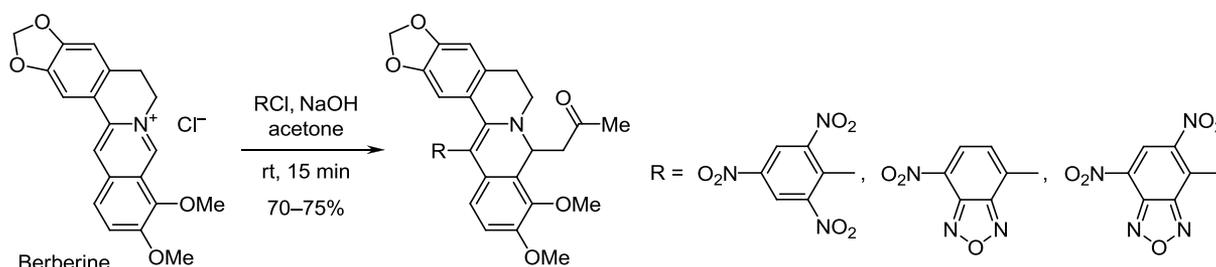


Синтез первых 13-нитроарильных производных 8-ацетонилберберина

Олег Н. Буров^{1*}, Сергей В. Курбатов¹, Павел Г. Морозов¹,
Михаил Е. Клецкий¹, Артем В. Татаров¹

¹ Южный федеральный университет,
ул. Зорге, 7, Ростов-на-Дону 344090, Россия; e-mail: bbole@gmail.com

Поступило 15.07.2015
Принято 2.09.2015



Впервые разработан метод синтеза 13-нитроарильных производных 8-ацетонилберберина, заключающийся в одnoreакторном взаимодействии берберина, ацетона и нейтральных ароматических электрофилов (пикрилхлорида, 7-нитро-4-хлорбензофуразана, 5,7-динитро-4-хлорбензофуразана). Установлено, что при взаимодействии 8-ацетонилберберина с этими же хлорнитроаренами целевые продукты реакции не образуются.

Ключевые слова: берберин, нитроарены, нуклеофильное ароматическое замещение.

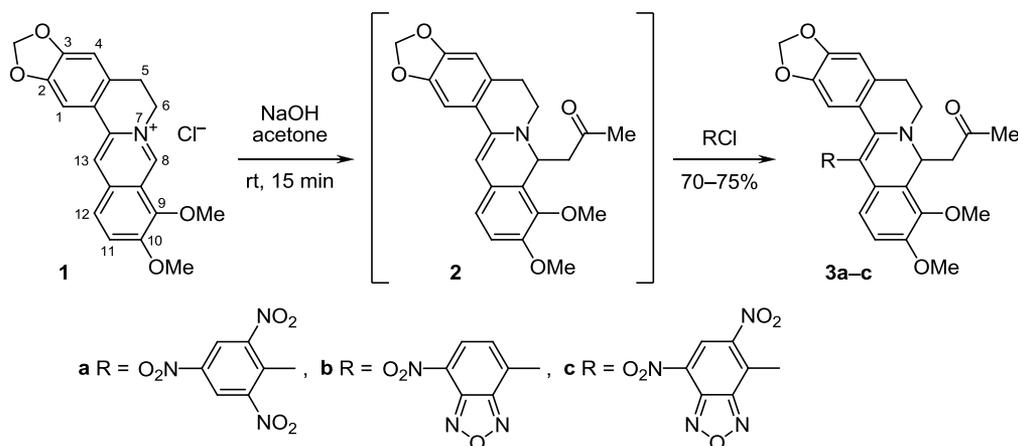
Широчайший спектр биологической активности берберина (1) и его многочисленных производных, описанный в обзорах^{1,2} и цитированной там литературе, побуждает специалистов в области органического синтеза и медицинской химии к поиску новых путей структурной модификации этого алкалоида. Значительную биологическую активность показали 13-замещенные берберины, синтез которых возможен взаимодействием производных берберина с электрофилами.³ Очевидно, что прямому введению электрофильных фрагментов в положение 13 мешает положительный заряд на атоме азота. При взаимодействии берберина с ацетоном легко образуется 8-ацетонилберберин 2, в молекуле которого атом С-13, вследствие своего енаминового характера, уже способен реагировать с электрофилами. Этот синтетический подход является широко распространенным,¹ однако в качестве С-электрофилов ранее использовались только галогеналканы.^{4,5}

Мы впервые использовали в качестве С-электрофилов нитроарены, содержащие хлор в качестве уходящей группы. При перемешивании берберина в ацетоне в присутствии щелочи с последующим добавлением пикрилхлорида, 7-нитро-4-хлорбензофуразана или 5,7-динитро-4-хлорбензофуразана образуются 13-нитро-

арилпроизводные ацетонилберберина 3a–c соответственно (схема 1). Следует подчеркнуть, что нам не удалось получить целевые соединения 3a–c взаимодействием предварительно синтезированного и очищенного 8-ацетонилберберина 2 с этими же хлорнитроаренами.

Все нитроарильные производные 3a–c имеют интенсивную окраску как в растворе, так и в кристаллическом состоянии, что может быть связано с внутримолекулярным переносом заряда, отражаемым резонансными структурами 4a–c (рис. 1). Величина переноса заряда, рассчитанная нами в рамках теории функционала плотности с использованием базиса V3LYP/6-31G**, увеличивается с ростом электрофильности нитроарильного фрагмента и в целом коррелирует со слабопольным сдвигом сигналов протонов ближайшей к атому азота метиленовой группы (6-CH₂) (для сравнения: аналогичный сигнал в спектре 8-ацетонилберберина 2 проявляется при 3.30 м. д.). Наблюдаемое сопряжение между донорной и акцепторной частями молекул соединений 3a–c, вероятно, дополнительно стабилизирует структуру и является причиной того, что в продуктах реакции сохраняется ацетонильный фрагмент.

Схема 1



Это отличает обсуждаемые реакции электрофильного арилирования от известных реакций алкилирования 8-ацетонилберберина **2**, в которых происходит элиминирование ацетонильной группы и продукты реакции выделяются исключительно в виде ароматической изохинолиниевой соли, подобной исходному берберину.¹

Таким образом, разработанный нами метод введения в молекулу берберина фрагментов нитробензоксадиазола, являющихся экзогенными источниками оксида азота,⁶ может способствовать усилению присущих берберину кардиопротекторных свойств.⁷

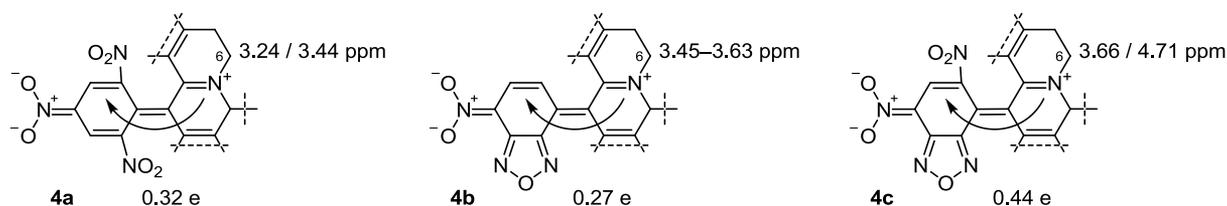
Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-250 (250 и 63 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H подтверждено на основании данных двумерной спектроскопии COSY и NOESY. Для спектров ЯМР ^{13}C характерно перекрытие ряда сигналов, поэтому их фактическое число меньше теоретического. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электрораспылением. Измерения выполнены на положительных ионах (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканирования масс 50–3000 Да. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе ПТП. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck Silicagel 60 (70–230 мкм). В синтезах использованы коммерчески доступные гидрат хлорида берберина (Alfa Aesar) и 7-нитро-4-хлорбензофуразан (Alfa Aesar). Пикрил-хлорид⁸ и 5,7-динитро-4-хлорбензофуразан⁹ синтезированы по литературным методикам.

Синтез нитроарильных производных 3a–c (общая методика). К раствору 44 мг (1.1 ммоль) NaOH в 15 мл ацетона добавляют 372 мг (1.0 ммоль) берберина (**1**), перемешивают в течение 5 мин, добавляют 1.0 ммоль соответствующего хлорнитроарена, перемешивают 15 мин, реакционную смесь упаривают под тягой в потоке воздуха. Остаток хроматографируют на силикагеле (элюент CHCl_3 –EtOH, 20:1), полученные соединения **3a–c** перекристаллизовывают из бензола.

8-Ацетонил-13-(2,4,6-тринитрофенил)-7,8-дигидроберберин (3a). Выход 453 мг (75%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, т. разл. 87–90 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.06 (3H, с, COCH_3); 2.47 (1H, д, д, $J = 16.5, J = 3.3$) и 3.15 (1H, д, д, $J = 16.5, J = 8.5$, CH_2COMe); 2.57–2.83 (2H, м, 5- CH_2); 3.24 (1H, д, д, д, $J = 12.2, J = 12.1, J = 3.5$) и 3.44 (1H, д, д, д, $J = 4.6, J = 2.5, 6\text{-CH}_2$); 3.80 (3H, с, 10- OCH_3); 3.91 (3H, с, 9- OCH_3); 5.39 (1H, д, д, $J = 8.5, J = 3.3, 8\text{-CH}$); 5.86 (1H, д, $J = 1.3$) и 5.89 (1H, д, $J = 1.3, \text{OCH}_2\text{O}$); 6.06 (1H, д, $J = 8.6, \text{H-12}$); 6.12 (1H, с, H-1); 6.63 (1H, д, $J = 8.6, \text{H-11}$); 6.63 (1H, с, H-4); 8.59 (1H, д, $J = 2.4, \text{H-5'}$); 8.85 (1H, д, $J = 2.4, \text{H-3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 31.1; 31.3; 47.9; 49.8; 53.5; 55.9; 60.8; 97.4; 101.4; 107.0; 108.4; 111.7; 116.0; 122.1; 122.7; 124.2; 124.9; 125.4; 133.1; 136.0; 139.7; 143.3; 146.0; 148.2; 151.2; 152.7; 152.8; 207.4. Найдено, m/z : 627.1334 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{NaO}_{11}$. Вычислено, m/z : 627.1339.

8-Ацетонил-13-(7-нитробензофуразан-4-ил)-7,8-дигидроберберин (3b). Выход 389 мг (70%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, т. разл. 136–139 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.07 (3H, с, COCH_3); 2.56 (1H, д, д, $J = 16.3, J = 3.3$) и 3.24 (1H, д, д, $J = 16.3, J = 8.2, \text{CH}_2\text{COMe}$); 2.73–2.98 (2H, м, 5- CH_2); 3.45–3.63 (2H, м, 6- CH_2); 3.82 (3H, с, 10- OCH_3); 3.91 (3H, с,

Рисунок 1. Резонансные структуры **4a–c**, соответствующие нитроарильным производным **3a–c**.

9-OCH₃); 5.49 (1H, д. д, $J = 8.2, J = 3.3$, 8-CH); 5.77 (2H, с, OCH₂O); 6.21 (1H, с, Н-1); 6.54 (1H, д, $J = 8.7$, Н-12); 6.60 (1H, с, Н-4); 6.71 (1H, д, $J = 8.7$, Н-11); 7.36 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6'); 8.41 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 30.5; 31.0; 47.1; 49.5; 54.5; 56.0; 60.9; 101.4; 104.1; 108.1; 108.7; 111.8; 118.1; 124.5; 125.0; 126.9; 127.1; 131.7; 133.1; 139.4; 143.2; 143.7; 145.7; 148.6; 150.8; 151.4; 207.0. Найдено, m/z : 579.1486 [M+Na]⁺. C₂₉H₂₄N₄NaO₈. Вычислено, m/z : 579.1492.

8-Ацетонил-13-(5,7-динитробензофуразан-4-ил)-7,8-дигидроберберин (3с). Выход 433 мг (72%), темно-фиолетовые игольчатые кристаллы, т. разл. 127–130 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.18 (3H, с, COCH₃); 2.77–2.92 (2H, м, 5-CH_A, CH_ACOMe); 3.31 (1H, д. д. д, $J = 16.2, J = 16.2, J = 5.4$, 5-CH_B); 3.66 (1H, д. д. д, $J = 16.2, J = 13.3, J = 4.1$) и 4.71 (1H, д. д. д, $J = 13.3, J = 5.4, J = 2.4$, 6-CH₂); 3.93 (3H, с, 10-OCH₃); 3.96 (3H, с, 9-OCH₃); 4.08 (1H, д. д, $J = 18.6, J = 10.8$, CH_BCOMe); 5.70 (1H, д. д, $J = 10.8, J = 2.5$, 8-CH); 6.05 (1H, д, $J = 0.9$) и 6.13 (1H, д, $J = 0.9$, OCH₂O); 6.78 (1H, с, Н-4); 6.93 (1H, д, $J = 8.7$, Н-11); 6.93 (1H, с, Н-1); 7.36 (1H, д, $J = 8.7$, Н-12); 8.92 (1H, с, Н-5'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.6; 30.0; 45.6; 51.0; 56.2; 59.2; 61.5; 103.0; 109.6; 109.7; 112.1; 112.5; 117.2; 118.5; 123.4; 123.5; 124.2; 127.6; 129.0; 133.1; 135.8; 144.2; 145.7; 147.9; 149.0;

152.1; 154.4; 206.4. Найдено, m/z : 624.1337 [M+Na]⁺. C₂₉H₂₃N₅NaO₁₀. Вычислено, m/z : 624.1343.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 14-13-00103).

Список литературы

1. Нечепуренко, И. В.; Салахутдинов, Н. Ф.; Толстикова, Г. А. *Химия в интересах устойчивого развития* **2010**, 18, 1.
2. Grycová, L.; Dostál, J.; Marek, R. *Phytochemistry* **2007**, 68, 150.
3. Liu, Y.-X.; Xiao, C.-L.; Wang, Y.-X.; Li, Y.-H.; Yang, Y.-H.; Li, Y.-B.; Bi, C.-W.; Gao, L.-M.; Jiang, J.-D.; Song, D.-Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 52, 151.
4. Mahapatra, A.; Maheswari, V.; Pal Kalia, N.; Rajput, V. S.; Ali Khan, I. *Chem. Nat. Compd.* **2014**, 50, 321. [Химия природ. соединений **2014**, 282.]
5. Lombardi, P.; Buzzetti, F.; Arcamone, A. G. US Patent 2011015222.
6. Cerecetto, H.; Porcal, W. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 57.
7. Lau, C.-W.; Yao, X.-Q.; Chen, Z.-Y.; Ko, W.-H.; Huang, Y. *Cardiovasc. Drug Rev.* **2001**, 19, 234.
8. Boyer, R.; Spencer, E. Y.; Wright, G. F. *Can. J. Res.* **1946**, 24B, 200.
9. Шарнин, Г. П.; Левинсон, Ф. С.; Акимова, С. А.; Хасанов, Р. Х. А. с СССР 627129; *Бюл. изобрет.* **1978**, (37).