

УДК 547.94

## Синтез и биологическая активность производных алкалоида цитизина

И. В. КУЛАКОВ, О. А. НУРКЕНОВ

*Институт органического синтеза и углехимии РК,  
ул. Алиханова, 1, Караганда 100008 (Казахстан)**E-mail: kulakov\_iv@mail.ru*

(Поступила 12.10.11)

### Аннотация

Представлены результаты исследований авторов за последние пять лет по химической трансформации алкалоида цитизина. Получен ряд новых полифункциональных производных алкалоида цитизина, содержащих фармакофорные группировки, в том числе гетероциклические фрагменты. Состав и строение полученных соединений подтверждены данными масс-спектрометрии,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Установлены некоторые особенности пространственного строения производных цитизина. Приведены данные по изучению биологической активности полученных производных.

**Ключевые слова:** алкалоид цитизин, производные цитизина,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, биологическая активность

### Оглавление

Введение .....	275
Тиомочевинные производные цитизина .....	275
Гликозилирование алкалоида цитизина .....	279
Гетероциклические производные цитизина .....	281
Галоген- и нитроанилидные производные алкалоида цитизина .....	286
Заключение .....	287

### ВВЕДЕНИЕ

Одна из актуальных проблем современной химической науки – поиск методов рационального использования природного растительного сырья и создание на его основе новых биологически активных соединений. Среди многочисленных природных алкалоидов, распространенных во флоре Казахстана, особое место занимает промышленно доступный, извлекаемый из *Thermopsis lanceolata* алкалоид цитизин, обладающий аналептической и антитабачной активностью [1]. Известно, что включение в структуру растительных алкалоидов других фармакофорных фраг-

ментов, в том числе и физиологически активных гетероциклических соединений, – один из основных подходов в химическом дизайне нового биологически активного вещества. Среди многочисленных производных алкалоида цитизина постоянно обнаруживаются соединения с другими, не характерными для самого алкалоида видами биологической активности: гипополидемической, противовоспалительной [2, 3], холинотропной [4], гемостатической [5], антиаритмической [6]. В связи с этим нами осуществлен ряд химических трансформаций алкалоида цитизина, содержащих некоторые фармакофорные группировки и гетероциклические остатки.

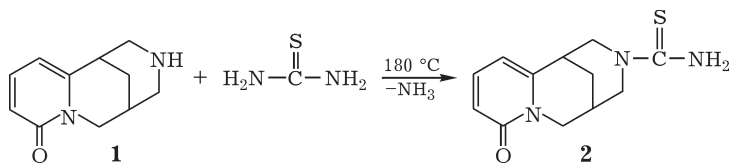


Схема 1.

### ТИОМОЧЕВИННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИТИЗИНА

Одним из интересных путей модификации молекулы цитизина представляется введение в его молекулу амидного и тиоамидного фрагментов, производные которых обладают разнообразными видами биологической активности и непревзойденной фармакологической ценностью [1, 7–9]. Известно, что тиоамиды являются одним из важнейших классов химических соединений и широко применяются как в органическом синтезе, так и в промышленности, сельском хозяйстве, в медицине [7]. Большинство тиомочевинных производных обладают ценными фармакологическими свойствами и находят применение в качестве антитуберкулезных, противоопухолевых, противовоспалительных, антимикробных, противоязвенных и других терапевтически активных веществ [1, 8, 9].

Производные тиомочевины, как правило, получают методом прямого замещения одной или двух аминогрупп самой молекулы тиомочевины фрагментом первичного или вторичного амина с выделением аммиака. Данный метод имеет ограниченное применение, так как напрямую зависит от основности и стабильности исходного амина.

С целью получения монозамещенных производных тиомочевины на основе алкалоида цитизина **1** проведена реакция конденсации тиомочевины с небольшим избытком цитизина. Конденсацию тиомочевины и алкалоида цитизина проводили в расплаве при температуре  $180\text{--}190\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 20–30 мин до прекращения выделения аммиака (схема 1).

При этом образующаяся *N*-цитизинотиомочевина **2** после нескольких перекристаллизаций из 90 % этанола выделена в виде кристаллического вещества белого цвета с высокой температурой плавления.

В масс-спектре синтезированной *N*-цитизинотиомочевины **2** обнаружен пик молекулярного иона  $249\text{ [M]}^+$  с относительной интенсивностью 100 %, что может свидетельствовать о высокой стабильности и термической устойчивости соединения **2** под действием электронного удара, а также о довольно прочной связи  $\text{N}-\text{C}(\text{S})$ . По данным  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии, соединение **2** помимо протонов алкалоидного фрагмента содержит уширенный синглет протонов первичной аминогруппы тиомочевинного фрагмента при 4.74 м. д.

Введение тиоамидного фрагмента в структуру алкалоидов расширяет границы модификации структур этих природных соединений и может способствовать возникновению новых видов биоактивности [10]. Идеальным методом синтеза тиомочевины считается взаимодействие эфиров изотиоциановой кислот с аминами [11].

Так, в работе [12] на основе ацетальных изотиоцианатов, полученных по методике, описанной в работе [13], осуществлен синтез тиомочевинных производных на основе алкалоида цитизина. Синтез осуществляли в спиртовой среде прямым присоединением цитизина к 1-пропаргилоксиэтоксиэтилизоцианату и 1-фенилоксиэтоксиэтилизоцианату (схема 2).

При анализе масс-спектра соединения **3** выявлены пики со следующими значениями  $m/z$  и относительной интенсивности ( $J_{\text{отн}}$ ): молекулярный ион  $375\text{ [M]}^+$  (7 %), фрагмен-

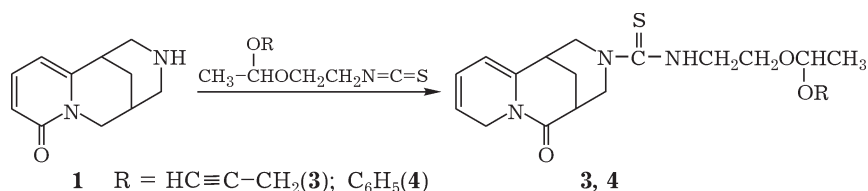


Схема 2.

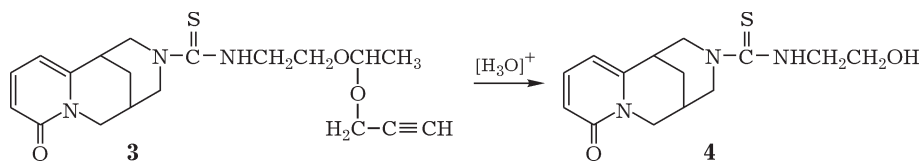


Схема 3.

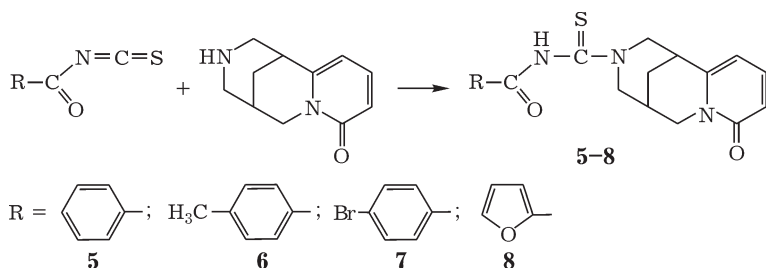


Схема 4.

ты осколочного распада под действием электронного удара с цитизиновым каркасом, тиомочевинного и ацетального остатков =N<sup>-</sup> 189 (51 %), N-C(S)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 276 (55 %), =N-C(S)<sup>+</sup> 233 (40 %), C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NOS<sup>+</sup> 130 (56 %), C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>S<sup>+</sup> 146 (67 %) и пропиновый фрагмент CH<sub>2</sub>C≡CH<sup>+</sup> 39 (100 %).

В связи с тем что ацетальные соединения довольно легко подвергаются гидролизу в присутствии кислот, нами осуществлен мягкий гидролиз соединения **3** в цитизино-*N*-(2-гидроксиэтил)тиокарбамид **4** путем кипячения спиртового раствора соединения **3** в присутствии нескольких капель уксусной кислоты [14] (схема 3).

При этом с хорошим выходом (88 %) выделен цитизино-*N*-(2-гидроксиэтил)тиокарбамид **4**. Структура и строение образующегося при

гидролизе цитизино-*N*-(2-гидроксиэтил)тиокарбамида **4** доказаны с применением методов рентгеноструктурного анализа, масс-спектрометрии. Так, в спектре <sup>1</sup>H ЯМР помимо протонов алкалоидного фрагмента проявляются метиленовые группы и четкий триплет при 4.53 м. д. гидроксильного протона первичной гидроксигруппы (рис. 1).

Продолжая исследования, направленные на получение тиомочевинных производных и изучение их биологической активности, осуществлен синтез новых ацильных производных тиомочевины на основе изучаемого алкалоида цитизина. Вначале осуществляли синтез исходных изотиоцианатов *in situ* (без выделения) из соответствующих хлорангидридов (бензоилхлорид, *n*-метилбензоилхлорид, *n*-бромбензоилхлорид и хлорангидрид 2-фурancarбоновой кислоты) при их нагревании с роданидом калия в среде ацетона. При этом образующиеся изотиоцианаты участвовали в дальнейшем взаимодействии с алкалоидом цитизином [15] по схеме 4.

Образующиеся целевые продукты **5–8** представляют собой хорошо кристаллизующиеся вещества белого цвета с умеренной растворимостью в органических растворителях.

Следует отметить, что введение фармакологически активных группировок в структуру тиомочевинных производных алкалоидов может привести к усилению или появлению новых видов биоактивности, в том числе и антибактериальной. К фармакологически активным группировкам относятся, в част-

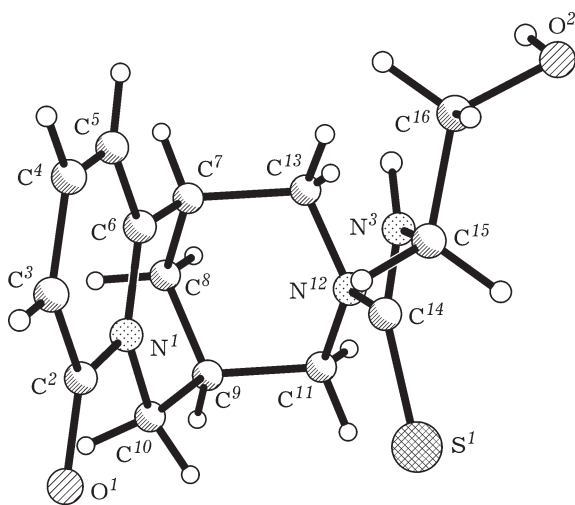


Рис. 1. Строение молекулы *N*-(2-гидроксиэтил)цитизинокарботиоамида **4**.

ности, 4-бромфенильный остаток, входящий во многие противовирусные препараты, и производное 2-фуранкарбоновой кислоты, структурный фрагмент которой входит во многие антибактериальные препараты с нитрофурановой основой.

В последнее время растет число публикаций, посвященных синтезу и исследованию биологической активности различных производных тиазолов, ди- и тетрагидротиазолов (тиазолинов, тиазолидинов). В ряду соединений, в том числе и природных (витамин В1, пенициллин), содержащих тиазольное кольцо, найдены средства с высокой радиозащитной активностью, а также гербициды, пестициды и стимуляторы роста растений [16–19]. Особый интерес представляют тиазольные производные, которые сочетают в своей структуре физиологически активные алкалоиды [20], способные проявлять высокую фармакологическую активность.

В продолжение исследований, посвященных синтезу и изучению реакционной способности тиомочевинных производных алкалоидов, нами осуществлен синтез *N*-аллилтиокарбамидного производного [21] на основе алкалоида цитизина, которое получено при эквимольном взаимодействии цитизина с аллилизотиоцианатом в спиртовой или бензольной среде. Далее интересно было изучить возможную внутримолекулярную гетероциклизацию полученного аллилтиокарбамидного производного **9** в соответствующее 1,3-тиазолиновое производное **10** под действием соляной кислоты. Показано [22], что синтезированное *N*-аллилтиокарбамидное производное **9** при нагревании с раствором концентрированной соляной кислоты в запаянной стеклянной ампуле на кипящей водяной бане в течение 3–5 ч претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию (схема 5).

Установлено, что в результате проведенного кислотного взаимодействия с хорошим выходом образуется пятичленное серосодержащее гетероциклическое соединение 2-*N*-цитизино-5-метил-1,3-тиазолин **10**. После дополнительной перекристаллизации полученное соединение представляет собой кристаллическое вещество белого цвета, растворимое во многих органических растворителях, за исключением предельных углеводородов.

В отличие от алкилзамещенных производных цитизина, в масс-спектре соединения **10** присутствует пик молекулярного иона  $289 [M]^+$  с относительной интенсивностью 100 %. Это может свидетельствовать о термической устойчивости соединения **10** под действием электронного удара и о довольно прочной связи N–C пиперидинового и тиазолинового циклов.

Установлено, что в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре соединения **10** протон,  $\alpha$ -расположенный к атому азота N пиперидинового цикла, вследствие значительного сопряжения с 1,3-тиазолиновым циклом проявляется в области более слабого поля спектра, в отличие от простых алкильных или алкилацильных производных алкалоида цитизина. Кроме того, в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре соединения **10** метильные протоны тиазолинового цикла с общей интегральной кривой, соответствующей трем протонам, описываются двумя интенсивными дублетами с КССВ  $J = 6.3$  Гц, а расстояние между дублетами составляет около 24 Гц. По-видимому, это обусловлено наличием в растворе ДМСО двух вращательных изомеров с *R*- и *S*-характером на хиральном атоме С тиазолинового кольца (с соотношением по интенсивности пиков 5 : 6) с аксиальным и экваториальным расположением метильной группы относительно плоскости 1,3-тиазолинового кольца.

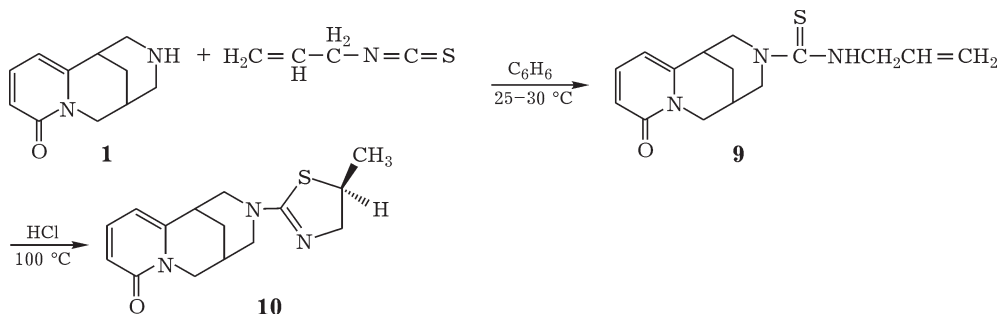


Схема 5.

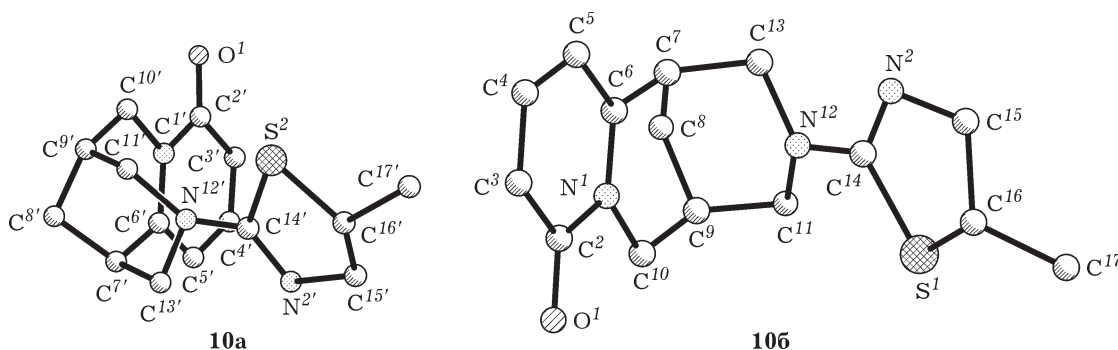


Рис. 2. Строение молекулы 2-*N*-цитизино-5-метил-1,3-тиазолина **10**.

При исследовании пространственного строения молекулы **10** (рис. 2) получены интересные результаты. Установлено, что в структуру соединения **10** входят две кристаллографически независимые молекулы (**10a** и **10b**), расположенные в одной независимой элементарной ячейке (геометрические параметры депонированы в Кембриджском банке структурных данных CCDC 755771).

Таким образом, нами проведена кислотная гетероциклизация *N*-аллилцитизинотиокарбамида **9** в присутствии концентрированной соляной кислоты в 2-*N*-цитизино-5-метил-1,3-тиазолин **10**. С помощью рентгеноструктурного анализа установлены некоторые особенности пространственного строения 1,3-тиазолинового производного **10**.

С целью получения гликозилтиомочевинных производных на основе алкалоида цитизина нами осуществлен синтез 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозы исходя из тетра-*O*-ацетил-α-*D*-глюкопиранозилбромида (ацетобромглюкоза) и роданида свинца [23]. Далее полученный кислотный раствор 1-изотиоциано-1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозы использовали без выделения в реакции нуклеофильного присоединения алкалоида цитизина, сочетание которого с углеводным фраг-

ментом может привести к существенному снижению токсичности (схема 6).

Для установления абсолютной конфигурации данного гликозида **11** и изучения его пространственного строения проведено рентгеноструктурное исследование (CCDC 783967). Кристаллическое строение гликозилтиомочевинного производного **11** представлено на рис. 3.

#### ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ АЛКАЛОИДА ЦИТИЗИНА

Известно, что *N*-гликозилирование многих аминосоединений, в том числе и природных физиологически активных, считается новым подходом к созданию перспективных и эффективных лекарственных средств целенаправленного действия за счет активного транспорта углеводных фрагментов [24–28]. Введение в структуру физиологически активных веществ углеводных фрагментов не только повышает их растворимость в воде, но и существенно снижает токсичность. Благодаря этому, гликозилирование физиологически активного соединения по гликозидному центру сахаров может стать одним из методов получения малотоксичных лекарственных средств и способствовать увеличению пролонгированности лекарственных препаратов [29].

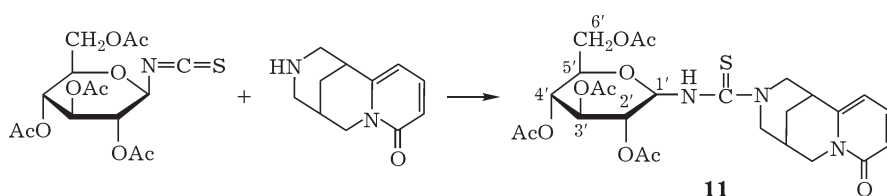


Схема 6.

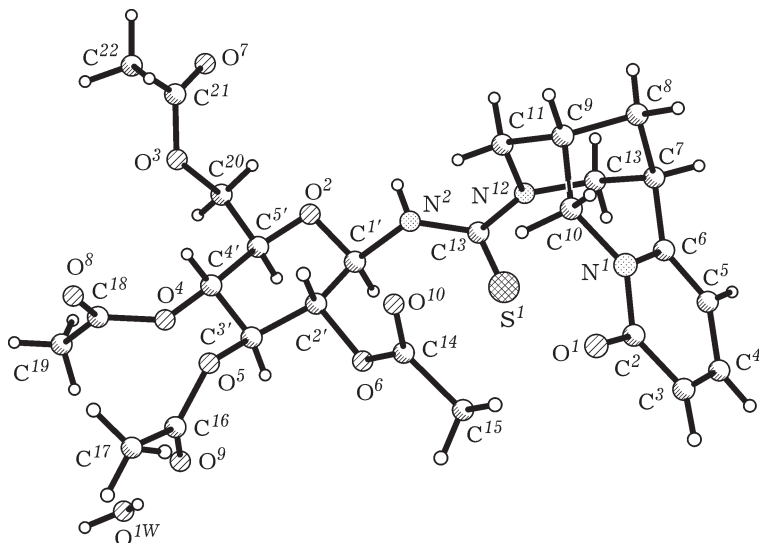


Рис. 3. Пространственное строение молекулы цитизино-*N*-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- $\beta$ -*D*-глюкопиранозил)тиокарбамида **11**.

Исходя из этого нами проведено гликозилирование алкалоида цитизина наиболее распространенными в природе и наиболее доступными моносахаридами – *D*-глюкозой, *D*-галактозой, *D*-ксилозой, *L*-арабинозой. Синтез *N*-гликозиламинов осуществляли с помощью известного классического метода, предложенного в работе [30], т. е. прямой конденсацией аминов с моносахаридом в спиртовом растворе, иногда в присутствии каталитических количеств слабых кислот. Так, при конденсации *D*-глюкозы, *D*-галактозы, *D*-ксилозы и *L*-арабинозы с алкалоидом цитизином в незначительном количестве этилового спирта получены и описаны соответствующие 1-гликопиранозиламины **12–15** [31] (схема 7).

Конденсация и особенно последующее выделение целевых продуктов значительно улучшаются при использовании абсолютного этанола, поскольку синтезированные гликозиды хо-

рошо растворяются в воде и даже незначительные ее количества затрудняют кристаллизацию продуктов. Установлено также, что использование первоначально в реакции каталитических количеств уксусной кислоты оказывает существенное влияние на скорость образования аминогликозидов, но заметно снижает выходы и выделение конечных продуктов.

Структура соединений **12–15** установлена с помощью данных ИК- и  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии. Конформацию цитизинового агликона при гликозидном атоме С-1 однозначно можно установить по положению аномерного протона в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре. Известно [24], что для  $\alpha$ -аномера в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре характерно положение в более слабом поле около 4.5–5.5 м. д. и с небольшой величиной КССВ (2.5–5.0 Гц). У  $\beta$ -аномеров *транс*-аксиально расположенный протон выписывается в более сильном поле с КССВ около 6.0–10.0 Гц. Ана-

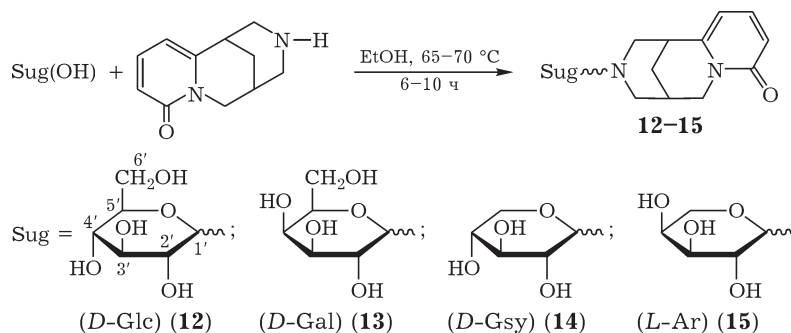


Схема 7.

лиз  $^1\text{H}$  ЯМР-спектров синтезированных *N*-гликозилцитизинов показал, что, несмотря на объемный цитизиновый каркас и устойчивость  $\beta$ -аномеров, гликозиды **12–15** находятся в растворе DMSO в виде смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров в соотношении 1 : 1. На это указывают соответствующие интегральные интенсивности и специфическое расположение дублетов аномерного протона: например, для соединения **12** в области 4.08 м. д. для  $\text{H1-}\beta$  с КССВ  $J = 8.8$  Гц и 4.25 м. д. для  $\text{H1-}\alpha$  с КССВ  $J = 4.5$  Гц.

Этот факт оказался несколько неожиданным, поскольку многие синтезированные ранее *N*-аминогликозиды на основе производных анилина, 2-аминопиридина и алкалоида *d*-псевдоэфедрина даже в условиях возможной мутаротации в растворе ДМСО находились в более устойчивой и энергетически выгодной  $\beta$ -форме [32–34].

С целью определения абсолютной пространственной конфигурации синтезированных *N*-цитизинилгликозидов предприняты попытки вырастить необходимые для проведения рентгеноструктурного анализа кристаллы. Установлено, что из всех синтезированных *N*-цитизинилгликозидов наиболее пригодные для исследования кристаллы получены для соединения *N*-( $\beta$ -*D*-галактопиранозил)цитизина **13** при многократной перекристаллизации из смеси этанол/2-пропанол (1 : 1) и последующем естественном испарении. При этом выделены прозрачные, с синим отливом, игольчатые кристаллы. Далее проведено рентгеноструктурное исследование молекулы **13** [35] (рис. 4).

Анализ пространственного строения изученной молекулы **13** (CCDC 692503) однозначно показал, что в кристалле молекула *N*-( $\beta$ -

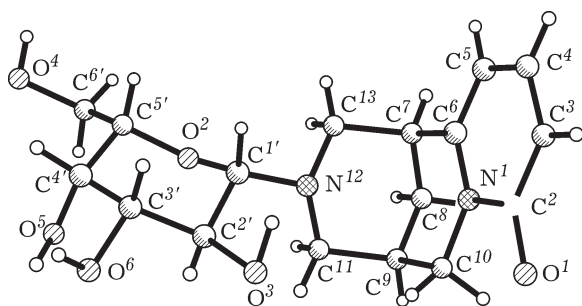


Рис. 4. Пространственное строение молекулы *N*-( $\beta$ -*D*-галактопиранозил)цитизина **13**.

*D*-галактопиранозил)цитизина **13** находится в более устойчивой  $\beta$ -аномерной конфигурации, о чем свидетельствует *trans*-аксиальное расположение протонов при гликозидном атоме  $\text{C1}'$  и атоме углерода  $\text{C2}'$  пиранозного кольца.

Для определения сравнительной токсичности некоторых синтезированных *N*-цитизинилгликозидов и исходного алкалоида цитизина проведены испытания образцов *N*-( $\beta$ -*D*-глюкопиранозил)цитизина **12** и *N*-( $\beta$ -*L*-арабинопиранозил)цитизина **15** на цитотоксическую активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) в условиях культивирования *in vitro*. Получены следующие результаты тестирования цитотоксической активности исходя из половинной токсической дозы  $\text{LD}_{50}$ , мкг/мл: *N*-( $\beta$ -*L*-арабинопиранозил)цитизин 189.36, *N*-( $\beta$ -*D*-глюкопиранозил)цитизин 172.55, алкалоид цитизин 84.56.

В результате установлено, что синтезированные *N*-( $\beta$ -*D*-глюкопиранозил)цитизин **12** и *N*-( $\beta$ -*L*-арабинопиранозил)цитизин **15** проявляют слабую цитотоксическую активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) и более чем в два раза меньшую цитотоксичность по сравнению с образцом сравнения – алкалоидом цитизином, который проявляет умеренную цитотоксическую активность. На основании данных о цитотоксической активности синтезированные гликозиды цитизина можно рекомендовать для широкого применения в медицинской практике в качестве антитабачных препаратов: замена алкалоида цитизина, входящего в состав уже используемых препаратов “Табекс” и “Лобесил”, на гликозиды цитизина позволит не только снизить токсичность препарата, но и значительно повысить пролонгированность действия за счет постепенного гидролиза гликозида.

#### ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИТИЗИНА

Комбинация в молекуле двух и более фармакофорных фрагментов – один из основных подходов в химическом дизайне новых биологически активных веществ, в том числе и природных алкалоидов. Известно, что первое место среди лекарственных препаратов занимают вещества, содержащие в своей структуре гетероциклические фрагменты [36].

К настоящему времени уже получены многочисленные производные цитизина с различными гетероциклическими производными: кумарина [37, 38], 1,2,3-триазола [39], 1,2,4-тиадиазола [40], 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола [41], барбитуровой кислоты [42].

Одним из эффективных методов получения новых *N*-производных цитизина, помимо широко используемых реакций нуклеофильного замещения и присоединения с участием цитизина [37–41], считается реакция Манниха, которая широко применяется в органической практике для синтеза разнообразных практически важных соединений.

Для получения новых *N*-гетероциклических производных цитизина в качестве исходных синтонов выбраны производные 3,4-дигидропиримидин-(1*H*)-2-тиона, получаемые трехкомпонентной конденсацией по реакции Биджинелли. Это связано не только с их препаративной доступностью, но и с проявлением ими широкого спектра фармакологической активности – анальгетической, антибактериальной, антигипертензивной и др. [43, 44].

Исходные 3,4-дигидропиримидин-(1*H*)-2-тионы (**16**, **17**) имеют два реакционных центра с нуклеофильными атомами N (в кольце) и атом S, также обладающий определенной нуклеофильностью и участвующий в возможной тион-тиольной таутомерии. В связи с этим интересно было исследовать возможность участия указанных тионов в синтезе Манниха в качестве N–H или S–H кислотного компонента и получения на их основе моно- или бис-оснований Манниха, включающих фармакологически важный алкалоид. С этой целью впервые осуществлено аминотилирование по Манниху 3,4-дигидропиримидин-(1*H*)-2-тионов (**16**, **17**) алкалоидом цитизином

и 40 % водным раствором формальдегида [45] (схема 8).

Реакцию проводили при нагревании исходных реагентов в растворе ДМФА при температуре 120 °C в течение 15–20 ч с избытком формалина и с различным соотношением тиона к цитизину (1 : 1, 1 : 1.5, 1 : 2). Для всех случаев методом ТСХ-анализа обнаружено образование одного продукта реакции, максимальный выход которого при выделении из реакционной среды получен при соотношениях тион/цитизин, равных 1 : 1.5, 1 : 2.

В процессе реакции предполагалось образование как *N*-, так и *S*-аминометиленовых производных оснований Манниха. Кроме того, не исключалось и образование возможных бис-оснований Манниха с аминотильной группой, связанной с атомами N(1)-, N(3)- либо *N*-, *S*-дигидропиримидинового кольца. Возможно также, что 3,4-дигидропиримидин-(1*H*)-2-тион (**16**, **17**) не вступит в реакцию аминотилирования, а произойдет простая сшивка двух молекул цитизина с образованием дицитизинметана, как это описано в работе [46]. Анализ масс-спектра соединения **18** показал наличие молекулярного иона с небольшой интенсивностью:  $[M^+]$  508 (2 %), – соответствующей молекулярной массе предполагаемой структуры **18**.

По результатам <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопического исследования выделенных продуктов реакции установлено наличие протонов исходных 3,4-дигидропиримидин-(1*H*)-2-тионов **16**, **17** и алкалоида цитизина. Кроме того, анализ <sup>1</sup>H ЯМР-спектра соединения **18** выявил наличие характерного синглета протона C(4)–H дигидропиримидинового кольца при 5.00 м. д. Это свидетельствует об отсутствии взаимодействия с соседним протоном N(3)–H,

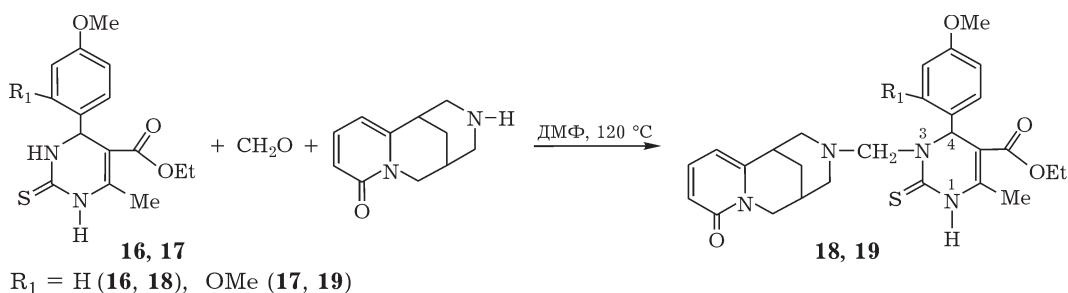


Схема 8.



при наличии которого, например, в исходных 3,4-дигидропиримидин-(1*H*)-2-тионах **16**, **17**, происходит расщепление сигнала протона С(4)-Н на дублет. Свободный протон N(1)-Н выписывается синглетом при 10.35 м. д. При этом аминотметиленовые протоны фрагмента =NCH<sub>2</sub>N= неэквивалентны и проявляются двумя характерными дублетами в разной области спектра при 5.33 и 3.27 м. д. и одинаковой величиной КССВ  $J_{a,b} = 11.7$  Гц. Данное соотношение аминотметиленовых протонов также подтверждено снятым дополнительно двумерным спектром NOESY, результаты которого подтвердили отклики взаимодействующих неравноценных аминотметиленовых протонов и отклик взаимодействия протона N(1)-Н с соседней метильной группой С(6)-CH<sub>3</sub>.

Следовательно, судя по данным спектров <sup>1</sup>H ЯМР и <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY, происходит именно N(3)-аминотметилирование исходных 3,4-дигидропиримидин-(1*H*)-2-тионов **16**, **17**.

С целью предполагаемого установления биологической активности синтезированных производных **18**, **19** проведен биоскрининг соединения **18** на антимикробную активность по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, к грамотрицательным штаммам *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и к дрожжевому грибку *Candida albicans* методом диффузии в агар (лунок). Препараты сравнения – гентамицин (для бактерий) и нистатин (для дрожжевого грибка *C. albicans*). Проведенный биоскрининг соединения **18** выявил его ярко выраженную антибактериальную активность только в отношении грамположительных штаммов *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и слабую активность к грамотрицательным штаммам *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, а также к дрожжевому грибку *Candida albicans*.

Один из классических методов получения новых функционально замещенных производных алкалоида цитизина – метод нуклеофильного замещения галогенпроизводных, содержащих какой-либо фармакофорный (включая и гетероциклический) фрагмент.

Так, методом алкилирования цитизина галогенсодержащими производными некоторых гетероциклов и анилидов получены соответствующие производные алкалоида цитизина.

В работе [47] представлены данные по синтезу фенотиазиновых производных алкалоида цитизина **21**, **22**. Фенотиазин **20** с конденсированной трициклической системой широко применяется как инсектицид и антигельминтный препарат [48]. Кроме того, фенотиазин, как и многие серосодержащие производные, обладает очень малой токсичностью. 10-Аминоалкилфенотиазиновые производные проявляют высокую нейролептическую активность (аминазин, ларгактил), а 10-аминоацилпроизводные фенотиазина, неэффективные в качестве нейролептиков, обладают значительной холино- и адренолитической активностью, проявляют выраженное антиангинальное и антиаритмическое действие [49], благодаря чему получили широкое применение в медицинской практике [1]. Исходные хлорацетильное и хлорпропионильное производные фенотиазина получены по методике, описанной в работе [50] (схема 9).

Алкилирование алкалоида цитизина 10-(2-хлорацетил)фенотиозином и N-10-(2-N-цитинопропионил)фенотиозином осуществляли в среде кипящего толуола в присутствии триэтиламина. Для очистки целевых продуктов **21**, **22** применяли колоночную хроматографию и переосаждение гидрохлорида в основание.

В масс-спектре соединения **21** установлено наличие молекулярного иона 429 [M]<sup>+</sup>

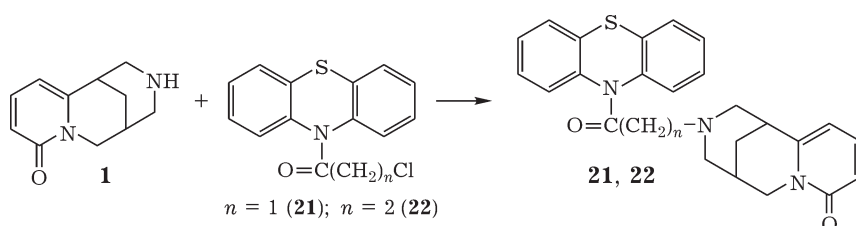


Схема 9.

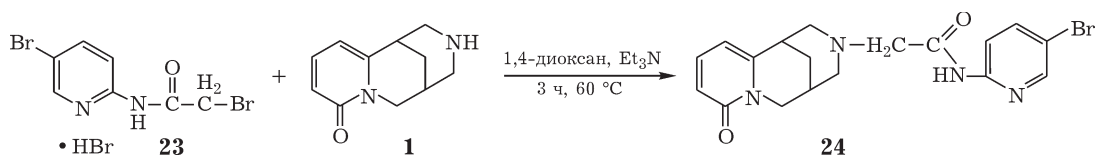


Схема 10.

(29 %), осколок 203 (100 %), соответствующий цитизиновому каркасу =N-CH<sub>2</sub>.

Проведен биоскрининг соединения **21** на антиоксидантную активность методом комплексного исследования окислителя и испытываемого вещества на общий уровень пероксидного окисления липидов (ПОЛ) в эксперименте *in vitro* [51]. Эксперимент проводили при моделировании ПОЛ на желточном липопротеиде. В результате испытаний установлено, что соединение **21** проявляет ярко выраженную антиоксидантную активность (АОА = (20.2±2.3) %).

Среди многочисленных гетероциклических соединений особое место занимают и производные пиридина, которые входят в состав около 5 % всех известных лекарственных препаратов [36]. Производные пиридина широко используются в медицине в качестве лекарственных препаратов с разнообразным терапевтическим действием (противотуберкулезной, антибактериальной, антигистаминной, антидепрессантной, анальгетической, ноотропной, психотропной активностью и др.) [1] и в сельском хозяйстве как эффективные фунгициды, гербициды и ростостимулирующие вещества [52, 53].

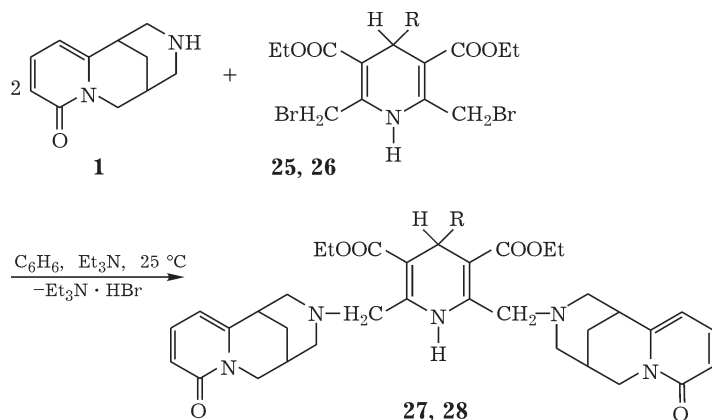
С целью получения новых производных алкалоида цитизина, содержащих в своей структуре фармакологически активную пиридиновую группировку, в работе [54] были осуществлены следующие превращения. Сначала ацилированием 2-амино-5-бромпиридина бромангидридом бромуксусной кислоты в среде безводного ДМФА при небольшом охлаждении до 5 °С получен гидробромид *N*-(5-бромпиридин-2-ил)-2-бромацетамида **23**. Далее с его помощью проводили алкилирование алкалоида цитизина по схеме 10.

Алкилирование проводили при незначительном нагревании (до 60 °С) гидробромидом и алкалоидом цитизина в среде абсолютного 1,4-диоксана в присутствии тройного избытка триэтиламина. Избыток триэтиламина не-

обходим для перевода гидробромид в основание и далее в качестве акцептора выделяющегося при реакции бромоводорода. Выбор 1,4-диоксана обусловлен его растворяющей способностью в отношении исходного гидробромид. При этом целевые продукты выделяли из диоксанового раствора в виде оснований.

В последнее время в медицинской практике широко используется новый класс гетероциклических соединений с базовой 1,4-дигидропиридиновой основой, обладающих высокой антигипертензивной и ноотропной активностью [36]. К настоящему времени синтезировано огромное число симметричных и не симметричных производных 1,4-дигидропиридинов с различными функциональными заместителями при его остове, обладающих ценными фармакологическими свойствами (антибактериальными, противовирусными, антидиабетическими, гепатопротекторными, противоязвенными и др.) [55–57], поэтому дальнейшие исследования ряда 1,4-дигидропиридинов имеют актуальное значение. В то же время, несмотря на огромное число синтезированных производных 1,4-дигидропиридинов, соединения, сочетающие в своей структуре 1,4-дигидропиридиновый цикл и некоторые физиологически активные алкалоиды, в литературе не описаны. Представляло интерес синтезировать неизвестные ранее 1,4-дигидропиридиновые производные на основе некоторых алкалоидов, в частности цитизина.

В качестве исходных синтонов для синтеза новых алкалоидсодержащих производных 1,4-дигидропиридинов выбраны диэтил 2,6-бис(бромметил)-4-(арил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилаты (**25**, **26**), синтезированные по методике [58], которые использовали для нуклеофильного замещения двойным количеством алкалоида цитизина. Алкилирование проводили в мягких условиях при комнатной температуре в растворе абсолютного бензола в присутствии тройного избытка триэтиламина, который необходим не только для



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (25, 27); *n*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (26, 28)

Схема 11.

связывания выделяющегося бромоводорода, но и для предотвращения возможного солеобразования исходного алкалоида [59] (схема 11).

Продукты реакции **27**, **28** выделяли после колоночной хроматографической очистки над силикагелем и оксидом алюминия (1 : 1) с последующей перекристаллизацией.

По данным масс-спектрометрического анализа соединения **27**, пик молекулярного иона не обнаружен, установлено лишь наличие продуктов распада молекулы. Более информативным, несмотря на сложность, оказался <sup>1</sup>H ЯМР-спектр соединения **27**, на котором обнаружены не только синглеты протонов N–H и C<sub>4</sub>–H 1,4-дигидропиридинового цикла, но и двойные сигналы триплета и квартета практически эквивалентных этоксигрупп. Метиленовые протоны –CH<sub>2</sub>N= в 2,6-положении 1,4-дигидропиридинового кольца оказываются неэквивалентными и проявляются в разных областях спектра уширенным дублетом при 2.94 м. д. и дублет дублетом при 3.92 м. д. Следует также отметить, что протоны цитизиновых каркасов выписываются не удвоенными, а дублирующими сигналами со смещением на расстояние 0.05–0.14 м. д. Это свидетельствует об их неэквивалентности в молекуле **27**, что, по-видимому, связано с их различной пространственной ориентацией относительно 1,4-дигидропиридинового кольца и экранирующим влиянием соседних групп.

С целью возможного определения влияния пространственных факторов различных функциональных электроноакцепторных сложноэфирных групп, ароматического фенильного

заместителя и двух объемных цитизиновых заместителей на общую структуру соединения нами проведено рентгеноструктурное исследование молекулы **27** [59] (рис. 5, CCDC 757673).

Проведенные биологические испытания соединения **27** на модели острого тетрахлорметанового гепатита (в лечебно-профилактических дозах 50 мг/кг при пероральном введении белым неинбрендным мышам в виде крахмальной суспензии) показали, что **27** препятствует развитию гепатогенной гипогли-

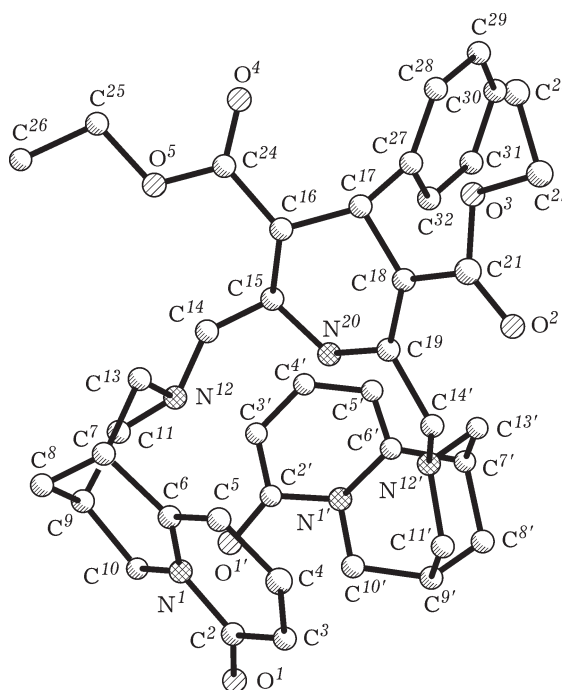


Рис. 5. Строение молекулы диэтил 2,6-бис(*N*-цитизинометил)-4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата **27**.

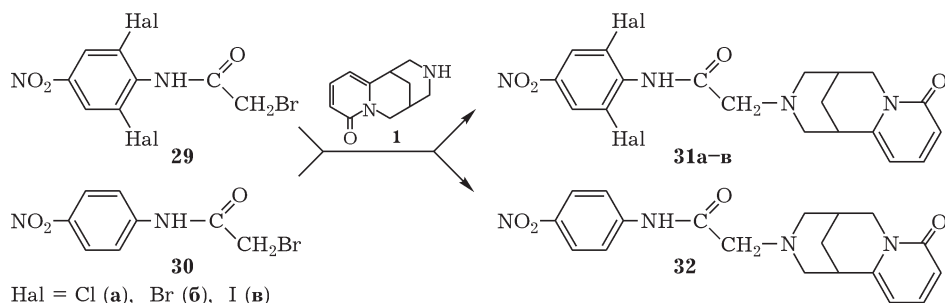


Схема 12.

кемии, способствуя увеличению уровня глюкозы в сыворотке крови на 21 % по сравнению с контролем. Кроме того, оно препятствует снижению синтеза холестерина в печени, повышая уровень холестерина в сыворотке крови на 55 % по сравнению с контролем. Данные факты свидетельствуют о его способности восстанавливать синтетические процессы в печени. Таким образом, соединение **27** достоверно снижает уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 14 % по сравнению с данным показателем в группе без лечения, препятствует развитию синдрома цитолиза при остром тетрахлорметановом гепатите и, следовательно, имеет высокий гепатопротекторный потенциал.

#### ГАЛОГЕН- И НИТРОАНИЛИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЛКАЛОИДА ЦИТИЗИНА

Известно, что большое влияние на физиологическую активность препаратов оказывает одновременное сочетание в структуре биологически активного соединения нескольких группировок, таких, например, как атомы галогенов, которые повышают липофильность лекарственных веществ и облегчают их прохождение через биомембраны, а также нитрогруппы, определяющие высокий антибактериальный эффект. В совокупности галоген- и нитроанилиды обладают высокой антигельминтной активностью и проявляют мощный разобщающий эффект [1, 60].

В работе [61] рассмотрены некоторые методы введения в структуру производного алкалоида цитизина нитрогруппы и атомов галогенов. Синтезированные по известным методикам 2,6-дихлор-4-нитроанилин [62],

2,6-дибром-4-нитроанилин [63] и 2,6-дидод-4-нитроанилин, полученный по схеме, выгодно отличающейся от приведенной в работе [64], ацилировали бромангидридом бромуксусной кислоты. Полученные 2,6-дигалоид-4-нитробромацетанилиды **29** и 4-нитробромацетанилид **30** – достаточно реакционноспособные алкилирующие реагенты. Так, алкилированием алкалоида цитизина соединениями **29**, **30** в абсолютном бензоле или толуоле в присутствии тройного избытка триэтиламина получены соответствующие 2,6-дигалоген-4-нитроанилиды *N*-цитизинилуксусной кислоты **31** и *N*-(4-нитрофенил)-2-цитизиноацетамид **32** (схема 12).

Синтезированные соединения **31**, **32** представляют собой кристаллические вещества желтоватого цвета, растворимые в ДМФА и

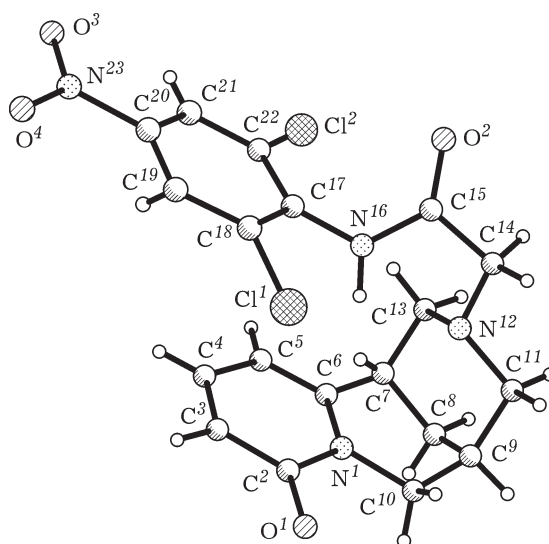


Рис. 6. Строение молекулы *N*-(2,6-дихлор-4-нитрофенил)-2-*N*-цитизиноацетамида **31а**.

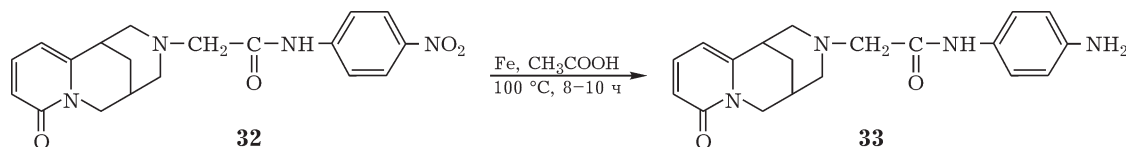


Схема 13.

умеренно растворимые в горячих полярных растворителях. Состав и строение полученных соединений **31**, **32** подтверждены данными элементного анализа, ИК-,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах соединений **31**, **32** проявляются протоны алкалоидного фрагмента в их характеристических областях. Протоны ароматического кольца для всех соединений **31a–в** выписываются в слабом поле в области 8.37–8.58 м. д. синглетом. Метиленовые протоны карбонильной группы соединений **31a, б** в отличие от исходных соединений **29** оказываются неэквивалентными и выписываются дублетом в области 3.15 м. д. с КССВ = 15.2 Гц.

Для установления пространственной структуры синтезированных соединений, содержащих несколько электроноакцепторных группировок, проведено рентгеноструктурное исследование соединения **31a** (рис. 6, CCDC 711612).

С целью дальнейшей модификации синтезированных нитросодержащих производных анилидов *N*-аминоуксусной кислоты и установления зависимости влияния нитрогруппы на фармакологическую активность при ее замене на восстановленную аминогруппу в работе [65] проведена реакция восстановления *N*-(4-нитрофенил)-2-цитизиноацетамида **32**.

В основном нитросоединения, содержащие чувствительные к гидролизу амидную или бензамидную функцию, восстанавливают с хорошими выходами в среде уксусной кислоты металлическими стружками [66]. При этом происходит селективное восстановление нитрогруппы в ароматическом кольце, без образования побочных продуктов гидролиза.

Восстановление проводили в течение 8–10 ч при кипячении водно-спиртового 85 % раствора исходного нитросоединения **32** в уксусной кислоте с металлическими опилками, предварительно активированными в растворе 10 %  $\text{HCl}$  восстановленного железа. Полученный с выходом 60 % *N*-(4-аминофенил)-2-ци-

тизиноацетамид **33** представляет собой мелкокристаллическое вещество белого цвета, которое хорошо растворяется в обычных органических растворителях, за исключением углеводов (схема 13).

В ИК-спектре синтезированного соединения **33** исчезают интенсивные полосы поглощения нитрогруппы в области 1515 и 1340  $\text{cm}^{-1}$ , имеется интенсивная полоса поглощения группы  $\text{NH}_2$  в области 3200  $\text{cm}^{-1}$ . При анализе  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра соединения **33** в отличие от исходного нитропроизводного **32** установлено наличие протонов ароматической аминогруппы, выписывающихся узким синглетом в области 4.85 м. д. В спектре соединения **33** сохраняется также дублет дублетов неэквивалентных протонов фрагмента  $\text{N}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ , как и у исходного нитропроизводного **32**, но с незначительным смещением на 0.2 м. д. в сильное поле.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами проведена целенаправленная химическая трансформация алкалоида цитизина с получением его полифункциональных производных, в том числе и гетероциклических. Структура всех полученных производных однозначно доказана ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопией, масс-спектрометрией, а соединений **4**, **10**, **11**, **13**, **27**, **31** – с применением рентгеноструктурного анализа. С его помощью также установлены некоторые особенности пространственного строения производных цитизина. Среди синтезированных полифункциональных производных цитизина выявлены вещества с гепатопротекторной (**3**, **7**, **11**, **27**), антиоксидантной (**21**), ростостимулирующей (**12**) и антибактериальной (**7**, **18**, **27**) активностью, что свидетельствует о важности проведения химических синтезов модификантов цитизина и необходимости их всесторонних биологических исследований.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2007. 1206 с.
- 2 Pat No. 04-295480 Japan, 1992; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. P. 45733.
- 3 Pat. No. 04-295479 Japan, 1992; Chem. Abstr. 1993. Vol. 118. P. 45734.
- 4 Мирзаев Ю. Р., Казанцева Д. С., Рахимов Ш. Б., Виноградова В. И. // Третья междунар. конф. "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов". Черноголовка, 2006. Т. 1. С. 379.
- 5 Выпова Н. Л., Казанцева Д. С., Рахимов Ш. Б., Виноградова В. И. // Третья междунар. конф. "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов". Черноголовка, 2006. Т. 2. С. 77.
- 6 Хисамутдинова Р. Ю., Ярмухамедов Н. Н., Габдрахманова С. Ф., Карачурина Л. Т., Сапожникова Г. А., Байбулатова Н. З., Басченко Н. Ж., Зарудий Ф. С. // Хим.-фарм. журн. 2004. № 6. С. 27–28.
- 7 Петров К. А., Андреев Л. Н. // Усп. химии. 1969. Т. 38, Вып. 1. С. 41–71.
- 8 Мозолис В. В., Йокубайтите С. П. // Усп. химии. 1973. № 7. С. 1310–1324.
- 9 Пат. № 5190961 США, 1993.
- 10 Газалиев А. М., Журинов М. Ж., Фазылов С. Д. Новые биоактивные производные алкалоидов. Алматы: Гылым, 1992. 206 с.
- 11 Мирзаабдуллаев А. Б., Асланов Х. А., Кушмурадов Ю. К. // Узб. хим. журн. 1976. № 1. С. 59–62.
- 12 Кулаков И. В., Нуркенов О. А., Айнабаев А. А., Турдыбеков Д. М., Жамбеков З. М. // Журн. орган. химии. 2010. Т. 46, Вып. 4. С. 552–554.
- 13 Недоля Н. А., Герасимова В. В., Павшева Н. П. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25, Вып. 12. С. 2501–2507.
- 14 Кулаков И. В., Нуркенов О. А., Турдыбеков Д. М., Айнабаев А. А., Турдыбеков К. М., Газалиев А. М. // Химия природ. соед. 2009. № 1. С. 56–58.
- 15 Кулаков И. В., Жамбеков З. М., Айнабаев А. А., Фазылов С. Д., Нуркенов О. А. // Изв. НАН РК. Сер. хим. 2008. № 4 (370). С. 37–40.
- 16 Туркевич Н. М., Агаев К. А., Стеблюк П. Н., Семенцев Р. И. // Хим.-фарм. журн. 1982. № 9. С. 1068–1069.
- 17 Wilmore V. H., Cassidy P. V., Warters R. L., Robert J. // РЖХ. 2002. № 5. С. 163.
- 18 Павлова Л. А., Комарова Т. В., Давидович Ю. А., Рогожин С. М., Пучкова С. М., Тужилкова Т. И. // Хим.-фарм. журн. 1986. № 9. С. 1083.
- 19 Liu H.-L., Li Z., Anthonsen T. // Molecules. 2003. No. 8. P. 472–479.
- 20 Сапрыкина В. А., Виноградова В. И., Амбарцумова Р. Ф., Ибрагимов Т. Ф., Шахидояттов Х. М. // Химия природ. соед. 2006. № 4. С. 379–380.
- 21 Нуркенов О. А., Газалиев А. М., Айнабаев А. А., Кулаков И. В. // Журн. общ. химии. 2006. Т. 76, № 7. С. 1229–1230.
- 22 Кулаков И. В., Нуркенов О. А., Турдыбеков Д. М., Турдыбеков К. М. // Химия природ. соед. 2010. № 2. С. 216–219.
- 23 Кулаков И. В., Нуркенов О. А., Аринова А. Е., Турдыбеков Д. М., Талипов С. А., Ибрагимов Б. Т. // Химия природ. соед. 2011. № 5. С. 682–685.
- 24 Степаненко Б. Н. Химия и биохимия углеводов: Моносахариды. М.: Высш. шк., 1977. 223 с.
- 25 Muhizi T., Coma V. and Grelier S. // Carbohydrate Res. 2008. Vol. 343. P. 2369–2375.
- 26 Wong S. Y. C. // Curr. Opin. Struct. Biol. 1995. Vol. 5, No. 7. P. 599.
- 27 Manger J. D., Rademacher T. W., Dwek R. A. // Biochem. 1992. Vol. 31, No. 11. P. 10724.
- 28 Лихошерстов Л. М., Новикова О. С., Шибаев В. Н. // Изв. РАН. Сер. хим. 1998. № 6. С. 1244–1247.
- 29 Сарымзакова Р. К., Абдурашитова Ю. А., Джаманбаев Ж. А. // Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия. 2006. Т. 47, № 3. С. 242–244.
- 30 Sorokin W. // Ber. 1887. Vol. 20, No. 8. P. 783.
- 31 Кулаков И. В. // Химия природ. соед. 2008. № 6. С. 596–597.
- 32 Кулаков И. В. // Журн. общ. химии. 2009. Т. 79, № 4. С. 695–696.
- 33 Кулаков И. В., Ильин А. И., Кабыл Ж. А., Газалиев А. М. // Изв. РАН. Сер. хим. 2008. № 11. С. 2393–2395.
- 34 Кулаков И. В. // Журн. общ. химии. 2009. Т. 79, Вып. 1. С. 147–148.
- 35 Кулаков И. В., Нуркенов О. А., Турдыбеков Д. М., Махмутова А. С., Ахметова С. Б., Сейдахметова Р. Б., Турдыбеков К. М. // Химия гетероцикл. соед. 2010. № 2. С. 300–305.
- 36 Солдатенков А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И. В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.: Химия, 2001. 192 с.
- 37 Нагорична И. В., Огородничук А. С., Гаразд М. М., Виноградова В. И., Хиля В. П. // Химия природ. соед. 2007. Т. 43. С. 10.
- 38 Фрасинюк М. С., Виноградова В. И., Бондаренко С. П., Хиля В. П. // Химия природ. соед. 2007. Т. 43. С. 485.
- 39 Демина М. А., Бельская Н. П., Бакулев В. А. // Химия гетероцикл. соед. 2007. Т. 43. С. 794.
- 40 Сапрыкина В. А., Виноградова В. И., Амбарцумова Р. Ф., Ибрагимов Т. Ф., Султанкулов А., Шахидояттов Х. М. // Химия природ. соед. 2004. Т. 40. С. 479.
- 41 Животова Т. С. // Химия природ. соед. 2009. Т. 45. С. 710.
- 42 Краснов К. А., Карцев В. Г., Горовой А. С., Хрусталев В. Н. // Химия природ. соед. 2002. Т. 38. С. 367.
- 43 Grover G. J., Dzwonczyk S., McMulltn D. M., Normadinam C. S., Moreland S. J. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995. No. 26. P. 289.
- 44 Kappe C. O. // Tetrahedron. 1993. Vol. 49, No. 32. P. 6937.
- 45 Кулаков И. В. // Химия природ. соед. 2011. Т. 47. С. 529.
- 46 Рахимов Ш. Б., Шашков А. С., Виноградова В. И. // Химия природ. соед. 2006. Т. 42. С. 579.
- 47 Кулаков И. В. // Химия природ. соед. 2010. № 1. С. 61–63.
- 48 Эльдерфилд Р. Гетероциклические соединения. Т. 6. М.: Изд-во иностр. лит., 1960. С. 582.
- 49 Яхонтов Л. Н., Глушков Р. Г. Синтетические лекарственные средства. М.: Медицина, 1983. 272 с.
- 50 Хромов-Борисов Н. В., Яновицкая А. М. // Журн. общ. химии. 1959. Т. 29. С. 2663.
- 51 Кулаков И. В. // Хим. журн. Казахстана. 2008. № 2 (20). С. 272–277.
- 52 Мельников Н. Н. Пестициды. Химия, технология и применение. М.: Химия, 1987. 712 с.
- 53 Шиманская М. В., Лейтис Л. Я. // Химия гетероцикл. соед. 1989. № 5. С. 579–581.
- 54 Кулаков И. В. // Химия природ. соед. 2010. № 1. С. 59–60.
- 55 Suresh T., Swamy S. K., Reddy V. M. // Ind. J. Chem. Sect. B. 2007. Vol. 46B, No. 1. P. 115–121.
- 56 Pattan S. R., Purohit S. S., Rasal V. P., Mallya S., Marihal S. C., Khade A. B., Paschapur M. S. // Ind. J. Chem. Sect. B. 2008. Vol. 47, No. 4. P. 626–629.
- 57 Desai B. G., Sureja D., Nalapara Y., Shah A., Saxena A. K. // Bioorg. Med. Chem. 2001. No. 9. P. 1993.

- 58 Скрастиныш И. П., Кастрон В. В., Чекавичус Б. С., Саусиных А. Э., Золотоякко Р. М., Дубур Г. Я. // Химия гетероцикл. соед. 1991. № 9. С. 1230–1235.
- 59 Кулаков И. В., Турдыбеков Д. М. // Химия гетероцикл. соед. 2010. № 7. С. 1039–1043.
- 60 Фойер Г. Химия нитро- и нитрозогрупп. Т. 2. М.: Мир, 1973. С. 197.
- 61 Кулаков И. В., Турдыбеков Д. М., Жамбеков З. М., Нуркенов О. А., Ибрагимов Б. Т., Талипов С. А., Турдыбеков К. М. // Химия природ. соед. 2009. № 5. С. 572–574. (Chem. Nat. Comp. 2009. Vol. 45, No. 5. P. 681–683).
- 62 Методы получения химических реактивов и препаратов / Под ред. Р. П. Ластовского М.: ИРЕА, 1974. № 26. С. 124.
- 63 Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории. М.: Мир, 1999. С.179.
- 64 Синтезы органических препаратов: Пер. с англ. / Под ред. А. Блэтта. Т. 2. М.: Изд-во иностр. лит., 1949. С. 198.
- 65 Кулаков И. В. // Тез. докл. междунар. конф. “Актуальные проблемы химии природных соединений”. Ташкент, 2009. С. 323.
- 66 Ухов С. В., Коншин М. Е. // Химия гетероцикл. соед. 1988. № 11. С. 1515–1517.