

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

Каракалпакский государственный университет имени Бердаха

Кафедра общей и органической химии

На правах рукописи

УДК 547.945

Бегманова Гаухар Елбаевна

**СИНТЕЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
ХИНОЛИЗИДИНОВОГО РЯДА**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра

Специальность 5A140501-Химия (по направлениям науки)

Допущена к защите на ГАК

Заведующий отдела магистратуры,
к.ю.н., доц. А.Б.Гулимов

**Магистерская диссертация
обсуждена на заседании кафедры
и представлена к защите**

Заведующий кафедрой общей и
органической химии
к.х.н., доц. К.К.Утениязов

Научный руководитель:

к.б.н., доц. П.Г.Косымбетов

Нукус-2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	6
1.1. Природные производные цитизина	8
1.2. Синтетические производные цитизина	29
1.3. Галоидзамещенные производные цитизина	30
1.4. Реакции алкилирования цитизина	32
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	49
2.1. Синтез замещенных N-бензилцитизинов восстановительным алкилированием и взаимодействие 3-бромцитизина ароматическими альдегидами	50
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	57
3.1. Получение исходных соединений	57
3.2. Бромирование цитизина	58
3.3. Конденсация цитизина с ароматическими альдегидами	58
3.4. Реакция 3-бромцитизина с ароматическими альдегидами	59
ВЫВОДЫ	61
ЛИТЕРАТУРА	62

ВВЕДЕНИЕ

Во исполнение указа Президента Республики Узбекистан от 24-июля 2012-года №УП-4456 <<О дальнейшем совершенствований системы подготовки и аттестаций научных и научно-педагогических кадров высшей квалификаций>>. Одним из важнейших задач сегодняшнего дня является коренное реформирование системы послевузовского образования с учетом, приоритетов Национальной программы по подготовке кадров и проводимых в стране экономических и демократических реформ с учетом, передового мирового опыта и международных стандартов аттестация научных кадров, а также повышение качества, научной и практической значимости диссертационных исследований, создание условий для реализаций творческого и интеллектуального потенциала молодежи. [1]

Актуальность работы. Одной из важнейших и первоочередных задач современной органической химии является создание новых лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей и вирусных инфекций, а также противовоспалительных, местноанестезирующих, анальгезирующих и др. препаратов.

Для решения указанных проблем важная роль отводится природным соединениям, среди которых одно из первых мест принадлежит классу алкалоидов.

Одно из перспективных направлений создания ценных малотоксичных препаратов – это модификация природных алкалоидов, выпускаемых промышленностью. Одним из них является цитизин.

Среди растений флоры Узбекистана в качестве источника цитизина особое внимание привлекает *Thermopsis alterniflora*. Доступность растения и технологичность метода выделения, а также структурные особенности цитизина способствуют расширению трансформации цитизина и созданию рациональных схем синтеза новых производных.

Фармакологическая активность изохинолиновых алкалоидов и препаратов на их основе (папаверин, но-шпа и др.) стимулирует синтез их аналогов и изучение химико-биологических свойств этих соединений.

Степень изученности проблемы. Настоящая работа посвящена разработке целенаправленного синтеза N-бензильных производных цитизина методом восстановительного алкилирования и изучению их физико-химических свойств.

В литературе имеются данные о синтезе более 2000 производных цитизина, однако среди них только одно вещество является N-бензильным производным цитизина [Примухамедов И. и др. (1981)], которое получено алкилированием цитизина хлористым бензилом. Других данных о синтезе аналогичных производных в литературе не обнаружено.

Цель исследования. Разработка методов синтеза новых N-бензильных производных цитизина и 3-бром цитизина с целью получения биологически активных веществ.

Задачи исследования:

- разработка метода синтеза новых N-бензильных производных цитизина;
- изучения реакция 3-бромцитизина с ароматическими альдегидами
- изучение структуры и физико-химических свойств полученных соединений;

Объект и предмет исследования. Объектами исследования являются цитизин, их новые производные, полученные с помощью разработанных методов. Предметом исследования являются условия получения целевых продуктов, их физико-химические.

Методы исследований: Экспериментальные методы органической химии, ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопия, хроматография (ТСХ, колоночная).

Научная новизна. Впервые осуществлен целенаправленный синтез N-бензильных производных цитизина восстановительным алкилированием.

Изучены физико-химические свойства как целевых, так и промежуточных соединений.

Научная и практическая значимость результатов. Предложен новый эффективный метод получения N-бензильных производных цитизина восстановительным алкилированием и реакция 3-бромцитизина с ароматическими альдегидами. Установлено, что природа заместителей в молекуле альдегидов существенно влияет на выход целевых продуктов.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 2 тезисов докладов.

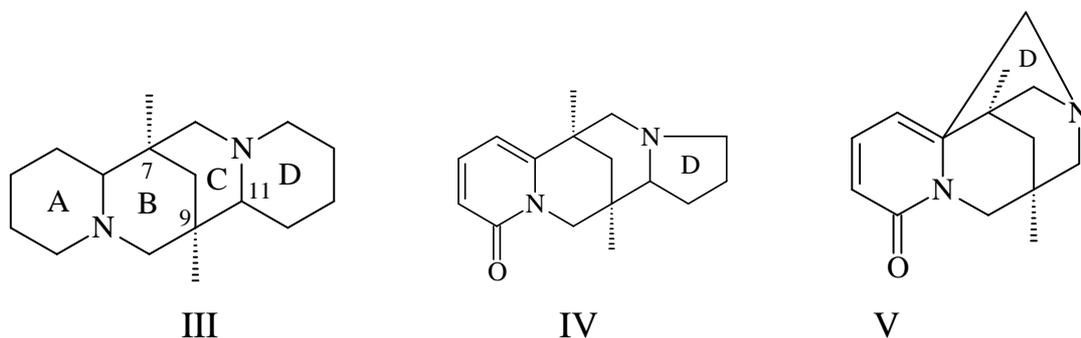
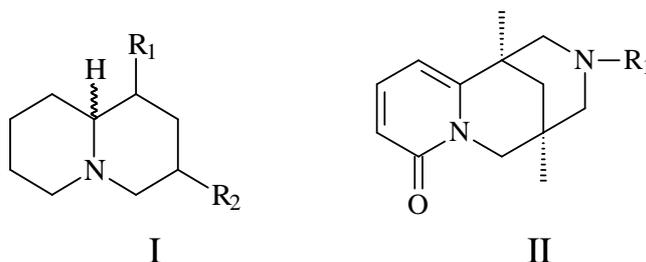
Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы, включающего 71 ссылки.

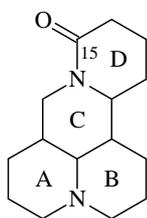
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Исследование хинолизининовых алкалоидов имеет большое научное и практическое значение в связи с их высокой физиологической активностью, возможностью открытия новых гетероциклических систем и особенностями стереохимии.

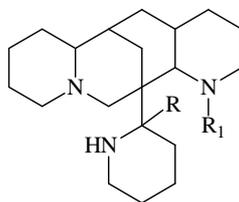
Хинолизининовые алкалоиды содержатся в растениях родов *Ammodendron*, *Ammothamnus*, *Cytisus*, *Lupinus*, *Sophora*, *Thermopsis* семейства *Fabaceae* (*Leguminosae*), а также в некоторых видах семейств *Berberidaceae* (род *Leontice*), *Chenopodiaceae*, *Nymphaeaceae*, *Papaveraceae*, *Scrophulariaceae* и др.

Впервые алкалоиды, содержащие в молекуле фрагмент хинолизина, обнаружены в различных видах *Lupinus*, поэтому их называют также лупиновыми. В настоящее время среди хинолизининовых алкалоидов, насчитывающих около 300 представителей, выделены *би-*, *три-*, *тетра* циклические и димерные алкалоиды, которые в зависимости от строения автор работы [2] делит на 6 групп: лупинина (I), цитизина (II), спартеина (III, IV, V), матрина (VI), алкалоидов C₂₀ или *Ormosia* (VII) и азафеналенов (VIII).

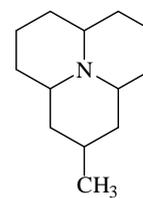




VI



VII



VIII

Систематическое изучение хинолизидиновых алкалоидов проводилось исследователями нескольких школ: Ф. Больманн (F. Bohlmann), Е. Шпет (E. Spath), Ф. Галиновский (F. Galinovsky), С. Окуда (S. Okuda), К. Тсуда (K. Tsuda).

На пост-советском пространстве исследованиями в данной области занимались известные ученые А.П. Орехов, С.Ю. Юнусов, А.С. Садыков, Р.Н. Нуриддинов, С. Искандаров, Х.А. Асланов, З. П. Пакудина, их ученики и последователи. Ими изучено около 50 видов растений, выделено более 70 хинолизидиновых оснований, для новых веществ (более 40) установлено строение и стереохимия, что способствовало развитию фундаментальных работ.

Важной в практическом отношении является разработка технологии производства цитизина (медицинского препарата “Цититон” [3]), выполненной под руководством С.Ю. Юнусова.

Исследование алкалоидоносных растений флоры Центральной Азии, Дальнего Востока выявило 21 вид растений, содержащих значительное количество цитизина [3].

Цитизин стал доступным исходным веществом для дальнейших модификаций.

Первая часть литературного обзора посвящена природным производным цитизина (см. табл. 1.1).

1.1. ПРИРОДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИТИЗИНА

Одним из первых представителей N-замещенных алкалоидов группы цитизина (1) является N-метилцитизин (2), доказательство структуры, которого и свойства неоднократно описаны в литературе [4].

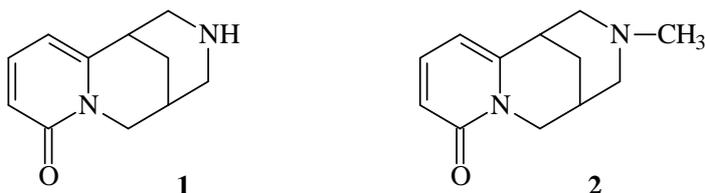
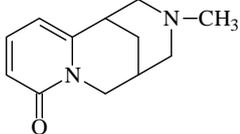
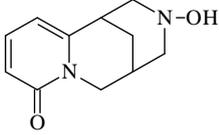
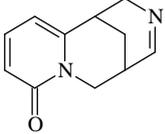
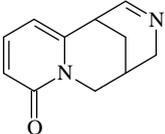
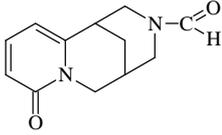
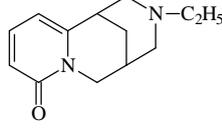
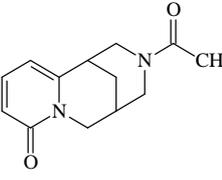
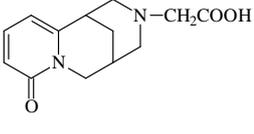
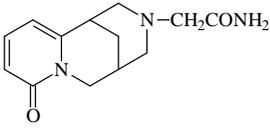
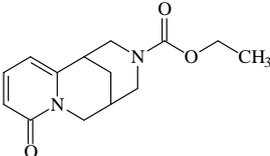
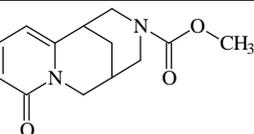
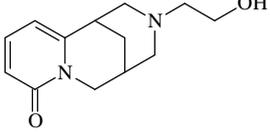


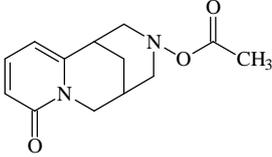
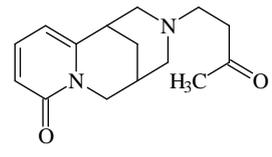
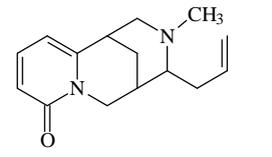
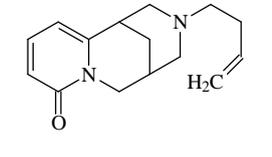
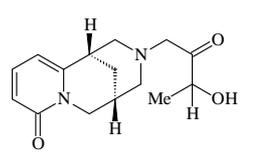
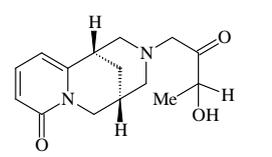
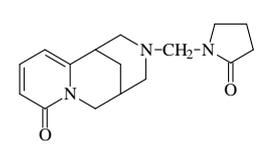
Таблица 1.1

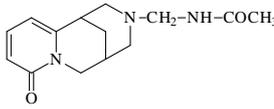
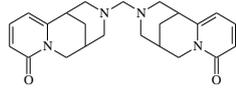
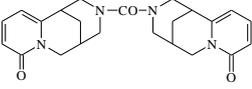
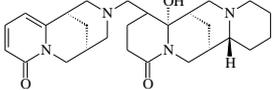
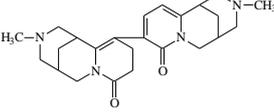
N-замещенные производные цитизина, выделенные из природных источников

№	Название, брутто формула, м.в., т. пл., $[\alpha]_D$	Структура	Откуда выделено
1	2	3	4
1	Цитизин, $C_{11}H_{14}N_2O$; 190.244 т. пл. 155° $[\alpha]_D^{17} -119^\circ (H_2O)$		<i>Ammodendron argenteum</i> , <i>A. conollyi</i> , <i>A. eichwaldii</i> , <i>A. karelinii</i> , <i>A. longiracemosum</i> <i>Ammothamnus lehmannii</i> , <i>Cladrastis amurensis</i> , <i>Cytisus laburnum</i> , <i>Genista abchasica</i> , <i>G. aethnensis</i> , <i>G. ispanica</i> , <i>Laburnum anagyroides</i> , <i>Maackia amurensis</i> , <i>Sophora alopecuroides</i> , <i>S. griffithii</i> , <i>S. japonica</i> , <i>S. pachycarpa</i> , <i>Spartium junceum</i> ,

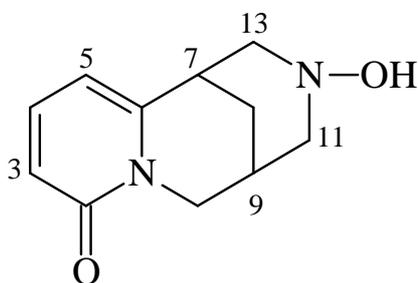
			<i>Thermopsis alpina</i> , <i>T.alterniflora</i> , <i>T. dolichocarpa</i> , <i>T. fabacea</i> , <i>T. lanceolata</i> , <i>T. turkestanica</i> , <i>Vexibia pachycarpa</i>
2	N-Метилцитизин $C_{12}H_{16}N_2O$; 204.271 т. пл. 137°C $[\alpha]_D -221.6^\circ (H_2O)$		<i>Ammodendron argenteum</i> , <i>A. conollyi</i> , <i>A. eichwaldii</i> , <i>A. karelinii</i> , <i>A.longiracemosum</i> <i>Ammothamnus lehmannii</i> , <i>Cladrastis amurensis</i> , <i>Cytisus laburnum</i> , <i>Genista abchasica</i> , <i>G. aethnensis</i> , <i>G. ispanica</i> , <i>G Laburnum anagyroides</i> , <i>Maackia amurensis</i> , <i>Sophora alopecuroides</i> , <i>S. griffithii</i> , <i>S. japonica</i> , <i>S. pachycarpa</i> , <i>Spartium junceum</i> , <i>Thermopsis alpina</i> , <i>T.alterniflora</i> , <i>T. dolichocarpa</i> , <i>T. fabacea</i> , <i>T. lanceolata</i> , <i>T. turkestanica</i> , <i>Vexibia pachycarpa</i>
3	12-Гидроксицитизин $C_{11}H_{14}N_2O_2$; 206.244 т. пл. 238°C $[\alpha]_D^{20} -209^\circ (c 0.11, EtOH)$		<i>Sophora exigua</i> , <i>Spartium junceum</i>
4	11,12-Дегидроцитизин $C_{11}H_{12}N_2O$; 188.229		<i>Maackia species</i>

5	12,13-Дегидроцитизин $C_{11}H_{12}N_2O$; 188.229		<i>Maackia species</i>
6	N-Формилцитизин $C_{12}H_{14}N_2O_2$; 218.255 т. пл. 170-172°C $[\alpha]_D^{20} -233^\circ$ (с 0.43, EtOH)		<i>Sophora secundiflora</i> , <i>S. koreensis</i> , <i>S. exigua</i> , <i>Thermopsis chinensis</i>
7	N-Этилцитизин $C_{13}H_{18}N_2O$; 218.298 т. пл. 112°C $[\alpha]_D^{27} -216.7^\circ$ (с 0.31, EtOH)		<i>Echinosophora koreensis</i>
8	N-Ацетилцитизин $C_{13}H_{16}N_2O_2$; 232.282 т. пл. 210-213°C $[\alpha]_D^{26} -208^\circ$ (с 0.182, EtOH)		<i>Thermopsis alterniflora</i> , <i>Sophora tomentosa</i>
9	12-Цитизин уксусная кислота $C_{13}H_{16}N_2O_3$; 248.281 т. пл. 234-235°C $[\alpha]_D^{15} -200.1^\circ$ (с 0.34, H2O)		<i>Euchresta japonica</i> , <i>Echinosophora japonica</i> , <i>Sophora exigua</i>
10	12-Ацетамидцитизина $C_{13}H_{17}N_3O_2$; 247.1321 Масло $[\alpha]_D^{25} -204^\circ$ (с 0.17, EtOH)		<i>Sophora exigua</i>
11	12-Карбоксиэтиловый эфир цитизина $C_{14}H_{18}N_2O_3$; 262.308		<i>Laburnum watereri</i>
12	12-Карбоксиметилловый эфир цитизина $C_{13}H_{16}N_2O_3$; 248.281		<i>Petteria ramentacea</i>
13	N-(2-Гидроксиэтил)-цитизин $C_{13}H_{18}N_2O_2$; 234.297 т. пл. 63-65°C $[\alpha]_D^{20} -187^\circ$ (с 0.725, EtOH)		<i>Sophora alopecuroides</i>

14	N-Ацетоксицитизин $C_{13}H_{16}N_2O_3$; 248.281		<i>Petteria ramentacea</i>
15	N-(3-Оксобутил) цитизин $C_{15}H_{20}N_2O_2$; 260.335 т. пл. 118°C $[\alpha]_D^{21}$ -211.6° (с 0.219, EtOH)		<i>Sophora koreensis</i> , <i>S. exigua</i>
16	Альтерамин $C_{15}H_{20}N_2O$; 244 т. пл. 112°C $[\alpha]_D$ -43° EtOH		<i>Thermopsis alterniflora</i>
17	N-(3-Бутенил)цитизин (Ромбифолин) $C_{15}H_{20}N_2O$; 244.336 т. пл. 120°C $[\alpha]_D^{25}$ -232.4° (с 2.13, EtOH)		<i>Thermopsis rhombifolia</i> , <i>T. lanceolata</i> , <i>Ammodendron longiracemosum</i> , <i>Clathrotropis brachypetala</i> , <i>Genista carinalis</i> , <i>G. tinctoria</i>
18	Сафоразин А $C_{15}H_{20}N_2O_3$; 276.335 Аморф. $[\alpha]_D^{26}$ -137° (с 0.02, MeOH)		<i>Sophora griffithii</i> <i>Maackia amurensis</i>
19	Сафоразин В $C_{15}H_{20}N_2O_3$; 276.1466 Аморф. $[\alpha]_D^{26}$ -136,7° (с 0.02, MeOH)		<i>Sophora griffithii</i> , <i>Maackia amurensis</i>
20	N-(12- Оксопирролидино- метил) цитизин $C_{16}H_{21}N_3O_2$; 287.361 т. пл. 169-170°C $[\alpha]_D^{23}$ -167° (с 0.36, EtOH)		<i>Maackia hupehensis</i> , <i>M. amurensis</i> , <i>M. tashiroi</i> , <i>M. floribunda</i>

21	N-Ацетамидометил-цитизин C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ ; 261.323 Масло [α] _D ²³ -91° (с 0.48, EtOH)		<i>Maackia hupehensis</i>
22	12,12'- Метилендицитизин C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ ; 392.5 т. пл. 210-212°C		<i>Maackia amurensis</i> , <i>M. floribunda</i> <i>f. pubescens</i>
23	Аргентин C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃ ; 406 т. пл. 255-256°C [α] _D -318° (с 0.88, EtOH)		<i>Ammodendron argentium</i> , <i>Sophora griffithii</i>
24	5α-(12- Цитизинилметил)- 6α-гидроксилоупанин C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₃ ; 449.2906 [α] _D ²³ -31.5° (с 0.26, EtOH)		<i>Maackia amurensis</i>
25	Диметамин C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ ; т. пл. 216-217°C [α] _D +143° (с 0.58, EtOH)		<i>Thermopsis alterniflora</i>

Впервые 12-гидроксицитизин (**3**) выделен из *Spartium junceum* и для него было предложено строение N-окиси цитизина, которое впоследствии эти авторы исправили на 12-гидроксицитизин [5]. Затем **3** был выделен из корней *Sophora exigua* [6].



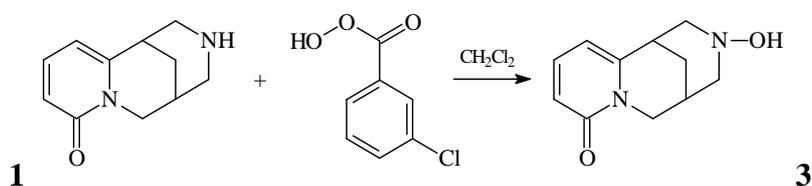
УФ-спектр **3** не отличается от такового цитизина и имеет 2 максимума поглощения [λ_{\max}^{MeOH} нм ($\lg \epsilon$): 308(3.83), 232(3.78)].

ИК-спектр основания **3** характерен для алкалоидов, содержащих пиридоновое кольцо. В ИК-спектре имеются полосы поглощения при 3200, 1150(N-OH), 2940, 2900, 2820(C-H), 1640 и 1540(α -пиридон) см^{-1} .

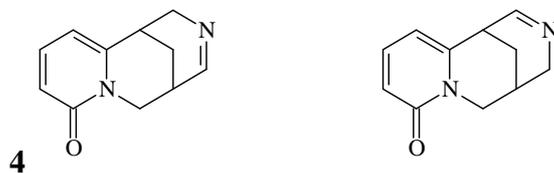
Весомый вклад в доказательство строения алкалоида **3** вносят данные масс-спектра, в котором имеется M^+ 206.1053(63%), соответствующий составу $C_{11}H_{14}N_2O_2$ (M^+ цитизина+O), пики ионов с m/z 160, 146, а также данные ЯМР ^{13}C и 1H , характерные для цитизинового скелета. В ЯМР ^{13}C -спектре **3** проявляются соответствующие сигналы при δ 165.5(s, C-2), 153.0(s, C-6), 141.3(d, C-4), 116.8(d, C-3), 107.8(d, C-5), 66.0(t, C-13), 65.9(t, C-11), 51.4(t, C-10), 37.5(d, C-7), 30.6(d, C-9), 25.9(t, C-8).

В ЯМР 1H -спектре алкалоида **3** имеются сигналы при δ 7.45(1H, dd, $J=8.8$, $J=6.9$, H-4), 6.39(1H, dd, $J=8.8$, $J=1.1$, H-3), 6.29(1H, dd, $J=6.9$, $J=0.8$, H-5), 4.05(1H, d, $J=15.4$, H-10_{eq}), 3.87(1H, dd, $J=15.4$, $J=6.7$, H-10_{ax}), 3.32(1H, dm, $J=12.1$, H-11_{eq}), 3.26(1H, dt, $J=9.6$, $J=1.8$, H-13_{eq}), 3.18(1H, d, $J=2.5$, H-7), 2.72(2H, br d, $J=9.6$, H-11_{ax}, 13_{ax}), 2.60(1H, dd, $J=6.1$, $J=3.0$, H-9), 1.83(2H, dd, $J=13.9$, $J=3.0$, H-8).

Для однозначного доказательства строения алкалоид **3** синтезирован с 66% выходом из цитизина и *m*-хлорпероксибензойной кислоты в CH_2Cl_2 [5].



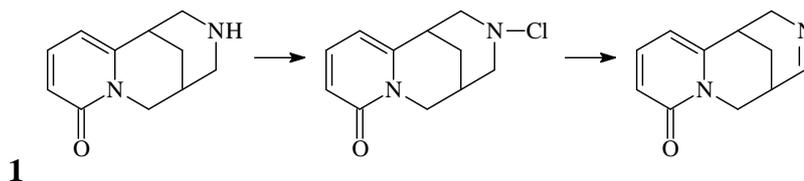
Дегидроцитизины **4** и **5** обнаружены в растении *Petteria ramentacea* (*Leguminosae*) [7].



В масс-спектрах соединений **4** и **5** имеются пики молекулярных ионов с m/z 188 и ряд осколочных ионов, характерных для лупиновых алкалоидов и цитизина, содержащих α -пиридоновое кольцо, с m/z 160(34), 148(75), 146(31), 134(100) и 118(10), 104(6), 93(14) (для **4**) и 160(8), 146(100), 133(7), 94(11), 68(50), 42(25) (для **5**).

Двойная связь в **4** находится между С-11 и N-12, что определялось упрощением сигнала С-9 (δ 2.90 м.д.) при селективном облучении Н-10 β -протона (δ 4.33) и иминиевого протона при Н-11 (δ 7.86).

Строение **4** подтверждено синтезом из цитизина (**1**), который при хлорировании насыщенным водным раствором хлорной извести дает N-хлорцитизин. Обработка последнего метанольным раствором едкого калия приводит к 11,12-дигидроцитизину (**4**) [8].



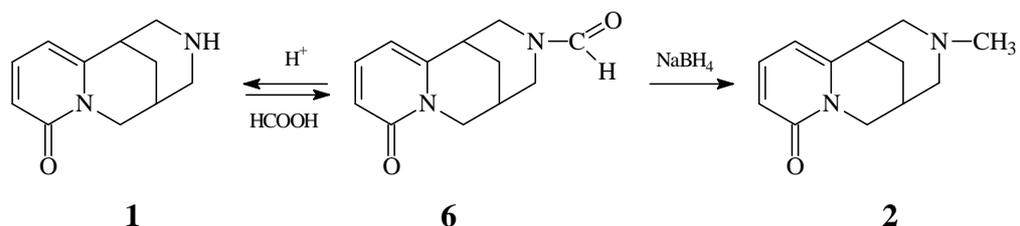
N-Формилцитизин (**6**) впервые выделен из растения *Thermopsis chinensis* = *T. fabaceae*, а затем из *Euchresta japonica* (*Leguminosae*) [9].

В ИК-спектре алкалоида присутствует полоса поглощения при ν_{\max} 1650-1660 cm^{-1} ($>N-C=O$).

В масс-спектре **6** имеются пики ионов с m/z 218(M^+ , 81), 190(14), 160(17), 147(63), 146(100). С помощью метастабильных ионов установлен процесс и направление фрагментации: $M^+ \rightarrow m/z$ 146 и $M^+ \rightarrow m/z$ 190 $\rightarrow m/z$ 147 $\rightarrow m/z$ 146.

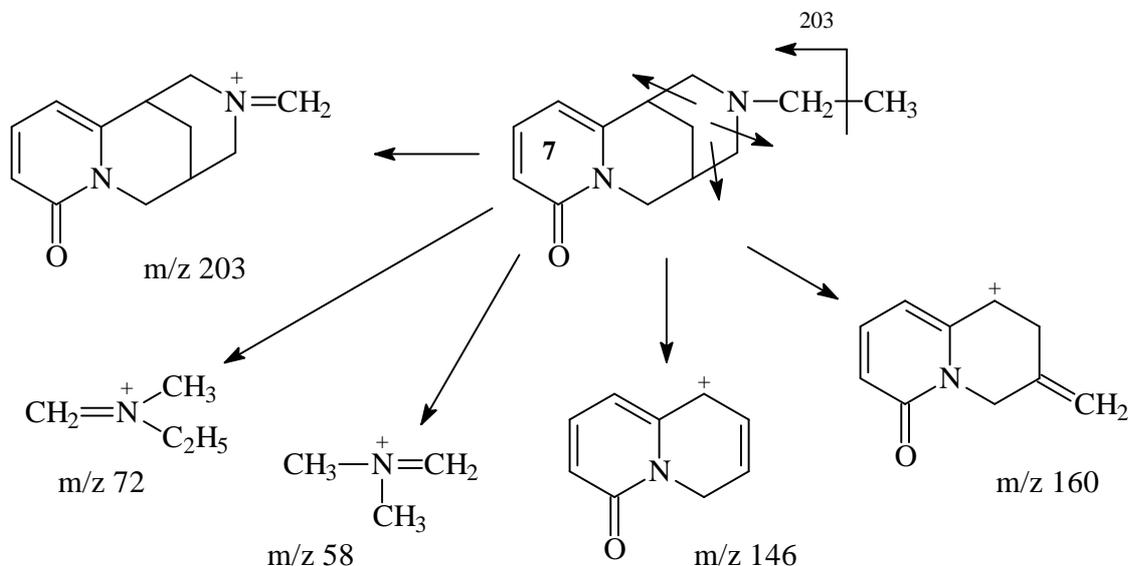
При гидролизе N-формилцитизина (**6**) в присутствии 5 н. HCl образуется цитизин (**1**), а при восстановлении NaBH_4 – N-метилцитизин (**2**).

Осуществлен синтез данного соединения реакцией цитизина с 98 %-ной муравьиной кислотой.



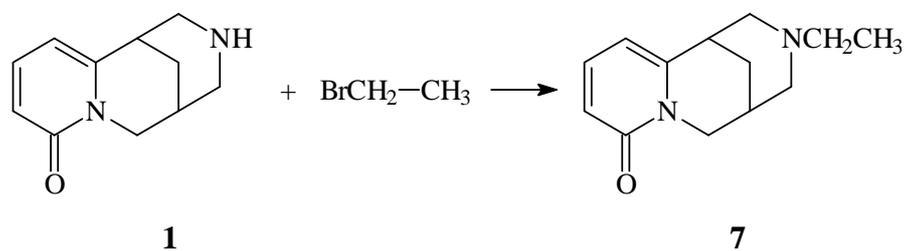
Из растения *Echinophora koreensis* было выделено новое основание N-этилцитизин (**7**) [10].

В масс-спектре алкалоида **7** имеются пик молекулярного иона 218 [M^+] и пики ионов с m/z 203(8), 160(6), 146(7), 72(100), 58(8) подтверждающие, что основание является N-алкильным производным цитизина.



В ПМР-спектре **7** присутствуют все сигналы, относящиеся к цитизину, а также еще 2 сигнала: от метильной группы в виде триплета при δ 0.91 м.д. (CH_2-CH_3) и двухпротонный квартет при δ 2.32 м.д., соответствующий N- CH_2 -группе, и отсутствует сигнал NH-группы.

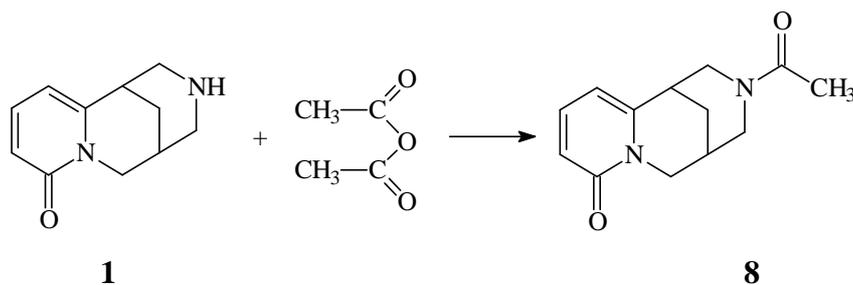
На основании спектральных данных для основания **7** предложено строение N-этилцитизина, которое подтверждено синтезом из цитизина и бромистого этила.



В работе [11] описывается выделение алкалоида N-ацетилцитизина (**8**) из растения *Sophora exigua*.

В ИК-спектре **8** имеются полосы поглощения при 1610-1660 cm^{-1} , относящиеся к лактамной группе и N-Ас. Масс-спектр основания до m/z 190 похож на масс-спектр цитизина (m/z 190, 189, 160, 147 и 146). Кроме этих пиков, имеются пики молекулярного иона с m/z 232 $[\text{M}^+]$ и 218. Это дало основание предположить, что **8** является N-ацетилцитизином.

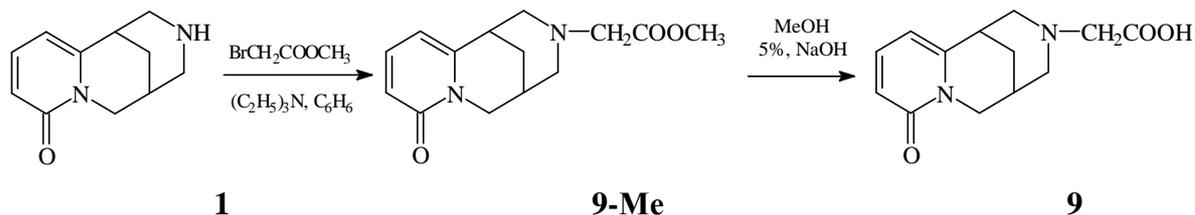
Правильность структуры подтверждена синтезом N-ацетилцитизина, исходя из цитизина и уксусного ангидрида при кипячении в течение 8 часов:



Хинолизидиновый алкалоид метил-(12-цитизил)ацетат (**9-Me**), выделенный из метанольного экстракта *Euchresta japonica* [12], оказался артефактом. Это производное образуется из природного алкалоида 12-цитизин уксусной кислоты (**9**) в процессе экстракции растения *Euchresta japonica* 75% раствором метанола.

Наличие алкалоида **9** в растении подтверждено этанольной экстракцией. В ИК-спектре **9** имеются полосы поглощения при 3000-2500, 1710(COOH), 1635 cm^{-1} (C=O α -пиридона). Структура 12-цитизин уксусной кислоты была установлена на основании изучения спектральных данных **9**,

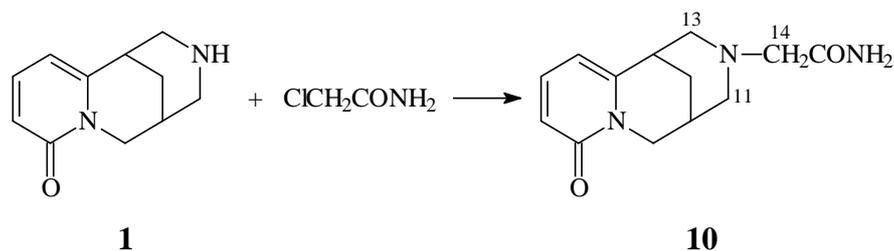
его метилового производного **9-Ме** и подтверждена синтезом **9-Ме** с последующим его гидролизом до **9** (с 87% выходом).



Из корней *Sophora exigua* авторы [9] выделили 12-цитизинацетамид (**10**) состава $C_{13}H_{17}N_3O_2$ в виде масла.

Наличие α -пиридонового кольца в структуре основания подтверждено поглощением в УФ-, ИК-спектре, и присутствием в масс-спектре **10** пиков ионов с m/z 189, 160 и 146. В ИК-спектре **10** по сравнению с цитизином дополнительно имеется полоса поглощения амидной группы при 1690 см^{-1} , а в ЯМР ^{13}C DEPT – два сигнала при δ 61.7 м.д. (t, C-14) и 175.5 м.д. (s, C-15), которые отсутствуют в спектре цитизина. Особенностью масс-спектра **10** является максимальная интенсивность пика иона с m/z $203[M-44]^+$, отвечающему выбросу CONH_2 группы. В ПМР-спектре алкалоида **10** присутствуют все сигналы, характерные для цитизина и дополнительно 2 сигнала от двух протонов Н-14 при δ 2.97, 2.87 м.д. (каждый 1H, d, $J=16.2$). В ЯМР ^{13}C -спектре **10** сигналы C-11 и C-13 смещены в слабое поле на 7-8 Hz, по сравнению с цитизином. На основании этих данных авторы установили строение **10**, как 12-цитизинацетамид.

Строение **10** подтверждено синтезом из цитизина и α -хлорацетамида.



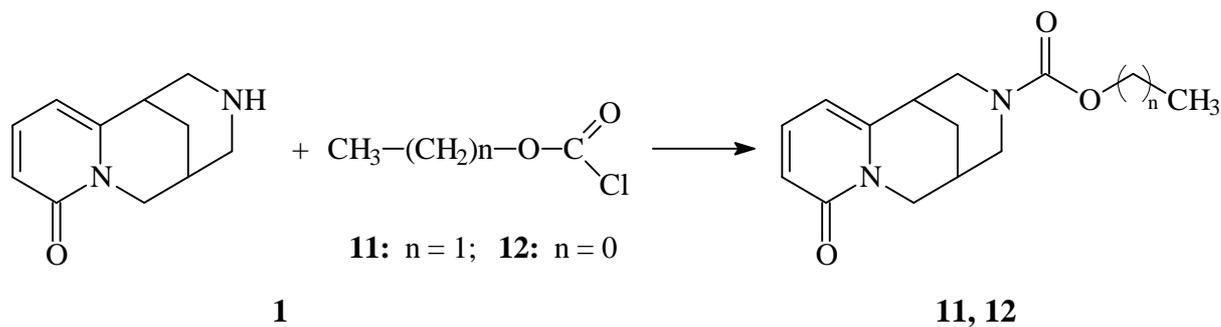
Авторы установили нативность алкалоида **10** экстракцией, исключая использование NH_4OH .

Изучая алкалоиды растения *Laburnum watereri*, авторы [13] выделили этиловый эфир 12-карбоксицитизина (**11**).

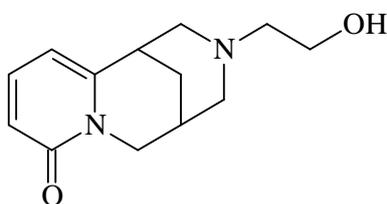
В масс-спектре этого алкалоида имеется пик молекулярного иона с m/z 262 $[\text{M}^+]$ и пики ионов с m/z 160 и 146 (основной пик). Следовательно, боковая цепь состава $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ расположена у N-12. Присутствие фрагментов с m/z 247 и 233 свидетельствует о элиминировании C_2H_5 группы по частям (вначале CH_3 , затем CH_2). Отсутствие в ИК-спектре **11** полосы поглощения активного водорода (NH) и наличие полос при 1707 см^{-1} и при 1664 см^{-1} (α -пиридон, $\text{C}=\text{O}$), означает, что молекула **11** содержит (N-CO-O)-группу.

Полученные данные позволили предположить для алкалоида **11** строение этилового эфира 12-карбоксицитизина, что было подтверждено синтезом из цитизина и этилхлорформиата.

Среди 25 алкалоидов, выделенных из *Petteria ramentacea*, 12-карбоксиметилловый эфир цитизина (**12**) оказался новым хинолизидиновым алкалоидом [7], для которого на основании спектральных данных и непосредственным сравнением с синтетическим образцом, полученным из цитизина (**1**) и метилхлорформиата, было доказано строение **12**.



Из растения *Sophora alopecuroides* [14] при разделении по основности выделен N-(2-гидроксиэтил)цитизин (**13**) состава $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$.

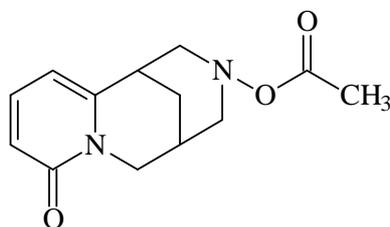


13

В ИК-спектре основания **13** проявляются полосы поглощения при 3500 и 3700 см^{-1} (свободный и связанный спиртовой гидроксил) и 1660 см^{-1} . В масс-спектре этого основания имеются пики ионов с m/z 234 M^+ (9%), 203(100%), а также пики с m/z 160(20%), 146(14%), 117(7%), 88(49%) и 58(84%). Данные масс-спектра напоминают таковые N-метилцитизина (**2**), но отличаются от **2** фрагментационными пиками с m/z 88 и 203. Разница в 30 а.е.м. между пиком с m/z 88 в масс-спектре основания **13** и пиком с m/z 58 $[\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_3)_2]$ в масс-спектре N-метилцитизина показывает наличие во фрагменте с m/z 88 дополнительной CH_2O -группы.

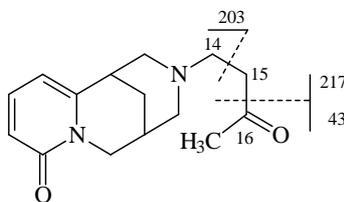
Исходя из данных ЯМР ^1H -спектра, основание **13** имеет N- βCH_2 - $\alpha\text{CH}_2\text{OH}$ -группу (α - CH_2 3,40 м.д., триплет $J = 12$ Гц, 2H; β - CH_2 2,35 м.д., триплет $J = 12$ Гц, 2H), и ему приписано строение N-оксиэтилцитизина. Этот алкалоид является артефактом и образуется из цитизина при дихлорэтановой экстракции растения [14].

Авторы работы [7], проводя исследование суммы алкалоидов растения *Petteria ramentacea* хромато-масс-спектрометрическим методом, обнаружили неидентифицированное основание **14** с боковой цепочкой N- OCOCH_3 . В ИК-спектре этого алкалоида отсутствует полоса поглощения NH группы. В масс-спектре **14** имеются пики ионов с m/z 248 $[\text{M}^+, 12]$, 189(9), 188(36), 160(17), 147(29), 146(100), 117(8), 44(31), 42(49). Исследователи предполагают, что структура выделенного основания соответствует 12-ацетоксцитизину (**14**).

**14**

С биогенетической точки зрения существование 12-ацетоксицитизина возможно, поскольку выделен N-гидроксицитизин (**3**) [6], который мог бы дать 12-ацетоксицитизин (**14**).

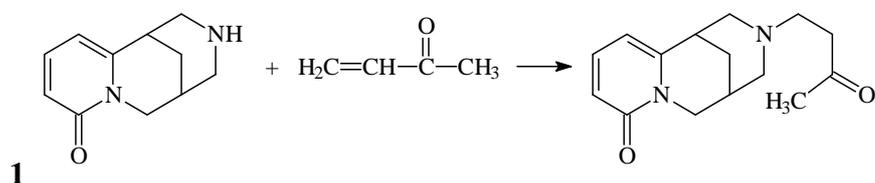
Алкалоид N-(3-оксобутил)цитизин (**15**) выделен из надземной части *Echinosophora koreensis* в виде бесцветных пластин [15].

**15**

В ИК-спектре **15** присутствуют полосы поглощения при 2700-2800 cm^{-1} (*транс*-хинолизидин), 1650 cm^{-1} (α -пиридон, C=O) и 1700 cm^{-1} (кетон). Наличие α -пиридона подтверждено также данными УФ-спектра (λ_{max} 232(lg ϵ 3.81) и 306(lg ϵ 3.89) нм). В масс-спектре **15** имеются пик молекулярного иона с m/z 260 M^+ (12) и пики ионов с m/z 160(12), 147(9) и 146(20). Максимальную интенсивность имеет пик иона с m/z 203.

ПМР-спектр алкалоида **15** соответствует таковому N-метилцитизина за исключением сигналов при δ 2 м.д. (4 протона) в виде A_2B_2 -системы от N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$ группы и трехпротонного синглета при δ 1.52 м.д. от -CO-CH_3 группы. На основании спектральных данных для основания **15** предложено строение N-(3-оксобутил)цитизина.

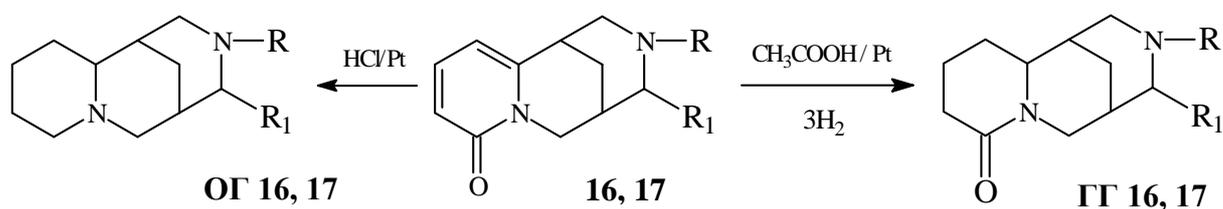
Данная структура подтверждена встречным синтезом **15** из цитизина (**1**) и метилвинилкетона, при нагревании в бензоле до 60°C в течение 3 часов.



Альтерамин (**16**) и ромбифолин (**17**) выделены из растений рода *Thermopsis* [16].

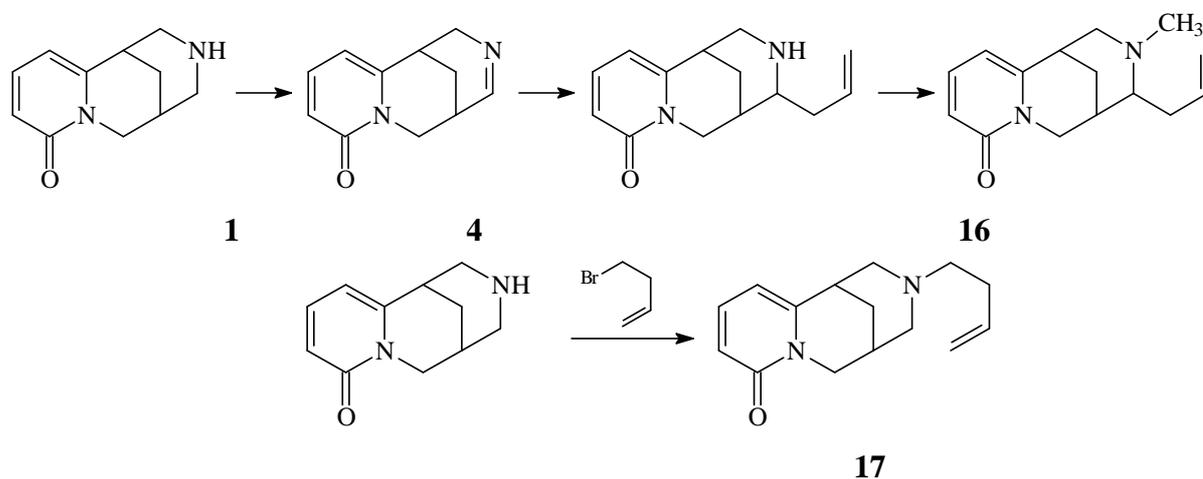
В ИК-спектре алкалоидов **16** и **17** имеются полосы поглощения шестичленного лактамного карбонила при 1645, 1651 см^{-1} , сопряженных двойных связей 1565, 1550 и концевой метиленовой группы 910, 982 и 3060 см^{-1} .

При каталитическом гидрировании оснований **16** и **17** в уксусной кислоте поглощается 3 моля водорода и образуются гексагидро-, а в соляной кислоте –октагидро-основания. Дезалкилирование **17** привело к цитизину (**1**).

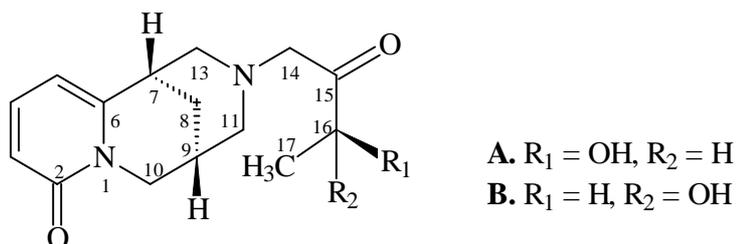


OG, GG 16. $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$; **OG, GG 17.** $\text{R} = (\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, $\text{R}_1 = \text{H}$

На основании полученных данных для **16** и **17** предложено строение N-метил-(11-аллил-3)- и N-(бутенил-3)-цитизина, соответственно, которые подтверждены синтезом.



Авторы [17], изучая алкалоиды растения *Sophora griffithii*, выделили два новых аморфных основания: софоразин **A** (**18**) и софоразин **B** (**19**), которые имеют очень близкие характеристики ИК-, УФ- и масс-спектров.



18, 19

В УФ-спектр софоразина **18** отмечены 2 максимума поглощения при λ_{\max} 235 нм ($\lg \varepsilon$ 3.83) и 309 нм ($\lg \varepsilon$ 3.87). ИК-спектр содержит полосы поглощения при 3550-3620(OH), 1725(C=O) и 1650 cm^{-1} (α -пиридон, C=O). В масс-спектре софоразина **A** имеются пик молекулярного иона с m/z 276.1471(276.1473), соответствующий молекулярной формуле $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ и пики ионов с m/z 261($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺, 230 ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$)⁺, 203(100, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$), 160(38), 146(48).

Его ПМР-спектр характеризуется 3H дублетом при δ 1.12 м.д. от C-17 метильной группы. Ароматическая часть **18** появляется тремя дублет дублетами при 6.42, 7.24 и 5.94 м.д. от H-3, H-4 и H-5.

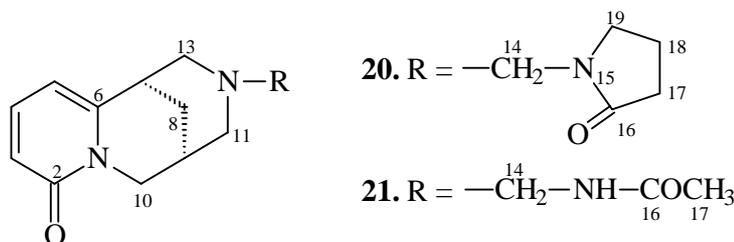
УФ-, ИК- и масс-спектры софоразина **B** практически не отличаются от таковых софоразина **A**.

Использование данных спектров ЯМР ¹H и COSY-45 и НОНАНА позволило сделать отнесение всех сигналов софоразинов **18(19)**. Так протоны ароматической части резонируют в виде дублет дублета H-3 при δ 6.42(6.46), H-4– 7.24(7.27), H-5– 5.94(5.98) м.д. Сигналы β -протонов при C-8 наблюдаются при δ 1.78(1.81) м.д., а H-8 α при 1.75(1.77) м.д., метиленовые протоны при C-10 дают характерные сигналы в виде дублет-дублета при δ 3.91(3.95) м.д. от H-10 α и дублета при 4.03(4.06) м.д. от H-10 β . Протоны 7 β и 9 β наблюдаются в виде мультиплета при 2.89(2.89) и 2.45(2.42) м.д. Однопротонные дублеты при 3.21(3.21) и 3.11(3.19) м.д.

принадлежат Н-14 β и Н-14 α соответственно. Однопротонные квартеты с $J=6.8$ Hz при 4.16(4.11) м.д. соответствуют Н-16 α протону в софразине **A** и Н-16 β (*R*) в софразине **B**. Метильная группа при С-17 проявляется в виде трехпротонного дублета при 1.12(1.20) м.д. с $J=7.1$ Hz.

Таким образом софразины **A** и **B**, согласно данных спектров, представляют собой пару диастереоизомеров, образующихся за счет асимметрического центра С-16. Отнесения сигналов для стереоизомеров **18** и **19** позволили определить структуру двух изомеров: софразин **A** имеет Н-16 α (*S*-конфигурацию), а софразин **B** Н-16 β (*R*-конфигурацию), что было подтверждено реакцией софразина **A** с рацемическим ангидридом 2-фенилбутановой кислоты. Было найдено, что если оптическое вращение продукта является отрицательным, следовательно гидроксильная группа при С₁₆ софразина **A** имеет *S* конфигурацию. На основании подобной процедуры установили стереохимию заместителя при С₁₆ как *R* конфигурацию в софразине **B**.

Два новых алкалоида N-(2-оксопирролидинометил)цитизин (**20**) и N-(N-ацетиламинометил)цитизин (**21**) были выделены из китайского растения *Maackia hupehensis* [18].



Общими в масс-спектрах двух алкалоидов является фрагменты ионов с m/z 203, 189, 160 и 146, характерные для N-алкилцитизиновой молекулы.

Отнесение сигналов в ЯМР ^1H и ^{13}C (CDCl_3) спектрах **20** и **21**, были сделаны на основании анализа $^1\text{H}-^1\text{H}$ -корреляции спектров COSY и $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ COSY-спектров (табл. 1.2 и 1.3). Сравнение данных спектров ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C показывает, что соединения **20** и **21** являются N-замещенными цитизина.

Сигналы при δ 175.9 (s C=O), 31.2 (CH₂), 18.0 (CH₂), 46.7 (CH₂) и 63.8 м.д. (N–CH₂–N) позволяют предположить, что заместителем в соединении **20** является 2-оксопирролидинометил, а в соединении **21** – CH₂–NH–CO–CH₃ группа.

Таблица 1.2

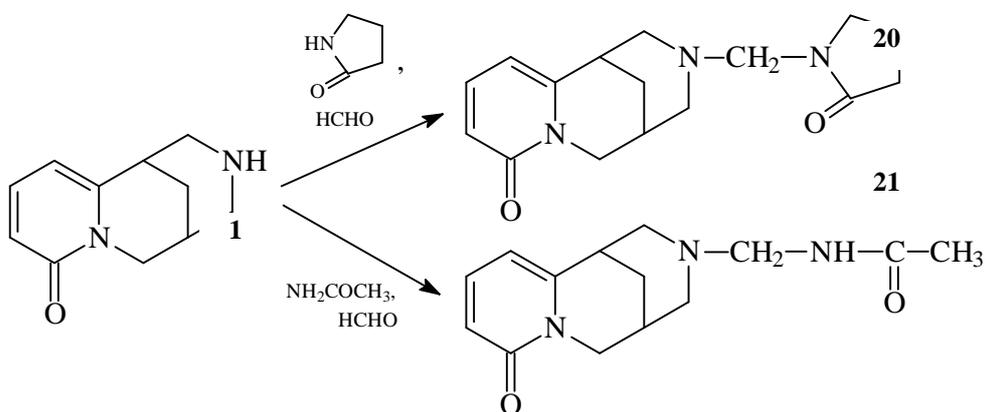
ЯМР ¹H и ¹³C данные алкалоидов **20**, **21** и **2** (δ , м.д.) в CDCl₃

Атом С	20	21	2	20	21	2
	δ_H	δ_H	δ_H	δ_C	δ_C	δ_C
3	6.43 dd, J=9.0, 1.5	6.44 dd, J=9.1, 1.2	6.43 dd, J=9.0, 1.5	163.3	163.7	163.3
4	7.26 dd, J=9.0, 6.6	7.28 dd, J=9.1, 6.8	7.26 dd, J=9.0, 7.0	116.6	116.8	116.6
5	5.98 dd, J=6.6, 1.5	5.98 dd, J=6.8, 1.2	5.98 dd, J=7.0, 1.5	138.6	138.7	138.4
6	-	-	-	104.5	104.7	104.4
7	2.98 m	2.96 m	2.98 m	151.2	151.2	151.3
8	1.92 m 1.75 m	1.88 dd, J=12.8, 2.8 1.75 dd, J=12.8, 1.6	1.92 m 1.75 m	35.1	35.1	35.3
9	2.47 m	2.46 m	2.47 m	25.7	26.6	25.8
10	4.06 d, J=15.2 3.89 dd, J=15.2, 6.7	4.01 d, J=14.8 3.89 dd, J=14.8, 6.7	4.06 d, J=15.5 3.89 dd, J=15.0, 7.5	27.8	27.6	27.9
11	2.89 d, J=12.5 2.55 d, J=12.5	2.87 dd, J=11.0, 1.9 2.55 dd, J=11.0, 2.1	2.89 d, J=12.0 2.55 d, J=12.0	50.0	49.9	49.8
13	2.80 dd, J=12.5, 1.8 2.52 dd, J=12.5, 1.8	2.89 d, J=11.0 2.52 d, J=11.0	2.87 dd, J=12.0, 2.4 2.52 dd, J=12.0, 2.4	57.7	51.7	62.4
14	3.91 d, J=12.2 3.77 d, J=12.2	4.03 dd, J=12.2, 5.7 3.84 dd, J=12.5, 5.7	2.12 s	58.0	51.0	62.1
15	-	5.73 m (NH)	-	63.8	61.3	46.1
16	-	-	-	175.9	170.7	-
17	2.33 m	1.98 s (CH ₃)	-	31.2	23.4	-
18	1.92 m 1.80 m	-	-	18.0	-	-
19	3.17 m 3.00 m	-	-	46.7	-	-

Алкалоиды **20** и **21** имеют метиленовую группу, расположенную между аминным и амидным атомами азота в структурах. Лупиновые

алкалоиды, имеющие такой метиленовый мостик ($>N-CH_2-N<$), ранее не были найдены за исключением 12,12'-метилендицитизина. Интересно, что только растения *Maackia* аккумулируют лупиновые алкалоиды, имеющие $>N-CH_2-N$ -группу.

Структура алкалоидов **20** и **21** была подтверждена встречным синтезом. Нагревание эквимолекулярных количеств цитизина (**1**), 35% формалина и 2-пирролидона в этаноле в течение 1 часа дает с 93% выходом соединение **20**, аналогично из цитизина, формалина и ацетамида получили **21** с 86% выходом.



Аргентин (**23**) состава $C_{23}H_{26}O_3N_4$ впервые выделен из *Ammodendron argenteum* [19].

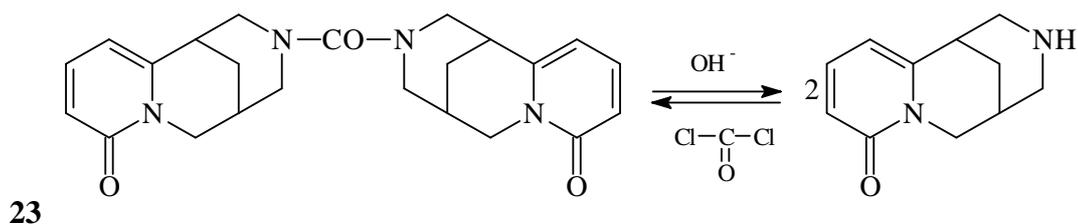
В УФ-спектре **23** проявляются полосы поглощения при λ_{max} 232 ($\lg \epsilon$ 4,19) и 308 нм ($\lg \epsilon$ 4.16). Данные ИК-спектроскопии показывают, что он содержит лактамные группы, сопряженные с двойной связью (1665 и 1645 cm^{-1}).

При каталитическом гидрировании над Ni-Ренея **23** поглощает 4 моля водорода и образует октагидроаргентин $C_{23}H_{34}O_3N_4$, в ИК-спектре которого отсутствуют полосы сопряженных двойных связей при $1600-1500$ cm^{-1} ; а полосы, обусловленные поглощением лактамных групп, смещаются в область более низких частот ($1645-1615$ cm^{-1}).

Масс-спектрометрическое исследование аргентина показало, что основные фрагменты до m/z 190 тождественны масс-спектру цитизина.

Кроме этого, имеются пик молекулярного иона M^+ (406) и пики ионов с m/z 217($M-189$), 189($M-217$).

Исходя из полученных данных, для аргентина было предложено бимолекулярное строение **23**, правильность которого подтверждена реакцией омыления аргентина 30%-ным раствором NaOH. Из 1 моля аргентина получено 2 моля цитизина.

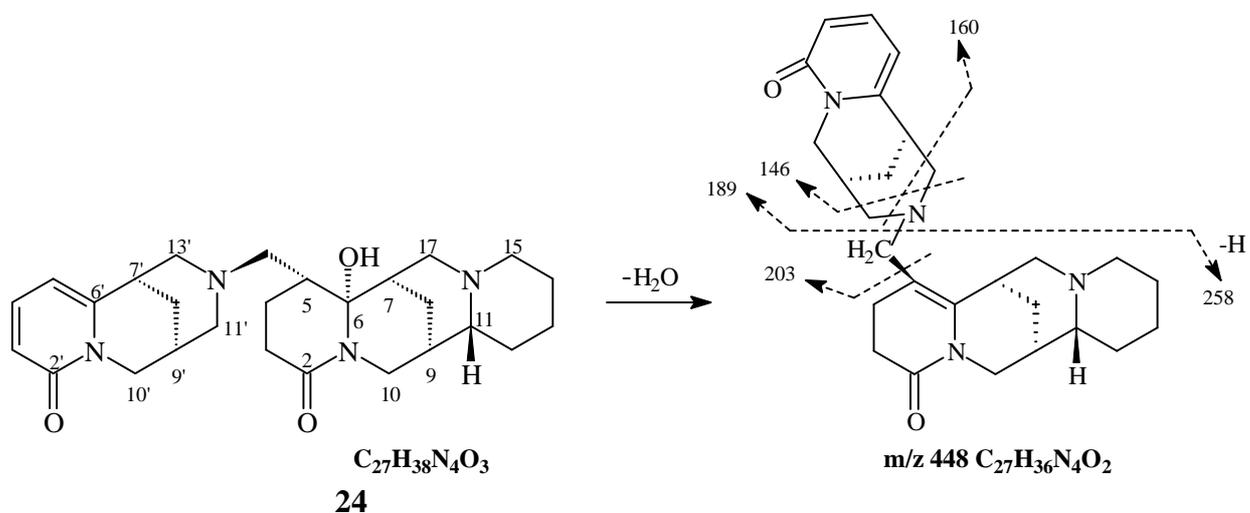


Окончательно строение аргентина подтверждено синтезом. Взаимодействие цитизина и фосгена дает с 60.8% выходом N_{12},N_{12} – дicitизинкарбамид (**23**).

Из китайского растения *Maackia amurensis* наряду с 16 известными хинолизидиновыми алкалоидами выделено основание **24** [20].

ИК-спектр алкалоида **24** показывает присутствие гидроксильной группы (3400 см^{-1}), и лактамного карбонила (1640 см^{-1}). ЯМР ^{13}C -спектр свидетельствует о присутствии 27 атомов углерода в **24**. Наличие в EI-MS спектре **24** пиков ионов с m/z 448($\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_2$) и 258($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$) дало возможность предложить, что это бимолекулярный алкалоид.

Характеристические фрагменты ионов с m/z 203, 189, 160 и 146 говорят о присутствии в структуре **24** в качестве одной половины остатка цитизина, который связан с другой молекулой метиленовым мостиком.



Было проведено сравнительное изучение спектров ЯМР ^{13}C основания **24**, N-метилцитизина (**2**) и (-)-6 α -гидроксилупанина.

Таблица 1.3

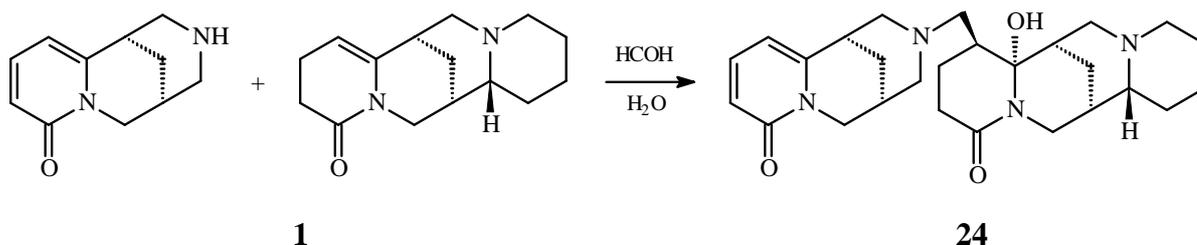
ЯМР ^{13}C -спектральные данные алкалоида **24 (в $CDCl_3$)**

Атом C	δ_c	Атом C	δ_c	Атом C	δ_c	Атом C	δ_c
2	171.3 (-0.4)	10	42.9 (+0.1)	2'	162.9	9'	28.3
3	33.0 (-0.1)	11	63.8 (-0.1)	3'	116.9	10'	49.9
4	20.6 (+4.7)	12	34.3 (+0.2)	4'	138.8	11'	62.1
5	38.1 (+5.6)	13	24.4 (-0.1)	5'	104.6	13'	61.0
6	87.1 (+1.4)	14	24.7 (+0.1)	6'	150.5	14'	58.0
7	32.3 (-5.7)	15	55.2 (0.0)	7'	35.3		
8	19.4 (0.0)	16	54.4 (0.0)	8'	25.7		
9	35.1 (+0.9)						

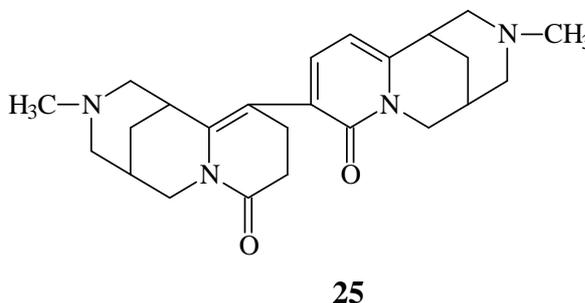
Присутствие в спектрах **24** и 6 α -гидроксилупанина синглета при δ 87.1 и 85.7 м.д. свидетельствует о нахождении $\text{>N}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\text{OH}$ группы в кольце лупанина (при C-6 или C-10).

Наличие в спектре ЯМР 1H **24** характеристичного сигнала при 4.20 (1H, дд, $J=13.0$, $J=2.0$ Гц) от H-10 β однозначно ставит OH- группу у C₆.

Полученные данные позволили предположить, что алкалоид **24** является 5 α -(12-цитизинилметил)-6 α -гидроксиilupанином. Структура подтверждается встречным синтезом **24**, который получен с 12%-ным выходом при перемешивании раствора цитизина, (+)-5,6-дегидроilupанина и HCHO в H₂O в течение 12 часов при комнатной температуре.



Из растения *Thermopsis alterniflora* [21] выделен бимолекулярный алкалоид диметамин (**25**).



ИК- и масс-спектр диметамин свидетельствуют о наличии в **25** 1,3-ди-замещенного тетрагидрохинолизона.

При перегонке диметамин в вакууме образуется *l*-N-метилцитизин с 85.4% выходом. Следовательно, диметамин состоит из остатков двух молекул N-метилцитизина. Выбор места присоединения был сделан на основании изучения ЯМР ¹H-спектра.

В ЯМР ¹H-спектре N-метилцитизина сигналы протонов при δ 7.33, 6.47, 6.05 относятся к β -, α , и γ -протонам α -пиридона. Сигналы олефиновых протонов **25** проявляются при δ 5.77 и 6.18 м. д. в виде дублетов с константой спин-спинового взаимодействия $J_1=J_2=10$ Гц, и дополнительного расщепления сигнала \square -протона ($J=3$ Гц), что указывает на нахождение остатка C₁₂H₁₇N₂O в положении 3. Сигналы протонов при 1.97 и 2.12 м. д. подтверждают присутствие двух >N-CH₃ групп.

На основании этого для диметамина предложено строение 3,5'(3,4'-дигидро)-ди-N-метилцитизина.

1.2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИТИЗИНА

Алкалоид цитизин (1), один из представителей ряда природных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов, обладает выраженным действием на ганглионарную нервную систему [2]. Цитизин (1), применяемый в западных странах в качестве диуретика [22], в странах бывшего Советского Союза используется как дыхательный analeптик и средство для отвыкания от курения [23]. Согласно данным ряда патентов, цитизин и его N-метилпроизводное (2) проявляют гипополипидемическую и противовоспалительную активность [24]. Среди значительного количества синтезированных производных цитизина авторами [25] установлено, что наибольшую биологическую активность проявляют именно N-алкильные производные. Учитывая эти обстоятельства, модификация цитизина алкилирующими реагентами, а также разработка современных методик синтеза представляет интерес, как с химической точки зрения, так и биологической.

Описано большое количество реакций на основе цитизина, в которых проводится замещение водорода аминогруппы на простые и сложные заместители. В настоящее время известно более 2000 производных цитизина. Интенсивно в этой области работали исследователи школ Садыкова А.С., Юнусова С.Ю. и ряд авторов из Республик Казахстан и Таджикистан, что нашло свое отражение в монографиях Садыкова А.С. [26], Газалиева А.М. [27] и современных обзорах Michael J.P. [28].

Во второй части обзора проанализированы разнообразные типы производных цитизина, полученные, в основном, за последние 10-15 лет.

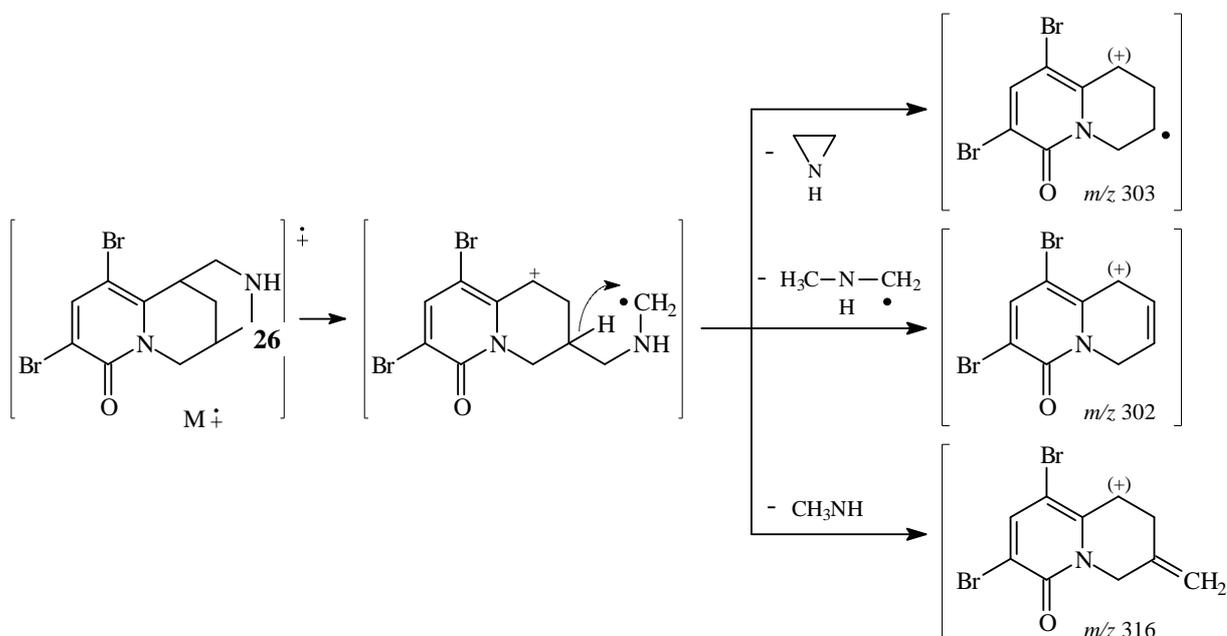
1.3. Галоидзамещенные производные цитизина

Цитизин реагирует с бромом с образованием пербромидов и дибромидов. До работы авторов G. Luputiu и F. Moll [29] строение бромпроизводных цитизина не было доказано. Авторы установили, что если цитизин реагирует с бромом в этаноле или в ледяной уксусной кислоте, то образуется цитизиндибромид (**26**) в качестве конечного продукта с т. пл. 69-75°C, C₁₁H₁₂Br₂N₂.

Доказательство структуры дибромпроизводного было построено на сравнении спектров ЯМР ¹H **1** и **26**. В спектре **26** сигнал протона Н-7 претерпевал сдвиг в сильное поле (от 2.85 м.д. у цитизина к 2,2 м.д.) за счет влияния α-пиридинового кольца, а так же в спектре **26** отсутствовали 2 сигнала α- и γ-протонов, а сигнал β-протона проявлялся в виде синглета при 8,2 м.д.

Это позволило предположить, что образуется 3,5-дибромцитизин, строение которого полностью подтверждено данными масс-спектров.

Spiteller с сотр. [30], изучая масс-спектры цитизина и его аналогов, установили пути образования диагностических фрагментов с *m/z* 82, 98, 136, 137, 146, 150, 160, 190 (M⁺). При электронном ударе молекулы **26** образуются пики ионов, содержащие третичный атом азота, т.к. он обладает большей способностью стабилизировать заряд, и соответственно атомы брома. А так как бром имеет изотопы 79 и 81, то однозначно можно быть уверенными, что пики ионов с *m/z* 316, 303 и 302 содержат бром. Распад **26** начинается с потери метиламинового радикала по схеме:

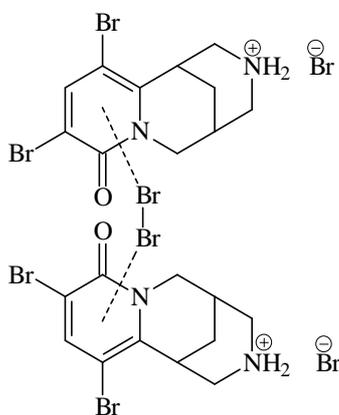


Если к раствору цитизина в ледяной уксусной кислоте добавить избыток брома, то в течение нескольких часов образуется цитизинпербромид, соединение оранжевого цвета, с т. пл. 380°C , $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OBr}_4$.

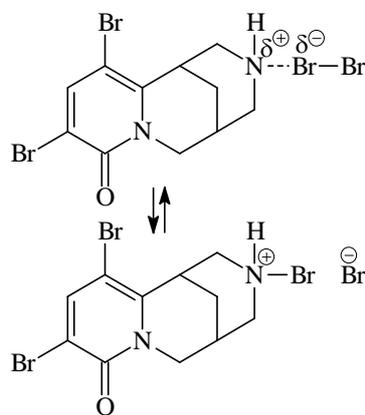
ПМР спектр 3,5-дибромцитизингидробромида и цитизинпербромида практически идентичен. Используя данные ацидиметрического и йодометрического титрования, исследователи установили, что образуется очень стабильный комплекс из 2 молей гидробромида дибромцитизина и 1 моля брома.

Для цитизинпербромида можно предположить 2 различные структуры: **26a** ($\text{D}^+\text{A}^- \leftrightarrow \text{DA}$) с комплексными связями брома по пиридоновому кольцу и **26б** с комплексными связями брома с вторичной аминогруппой.

При дейтерообмене в ПМР-спектре цитизинпербромида замещается 2H, что возможно только для структуры **26a**.

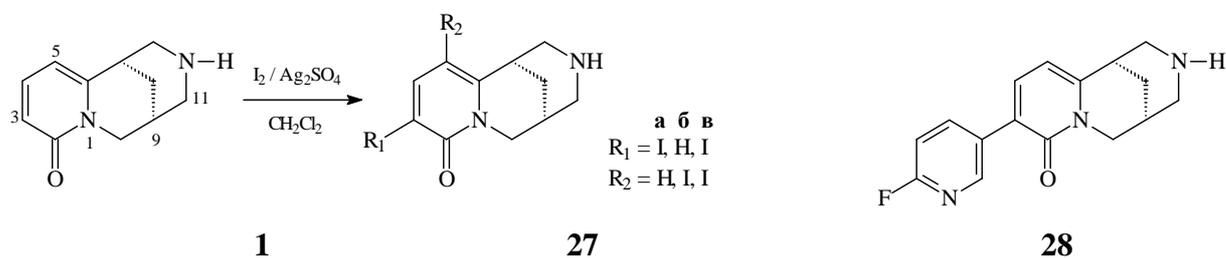


26a



266

Для йодирования пиридонового кольца цитизина применен йод и сульфат серебра в дихлорметане при охлаждении, что приводит к получению трех продуктов (**27а-в**): 3-йод – (51%), 5-йод – (5%) и 3,5-дийодцитизин – (10%) [31].



1

27

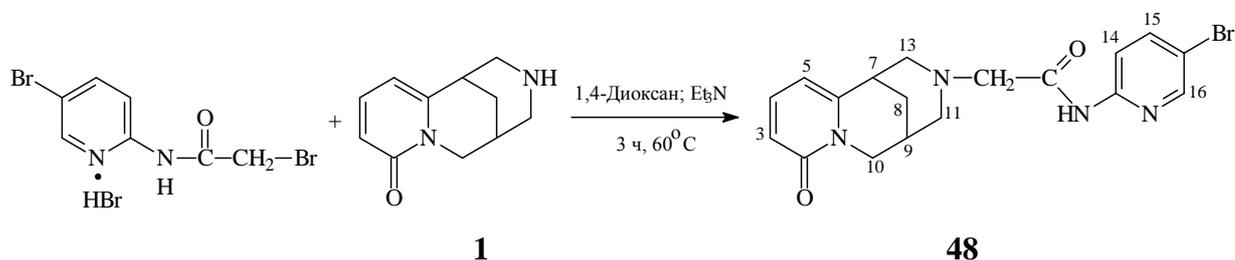
28

Замещение йода в 3-положении позволяет вводить в кольцо **A** различные заместители, так авторы работы [31] ввели Me_3Sn , $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}(\text{NO}_2)$ и $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}(\text{F})$ (**28**).

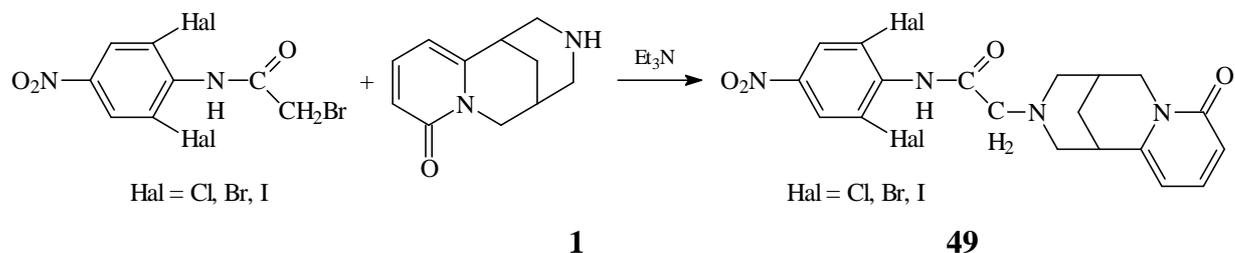
Немецкие химики [32] получили галогенпроизводные, используя не сам цитизин, а уксуснокислую соль цитизина, а в качестве реагентов N-хлор-, N-бромсукцинимид и хлорид йода (ICl). Применение эквимольных количеств реагента приводит к смеси 3,5-дихлор- (5%), 3-хлор- (40%), 5-хлор- (26%) цитизина, для бромпроизводных это – 5, 27 и 27%, а для йодцитизинов – 0.9, 35, 19% соответственно.

1.4. Реакции алкилирования цитизина

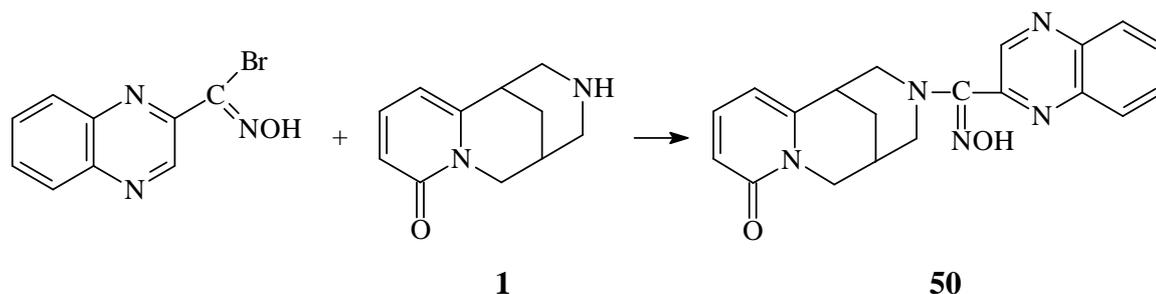
Цитизин обладают активной NH-группой, что позволяет получить ряд веществ на его основе. Так цитизин реагирует с эпихлоргидрином при



Авторы [36], продолжая работы по алкилированию **1**, осуществили подобным методом введение других заместителей в молекулу цитизина, что привело к веществам **49**.



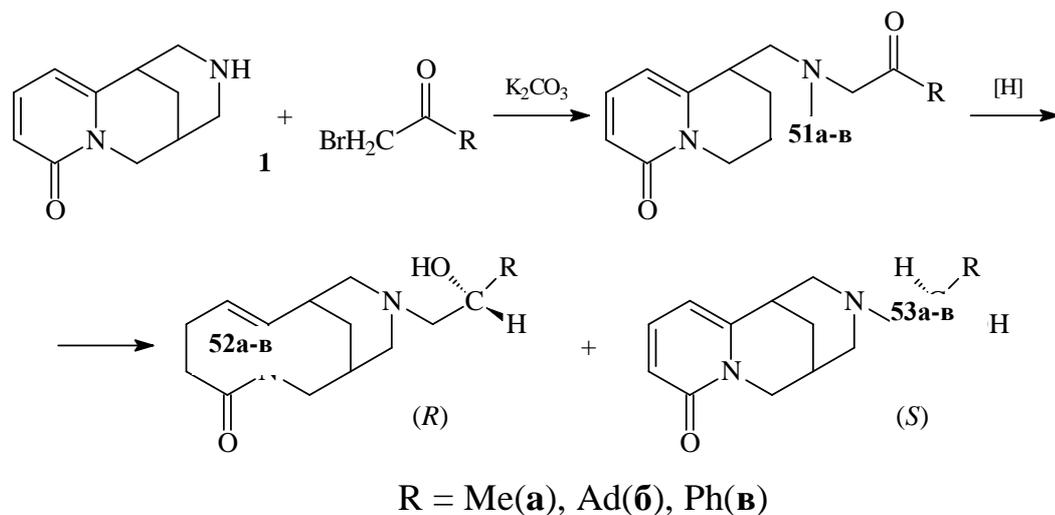
Для синтеза новых хиноксалиновых производных цитизина исходным синтоном является 2-хиноксалингидроксимоилбромид, синтезированный в результате последовательных превращений 2-метилхиноксалина [37]. Полученный гидроксимоилбромид легко реагирует с цитизином в мягких условиях, в результате получается хиноксалиновое производное цитизина **50**.



В работе [38] приведены синтезы производных цитизина с целью изучения зависимости “строение – антиаритмическая активность” в ряду N-(2-гидроксиэтил)цитизина: N-(2-гидроксипропил)-(**52a**), N-[2-гидрокси-2-(1-адамантил)этил]-(**52б**) и N-(2-гидрокси-2-фенилэтил)цитизина (**52в**).

При взаимодействии цитизина с бромкетонами в безводном ацетоне в присутствии K_2CO_3 получены кетоны **51a,б** с выходами 95-99%,

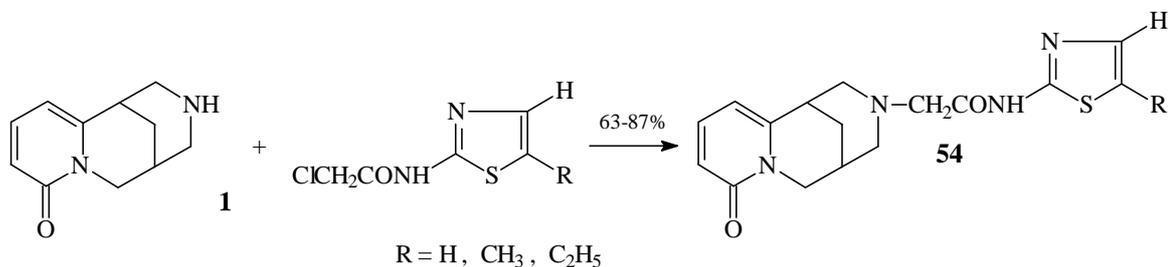
последующее восстановление которых NaBH_4 , $[\text{LiAlH}_4$, $(\text{Bu}^i)_2\text{AlH}$, $\text{AlH}_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3$], приводит к аминспиртам в виде смеси диастереомеров **52a,б** и **53a,б**.

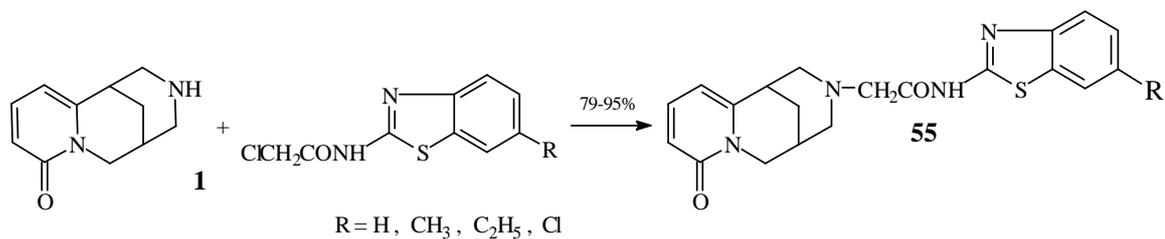


При восстановлении кетона **51b** в изопропанолу NaBH_4 в присутствии $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ получен избыток одного из диастереомеров (**52b**:**53b** 65:35).

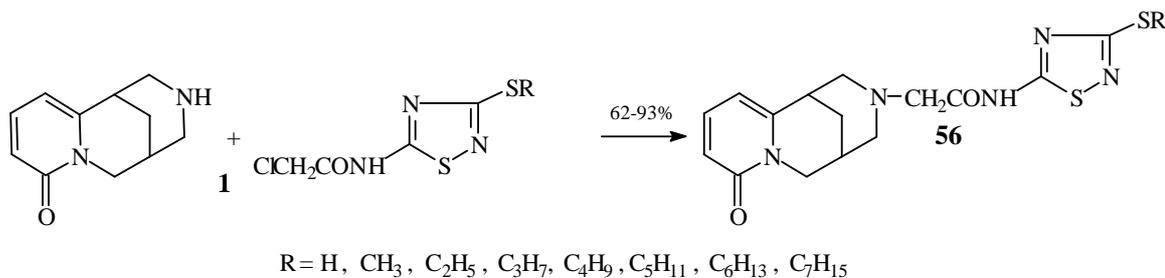
Сигналы метиновых протонов при атоме С-15 в ЯМР ^1H -спектрах изомеров *R* и *S* проявляются в виде дублет дублетов при δ 4.61 и 4.55 м.д. соответственно. Абсолютная конфигурация *R* и *S*-изомеров определена на основании данных рентгеноструктурного анализа.

Амидоалкилирование цитизина с 5-хлорацетил-1,2,4-тиодиазолами и *N*-1(5-*R*-тиазол-2-ил)-2-хлорацетамидами протекало при кипячении в абсолютном бензоле. Авторы [39] использовали избыток цитизина в качестве акцептора HCl . Электронодонорные заместители увеличивали выход продуктов реакции **54-56**.





[53]



[54]

При изучении кристаллической структуры N-(3-метилтио-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-аминокарбонил-метил (или этил)цитизина (R=CH₃ или C₂H₅) (**56**) авторы [40] обнаружили явление полито- и сольватоморфизма.

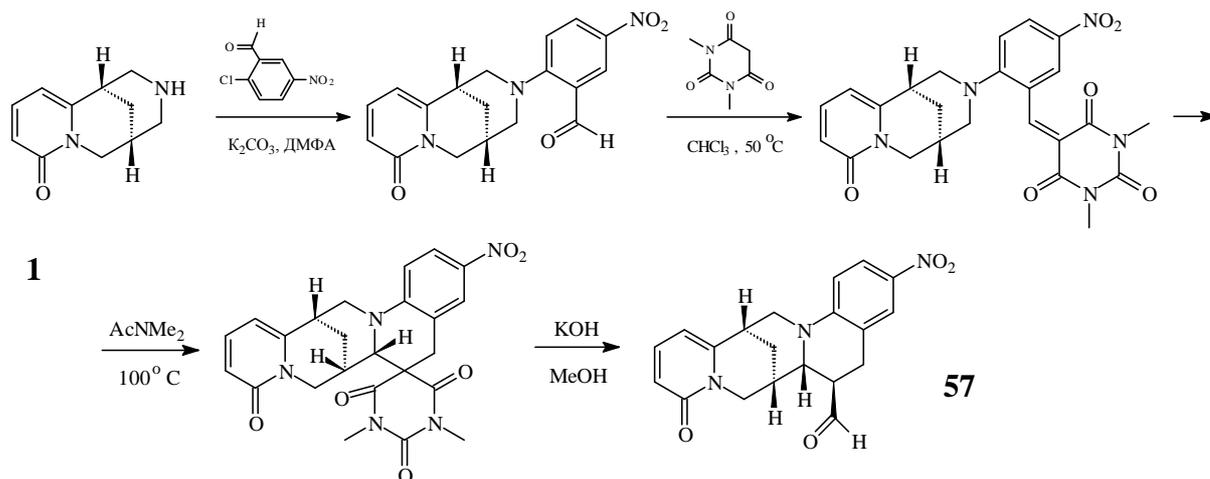
Кристаллы (**56**, R=CH₃) выращивались из ацетона, хлороформа, метанола и бензола. Монокристаллы были сольватоморфами и молекула вещества (**56**, R=CH₃) вела себя как молекула хозяина по отношению к молекулам растворителей и из разных растворителей получены следующие кристаллы: C₁₆H₁₉N₅O₂S₂ – (из ацетона); C₁₆H₁₉N₅O₂S₂·CHCl₃ (из хлороформа); (C₁₆H₁₉N₅O₂S₂)·H₂O – (из не абс. метанола); (C₁₆H₁₉N₅O₂S₂)·CH₃OH – (из абс. метанола); 2(C₁₆H₁₉N₅O₂S₂)·C₆H₆ – (из бензола).

Из исследуемых растворителей только ацетон не включался в кристалл.

При выращивании кристаллов (**56**, R=C₂H₅) из этанола (96%), водного метанола, абсолютизированного ацетона, авторы [41] обнаружили, что в кристаллах содержалась молекула воды, метанола + 0,5 молекулы воды и ацетона соответственно, т.е. происходило включение сольватных молекул.

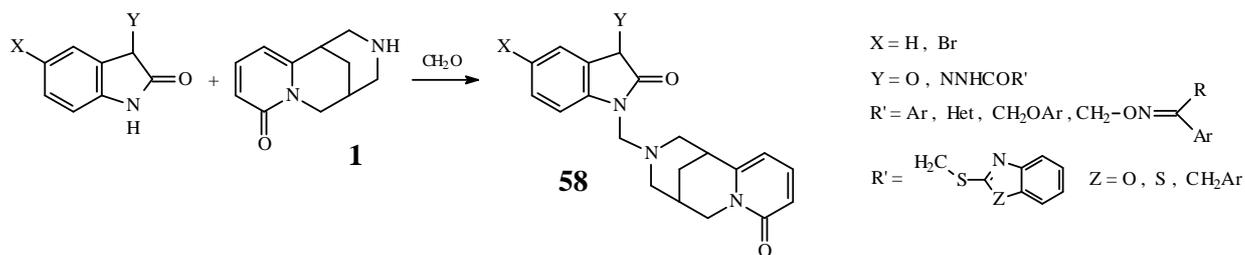
Следовательно, данные вещества являются потенциальными хозяин-молекулами (клатратогенами).

С целью перехода от трициклического **1** к пентациклическому производному **57** предпринято простое первичное алкилирование цитизина 2-хлор-5-нитробензальдегидом с последующими преобразованиями по схеме [42]:



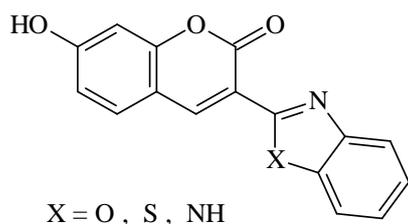
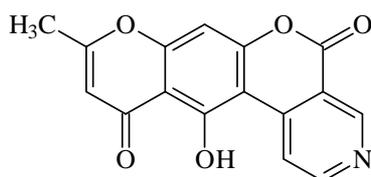
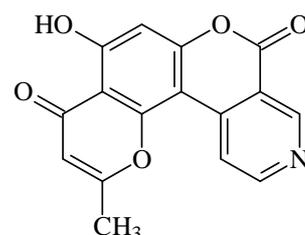
В последнее десятилетие активизировались исследования по введению цитизина в реакции аминотилирования.

Цитизин использован для аминотилирования изатиннов и их ацилгидразонов. При этом применялись водные растворы соли цитизина с добавкой эквимольных количеств водной щелочи [43].

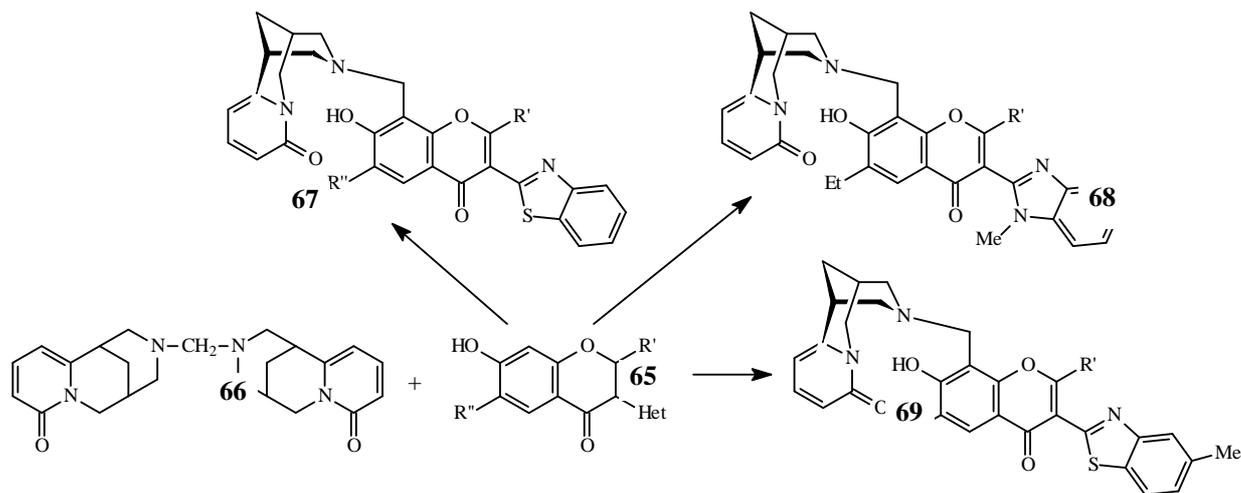


Авторы работы [44] разработали метод получения биологически активных оснований Манниха на основе цитизина, формалина и 5-арилметилбарбитуровых кислот **59** с образованием соответствующих 5-цитизилметилбарбитуровых кислот **60**.

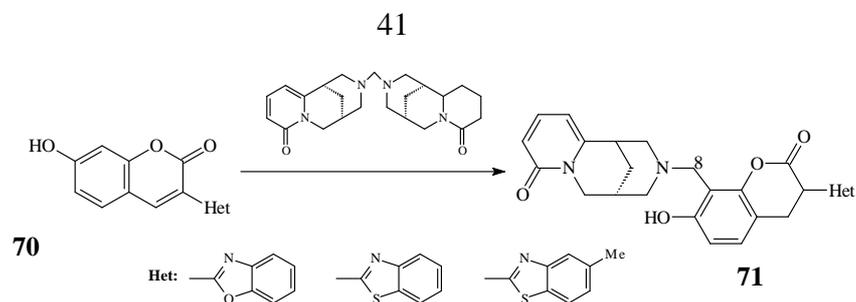
биологических исследований. В растительном мире производные кумарина, содержащие атом азота, встречаются крайне редко. Выделенные из корней *Schumanniphyton problematicum* и *Schumanniphyton magnificum* конденсированные пиридокумарины относятся к минорной группе тетрациклических алкалоидов (**63**, **64**).

**62****63****64**

Учитывая пониженную реакционную способность 3-гетарилкумаринов и 3-гетарилхромонов (**65**) к реакциям электрофильного замещения, механизм реакции Манниха, а также предыдущие исследования в области аминотилирования изофлавонов, для синтеза оснований Манниха (**67-69**), содержащих цитизин, авторы [47] избрали путь с использованием аминаля **66** (метилен-бис-цитизина), полученного из цитизина и формалина.

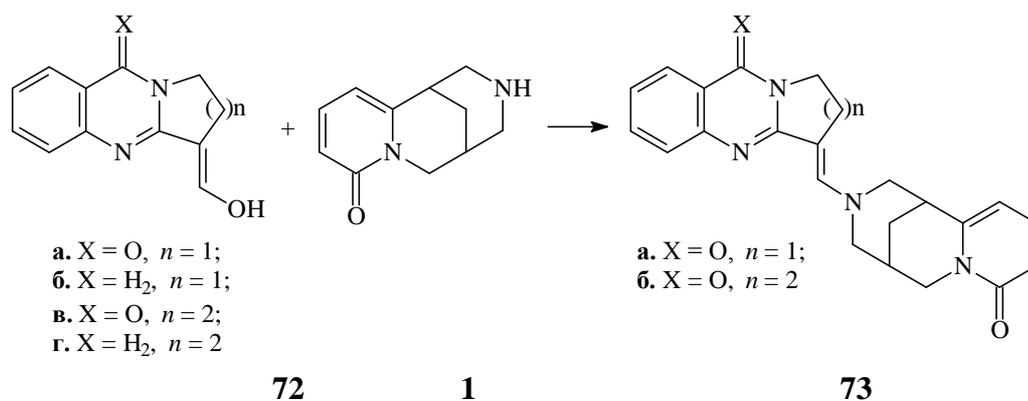


Авторы [47], продолжая исследования по аминотилированию природным алкалоидом цитизином, использовали ряд 7-гидрокси-3-гетарилкумаринов **70**, которые подвергались аминотилированию также с использованием метилен-бис-цитизина.

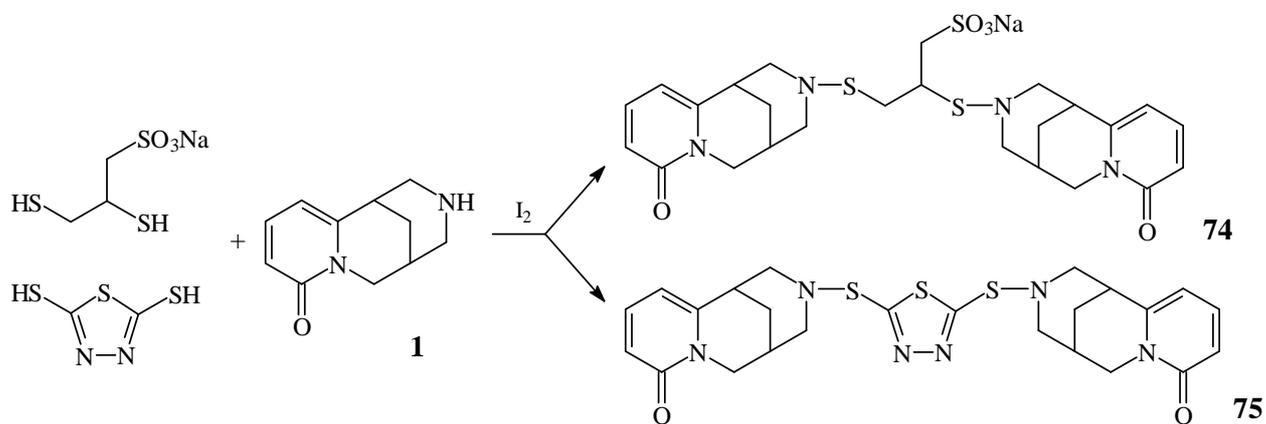


В спектрах ПМР оснований Манниха **71** присутствовали сигналы цитизинового остатка, а также протоны ароматического гетероцикла. Величины химических сдвигов ^1H и ^{13}C как аминного, так и кумаринового фрагментов мало меняются от соединения к соединению, за исключением атома углерода С-3 кумарина, к которому присоединено ядро бензола. 8-Аминометильная группа проявляется в виде двух однопротонных дублетов с $J = 15$ Гц, что свидетельствует о ее диастереотопности.

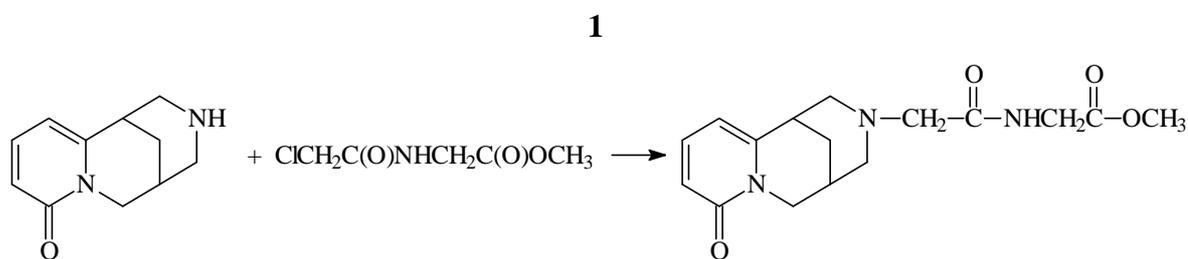
Реакцией нуклеофильного замещения трициклических хиназолонов-4 и -10 (**72**) с цитизином в хлороформе при кипячении в течение 4-5 час. синтезированы *бис*-продукты **73** [48].



Окислительной конденсацией в присутствии мягкого окислителя (10%-ный спиртовой раствор йода) получены *бис*-тиоэферы цитизина **74**, **75** [49].

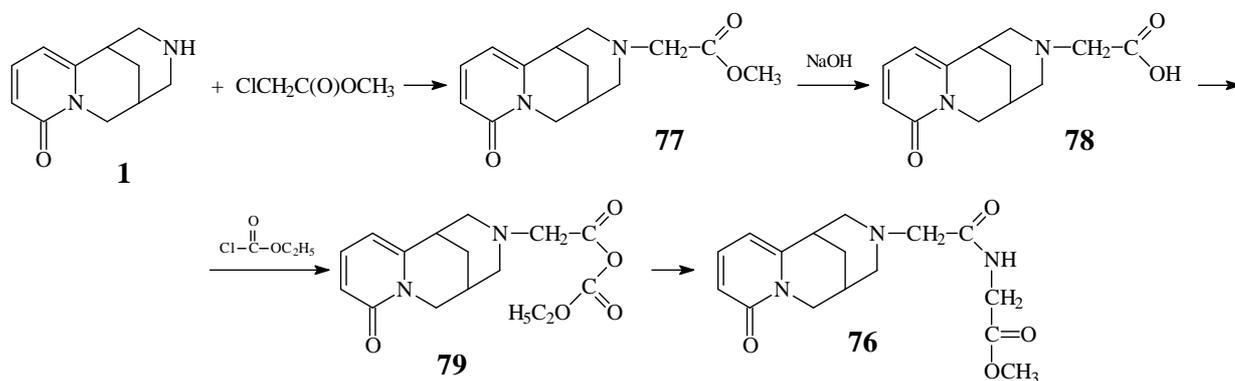


В работе [50] осуществлен синтез дипептида, взаимодействием цитизина с метиловым эфиром хлорацетилглицина в среде безводного ацетона в присутствии поташа. В результате образуется метиловый эфир (N-цитизинил)-глицилглицина **76** с выходом 70,1%.

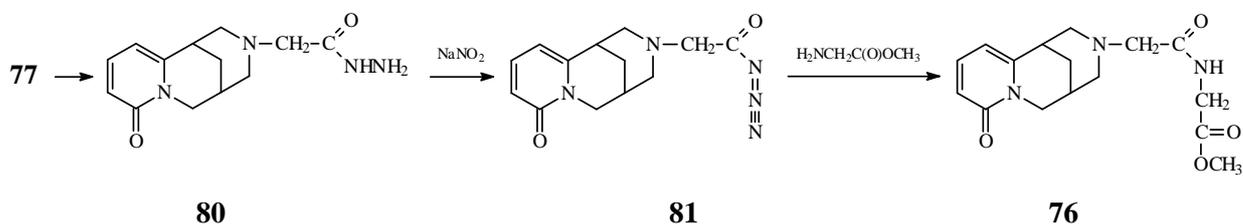


76

Дипептид **76** синтезирован с выходом 50% по методу смешанных ангидридов [51] из ангидрида **79**, полученного из N-цитизинилуксусной кислоты (**78**) и этилового эфира хлормуравьиной кислоты, с эфиром аминоксусной кислоты.

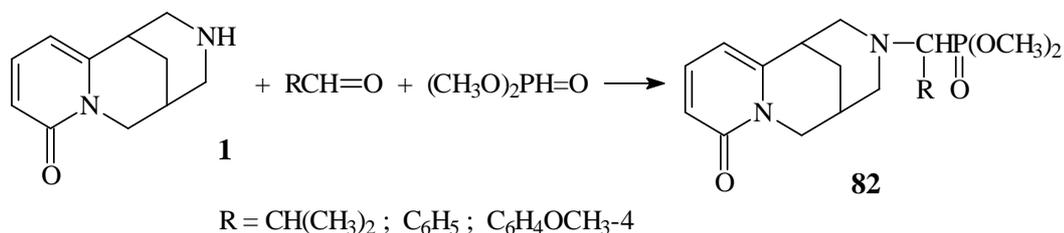


Осуществлен синтез дипептида и азидным методом [51] с использованием гидразида N-цитизинилуксусной кислоты **81** по схеме:

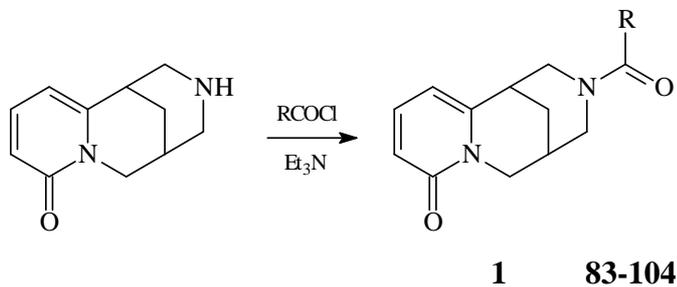


Реакция цитизина с метилфосфитом и альдегидами проводится в условиях, предложенных Е. К. Филдсом [52] и М. И. Кабачником с сотр., в результате образуются аминофосфонаты **82** с высоким выходом (70-90%) [53].

Реакция проводится в бензоле при перемешивании эквимолекулярных количеств реагентов с добавлением в качестве катализатора 15-краун-5, каталитический эффект которых заключается в их способности образовывать водородные связи с гидрофосфорильными соединениями, переводя их в реакционноспособную симметричную форму.



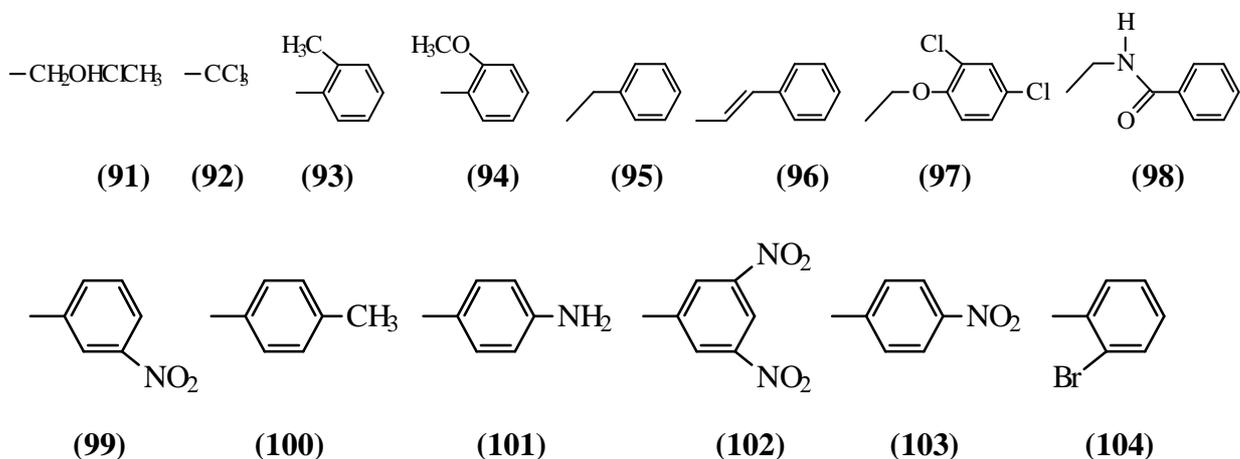
Конденсацией цитизина с хлорангидридами и ангидридами различных кислот в безводном бензоле, спирте в присутствии безводного K₂CO₃ или триэтиламина получено большое количество замещенных N-ацил, -бензоил, -фталоил и других производных цитизина (**83-104**) [54].



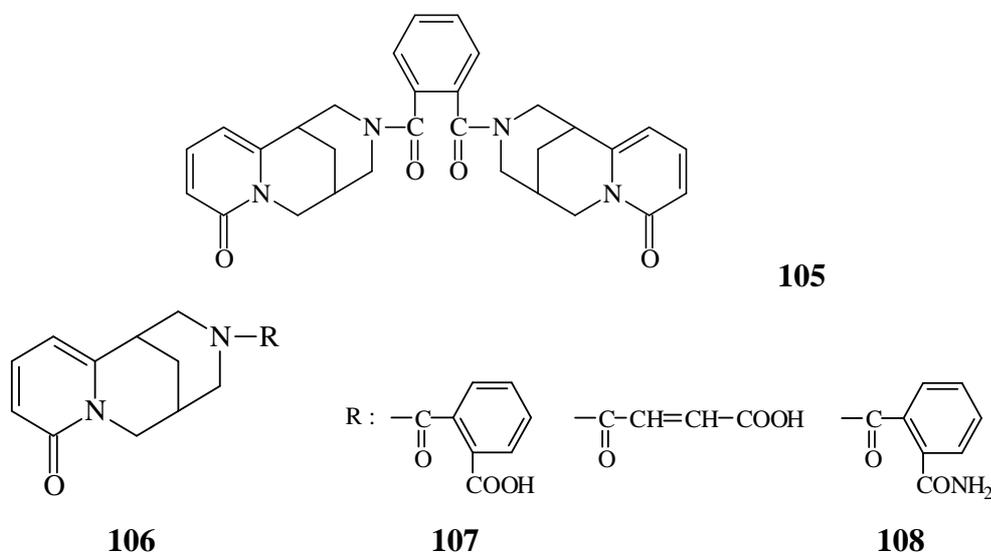
R: CH(CH₃)₂; CH₂CH(CH₃)₂; C(CH₃)₃; CH=CHCH₃; CH(CH₃)₂; CH₂CH(CH₃)₂; C(CH₃)₃; CH=CHCH₃

(83)
(84)
(85)
(86)
(87)
(88)
(89)

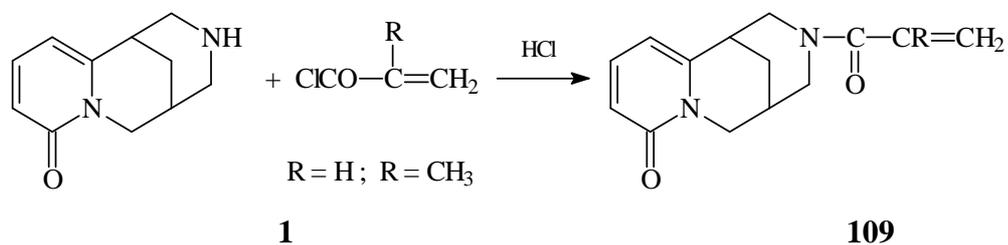
(90)



При взаимодействии цитизина в спиртовом растворе с дихлорангидридом фталевой кислоты, а также с ангидридами фталевой, малеиновой кислот, и имидом фталевой кислоты получены следующие соединения **105-108** [55]:

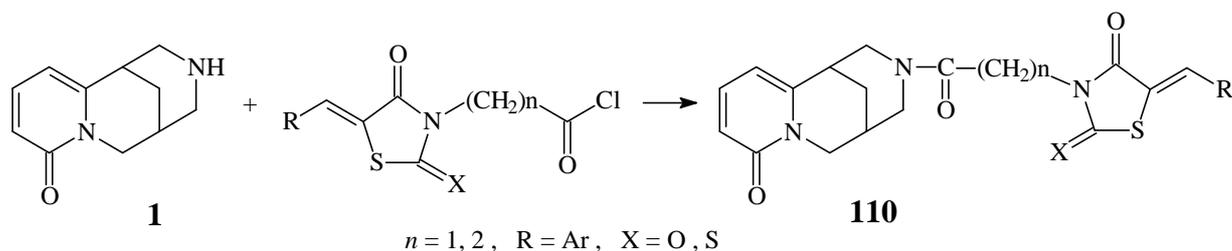


Авторы [56] отработали метод синтеза аминоэфиров (**109**) акриловой и метакриловой кислот на основе цитизина.

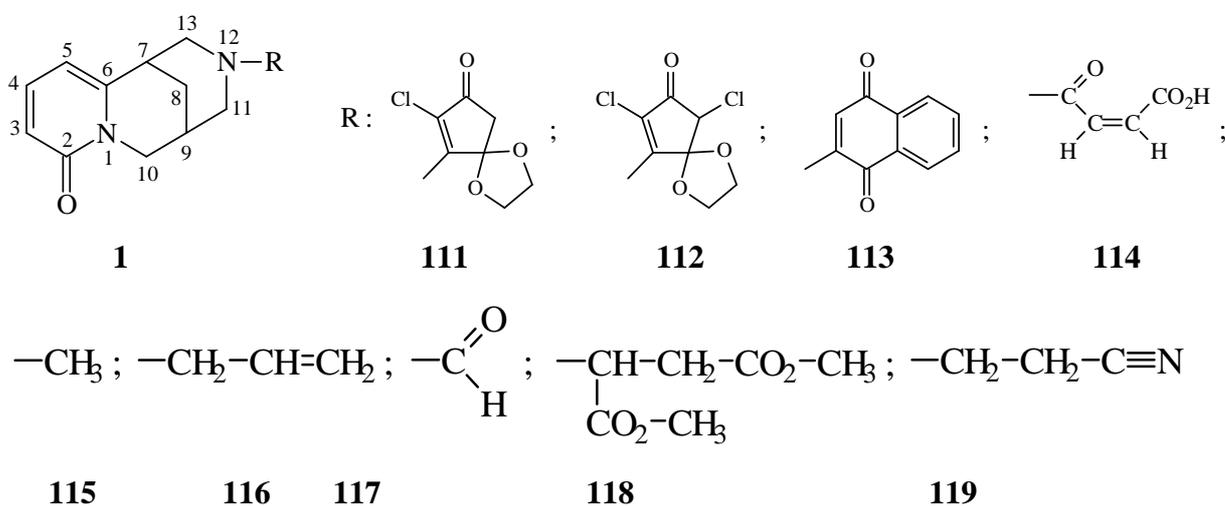


Несмотря на большое количество синтезированных производных цитизина, поиск биологически активных соединений способствует проведению новых реакций [57]. Так получены 5-арилметил-4-оксо-2-

тиоксо- и 2,4-диоксотиазолидин-2-ацетильные и пропионильные производные цитизина (**110**) в среде абсолютного диоксана в присутствии триэтиламина.



В работе [58] авторы описывают получение как N-алкилзамещенных цитизина (**111-113**, **115**, **116**, **118**, **119**) так и N-ацилпроизводных (**114**, **117**).



При анализе спектров ЯМР ^1H N-формилцитизина (**117**), диметил-2-(N-цитизинил)сукцината (**118**), 1,4-диокса-7,9-дихлор-6-N-цитизинилспиро-[4.4]нон-6-ен-8-она (**112**) и 4-оксо-4-(N-цитизинил)бутеновой кислоты (**114**) наблюдается удвоенный набор сигналов.

Соединения **112** и **118** представляют собой пары диастереомеров, образующиеся за счет введения в молекулу вместе с заместителем нового асимметрического центра. До работы авторов [58] диастереомерия в цитизиновых производных с асимметрическим центром в заместителе не фиксировалась с помощью спектров ЯМР [33].

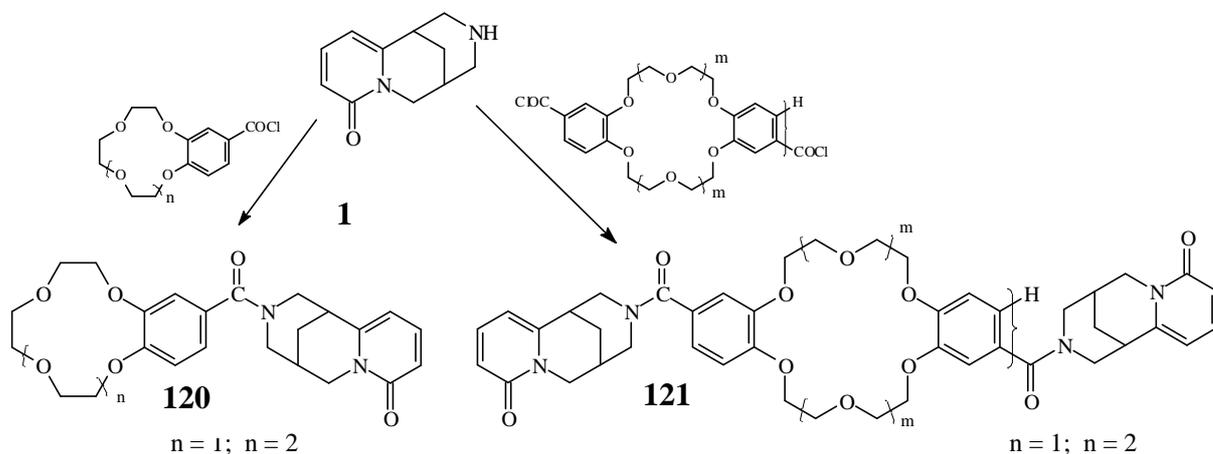
В соединениях **114** и **117** из-за образования амидного сопряжения появляются инвертомеры с заторможенным вращением по N-C связи, которые можно рассматривать как Z и E-изомеры [59]. В спектре N-

формилцитизина химические сдвиги Н-7, Н-8, Н-9 совпадают, все остальные протоны дают пары сигналов в соотношении 3:2. Сигнал альдегидного протона *Z*-изомера смещен в слабополюную область спектра по сравнению с таковым *E*-изомера за счет дезэкранирующего влияния карбонильной группы при С-2, т.к. только пиридиноное кольцо нарушает симметрию молекулы. В случае **114** преобладает *E*-изомер (3:2). Наличие амидного сопряжения подтверждено снятием спектра при 100°C, нагревание приводит к свободному вращению заместителя вокруг связи $N-COCH_2COOH$ и слиянию сигналов.

В работе [60] описано несколько способов введения фрагмента бензокраун - эфира в молекулы природных аминов. Один из этих способов заключается в ацилировании природных аминов хлорангидридами бензокраун-эфир-карбоновых кислот.

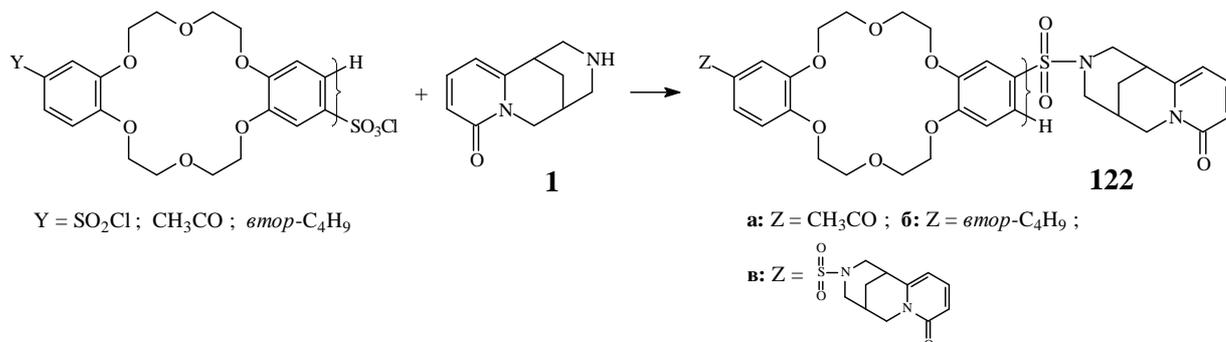
Этот способ использован авторами для модификации цитизина. Для этого были получены хлорангидриды бензо-12-краун-4, бензо-15-краун-5, дибензо-18-краун-6, дибензо-24-краун-8 карбоновых кислот [61].

Хлорангидриды соответствующих кислот взаимодействовали при комнатной температуре с цитизином. В качестве акцептора HCl использовали K_2CO_3 . Выходы продуктов составляли от 65 до 82%. Строение полученных веществ (**120-121**) подтверждено данными спектров ПМР, в которых четко прослеживаются сигналы протонов цитизиновой части и макроцикла.



Среди ранее полученных производных цитизина имеется два сульфида – N-*n*-толуолсульфонил цитизин и N-нафтосульфонил цитизин [62].

Авторы [62] нашли возможность заместить аминный водород цитизина на остатки сульфоновых кислот, производных дибензо-18-краун-6 (ДБ18К6), по схеме:



Образующиеся сульфидамы **122** содержат физиологически активный остаток алкалоида, фармакофорную сульфамидную группу [63] и фрагмент краун-эфира, обладающий мембраноактивной и комплексообразующей способностью. Увеличивая липофильность, краун-фрагмент придаёт молекуле способность связывать и переносить через биологические мембраны катионы калия, натрия и других жизненно важных металлов.

Для развития органической и биоорганической химии особый интерес представляет изучение путей синтеза и модификации природных веществ, продуцируемых растениями.

В литературном обзоре приведены данные о 25 природных алкалоидах группы цитизина, родственных по структуре, образование которых можно объяснить последовательным окислением молекулы спартеина, согласно существующей схеме биосинтеза цитизина из спартеина [26].

Во второй части литературного обзора обобщен огромный экспериментальный материал получения производных цитизина по различным типам реакций. Работы последних 15 лет свидетельствуют о значительной научной активности в направлении синтеза производных цитизина, что привело к получению интересных бимолекулярных соединений с лактонами, серо- и азотсодержащими гетероциклами, 5-арилметилбарбитуровыми кислотами, кумаринами, хиначолонами и расширило границы применения реакций Михаэля, Манниха и других.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время накоплен обширный материал о взаимосвязи строения органических соединений и их биологической активности. Однако в этой области знаний, полученных на стыке биологии, фармакологии и химии, много нерешенных задач. Это связано с тем, что даже небольшие изменения в молекуле приводят к новым терапевтическим эффектам. Знание закономерностей в области «структура-активность», механизма действия лекарственных препаратов на молекулярном уровне создает фундамент для прогнозирования биологических свойств новых соединений и целенаправленного их синтеза.

Одно из перспективных направлений создания ценных малотоксичных фармакологически активных препаратов – это модификация природных соединений, выпускаемых промышленностью. Одним из них является алкалоид цитизин, применяемый в медицине для возбуждения дыхания [2].

Флора Узбекистана богата растениями, содержащими цитизин. В ИХРВ АН РУз на основе ранее проведенных исследований [64] растение *Thermopsis alterniflora* используется как источник цитизина. Доступность растения, его запасы, а также технологичность метода выделения цитизина, разработанного сотрудниками ИХРВ АН РУз [65], способствуют расширению работ по его модификации, интерес к которым не ослабевает во всем мире.

Цитизин используется нами для проведения ряда синтетических трансформаций, с целью получения новых N-бензильных производных цитизина, а также бимолекулярных соединений, которые потенциально интересны в качестве биологически активных веществ.

Среди огромного количества ранее синтезированных производных (2000) цитизина мы обнаружили только одно соединение ряда N-бензильных производных цитизина – N-бензилцитизин [34] (см.

литературный обзор), полученный алкилированием цитизина хлористым бензилом.

2.1. Синтез замещенных N-бензилцитизинов восстановительным алкилированием и взаимодействие 3-бромцитизина ароматическими альдегидами

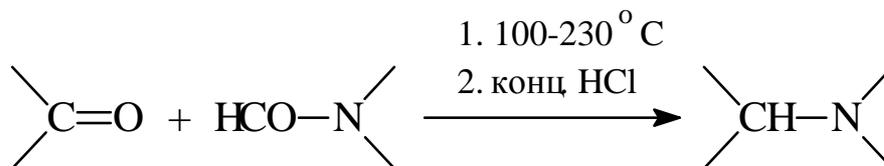
Одним из возможных путей превращения цитизина в N-бензильные производные является ранее не изученная реакция восстановительного алкилирования [66] цитизина. Привлекательность данного метода заключается в том, что реакция является одnoreакторной и в качестве исходного соединения используются ароматические альдегиды.

В качестве восстановителя можно использовать:

- муравьиную кислоту (реакция Wallach - Валлаха) [67]:



- формиат аммония, формаид или N-замещенные производные (реакция Leuckart - Лейкарта) [68]

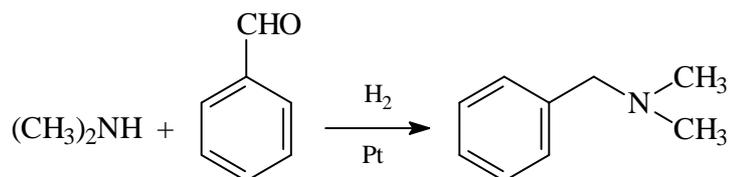


Существенный недостаток последнего метода – жесткие условия проведения реакции и протекание побочной альдольной конденсации карбонильных соединений.

В случае применения каталитического восстановления реакцию обычно проводят в спиртовом растворе, вначале вторичный амин реагирует с альдегидом, полученный продукт восстанавливается в третичный амин водородом в присутствии катализаторов (Pt, Pd, Ni/Ренея и т.д.). Процесс проводят, как правило, под давлением.

Использование вместо формальдегида других альдегидов приводит к снижению выхода третичных аминов.

Единственным примером успешного алкилирования вторичного амина (диметиламина), ароматическим альдегидом (бензальдегидом) и водородом в присутствии платины является синтез бензилдиметиламина [69]:



Поэтому интересно было исследовать реакцию восстановительного алкилирования цитизина, имеющего вторичный атом азота, ароматическими альдегидами с использованием в качестве восстановителя NaBH_4 .

Известно [70], что вторичные амины реагируют с алифатическими альдегидами, в мольном соотношении 1:2 с образованием геминальных диаминов, которые в процессе перегонки дают енамины. В качестве конденсирующего агента используется карбонат калия.

В присутствии кислот ароматические амины реагируют с простейшими альдегидами с образованием смол и хинолиновых производных, поэтому кислые восстановители нами не применялись.

Мы показали, что цитизин, имеющий вторичный атом азота, вступает в реакцию восстановительного алкилирования с замещенными бензальдегидами. На первой стадии образуются геминальные α -гидроксиамины, которые недостаточно устойчивы.



Конденсация является обратимой и скорость реакции зависит от природы заместителя в ароматическом кольце исходного альдегида.

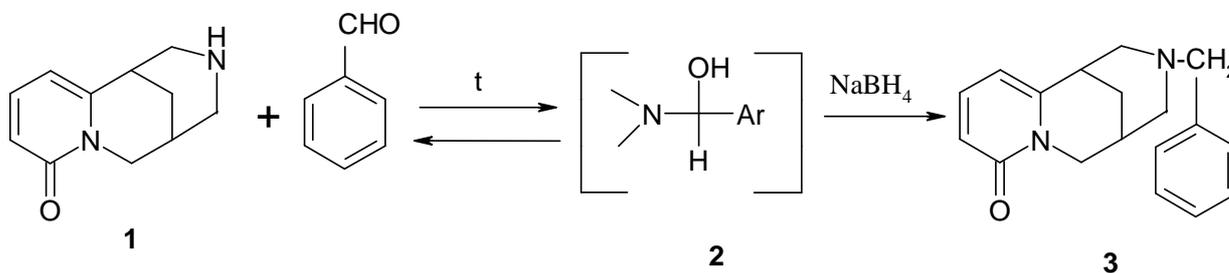
Присоединение нуклеофила (цитизина) к ароматическим альдегидам происходит медленно, т.к. бензольное кольцо и тем более электронодонорные заместители снижают дефицит электронов на карбонильной группе и, как правило, реакция происходит в условиях общего основного катализа.

На выход продуктов реакции также оказывает влияние растворимость промежуточных гидроксиминов, многие из которых в нашем случае хорошо растворялись в бензоле или толуоле, кроме продукта взаимодействия цитизина с 2-бромизованилином. Он выпадает в осадок, тем самым делает процесс необратимым.

Для проведения реакции использовали цитизин и различные альдегиды, а в качестве растворителя – бензол или толуол при кипячении. Применение спирта и более низких температур отрицательно сказывалось на выход продуктов. Ход реакции контролировали ТСХ.

На второй стадии гидроксимины без выделения восстанавливали NaBH_4 . Этот процесс приводит к целевым N-бензильным производным цитизина по схеме 2.1.

Для всех соединений, полученных восстановительным аминированием, выход реакции зависит от природы заместителя в арильном фрагменте [71]. Самые лучшие выходы получены в реакции с бензальдегидом (80 %). Введение гидроксильных и метоксильных групп снижало выходы: так с вератровым альдегидом продукт получен с 40% выходом.



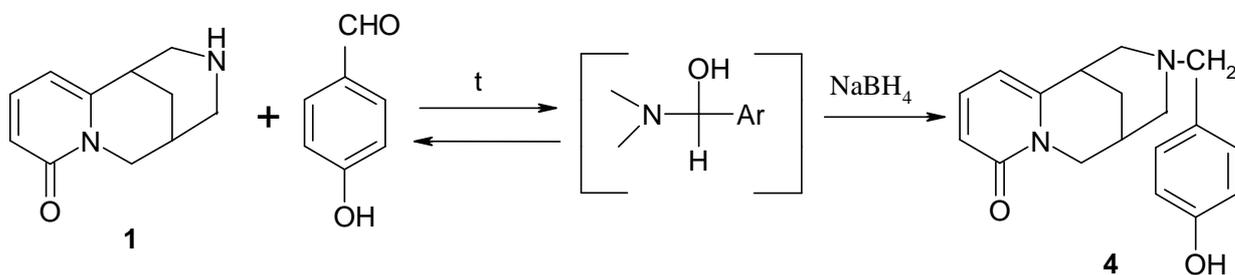


Схема 2.1. Схема получения N-бензильных производных цитизина.

Таблица 2.1

Физико-химические параметры производных 3 и 4

Соединение	Брутто формула	Т. пл., °С	Выход, %
3	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O	150-151	80
4	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	225-226	50

С целью изучения зависимости биологической активности от структуры и определения влияния атома брома на выходы продуктов в реакции восстановительного аминирования получен 3-Br-цитизин.

Цитизин - вторично-третичное монокислотное основание. Третичный атом азота не проявляет основных свойств. Кислород в цитизине имеет индифферентный характер. Цитизин в некоторых реакциях проявляет ароматический характер. При бромировании цитизина образуются монобром- и дибромцитизины, причем вторичная аминогруппа остается незатронутой [29].

Чтобы определить возможное направление реакции электрофильного замещения водорода бромом, мы рассчитали электрические заряды на атомах углерода кольца А цитизина по методу Mulliken [65]. Частичный отрицательный заряд на С-5 (-0,270) больше, чем на С-3 (-0,247) (рис. 2.1)., цитизин содержит ароматическое кольцо с двумя легко замещаемыми атомами водорода.

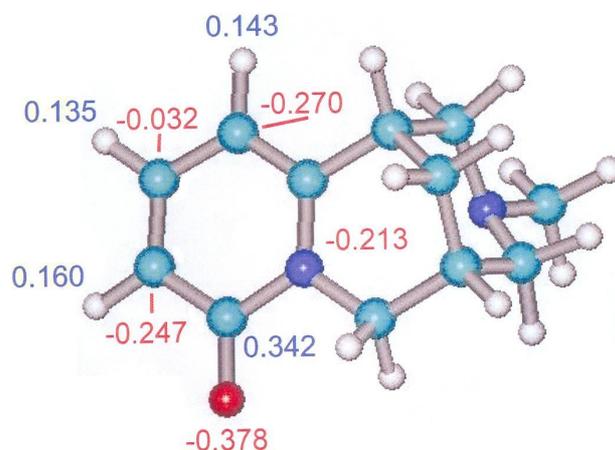


Рис. 2.1. Электрические заряды на С атомах кольца А цитизина.

Мы провели бромирование цитизина (**1**), используя эквимолекулярное количество брома, в спирте, хлороформе и уксусной кислоте. В спирте с 59,5% выходом выделили 3-бромцитизин (**1а**), тогда как в хлороформе 3-бром- (**1а**) и 5-бромцитизин (**1б**) образовались практически в равном количестве (25% и 32% соответственно). При разделении продуктов бромирования, полученных в уксусной кислоте, выделили 3,5-дибромцитизин (**1аб**) с 24% выходом. Строение 3-бромцитизина доказано сравнением данных ЯМР ^1H и ^{13}C спектров цитизина, бромцитизина (табл. 2.2) и 3-бром-N-метилцитизина, а также измерением двухмерных спектров, COSY, NOESY и спектров гетероядерной корреляции HMQC и HMBC. С помощью спектра COSY произвели отнесения сигналов в протонном спектре 3-бромцитизина и 3-бром-N-метилцитизина.

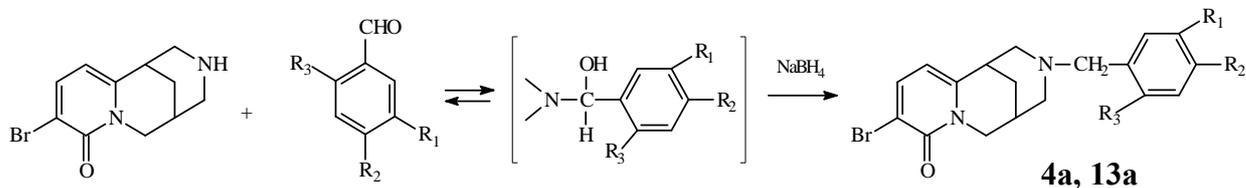
Спектры HMQC дали возможность сделать отнесения углеродных сигналов, непосредственно связанных с протонами (корреляция через 1 химическую связь), а HMBC дает корреляцию через 2-3 химические связи.

Химические сдвиги водородных и углеродных атомов 3-бромцитизина

Атом С	δ_H	δ_C
2	-	162.00
3	-	115.13
4	7.675	138.56
5	5.940	103.51
-	-	151.63
7	2.921	49.40
8 α	1.957	25.05
8 β	1.944	
9	2.351	27.15
10 α	3.940	60.02
10 β	4.172	
11 α	3.004	52.08
11 β	3.103	
13 α	3.056	59.15
13 β	2.993	
NH	1.835	

Имеющиеся корреляции полностью подтверждают структуру 3-бромцитизина.

Для изучения влияния атома брома на выход N-бензильных производных проведено взаимодействие 3-бромцитизина с двумя ароматическими альдегидами. В результате получены N-(4'-оксибензил)-3-бромцитизин (**4a**) и N-(3'-окси-4'-метокси-6'-бромбензил)-3-бромцитизин (**13a**). В реакции 3-бромцитизина с 4-оксибензальдегидом получен продукт с выходом 86%, а с 6-бромизованилином - 81%. Увеличение выхода **4a** и **13a** по сравнению с аналогичными реакциями для цитизина (продукты **4** и **13**) происходит за счет плохой растворимости промежуточных гидроксиаминов.



4a. $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$; **13a.** $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{Br}$

В цитизине неподеленная пара электронов, занимающая экваториальное положение, при замещении водорода на бензильный остаток становится аксиальной.

Наличие заместителей при азоте не влияет на конформацию цитизинового скелета. Это подтверждается тем, что химические сдвиги мостикового углеродного атома С-8, чувствительные к конформационным изменениям практически не меняются. Поэтому химические сдвиги протонов, относящиеся к цитизиновому скелету, практически совпадают для синтезированных веществ.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записывали на приборе “FTIR system 2000” (фирмы Perkin-Elmer) в таблетках с KBr; масс-спектры на Cratos M 90; ЯМР ^1H -спектры регистрировали на спектрометре Tesla BS-567A (100 МГц) и UNITY-400+Varian (растворители CDCl_3 , пиридин, DMSO-d_6 , внутренний стандарт - ГМДС). Значение R_f определены на пластинах силикагеля LS 5/40 (ЧССР), используя системы растворителей хлороформ:метанол 1) 4:1, 2) 6:1, 3) 10:1. Проявители: пары йода, УФ свет, реактив Драгендорфа.

Использованные растворители очищены и абсолютированы по методике. Бензол, толуол, метанол, этанол, ацетон, хлороформ очищены перегонкой при атмосферном давлении.

Температуры плавления всех синтезированных веществ определены на микростолике “VOETIUS”.

3.1. Получение исходных соединений

3.1.1 цитизина. Измельченную воздушно-сухую надземную часть растения *Thermopsis alterniflora* (5 кг) экстрагировали 80% спиртом (7 × 20 л). Спирт отгоняли, водный раствор после отделения суммы флавоноидов подщелачивали NaOH до pH 9-10 и алкалоиды исчерпывающе извлекали хлороформом. Полученную сумму алкалоидов (1,7%, 85 г) растворяли в спирте (1,5 л) и подкисляли азотной кислотой до слабокислой реакции, выпавшие кристаллы отделяли (52 г), переводили в основание и перекристаллизацией из ацетона, получали цитизин с т. пл. 153°C в виде белых игл (**Выделение** выход 34,2 г, 0,68% от веса сухого растения) .

Аналогичным образом получены соединения: 6-бромпиперональ, т. пл. 125-127°C (из бензола), выход 90%; 3-бром-4-метоксибензальдегид, выход 60%, т. пл. 45-47°C (из этанола), 3-бром-4-оксибензальдегид, Выход 83,5%, т. пл. 124°C (из воды).

3.2. Бромирование цитизина

К перемешиваемому раствору 1 г (0,0052 моля) цитизина в 50 мл этанола прибавили раствор 0,27 мл (0,0052 моль) брома в 2 мл этанола при комнатной температуре. Затем реакционную смесь продолжали перемешивать 30 мин. Выпавшие кристаллы отсосали на воронке и кристаллизовали из этанола. Аналогично проводили реакции бромирования цитизина в уксусной кислоте и хлороформе.

3.2.1. 3-Бромцитизин. Получен из 1 г цитизина и 0,27 мл брома (растворитель спирт). Выход 59,5% (0,83 г). $C_{11}H_{13}N_2OBr$, т. пл. 280-282°C, R_f 0,6, (система 1).

Масс-спектр m/z : 270(M+1)⁺, 268(M-1)⁺.

ИК-спектр ν_{max} : 3328 cm^{-1} (NH), 3094 (C-C), 2937, 2904, 2792, 2741 (C-H), 1635 (C=O), 1579, 1538 (C=C), 1105 (C-N), 639 (C-Br).

ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.84(2H, с, H-8), 2.23(1H, уш. с, H-9), 2.92(1H, м, H-7), 2.99(1H, ддд, J = 12.0, 2.4, 1.3, H-13 β), 3.00(1H, уш. д, J = 12.6, H-11 α), 3.05(1H, дд, J = 12.0, 2.4, H-13 α), 3.40(1H, м, H-11 β), 3.94(1H, дд, J = 15.6, 6.6, H-10 α), 4.17(1H, д, J = 15.6, H-10 β), 6.05(1H, д, J = 6.9, H-5), 7.79(1H, д, J = 6.9, H-4).

ЯМР ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 25.05(C-8), 27.15(C-9), 49.40(C-7), 52.08(C-11), 59.15(C-13), 60.02(C-10), 103.51(C-5), 115.13(C-3), 138.56(C-4), 151.63(C-6), 162.00(C-2).

3.3. Конденсация цитизина с ароматическими альдегидами.

Смесь цитизина 1,9 г (0,01 моль) и соответствующего альдегида (0,012 моля) в бензоле (30 мл) нагревали с обратным холодильником 4-6 часов. Контроль ТСХ. Растворитель отогнали, к остатку прибавили 20 мл метанола и при охлаждении реакционной смеси льдом восстанавливали $NaBH_4$ (5 г) в течение 1 часа. Растворитель отогнали под водоструйным насосом, осадок растворяли в воде (20 мл) и исчерпывающе извлекали хлороформом. Сырой продукт очищали на колонке с силикагелем,

используя систему хлороформ:метанол (100:0→100:10). Полученные продукты кристаллизовали из ацетона или метанола.

3.3.1. N-Бензилцитизин (3). Получен из 1,9 г цитизина и 1,2 г бензальдегида. Выход 80% (2,25 г). $C_{18}H_{20}N_2O$, т. пл. 150-151°C (из метанола), R_f 0,78 (система 1).

ЯМР 1H (100 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.69(2H, м, H-8), 2.20-2.12(2H, д, $H_{ак-11}$, $H_{ак-13}$), 2.22(1H, м, H-9), 2.71(1H, д, $J = 13$, $H_{эк-13}$), 2.80(1H, д, $J = 13$, $H_{эк-11}$), 2.88(1H, м, H-7), 3.38(2H, с, N- CH_2), 3.62(1H, дд, $J = 15.7$, $J = 6.4$, $H_{ак-10}$), 3.88(1H, д, $J = 15.7$, $H_{эк-10}$), 5.59(1H, д, $J = 7$, H-5), 6.25(1H, д, $J = 9$, H-3), 6.94-7.10(5H, м, Ar-H), 7.15(1H, дд, $J = 9$, $J = 7$, H-4).

ЯМР ^{13}C спектры: 6.25 (C-3), 7.15 (C-4), 5.59 (C-5), 2.88 (C-7), 1.69 (C-8), 2.22 (C-9), 3.88 (10 β), 3.62 (10 α), 3.38 N- CH_2 -Ar

3.4. Реакция 3-бромцитизина с ароматическими альдегидами

К раствору 3-бромцитизина (0,028 моль) в 20 мл бензола прибавили 0,032 моля соответствующего ароматического альдегида. Смесь кипятили с обратным холодильником 3-4 часа. Растворитель отогнали, остаток растворяли в 10 мл метанола и восстановили $NaBH_4$ (5 г). Метанол отогнали, остаток разбавили водой и исчерпывающе экстрагировали хлороформом. Хлороформный раствор промыли водой, сушили сульфатом натрия. После отгонки растворителя получили технический амин.

3.4.1. N-(4'-Оксибензил)-3-бромцитизин (4a). Получен из 0,75 г 3-бромцитизина и 0,34 г *n*-оксибензальдегида. Выход 86% (0,9 г). $C_{18}H_{19}N_2O_2Br$, т. пл. 215-216°C, (из ацетона), R_f 0,76 (система 2).

ЯМР 1H ($C_5D_5N-d_5$, δ , м.д., J/Гц): 1.40(2H, м, H-8), 1.92-2.01(3H, м, H-9, $H_{ак-11}$, $H_{ак-13}$), 2.60-2.69(3H, м, H-7, $H_{эк-11}$, $H_{эк-13}$), 3.15(2H, с, N- CH_2), 3.72(1H, дд, $J = 15.7$, $J = 6.4$, $H_{ак-10}$), 4.06(1H, д, $J = 15.7$, $H_{эк-10}$), 5.61(1H, д, $J = 9$, H-5), 6.85(4H, с, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.51(1H, д, $J = 9$, H-4).

3.4.2 N-(3'-Окси-4'-метокси-6'-бромбензил)-3-бромцитизин (13a).

Получен из 0,9 г 3-бромцитизина и 0,77 г 6-бромизованилина. Выход 81% (1,3 г). $C_{19}H_{20}N_2O_3Br_2$, т. пл. 95-97°C, (из ацетона), R_f 0,64 (система 3).

ЯМР 1H (100 МГц, $C_5D_5N-d_5$, δ , м.д., J/Гц): 1.35(2H, м, H-8), 1.90, 2.02, 2.15(3H, м, H-9, $H_{ак-11}$, $H_{ак-13}$), 2.66-2.71(3H, м, H-7, $H_{эк-11}$, $H_{эк-13}$), 3.55(3H, с, OCH_3), 3.29(2H, с, N- CH_2), 3.75(1H, дд, J = 15.7, J = 6.4, $H_{ак-10}$), 4.08(1H, д, J = 15.7, $H_{эк-10}$), 5.7(1H, д, J = 8, H-5), 6.80^{*}(1H, с, H-2'), 7.01^{*}(1H, с, H-5'), 7,62(1H, д, J = 8, H-4).

ВЫВОДЫ

1. Получен исходное вещество-цитизин
2. Впервые проведена и изучена реакция восстановительного алкилирования цитизина ароматическими альдегидами.
3. Изучена реакция 3-бромцитизина с ароматическими альдегидами.

Список использованных литератур

I. Произведения Президента республики Узбекистан

И.А.Каримова:

I.1. Каримов И.А. “Узбекистан государство с великим будущим”. Т.Узбекистан 1992г.

I.2. Каримов И.А. “Узбекистан на пороге XXI века”. Т.Узбекистан 1992г.

II. Указы и Постановления Президента Республики Узбекистан:

II.1. “О дальнейшем совершенствований системы подготовки и аттестаций научных и научно-педагогических кадров высшей квалификаций”. Указ Президента Республики Узбекистан собрание законодательных актов Республики Узбекистан, 2012-года, №30, статья №346.

II.2. “Закон Республики Узбекистан об образовании”/“Здоровое поколение основа развития Узбекистана”.Т.1998г.

Основные литературы

2. Виноградова В.И. Хинолизидиновые алкалоиды // Сб. науч. Трудов ИХРВ АНРУз, Итоги исследования алкалоидоносных растений.- Ташкент, ФАН, 1993.- С. 250-267.

3. Машковский М.Д., Лекарственные средства.- Ташкент, Медицинской литературы, 1998.- С. 127.

4. Сидякин В.Г., Добронравова Е.К., Виноградова В.И. О динамике алкалоидов *Thermopsis alterniflora* // Химия природ. соедин.- Ташкент, 1975.- № 5.- С. 663-664.

5. Генри Т.А. Химия растительных алкалоидов.- Москва, Госхимиздат, 1956, С. 166-169.

6. Ribas, I., Seoane, C. (1953) An. *Edafol. Fisiol. Vegetal* (Madrid) 12.- p. 695.

7. Takamatsu S., Saito K., Ohmiya Sh., Ruangrunsi N., Murakoshi I. Lupin alkaloids from *Sophora exigua* // *Phytochemistry*.- London, 1991.- Vol. 30.- P. 3793-3795.
8. Gerhard Veen, Susanne Gunther, Roland Greinwald, Peter Bachmann, Ludger Witte, Danita Kustrak, Franz-Christian Czygan. Quinolizidine alkaloids in *Petteria ramentacea* // *Phytochemistry*.- London, 1992.- Vol. 31.- P. 3487-3490.
9. Ferdinand Bohlmann, Ekkehard Winterfeldt, Hermann Overwien, Horst Pagel. Synthese der Alkaloide Angustifolin, Baptifolin und Thermopsin // *Chem. Ber.*- Berlin, 1962.- Bd. 95,- 4.- S. 944-948.
10. Ohmiya S., Otomasu H., Murakoshi I., Haginiwa J. N-Formyl cytisine: A new alkaloid from *Thermopsis Chinensis* // *Phytochemistry*.- London, 1974.- Vol. 13.- P. 643-644.
12. Shigeru Ohmiya, Hirotaka Otomasu, Isamu Murakoshi, Joju Haginiwa. N-Acethylcytisine from *Sophora exigua* // *Phytochemistry*.- London, 1974.- Vol. 13.- P. 1016.
13. Shigeru Ohmiya, Hirotaka Otomasu, Joju Haginiwa, Isamu Murakoshi. (-)-12-Cytisineacetic acid, a new lupin alkaloid in *Euchresta japonica* // *Phytochemistry*.- London, 1979.- Vol. 18.- P. 649-650.
14. Roland Greinwald, Peter Bachmann, Ludger Witte, Franz-Christian Czygan. Cytisine-12-carboxy-ethylester, a quinolizidine alkaloid from *Laburnum watereri* and its occurrence in the *Leguminosae* // *Phytochemistry*.- London, 1990.- Vol. 29.- P. 3553-3554.
15. Монахова Т.Е., Проскурнина Н.Ф., Толкачев О.Н., Кабанов В.С., Перельсон М.Е. Алкалоиды *Sophora alopecuroides*. 3-□-Оксисофоридин // *Химия природ. соедин.*- Ташкент, 1973.- № 1.- С. 59-64.
16. Isamu Murakoshi, Kyoko Fukushi, Joju Haginiwa, Shigeru Ohmiya, Hirotaka Otomasu. N-(3-oxobutyl)cytisine: a new lupin alkaloid from *Echinosophora koreensis* // *Phytochemistry*.- London, 1977.- Vol. 16.- P. 1460-1464.

17. Шаймарданов Р.А., Искандаров С., Юнусов С.Ю. Альтерамин – новый алкалоид из *Thermopsis alterniflora* // Химия природ. соедин.- Ташкент, 1970.- № 2.- С. 276-277.
18. Atta-ur-Rahman, Azra Pervin, Shahnaz Perveen, Habib Nasir, Naim Hasan. Two lupin alkaloids from *Sophora griffithii* // Phytochemistry.- London, 1991.- Vol. 30.- P. 1001-1003.
19. Пакудина З.П. Исследование алкалоидов *Thermopsis alterniflora*. Производные цитизина. Дисс. ... канд. хим. наук.- Ташкент, ИХРВ, 1958.
20. Фам Хоанг Нгок, Кушмурадов Ю.К., Асланов Х.А., Садыков А.С. О строение аргентина // Химия растительных веществ.- Сб. науч. тр. ТашГУ.- Ташкент, 1968.- С. 99-101.
21. Yong-Hong Wang, Jia-Shi Li, Ze-Rong Jiang, Hajime Kubo, Kimio Higashiyama, Shigeru Ohmiya. Lupin alkaloids from Chinese *Maackia amurensis* // Chem. Pharm. Bull.- Токуо , 2000.- 48(5).- P. 641-645.
22. Искандаров С., Виноградова В.И., Шаймарданов Р.А., Юнусов С.Ю. Диметамин – новый бимолекулярный алкалоид из *Thermopsis alterniflora* // Химия природ. соедин.- Ташкент, 1972.- № 2.- С. 218-222.
23. Lebeau P., Janot M.M. Traite' de Pharmacie Chimique.- tome IV,- Masson,- Paris, 1955.- P. 2859.
24. Фрасинюк М.С., Виноградова В.И., Бондаренко С.П., Хиля В.П. Синтез производных цитизина в ряду кумарина // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2007.- № 5.- С 485-488.
25. Murakhoshi Y.F., Kawamura H.M. Jpn. Kokai Tokkyo Koho.- Japanese Patent 04-295479 (20-10-1992); Chem. Abstr., 118, 45734 (1993)
26. Boido C.C., Tasso B., Boido V., Sparatore F. Cytisine derivatives as ligands for neuronal nicotine receptors and with various pharmacological activities // Farmaco.- Genoa, 2003.- 58,- 3.- P. 265-277.
27. Садыков А.С., Асланов Х.А., Кушмурадов Ю.К. Алкалоиды хинолизидинового ряда.- Москва, Наука, 1975.- С. 41-79.

28. Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Фазылов С.Д. Новые биоактивные производные алкалоидов // Алма-Ата “Гылым”, - 1992.- 206 с.
29. Michael J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids // Nat. Prod. Rep.- London, 2008.- Vol. 25.- P. 139-165.
30. Luputiu G., Moll F. Die Bromderivate des Cytisins // Arch. Pharm.- Berlin, 1971.- Bd. 304.- S. 151-158.
31. Neuner-Iehle N., Nesvadba H., Spitteller G. Schlüsselbruchstücke in den Massenspectren von Alkaloiden, 3. Mitt. *Monatsh.*, Wien springer-verlag.- Berlin, 1964.- Bd. 95.- S. 687-709.
32. Roger G., Lagnel B., Rouden J., Besret L., Valette H., Demphel S., Gopisetti J., Coulon Ch., Ottaviani M., Lori A. Wrenn, Sharon R. Letchworth, Georg A. Bohme, Benavides J., Lasne M.-C., Bottlaender M. and Dolle F. Synthesis of a [2-pyridinyl-¹⁸F]-labelled fluoro derivatives of (-)-cytisine as a candidate radioligand for brain nicotinic $\alpha 4\beta 2$ receptor imaging with PET // *Bioorganic & Med. Chem.*- 2003.- Vol. 11.- P. 5333-5342.
33. Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Журинов М.Ж. “Химии \square -аминонитрилов” // Алматы “Гылым”, 1998,- С. 28-30, 36-41.
34. Примухамедов И., Асланов Х.А., Садыков А.С. Синтезы на основе цитизина // Узб. хим. журн.- Ташкент, 1969.- № 4.- С. 57-60.
35. Примухамедов И., Тилляев К.С. Производные цитизина // Узб. хим. журн.- Ташкент, 1981.- № 1.- С. 52-54.
36. Кулаков И.В. Синтез пиридинсодержащих производных алкалоидов цитизина, α -псевдоэфедрина // *Химия природ. соедин.*- Ташкент, 2010.- № 1.- С. 59-60.
37. Кулаков И.В., Турдыбеков Д.М., Жамбеков З.М., Нуркенов О.А., Ибрагимов Б.Т., Талипов С.А., Турдыбеков К.М. Синтез замещенных анилидов на основе алкалоида цитизина и пространственное строение N-(2',6'-дихлор-4'-нитрофенил)-2-N-цитизиноацетамида // *Химия природ. соедин.*- Ташкент, 2009.- № 5.- С. 572-574.

38. Постников Л. С. Хиноксалиновые производные некоторых алкалоидов // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2010.- № 1.- С. 64-66.

39. Шишкин Д.В., Байбулатова Н.З., Лобов А.Н., Иванов С.П., Спирихин Л.В., Докичев В.А. Синтез и кристаллическая структура N-(12)-(2-гидрокси-2-фенилэтил)цитизина // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2010.- № 1.- С. 56-57.

40. Махмудов У.С., Тургунов К.К., Ташходжаев Б., Сапрыкина В.А., Шахидоятов Х.М. Кристаллосольваты N-(3-этилтио-1,2,4-тиадиазол-5-ил-аминокарбонилметил) цитизина // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2008.- № 4.- С. 375-379.

41. Tashkhodjaev B., Turgunov K.K., Tojibaev A.G., Makhmudov U.S., Ibragimov T.F., Saprykina V.A., Shakhidoyatov Kh.M. Crystal Solvates and polymorphs of N-(3-methylthio-1,2,4-thiadiazol-5-yl-amino-carbonylmethyl) cytisine // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.- Netherlands, 2008.- Vol. 61.- P. 71-76.

42. Makhmudov U.S., Turgunov K.K., Tashkhodjaev B., Ibragimov A.A., Saprykina V.A., Shakhidoyatov Kh.M. A new polymorphic form and crystal solvates of N-(3-methylthio-1,2,4-thiadiazol-5-yl-aminocarbonylmethyl)cytisine // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.- Netherlands, 2010.- Vol. 66.- P. 315-318.

43. Краснов К.А., Карцев В.Г. (1*S*,2*S*,3*R*,13*S*)-7-Нитро-18-оксо-11,15-диазапентацикло-[11.7.1.0^{2,11}.0^{5,10}.0^{14,19}]геникоза-5(10),6,8,14,16-пентаен-3-карбоновая кислота // “Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений”, Азотистые гетероциклы. под. ред. Карцева В.Г. - Москва, ICSPF-PRESS, 2006.- том 2.- С. 362-364.

44. Зайченко С.Б., Красников В.В. Аминометилирование изатинов и их ацилгидразонов природными вторичными аминами // “Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений”, Азотистые гетероциклы. под. ред. Карцева В.Г. - Москва, ICSPF-PRESS, 2001.- том 2.- С. 110.

45. Краснов К.А., Карцев В.Г., Горовой А.С. Химическая модификация растительных алкалоидов. Алкалоид цитизин в реакциях аминотетирования производных барбитуровой кислоты // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2000.- № 2.- С. 152-156.

46. Краснов К.А., Карцев В.Г., Горовой А.С., Хрусталева В.Н. Химическая модификация растительных алкалоидов. Исследование пространственного строения 1,3-диметил-5-арилметил-5-цитизилметилбарбитуровых кислот методами РСА и ЯМР // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2002.- № 5.- С. 367-373.

47. Фрасинюк М.С., Виноградова В.И., Туров А.В., Хиля В.П. Алкалоид цитизин в реакции аминотетирования 3-гетарил-7-гидроксихромонов // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2007.- № 3.- С. 237-241.

48. Фрасинюк М.С., Виноградова В.И., Туров А.В., Хиля В.П. Алкалоид цитизин в реакции аминотетирования 3-гетарил-7-гидроксикумаринов // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2007.- № 2.- С. 145-148.

49. Элмурадов Б.Ж., Шахидоятов Х.М. Взаимодействие α -оксиметилиден-2,3,4,10-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-с]хиназолон-10 с анабазином и цитизином // “Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений”, Азотистые гетероциклы. под. ред. Карцева В.Г. - Москва, ICSPF-PRESS, 2006.- Том 2.- С. 301-302.

50. Болдашевский А.В., Ибраев М.К., Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Нухулы А. Синтез бис-тиоэфиров на основе алкалоидов и их структурных аналогов // “Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений”, Азотистые гетероциклы. под. ред. Карцева В.Г. - Москва, ICSPF-PRESS, 2006.- Том 2.- С. 48.

51. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Байкенова Г.Г. Дипептиды на основе некоторых алкалоидов // Журнал общей химии.- Санкт-Петербург, 1996.- Вып. 6.- С. 1053.

52. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Ибрагимов Б., Жакина А.Х., Турдыбеков К.М. Синтез, строение и некоторые превращения метилового эфира N-цитизинилуксусной кислоты // Журнал общей химии.- Санкт-Петербург, 1996.- Вып. 7.- С. 1212-1215.

53. Кабачник М.И., Медведь Т.Я. Новый метод синтеза α -аминофосфиновых кислот // Докл. АН СССР.- Москва, 1952.- Том 83.- Вып. 5.- С. 689-692.

54. Глегенов Р.Т. Синтез N-ацильных производных алкалоида цитизина // Химия растительного сырья.- Барнаул, 2007.- № 1.- С. 49-52.

55. Примухамедов И., Тилляев К.С., Заидова Р.А. Новые производные цитизина (Сообщение 5) // Узб. хим. журн.- Ташкент, 1982.- № 3.- С. 63-64.

56. Примухамедов И., Тилляев К.С. Новые производные цитизина // Узб. хим. журн.- Ташкент, 1978.- № 3.- С. 22-24.

57. Усманов Х.У., Тилляев Р.С., Мусаев У.Н., Мирхидоятов М.М. К синтезу новых аминоэфиров ненасыщенных кислот на основе цитизина // Доклады АН УзССР.- Ташкент, 1970.- № 12.- С. 22-23.

58. Горишний В.Я. Синтез 5-арилметилиден-4-оксо-2-тиоксо-(2,4-диоксо) тиазолидин-3-ацетил производных цитизина // “Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений”, Азотистые гетероциклы. под. ред. Карцева В.Г. - Москва, ICSPF-PRESS, 2001.- том 2.- С. 84.

59. Червин И.И., Насибов Ш.С., Рудченко В.Ф., Штамбург В.Г., Костяновский Р.Г. Процессы заторможенного вращения в N-метокси-N-алкиламидах // Изв. АН СССР, сер. хим.- Москва, 1981.- № 3.- С. 544-552.

60. Patel A.V., Blunden G., Grabb T.A. NMR spectra and stereochemistry of N-acetyl and N-benzoyl derivatives of solasodine // Mag. Res. in Chem. John Wiley & Sons, New York, 1991.- Vol. 29.- P. 794-800.

61. Сайфуллина Н.Ж., Гребенюк А.Д., Стемпневская И.А., Валиханов К.М., Виноградова В.И., Левкович М.Г., Ташмухамедова А.К.

Синтезы на основе β -фенилэтиламина. Синтез новых производных фенилэтиламинометил бензокраун-эфиров // Химия природ. соедин.- Ташкент, 1998.- № 6.- С. 796-800.

62. Гребенюк А.Д., Виноградова В.И., Ташмухамедова А.К. Реакция цитизина с хлорангидридами 4'-замещенных дибензо-18-краун-6 сульфокислот // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2002.- № 2.- С. 151-154.

63. Гребенюк А.Д., Ташмухамедова А.К. Сульфирование, нитрование и тиоамидирование бензокраун-эфиров солями калия в полифосфорной кислоте // Докл. АН РУз.- Ташкент, 1994.- № 6.- С. 32-34.

64. Примухамедов И., Аминов С.Н. Синтез четвертичных аммониевых солей производных цитизина (Сообщение VI) // Узб. хим. журн.- Ташкент, 1987.- № 1.- С. 35-37.

65. Пакудина З.П., Юнусов С.Ю. Исследование алкалоидов *Thermopsis alterniflora* // Изв. АН УзССР, сер. хим.- Москва, 1957.- № 2.- С. 69-71.

66. Клюев М.Б., Хидекель М.Л. Каталитическое аминирование спиртов, альдегидов и кетонов // Успехи химии.- Москва, 1980.- Том 49(1).- С. 28-53.

67. Тарасевич В.А., Козлов Н.Г. Восстановительное аминирование кислородсодержащих органических соединений // Успехи химии.- Москва, 1999.- Том 68(1).- С. 61-79.

68. Фурин Г.Г. Превращение азоксибензолов в кислотах. Механизм перегруппировки Валлаха // Успехи химии.- Москва, 1987.- Том 56(6).- С. 911-937.

69. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы.- Москва, пер. с англ., ч. 1.- 1973.- С. 486-488.

70. Органические реакции.- Москва, Мир, 1951.- Сб.5.- С. 347-432

71. Общая органическая химия // Под. Ред. Кочеткова Н.К. и Усова А.И.- Москва, Химия, 1982.- Том 2.- С. 522, 722.