

СИНТЕЗ И СТРУКТУРА НОВОГО 8-АРИЛАКРИЛОИЛПРОИЗВОДНОГО ГАРМИНА

Аманжан А. ^{1*}, Шульц Э.Э. ², Адекенов С.М. ¹

¹АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,
100009, г. Караганда, Республика Казахстан, e-mail: info@phyto.kz

²Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
СО РАН, 630000, г. Новосибирск, Россия

Алкалоид β -карболинового типа гармин(1) содержится в растениях семейства *Zygophyllaceae*, широко распространенных в Центральной Азии, Центральном Востоке и Северной Африке [1]. Гармин обладает противоопухолевой [2-3], противовирусной [4-5] и противовоспалительной активностью [6], а гидрохлид гармина – противогипоксическим эффектом [7]. Гармин проявляет нейропротекторную активность при неврологических заболеваниях, оказывая влияние на ЦНС [8-10]. Гидрохлорид гармина обладает способностью к компенсации дофаминергического дефицита в структурах экстрапирамидной системы головного мозга у лабораторных животных в различных моделях паркинсонического синдрома [11]. Установлено, что гармин гидрохлорид влияет на несколько мишеней центральной нервной системы, такие как моноаминоксидаза (MAO), AChE и рецептор NMDA.

В настоящей работе описан синтез арилакрилоилпроизводного гармина – 8[(E)-(3-бром-4-фторфенил)акрилоил]гармин (3) (выход 49 %) (схема 1). Новое соединение получали по реакции Кляйзена-Шмидта 8-ацетилгармина (2) с 3-бром-4-фторбензальдегидом в присутствии водного раствора NaOH (схема 1) [12-13].

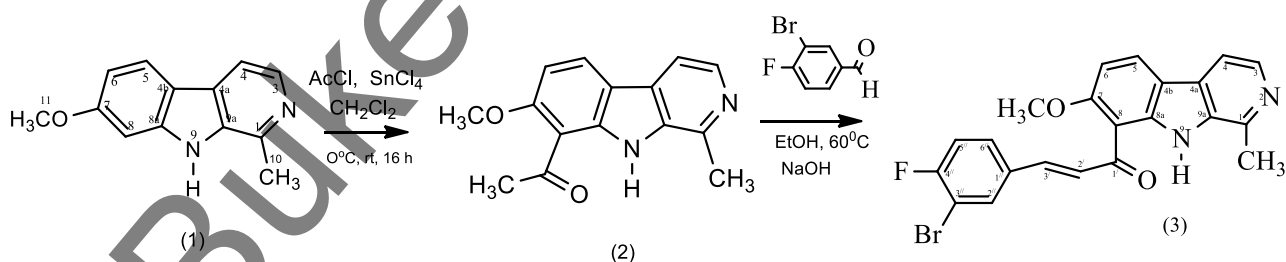


Схема 1. Синтез арилакрилоилпроизводного гармина (3).

Строение продукта конденсации (3) установлено на основании спектральных данных. В ИК-спектре соединения (3) ν NH пиррольного кольца проявляется в виде ассоциированной полосы при 3404 см⁻¹. Интенсивные полосы поглощения 1602, 1591, 1578, 1495, 1482, 1468, 810, 758, 732, 707, 681 см⁻¹ относятся к валентным колебаниям ароматических и гетероциклических фрагментов; сильное поглощение при 1644 см⁻¹ (слабая полоса обертона при

1743 cm^{-1}) характеризует валентные колебания карбонильной группы халкона. ИК-спектр содержит интенсивные полосы валентных колебаний связей C-F (ν 1020, 1120, 1226, 1245 cm^{-1}) и C-Br (ν 552 и 602 cm^{-1}).

В спектре ЯМР ^1H соединения (3) присутствуют синглетные сигналы протонов метильной группы в положении C-1 карболинового остова (δ 2.84 м.д.) и протонов метоксильной группы у атома углерода C-7 (δ 4.13 м.д.) Сигналы протонов Н-3, Н-4 и Н-5, Н-6 проявляются в виде дублетов в области δ 8.36, 7.74 м.д. ($J = 5.3$ Гц) и 8.20, 6.96 м.д. ($J = 8.6$ Гц) соответственно. Сигнал протона NH наблюдается в области δ 10.79 м.д. в виде уширенного синглета. Сигналы, характерные для протонов ароматического кольца Н-2"Н-5" и Н-6" проявляются при δ 7.18, 7.71, 7.58 м.д. соответственно, сигналы протонов двойной связи располагаются при δ 7.71 и 7.91 м.д. и имеют КССВ 15.6 Гц. Значение КССВ подтверждает (*E*)-конфигурацию двойной связи.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения (3), записанном в режиме JMod, присутствуют 10 синглетных, 7 дублетных, и 2 кватертных сигнала. Характерные сигналы трех углеродных атомов ($\delta\text{C-2}'$ 128, $\delta\text{C-3}'$ 133 и $\delta\text{C=O}$ 190 м.д.), подтверждают образование халконовой структуры.

Масс-спектр высокого разрешения соединения (3) содержит пик молекулярного иона при $438m/z$ (интенсивность 9,6%), который соответствует молекулярной массе соединения. Фрагментарный ион с интенсивностью 100% ($265 m/z$) предполагает образование иона 8-акрилоилгармина.

Таким образом, конденсацией ароматического альдегида с ацетатом гармина (2) нами проведен стереоселективный синтез арилакрилоилпроизводного гармина (3). По особенностям строения молекул гармина и его производных следует отметить, что в структуре исходного алкалоида (1) имеется единственный асимметрический атом –азот N-9, который определяет оптическую активность молекулы. А в структуре арилакрилоилпроизводного гармина (3) появляется еще один асимметрический центр F-4". Следовательно, изменяется оптическая и фармакологическая активность синтезированного производного (3). Поэтому производные гармина считаются перспективными источниками новых лекарственных веществ.

Следует отметить, что помимо ранее обнаруженной антидепрессантной активности для замещенных по атому C-8 производных гармина [14], новое соединение – 8[(*E*)-(3-бром-4-фторфенил)акрилоил]гармин (3) представляет интерес в плане поиска соединений с антибактериальной и противогрибковой активностью. Так, соединение (3) проявляет антибактериальную активность по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* и противогрибковую активность в отношении грибка *Candida albicans*.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C - зарегистрированы на спектрометре JEOLJNM-ECZR 500MHz (500 МГц ^1H и 125 МГц ^{13}C). Спектр ЯМР ^{19}F записан на спектрометре

JEOLJNM-ECZR 500MHz (282 МГц) в CDCl_3 . Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использованы различные типы протон-протонной и углерод-протонной сдвиговой корреляционной спектроскопии (COSY, DEPT, HMBC, HMQC). Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре DFS Thermo Scientific, температура испарителя 150-240 °С, ионизация ЭУ (70 эВ). Температура плавления определены на приборе OptiMelt. Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Для проявления соединения (3) использовали реактив Драгендорфа. Продукт реакций выделяли методом колоночной хроматографии на Al_2O_3 (II ст. акт.).

(*E*)-3-(3-Бром-4-фторфенил)-1-(7-метокси-1-метил-9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-8-ил)-проп-2-ен-1-он {8[(*E*)-(3-бром-4-фторфенил)акрилоил]гармин} (3). Смесь 1.0 г (0.15 ммоль) 8-ацетилгармина (2) и 1,6 г (7.8 ммоль) 3-бром-4-фторбензальдегида растворяют в минимальном количестве (~15 мл) EtOH и добавляют по каплям 5 мл 25% водного раствора NaOH (25 °С). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 25 °С и дополнительно еще 1 ч при 60 °С, охлаждают и нейтрализуют концентрированной HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOAc. Для получения соединения (3) образовавшийся после нейтрализации осадок отделяют и хроматографируют на Al_2O_3 (II ст. акт.), элюент CHCl_3 . Выход 49%, желтый мелкокристаллический порошок, т.пл. 201-203 °С. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$) (3): 202 (3.19), 208 (3.17), 232 (3.29), 269 (2.90), 276 (2.88), 321 (2.66), 363 (2.67). ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3404 (-NH), 1713 (C=O), 1644, 1602, 1591, 1578, 1495, 1482, 1468, 810, 758, 732, 707, 681 (C=C, C=N), 1004, 1020, 1120, 1226, 1245 (-C-F), 602, 552 (-C-Br). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.84 (3H, с, CH_3 -1); 4.13 (3H, с, OCH_3 -7); 6.96 (1H, д, $J = 8.6$, H-6); 7.18 (1H, дд, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 8.4$, H-5"); 7.58 (1H, дк, $J_1 = 2.2$, $J_2 = 4.6$, $J_3 = 8.5$, H-6"); 7.71 (1H, д, $J = 15.6$, 3'-CH); 7.74 (1H, д, $J = 5.3$, H-4); 7.85 (1H, дд, $J_1 = 2.2$, $J_2 = 6.5$, H-2"); 7.91 (1H, д, $J = 15.6$, 2'-CH); 8.20 (1H, д, $J = 8.6$, H-5); 8.36 (1H, д, $J = 5.3$, H-3); 10.79 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 142.18 (C-1); 20.41 (CH_3 -1); 139.41 (C-3); 112.22 (C-4); 117.50 (C-4a); 127.61 (C-4b); 128.67 (C-5); 104.61 (C-6); 161.45 (C-7); 56.84 (OCH_3 -7); 110.55 (C-8); 129.20 (C-8a); 134.93 (C-9a); 128.82 (C-2'); 139.76 (C-3'); 142.56 (C-1", $J_{\text{C-F}} = 2.9$); 133.18 (C-2", $J_{\text{C-F}} = 8.6$); 110.02 (C-3"); 160.24 (C-4", $J_{\text{C-F}} = 254.5$); 117.01 (C-5", $J_{\text{C-F}} = 22.8$); 129.14 (C-6", $J_{\text{C-F}} = 8.6$); 190.76 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F : $\delta_{\text{F}} = 104.2$ м.д.. Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %) (3): 265 (M^+ , 100), 266 (15), 250 (10), 438 (9), 440 (10). Найдено, m/z : 438.0366 [M] $^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrFN}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 438.0374. Элементный анализ: Найдено, %: C 60.04; H 3.88; N 6.42. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrFN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.27; H 3.65; N 6.39.

Вывод

Таким образом, синтезировано и охарактеризовано новое арилакрилоилпроизводное гармина (3) - 8[(*E*)-(3-бром-4-фторфенил)акрилоил]-гармин. Строение синтезированного соединения (3) установлено по данным

ИК, УФ, ЯМР одномерной ^1H , ^{13}C и DEPT и двумерной спектроскопии COSY (^1H - ^1H), НМРС, НМВС (^1H - ^{13}C , ^1H - ^{15}N), элементного анализа и масс-спектрометрии. Асимметрические центры в молекулах гармина и его производных непосредственно связаны с их оптической и фармакологической активностью.

Литература

1. И.О. Байтулин, С.М. Адекенов, Р.А. Егеубаева, С.М. Адекенов Современное состояние природных зарослей гармалы обыкновенной на территории Южного Казахстана // Известия НАН РК, серия биологическая. - 2010. - №5. - С.55-61
2. J. Liu, Q. Li, Z. Liu, L. Lin, X. Zhang, M. Cao, J. Jiang. Harmine induces cell cycle arrest and mitochondrial pathway-mediated cellular apoptosis in SW620 cells via inhibition of the Akt and ERK signaling pathways // *Oncol. Rep.* - 2016. - Vol. 35. - P. 3363-3370
3. C. Li, Y. Wang, C. Wang, X. Yi, M. Li, X. He. Anticancer activities of harmine by inducing a pro-death autophagy and apoptosis in human gastric cancer cells // *Phytomedicine.* - 2017. - Vol.28. - P. 10-18.
4. D. Chen, A. Su, Y. Fu, X. Wang, X. Lv, W. Xu, S. Xu, H. Wang, Z. Wu. Harmine blocks herpes simplex virus infection through downregulating cellular NF- κB and MAPK pathways induced by oxidative stress // *Antivir. Res.* - 2015. - Vol. 123. - P. 27-38.
5. D. Chen, X. Tian, X. Zou, S. Xu, H. Wang, N. Zheng, Z. Wu. Harmine, a small molecule derived from natural sources, inhibits enterovirus 71 replication by targeting NF- κB pathway // *Inter. Immunopharm.* - 2018. - Vol. 60. - P. 111-120.
6. X. Liu, M. Li, S. Tan, C. Wang, S. Fan, C. Huang. Harmine is an inflammatory inhibitor through the suppression of NF- κB signaling // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2017. - Vol.489. - P.332-338.
7. Адекенов С.М., Каркищенко В.Н., Нестеров М.С., Абаймов Д.А., Сариев А.К. Изучение антигипоксических свойств гармина гидрохлорида в эксперименте // *Биомедицина.* - 2021. - №17. - С.71-78
8. S.P. Li, Y.W. Wang, S.L. Qi, Y.P. Zhang, G. Deng, W.Z. Ding, C. Ma, Q.Y. Lin H.D., Guan, W. Liu, H.M. Cheng, C.H. Wang. Analogous β -Carboline Alkaloids Harmaline and Harmine Ameliorate Scopolamine-Induced Cognition Dysfunction by Attenuating Acetylcholinesterase Activity, Oxidative Stress, and Inflammation in Mice // *Front. Pharmacol.* - 2018. - Vol.9. - P.346.
9. Адекенов С.М., Салимов Р.М., Абаймов Д.А., Сариев А.К., Ковалёв Г.И. Психофармакологические свойства гидрохлорида гармина в эксперименте // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* - 2020. - Т.83. - № 3. - С.3-6.
10. W.Z. Liu, B.W. Huang, W.J. You, P. Hu, X.H. Wang, J.Y. Zhang, X.B. Xu, Z.Y. Zhang, B.X. Pan, W.H. Zhang. Harmine enhances GABAergic transmission onto basoamygdala projection neurons in mice // *Brain Res. Bull.* - 2018. - Vol. 137. - P. 294-300.

11. С.М. Адекенов, И.Г. Капица, Т.А. Воронина, А. Анаев, П. Жанымханова, Д.А. Абаимов, А.К. Сариев. Изучение противопаркинсонической активности гармина гидрохлорида на различных моделях болезни Паркинсона // Нервные болезни. – 2019. - №3.-С.38-43
12. S.M. Adekenov, P.Zh. Zhanimkhanova, Zh.S. Nurmaganbetov, A. Amanzhan, S.V. Chernov, A.Zh. Turmukhambetov, I.Yu. Bagryanskaya, Y.V. Gatilov, E.E. Shults. Synthetic modifications of carboline alkaloid harmine: Synthesis of 8-substituted derivatives // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. - Vol.55. - Iss.2. - P.135-141.
13. A. Amanzhan, P.Zh. Zhanymkhanova, B. Aidanuly, E.E. Shults, A.Zh. Turmukhambetov, S.M. Adekenov. Synthesis and structure of hydrazone derivatives of harmine // News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series chemistry and technology. – 2020.– Vol. 3. – P.88-95.
14. R.B. Seidakhmetova, A. Amanzhan, E.E. Shults, K.V. Goldaeva, S. M. Adekenov, D. Berillo. Analgesic and antidepressant activity of 8-substituted harmine derivatives // Chem. Heterocycl. Compd. – 2022. – Vol.58 (6/7). - P. 324-336.

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОЦЕССОВ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ДИСПРОЗИЯ С ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТОЙ

Амерханова Ш.К., Исабекова С.У., Шляпов Р.М., Бельгибаева Д.С.,
Биктасова А.С.

Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Астана

Редкоземельные металлы (РЗМ) являются стратегически важным сырьем, без которого ни одно наукоемкое производство невозможно [1]. Подбор реагентов и изучение реакций определения, концентрирования и извлечения РЗМ являются актуальными на сегодняшний день. Карбоновые кислоты по эффективности связывания ионов РЗМ во многих случаях превосходят другие реагенты [2]. Однако для широкого использования данных органических веществ необходимо наличие достаточно полной информации об устойчивости системы, о количественной характеристике направления и глубины протекания химического процесса, о влиянии различных параметров на состояние исследуемой системы, то есть знание величин стандартных термодинамических параметров соединений и процессов – констант равновесия, изменений энергии Гиббса, энтальпии и энтропии.

В данной работе процессы комплексообразования ионов диспрозия с щавелевой кислотой были исследованы по методу Бьеррума с применением потенциометрического титрования в диапазоне температур 298-318 К при различных значениях ионной силы от 0,1 до 1,0 моль/л (KNO_3). Согласно