

УДК 547.944.7

## Этинилирование лаппаконитина как путь модификации алкалоидов

А. А. СТЕПАНОВ<sup>1</sup>, С. Ф. ВАСИЛЕВСКИЙ<sup>1</sup>, Г. А. ТОЛСТИКОВ<sup>2</sup><sup>1</sup>Институт химической кинетики и горения Сибирского отделения РАН,  
ул. Институтская, 3, Новосибирск 630090 (Россия)E-mail: [vasilev@kinetics.nsc.ru](mailto:vasilev@kinetics.nsc.ru)<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН,  
проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

### Аннотация

С использованием реакции Соногаширы разработаны методы синтеза новой группы ацетиленовых производных лаппаконитина, исходя из 5'-йодлаппаконитина и терминальных ацетиленов в системе Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-CuI-Et<sub>3</sub>N. Терминальный 1,3-бутадиин введен в молекулу лаппаконитина впервые.

**Ключевые слова:** реакция Соногаширы, новые группы ацетиленовых производных лаппаконитина, терминальный 1,3-бутадиин

### ВВЕДЕНИЕ

Благодаря синтетическим трансформациям метаболитов растительного и микробного происхождения, позволившим ввести в практику медицины высокоэффективные лекарственные препараты, это направление органического синтеза стало важнейшим разделом современной медицинской химии [1–3]. Изучая структуры природных метаболитов, нельзя не отметить, что все чаще выявляются соединения, молекулы которых сочетают два или более структурных фрагмента различных типов [4–6]. Это определяет актуальность направления трансформации метаболитов, заключающегося в дизайне и синтезе конъюгатов, содержащих блоки разной природы.

Например, описаны следующие гибриды: стероид–антибиотик [7], стероид–нуклеозид [8], тритерпеноид–пептид, тритерпеноид–фенолокислоты [9].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве объекта исследований выбраны трансформации дитерпенового алкалоида лаппаконитина, который продуцируется широко распространенными в регионах Сибири,

Алтая и Урала растениями рода *Aconitum*. Согласно данным [10], только на территории Южного Урала и Башкортостана без ущерба для экологии можно заготавливать корни *A. septentrionale* Koelle в объеме, достаточном для организации многотоннажного производства лаппаконитина. Как известно [11], на основе гидробромида алкалоида разработан антиаритмический препарат аллапинин. Однако вполне возможно, что этим видом активности не исчерпывается фармакологический потенциал лаппаконитина. Модификация его структуры может выявить новые свойства. Подход к модификации лаппаконитина, основанный на синтезе ацетиленсодержащих производных [11, 12], мы распространили на введение фрагментов пиридинового и 9,10-антрахинонового типов.

В связи с этим нами предпринят синтез новой серии алкинилзамещенных лаппаконитинов кросс-сочетанием 5'-йодлаппаконитина **1** с соответствующими терминальными ацетиленами **2a–e** (схема 1).

Следует подчеркнуть, что осуществление кросс-сочетания в условиях Pd–Cu-катализируемой реакции не было очевидным ввиду полифункциональности исходной молекулы и наличия объемной алициклической группиров-

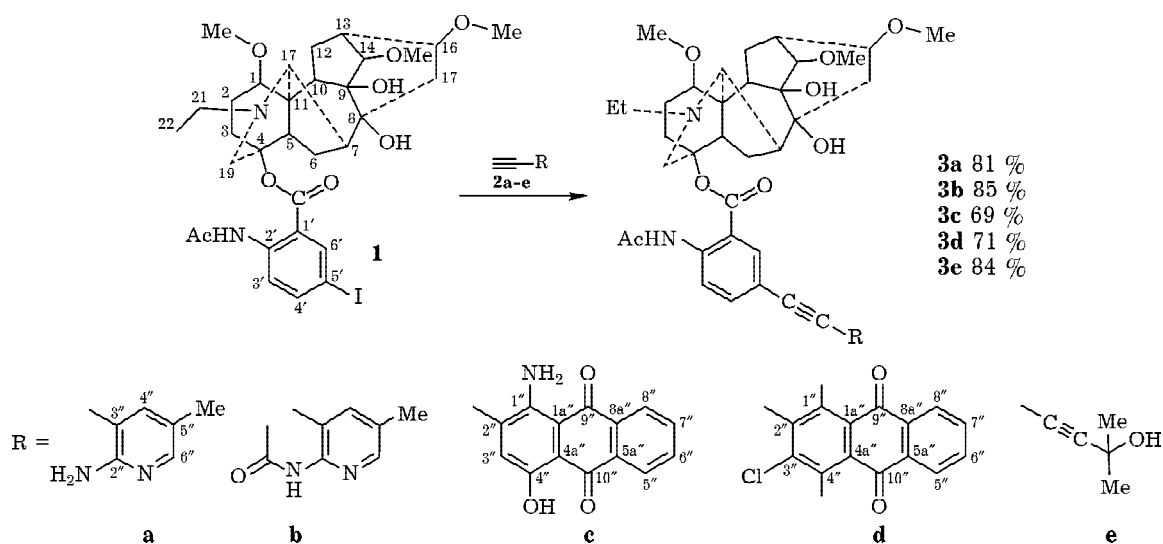


Схема 1.

ки, “нависающей” над ароматическим остатком. Тем не менее, целевые дизамещенные ацетилены **3a–e** были получены в стандартных условиях реакции Соногаширы в системе  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{--CuI--Et}_3\text{N}$  в толуоле [13, 14] с высокими выходами (70–85 %). Структура терминальных ацетиленов **2a–e** слабо влияет на продолжительность реакции, которая составляет 1–2 ч.

Ранее сообщалось, что у природных и синтетических диацетиленовых производных обнаружена высокая антираковая активность [15, 16]. Среди них важное место занимают сопряженные бутадиинилкарбинолы [17]. В связи с этим мы ввели в состав молекулы диацетиленовый фрагмент с выходом соединения **3e**, равным 84 %.

Необходимо отметить, что прямое введение 1,3-бутадиинильной группы в ароматическое ядро по реакции Соногаширы является

нетривиальной задачей ввиду неустойчивости молекул терминальных диацетиленов [18].

Для синтеза терминального 1,3-бутадиена-1-гидрокси-2-метилгекса-3,5-диена **2e** использована усовершенствованная нами ранее методика расщепления диацетиленового спирта [19]. Использование в качестве растворителя высококипящего (нелетучего) *m*-пентафенилового эфира минимизирует осмоление лабильного диацетилена и увеличивает выход целевого 1,3-диена **2e** до 93 %. Прежняя методика (без применения растворителя) позволяла получать продукт с выходом 56 % [20].

Исходные терминальные ацетилены синтезированы из соответствующих бром- и йодаренов **4a–d** кросс-сочетанием с диметилэтинилкарбинолом и последующим разложением образующихся третичных ацетиленовых спиртов **5a,b,d** по обратной реакции Фаворского [21] (схема 2).

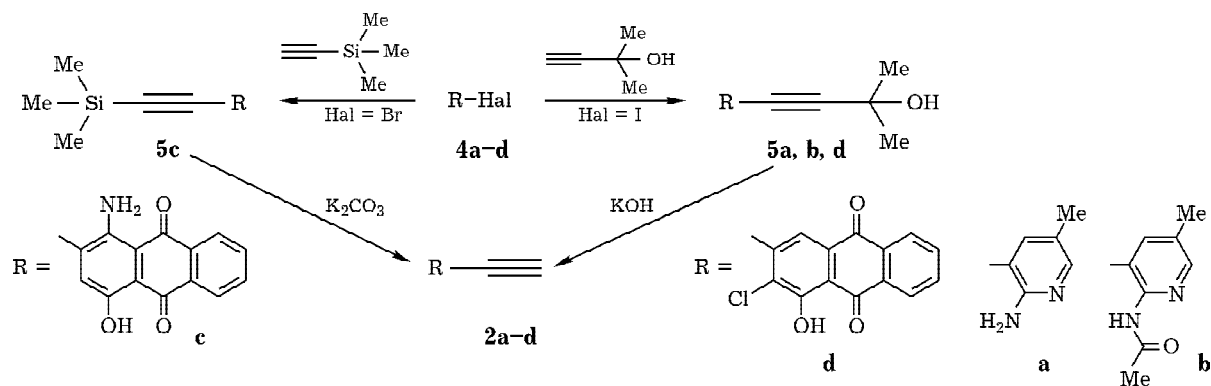


Схема 2.

Однако в случае 1-амино-2-этинил-4-гидроксиантрахинона на последней стадии вместо ожидаемого продукта элиминирования ацетиленового спирта происходило сильное осмоление. Применение триметилсилильного производного **5c** позволило получить целевой терминальный ацетилен **2c** (99 %). Последний ввели в реакцию кросс-сочетания с йодидом **1**.

Строение соединений установлено по данным элементного анализа, ИК-,  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$  ЯМР- и масс-спектров высокого разрешения.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры соединений записаны на спектрометре Bruker Vector 22 в таблетках KBr. ЯМР-спектры сняты на спектрометре Bruker AV 400 (400.13 МГц) в  $\text{CDCl}_3$  или в  $\text{DMSO}-d_6$ . Масс-спектры получены на масс-спектрометре Thermo Scientific DFS (Double Focusing Sector Mass Spectrometer) Thermo Electron Corporation методом прямого ввода (температура ионизации камеры 220–270 °С, напряжение ионизации 70 эВ). При хроматографии использовался силикагель Merck 60 (0.063–0.2 мм) и  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (0.05–0.15 мм, ТУ 6-09-3916–75, Россия) II степени активности по Брокману; ТСХ-контроль осуществлялся на пластинках Silufol 60 F254.

В связи со сложностью отнесения сигналов атомов водорода для полициклического остова молекулы лаппаконитина в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3a–e** указаны только характеристичные сигналы.

**1-Амино-2-(триметилсилил)этинил-4-гидрокси-9,10-антрахинон 5c.** К раствору 2.47 г (7.76 ммоль) 1-амино-2-бром-4-гидрокси-9,10-антрахинона **4c** в 100 мл бензола в токе аргона последовательно добавляют 20 мг  $\text{CuI}$ , 20 мг  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 6 мл  $\text{Et}_3\text{N}$  и 1.7 мл (9.73 ммоль) триметилсилацетилена. Затем смесь нагревают до 42 °С и перемешивают 6 ч. Реакционную массу без охлаждения фильтруют через слой  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (2.5×0.5 см), колонку промывают бензолом. Растворитель удаляют в вакууме. Образовавшийся осадок фильтруют через слой  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (2.5×6 см), слой  $\text{SiO}_2$  (2.5×2 см) и активированного угля (2.5×3 см), элюируют толуолом. Растворитель удаляют в вакууме. Получают 2.06 г (79 %) соединения

**5c**, т. пл. 143–146 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.;  $J$ , Гц): 0.34 (т, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ); 7.32 (с, 1H, 3-H); 7.75–7.80 (м, 2H, 5-, 8-H); 8.30–8.35 (м, 2H, 6-, 7-H); 13.33 (с, 1H, OH). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1629 (C=O), 1249 (C≡C), 2954 ( $\text{CH}_3$ ), 3433 и 3468 ( $\text{NH}_2$ ).

**1-Амино-2-этинил-4-гидрокси-9,10-антрахинон 2c.** К раствору 2.06 г (6.13 ммоль) 1-амино-2-(триметилсилил)этинил-4-гидрокси-9,10-антрахинона **5c** в 16 мл метанола добавляют 0.09 г (0.65 ммоль) поташа и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Далее к реакционной смеси добавляют 30 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают через фильтр Шотта. Влажный осадок сушат при температуре 49 °С в течение 2 сут до постоянной массы. Получают 1.59 г (99 %) соединения **2c**, т. пл. 212–214 °С. Масс-спектр, найдено:  $m/z$  263.0578  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_1\text{O}_3$ . Вычислено 263.0577. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 7.81 (м, 2H, 5-, 8-H); 8.05 (с, 1H, 3-H); 8.24 (м, 2H, 6-, 7-H); 12.90 (уш. с, 1H, OH). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1626 (C=O), 2104 (C≡C), 3278 (=C–H), 3406 ( $\text{NH}_2$ ).

**2-Хлор-3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-9,10-антрахинон 5d.** К раствору 4.04 г (10.96 ммоль) 2-йод-3-хлор-9,10-антрахинона **4d** в 50 мл бензола в токе аргона последовательно добавляют 20 мг  $\text{CuI}$ , 20 мг  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 3 мл  $\text{Et}_3\text{N}$  и 1.2 мл (12.4 ммоль) диметилэтинилкарбинола. Затем смесь нагревают до кипения и перемешивают в течение 11 ч. Реакционную массу без охлаждения фильтруют через слой  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (2.5×0.5 см), элюируют этилацетатом. Растворитель удаляют в вакууме. Образовавшийся осадок перекристаллизуют из бензола. Получают 3.19 г (90 %) соединения **5d** с т. пл. 172–173 °С. Масс-спектр, найдено:  $m/z$  324.05676  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$ . Вычислено: 324.05532. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 1.66 (с, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ); 2.12 (с, 1H, OH); 7.80 (м, 2H, 5-, 8-H); 8.2–8.3 (м, 2H, 6-, 7-H); 8.27 (д, 1H, 1-H,  $J = 0.4$ ) и 8.33 (д, 1H, 4-H,  $J = 0.4$ ). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1660 и 1675 (C=O), 2212 (C≡C), 2983 ( $\text{CH}_3$ ), 3492 (OH).

**2-Этинил-3-хлор-9,10-антрахинон 2d.** К раствору 1.41 г (4.35 ммоль) 2-хлор-3-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)-9,10-антрахинона **5d** в 15 мл сухого толуола добавляют 0.32 г (5.70 ммоль) прокаленного КОН и, нагревая до кипения, перемешивают в течение 5 ч. По

окончании реакции к смеси добавляют 70 мл воды и экстрагируют 300 мл толуола. Органический слой сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают и упаривают досуха. Полученный остаток возгоняют при 190 °С, 2 мм рт. ст. Получают 0.86 г (74 %) соединения **2d**, т. пл. 246–247 °С. Масс-спектр, найдено:  $m/z$  266.0134  $[M]^+$ .  $C_{16}H_7ClO_2$ . Вычислено: 266.0135. Спектр ЯМР  $^1H$ , ( $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 3.64 (с, 1H,  $\equiv CH$ ); 7.79–7.84 (м, 2H, 5-, 8-H); 8.27–8.33 (м, 2H, 6- и 7-H); 8.31 (с, 1H, 4-H); 8.43 (д, 1H, 1-H,  $J = 3$ ). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1680 (C=O), 2113 (C $\equiv$ C), 3273 ( $\equiv C-H$ ).

**4 $\beta$ -{2-Ацетиламино-5-[(1-амино-4-гидрокси-9,10-антракилин-2-ил)этинил]бензоилокси}-1 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,16 $\beta$ -триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол 3с.** К раствору 1.07 г (1.5 ммоль) 5'-йодлапаконитина **1** в 30 мл толуола в токе аргона последовательно добавляют 5 мг CuI, 5 мг Pd(PPh $_3$ ) $_2$ Cl $_2$ , 1 мл Et $_3$ N и 0.43 г (1.63 ммоль) 1-амино-2-этинил-4-гидрокси-9,10-антрахинона **2с** и перемешивают при 80 °С в течение 1.5 ч. Горячую реакционную массу пропускают через слой Al $_2$ O $_3$  (1 $\times$ 0.5 см), элюируют толуолом. Растворитель удаляют в вакууме. Маслянистый остаток растирают с 20 мл эфира. Образовавшийся осадок отфильтровывают. Получают 1.27 г сырого продукта, перекристаллизовывают из толуола с последующим высаживанием петролейным эфиром. Для очистки продукта применяют препаративную ТСХ, толщина слоя Al $_2$ O $_3$  2 мм, длина стартовой полосы 28 см, элюент – этилацетат. Собирают полосу сорбента, окрашенную в красно-фиолетовый цвет. Продукт элюируют с сорбента этилацетатом. Растворитель удаляют в вакууме, получают 0.88 г (69 %) соединения **3с**, т. пл. 149–168 °С. Элементный анализ: вычислено, %: С 68.15, Н 6.08, N 4.97. Найдено, %: С 68.43, Н 6.75, N 5.01.  $C_{48}H_{51}N_3O_{11}$ . Спектр ЯМР  $^1H$ , ( $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 1.15 (т, 3H, C(22)Me,  $J = 7$ ); 2.27 (с, 3H, COCH $_3$ ); 3.0 (уш. с, 1H, 17-H); 7.45 (с, 1H, 3''-H); 7.69 (д.д, 1H, 4'-H,  $J = 9$ ,  $J = 2$ ); 7.7–7.8 (м, 2H, 6''- и 7''-H); 8.11 (д, 1H, 6'-H,  $J = 2$ ); 8.3–8.4 (м, 2H, 5''- и 8''-H); 8.78 (д, 1H, 3'-H,  $J = 9$ ); 11.21 (с, 1H, NH); 13.41 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ , ( $\delta$ , м.д.): 83.4 (C1), 26.5 (C2), 31.7 (C3), 85.4 (C4), 48.3 (C5), 24.1 (C6), 47.5 (C7), 75.4 (C8), 78.5 (C9), 49.7 (C10), 50.9 (C11), 26.1 (C12), 36.2 (C13), 90.0 (C14), 44.7

(C15), 82.7 (C16), 61.3 (C17), 55.3 (C19), 48.8 (C21), 13.4 (C22), 56.4 (1-OCH $_3$ ), 57.8 (14-OCH $_3$ ), 56.0 (16-OCH $_3$ ), 115.3 (C1'), 142.2 (C2'), 120.2 (C3'), 137.1 (C4'), 115.7 (C5'), 134.0 (C6'), 166.3 (COO), 25.4 (CH $_3$ CO), 169.0 (CH $_3$ CO), 83.4 и 99.3 (C=C), 182.8 и 186.9 (два C=O (9'' и 10'')), 155.8 (C1''), 129.5 (C3''), 146.1 (C4''), 126.2 и 126.7 (C5'' и C8''), 134.0 и 132.7 (C6'' и C7''), 108.9, 113.7, 115.34, 121.3 и 134.6 (C1a'', C4a'', C5a'', C8a'' и C2''). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1588 и 1627 (C=O); 2104 (C $\equiv$ C); 2921 (CH $_3$ ) и 3405 (NH).

**4 $\beta$ -{2-ацетиламино-5-[(2-амино-5-метилпиридил-3-ил)этинил]бензоилокси}-1 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,16 $\beta$ -триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол 3а.** Получают аналогично **3с** (1 ч, 80 °С). Выход 0.58 г (81 %) соединения **3а**, т. пл. 121–126 °С. Элементный анализ: вычислено, %: С 67.21, Н 7.05, N 7.84. Найдено, %: С 67.21, Н 7.15, N 7.43.  $C_{40}H_{50}N_4O_8$ . Масс-спектр, найдено:  $m/z$  714.3595  $[M]^+$ .  $C_{40}H_{50}N_4O_8$ . Вычислено: 714.3623. Спектр ЯМР  $^1H$ , ( $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 1.11 (т, 3H, C(22)Me,  $J = 7$ ); 2.19 (с, 3H, COCH $_3$ ); 2.46 (с, 3H, C5''CH $_3$ ) 3.00 (с, 1H, 17-H); 3.19 (д.д, 1H, 1-H,  $J = 10$ ,  $J = 7$ ); 3.28, 3.30 и 3.40 (все с, по 3H, 1-, 16-, и 14-OMe соответственно); 3.42 (д, 1H, 14-H,  $J = 4$ ); 4.97 (с, 2H, NH $_2$ ); 7.49 (д, 1H, 4''-H,  $J = 1.5$ ); 7.60 (д.д, 1H, 4'-H,  $J = 9$ ,  $J = 2$ ); 7.87 (д, 1H, 6''-H,  $J = 1.5$ ); 8.04 (д, 1H, 6'-H,  $J = 2$ ); 8.72 (д, 1H, 3'-H,  $J = 9$ ) и 11.16 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 84.2 (C1), 26.9 (C2), 31.9 (C3), 85.5 (C4), 48.7 (C5), 24.3 (C6), 47.8 (C7), 75.7 (C8), 78.8 (C9), 50.1 (C10), 51.2 (C11), 26.4 (C12), 36.5 (C13), 90.2 (C14), 44.8 (C15), 83.0 (C16), 61.6 (C17), 55.5 (C19), 49.1 (C21), 13.7 (C22), 56.7 (1-OCH $_3$ ), 58.1 (14-OCH $_3$ ), 56.3 (16-OCH $_3$ ), 116.0 (C1'), 142.2 (C2'), 120.5 (C3'), 137.2 (C4'), 116.6 (C5'), 134.5 (C6'), 166.8 (COO), 25.7 (CH $_3$ CO), 169.3 (CH $_3$ CO), 94.0 и 102.4 (C $\equiv$ C), 149.4 C2'', 122.3 C3'', 140.6 C4'', 84.5 C5'', 147.9 C6'', 17.7 C5''CH $_3$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1684 и 1701 (C=O); 2207 (C $\equiv$ C); 2818 (OCH $_3$ ), 2925; 3306 (CONH) и 3388 (NH).

**4 $\beta$ -{2-ацетиламино-5-[(2-аминоацетил-5-метилпиридил-3-ил)этинил]бензоилокси}-1 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,16 $\beta$ -триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол 3б** получают аналогично **3с** (2 ч, 70 °С). Выход 0.32 г (85 %) соединения **3б**, т. пл. 134–146 °С. Масс-спектр, найдено:  $m/z$  756.3730  $[M]^+$ .  $C_{42}H_{52}N_4O_9$ . Вычислено: 756.3729. Спектр ЯМР  $^1H$ , ( $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 1.11 (т, 3H, C(22)Me,

$J = 7$ ); 2.23 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 2.28 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 2.46 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.00 (с, 1H, 17-H); 3.17 (д,д, 1H, 1-H,  $J = 10$ ,  $J = 7$ ); 3.31, 3.33 и 3.43 (все с, по 3H, 1-, 16-, и 14-ОМе соответственно); 7.60 (д,д, 1H, 4'-H,  $J = 8$ ,  $J = 2$ ); 7.67 (д, 1H, 6''-H,  $J = 2$ ); 8.07 (д, 1H, 6'-H,  $J = 2$ ); 8.17 (д, 1H, 4''-H,  $J = 2$ ); 8.74 (д, 1H, 3'-H,  $J = 8$ ); 11.19 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 84.2 (C1), 26.9 (C2), 31.9 (C3), 85.5 (C4), 48.7 (C5), 24.3 (C6), 47.8 (C7), 75.7 (C8), 78.8 (C9), 50.1 (C10), 51.2 (C11), 26.4 (C12), 36.5 (C13), 90.2 (C14), 44.8 (C15), 83.0 (C16), 61.6 (C17), 55.5 (C19), 49.1 (C21), 13.7 (C22), 56.7 (1- $\text{OCH}_3$ ), 58.1 (14- $\text{OCH}_3$ ), 56.3 (16- $\text{OCH}_3$ ), 116.0 (C1'), 142.2 (C2'), 120.5 (C3'), 137.2 (C4'), 116.1 (C5'), 134.5 (C6'), 166.8 (COO), 25.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 169.3 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 83.2 и 96.5 (C=C), 149.4 (C2''), 128.6 (C3''), 141.2 (C4''), 116.1 (C5''), 147.9 (C6''), 17.7 (C5'' $\text{CH}_3$ ). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1584, 1684, 1701 (C=O); 2207 (C $\equiv$ C); 2925 ( $\text{CH}_3$ ).

**4 $\beta$ -[2-ацетиламино-5-[(3-хлор-9,10-антракил-2-ил)этинил]бензоилокси]-1 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,16 $\beta$ -триметокси-20-этил-аконитан-8,9-диол 3d.** Получают аналогично **3c** (1 ч, 80 °C). Выход 0.3 г (71 %) соединения **3d**, т. пл. 148–156 °C. Элементный анализ: вычислено, %: C 67.88, H 5.81, N 3.30, Cl 4.17. Найдено, %: C 67.87, H 5.89, N 2.79, Cl 4.08.  $\text{C}_{48}\text{H}_{49}\text{ClN}_2\text{O}_{10}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 1.12 (т, 3H, C(22)Me,  $J = 7$ ); 2.23 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 3.02 (с, 1H, 17-H); 3.20 (д,д, 1H, 1-H,  $J = 10$ ,  $J = 7$ ); 3.29, 3.30 и 3.40 (все с, по 3H, 1-, 16-, и 14-ОМе соответственно); 3.43 (д, 1H, 14-H,  $J = 5$ ); 7.69 (д,д, 1H, 4'-H,  $J = 9$ ,  $J = 2$ ); 7.78–7.80 (м, 2H, 5''- и 8''-H); 8.12 (д, 1H, 6'-H,  $J = 2$ ); 8.28–8.30 (м, 2H, 6''- и 7''-H); 8.32 и 8.45 (оба с, по 1H, 1''- и 4''-H); 8.73 (д, 1H, 3'-H,  $J = 9$ ) и 11.14 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 84.0 (C1), 26.7 (C2), 31.7 (C3), 85.4 (C4), 48.2 (C5), 24.1 (C6), 47.5 (C7), 75.5 (C8), 78.4 (C9), 49.7 (C10), 50.9 (C11), 26.1 (C12), 36.2 (C13), 90.0 (C14), 44.7 (C15), 82.8 (C16), 61.4 (C17), 55.4 (C19), 48.8 (C21), 13.4 (C22), 56.4 (1- $\text{OCH}_3$ ), 57.8 (14- $\text{OCH}_3$ ), 56.0 (16- $\text{OCH}_3$ ), 115.6 (C1'), 142.3 (C2'), 120.2 (C3'), 137.4 (C4'), 115.7 (C5'), 134.2 (C6'), 166.5 (COO), 25.4 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 169.0 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 94.0 и 102.4 (C=C), 181.5 и 181.4 (два C=O (9'' и 10'')), 128.8, 131.3, 132.7, 133.2 (8''а, 5''а, 4''а и 1''а), 127.2, 127.7, 128.1, 131.9, 134.2, 134.7 (1'', 4'', 5'', 6'', 7'' и 8''), 133.1 и

141.8 (2'' и 3''). ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1679 и 1707 (C=O); 2211 (C $\equiv$ C); 2817 (O- $\text{CH}_3$ ), 2923 ( $\text{CH}_3$ ); 3473 (NH).

**4 $\beta$ -[2-ацетиламино-5-(5-гидрокси-5-метилгекса-1,3-диинил)бензоилокси]-1 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,16 $\beta$ -триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол 3e.** Получают аналогично **3c** (1.5 ч, 45 °C). Выход 1.17 г (84 %) соединения **3e**, т. пл. 151–156 °C. Масс-спектр записан на приборе Bruker microTOF-Q 103, ES neg.scan 100–2000 в MeOH. Найдено:  $m/z$  689.3418 [ $M-\text{H}^+$ ].  $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_9$ . Вычислено:  $M = 690.3511$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 1.14 (т, 3H, C(22)Me,  $J = 7$ ); 1.59 (с, 6H, ( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.23 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 3.02 (с, 1H, 17-H); 3.20 (д,д, 1H, 1-H,  $J = 10$ ,  $J = 7$ ); 3.30, 3.32 и 3.42 (все с, по 3H, 1-, 16-, и 14-ОМе соответственно); 3.46 (д, 1H, 14-H,  $J = 5$ ); 7.57 (д,д, 1H, 4'-H,  $J = 9$ ,  $J = 2$ ); 8.01 (д, 1H, 6'-H,  $J = 2$ ); 8.67 (д, 1H, 3'-H,  $J = 9$ ) и 11.17 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 84.3 (C1), 27.0 (C2), 32.0 (C3), 85.6 (C4), 48.5 (C5), 24.3 (C6), 47.7 (C7), 75.8 (C8), 78.7 (C9), 50.0 (C10), 51.2 (C11), 26.4 (C12), 36.5 (C13), 90.3 (C14), 45.0 (C15), 83.1 (C16), 61.7 (C17), 55.6 (C19), 49.1 (C21), 13.7 (C22), 56.7 (1- $\text{OCH}_3$ ), 58.1 (14- $\text{OCH}_3$ ), 56.3 (16- $\text{OCH}_3$ ), 115.6 (C1'), 142.3 (C2'), 120.4 (C3'), 138.0 (C4'), 115.9 (C5'), 135.5 (C6'), 166.7 (COO), 25.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 169.3 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 65.7, 73.5, 77.8 и 87.3 (атомы углерода 1,3-бутадиинильного фрагмента), 67.1 C( $\text{CH}_3$ ) $_2$ , 31.3 C( $\text{CH}_3$ ) $_2$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1686 и 1702 (C=O); 2143 и 2234 (C $\equiv$ C и C=C); 2820 ( $\text{OCH}_3$ ), 2927 ( $\text{CH}_3$ ); 3398 (NH).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной работе описан синтез новой группы производных лаппаконитина, содержащих ацетиленовые, пиридиновые и 9,10-антрахиноновые остатки. С одной стороны, это позволит расширить круг соединений для изучения базовой антиаритмической активности этого алкалоида; с другой – исследовать возможность расширения их фармакологического диапазона.

Работа поддержана грантом РФФИ 07-03-00048-а, Междисциплинарным грантом СО РАН № 93 (2009–2011), Междисциплинарным грантом РАН 5.9.3. (2009–2011) и Химическим сервисным центром СО РАН.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Butler M. S. // *Nat. Prod. Rep.* 2008. Vol. 25. P. 475.
- 2 *Cancer Drug Design and Discovery* / Stephen Neidle (ed.). Elsevier, 2008.
- 3 *Medicinal Chemistry of Bioactive Natural Products* / Xiao-Tian Liang, Wei-Shuo Fang (Eds.). NY: John Wiley & Sons, 2006. 460 P.
- 4 Дембицкий В. М., Толстиков Г. А. Природные галогенированные органические соединения. Новосибирск: Гео, 2003.
- 5 Satoshi Hyodo, Ken-ichi Fujita, Osama Kasuyaa, Isamu Takahashia, Jun Uzawab and Hiroyuki Koshino // *Tetrahedron*. 1995. No. 24. P. 6717.
- 6 Furumi K., Fujioka T., Fujii H., Okabe H., Nakano Y., Matsunaga H., Katano M., Mori M., Mihashi K. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 1998. Vol. 8. P. 93.
- 7 Oaksmith J. M., Ganem B. // *Tet. Lett.* 2009. No. 26. P. 3497.
- 8 Kortylewicz Z. P., Nearman J., Baranowska-Kortylewicz J. // *J. Med. Chem.* 2009. No. 16. P. 5124.
- 9 Толстикова Т. Г., Сорокина И. В., Толстиков Г. А., Толстиков А. Г., Флехтер О. Б. // *Биоорган. химия*. 2006. Т. 32, № 3. С. 291.
- 10 Федоров Н. И., Мартъянов И. А., Никитина В. С., Имбирдина Л. М. // *Раст. ресурсы*. 1996. Т. 32, № 3. С. 96.
- 11 Осадчий С. А., Шульц Э. Э., Полухина Е. В., Шакиров М. М., Василевский С. Ф., Степанов А. А., Толстиков Г. А. // *Изв. РАН. Сер. хим.* 2007. № 6. С. 1215.
- 12 Василевский С. Ф., Осадчий С. А., Шульц Э. Э., Полухина Е. В., Степанов А. А., Толстиков Г. А. // *Докл. РАН.* 2007. № 4. С. 1.
- 13 Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N. // *Tetrahedron Lett.* 1975. No. 50. P. 4467.
- 14 Brandsma L., Vasilevsky S. F., Verkruijse H. D. *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*. NY: Springer-Verlag, 1998. P. 335.
- 15 Dembitsky V. M., Levitsky D. O. // *Nat. Prod. Commun.* 2006. Vol. 1, No. 5. P. 405.
- 16 Konishi M., Ohkuma H., Tsuno T., Oki T., VanDuyne G. D., Clardy J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1990. Vol. 112. P. 3715.
- 17 Siemsen P., Livingston R. C., Diederich F. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000. Vol. 39. P. 2632.
- 18 Balova I. A., Sorokoumov V. N., Morozkina S. N., Vinogradova O. N., Knight D. W., Vasilevsky S. F. // *Eur. J. Org. Chem.* 2005. No. 5. P. 882.
- 19 А. с. СССР 596567, 1978.
- 20 Гусев Б. Н., Кучеров В. Ф. // *Изв. АН СССР.* 1962. № 6. С. 1062.
- 21 Щелкунов А. В., Васильева Р. Л., Кричевский Л. А. *Синтезы и взаимные превращения монозамещенных ацетиленов*. Алма-Ата: Наука, 1976. С. 234.