

УДК 547.94

И. В. КУЛАКОВ

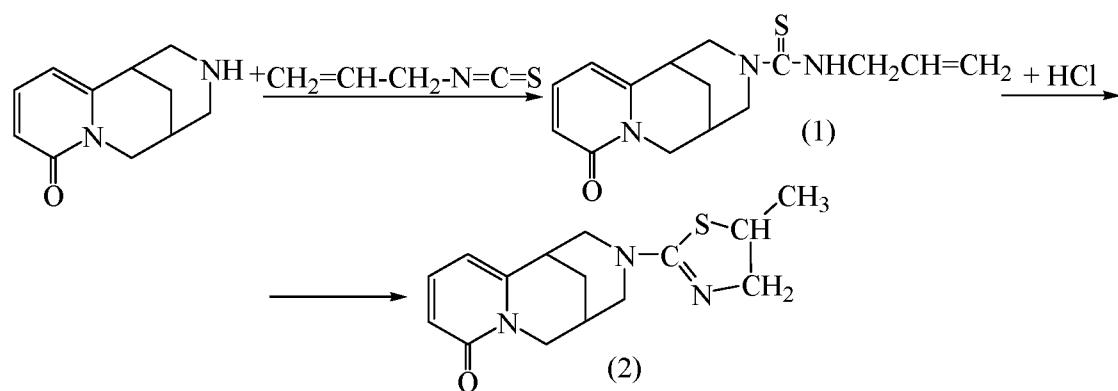
СИНТЕЗ БРОММЕТИЛТИАЗОЛИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОТОРЫХ АЛКАЛОИДОВ ИЗОТИОЦИАНАТНЫМ СПОСОБОМ

Осуществлен одностадийный синтез бромметильных производных тиазолидина на основе эфедриновых алкалоидов и алкалоида цитизин взаимодействием с 2,3-дибромпропилизотиоцианатом. Установлено, что на протекание реакции и выходы целевых продуктов влияет порядок добавления исходных реагентов

В последнее время увеличивается число публикаций, относящихся к синтезу и исследованию биологической активности различных тиазолидинов и их производных. В ряду соединений, содержащих тиазолидиновое кольцо найдены не только радиозащитные средства с высокой активностью, биологически активные вещества, но и гербициды, пестициды, стимуляторы роста растений [1-5].

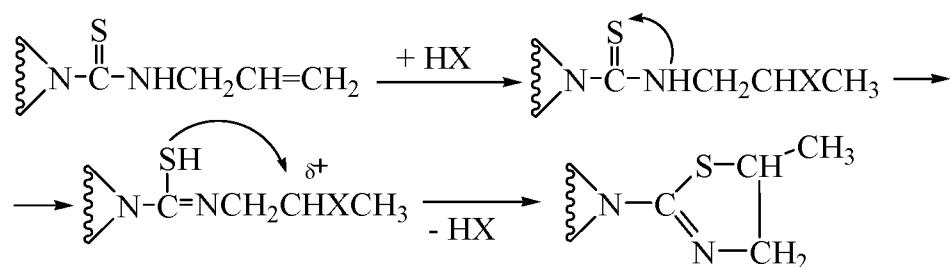
В литературе [6, 7] описываются методы получения тиазолидиновых гетероциклических производных из соответствующих аллилсодержащих тиомочевин под действием различных реагентов – растворов галогеноводородов и галогенов.

В работе [8] было показано, что синтезированный взаимодействием алкалоида цитизин с аллил-зотиоцианатом, цитизино-N-аллилтиокарбамид (1) при нагревании в запаянной ампуле, в растворе концентрированной соляной кислоты претерпевает внутримолекулярную циклизацию по схеме:



Установлено, что в результате кислотного взаимодействия образуется пятичленное серосодержащее гетероциклическое соединение – 2-N-цитизино-5-метил-1,3-тиазолидин (2), представляющее собой белое кристаллическое вещество, растворимое во многих органических растворителях.

Механизм данной реакции на первой стадии включает в себя присоединение галогеноводорода по двойной связи алильного фрагмента тиомочевины по правилу Марковникова. Затем происходит нуклеофильная атака атома серы (в тиольной форме тиомочевины) углеродного атома C-X с последующей внутримолекулярной циклизацией в тиазолидиновое производное (2).



В ИК-спектре соединения (2) имеются полосы поглощения связи C=N при 1603 см^{-1} и амидного карбонила C=O цитизинового каркаса при 1653 см^{-1} .

В масс-спектрах алкил- и ацилпроизводных цитизина [9], вследствие устойчивости хинолизидинового цитизинового каркаса, имеются осколочные фрагменты с m/z и относительной интенсивностью $J_{\text{отн.}} (\%) - 203 (100\%)$ и 58, отнесенные к N-CH₂⁺ цитизиновому каркасу и алкильному остатку радикала.

В масс-спектре соединения (2), представленного на рисунке 1 в отличие от алкилзамещенных производных цитизина, присутствует пик молекулярного иона 289 [M]⁺ с интенсивностью 100%, что может свидетельствовать о термической устойчивости соединения (2) под действием электронного удара и о довольно прочной связи N-C пиперидинового и тиазолидинового циклов.

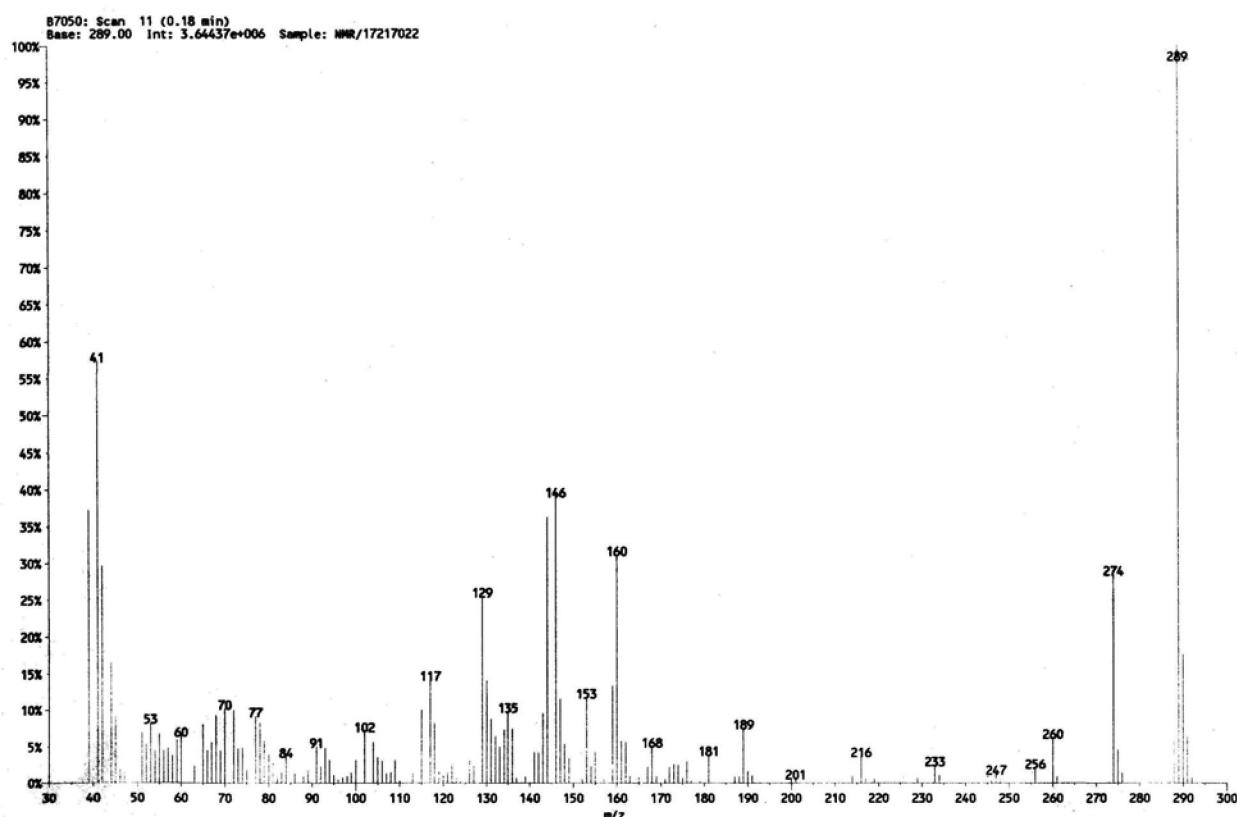
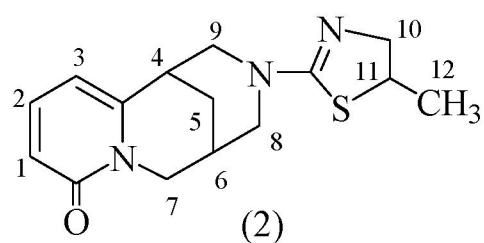


Рис. 1. Масс-спектр 2-N-цитизино-5-метил-1,3-тиазолидина (2)

В ЯМР ¹Н-спектре соединения (2) в области сигналов низкого поля присутствуют протоны пиперидинового ядра: мультиплет сигналов при 7,33 м.д. соответствуют H₂ – протону с КССВ $J_{\text{H}_2\text{H}_3} \sim 6,8$ Гц. Дублет при 6,22 м.д. соответствует H₁ – протону с $J_{\text{H}_1\text{H}_2} = 9,0$ Гц, а дублет при 6,16 м.д. – H₃ – протону. Следующая группа линий, представляющая сложный мультиплет с центром 3,89 м.д. соответствует аксиальному и экваториальному H₅ – протонам. Метиновый протон H₁₁ тиазолидинового цикла выписывается расщепленным триплетом при 3,25 м.д. Группа линий в области 3,01 м.д. и 2,43 м.д. представляют собой сигналы метиновых протонов H₄ и H₆. Мультиплет протонов H₉ расположен в области 3,65-3,80 м.д. Расщепленный сигнал дублетов дублетов при 3,75 м.д. принадлежит неэквивалентным метиленовым протонам H₁₀ тиазолидинового фрагмента. Группа линий в виде мультиплета и дублета дублетов в области 3,41 м.д. и 3,16 м.д. принадлежит экваториальному и аксиальному протонам H₈.

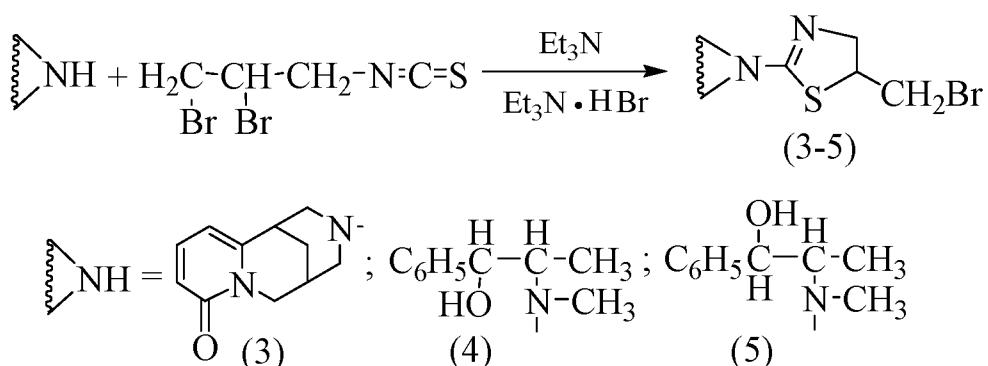


Метиленовые протоны H_5 проявляются в виде дублета дублетов в области с центром 1,90 м.д. Метильные протоны H_{12} тиазолидинового цикла выписываются в сильном поле при 1,12 м.д. расщепленным дублетом с КССВ $J_{H_{12}H_{11}}$ 6,0 Гц.

В продолжение поиска физиологически активных веществ среди сероорганических гетероциклических производных алкалоидов, нами были осуществлены синтезы новых производных 1,3-тиазолидинов на основе физиологически активных алкалоидов цитизина, l-эфедрина и d-псевдоэфедрина.

В качестве изотиоцианатного реагента для синтеза 1,3-тиазолидинов нами был выбран 2,3-дигромпропилизотиоцианат, синтезированный бромированием аллилизотиоцианата в среде хлороформа по методике [10]. 2,3-дигромпропилизотиоцианат является довольно реакционноспособным соединением, используемым для одностадийного синтеза тиазолидиновых производных посредством внутримолекулярной гетероциклизации промежуточно образующихся замещенных тиомочевин [11, 12].

Синтез тиазолидинов (3-5) в отличии от предыдущего 2-цитизино-5-метил-1,3-тиазолидина осуществляли одностадийно, взаимодействием 2,3-дигромпропилизотиоцианата с алкалоидами в спиртовой (или бензольной) среде в присутствии триэтиламина.



Целевые продукты (3-5) образуются с выходами 60-80%.

Ход реакции и выходы целевых продуктов напрямую зависят от порядка прибавления реагентов, использования индифферентного по отношению к исходному 2,3-дигромпропилизотиоцианату растворителя и акцептора бромоводорода. Так, например для соединения (3) при добавлении к спиртовому (или бензольному) раствору цитизина раствора 2,3-дигромпропилизотиоцианата, около 50 % исходного цитизина остается в конце реакции непрореагированным, связанным в виде гидробромида.

Меняя порядок прибавления реагентов, используя индифферентный бензол и избыток триэтиламина, в качестве акцептора выделяющегося при циклизации бромоводорода, нам удалось выделить конечные продукты реакции в виде оснований.

Механизм данной реакции аналогичен вышеописанному для (2).

Полученные тиазолидины (3-5) представляют собой порошкообразные гигроскопические вещества, растворимые во многих органических растворителях и трудно поддающиеся очистке методом перекристаллизации.

Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных соединений (1-5) представлены в таблице 1. Строение синтезированных соединений (3-5) подтверждено физико-химическими методами: ИК- и ЯМР¹Н-спектроскопией.

В ИК спектрах синтезированных соединений (3-5) имеется полоса поглощения в области 1605-1619 см⁻¹, характерная для C=N группы тиазолидинового фрагмента, в ИК-спектре соединения (1) имеется полоса поглощения амидного карбонила C=O цитизинового каркаса при 1651 см⁻¹, у соединений (4, 5) в области 3372-3350 см⁻¹ проявляются валентные колебания гидроксила.

В спектре ЯМР¹Н соединений (3-5) проявляются протоны алкалоидных фрагментов в их характеристических областях и тиазолидинового кольца.

Таблица 1. Физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (1-5)

№ соед.	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			C	H	N		C	H	N
1	88	234-235	61,75	6,97	14,06	$C_{15}H_{19}N_3OS$	62,25	6,62	14,52
2	81	166-167	61,68	6,11	13,98	$C_{15}H_{19}N_3OS$	62,25	6,62	14,52
3	80	125-126 гигр.	48,29	4,32	11,97	$C_{15}H_{18}BrN_3OS$	48,92	4,93	11,41
4	60	83-84 гигр.	48,65	5,04	7,68	$C_{14}H_{19}BrN_2OS$	48,98	5,58	8,16
5	78	78-80	48,17	4,98	7,62	$C_{14}H_{19}BrN_2OS$	48,98	5,58	8,16

Таким образом, нами были получены и охарактеризованы тиазолидиновые производные алкалоидов (цитизин, l-эфедрин и d-псевдоэфедрин) при взаимодействии с дибромпропилизотиоцианатом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на спектрометре с Фурье-преобразователем «AVATAR-320» фирмы NICOLET в таблетках с KBr. Спектры ЯМР 1H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворе DMSO-d6 относительно внутреннего стандарта TMC. Масс-спектры снимали на приборе FINNIGAN MAT INCOS 50 прямым вводом вещества с энергией ионизации 70 эВ. Температуры плавления определены на приборе «Boetius». Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol UV-254» в системе изопропиловый спирт-бензол-аммиак – 10:5:2. Пластинки проявляли парами йода.

Цитизино-N-аллилтиокарбамид (1). К 1,9 г (0,01 М) цитизина в 5 мл этанола добавляли при перемешивании 0,99 г (0,01 М) аллилизотиоцианата, перемешивали при комнатной температуре 1 ч. Отгоняли растворитель. Получили 2,54 г (88%) порошкообразного вещества с т.пл. 234-235°C.

2-Цитизино-5-метил-1,3-тиазолидин (2). В запаянной ампуле нагревали 1,45 г (0,005 М) цитизино-N-аллилтиокарбамида (1) в 10 мл концентрированной соляной кислоты на водяной бане в течение 3 ч. После охлаждения реакционную массу подщелачивали 40%-ным водным раствором едкого натра. Отделившееся масло тиазолидина извлекали бензолом, сушили безводным сульфатом натрия. Отгоняли растворитель. Получили 1,17 г (81%) кристаллического вещества с т.пл. 166-167°C.

N-Цитизино-5-бромметил-1,3-тиазолидин (3) К смеси 0,95 г (0,005 М) цитизина и 2,02 г (0,02 М) триэтиламина в 15 мл абс. бензола добавили 1,29 г (0,005 М) 2,3-дибромпропилизотиоцианата. Далее перемешивали 5 ч при температуре 30-40 °C. Выпавший гидробромид триэтиламина отфильтровывали. Отгоняли растворитель, остаток пропускали через колонку со смесью $Al_2O_3:SiO_2$ (1:1). Элюент – бензол. Маслообразный продукт растирали петролейным эфиром. Получили 1,45 г (80%) порошкообразного вещества с т. пл. 125-126°C.

N-l-эфедрино-5-бромметил-1,3-тиазолидин (4) синтезирован аналогично соединению (3) из 0,82 г (0,005 М) l-эфедрина, 2,02 г (0,02 М) триэтиламина и 1,29 г (0,005 М) 2,3-дибромпропилизотиоцианата. Получили 0,94 г (60,0%) порошкообразного вещества с т. пл. 83-84°C.

N-d-псевдоэфедрино-5-бромметил-1,3-тиазолидин (5) синтезирован аналогично соединению (3) из 0,82 г (0,005 М) d-псевдоэфедрина, 2,02 г (0,02 М) триэтиламина и 1,29 г (0,005 М) 2,3-дибромпропилизотиоцианата. Получили 1,51 г (78,0%) порошкообразного вещества с т. пл. 78-80°C.

ЛИТЕРАТУРА

- Wilmore Britta H., Cassidy Pamela B., Warters Raymond L., Roberts Jeanette. Пролекарства тиазолидина в качестве защитных средств против токсичности и мутагенеза в клетках V79, вызванного γ -радиацией // РЖХим. – 2002. – № 5, 190. – С.163.
- Павлова Л.А., Комарова Т.В., Давидович Ю.А., Рогожин, С.М., Пучкова С.М., Тужилкова Т.И. Синтез производных 2-фенилтиазолидин-4-карбоновой кислоты и изучение их радиозащитных свойств //Хим.фарм.журн. – 1986. – Т.20, №9. – С.1083
- Заявка пат. 56-133216 Япония. Противоопухолевый лекарственный препарат; опубл. 19.10.81. // РЖХим. – 1982. – №20 070 П.

4. Туркевич Н.М., Агаев К.А., Стеблюк П.Н., Семенцов Р.И. Производные тиазолидина с адамантильными заместителями // Хим.фарм.журн. – 1982. – № 9. – С.1068-1069.
5. Федесеев В.М., Литвинов Л.Н. Синтез 2-окси-5-изотиоуронийметилтиазолина // Журнал общ. химии. – 1964. – Вып. 34 – С.557.
6. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Пущин А.Н., Мартынов И.В. Внутримолекулярная циклизация 1-аллил- и 1-металлил-6-амино-2-тиоурацилов // Изв. АН РФ. – 2005. – №7. – С. 1694.
7. Ткаченко С.Е., Пущин А.Н., Соколов В.Б., Федосеев В.М., Мартынов И.В. Циклизация производных N-аллилтиомочевины под действием α -хлорнитроалканов // Химия гетероциклических соединений. – 1998. – С.381.
8. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Айнабаев А.А., Кулаев И.В. Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация цитизино-N-аллилтиокарбамида // Журнал общ. химии. – 2006. – Т.76, В.7 – С. 1229.
9. Терентьев П.Б., Станкевичюс А.П. Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований. – Вильнюс: Мокслас, 1987. – С. 235.
- 10.Федесеев В.М., Литвинов Л.Н. Синтез 2-окси-5-изотиоуронийметилтиазолина // Журнал общ. химии. – 1964. – Вып. 34 – С.557.
- 11.Федесеев В.М., Филиппович И.В. Получение 2-амино-5-бром- Δ^2 -дигидро-1,3-тиазина // Журнал общ. химии. – 1964. – Вып. 34. – С.1556.
- 12.Федесеев В.М., Филиппович И.В. О продукте реакции бромгидрата 2,3-дibромпропиламина с роданидом калия // Журнал общ. химии. – 1964. – В34. – С.1561.

Резюме

Эфедринді алкалоидтар мен цитизин алкалоидының негізінде тиазолидиннің бромметилді туындыларының бірсатылы синтезі 2,3-дibромпропилизотиоцианатпен әрекеттестіру арқылы іске асырылды. Реакцияның жүргізгендегі мөлдөмдіктерін анықтауда әсерлеуден көрсетілген реагенттердің қосындыларынан анықталды.

*Институт органического
синтеза и углехимии РК,
г. Караганда*

Поступила 25.03.2008 г.