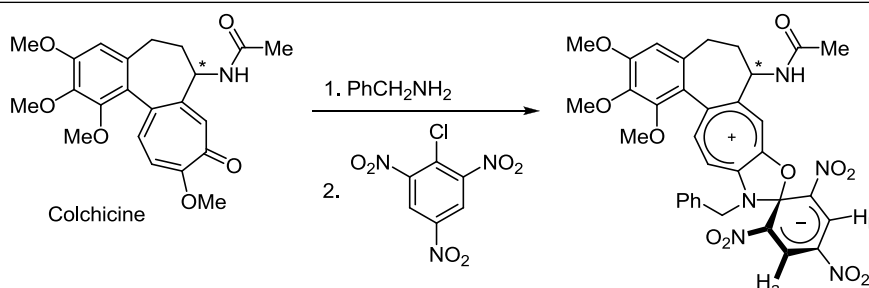


Первый биполярный спироцикл на основе 10-(бензиламино)колхицина

Анна В. Ткачук^{1*}, Сергей В. Курбатов¹, Павел Г. Морозов¹, Геннадий С. Бородкин¹

¹ Южный федеральный университет, ул. Зорге, 7, Ростов-на-Дону 344090, Россия; e-mail: a_tkachuk@bk.ru

Поступило 16.10.2015
Принято 11.11.2015



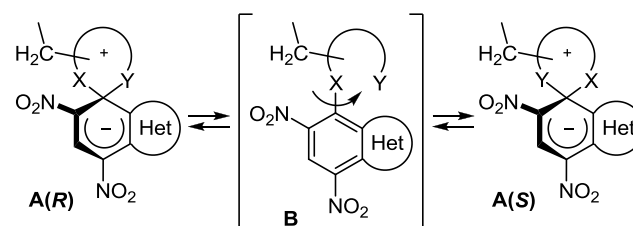
Синтезирован первый биполярный спироциклический σ -комплекс мейзенгеймеровского типа на основе 10-(бензиламино)-колхицина и тринитробензола. Хиральность колхицинового фрагмента приводит к магнитной неэквивалентности протонов тринитрофенильного цикла и позволяет использовать их в качестве диастереотопной метки. Методом динамического ЯМР определены кинетические и активационные параметры обратимой вырожденной рециклизации спироцикла.

Ключевые слова: колхицин, биполярный спироцикл, нуклеофильное ароматическое замещение, стереодинамика.

Биполярные спироциклические σ -комплексы типа $A(R)$ – это устойчивые препаративно выделяемые интермедиаты реакций внутримолекулярного нуклеофильного ароматического замещения. В отличие от широко распространенных анионных σ -комплексов Мейзенгеймера, в биполярных σ -комплексах к электрофильным и нуклеофильным фрагментам предъявляются значительно более жесткие требования относительно способности делокализовать отрицательный и положительный заряды. Если биполярный спироцикл является хиральным, то можно с помощью метода динамического ЯМР определить барьер его энантиомеризации $A(R) \rightleftharpoons A(S)$ по температурно-зависимой эволюции сигнала диастереотопной группы CH_2 , введенной в ближайшее окружение хирального центра (схема 1).^{1–4} Подобный классический подход для изучения энантиомеризации, протекающей через диссоциацию–рекомбинацию связей, образованных стереогенными центрами, ранее успешно применялся как для атомов углерода,^{5,6} так и для атомов других элементов.^{7,8}

Этот метод измерения кинетической стабильности спироцикла не требует предварительного разделения энантиомеров, но, очевидно, пригоден лишь для асимметричных нитрогетаренов, например, динитробензофураксана,² динитробензофураза⁴ или динитробензо-

Схема 1

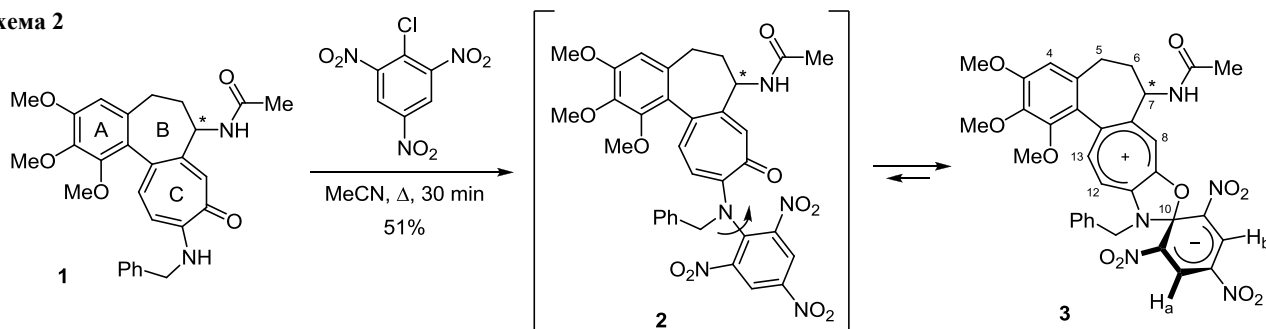


$[e][1,2,3,4]$ тетразин-1,3-диоксида⁹ и не применим для симметричных электрофилов, например, тринитробензола.

Использование хирального нуклеофильного фрагмента позволяет избежать этого ограничения. В настоящей работе мы использовали хиральный природный алкалоид и сообщаем о синтезе и стереодинамике первого биполярного спироцикла – производного колхицина.

При взаимодействии 10-(бензиламино)колхицина (**1**)¹⁰ с пикрилхлоридом, вероятно, формируется метастабильное 10-пикриламинопериодное **2**. Это предположение основано на том, что при взаимодействии *N*-алкиламинотропонов с 3,5-динитро-2-хлорпиридином и 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазином образуются и препаративно выделяются исключительно продукты *N*-ариллирования и не обнаруживаются *O*-арилпроизводные.¹¹ Пикрил-

Схема 2



аминоколхицин **2** в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки образует стабильный биполярный спироциклический σ -комплекс **3**, выделяющийся из реакционной среды в виде красных высокоплавких кристаллов (схема 2).

Спироциклическое строение пикрильного производного **3** подтверждают данные спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . По сравнению с 10-(бензиламино)колхицином (**1**), сигнал протона Н-12 в спектре ЯМР ^1H спироцикла **3** сдвинут в слабое поле на 1.42 м. д., сигнал протона Н-13 – на 1.05 м. д., а сигнал протона Н-8 – на 0.45 м. д. Дезэкранирование протонов электронодонорной части молекулы свидетельствует о значительном переносе заряда.^{4,12} Спироциклический атом углерода проявляется в спектре при 105.6 м. д., что также характерно для биполярных спироциклических σ -комплексов.⁴ Принципиальным отличием от всех ранее исследованных открытоцепных либо спироциклических производных тринитробензола является то, что протоны H_a и H_b становятся магнитно-неэквивалентными и проявляются не в виде двухпротонного синглета, а в виде двух однопротонных дублетов при 8.43 и 8.53 м. д. Наличие хирального центра в положении 7 делает стороны плоскости, в которой лежат циклы А, В и С, диастереофасными. Таким образом, протоны H_a и H_b , находящиеся в спироцикле по разные стороны этой плоскости, становятся диастереофасно дифференцированными и могут быть использованы в качестве диастереотопной метки.

При нагревании раствора спироцикла **3** в ДМСО- d_6 происходит уширение сигналов протонов H_a и H_b ($\sim 40^\circ\text{C}$), затем их коалесценция ($\sim 70^\circ\text{C}$) и далее трансформация в двухпротонный синглет ($\sim 100^\circ\text{C}$). При охлаждении раствора до комнатной температуры спектральная картина полностью восстанавливается, следов деградации спироцикла в спектре не наблюдается (рис. 1).

Компьютерное моделирование температурно-зависимых спектров ЯМР и расчет констант скоростей проводили с помощью программы gNMR 5.1.¹³ Полученный набор температурно-зависимых экспериментальных спектров конвертировался программой gCVT (входит в пакет gNMR) в набор spg-файлов совместимых с gNMR. Для спектра, записанного при комнатной температуре, теоретически моделировалась форма линии сигналов протонов индикаторных групп, которая посредством программного варьирования химического сдвига, ширины на полувысоте и константы спин-спинового взаимодействия оптимизировалась

по МНК с экспериментально наблюдаемой формой линии в spg-файле. Рассчитанный с помощью программы спектр, но уже при варьировании константы скорости обмена соотносился с набором других экспериментальных температурно-зависимых спектров. В результате для каждого спектра и соответствующей ему температуры была определена константа скорости. Значение энергии Гиббса (ΔG^\ddagger) рассчитано по уравнению Аррениуса для каждой константы скорости. Линеаризацией по МНК с коэффициентом корреляции не ниже 0.98 находили энтальпию (ΔH^\ddagger) и энтропию (ΔS^\ddagger) активации. Ошибка в определении k , по нашим оценкам, основанным на литературных данных,¹⁴ не превышает 15%, ΔG^\ddagger – 0.6 кДж/моль, ΔH^\ddagger – 2 кДж/моль, ΔS^\ddagger – 8 Дж/моль·К. Таким образом, полученные в результате полного анализа формы линий сигналов индикаторных протонов кинетические и активационные параметры перегруппировки, сопровождаемой обменом положениями протонов H_a и H_b , составляют: $k_{298} = 0.19 \text{ c}^{-1}$, $\Delta G^\ddagger_{298} = 77.0 \text{ кДж/моль}$, $\Delta H^\ddagger = 126 \text{ кДж/моль}$, $\Delta S^\ddagger = 163 \text{ Дж/моль}\cdot\text{К}$.

Причиной обмена положениями протонов H_a и H_b , по-видимому, является вырожденная рециклизация, включающая разрыв связи $\text{C}_{\text{spiro}}\text{-O}$, торсионное вращение вокруг связи C-N в метастабильном открытоцепном изомере **2** и последующую спироциклизацию. Формально наблюдаемый обмен положениями может быть связан также с разрывом–образованием связи $\text{C}_{\text{spiro}}\text{-N}$. Следует отметить, что ни одна из возможных "открытых" форм не фиксируется экспериментально. Однако совокупность кинетических и активационных

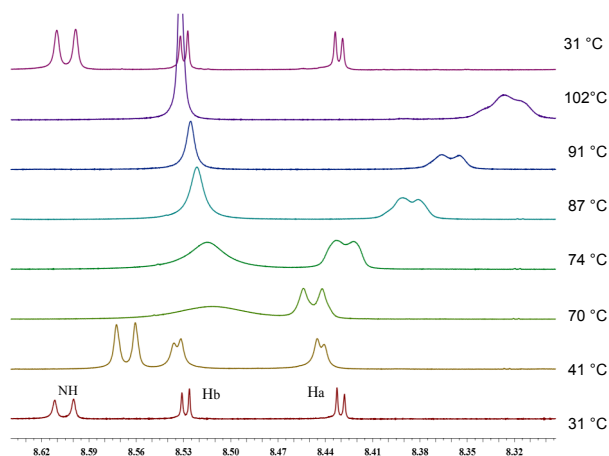


Рисунок 1. Температурно-зависимая эволюция сигналов протонов пикрильного фрагмента спироцикла **3**.

параметров таутомерии и стереодинамики ряда нитроарильных и нитрогетарильных производных аминотропона, тиотропона и тропонимина, проанализированная ранее,¹ позволяет рассматривать сценарий разрыва связи C_{spiro} –O как наиболее вероятный.

Таким образом, взаимодействие 10-(алкиламино)колхицина с ароматическими электрофилами позволяет синтезировать новые производные колхицина, проявляющего широкий спектр биологической активности,¹⁵ а использование природных хирально чистых синтетических предшественников открывает новые подходы к исследованию стереодинамики структурно и стереохимически нежестких молекул.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C (600 и 150 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-600 в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C сделаны на основании данных двумерной спектроскопии COSY, NOESY, HSQC и HMBC. 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 (36–71 мкм). Пикрилхлорид¹⁶ синтезирован по литературной методике. 10-(Бензиламино)колхицин (**1**) синтезирован из коммерчески доступных колхицина (Alfa Aesar) и бензиламина (Fluka) по модифицированной литературной методике.¹⁰

10-(Бензиламино)колхицин (1). К 200 мг (0.5 ммоль) колхицина добавляют 0.25 мл (2.3 ммоль) бензиламина, перемешивают и выдерживают при комнатной температуре в течение 3 сут. Реакционную смесь хроматографируют на силикагеле, элюент $CHCl_3$ –EtOH, 20:1. Выход 190 мг (80%), ярко-желтый порошок, т. пл. 165–166 °С (т. пл. 166–168 °С (EtOAc–циклогексан)⁶).

7-(Ацетиламино)-11-бензил-1,2,3-триметокси-2',4',6'-тринитро-5,6,7,11-тетрагидро-8aH-спиро[бензо[6,7]-гепталено[3,2-d][1,3-d]оксазол-8a-илий-10,1'-циклогекса[2,4]диен[6]ид] (3). К раствору 41 мг (0.09 ммоль) 10-(бензиламино)колхицина (**1**) в 2 мл MeCN добавляют 23 мг (0.09 ммоль) пикрилхлорида, реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 30 мин, затем упаривают в токе воздуха. Остаток дважды хроматографируют на силикагеле, элюент $CHCl_3$ –Me₂CO, 10:1. Выход 31 мг (51%), ярко-красные кристаллы, т. разл. 180–185 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.85 (3H, с, COCH₃); 2.04–2.10 (1H, м) и 2.19–2.26 (1H, м, 6-CH₂); 2.15 (1H, д, $J = 13.0$, $J = 6.8$) и 2.67 (1H, д, $J = 13.0$, $J = 6.4$, 5-CH₂); 3.67 (3H, с, OCH₃); 3.83 (3H, с, OCH₃); 3.88 (3H, с, OCH₃); 4.45 (1H, д, $J = 12.3$, $J = 7.1$, 7-CH); 4.85 (1H, д, $J = 15.8$) и 5.02 (1H, д, $J = 15.8$, NCH₂Ph); 6.89 (1H, с, H-4); 7.10 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ph); 7.19–7.24 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.26–7.30 (1H, м, H-4 Ph); 7.59 (1H, с, H-8); 8.01 (1H, д, $J = 11.8$,

H-12); 8.14 (1H, д, $J = 11.8$, H-13); 8.43 (1H, д, $J = 2.7$, H_a); 8.53 (1H, д, $J = 2.7$, H_b); 8.60 (1H, д, $J = 7.1$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.4 (COCH₃); 28.9 (C-5); 37.7 (C-6); 47.7 (CH₂Ph); 52.4 (C-7); 56.0 (3-OCH₃); 60.7 (2-OCH₃); 61.1 (1-OCH₃); 105.6 (C-10); 108.0 (C-4); 115.3 (C-8); 117.1 (C-12); 120.6 (C-4'); 123.8 (C-2'); 124.1 (C-6'); 124.3 (C-13b); 127.4 (C-3'); 127.8 (C-5'); 128.2 (C-2,6 Ph); 128.4 (C-3,4,5 Ph); 132.7 (C-1 Ph); 135.0 (C-4a); 139.5 (C-13a); 140.6 (C-2); 149.9 (C-1); 151.2 (C-13); 154.2 (C-3); 154.3 (C-11a); 159.4 (C-7a); 161.7 (C-8a); 169.1 (COCH₃). Найдено, m/z : 708.1911 [M+Na]⁺. C₃₄H₃₁N₅NaO₁₁. Вычислено, m/z : 708.1912.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР 1H и ^{13}C 10-(бензиламино)колхицина (**1**), доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания Минобрнауки России № 4.129.2014/К.

Список литературы

- Olekhovich, L. P.; Budarina, Z. N.; Lesin, A. V.; Kurbatov, S. V.; Borodkin, G. S.; Minkin, V. I. *Mendeleev Commun.* **1994**, 162.
- Kurbatov, S. V.; Budarina, Z. N.; Vaslyayeva, G. S.; Borisenko, N. I.; Knyazev, A. P.; Minkin, V. I.; Zhdanov, Yu. A.; Olekhovich, L. P. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, 46, 1445. [*Изв. АН, Сер. хим.* **1997**, 1509.]
- Morozov, P. G.; Kurbatov, S. V.; Olekhovich, L. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, 38, 1428. [*Химия гетероцикл. соединений* **2002**, 1611.]
- Tkachuk, A. V.; Kurbatov, S. V.; Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Tavunova, Yu. P.; Morozov, P. G.; Voronina, V. A.; Minkin, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 1373. [*Журн. орган. химии* **2013**, 49, 1388.]
- Semyakina, G. M.; Strokach, Iu. P.; Mandzhikov, V. F.; Barachevskii, V. A.; Topchiev, D. A.; Lokshin, V. A.; Trofimova, N. S.; Shelepin, N. E.; Kabanov, V. A. *Dokl. Chem.* **1986**, 286, 1445. [*Докл. АН СССР* **1986**, 286, 1445.]
- Aldoshin, S. M.; Lokshin, V. A.; Rezonov, A. N.; Volbushko, N. V.; Shelepin, N. E.; Knyazhanskii, M. I.; Atovmyan, L. O.; Minkin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1987**, 23, 614. [*Химия гетероцикл. соединений* **1987**, 744.]
- Korobov, M. S.; Borodkin, G. S.; Borisenko, N. I.; Ryskina, T. A.; Nivorozhkin, L. E.; Minkin, V. I. *Mol. Struct.: THEOCHEM* **1989**, 59, 61.
- Oki, M. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 699.
- Voronina, V. A.; Kurbatov, S. V.; Frumkin, A. E.; Churakov, A. M.; Smirnov, O. Yu.; Olekhovich, L. P. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, 51, 668. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2002**, 617.]
- Quinn, F. R.; Beisler, J. A. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 251.
- Olekhovich, L. P.; Kurbatov, S. V.; Lesin, A. V.; Budarina, Z. N.; Zhdanov, Yu. A.; Minkin, V. I. *Журн. орган. химии* **1991**, 27, 6.
- Burov, O. N.; Kurbatov, S. V.; Morozov, P. G.; Kletskii, M. E.; Tatarov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 772. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, 51, 772.]
- Budzelaar P. H. M. <http://home.cc.umanitoba.ca/~budzelaar/gNMR/gNMR.html>
- Аганов, А. В.; Ключков, В. В.; Самитов, Ю. Ю. *Успехи химии* **1985**, 54, 1585.
- Nepali, K.; Sharma, S.; Sharma, M.; Bedi, P. M. S.; Dhar, K. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 77, 422.
- Boyer, R.; Spencer, E. Y.; Wright, G. F. *Can. J. Res., Sect. B* **1946**, 24, 200.