

УДК 547.944:54.057:547.759.3

СИНТЕЗ АЛКІЛ-ЦИС-(3S,16S)-ЕБУРНАМЕНІН-14-КАРБОКСИЛАТІВ ТА ЦИС-(3S,16S)-ЕБУРНАМЕНІН-14-КАРБОКСАМІДІВ

А.І.Бондар, С.М.Коваленко, О.В.Заремба, Г.Ю.Василець

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: anna_andronova@ukr.net

Ключові слова: індолні алкалоїди; ебурнани; аповінкамінова кислота; амід; естери

Синтезовано ряд алкіл-цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилатів шляхом взаємодії солей цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти з алкілгалогенідами. Випробувано два способи синтезу амідів ебурнаменін-14-карбонової кислоти та отримано ряд цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксамідів.

THE SYNTHESIS OF ALKYL CIS-(3S,16S)-EBURNAMENINE-14-CARBOXYLATES AND CIS-(3S,16S)-EBURNAMENINE-14-CARBOXAMIDES

A.I.Bondar, S.M.Kovalenko, O.V.Zaremba, G.Yu.Vasylets

A series of new alkyl cis-(3S,16S)-eburnamenine-14-carboxylates has been synthesized by the reaction of cis-(3S,16S)-eburnamenine-14-carboxylic acid salts with alkyl halogenides. Two methods for obtaining of eburnamenine-14-carboxamides have been tested and new cis-(3S,16S)-eburnamenine-14-carboxamides have been synthesized.

СИНТЕЗ АЛКИЛ-ЦИС-(3S,16S)-ЭБУРНАМЕНИН-14-КАРБОКСИЛАТОВ И ЦИС-(3S,16S)-ЭБУРНАМЕНИН-14-КАРБОКСАМИДОВ

А.И.Бондарь, С.Н.Коваленко, О.В.Заремба, Г.Ю.Василець

Синтезировано ряд алкіл-цис-(3S,16S)-эбурнаменин-14-карбоксилатов путем взаимодействия солей цис-(3S,16S)-эбурнаменин-14-карбоновой кислоты с алкілгалогенидами. Опробовано два способа синтеза амидов эбурнаменин-14-карбоновой кислоты и получен ряд цис-(3S,16S)-эбурнаменин-14-карбоксамидов.

Похідні ебурнаменін-14-карбонової кислоти належать до індолних іридоїдних алкалоїдів ебурнамін-вінкамінової групи, які містять у своєму складі характерний п'ятичленний цикл ебурнану **1** (рис.). Алкалоїди цієї групи характерні для рослин родини кутрові (Arosupaseae) [1, 2, 3, 4]. Похідні ебурнану проявляють різноманітні види біологічної активності, впливаючи на поділ клітин, серцево-судинну систему, функції мозку [5].

Так, вінкамін **2** – основний алкалоїд барвінка малого (*Vinca minor*), широко розповсюджений в Україні та європейській частині Росії [6, 7], чинить вазорегулюючу дію на судини мозку, впливає на нейромедіаторні процеси, покращує метаболізм мозкових клітин за рахунок посилення засвоєння ними глюкози, підвищує постачання кисню до ішемізованих ділянок мозку, проявляє, таким чином, нейропротекторну та нейротрофічну дію, нормалізує дисциркуляторні порушення [8, 9, 10]. Клінічні дослідження вказують на ефективність вінкаміну при лікуванні різноманітних порушень роботи мозку у пацієнтів похилого віку, таких як порушення пам'яті, порушення слуху і зору судинного ґенезу, запаморочення, короткочасна ішемія, головний біль, а також при лікуванні легкої та помірної деменції судинного і дегене-

ративного походження, дисциркуляторної енцефалопатії I і II стадії, гіпертензивної енцефалопатії [10, 11].

Відомим препаратом на основі вінкаміну є вінпоцетин **3**, який вперше отримали шляхом дегідратації та етерифікації вінкаміну [12, 13]. З моменту його виходу на ринок у 1978 р. під торговельною назвою «Кавінтон» він набув визнання у 47 країнах світу і використовується для лікування порушень мозкового кровообігу та викликаних цим патологій [8, 14]. Інші лікарські препарати – похідні ебурнамін-вінкамінових алкалоїдів, наприклад вінбурнін (вазодилататор центральної дії) та бровінкамін також покращують транспорт кисню до тканин мозку та посилюють засвоєння глюкози, розширюють кровоносні судини [5, 8, 12]. Загальною структурною ознакою цих препаратів є збереження цис-конфігурації ебурнанового скелету та наявність карбонільної або ефірної групи при атомі С-14. Було встановлено, що цереброваскулярну активність проявляють молекули з цис-конфігурацією, у той час як 16-епіпохідні проявляють периферичний вазодилатуючий ефект [13]. Транс-(3R,16S)-етил-похідні не впливають на кровообіг [12, 15], але при дослідженні заміщених алкілестерів аповінкамінової

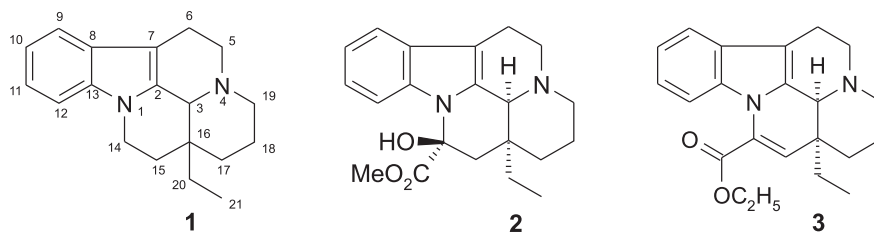


Рис. Хімічна структура алкалоїдів ебурнамін-вінкамінової групи. Цикл ебурнану **1**, вінкаміну **2**, вінпоцетину **3**.

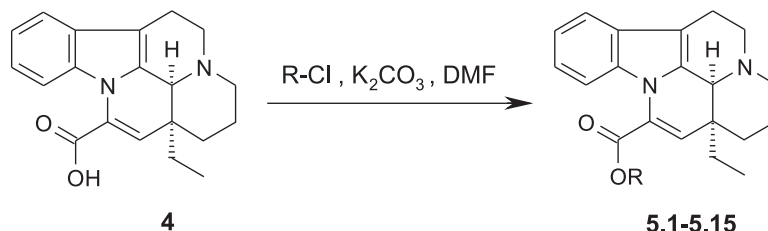


Схема 1

кислоти транс-похідні, на відміну від молекул з цис-конфігурацією, виявились більш активними антиоксидантними та ноотропними агентами завдяки кращій взаємодії з мембранними ліпідами [16]. Антиоксидантну та нейропротекторну дію також чинять 14-діалкіламіно-алкіламінометилзаміщені цис- і транс-ебурнани, при цьому повністю втрачаючи цереброваскулярні та антигіпоксичні властивості [13].

З метою подальших досліджень і пошуку нових сполук з більш вираженою біологічною активністю нами був проведений синтез ряду похідних двох типів на основі цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти (аповінкамінової кислоти)

4: алкіл-цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилати та цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-ациламіди.

У науковій літературі описано декілька методів синтезу амідів і естерів ебурнаменін-14-карбонової кислоти. Для отримання алкіл-ебурнаменін-14-карбоксилатів використовують реакції трансестерифікації, взаємодію солей ебурнаменін-14-карбонової кислоти з алкілгалогенідами, хлорангідриду ебурнаменін-14-карбонової кислоти зі спиртами. Ебурнаменін-14-ациламіди отримують шляхом взаємодії ебурнаменін-14-карбонової кислоти або її хлорангідриду з різноманітними амінами [15-20]. Обрані нами методики ґрунтуються на використанні таких хімічних перетворень, які не ускладнені

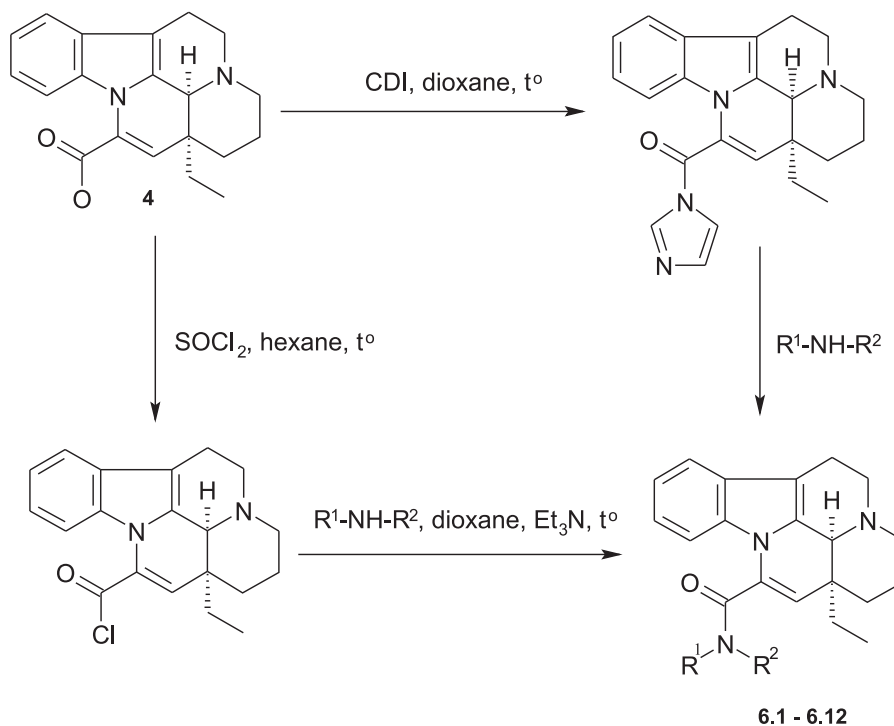


Схема 2

Таблиця 1

Характеристика сполук 5.1-6.12

Сполука	R, R ¹ -R ²	Вихід, %	Т. пл., °C	Вирах. N, %	Знайд. N, %	Брутто-формула
5.1	4-Cl-Bn	87	61-63	6,27	6,29	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂
5.2	3-F-4-(MeO)-Bn	73	65-67	6,08	6,12	C ₂₈ H ₂₉ FN ₂ O ₃
5.3	2-Me-Bn	76	64-66	6,57	6,61	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₂
5.4	2,5-di-Me-Bn	72	66-69	6,36	6,39	C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O ₂
5.5	4-Me-Bn	69	64-66	6,57	6,61	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₂
5.6	3,4-Methylene-dioxi-Ph-NH(C=O)CH ₂	70	134-136	8,41	8,45	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₅
5.7	2,4-di-Me-Ph-NH(C=O)CH ₂	68	135-137	8,69	8,73	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₃
5.8	2-(MeO)-Ph-NH(C=O)CH ₂	35	129-131	8,65	8,68	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₄
5.9	2,4-di(MeO)-Ph-NH(C=O)CH ₂	73	157-159	8,15	8,19	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₅
5.10	3-Cl-4-F-Ph-NH(C=O)CH ₂	93	99-101	8,27	8,32	C ₂₈ H ₂₇ ClFN ₃ O ₃
5.11	3-Cl-4-(MeO)-Ph-NH(C=O)CH ₂	91	105-107	8,08	8,11	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O ₄
5.12	2,6-di-Me-Ph-NH(C=O)CH ₂	92	230 (роз.)	8,69	8,72	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₃
5.13	Ph-NH(C=O)CH ₂	86	99-102	9,22	9,25	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₃
5.14	4-(NMe ₂)-Ph-NH(C=O)CH ₂	74	117-119	11,24	11,28	C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₃
5.15	5-(2-Cl-Ph)-isoxadiazole-2-Me	56	75-77	10,88	10,91	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₄ O ₃
6.1	N-(3-Cl-Ph)-piperazine	90	92-94	11,18	11,21	C ₃₀ H ₃₃ ClN ₄ O
6.2	N-(2-Me-Ph)-piperazine	45	149-151	11,66	11,69	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O
6.3	N-(3-MeO-Ph)-piperazine	33	170-172	11,28	11,31	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₂
6.4	N-(4-MeO-Ph)-piperazine	50	104-106	11,28	11,31	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₂
6.5	Cyclopropyl	30	115-117	11,62	11,66	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O
6.6	N-(4-Cl-Ph)-piperazine	78	119-121	11,18	11,22	C ₃₀ H ₃₃ ClN ₄ O
6.7	N-(2-Cl-Ph)-piperazine	70	93-95	11,18	11,21	C ₃₀ H ₃₃ ClN ₄ O
6.8	N-cyclohexyl-piperazine	50	87-89	11,85	11,88	C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O
6.9	Bn	90	126-128	10,21	10,24	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O
6.10	4-F-Bn	42	122-124	9,78	9,81	C ₂₇ H ₂₈ FN ₃ O
6.11	4-MeO-Bn	40	117-119	9,52	9,57	C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₂
6.12	Cyclopentyl	50	156-158	10,79	10,83	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O

побічними процесами та дають найбільший вихід цільового продукту за участю доступних реагентів.

Алкіл-цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилати ми отримували додаванням відповідного алкілхлориду (заміщеного бензилхлориду або амід хлороцтової кислоти) до аповінкамінової кислоти в середовищі диметилформаміду в присутності карбонату калію при температурі 60°C (схема 1).

Вихід цільових речовин складає 60-90%. Контроль за перебігом реакції здійснювали методом ТШХ. Синтезовані сполуки **5.1-5.15** (табл. 1), їх структура доведена методом ¹H ЯМР-спектроскопії та даними елементного аналізу.

Синтез амідів цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти ми здійснювали двома шляхами (схема 2). Перший шлях включав отримання імідазоліду аповінкамінової кислоти і його подальшу взаємодію з відповідним аміном (спосіб 1). Отриманий імідазолід проявив низьку реакційну здатність до дії амінів. Ми припускаємо, що цей факт пояснюється стеричними перешкода-

ми, викликаними конформаційною будовою імідазоліду аповінкамінової кислоти при взаємодії з амінами. Другий шлях включав синтез хлорангідриду аповінкамінової кислоти з наступним додаванням відповідних амінів (спосіб 2). За допомогою даного методу синтезу цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-ациламідів отримали з вищим виходом, використовуючи більш м'які умови проведення реакції. Тому цей метод був обраний нами як доречний для синтезу цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-ациламідів.

Контроль за перебігом реакції здійснювали методом ТШХ. Синтезовано сполуки **6.1-6.12** (табл. 1). Для підтвердження структури синтезованих сполук використовували дані ¹H ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу.

У спектрах ¹H ЯМР синтезованих похідних спостерігаються всі сигнали протонів, що відповідають очікуваним структурам. Сигнали протонів аліфатичної частини ебурнанового циклу у вигляді груп мультиплетів знаходяться в інтервалі 1-3,6 м.ч.

Спектральні дані сполук 5.1-6.12

Сполука	Спектр ¹ H ЯМР, δ, м.ч.
1	2
5.1	4-хлоробензил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,3 с (2H, OCH ₂), 6,2 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar)
5.2	3-фтор-4-метоксибензил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 3,8 с (3H, CH ₃), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,3 кв (2H, OCH ₂), 6,15 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (7H, Ar)
5.3	2-метилбензил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,2-2,3 с (3H, CH ₃), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,4 кв (2H, OCH ₂), 6,2 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar)
5.4	2,5-диметилбензил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,2-2,3 д (6H, 2CH ₃), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,3 с (2H, OCH ₂), 6,2 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (7H, Ar)
5.5	4-метилбензил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,2-2,3 с (3H, CH ₃), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,3 с (2H, OCH ₂), 6,2 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar)
5.6	2-(1,3-бензодіоксол-5-іламіно)-2-оксоетил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 4,95 с (2H, OCH ₂), 6,0 с (2H, CH ₂), 6,2 с (1H, CH), 6,9-7,45 м (7H, Ar), 10,2 с (1H, NH)
5.7	2-[(2,4-диметилфеніл)аміно]-2-оксоетил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,1-2,3 д (6H, 2CH ₃), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,0 кв (2H, OCH ₂), 6,15 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (7H, Ar), 9,6 с (1H, NH)
5.8	2-[(2-метоксифеніл)аміно]-2-оксоетил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,0 с (3H, CH ₃), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,0 кв (2H, OCH ₂), 6,3 с (1H, CH), 6,9-7,45 м (7H, Ar), 8,0 м (1H, Ar), 9,4 с (1H, NH)
5.9	2-[(2,4-диметоксифеніл)аміно]-2-оксоетил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 3,7-3,8 м (6H, 2CH ₃), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,0 кв (2H, OCH ₂), 6,15 с (1H, CH), 6,5-6,65 м (2H, Ar), 7,0-7,5 м (4H, Ar), 7,75 д (1H, Ar), 9,5 с (1H, NH)
5.10	2-[(3-хлор-4-фторофеніл)аміно]-2-оксоетил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 4,95 кв (2H, CH ₂), 6,2 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (7H, Ar), 7,75 с (1H, NH)
5.11	2-[(3-хлор-4-метоксифеніл)аміно]-2-оксоетил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 3,8 с (3H, CH ₃ O), 4,15 с (1H, 3-CH), 4,95 кв (2H, OCH ₂), 6,2 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar), 7,75 с (1H, NH)
5.12	2-[(2,6-диметилфеніл)аміно]-2-оксоетил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,5-2,9 м (6H, 2CH ₃), 3,0-3,2 м (2H, CH ₂), 3,3 м (2H, CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,0 кв (2H, OCH ₂), 6,2 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (7H, Ar), 9,7 с (1H, NH)
5.13	2-аніліно-2-оксоетил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,0 кв (2H, OCH ₂), 6,2 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (9H, Ar), 10,5 с (1H, NH)
5.14	2-[[4-(диметиламіно)феніл]аміно]-2-оксоетил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,7-2,85 м (2H, CH ₂), 2,9 с (6H, 2CH ₃), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 4,9 кв (2H, OCH ₂), 6,2 с (1H, CH), 6,75 д (2H, Ar), 7,1 д (2H, Ar), 7,4 м (4H, Ar), 10,0 с (1H, NH)
5.15	[3-(2-хлорофеніл)-1,2,4-оксодіазол-5-іл]метил-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилат: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,8 с (2H, OCH ₂), 6,3 с (1H, CH), 7,0-7,9 м (8H, Ar)
6.1	(3S,16S)-14-[[4-(3-хлорофеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]ебурнаменін: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,5-2,6 м (2H, CH ₂), 2,75-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1-3,6 м (8H, 4CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,3 с (1H, CH), 6,9-7,5 м (8H, Ar)
6.2	(3S,16S)-14-[[4-(2-метилфеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]ебурнаменін: 0,95 т (3H, CH ₃), 0,98 с (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,5-2,7 м (2H, CH ₂), 2,8-3,1 м (8H, CH ₂), 3,5 м (2H, CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,3 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar)

1	2
6.3	(3S,16S)-14-[[4-(3-метоксибеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]ебурнаменін: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,5-2,7 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 3,2-3,7 м (8H, CH ₂), 3,6 с (3H, CH ₃), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,3 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar)
6.4	(3S,16S)-14-[[4-(4-метоксибеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]ебурнаменін: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,6 м (2H, CH ₂), 2,45-2,9 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 3,2 м (2H, CH ₂), 3,3-3,5 м (6H, 3CH ₂), 3,65 с (3H, CH ₃), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,3 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar)
6.5	(3S,16S)-N-циклопропілебурнаменін-14-карбоксамід: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 3,2-3,3 м (4H, 2CH ₂), 4,0 с (1H, 3-CH), 5,5 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (4H, Ar), 8,5 с (1H, NH)
6.6	(3S,16S)-14-[[4-(4-хлоробеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]ебурнаменін: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,5-2,6 м (2H, CH ₂), 2,75-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1-3,8 м (8H, 4CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,3 с (1H, CH), 6,9-7,5 м (8H, Ar)
6.7	(3S,16S)-14-[[4-(2-хлоробеніл)піперазин-1-іл]карбоніл]ебурнаменін: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,5-2,6 м (2H, CH ₂), 2,75-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1-3,8 м (8H, 4CH ₂), 4,0 с (1H, 3-CH), 5,3 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar)
6.8	(3S,16S)-14-[4-циклогексилпіперазин-1-іл]карбоніл]ебурнаменін: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,1-1,2 м (2H, CH ₂), 1,3-1,55 м (4H, 2CH ₂), 1,6-1,7 (4H, 2CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (4H, 2CH ₂), 2,55-2,65 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 3,3-3,6 м (8H, 4CH ₂), 4,15 с (1H, 3-CH), 5,3 с (1H, CH), 7,1 т (2H, Ar), 7,4 д (2H, Ar)
6.9	(3S,16S)-N-бензілебурнаменін-14-карбоксамід: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, 2CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,0 с (1H, 3-CH), 4,3-4,5 т (2H, CH ₂), 5,6 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (9H, Ar), 9,1 т (1H, NH)
6.10	(3S,16S)-N-(4-фторобензил)ебурнаменін-14-карбоксамід: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, 2CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,0 с (1H, 3-CH), 4,3-4,5 м (2H, CH ₂), 5,6 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar), 9,15 т (1H, NH)
6.11	(3S,16S)-N-(4-метоксибензил)ебурнаменін-14-карбоксамід: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,2-1,55 м (4H, 2CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,3-2,5 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 3,75 м (3H, CH ₃), 4,0 с (1H, 3-CH), 4,3-4,5 м (2H, CH ₂), 5,5 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (8H, Ar), 9,15 т (1H, NH)
6.12	(3S,16S)-N-циклопентилебурнаменін-14-карбоксамід: 0,95 т (3H, CH ₃), 1,1-1,5 м (8H, 4CH ₂), 1,55-1,75 м (4H, 2CH ₂), 1,8 м (2H, CH ₂), 2,5-2,6 м (2H, CH ₂), 2,8-2,95 м (2H, CH ₂), 3,1 м (2H, CH ₂), 4,0 с (1H, 3-CH), 4,25 кв (1H, CH), 5,5 с (1H, CH), 7,0-7,5 м (4H, Ar), 8,5 д (1H, NH)

Сигнали протонів ароматичного циклу 9-, 10-, 11-, 12-Н знаходяться в інтервалі 6,9-7,6 м.ч. Характеристичний сигнал протону 3-Н виявляється при 4,15 м.ч. у вигляді синглету (табл. 2).

Експериментальна частина

Перебіг реакцій у часі, а також індивідуальність отриманих речовин контролювались методом ТШХ на пластинках «Silufol UV-254»; елюент – система «хлороформ:ізопропанол» (93:7), проявник – 5% розчин фосфорномолібденової кислоти в ізопропанолі. Температуру плавлення (°С) визначали капілярним методом на приладі ПТП-М. Елементний аналіз вмісту нітрогену проводили фармакопейним методом. ІЧ-спектри записані на FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектри ¹H ЯМР отримані на Varian Mercury VX-200, Bruker AVANCE DRX-400, розчинник – DMSO-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС), хімічні зсуви наведені в шкалі δ (м.ч.).

Загальна методика синтезу алкіл-цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксилатів 5.1-5.15. Суміш 0,5 ммоль (0,150 г) цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти розчиняють в 2 мл ди-

метилформаміду, додають 0,5 ммоль відповідного алкілхлориду та 0,75 ммоль (0,1 г) K₂CO₃ і витримують суміш при температурі 60°С впродовж 2 год при перемішуванні. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляють близько 20 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і висушують.

Загальна методика синтезу цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбоксамідів 6.1-6.12.

Спосіб 1. Суміш 0,2 г (0,66 ммоль) цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти та 0,12 г (0,73 ммоль) карбонілдіімідазолу розчиняють в 2 мл діоксану і витримують при температурі 40°С і перемішуванні впродовж 40 хв. До реакційної суміші додають 0,7 ммоль відповідного аміну і витримують впродовж 24 год. Суміш розбавляють водою, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і висушують.

Спосіб 2. 6,0 г (0,02 Моль) цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти розчиняють в 60 мл тіонілхлориду та витримують при температурі 40°С і перемішуванні впродовж 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури до суміші додають 50 мл гексану. Жовтий осад, що утворився,

відфільтровують і висушують у вакуумі. 0,6 ммоль (0,2 г) отриманої речовини (хлорангідриду цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти) розчиняють у 2 мл діоксану, додають 0,6 ммоль відповідного аміну та 0,25 мл триетиламіну. Реакційну суміш витримують при температурі 60°C упродовж 1,5 год при перемішуванні. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляють 25% водним розчином хлориду натрію та додають 10 мл 17% розчину аміаку. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і висушують.

Література

1. Szantay C.S., Nemes A. *The eburnamine-vincamine group. The monoterpene indole alkaloids* / Ed. J.E.Saxton. – New York: John Wiley & Sons, 1994. – P. 437-486.
2. Lounasmaa M., Tolvanen A. *Eburnamine-vincamine alkaloids. The alkaloids: Chemistry and Pharmacology* / Ed. G.A.Cordell. – New York: Academic Press, 1992. – Vol. 42. – P. 2-105.
3. Семенов А.А. *Очерк химии природных соединений*. – Новосибирск: Наука, Сибирская издательская фирма РАН, 2000. – 664 с.
4. Tadeusz Aniszewski. *Alkaloids – secrets of life: alkaloid chemistry, biological significance, applications and ecological role*. – Amsterdam, Oxford: Elsevier, 2007. – 316 p.
5. Vas Adam, Balazs Gulyas // *Med. Res. Rev.* – 2005. – Vol. 25, №6. – P. 737-757.
6. Мазнев Н.И. *Энциклопедия лекарственных растений*. – М.: Мартин, 2004. – 496 с.
7. *PDR for Herbal Medicines* / Ed. T.Fleming. – 2-nd ed. – Montvale, NJ: Medical Economics Company, 2000. – 858 p.
8. Iwasawa Y., Tsuchiya M., Takano N. // *Med. Res. Rev.* – 1988. – Vol. 8, №2. – P. 231-308.
9. Бурчинский С.Г. // *Укр. вісник психоневрол.* – 2006. – Т. 14, №1. – С. 15-18.
10. Литовченко Т.А. // *Здоров'я України*. – 2007. – №3. – С. 5.
11. Fischhof P.K., Moslinger-Gehmayr R., Herrmann W.M. et al. // *Neuropsychobiol.* – 1996. – Vol. 34, №1. – P. 29-35.
12. *Analogous-based Drug Discovery II* / Ed. J.Fischer, C.Robin Ganellin. – WILEY-VCH, 2010. – 538 p.
13. Bonczak P., Gulyas B., Adam-Vizi V. et al. // *Brain Res. Bull.* – 2000. – Vol. 53, №3. – P. 245-254.
14. Karpati E., Biro K., Kukorelli T. // *Acta Pharm. Hung.* – 2002. – Vol. 72, №1. – P. 25-36.
15. Czibul L., Nemes A., Visky G. et al. // *Lieb. Ann. Chem.* – Vol. 1993, №3. – 1993. – P. 221-229.
16. Nemes A., Czibula L., Szantay C. et al. // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, №3. – P. 479-486.
17. Yutaka Kawashima, Tomoyuki Ikemoto, Akiyo Horiguchi et al. // *J. Med. Chem.* – 1993. – Vol. 36, №7. – P. 815-819.
18. Yukihiro Kuge, Hideo Nakazawa, Toru Kometsani // *Synth. Commun.* – 1994. – Vol. 24, №6. – P. 759-766.
19. *Пат. 4,011,330 США* / L. Giudicelli. – 1977.
20. *Пат. 101928286 Кумаї* / Xie Kaizhi, Lin Kaixi, Shen Yanjin. – 2010.

Надійшла до редакції 09.10.2012 р.

Висновки

1. Синтезовано ряд нових алкіл-цис-(3S,16S)-аповінкамін-14-карбоксилатів.
2. Випробувано два способи синтезу цис-(3S,16S)-аповінкамін-14-ациламідів. Спосіб синтезу цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-ациламідів через стадію утворення хлорангідриду цис-(3S,16S)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти обрано більш доречним.
3. Синтезовано ряд нових цис-(3S,16S)-аповінкамін-14-ациламідів.
4. Будову отриманих сполук підтверджено методом ¹H-ЯМР-спектроскопії.