

УДК 547.94 + 547.491 + 547.46

Н.С. ЖУСУПБЕКОВА, Г.Т. БАРАМЫСОВА, Б.Ж. ДЖИЕМБАЕВ

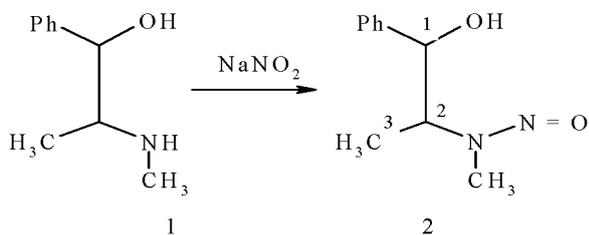
СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ N-НИТРОЗО-L-ЭФЕДРИНА И ПРОГНОЗ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПО ПРОГРАММЕ PASS

Взаимодействием N-нитрозо-1-эфедрина с соответствующими хлорангидридами карбоновых кислот выделены и охарактеризованы его сложные эфиры (ацетат, пропионат, бензоат). По программе PASS проведен прогноз биологической активности синтезированных соединений.

Известно, что нитрозосоединения довольно широко используются в качестве промежуточных продуктов в химической промышленности [1].

Нами, по известной методике [2] проведено нитрозирование природного 1-эфедрина (1).

В результате синтезирован N-нитрозо-1-эфедрин (2), физико – химические характеристики которого подтверждены данными элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и соответствует литературным данным (таблицы 1-3).



В ИК спектре N-нитрозо-1-эфедрина (2) в области 3352 см^{-1} отсутствует полоса поглощения валентных колебаний характерных для N-H связи, а в области 1455 см^{-1} проявляется полоса поглощения, характерная для N=O группы.

В ПМР спектре N-нитрозо-1-эфедрина (2) сигналы протонов ароматического кольца наблюдаются в области слабого 7,19-7,37 м.д. в виде

мультиплета. В области 4,73 м.д. резонирует сигнал протонов при атоме C¹HO - фрагмента в виде мультиплета, а сигнал протона при атоме C²H проявляются в виде триплета в области 3,26 м.д.

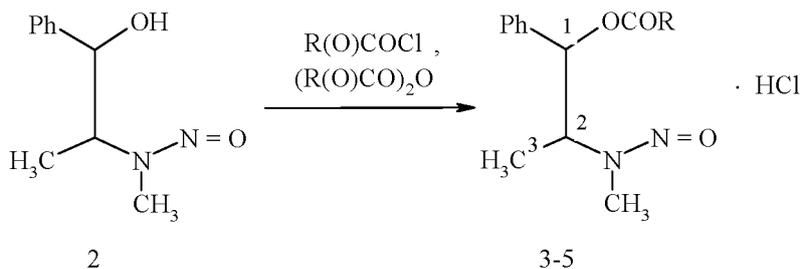
Протоны метильной группы проявляются в виде дублета с КССВ 6,4 Гц в области 1,10 м.д. (C³-CH₃) и синглет в области 2,47 м.д. отнесен к метильным протонам у атома азота (N-CH₃). Химический сдвиг протона гидроксильной группы проявляется при 5,17 м.д. в виде синглета.

ЯМР ^{13}C спектр полностью соответствует предполагаемому углеродному составу.

В спектре ЯМР ^{13}C при 126,1-138,5 м.д. имеются сигналы химических сдвигов атомов углерода фенильного кольца, сигналы химических сдвигов атома углерода (C¹) наблюдается в области 72,5 м.д., в области 61,1 м.д. имеются сигналы химических сдвигов атома углерода (C²).

Сигналы химических сдвигов атомов углерода (C²-C³H₃) наблюдаются в области 9,8 м.д., а в области 37,6 м.д. проявляются сигналы химических сдвигов атома углерода метильной группы при атоме азота (N-CH₃).

В дальнейшем, с целью исследования реакционной способности N-нитрозо-1-эфедрина и его производных осуществлен синтез сложных эфиров N-нитрозо-1-эфедрина.



R = CH₃ (3), C₂H₅ (4), C₆H₅ (5)

Таблица 1. Выходы и физико-химические характеристики соединений (2-5)

№ соед.	Выход, %	Т.пл. °С	R _f	Вычислено, % Найдено, %				Брутто-формула
				С	Н	N	Cl	
2	90	94-95	0,8	<u>62,5</u> 62,0	<u>6,25</u> 6,05	<u>14,58</u> 14,50	-	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂
3	61	205-206	0,92	<u>52,84</u> 52,60	<u>4,77</u> 4,57	<u>10,27</u> 10,12	<u>13,02</u> 12,92	C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₃ Cl
4	60	202-203	0,95	<u>54,45</u> 54,30	<u>6,63</u> 6,33	<u>9,77</u> 9,60	<u>12,39</u> 12,20	C ₁₃ H ₁₉ N ₂ O ₃ Cl
5	60	222-223	0,96	<u>60,98</u> 60,64	<u>5,68</u> 5,53	<u>8,37</u> 8,15	<u>10,61</u> 10,49	C ₁₇ H ₁₉ N ₂ O ₃ Cl

Таблица 2. Спектральные характеристики ИК, ЯМР ¹³С соединений (2-5)

№ соед.	ИК-спектр, γ, см ⁻¹			ЯМР ¹³ С-спектры, δ, м.д.		
	ОН	N-H	C=O (сл. эф.)	Ph	R	C=O
2	3608	-	-	126,1 - 138,35	-	-
3	-	2420-2560	1744	126,1 - 138,35	21,0 CH ₃	170,2
4	-	2410-2620	1744	126,1 - 138,35	27,9 CH ₂	173,1
5	-	2420-2550	1792	126,1 - 138,35	9,4 CH ₃ 128,7-133,1	165,9

Таблица 3. Спектральные характеристики ¹Н ЯМР соединений (2-5)

№ соед.	ПМР-спектр, д, м.д., CDCl ₃						
	Ph	ОН	C ¹	C ²	C ² -C ³ H ₃	N-CH ₃	C=OR
2	7,25 о 7,19 м 7,37 п	5,17 с	4,73 1H, м	3,26 1H	1,10 3H J 6,4 Гц	2,47 1H, с	-
3	7,25 о 7,19 м 7,37 п	-	5,47	3,77	1,10	2,47	2,01
4	7,25 о 7,19 м 7,37 п	-	5,47	3,77	1,10	2,47	2,29 CH ₂ 1,14 CH ₃
5	7,25 о 7,19 м 7,37 п	-	5,47	3,77	1,10	2,47	7,55 - 8,01

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии, индивидуальность – тонкослойной хроматографией (Al₂O₃, бензол : диоксан, 3:2).

Выходы и физико-химические характеристики сложных эфиров N-нитрозо-1-эфедрина (3-5) приведены в таблицах 1-3.

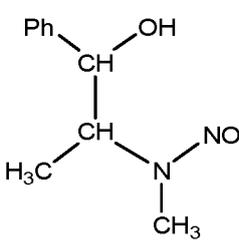
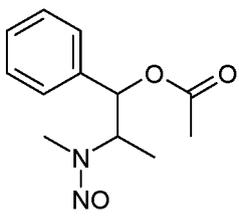
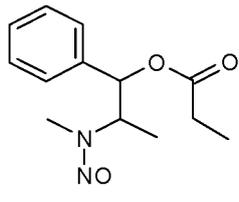
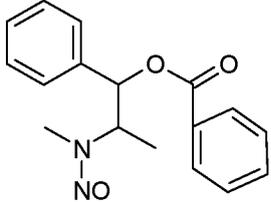
Сравнительный анализ ИК спектра исходного N-нитрозо-1-эфедрина и синтезированных сложных эфиров N-нитрозо-1-эфедрина (3-5) показал, что в области 3608 см⁻¹ отсутствует полоса поглощения, характерная для гидроксильной

группы. Отчетливо появляется полоса валентных колебаний карбонильной группы сложноэфирного фрагмента, соответственно для ацетата (3) и пропионата (4) в области 1744 см⁻¹, а для бензоата в области 1792 см⁻¹ (5).

В ПМР спектрах наряду с протонами функциональных групп исходного соединения присутствуют протоны O-ацильных фрагментов у атома углерода (C¹).

Метильные группы метоксигруппы (OCH₃) соединения (3) отмечены в области 2,01 м.д. в виде синглета. Метиленовые протоны пропионата (4) наблюдаются в виде мультиплета в области

Таблица 4. Прогноз биологической активности синтезированных соединений (2-5) по программе PASS

№ соед.	Структурная формула	Предполагаемая виды активность
2		0,916 0,003 Carcinogenic, male rats 0,857 0,008 CYP2D16 substrate 0,835 0,005 Carcinogenic 0,825 0,013 Gaucher disease treatment 0,808 0,017 Cardiovascular analeptic 0,805 0,066 Fibrinogen receptor antagonist 0,733 0,006 Carcinogenic, female rats 0,721 0,010 CYP2A3 substrate 0,705 0,018 Threonine aldolase inhibitor 0,726 0,066 Hematotoxic
3		0,932 0,003 Carcinogenic, male rats 0,862 0,004 Carcinogenic 0,833 0,005 Mutagenic 0,820 0,007 CYP2A substrate 0,799 0,005 CYP2A3 substrate 0,790 0,007 CYP2A6 substrate 0,772 0,026 Cardiovascular analeptic 0,745 0,027 CYP2D16 substrate 0,723 0,009 CYP2B6 substrate 0,701 0,136 Antiseborrheic
4		0,906 0,003 Carcinogenic, male rats 0,833 0,005 Carcinogenic 0,826 0,007 CYP2A substrate 0,798 0,007 CYP2A6 substrate 0,791 0,005 Mutagenic 0,785 0,006 CYP2A3 substrate 0,749 0,008 CYP2B6 substrate 0,719 0,034 CYP2D16 substrate
5		0,918 0,003 Carcinogenic, male rats 0,859 0,004 Carcinogenic 0,840 0,007 CYP2A substrate 0,820 0,005 Mutagenic 0,799 0,005 CYP2A3 substrate 0,787 0,007 CYP2A6 substrate 0,745 0,027 CYP2D16 substrate 0,718 0,009 CYP2B6 substrate 0,711 0,107 (-)-(4S)-limonene synthase inhibitor

2,29 м.д. Метильные группы пропиоксигруппы ($\text{COCH}_2\text{-CH}_3$) наблюдаются в области 1,14 м.д. Сигналы протонов бензоксигруппы (COC_6H_5) соединения (5) наблюдаются в виде мультиплета в области 7,55 - 8,01 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C наряду с сигналами атомов углерода исходного соединения присутствуют сигналы атомов ацильных фрагментов.

Сигналы химических сдвигов ядер углеродных атомов сложноэфирной группы соединения (3) отмечены в области 170,2 м.д. (CO) и 21,0 м.д. (CH_3).

Сигналы химических сдвигов ядер углеродных атомов ацильного фрагмента соединения (4)

проявляются в области 173,1 (CO) и 27,9 м.д. (CH_2), 9,4 м.д. (CH_3) соответственно.

Сигналы химических сдвигов ядер углеродных атомов ацильного фрагмента соединения (4) проявляются в области 165,9 (CO) и 128,7-133,1 м.д. (C_6H_5), соответственно.

С помощью программы PASS, основанный на анализе зависимостей «структура-активность» для синтезированных сложных эфиров N-нитрозо-1-эфедрина, проведен компьютерный биоскрининг. В ходе проведенного биопрогнозирования была установлена возможность наличия противоопухолевых, аналептических, кардиоваскулярных, дерматологических свойств с вероятно-

стью проявления 0,918-0,862; 0,777; 0,701 соответственно (таблица 4).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре «UNITY-400+», внутренний стандарт CDCl_3 . ИК-спектры синтезированных соединений записаны на приборе NIKOLET 5700 с Фурье преобразованием, в таблетках KBr.

Температура плавления определена на приборе «Voetius». Индивидуальность соединений определена методом ТСХ на пластинках Al_2O_3 (бензол:диоксан, 3:2).

N-нитрозо-1-эфедрин (2)

К раствору 10 г гидрохлорида 1-эфедрина в 0,5 мл воды, содержащий 1 мл конц. HCl охлажденному до 0°C , в течение 20 мин. Приливают раствор 3,5 г нитрат натрия в 7 мл воды и одновременно добавляют 1 мл конц. HCl . Массу перемешивают, перекристаллизовывают, получают *N*-нитрозо-1-эфедрин (2), Выход 90%, т.пл. $94-95^\circ\text{C}$, R_f 0,8 (бензол:диоксан, 3:2).

Гидрохлорид 2-ацетокси-N-нитрозо-1-эфедрин (3)

Растворяют 0,5 г *N*-нитрозо-1-эфедрин в 0,24 мл уксусного ангидрида, затем приливают 0,17 мл хлористого ацетила и оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Избыток реагентов отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из изопропанола. Выход 61%, т. пл. $205-206^\circ\text{C}$, R_f 0,92 (бензол:диоксан, 3:2). $\text{C}=\text{O}$ 1744 см^{-1} .

Гидрохлорид 2-пропиокси-N-нитрозо-1-эфедрин (4)

Растворяют 0,3 г *N*-нитрозо-1-эфедрин в 0,2 мл пропионового ангидрида, затем приливают 0,17 мл хлористого пропионила и оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Избыток реагентов отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из изопропанола. Выход 60%, т. пл. $202-203^\circ\text{C}$, R_f 0,95 (бензол:диоксан, 3:2). $\text{C}=\text{O}$ 1744 см^{-1} .

Гидрохлорид 2-бензокси-N-нитрозо-1-эфедрин (5)

Растворяют 0,3 г *N*-нитрозо-1-эфедрин в 0,18 мл хлористого бензоила и оставляют на 24 ч при комнатной температуре. Избыток реагентов отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из изопропанола. Выход 60%, т. пл. $222-223^\circ\text{C}$, R_f 0,96 (бензол : диоксан, 3:2). $\text{C}=\text{O}$ 1792 см^{-1} .

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев Е.Ю. Ароматические нитрозосоединения. Л. Химия. 1988.
2. Frepanier D.Z., Sprancmanis V. *N*-(acylamino)-ephedrine. // J.Org. Chem. – 1964. – vol. 29. – p. 673-677.

Резюме

N-нитрозо-1-эфедриннің сәйкес карбон қышқылдар хлорангидридімен әрекеттесуі арқылы оның күрделі эфирлері (ацетат, пропионат, бензоат) алынып сиппатыланды. PASS программамен синтезделген қосылыстардың биологиялық белсенділігі болжау жүргізілді.