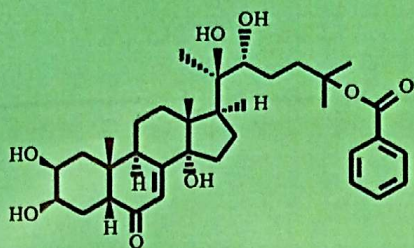


ISSN 0023 - 1150

АКАДЕМИЯ НАУК  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН



# Химия Природных Соединений

*Chemistry of  
Natural Compounds*

**6** **2022** стр. 883 - 1028

## ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЦИКЛИЗАЦИИ В РЕАКЦИИ БРОМИРОВАНИЯ ХИНОЛИНОВОГО АЛКАЛОИДА ХАПЛОФИЛИДИНА

А. У. Убайдуллаев<sup>1\*</sup>, В. И. Виноградова<sup>1</sup>, Ш. Н. Журакулов<sup>1,2</sup>, Н. И. Мукаррамов<sup>1</sup>,  
Х. М. Бобакулов<sup>1,3</sup>, К. А. Тургунов<sup>1</sup>, Б. Ташходжаев<sup>1</sup>

1) Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова АН РУз,  
Ташкент, e-mail: ubaydullayev-aziz@mail.ru

2) Национальный университет Узбекистана им. М. Улугбека, Ташкент, Узбекистан

3) Национальный исследовательский университет Ташкентский институт инженеров  
ирригации и механизации сельского хозяйства, Узбекистан, Ташкент, 100000, ул. Кары Ниязи, 39

Бромирование фуранохинолинового алкалоида хаплофилидина молекулярным бромом и *N*-бромсукцинимидом сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием смеси новых соединений, содержащих дополнительные пяти-, шести- и спироциклы, включающие фрагменты пренильной группы хаплофилидина. Использование комбинации методов спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа позволило установить структуру и абсолютную конфигурацию хиральных центров всех четырех бромпроизводных.

**Ключевые слова:** хаплофилидин, бромирование, молекулярный бром, *N*-бромсукцинимид, циклизация.

Известно, что хинолин является скелетной основой нескольких весьма интересных природных и синтетических биологически активных веществ. В настоящее время в медицине широко применяются противомикробные препараты из группы фторхинолонов – моксифлоксацин [1] и ципрофлоксацин [2], противомалярийные – мефлохин (производное 4-метанолхинолина) [3] и хлорохин (на основе 4-аминохинолина) [4], который проходит клинические испытания для лечения COVID-19 [5, 6]. Питавастатин, содержащий фрагмент 4-фторфенилхинолина – один из новейших препаратов группы статинов – используется для снижения уровня липидов в крови и риска сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Разноплановая высокая активность хинолиновых соединений стимулирует работы по модификации хинолиновых алкалоидов, и одним из возможных путей преобразования является реакция галогенирования, позволяющая получать перспективные биологически активные соединения и реакционноспособные интермедианты. Поэтому представлялось интересным изучить продукты реакции бромирования хаплофилидина (1), имеющего в структуре пренильную группу, бромом и *N*-бромсукцинимидом (NBS), широко применяемыми для бромирования как алкенов в боковой цепи гетероароматических соединений, так и в синтезе пятичленных гетероциклических соединений [8]. Хаплофилидин, структура и относительная конфигурация которого ранее были установлены [9], выделен из семян растения *Haplophyllum perforatum*, произрастающего в Самаркандской области Узбекистана [10].

В статье приводятся результаты бромирования алкалоида хаплофилидина (1) молекулярным бромом в хлороформе (метод А) и бромсукцинимидом в хлороформе (метод В) и диметилформамиде (метод С). Наличие двух метильных заместителей у двойной связи в пренильной группе облегчает присоединение брома. Реакция бромирования оказалась чрезвычайно интересной и перспективной для синтеза целого ряда циклических продуктов. При бромировании во всех трех реакциях образовалась смесь продуктов, успешно разделить каждую из них колоночной хроматографией не всегда представлялось возможным, поэтому логично было оценить выходы продуктов методом ВЭЖХ. В результате было установлено образование четырех продуктов (2–5) в реакциях, проведенных по методу А, В, и трех производных (2, 4, 5) в способе С (табл. 1, схема 1); ни в одной из проведенных реакций образования дибромпроизводного хаплофилидина не обнаружено.

Как видно из данных табл. 1, бромирование в хлороформе независимо от используемого реагента давало смесь веществ, основными компонентами которой были продукт 3 (41%, А) и бромпроизводные 3 и 5 (по ~32%, В), тогда как в условиях метода С соединение 3 не зафиксировано.

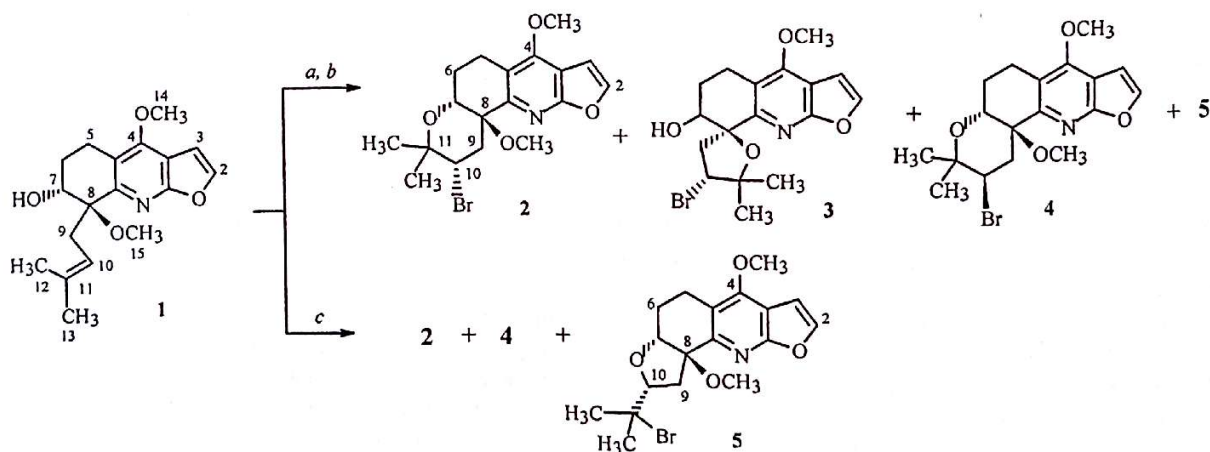
Строение выделенных соединений 3–5 доказали спектральными методами и PCA, а химическое строение 2, выделенного в виде масла, установили на основании анализа данных спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, а также экспериментов HSQC HMBC, DQF-COSY и NOESY. Для отнесения сигналов протонов и углеродных ядер в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C привлекли эксперименты HSQC и COSY.

ТАБЛИЦА 1. Выход продуктов бромирования (ВЭЖХ)

Метод бромирования	Продукт бромирования, %			
	2	3	4	5
A (Br <sub>2</sub> , CHCl <sub>3</sub> )	20.2	41	9	12
B (NBS, CHCl <sub>3</sub> )	15.6	32	17.2	32.7
C (NBS, ДМФА)	24	Не обнаружен	30	39

ТАБЛИЦА 2. Химические сдвиги ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединений 2 и 4 (м.д., J/Гц) и данные эксперимента НМВС

Атом С	2 (600 МГц)		НМВС (H→C)	4 (400 МГц)	
	δ <sub>C</sub>	δ <sub>H</sub>		δ <sub>C</sub>	δ <sub>H</sub>
1a	162.86			162.18	
2	142.90		3a, 1a	142.66	7.58 (д, J = 2.6)
3	104.82	7.57 (д, J = 2.6)	3a, 2, 1a	104.95	6.96 (д, J = 2.6)
3a	105.36	6.95 (д, J = 2.6)		105.52	
4	158.01			158.65	
4a	118.16			118.02	
5	19.13	2.65 (ддд, J = 16.6, 6.7, 5.0) 2.86 (ддд, J = 16.6, 8.7, 5.0)	6, 7, 4a, 8a, 4 6, 7, 4a, 8a, 4	18.36	2.68 (ддд, J = 17.4, 11.7, 6.3) 2.77 (ддд, J = 17.4, 7.4, 1.9)
6	26.97	1.99 (дддд, J = 13.4, 7.5, 6.7, 5.0) 2.13 (дддд, J = 13.4, 8.7, 5.0, 3.4)	5, 7, 8, 4a	22.11	1.87 (дддд, J = 13.9, 6.3, 3.8, 1.9) 2.21 (м)
7	71.57	4.18 (дд, J = 7.4, 3.3)	8, 11	70.87	4.04 (дд, J = 3.8, 2.4)
8	76.99			74.94	
8a	150.96			148.05	
9	38.59	2.80 (м)	10, 11, 8, 8a 13, 12, 9, 11, 8	37.52	2.19 (дд, J = 12.0, 12.9) 3.50 (дд, J = 12.0, 4.2)
10	54.64	4.44 (дд, J = 7.3, 6.5)		54.37	3.87 (дд, J = 12.9, 4.2)
11	74.92		13, 10, 11	75.32	
12	27.06	1.33 (с)	12, 10, 11	18.23	1.18 (с)
13	25.63	1.45 (с)	3a, 4	28.70	1.47 (с)
14	58.65	4.27 (с)	8	58.60	4.28 (с)
15	51.32	3.14 (с)		50.90	3.24 (с)



a. Br<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub>; b. NBS/CHCl<sub>3</sub>; c. NBS/DMF

Схема 1. Бромирование хаплофилидинина (1) молекулярным бромом и *N*-бромсукцинимидом (NBS)

В сильнополюной части спектра ЯМР <sup>1</sup>H производного 2 выявили два синглета от метильных групп при δ 1.33 (H-12) и 1.45 (H-13), а также сигналы трех метиленовых групп при δ 1.99 (дддд, J = 13.4, 7.5, 6.7, 5.0 Гц, H-6a), 2.13 (дддд, J = 13.4, 8.7, 5.0, 3.4 Гц, H-6b), 2.65 (ддд, J = 16.6, 6.7, 5.0 Гц, H-5a), 2.86 (ддд, J = 16.6, 8.7, 5.0 Гц, H-5b) и 2.80 (м, H-9). В середине протонного спектра отметили два дублет дублетных сигнала при δ 4.18 (дд, J = 7.4, 3.3 Гц, H-7) и 4.44

(дд, J = 7.3, 6.5 Гц, H-10), характерных для протонов при углероде, связанном с кислородом, а также трехпротонные синглеты при 3.14 и 4.27 м.д. от метоксильных групп соответственно в положениях C-8 и C-4. В ароматической области спектра имелись лишь два однопротонных дублета с КССВ J = 2.6 Гц при δ<sub>H</sub> 7.57 м.д. (H-2) и 6.95 (H-3), соответствующие протонам фуранового цикла [11].

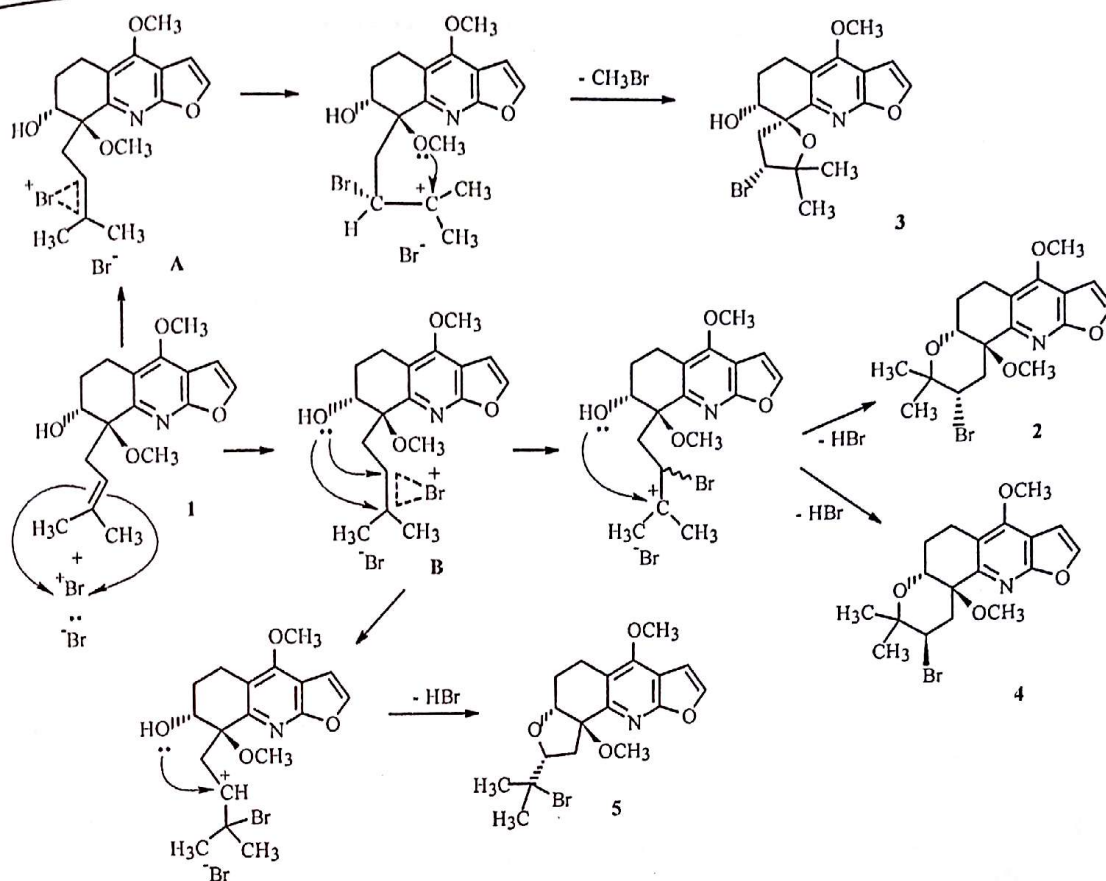


Схема 2. Предполагаемый механизм бромирования хаплофилидина молекулярным бромом и *N*-бромсукцинимидом в хлороформе.

Анализ данных спектров ЯМР <sup>13</sup>C и HSQC соединения 2 показал наличие сигналов 18 углеродных атомов, представленных в виде семи четвертичных, включая пять при гетероатоме, четырех метиновых, трех метиленовых и четырех метильных углеродных атомов. В слабопольной области спектра ЯМР <sup>13</sup>C резонировали три четвертичных углеродных атома при  $\delta$  162.86 (C-1a), 158.01 (C-4) и 150.96 (C-8a), а также протонированный углеродный атом при  $\delta$  142.90 (C-2), определенный по эксперименту HSQC фуранопиридинового фрагмента молекулы. В диапазоне ароматических углеродных атомов выявили сигналы второго метинового углерода при  $\delta$  104.82 (C-3) и двух четвертичных углеродных атомов при  $\delta$  105.36 (C-3a) и 118.16 (C-4a).

В более сильном поле наблюдали три сигнала, характерных для углеродных атомов, связанных с кислородом при  $\delta$  76.99 (C-8), 74.92 (C-11) и 71.57 (C-7). Далее в спектре присутствовали сигналы двух метоксильных групп при  $\delta$  58.65 (C-14), 51.32 (C-15), двух метильных групп 27.06 (C-12), 25.63 (C-13) и остальных алифатических углеродных атомов. Положения двух метоксильных и двух метильных групп установили на основании эксперимента HMBC. Наличие в спектре HMBC кросс-пиков H-14/C-4, H-15/C-8 и H-12 (H-13)/C-10, C-11 свидетельствует о том, что метоксильные группы находятся соответственно при C-4 и C-8, а две метильные группы при C-11. В спектре присутствовали также кросс-пики между H-7/C-8, C-11, H-9/C-8, C-8a, C-10, C-11, H-10/C-8, C-9, C-11, C-12 и C-13. Кроме того, в спектре DQF-COSY

зафиксировали корреляции между сигналами H-2/H-3, H-5/H-6, H-6/H-7 и H-9/H-10. Эти данные указывают на наличие дополнительного шестичленного кольца в молекуле 2 по сравнению с исходным алкалоидом 1.

Относительную конфигурацию 2 установили на основании данных спектра NOESY. Корреляции NOE между протонами H-7/H-10, H-13, H-15 указывали на копланарность и  $\beta$ -ориентацию этих протонов. Подробные данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, а также корреляции HMBC соединения 2 приведены в табл. 2. Таким образом, на основании приведенных выше данных для 2 установили строение (7*R*,8*R*,10*S*)-10-бром-4,8-диметокси-11,11-диметил-5,6,7,8,10,11-гексагидро-9*H*-фууро[2,3-*b*]пирано[2,3-*h*]хинолина.

На основании экспериментов HSQC и HMBC провели отнесение сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (табл. 2) соединения 4. Установлено, что продукты 2 и 4 – эпимеры по C-10. Сравнительный анализ полученных данных выявил ряд различий в данных спектра ЯМР <sup>1</sup>H этих веществ. В циклическом продукте 4 протоны H-9 резонировали при  $\delta_H$  2.19 (дд,  $J = 12.0, 12.9$  Гц) и 3.50 (дд,  $J = 12.0, 4.2$  Гц), а сигнал  $\alpha$ -протона H-10 сместился на 0.57 м.д. в сильное поле. Отмечен также сдвиг сигнала углеродного атома C-12 соединения 4 ( $\delta$  18.23) по сравнению с 2 ( $\delta$  27.06). Строение 4 как (7*R*,8*R*,10*R*)-10-бром-4,8-диметокси-11,11-диметил-5,6,7,8,10,11-гексагидро-9*H*-фууро-[2,3-*b*]пирано-[2,3-*h*]хинолин установили PCA.

ТАБЛИЦА 3. Основные кристаллографические параметры и характеристика рентгеноструктурного эксперимента структур 3–5

Параметр	3	4	5
Молекулярная формула	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> BrNO <sub>4</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>4</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>4</sub>
MW, г/моль	382.25	396.27	396.27
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> , Z = 4	P2 <sub>1</sub> , Z = 2	P4 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2, Z = 8
a, Å	7.3243(15)	9.2448(3)	9.88079(5)
b, Å	12.819(3)	9.6637(4)	9.88079(5)
c, Å	17.546(4)	9.8815(4)	36.8560(3)
α, град.	90	90	90
β, град.	90	97.765(3)	90
γ, град.	90	90	90
V, Å <sup>3</sup>	1647.5(6)	874.71(6)	3598.25(5)
ρ, г/см <sup>3</sup>	1.541	1.505	1.463
Размеры кристалла, мм	0.35 × 0.10 × 0.10	0.35 × 0.30 × 0.25	0.35 × 0.30 × 0.20
Область сканирования	4.3 ≤ θ ≤ 71.4	4.5 ≤ θ ≤ 71.2	4.6 ≤ θ ≤ 71.5
Число отражений	3174	3182	3488
Число отражений с I > 2σ(I)	2912	3099	3309
R <sub>1</sub> (I > 2σ(I) и общее)	0.045(0.049)	0.028(0.029)	0.036(0.037)
WR <sub>2</sub>	0.121(0.124)	0.078(0.079)	0.104(0.106)
GOOF	1.06	1.06	1.03
Разностные пики электронной плотности (e Å <sup>-3</sup> )	0.66 и -0.58	0.38 и -0.37	0.36 и -0.31
CCDC	2169949	2169950	2169951

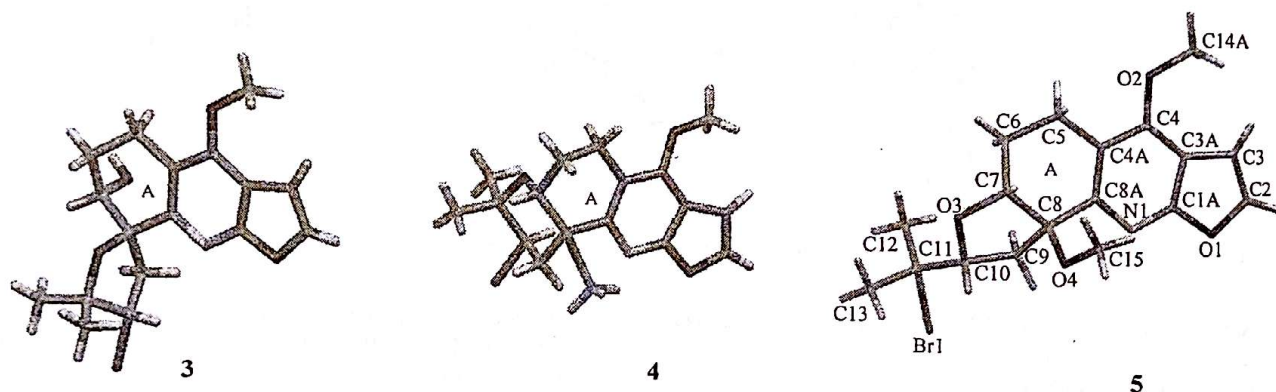


Рис. 1. Пространственное строение молекул 3–5.

Структура соединения 3 как бромпроизводного оксаспирохинолина установлена двумерной спектроскопией ЯМР и РСА. Данные спектроскопии ЯМР также показали наличие в соединении 3 нового цикла. Так, из спектров ЯМР исходного соединения 1 исчезли сигналы метильной группы (H<sub>3</sub>CO-8 при δ 3.18 м.д.) и олефинового фрагмента (H-10 (δ 5.35 м.д. и C-10 (δ 54.64 м.д.), C-11 (δ 74.92 м.д.)). Исчезновение двойной связи C-10=C-11 в 1 компенсировалось появлением в 3 нового пятичленного цикла на базе пренильной группы 1. Отсутствие сигнала метила при 3.18 м.д. указывало на замыкание нового цикла через кислород при C-8. При этом также наблюдались изменение мультиплетности сигналов 7-ОН, H-7 и сдвиг сигнала H-9 в сильное поле (δ 3.26→2.77 м.д.). Протон H-10 в 3 резонировал при δ 5.04 (1H, дд, J = 11.4, 7.1 Гц). Сигналы остальных протонов оксаспирохинолина 3 и исходного 1, включая два синглета от магнитно-неэквивалентных геминальных СН<sub>3</sub> групп, проявлялись в аналогичных областях. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C продукта 3 сигналы при δ 85.1 (спиро C), 84.0, 53.9 м.д. отнесли к углеродным атомам C-8, C-11, C-10, резонировавшие в исходном 1 соответственно при δ 79.2,

134.1, 119.8 м.д. Следует отметить, что одним из применяемых методов синтеза спироциклических соединений является циклоприсоединение по экзо-циклической двойной связи [12], тогда как в образовании спироцикла 3 участвуют двойная связь пренильной и атом кислорода метоксильной группы хаплофилидина.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения 5 отсутствовал сигнал 7-ОН группы, а H-9 резонировал при δ 2.15 (дд, J = 10.6, 13.3 Гц), 2.69 (дд, J = 5.3, 13.3 Гц), тогда как сигнал H-10 претерпел сдвиг на 0.83 м.д. в сильное поле (δ<sub>H</sub> 4.52, дд, J = 9.2, 4.9 Гц) по сравнению с хаплофилидином (1). В спектре ЯМР <sup>13</sup>C 5 существенные изменения касались химических сдвигов углеродных атомов C-7, C-8, C-10, C-11, которые наблюдались при δ 86.5 (C-8), 85.5 (C-10), 80.4 (C-7), 67.5 (C-11). На основании полученных данных для 5 предложено строение (7R,8R,10R)-10-(2'-бромпропан-2'-ил)-4,8-диметокси-5,6,7,8,9,10-гексагидрофуро[2,3-b:2,3-h]хинолина (5), достоверность которого подтверждена РСА.

Образование разноструктурных продуктов 2–5 внутримолекулярной циклизацией под действием бромлирующих агентов в хлороформе послужило основой

для предложения схемы механизма реакций, которая, исходя из общеизвестных положений о механизме бромирования этиленовых связей, хорошо объясняла экспериментально полученные результаты. Образование двух катионов бромония (А и В) – одна из причин различного направления реакции, а наличие гидроксильной (7- $\alpha$ ОН), метоксильной (8- $\beta$ ОСН<sub>3</sub>), а также -N= групп фрагмента хаплофилидина, стабилизирующих образование карбокатионов при С-10 и С-11, приводит к набору циклических продуктов реакции.

Успех завершающей стадии циклизации зависит как от степени локализации отрицательного заряда на оксидных атомах, так и от региоизомеризационной природы катионов бромония (А и В). Увеличение полярности растворителя (ДМФА по сравнению с хлороформом) уменьшает ионный заряд бромоний-иона и возможность атаки его метоксидным ионом (метод бромирования С).

Установить структуры продуктов реакций бромирования на основании спектральных методов, в частности спектроскопии ЯМР, было затруднительно. Поэтому для установления структуры полученных соединений использовали метод РСА, позволивший установить строение 3–5 и абсолютную конфигурацию хиральных центров синтезированных циклических производных.

Пространственное строение молекул 3–5 показано на рис. 1, которое соответствует абсолютной конфигурации. Параметр Флека для этих соединений – соответственно 0.009(13), 0.027(11) и 0.020(7). Наличие тяжелого атома брома в продуктах бромирования позволяет достоверно определить абсолютную конфигурацию хиральных центров как 7*R*,8*R*,10*S* (3), 7*R*,8*R*,10*R* (4) и 7*R*,8*R*,10*R* (5). В молекуле 5 наблюдалась разупорядоченность атома брома и метильной группы при С11, которые обменивались местами приблизительно в равнозначных соотношениях (на рис. 1 показана одна из фиксированных позиций молекулы), поэтому у этих атомов большие температурные факторы и аномально удлиненное расстояние валентной Сsp<sup>3</sup>-Сsp<sup>3</sup> связи на этом участке. В остальном значения длин валентных связей и углов в рамке 3 $\sigma$  обычные [13].

В молекулярных структурах тетрагидрофуранохинолиновых производных 3–5 ядро почти плоское, кроме кольца А. В молекуле 3 цикл А принимает конформацию 6 $\alpha$ -софы, а оксаспирозвязанный гетероцикл – форму полукресла. В молекуле 4 цикл А принимает форму полукресла с выходами атомов С6 и С7 от плоскости остальных четырех, а конденсированный шестичленный оксагетероцикл – форму кресла. В молекуле 5 цикл А принимает другую форму полукресла, что связано с выходом атомов С6, С7 в обратную сторону, а пятичленный гетероцикл – форму конверта.

В кристаллах молекулы расположены в рамке Ван-дер-ваальсовых взаимодействий, аномально коротких межмолекулярных расстояний не наблюдается.

Таким образом, нами показано, что реакции бромирования хаплофилидина бромом и NBS

сопровождаются наряду с присоединением брома внутренней циклизацией с участием двойной связи пренильной группы и атомов кислорода гидроксильной или метоксильной группы с образованием дополнительных пяти-, шести- и спироциклов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Выход и чистоту полученных соединений определяли высокоэффективным жидкостным хроматографом Sumadzu LC-20 (Япония) и колонкой С18 (Sumadzu LC-20 (Япония)). ИК-спектры записывали с помощью спектрометра FTIR System 2000 (Perkin Elmer, США) в таблетках с KBr. Масс-спектры определяли на приборе SAMAG TLC-MS с детектором ACQUITY Qda, спектры ЯМР – на спектрометрах JNM-ECZ400R и JNM-ECZ600R (Jeol, Япония) при рабочих частотах 400 и 600 МГц для <sup>1</sup>H в растворах CDCl<sub>3</sub>. В качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H использовали ТМС (0 м.д.), в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C – химический сдвиг растворителя (CDCl<sub>3</sub>, 77.16 м.д. относительно ТМС). Спектры ЯМР обрабатывали программным обеспечением MestReNova 14.2.0 (Mestrelab Research S.L., Santiago de Compostela, Spain). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sigma-Aldrich, silufol L/W 10 см × 20 см с флюоресцентным индикатором 254 нм (Германия) в системе бензин–этилацетат, 2:1. Температуры плавления всех синтезированных веществ определили на микростолике Boetius.

**Хаплофилидин (5,6,7,8-тетрагидро-4,8-диметокси-8-(3-метил-2-бутенил)фуро[2,3-*b*]хинолин-7-ол) (1)** выделен из семян растения *Haplophyllum perforatum* Kar. et Kir. по методу [10]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.68 (3H, с, H-12), 1.73 (3H, с, H-13), 1.96 (1H, уш.с, 7-ОН), 2.01 (1H, м, H-6a), 2.29 (1H, м, H-6b), 2.65 (1H, дд, J = 15.8, 8.4, H-9a), 2.77 (2H, м, H-5), 3.18 (3H, с, 8-ОСН<sub>3</sub>), 3.26 (1H, дд, J = 15.8, 5.8, H-9b), 4.19 (1H, м, H-7), 4.27 (3H, с, 4-ОСН<sub>3</sub>), 5.35 (1H, м, H-10), 6.96 (1H, д, J = 2.6, H-3), 7.56 (1H, д, J = 2.6, H-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 162.49 (C-1a), 158.49 (C-4), 150.53 (C-8a), 142.64 (C-2), 134.13 (C-11), 119.82 (C-10), 117.23 (C-4a), 105.15 (C-3a), 104.84 (C-3), 79.19 (C-8), 70.03 (C-7), 58.57 (C-14), 50.84 (C-15), 30.32 (C-9), 26.24 (C-13), 24.16 (C-6), 18.78 (C-5), 18.21 (C-12).

**Бромирование хаплофилидина молекулярным бромом.** К раствору хаплофилидина (0.5 г, 1.58 ммоль) в 4 мл хлороформа по каплям прибавляли раствор брома (0.3 г, 1.875 ммоль) в 2 мл хлороформа при перемешивании в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 20–25°C. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После окончания реакции растворитель отгоняли и маслообразный остаток, содержащий четыре вещества (*R<sub>f</sub>* 0.70, 0.67, 0.65, 0.50; бензин–этилацетат, 2:1), очищали на колонке с силикагелем, используя элюирующие системы бензин–хлороформ, 100:1 → 100:10. В индивидуальном виде получили три продукта.

(7R,8R,10S)-10-Бром-4,8-диметоксипирано[2,3-*b*]хинолин (2), маслообразное соединение,  $R_f$  0.65,  $C_{18}H_{22}BrNO_4$ . ESI-MS  $m/z$ : 364.1275  $[M - OCH_3]^+$  для  $Br^{79}$ , 366.0756  $[M - OCH_3]^+$  для  $Br^{81}$  (вычислено для  $C_{17}H_{19}BrNO_3$ , 364.2584, 366.2563). Данные спектров ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  приведены в табл. 2.

(7R,8R,10R)-10-Бром-4-метоксипирано[2,3-*b*]хинолин-7-ол (3), бесцветные кристаллы, т. пл. 216–218°C (из гексана),  $R_f$  0.67. ИК-спектр (КВг,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3598 (ОН), 2981, 2954, 2931, 2862, 1609, 1581, 1541, 1459. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.45 (3H, с, H-12), 1.59 (3H, с, H-13), 1.85 (1H, м, H-6b), 2.05 (1H, д, J = 6.0, 7-ОН), 2.24 (1H, м, H-6a), 2.66 (1H, дд, J = 7.1, 2.5, H-9a), 2.77 (3H, м, H-5, 9b), 4.06 (1H, уш.д, J = 8.8, H-7), 4.23 (3H, с, 4-OCH<sub>3</sub>), 5.04 (1H, дд, J = 11.4, 7.1, H-10), 6.90 (1H, д, J = 2.6, H-3), 7.51 (1H, д, J = 2.6, H-2). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 163.12 (C-1a), 158.28 (C-4), 153.74 (C-8a), 142.55 (C-2), 114.97 (C-4a), 110.00 (C-3a), 104.76 (C-3), 85.08 (C-11), 84.03 (C-8), 72.58 (C-7), 58.57 (C-14), 53.93 (C-10), 42.13 (C-9), 26.81 (C-13), 26.36 (C-6), 25.72 (C-5), 19.26 (C-12).

(7R,8R,10R)-10-Бром-4,8-диметоксипирано[2,3-*b*]хинолин (4), бесцветные кристаллы, т. пл. 192–194°C (из метилового спирта),  $R_f$  0.70. ИК-спектр (КВг,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3126, 2984, 2942, 2903, 1607, 1578, 1459.  $C_{18}H_{22}BrNO_4$ . ESI-MS  $m/z$  363.9696  $[M - OCH_3]^+$  для  $Br^{79}$ , 366.1808  $[M - OCH_3]^+$  для  $Br^{81}$  (вычислено для  $C_{17}H_{19}BrNO_3$ , 364.2584, 366.2563). Данные спектров ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  приведены в табл. 2.

**Бромирование хаплофилидина N-бромсукцинимидом (NBS) в растворе хлороформа.** К раствору хаплофилидина 0.3 г (0.95 ммоль) в 5 мл хлороформа добавляли суспензию NBS (0.2 г, 1.12 ммоль) в 2 мл хлороформа при перемешивании 10 мин. Реакционную смесь продолжали перемешивать 5 ч при 20–25°C. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После окончания реакции подщелачивали  $NH_4OH$  до pH 9–10, затем экстрагировали хлороформом. После отгонки растворителя сырой продукт, содержащий четыре вещества ( $R_f$  0.70; 0.67; 0.65; 0.50), очищали на колонке с силикагелем, используя элюирующие системы (бензин–этилацетат, 100:1→100:10). В индивидуальном виде получили один продукт 5.

(7R,8R,10R)-10-(2'-Бромпропан-2'-ил)-4,8-диметоксипирано[2,3-*b*]хинолин (5), бесцветные кристаллы, т. пл. 135–136°C (из гексана),  $R_f$  0.50.  $C_{18}H_{22}BrNO_4$ . ESI-MS  $m/z$ : 364.0749  $[M - OCH_3]^+$  для  $Br^{79}$ , 366.0756  $[M - OCH_3]^+$  для  $Br^{81}$  (вычислено для  $C_{17}H_{19}BrNO_3$ , 364.2584, 366.2563). Спектр ЯМР  $^1H$  (600 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.66 (3H, с, H-12), 1.75 (3H, с, H-13), 1.90 (1H, ддд, J = 13.5, 10.4, 9.1, 4.3, H-6a), 2.10 (1H, м, H-6b), 2.15 (1H, дд, J = 13.3, 10.6, H-9a), 2.59 (1H, дд, J = 16.5, 10.3, 3.9, H-5a), 2.69 (1H, дд, J = 13.3, 5.3, H-9b), 2.91 (1H, дд, J = 16.5, 6.4, 4.3, H-5b), 3.08 (3H, с, 8-OCH<sub>3</sub>), 4.14 (1H, дд, J = 10.5, 5.3, H-7), 4.28 (3H, с, 4-OCH<sub>3</sub>), 4.52 (1H, дд, J = 9.2, 4.9, H-10), 6.96 (1H, д, J = 2.6, H-3), 7.58 (1H, д, J = 2.6, H-2). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (150 МГц,  $CDCl_3$ ,

$\delta$ , м.д.): 163.49 (C-1a), 157.82 (C-4), 151.91 (C-8a), 143.00 (C-2), 118.66 (C-4a), 105.31 (C-3a), 104.86 (C-3), 86.46 (C-8), 85.49 (C-10), 80.43 (C-7), 67.50 (C-11), 58.73 (C-14), 51.66 (C-15), 43.25 (C-9), 30.89 (C-13), 30.46 (C-6), 29.47 (C-5), 18.98 (C-12).

**Бромирование хаплофилидина с N-бромсукцинимидом (NBS) в растворе ДМФА.** К охлажденному (0°C) раствору хаплофилидина (0.5 г, 1.58 ммоль) в 5 мл ДМФА в течение 5 мин добавляли при перемешивании (0.336 г, 1.89 ммоль) NBS. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 20–25°C. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После окончания реакции в реакционную смесь добавляли ледяную воду (5 мл), выпавший осадок, содержащий три вещества ( $R_f$  0.70; 0.65; 0.50), отделили и очистили на колонке с силикагелем, используя элюирующие системы (бензин–этилацетат, 100:1→100:10). В индивидуальном виде получили только продукт 4. Кристаллы, т. пл. 192–194°C,  $R_f$  0.70 (бензин–этилацетат, 2:1).

**Приготовление раствора стандартного и испытуемого образца для ВЖЭХ.** Точную навеску (1.25 мг) массы стандартного (или испытуемого) образца помещали в мерную колбу емкостью 10 мл, прибавляли 5 мл этилового спирта и 10 мин перемешивали в ультразвуковом аппарате, затем добавляли тот же растворитель до метки, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм.

Время, мин	Растворитель	
	Вода	Ацетонитрил
0.01	70	30
70	70	30
20.00	0	100
40.00	0	100
50.00	70	30
51.00	70	30
55.00	стоп	
55.00	стоп	

Условия хроматографирования: хроматограф с ручным дозатором, насосом высокого давления, УФ-детектором, колонка Supelco C18 с внутренним диаметром 4.6 мм, длина 150 мм, размер зерна сорбента 5  $\mu$ ; хроматографирование проводили при комнатной температуре, УФ-детектирование – при длине волны 220 нм. Подвижной фазой служил градиент воды и ацетонитрила при расходе 1.0 мл/мин; объем вводимой пробы 20 мкл; время анализа 55 мин. Колонку уравнивали водой до достижения стабильной базовой линии, для чего в течение 30 мин через колонку пропускали элюент со скоростью 1.0 мл/мин.

**Рентгеноструктурный эксперимент.** Монокристаллы получили медленным испарением растворителя при комнатной температуре, они прозрачные, имеют форму призм. Параметры элементарной ячейки кристалла определили и уточнили на дифрактометре HiP XtaLAB Synergy фирмы Rigaku (Япония) с использованием  $CuK\alpha$ -излучения ( $T = 293$  K, графитовый монохроматор). Трехмерный набор отражений получили на том же дифрактометре. Поправку на поглощение вводили полумпирическим методом по программе SADABS [14]. В табл. 3 приведены основные кристаллографические параметры, характеристика рентгеноструктурного эксперимента и расчеты уточнения кристаллов 3–5.

Структуру расшифровали прямыми методами с использованием комплекса программ SHELXS-97 [15]. Расчеты по уточнению структуры выполнили по программе SHELXL-97 [16]. Все неводородные атомы уточнили полноматричным МНК (по  $F^2$ ) в анизотропном приближении. Положения атомов водорода выявили геометрически и уточнили с фиксированными параметрами изотропного смещения  $U_{iso} = nU_{eq}$ , где  $n = 1.5$  для метильных групп и  $n = 1.2$  для остальных, а  $U_{eq}$  – эквивалентный изотропный параметр смещения соответствующих атомов углерода. Водородные атомы гидроксильных групп определяли из разностного синтеза электронной плотности и уточняли изотропно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. A. S. Ginsburg, N. Hooper, N. Parrish, K. E. Dooley, S. E. Dorman, J. Booth, M. Diener-West, W. G. Merz, W. R. Bishai, T. R. Sterling, *Clin. Infect. Dis.*, **37** (11), 1448 (2003)
2. G. F. Zhang, X. Liu, S. Zhang, B. Pan, M. L. Liu, *Eur. J. Med. Chem.*, **146**, 599 (2018)
3. A. M. Croft, *JR. Soc. Med.*, **100** (4), 170 (2007)
4. S. Vandekerckhove, M. D'hooghe, *Bioorg. Med. Chem.*, **23** (16), 5098 (2015)
5. S. A. Shiryaev, P. Mesci, A. Pinto, I. Fernandes, N. Sheets, S. Shresta, Ch. Farhy1, Ch. T. Huang, A. Y. Strongin, A. R. Muotri, A. V. Terskikh, **7** (1), 15771 (2017) doi: 10.1038/s41598-017-15467-6
6. M. Wang, R. Cao, L. Zhang, X. Yang, J. Liu, M. Xu, Z. Shi, Z. Hu, W. Zhong, G. Xiao, *Cell Res.*, **30** (3), 269 (2020)
7. S. M. Grundy, Stone, J. Neil, *JAMA Cardiol.*, 2730287 (2019)
8. Т. В. Любчук, О. В. Гордиенко, *Химия гетероцикл. соедин.*, **56**, 1 (2020)
9. Dictionary of Alkaloids Second Edition with CD-ROM, Edited by John Buckingham, Keith H. Baggaley, Andrew D. Roberts, Laszlo F. Szabo, 2010
10. L. T. Avazmukhamedov, T. T. Shakirov, V. A. Tel'nov, *Chem. Nat. Compd.*, **2**, 114 (1966)
11. D. R. Kodirova, Kh. A. Rasulova, K. K. Turgunov, B. Tashkhodzhaev, Kh. M. Bobakulov, N. D. Abdullaev, *Chem. Nat. Compd.*, **47**, 773 (2011)
12. S. Kotha, N. R. Panguluri, R. Ali, *Eur. J. Org. Chem.*, 5316 (2017)
13. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. J. Taylor, *Chem. Soc. Perkin Trans. II*, S1 (1987)
14. M. Sheldrick, *Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data*, University of Goettingen, Goettingen, 1996
15. G. M. Sheldrick, A Short History of SHELX, *Acta Crystallographica*, **A64**, 112 (2008)
16. G. M. Sheldrick, Crystal Structure Refinement with SHELXL, *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, **C71**, 3 (2015)

Поступило в редакцию 25.05.22