

ХИМИЯ В ИНТЕРЕСАХ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ

Главный редактор: академик РАН Николай Захарович Ляхов, Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН, ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск 630128.

Тел: 8(383)3324002. Факс: 8(383)3322847. E-mail: lyakhov@solid.nsc.ru

Ответственный секретарь: Светлана Васильевна Леонова, Издательство Сибирского отделения РАН, Морской проспект, 2, Новосибирск 630090.

Тел.: 8(383)3300570. Факс: 8(383)3308649. E-mail: csd@sibran.ru

Редакционная коллегия

Л. К. Алтунина, д-р техн. наук, Институт химии нефти СО РАН, Томск.

Г. Н. Аношин, д-р геол.-мин. наук, Институт геологии и минералогии им. В. С. Соболева СО РАН, Новосибирск.

Н. М. Бажин, д-р хим. наук, Институт химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского СО РАН, Новосибирск.

В. М. Бузник, академик РАН, Всероссийский научно-исследовательский институт авиационных материалов, ГНЦ РФ, Москва.

Р. А. Буннов, чл.-кор. РАН, Институт катализа им. Г. К. Борескова СО РАН, Новосибирск.

В. В. Гончарук, академик НАН Украины, Институт коллоидной химии и химии воды им. А. В. Думанского НАН Украины, Киев.

А. В. Дупкин, д-р хим. наук, Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск.

З. Р. Исмагилов (заместитель главного редактора), чл.-кор. РАН, Институт углехимии и химического материаловедения СО РАН, Кемерово.

С. В. Ларионов, д-р хим. наук, Институт неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН, Новосибирск.

И. И. Липтван, академик НАН Беларуси, Институт природопользования НАН Беларуси, Минск.

С. В. Морозов, канд. хим. наук, Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск.

Г. Л. Папков, чл.-кор. РАН, Институт химии и химической технологии СО РАН, Красноярск.

В. Н. Сильников, д-р хим. наук, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск.

В. К. Станкевич, д-р хим. наук, Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск.

Т. Г. Толстикова, д-р биол. наук, Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск.

В. П. Федин, чл.-кор. РАН, Институт неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН, Новосибирск.

Н. В. Чесноков, д-р хим. наук, Институт химии и химической технологии СО РАН, Красноярск.

Е. Ю. Шиц, канд. техн. наук, Институт проблем нефти и газа СО РАН, Якутск.

Э. Э. Шульц, д-р хим. наук, Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск.

Ю. М. Юхин, д-р хим. наук, Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск.

В. А. Яковлев, д-р хим. наук, Институт катализа им. Г. К. Борескова СО РАН, Новосибирск.

Научный журнал издается с июня 1993 г. Учредители – Сибирское отделение РАН, Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Институт катализа им. Г. К. Борескова СО РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. В журнале публикуются оригинальные научные сообщения и обзоры по химии процессов, представляющих основу принципиально новых технологий, создаваемых в интересах устойчивого развития, или усовершенствования действующих, сохранения природной среды, экономии ресурсов, энергосбережения. Рубрикатор журнала содержит следующие разделы:

- безотходные и малоотходные химические процессы;
- вторичные химические продукты и их использование;
- химия без растворителей;
- энергосбережение в химической промышленности;
- химические методы получения синтетических топлив;
- химия объектов среды обитания человека;
- химические аспекты безопасности, в том числе нанообъектов;
- природные химические индикаторы глобальных изменений окружающей среды;
- химия природных и биологически активных соединений;
- медицинская химия;
- краткие сообщения;
- письма в редакцию;
- научные дискуссии;
- страничка молодого ученого;
- свободная трибуна;
- хроника.

Журнал выходит 6 раз в год на русском и английском (электронная версия) языках.

Оформить подписку на русский вариант журнала можно в агентстве "Роспечать" (подписной индекс в каталоге 73457). Адрес журнала в Internet: www.sibran.ru/journals/KhUR. Доступ к электронной версии английского варианта (адрес в Internet: www.sibran.ru/en/journals/KhUR) в 2001–2013 гг. бесплатный.

© Сибирское отделение РАН, 2015

© Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, 2015

© Институт катализа им. Г. К. Борескова СО РАН, 2015

© Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, 2015

УДК 547.863:547.944/945

DOI: 10.15372/KhUR20150501

Конъюгаты дигидрокверцетина с 6,7-диметокситетрагидроизохинолином и сальсолидином

Ш. Н. ЖУРАКУЛОВ, М. Г. ЛЕВКОВИЧ, В. И. ВИНОГРАДОВА

*Институт химии растительных веществ им. академика С. Ю. Юнусова АН РУз, ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент 100170 (Узбекистан)**E-mail: j.sherzod.78@mail.ru*

(Поступила 13.04.15; после доработки 13.05.15)

Аннотация

По реакции Пикте – Шпенглера из гомовератриламина и формальдегида получен 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин. Алкалоид сальсолидин выделен из растения *Salsola richteri* Karel. Взаимодействием дигидрокверцетина (ДГК) с 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином и сальсолидином по реакции Манниха синтезированы гетероциклические монозамещенные конъюгаты ДГК. Электрофильное замещение происходит только по 6-положению ДГК; образование других продуктов не наблюдалось. Синтез производных проводили в изопропиловом спирте при температуре 20–25 °С и соотношении ДГК/изохинолин/формалин = 1 : 1 : 1.

Ключевые слова: дигидрокверцетин, 6,7-диметокситетрагидроизохинолин, сальсолидин, формалин, *Salsola richteri*, реакция Манниха

ВВЕДЕНИЕ

Создание новых лекарственных средств базируется как на направленном синтезе новых препаратов, так и на скрининге биологически активных соединений (БАС), получаемых модификацией молекул известных лекарственных средств.

Среди множества гетероциклических соединений флавоноиды и алкалоиды – одни из важнейших классов природных органических веществ. Особый интерес среди флавоноидов представляет дигидрокверцетин (ДГК) **1** (схема 1), который получают из *Larix sibirica*. Он обладает противовоспалительными, гепатопротекторными, иммунокорректирующими свойствами и максимальной антиоксидантной активностью [1, 2].

Также следует отметить, что природные изохинолиновые алкалоиды и их синтетические производные характеризуются высокой

активностью и входят в состав многих лекарственных препаратов [3, 4].

Конденсированные гетероциклы, включающие изохинолиновый и хромоновый фрагменты, в природе не найдены, поэтому получение и изучение свойств соединений этого ряда представляет теоретический и практический интерес.

Цель данной работы – синтез полифункциональных БАС сочетанием в одной молекуле различных фармакоформных фрагментов ДГК и простых изохинолиновых алкалоидов, обладающих низкой токсичностью и широким спектром биологической активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее при аминировании ДГК 1-арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами,

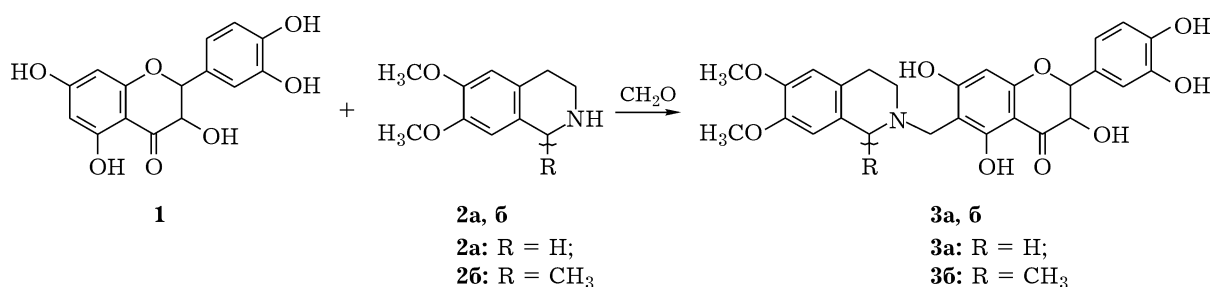


Схема 1.

используя соотношение ДГК/изохинолин/формалин = 1 : 1 : 1, мы получили ряд моно-, дизамещенных конъюгатов и три оксиметильных производных исходных изохинолинов [5].

В продолжение этих исследований осуществлены реакции аминометилирования ДГК **1** 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином **2a** и сальсолидином **2b** (см. схему 1).

6,7-Диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **2a** получали по реакции Пикте – Шпенглера, исходя из гомовератриламина и формальдегида, по методике, аналогичной [6]. Алкалоид сальсолидин **2b** выделен из растения *Salsola richteri* Karel.

Конъюгаты получали в изопропиловом спирте при температуре 20–25 °С и соотношении ДГК/изохинолин/формалин = 1 : 1 : 1. Выход конъюгатов ДГК составил 91 % для **3a** и 78 % для **3b**.

Ни в одной из ранее проведенных реакций [5] нам не удалось зафиксировать образование промежуточного комплексного соединения ДГК · амин, выделение которого описано в работах [7–9]. Авторы этих работ подтверждают образование комплекса наличием в его ¹H ЯМР-спектре сигналов всех протонов ДГК и амина в соотношении 1 : 1.

Следует отметить, что, несмотря на близость строения веществ **2a** и **2b**, сальсолидин в изопропиловом спирте давал “комплекс” с ДГК, тогда как в случае с **2a** выпадение комплекса не наблюдалось. Под термином “комплекс” подразумевается осадок, полученный при смешении растворов **2b** и ДГК в изопропиловом спирте и промытый последовательно изопропиловым спиртом, этанолом и хлороформом. Каждый из используемых растворителей способен растворять исходный ДГК и сальсолидин, но полученный “комплекс”

в них не растворялся. Однако все наши попытки подтвердить спектральными методами (ИК, ПМР) образование комплекса не удалось. В ПМР-спектре “комплекса”, снятого в ДМСО-*d*₆, соотношение протонов ДГК и сальсолидина равно 1 : 1, но отсутствуют видимые смещения сигналов атомов, которые должны участвовать в образовании комплекса. Особенностью спектра “комплекса” стало смещение (исчезновение) сигналов всех гидроксильных протонов ДГК.

Структура полученных веществ доказана на основании данных спектров ИК, ЯМР ¹H и ¹³C. В ИК-спектрах конъюгатов **3a, б** присутствуют интенсивные полосы поглощения гидроксильных групп (3418 см⁻¹) и карбонильной группы (1639–1640 см⁻¹) дигидрокверцетинового фрагмента.

В ¹H ЯМР-спектрах полученных соединений **3a** и **3b** нет сигналов протонов гидроксильных групп и Н-6 ДГК-фрагмента. Отсутствие последнего свидетельствует об электрофильном его замещении. Характерные для ДГК-фрагмента метиновые протоны Н-2 и Н-3 резонируют при 4.90 и 4.41–4.42 м. д. соответственно в виде дублет-дублетов, а Н-8 проявляется в виде синглета при 5.69–5.74 м. д. Протоны метоксильных групп тетрагидроизохинолиновой части молекулы дают сигналы при 3.63–3.66 м. д., ароматические протоны Н-5, Н-6 – при 6.62–6.65 м. д. в виде синглетов.

Сравнительный анализ данных, полученных нами в работе [5] и в этом исследовании, подтверждает, что направление протекания реакций и выход конъюгатов при соотношении компонентов, равном 1 : 1 : 1 (ДГК/амин/формальдегид), зависят от строения изохинолинов. При использовании изохинолинов **2a, б** реакция шла только по