°C (запаянный капилляр).

N-[(6-Метил-4-метокси-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-9-ил)метил]-2-хлорацетамид (4). К 200 мл конц. H_2SO_4 прибавляли по частям при перемешивании 47.04 г (0.2 моль) соединения **2**. К полученному раствору добавляли по частям, интенсивно перемешивая при 25–30°C, 27.17 г (0.22 моль) *N*-(гидроксиметил)-2-хлорацетамида. Реакционную смесь перемешивали 20 ч при 25–30°C, затем выливали в 1 л ледяной воды и охлаждали до 0°C. Осадок отфильтровывали, промывали водой (4×50 мл) и сушили. Выход 41.35 г (60%), т. пл. 230–232°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240 ср (NH), 1674 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.76 т (2H, H^8 , $J = 6.3$ Гц), 2.98 с (3H, NCH_3), 3.37–3.42 м (2H, H^7), 3.82 с (3H, OCH_3), 4.03 с (2H, CH_2NH), 4.23–4.25 м (2H, CH_2CO), 6.08 с (2H, H^2), 8.43 с (1H, NH). Найдено, %: С 52.50; Н 5.20; Cl 10.56; N 8.05. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 52.87; Н 5.03; Cl 10.40; N 8.22.

Гидрохлорид 9-(аминометил)-4-гидрокси-6-метил-7,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5-она (5). Смесь 34.07 г (0.1 моль) амида **4**, 60 мл ледяной CH_3COOH и 60 мл конц. HCl кипятили 2 ч, затем охлаждали и фильтровали.

Фильтрат выливали в 200 мл воды и нейтрализовали раствором K_2CO_3 . Продукты реакции экстрагировали хлороформом (4×25 мл), экстракт сушили Na_2SO_4 , отгоняли растворитель в вакууме при 20–30°C. Выход 19.13 г (77%). Соединение переводили в гидрохлорид действием конц. HCl в ацетоне, т. пл. 254–256°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3075 сл (ОН), 1668 с (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.99–3.04 м (5H, NCH_3 , H^8), 3.55 т (2H, H^7 , $J = 6.9$ Гц), 3.92 с (2H, CH_2NH_2), 6.11 с (2H, H^2), 8.45 уш. с (3H, $+NH_3$), 13.44 с (1H, ОН). Найдено, %: С 50.12; Н 5.43; Cl 12.09; N 9.44. $C_{12}H_{14}N_2O_4 \cdot HCl$. Вычислено, %: С 50.27; Н 5.27; Cl 12.36; N 9.77.

4-Гидрокси-6-метил-7,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5-он (6). Смесь 2.35 г (10 ммоль) изохинолона **2**, 4 мл ледяной уксусной кислоты и 4 мл конц. HCl кипятили 1.5 ч, затем охлаждали, добавляли 20 мл воды и нейтрализовали раствором NH_4OH до pH = 5–6. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 1.75 г (79%), т. пл. 136–137°C (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3075 сл (ОН), 1668 с (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.85–2.90 м (2H, H^8), 3.00 с (3H, NCH_3), 3.51 т (2H, H^7 , $J = 6.9$ Гц), 6.03 с (2H, H^2), 6.42 с (1H, H^9), 13.05 с (1H, ОН). Найдено, %: С 59.80; Н 5.20; N 6.60. $C_{11}H_{11}NO_4$. Вычислено, %: С 59.73; Н 5.01; N 6.33.

Оксалат (6-метил-4-метокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-9-ил)метиламина (7). К раствору 22.12 г (0.1 моль) дигидрокотарнина **3** в 50 мл конц. HCl прибавляли по частям при перемешивании и охлаждении 14.82 г (0.11 моль) *N*-(гидроксиметил)-2-хлорацетамида. Полученную смесь перемешивали 2 ч при 20–25°C, затем добавляли 100 мл воды и кипятили еще 2 ч. После охлаждения смесь нейтрализовали раствором K_2CO_3 . Продукт реакции экстрагировали $CHCl_3$ (4×20 мл), экстракт сушили Na_2SO_4 , и отгоняли растворитель в вакууме при 30–35°C. Выход 20.35 г (81%). Соединение переводили в оксалат действием раствора щавелевой кислоты в этаноле, т. пл. 217–220°C (EtOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.61 (3H, NCH_3), 2.90–2.94 м (4H, H^8 , H^7), 3.72 с (2H, H^5), 3.91 с (2H, CH_2NH_2), 3.96 с (3H, OCH_3), 4.20 уш. с (6H, $+NH_3$), 6.02 с (2H, H^2). Найдено, %: С 57.29; Н 6.02; N 9.34. $C_{26}H_{36}N_4O_6 \cdot H_2C_2O_4$. Вычислено, %: С 57.14; Н 6.16; N 9.52.

***N*-[(6-Метил-4-метокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-9-ил)ме-**

тил]бензамид (8a). К раствору 2.50 г (10 ммоль) амина **7** в 20 мл $CHCl_3$ прибавляли 10 мл насыщенного раствора K_2CO_3 , затем, интенсивно перемешивая при 5–10°C, добавляли по каплям 1.6 г (11 ммоль) бензоилхлорида. Смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Органический слой отделяли, промывали водой (3×10 мл) и сушили Na_2SO_4 . Растворитель отгоняли в вакууме при 50–60°C. Выход 3.15 г (89%), т. пл. 179–181°C (EtOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.31 (3H, NCH_3), 2.71 т (2H, H^8 , $J = 6.0$ Гц), 3.31–3.70 м (4H, H^5 , H^7), 3.90 с (3H, OCH_3), 4.38 с (2H, CH_2NH), 5.95 с (2H, H^2), 7.40–7.54 м (3H, H^{3-5})¹, 7.83–7.86 м (2H, $H^{2,6}$), 8.53 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 67.60; Н 6.01; N 7.67. $C_{20}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: С 67.78; Н 6.26; N 7.90.

4-Амино-*N*-[(4-метокси-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-9-ил)метил]бензамид (8b). Сначала аналогично из 2.50 г (10 ммоль) амина **7** и 2.15 г (11 ммоль) 4-нитробензоилхлорида получали 4-нитропроизводное бензамида, которое без дополнительной очистки добавляли по частям при интенсивном перемешивании к кипящей смеси 5.6 г мелкоизмельченного железа, 5 мл ледяной CH_3COOH и 100 мл EtOH. Смесь кипятили 2–3 ч (контроль ТСХ), затем фильтровали горячей. Шлам обрабатывали горячим EtOH (3×30 мл), и отгоняли растворитель в вакууме при 70–80°C. Выход 2.95 г (80%), т. пл. 219–221°C (EtOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.31 (3H, NCH_3), 2.46–2.48 м (2H, H^8), 2.69 т (2H, H^7 , $J = 6.0$ Гц), 3.30 с (2H, H^5), 3.89 с (3H, OCH_3), 4.32 с (2H, CH_2NH), 5.55 уш. с (2H, NH_2), 5.94 с (2H, H^2), 6.50–6.53 м (3H, $H^{3,5}$), 7.56–7.60 м (2H, $H^{2,6}$), 7.99 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 65.22; Н 6.01; N 11.00. $C_{20}H_{23}N_3O_4$. Вычислено, %: С 65.03; Н 6.28; N 11.37.

3-Амино-*N*-[(4-метокси-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-9-ил)метил]бензамид (8в) получали аналогично из 2.5 г (10 ммоль) амина **7** и 2.15 г (11 ммоль) 3-нитробензоилхлорида. Нитропроизводное восстанавливали, как описано выше. Выход 2.65 г (72%), т. пл. 196–198°C (EtOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.02–3.05 м (3H, NCH_3), 3.24 т (2H, H^8 , $J = 5.9$ Гц), 3.62 с (2H, H^5), 3.96 с (3H, OCH_3), 4.03 с

¹ Здесь и далее цифрами со штрихом обозначены протоны арильного заместителя.

(2H, H⁷), 4.30–4.49 м (4H, CH₂NH, NH₂), 6.05 с (2H, H²), 7.35–7.39 м (1H, H⁵), 7.49 т (1H, H⁴, *J* = 7.8 Гц), 7.68–7.74 м (2H, H^{2,6}), 8.81 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 65.40; Н 6.65; N 11.25. C₂₀H₂₃N₃O₄. Вычислено, %: С 65.03; Н 6.28; N 11.37.

Этил-2-(6-метил-4-метокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-*g*]изохинолин-9-сульфониламино)ацетат (9а). Смесь 5.15 г (0.02 моль) гидрохлорида 1,2-дигидрокотарнина **3** и 30 мл CHCl₃ охлаждали до –10°C, затем в течение 1 мин при интенсивном перемешивании прибавляли 13.98 г (0.12 моль) хлорсульфоновой кислоты. Полученную смесь выдерживали 20 мин при комнатной температуре, затем 30 мин при 45°C. После охлаждения до 0°C, выливали в смесь 16.08 г (0.42 моль) NaOH и 150 г измельченного льда и перемешивали 10 мин. Отделяли органический слой и приливали его к смеси 15 мл CHCl₃, 2.79 г (0.02 моль) гидрохлорида этилового эфира глицина и 4.05 г (0.04 моль) триэтиламина. Полученную смесь выдерживали 10 ч при комнатной температуре, затем промывали водой (3×15 мл), сушили Na₂SO₄, и отгоняли растворитель в вакууме при 20–30°C. Выход 4.7 г (61%), т. пл. 136–137°C (EtOAc). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.11 т (3H, CH₃CH₂, *J* = 7.1 Гц), 2.32 с (3H, NCH₃), 2.47–2.49 м (2H, H⁸), 3.00 т (2H, H⁵, *J* = 5.9 Гц), 3.30 с (2H, H⁷), 3.73 с (2H, CH₂NH), 3.94–4.01 м (5H, OCH₃, CH₂CH₃), 6.03 с (2H, H²), 8.13 с (1H, NH). Найдено, %: С 49.80; Н 5.30; N 6.90; S 8.02. C₁₆H₂₂N₂O₇S. Вычислено, %: С 49.73; Н 5.74; N 7.25; S 8.30.

трет-Бутил-4-[(6-метил-4-метокси-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-*g*]изохинолин-9-ил)сульфанил]пиперазин-1-илкарбоксилат (9б) получали аналогично из гидрохлорида котарнина **3** и трет-бутил пиперазин-1-илкарбоксилата. Выход 59%, т. пл. 186–188°C (циклогексан). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.39 с (9H, CH₃), 2.31 с (2H, NCH₃), 2.46–2.48 м (2H, H⁸), 2.48 с (2H, H⁵), 2.95–3.30 м (8H, CH₂, пиперазин-1-ил), 3.38 с (2H, H⁷), 4.02 с (3H, OCH₃), 6.07 с (1H, H²). Найдено, %: С 53.40; Н 6.82; N 9.25; S 6.83. C₂₁H₃₁N₃O₇S. Вычислено, %: С 53.72; Н 6.65; N 8.95; S 6.83.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (грант № 4.5821.2017/8.9) в рамках Программы фун-

даментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы (тема № 0710-2019-0044) с использованием оборудования Центра коллективного пользования Южного федерального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kartsev V.G., Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N. // *Tetrahedron Lett.* 2015. Vol. 56. P. 6988. doi 10.1016/j.tetlet.2015.10.103
2. Beke D. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 1963. Vol. 1. P. 167. doi 10.1016/S0065-2725(08)60525-5
3. Choudhury S.K., Rout P., Parida B.B., Florent J-C., Johannes L., Phaomei G., Bertounesque E., Rout L. // *Eur. J. Org. Chem.* 2017. P. 5275. doi 10.1002/ejoc.201700471
4. Khrustalev V.N., Krasnov K.A., Timofeeva T.V. // *J. Mol. Struct.* 2008. Vol. 878. P. 40. doi 10.1016/j.molstruc.2007.07.036
5. Шварцберг М.С., Василевский С.Ф., Костровский М.С., Котляревский И.Л. // ХГС. 1969. С. 1055; Shvartsberg M.S., Vasilevskii S.F., Kostrovskii V.G., Kotlyareskii I.L. // *Chem. Heterocycl. Comp.* 1972. Vol. 5. P. 797. doi 10.1007/BF00475858
6. Ухин Л.Ю., Гольдинг И.Р., Карцев В.Г. // ХПС. 2004. Т. 40. С. 133; Ukhin L.Yu., Gol'ding I.R., Kartsev V.G. // *Chem. Nat. Compd.* 2004. Vol. 40. P. 156. doi 10.1023/B:CONC.0000033934.74690.21
7. Hope E., Robinson R. // *J. Chem. Soc. Trans.* 1911. Vol. 99. P. 2114. doi 10.1039/CT9119902114
8. Масленникова Г.Н., Лазуревский Г.В. // Докл. АН СССР. 1950. Т. 72. С. 305.
9. Масленникова Г.Н., Лазуревский Г.В. // Докл. АН СССР. 1951. Т. 73. С. 1604.
10. Краснов К.А., Карцев В.Г., Василевский С.Ф. // ХПС. 2004. Т. 41. С. 360; Krasnov K.A., Kartsev V.G., Vasilevskii S.F. // *Chem. Nat. Compd.* 2005. Vol. 41. P. 446. doi 10.1007/s10600-005-0174-z
11. Mohrle H., Grimm B. // *Arch. Pharm.* 1986. Vol. 319. P. 835. doi 10.1002/ardp.19863191110
12. Краснов К.А., Карцев В.Г. // ЖОрХ. 2002. Т. 38. С. 478; Krasnov K.A., Kartsev V.G. // *Russ. J. Org. Chem.* 2002. Vol. 38. P. 457. doi 10.1023/A:1016354730304
13. Schneider W., Mueller B. // *Lieb. Ann.* 1958. Vol. 615. P. 34. doi 10.1002/jlac.19586150106
14. Краснов К.А., Карцев В.Г., Хрусталёв В.Н. // ХПС. 2008. Т. 44. С. 38; Krasnov K.A., Kartsev V.G.,

- Khrustalev V.N.* // Chem. Nat. Comp. 2008. Vol. 44. P. 48. doi 10.1007/s10600-008-0013-0
15. *Min C., Sanchawala A., Seidel D.* // Org. Lett. 2014. Vol. 16. P. 2756. doi 10.1021/ol501073f
16. *Bergonzini G., Schindler C.S., Wallentin C.-J., Jacobsen E.N., Stephenson C.R.J.* // Chem. Sci. 2014. Vol. 5. P. 112. doi 10.1039/C3SC52265B
17. *Wang T., Schrempp M., Berndhäuser A., Schiemann O., Menche D.* // Org. Lett. 2015. Vol. 17. P. 3982. doi 10.1021/acs.orglett.5b01845
18. *Burks H.E., Karki R.G., Kirby C.A., Nunez J., Peukert S., Springer C., Sun Y., Thomsen N.M.-F.* Pat. WO 2015/92634 A1 (2015).
19. *Mahmoudian M., Rahimi-Moghaddam P.* // Recent Pat. Anti-Cancer Drug Disc. 2009. Vol. 4. P. 92. doi 10.2174/157489209787002524
20. *Краснов К.А., Карцев В.Г., Юрова М.Н.* // ХПС. 2001. Т. 37. С. 465; *Krasnov K.A., Kartsev V.G., Yurova M.N.* // Chem. Nat. Comp. 2001. Vol. 37. P. 543. doi 10.1023/A:1014821016904
21. *Krasnov K.A., Kartsev V.G., Khrustalev V.N.* // Heterocycles. 2007. Vol. 71. P. 13. doi 10.3987/COM-06-10854
22. *Краснов К.А., Карцев В.Г., Хрусталёв В.Н.* // Изв. АН. Сер. хим. 2002. Т. 51. С. 1418; *Krasnov K.A., Kartsev V.G., Khrustalev V.N.* // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. P. 1540. doi 10.1023/A:1020983527851
23. *Khrustalev V.N., Krasnov K.A., Timofeeva T.V.* // J. Mol. Struct. 2008. Vol. 878. P. 40. doi 10.1016/j.molstruc.2007.07.036
24. *Wang H.-Y., Burns B.L.* Pat. WO 2015/54027 A1 (2015).
25. *Burns B.L., Wang H.-Y., Lin N.-H., Blasko A.* Pat. WO 2010051476 A1 (2009).
26. *Zubenko A.A., Kartsev V.G., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Suponitsky K.Yu.* // Chem. Select. 2016. Vol. 1. P. 2560. doi 10.1002/slct.201600727
27. *Зубенко А.А., Диваева Л.Н., Морковник А.С., Карцев В.Г., Дробин Ю.Д., Сербиновская Н.М., Фетисов Л.Н., Бодряков А.Н., Бодрякова М.А., Лященко Л.А.* // Биоорг. хим. 2017. Т. 43. С. 311; *Zubenko A.A., Divaeva L.N., Morkovnik A.S., Kartsev V.G., Drobin Y.D., Serbinovskaya N.M., Fetisov L.N., Bodryakov A.N., Bodryakova M.A., Lyashenko L.A.* // Russ. J. Bioorg. Chem. 2017. Vol. 43. P. 311. doi 10.1134/S1068162017030189
28. *Zubenko A.A., Kartsev V.G., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Alexeenko D.V., Borodkin G.S., Suponitsky K.Y., Klimenko A.I.* // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. P. 1233. doi 10.1016/j.tetlet.2017.02.036
29. *Bernhard H.O., Snieckus V.* // Tetrahedron. 1971. Vol. 27. P. 2091. doi 10.1016/S0040-4020(01)91607-2
30. *Janssen R.H.A.M., Wijkens P., Krijck C., Biessels H.W.A., Menichinis F., Theuns H.G.* // Phytochem. 1990. Vol. 29. P. 3331. doi 10.1016/0031-9422(90)80210-8
31. *Semonsky M.* // Coll. Czech. Chem. Commun. 1951. Vol. 15. P. 1024. doi 10.1135/cccc19501024

New Structural Modifications of Cotarnine Alkaloid Derivatives Cotarnone and Dihydrocotarnine

V. G. Kartsev^a, A. A. Zubenko^b, L. N. Divaeva^{c,*}, A. S. Morkovnik^c,
T. K. Baryshnikova^d, and V. Z. Shirinian^d

^a InterBioScreen Ltd, Chernogolovka, 142432 Russia

^b North Caucasian Zonal Veterinary Research Institute, Federal Rostov Agrarian Scientific Center,
Novocherkassk, 346406 Russia

^c Institute of Physical and Organic Chemistry of Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

^d N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: divaevaln@mail.ru

Received July 22, 2019; revised July 22, 2019; accepted July 25, 2019

Simplest derivatives of the cotarnine alkaloid, like cotarnone and 1,2-dihydrocotarnine, undergo electrophilic Ahorn acylamidomethylation (with 60–95% yield) and sulfochlorination with chlorosulfonic acid at position 5. At the same time cotarnone and its derivatives undergo additional *O*-protodemethylation. Using these and some other reactions, we synthesized a number of previously unknown derivatives of two substrates with 5-chloroacetamidomethyl, 5-arylaminomethyl, 5-aminomethyl and 5-sulfamide groups.

Keywords: cotarnine, dihydrocotarnine, *O*-demethylation, amidoalkylation, sulfochlorination