

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Юсов Алексей Сергеевич**

**Синтез и биологическая активность  
енаминов ряда 1,2,3,4 – тетрагидроизохинолина и их производных**

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:  
доктор фармацевтических наук, доцент  
Михайловский Александр Георгиевич

Пермь – 2019

## Содержание

<b>Введение</b>	4
<b>Глава 1 Синтез и биологическая активность производных изохинолина</b>	10
1.1. Производные изохинолина в природе и медицине	10
1.2. Классические методы построения изохинолинового цикла	11
1.3. Реакция Риттера в синтезе изохинолинов	12
1.4. Свойства енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производных	17
1.5. Современные исследования в области биологической активности изохинолинов	21
1.6. Заключение	25
<b>Глава 2 Синтез, строение и свойства енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их функциональных производных</b>	27
2.1. Синтез (3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2 <i>H</i> )-илиден)- <i>N</i> -алкил-ацетамидов	27
2.2. Синтез (3,3-дипропил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2 <i>H</i> )-илиден)-ацетамидов	30
2.3. Синтез 1-дихлорметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов	33
2.4. <i>N</i> -замещённые цианацетилгидразиды в синтезе 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов по реакции Риттера	36
2.5. Синтез 3-метил-3,4-дигидроизохинолинов на основе эвгенола	40
2.5.1. Синтез 1-замещённых 3-метил-6-метокси-7-( <i>n</i> -пропокси)-3,4-дигидроизохинолинов	40
2.5.2. Синтез амидов 2-(3-метил-6-метокси-7-( <i>n</i> -пропокси)-3,4-дигидроизохинолин-1)-этановой кислоты	45
2.5.3. Синтез 1-замещённых 3-метил-6-метокси-7-( <i>n</i> -бутокси)-3,4-дигидроизохинолинов	48
2.6. Тиокарбамоилирование 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинов фенилизотиоцианатом и бензоилизотиоцианатом	53

2.7. Реакции аннелирования действием нингидрина и оксалилхлорида	58
2.7.1. Реакция нингидрина с енаминоамидами ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	58
2.7.2. Реакция (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-N-(2,4-диметилфенил)-ацетамидов с нингидрином	61
2.7.3. Реакция енаминопирролидида и пиперидида ряда 2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[f]изохинолина с нингидрином	64
2.7.4. Реакции аннелирования енаминоуреидов ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина действием оксалилхлорида и нингидрина	66
2.8. Свойства производных 2,3-диоксопирроло[2,1-a]изохинолина	70
2.8.1. Синтез и свойства 1-ароил-5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-a]изохинолин-2,3-дионов	71
2.8.2. Реакции этил 6,6-диалкил-8,9-диоксо-5,6,8,9-тетрагидробензо[f]пирроло[2,1-a]изохинолин-10-карбоксилатов с N-нуклеофилами	73
<b>Глава 3 Материалы и методы исследования</b>	77
3.1. Объекты исследования, аналитические методы, оборудование и реактивы	77
3.2. Методы исследования биологической активности	78
<b>Глава 4 Экспериментальная химическая часть</b>	82
<b>Глава 5 Биологическая активность</b>	89
5.1. Анальгетическая активность	89
5.2. Противовоспалительная активность	95
5.3. Антигельминтная и инсектицидная активность	97
5.4. Антиаритмическая и коагулянтная активность	102
5.5. Острая токсичность	105
<b>Выводы</b>	107
<b>Список литературы</b>	109
<b>Приложение</b>	129

## **Введение**

### **Актуальность темы.**

Ведущая роль в химии лекарственных веществ принадлежит гетероциклам. Видное место среди них занимает изохинолин. Следует, сказать, что поиск новых эффективных лекарств путем простого расширения уже известных рядов малоэффективен. Более плодотворны поиски с использованием последних достижений в области органического синтеза, так как при этом открываются новые структуры и существенно расширяется арсенал веществ для биологического скрининга. В частности, во 2-й половине прошлого века для построения изохинолинового цикла была предложена реакция Риттера. На ее основе получены изохинолины самого различного действия: противосудорожное, спазмолитическое, анальгетическое, противовоспалительное, антигельминтное, инсектицидное и другие. Особо следует отметить вещества, влияющие на сердечно-сосудистую систему (антиаритмическое действие, артериальное давление, свертываемость крови и т. д.).

Циклизация по Риттеру с целью поиска лекарственных веществ может рассматриваться в двух направлениях: первый путь – построение целевой структуры непосредственно в процессе замыкания цикла. Второй путь – получение активных реагентов (синтонов), дающих возможность варьировать структуры, создавая их химическое разнообразие. Реагентами такого рода являются енамины, химия которых успешно развивалась последние 40 лет.

До настоящего времени реакция Риттера в качестве инструмента поиска биологически активных соединений использована недостаточно. То же самое можно сказать относительно енаминов ряда изохинолина.

Особый интерес представляют сложные конденсированные системы, содержащие структуру изохинолина, которые могут быть получены на основе названных реагентов.

### **Цель работы.**

Целью данной работы является направленный синтез новых веществ – производных изохинолина, которые могут служить в качестве потенциальных

лекарственных средств и как новые реагенты в органическом синтезе. На основе синтетической базы предполагается широкий фармакологический скрининг и установление связи фармакологического действия со строением.

#### **Задачи исследования.**

1. Разработать методы синтеза по Риттеру новых производных изохинолина за счет модификации обоих составляющих этого синтеза – карбинола (или производного эвгенола) и нитрила.
2. Исследовать реакционную способность синтезированных соединений.
3. Подтвердить строение полученных соединений с помощью современных физико–химических методов анализа: ИК, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА).
4. Провести анализ данных фармакологического скрининга синтезированных соединений на различные виды биологической активности, изучить зависимость «структура – фармакологическое действие», выявить наиболее перспективные соединения для дальнейшего изучения.

#### **Научная новизна работы.**

По реакции Риттера получены неизвестные ранее ряды веществ, существующих в виде основания в форме енамина: 3,3-дипропил замещенные, 1-дихлорметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины, производные енаминогидрида ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, а также енамины ряда 3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Впервые на основе енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина синтезирован ряд енаминотиоамидов. Кроме того, впервые получены продукты реакции енаминоамидов с нингидрином, представляющие собой конденсированные индено[1,2-*b*]пирролы. Обнаружена ацилирующая способность 1-бензоил- и 1-карбэтокси-пирроло[1,2-*a*]изохинолин-2,3-дионов, а также их возможности в реакциях гетероциклизации.

На основании данных спектров ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ , масс-спектров и РСА установлена структура полученных соединений.

Всего получено 104 новых соединения, для 71 из них имеются результаты скрининга на анальгетическую, противовоспалительную, антигельминтную, инсектицидную активность, изучено влияние на свертывающую систему крови. Выявлено наиболее активное вещество, для которого целесообразны дальнейшие фармакологические исследования.

### **Степень разработанности темы исследования.**

Синтезы изохинолинов по Риттеру, осуществленные в 50-70-х годах прошлого века, не имели широкого применения вследствие низких выходов. Метод приобрел препаративное значение в 80-90-х годах прошлого века благодаря работам российских ученых (г. Пермь) под руководством профессора В. С. Шкляева. Успешные синтезы стали возможны благодаря вкладу представителя этой школы Б. Б. Александрова. Дальнейшие модификации метода привели к построению не только изохинолина, но и других циклов (Ю. В. Шкляев, В. А. Глушков).

С учетом имеющихся достижений в этой области, представляется возможным создать химическое разнообразие веществ для фармакологических исследований.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

Разработаны методы синтеза новых производных изохинолина: 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден-ацетамидов (в том числе 3,3-дипропил-производных), а также схожих с ними по изохинолиновому фрагменту 1-дихлорметил-изохинолинов и *N*-замещенных 1-ацетогидразидо-изохинолинов.

Практически важным является синтез 3-метилизохинолинов на основе эвгенола, так как при этом отпадает стадия получения исходного карбинола по Гриньяру. Эвгенол является продуктом крупнотоннажного промышленного производства.

В ходе превращений енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, также получены ряды новых соединений. Таким образом, на основе начальных теоретических изысканий создана синтетическая база для фармакологического

скрининга. Выявлены соединения проявляющие разнообразные виды активности, такие как анальгетическая, антигельминтная, инсектицидная, противовоспалительная, влияние на свертываемость крови, по уровню не уступающие препаратам сравнения.

Закономерности, выявленные при анализе связи действия со строением, полезны для дальнейших поисков. Наиболее активное соединение рекомендовано для углубленных исследований с целью внедрения в практику в качестве потенциального антигельминтного и анальгетического средства.

Материалы исследования используются в учебной и научно-исследовательской работе студентов химического факультета (кафедры фармакологии и фармации) ФГБОУ ВО ПГНИУ РФ (акт внедрения от 15.03.2019).

#### **Методология и методы исследования.**

В ходе работы применялись основные методы органического синтеза и выделения продуктов реакции. Строение синтезированных соединений подтверждено современными методами установления структуры, состава и чистоты: ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ и рентгеноструктурный анализ. Фармакологическая активность полученных веществ изучена согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Миронов А.Н.).

#### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Синтез, строение и свойства ранее неизвестных енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их функциональных производных.
2. Исследование структуры полученных соединений на основании данных ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ , масс-спектров и рентгеноструктурного анализа.
3. Результаты анализа данных фармакологического скрининга для полученных соединений. Установление взаимосвязи их строения с действием.

#### **Достоверность полученных данных.**

Результаты исследований получены на приборах: ИК-спектры на спектрометре Specord M-80, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  на Bruker AMX 300 (300 МГц) и

Bruker AMX 500 (500 МГц), спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  на Bruker AMX Bruker AMX 500 на частоте 125 МГц, для масс-спектров использовался спектрометр Finnigan MAT INCOS-50 7890A/5975C с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ был проведен на приборе CHNS-932 Leco Corporation. Рентгенодифракционное исследование соединений было выполнено на автоматическом дифрактометре XCalibur фирмы Agilent с координатным CCD детектором EOS (Agilent Technologies UK Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England). Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных.

#### **Личный вклад автора.**

Автор лично принимал участие в поиске, обобщении и анализе данных зарубежной и отечественной научной литературы по методам получения, химическим свойствам и биологической активности производных енаминов 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Автором выполнен весь химический эксперимент, осуществлена интерпретация результатов физико-химических методов анализа, данных фармакологического скрининга и оформлена диссертация.

#### **Публикации.**

Основные результаты научных исследований отражены в публикациях: 15 статей в изданиях Перечня ВАК и 8 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

#### **Апробация результатов.**

Материалы диссертационной работы доложены на Всероссийской школе–конференции с международным участием «Байкальская школа–конференция по химии 2017» (Иркутск, 2017), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017), V Всероссийской конференции с международным участием «Енамины в органическом синтезе» посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.С. Шкляева (Пермь, 2017), I Всероссийской научной конференции с международным участием «Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии» (Астрахань, 2017), Научно-практической конференции с международным участием «Создание



конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки» (Пермь, 2017), Международной научной конференции, посвящённой 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет» (Пермь, 2018), VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2018), Научно-практической конференции с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки», (Пермь, 2018).

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, списка литературы. Диссертация содержит 31 схему, 33 таблицы, 7 рисунков. Список литературы включает ссылки на 183 работы.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия». Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности, конкретно пункту 1 – исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявления связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

# Глава 1. Синтез и биологическая активность производных изохинолина

## 1.1. Производные изохинолина в природе и медицине

Изохинолин впервые был выделен в чистом виде из хинолиновой фракции каменноугольной смолы [1]. Изохинолиновые алкалоиды – вторая по численности группа алкалоидов после индольных [2–7]. Биогенетическими предшественниками изохинолинов являются аминокислоты фенилаланин и тирозин. Различают ряд основных групп алкалоидов, имеющих в своей структуре ядро изохинолина: простые алкалоиды (например, сальсолин), 1-бензилизохинолины (папаверин, дротаверин), апорфины (глауцин), индоло[2,1-*a*]изохинолины (криптаустолин), фенантренизохинолины (морфин) и др. [2, 6].

Ряд растений, содержащих алкалоиды класса изохинолина, давно используют в медицине, история их применения насчитывает сотни лет, например, мак снотворный, мачок жёлтый, барбарис, ипекакуана, солянка Рихтера и многие другие.

Из синтетических лекарственных веществ, производных изохинолина, наиболее широко известны папаверин и дротаверин, используемые в качестве спазмолитиков [8]. Имеют применение полусинтетические препараты, получаемые из морфина, такие как кодеин, дионин и др. которые включены в государственный реестр лекарственных средств или применялись до недавнего времени.

Растительные алкалоиды и их синтетические аналоги содержат в своей структуре основной атом азота. В тоже время известны лекарственные вещества, производные изохинолина, в структуре которых атом азота не является основным, например антигельминтный препарат празиквантель [9] и гликвидон, применяемый в качестве антидиабетического средства [10].

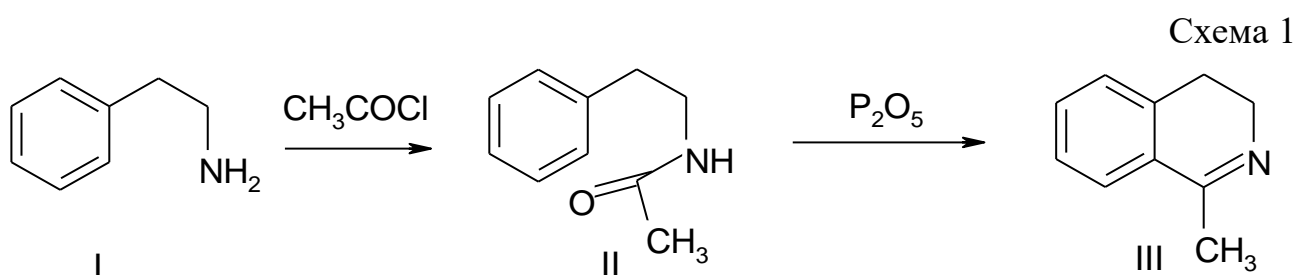
Помимо препаратов, применяемых в медицине, в литературе описано громадное количество биологически активных изохинолинов. В этой области имеются сотни публикаций, изобретений и других печатных материалов. Химии изохинолинов посвящены обзоры и монографии, например [11–15].

Для выявления потенциальных лекарственных веществ актуально создание разнообразия структур, что может быть достигнуто использованием реагентов, дающих возможности новых химических превращений. Первым шагом в этом направлении является построение гетероциклической системы.

### 1.2. Классические методы построения изохинолинового цикла

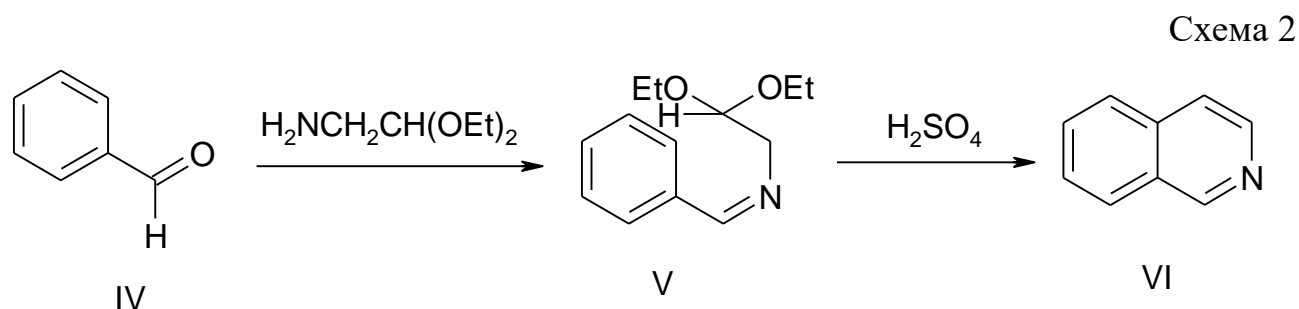
До настоящего времени классическими принято считать три метода построения изохинолинового цикла [1, 11–17]:

1. Реакция Бишлера-Напиральского. Первый шаг этого синтеза – получение N-ацил-β-арилэтиламина II из соответствующего амина I (схема 1).



Замыкание цикла происходит под действием конденсирующих агентов, таких как фосфорилхлорид, пентоксид фосфора, полифосфорная кислота и других. В результате образуются 3,4-дигидроизохинолины, например соединение III. Ароматизация гетероциклической системы осуществляется путем каталитического дегидрирования.

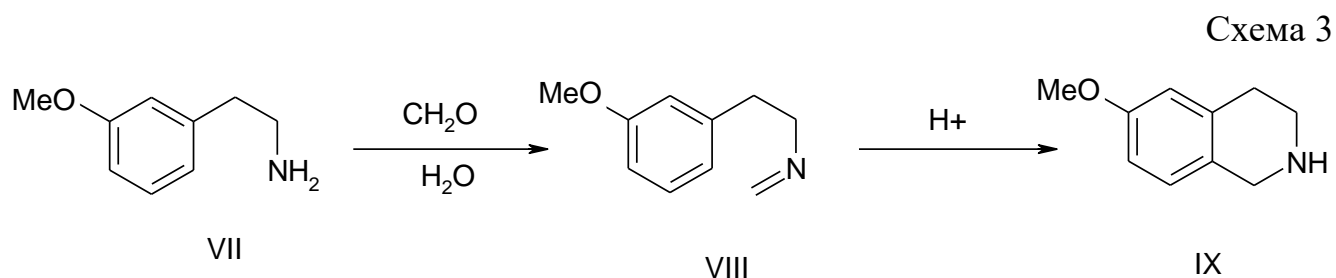
2. Синтез Померанца-Фрича (схема 2) представляет собой внутримолекулярное электрофильное замещение в бензольном кольце.



Конденсация бензальдегида IV с диэтилацеталем аминокетальдегида приводит к основанию Шиффа V, которое под действием серной кислоты циклизуется в изохинолин VI. Выходы изохинолинов существенно зависят от концентрации серной кислоты. Для ароматических кетонов образование

оснований Шиффа затруднено, поэтому метод Померанца-Фрича непригоден для синтеза изохинолинов с заместителем в положении 1.

3. Синтез Пикте-Шпенглера, состоящий в циклизации иминов, например, соединения VIII, получаемого из  $\beta$ -фенилэтиламина VII (схема 3). В результате образуются тетрагидроизохинолины (соединение IX).

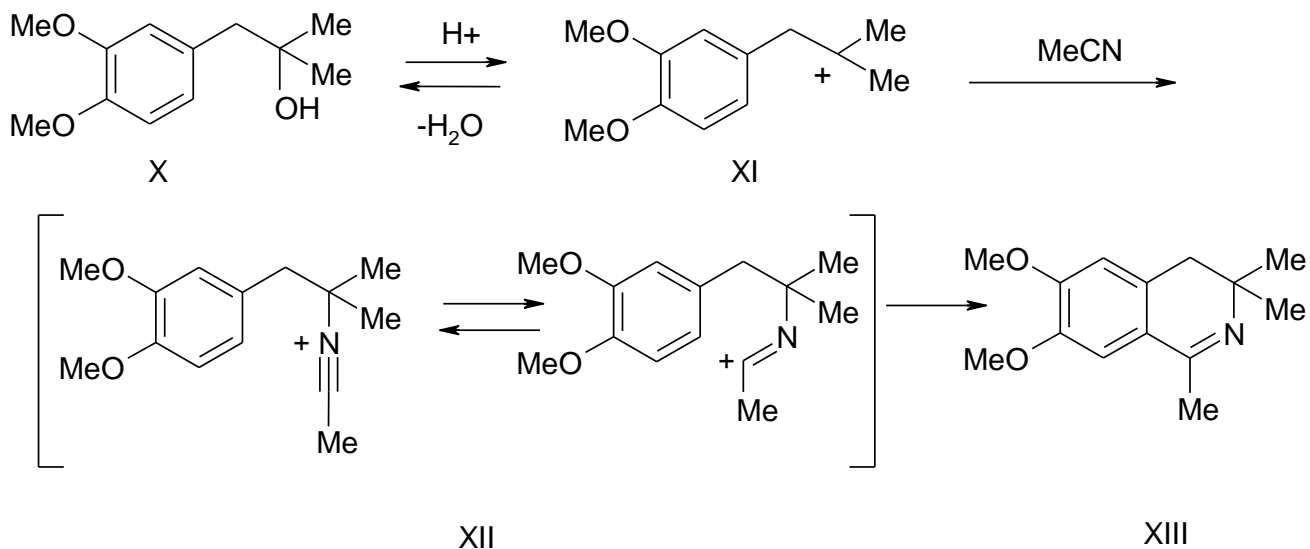


### 1.3. Реакция Риттера в синтезе изохинолинов

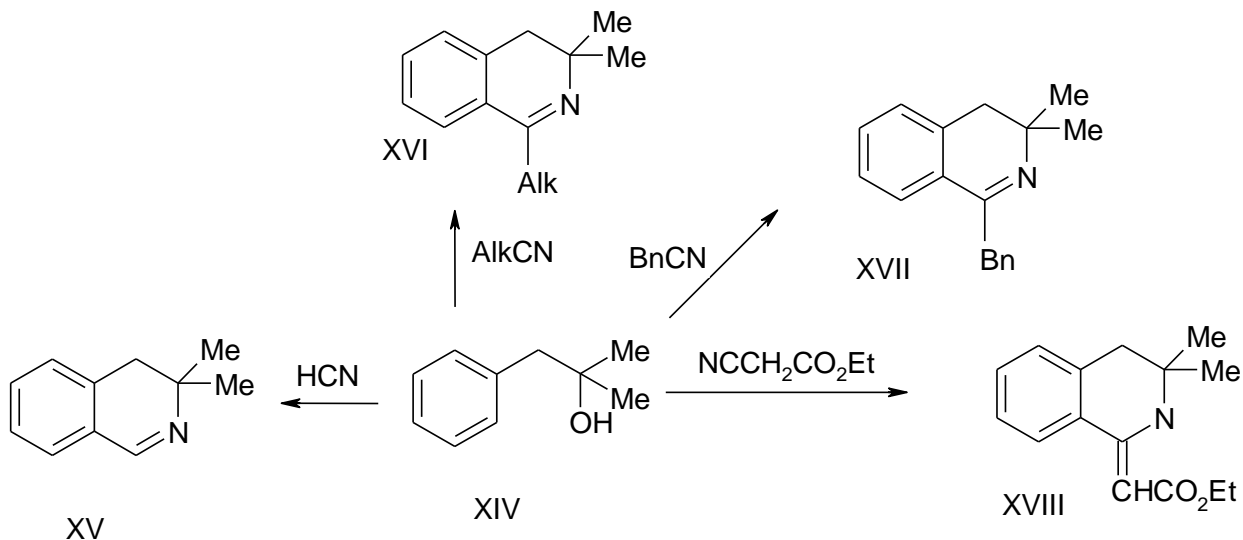
Из других методов построения изохинолинового цикла следует отметить реакцию Риттера. В своем исходном варианте реакция Риттера (Графа-Риттера) – это реакция получения N-замещенных амидов карбоновых кислот присоединением нитрилов к олефинам в присутствии концентрированной серной кислоты с последующим гидролизом [18, 19]. В ходе дальнейших исследований были открыты возможности реакции для синтеза ряда гетероциклов в частности, 3,4-дигидроизохинолинов, что было осуществлено еще самим Дж. Риттером.

Первый обобщающий обзор экспериментального материала по реакции Риттера опубликован в 1969 году [20]. Уже здесь обсуждается циклизация до 3,4-дигидроизохинолинов. Начальные классические исследования в этой области описаны в работах [20–24].

В качестве примера можно привести получение изохинолина XIII (схема 4). Карбокатион XI, образующийся из карбинола X, взаимодействует с нитрилом, например, ацетонитрилом вследствие наличия на атоме азота нитрильной группы электронной пары. Образующийся нитрильный катион XII стабилизируется за счет электрофильной циклизации с образованием изохинолина XIII.



В последних обзорах по реакции Риттера [25, 26] описаны различные варианты реагентов, влияние структурных факторов и другие аспекты реакции. Можно без преувеличения сказать, что наибольший вклад в исследование циклизации изохинолинов по Риттеру принадлежит российским ученым. Это работы пермской школы химиков органиков под руководством В. С. Шкляева, начатые в конце 70-х годов прошлого века. Надо сказать, что сам метод к этому времени был известен, но большого препаративного значения не имел вследствие небольших выходов продукта. Начатые тогда исследования успешно продолжаются до настоящего времени. Развитие данного направления стало возможно благодаря тому, что были найдены оптимальные условия циклизации. Также было показано, что активация метокси-группами не обязательна (схема 5).

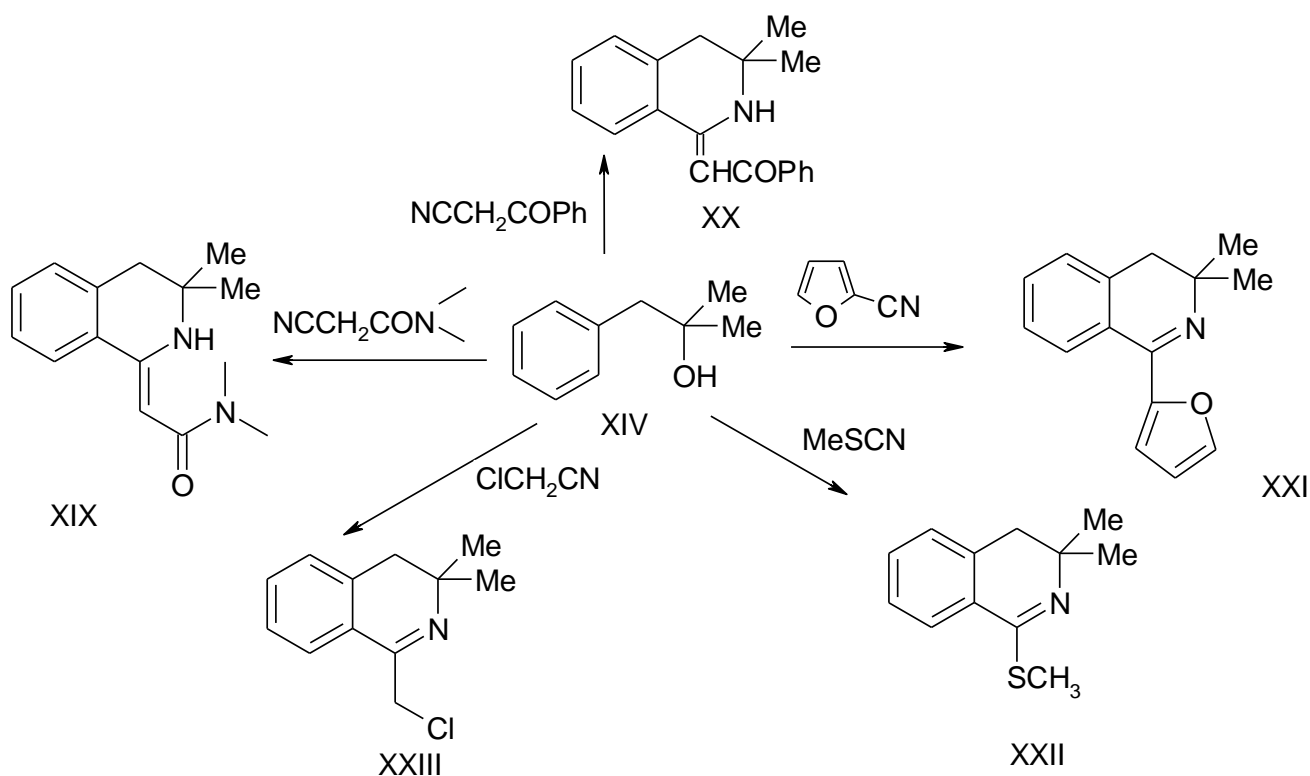


Оптимальными условиями оказались среда бензол / серная кислота или бензол / серная кислота / уксусная кислота при температуре 20–80 °С.

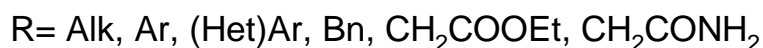
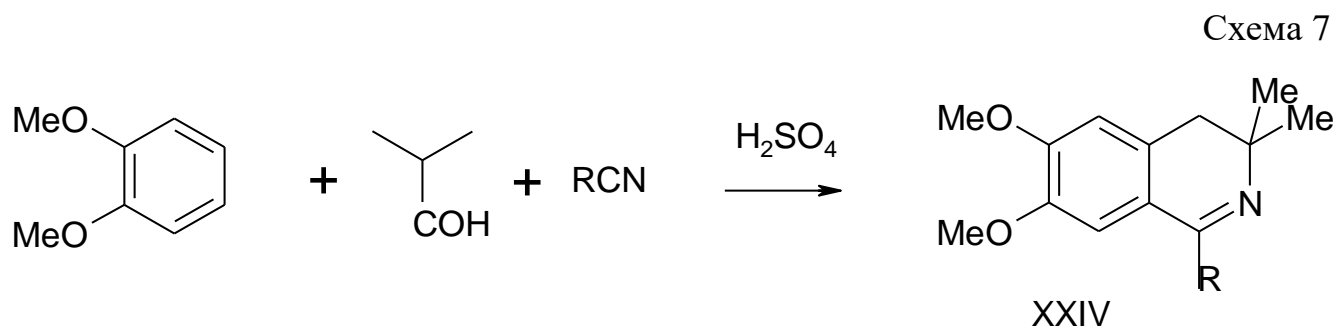
В качестве нитрильной составляющей использованы цианистоводородная кислота [27, 28], алкилцианиды [29], бензилцианиды [30–32], этилцианоацетат [33, 34], в результате реакции с карбинолом XIV получены изохинолины XV–XVIII.

Дальнейшие исследования показали возможности использования в этой реакции самых разнообразных нитрилов (схема 6): цианоацетамидов XIX [35], бензоилацетонитрилов (кетоны XX) [36], 2-цианофурана (соединение XXI) [37], метилродана (метилтиоизохинолин XXII) [38], хлорацетонитрила (1-хлорметилизохинолин XXIII) [39, 40]. Также заслуживают внимания синтезы с 3-цианокумарином [41], производными бензимидазола и бензотиазола [42], пиридина [43] и другие. Следует сказать, что карбинол XIV может быть также изменен в довольно широких границах. Легче всего протекает циклизация в случае его активации метокси-группами, вместо метильных групп могут быть этильные, возможно спиро-аннелирование, в том числе стероидным остатком [44].

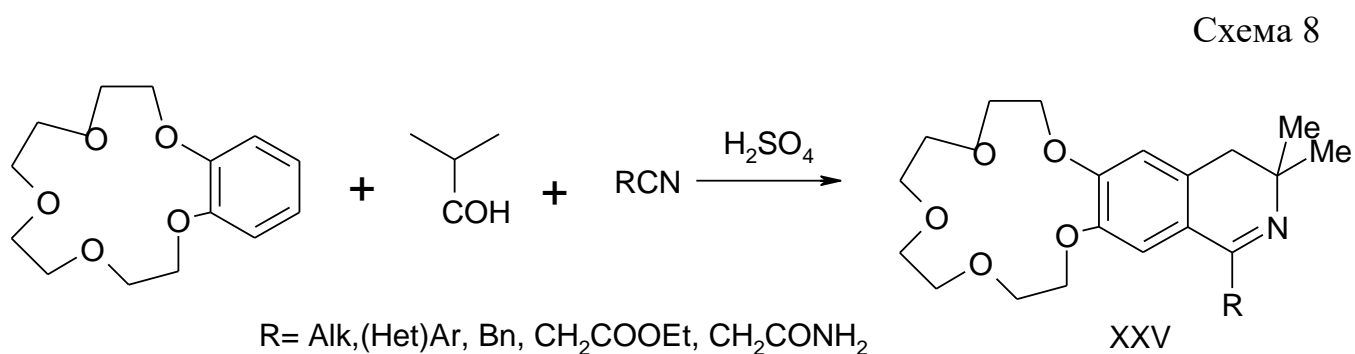
Схема 6



В ходе дальнейших исследований циклизация Риттера в синтезе изохинолина усовершенствовалась. Здесь следует отметить успехи коллектива авторов под руководством проф. Ю. В. Шкляева. В частности, было показано, что одновременное введение смеси вератрола, изомасляного альдегида, нитрила и концентрированной серной кислоты приводит к образованию производных 3,4-дигидроизохинолина XXIV (схема 7) [45].

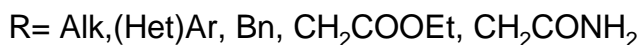
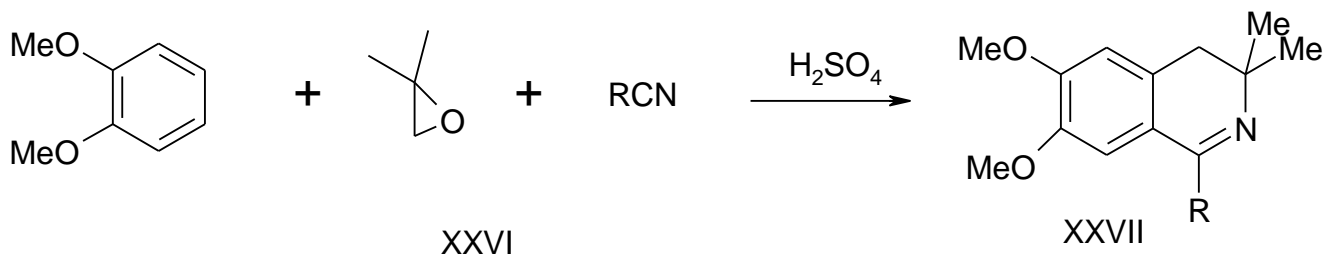


Данный синтетический путь используется для широкого круга аренов (бензодиоксан, индан, тетралин, 1,2-диэтоксibenзол, 1,4-диметоксибензол, орто- и пара-ксилолы) [46, 47]. Метод применяется для прямой гетероциклизации бензокраунэфиров с получением изохинолинов XXV (схема 8) [48].



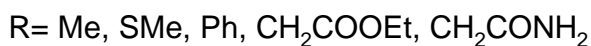
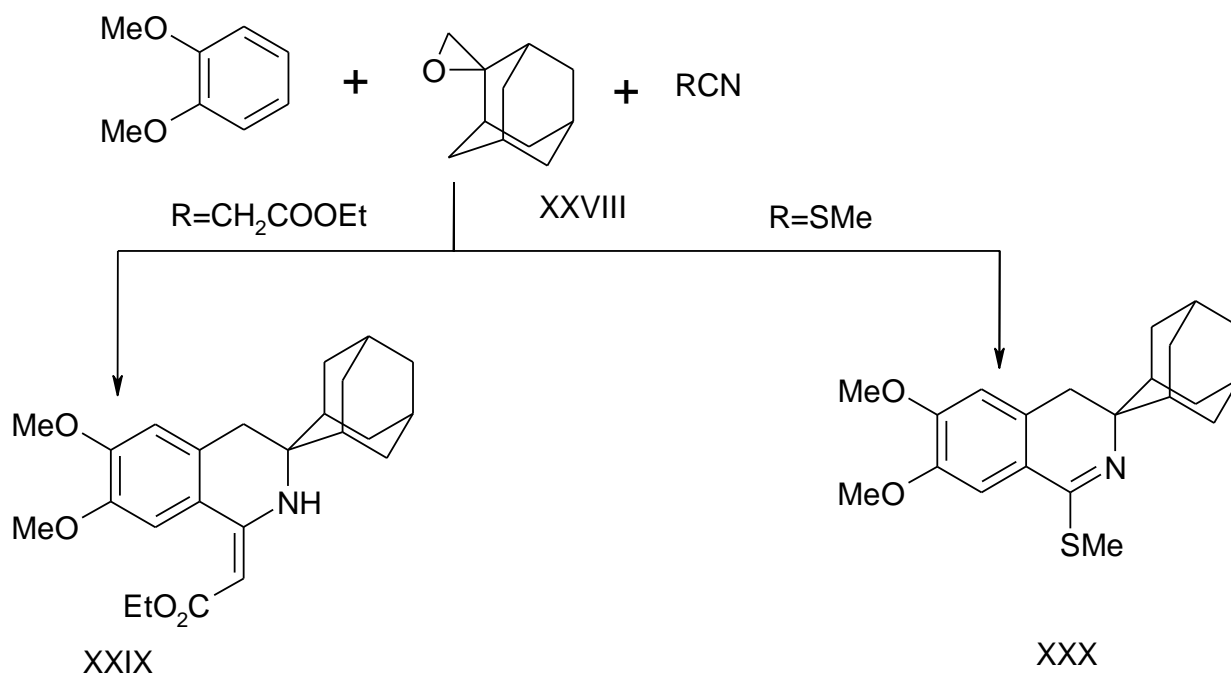
При использовании оксирана XXVI, являющегося синтетическим эквивалентом  $\alpha$ -разветвлённого альдегида (схема 9), с препаративными выходами образуются изохинолины формулы XXVII [49].

Схема 9



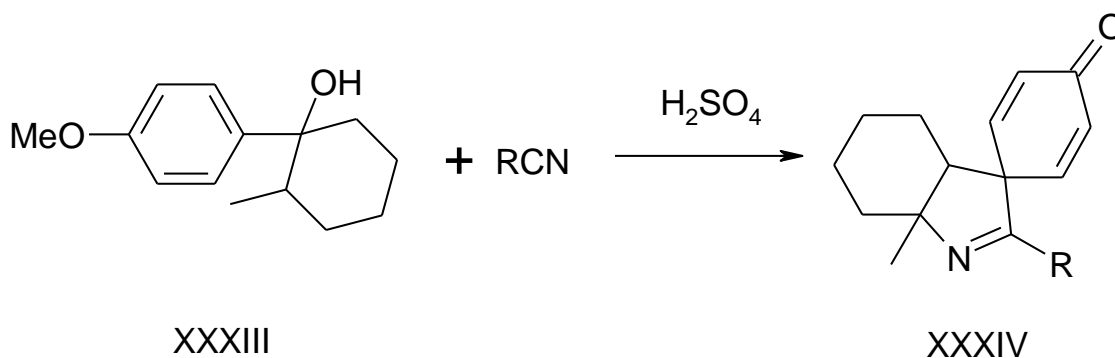
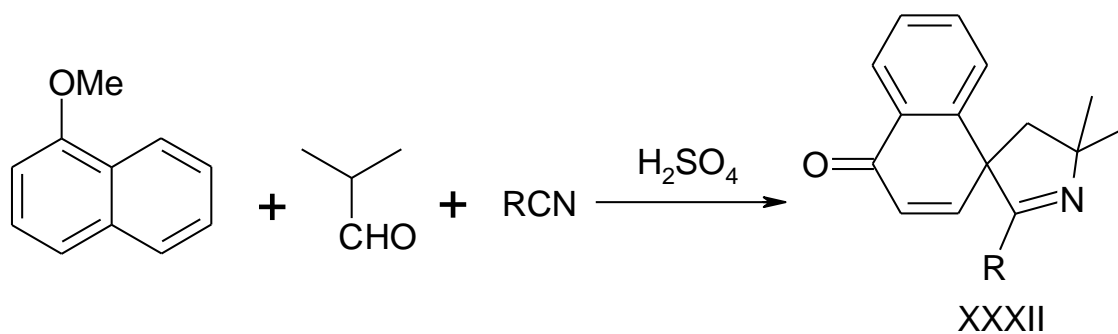
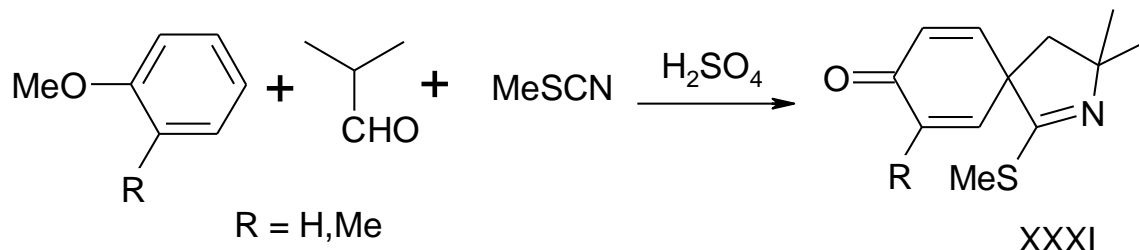
В рассмотренных литературных источниках описаны реакции получения 3-адамантилзамещённых 3,4-дигидроизохинолинов. В качестве исходных веществ взяты вератрол, 2-спиро[адамантан-2,2-оксиран] XXVIII и ряд нитрилов (схема 10). Продукты реакции XXIX и XXX получены с хорошими выходами [50].

Схема 10



Все описанные выше реакции протекают по этому пути при присутствии в орто- и пара- положениях ароматического кольца двух заместителей с похожими электронодонорными свойствами. Изменение набора заместителей или их расположение в мета-положении изменяет протекание и продукты реакции. Согласно литературным данным в этом случае образуются производные спиропирролинов XXXI, XXXII [51, 52] (схема 11). Реакция позволила получить производные полигидроиндола XXXIV [53].





Данное направление было продолжено в ряде работ, например [54–56] и других.

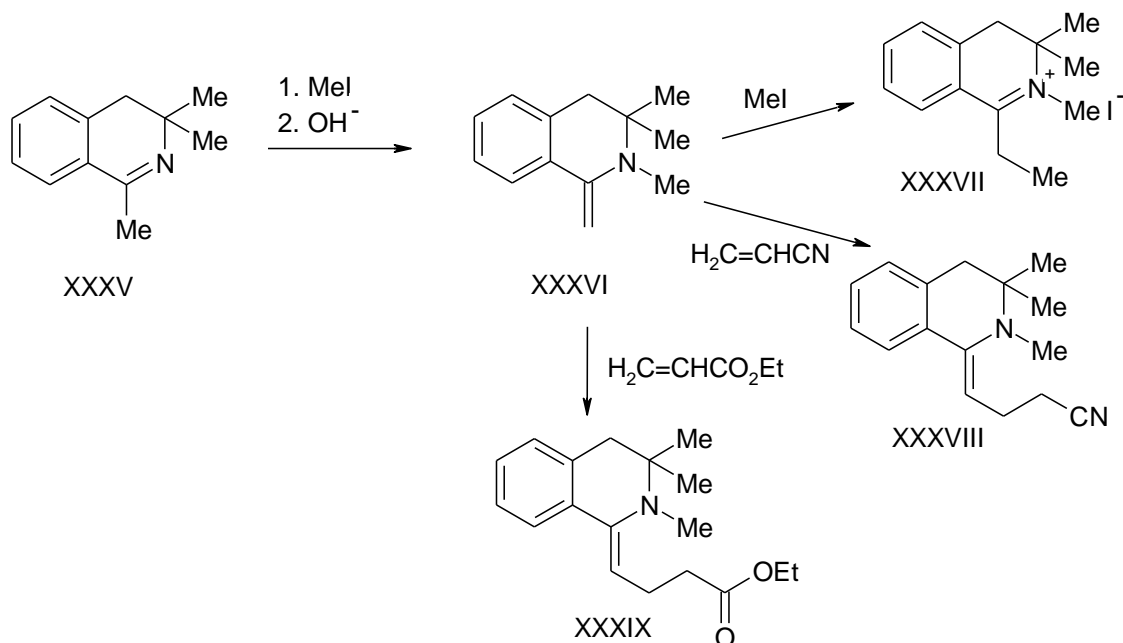
#### 1.4. Свойства енаминов, производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина

Енамины уже в течение более чем полувека изучаются как класс активных реагентов в органическом синтезе [57–67]. Особая роль здесь принадлежит енаминам ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, которые могут служить синтонами для получения биологически активных соединений. Енамины в первую очередь являются нуклеофилами, реагирующими по β-углеродному атому енаминового фрагмента. В то же время они являются амбидентными нуклеофилами, способными реагировать и по атому азота.

В случае 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов очевидно влияние алкильных радикалов в положении 3, которые создают стерическое препятствие, способствующее перемещению реакционного центра к  $\beta$ -углеродному атому. Свойства енамина могут проявлять гидрированные производные изохинолина двух типов: 1-алкил или 1-бензилизохинолины имеющие азометиновую структуру (имино-форма) и соединения, в которых структура енамина уже фиксирована (енаминокетоны, енаминоэфиры, енаминоамиды, енаминонитрилы). В первом случае форма енамина реализуется в ходе химического взаимодействия. Во втором случае структура енамина стабильна за счет электроноакцепторных групп, приводящих к «пуш–пульному» взаимодействию [67]. Во многих случаях форма енамина имеет *Z*-конфигурацию, которая стабилизирована вовлечением карбонильных групп в Н-хелатный цикл.

В качестве нуклеофилов енамины могут вступать в реакции алкилирования, ацилирования, азосочетания и другие. Алкилирование енаминов ряда 3,4-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина изучалось с 60-х годов прошлого века [57]. В случае 1,3,3-триметил- и 1-бензил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов, например соединения XXXV, йодметилирование действием йодметана приводит к продуктам N-алкилирования (схема 12), при этом образуется соединение XXXVI [30, 68].

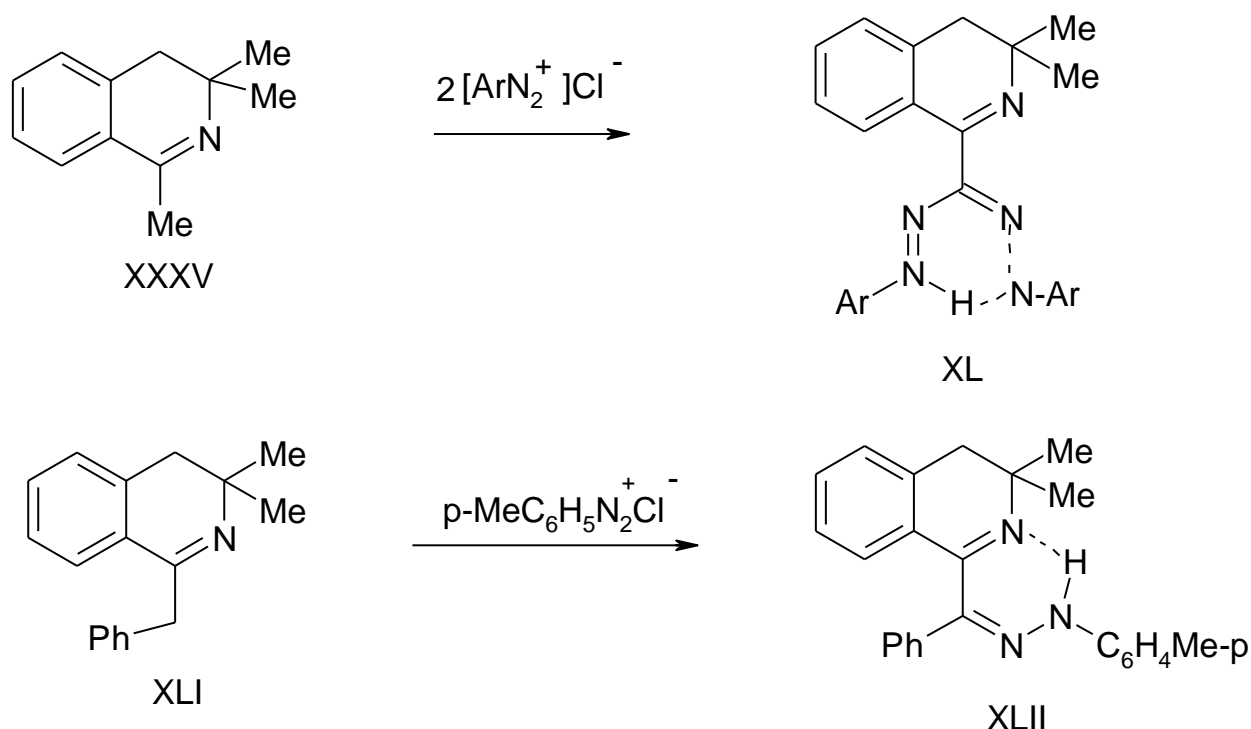
Схема 12



Алкилирование енаминоэфиров и енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина ограничивается метильным и этильным радикалами [69, 70]. Третичные енамины, такие как XXXVI, взаимодействуют с MeI и акцепторами Михаэля, например, акрилонитрилом и этилакрилатом [69]. Ацилирование енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина протекает по  $\beta$ -углеродному атому енаминового фрагмента, в качестве ацилирующих реагентов могут быть использованы арилизотиоцианаты [71, 72], арилизотиоцианаты [73], хлорангидриды [74–76] и другие. Енамины этого ряда, например, енаминоэфир, вступают в реакции нитрозирования [36, 77].

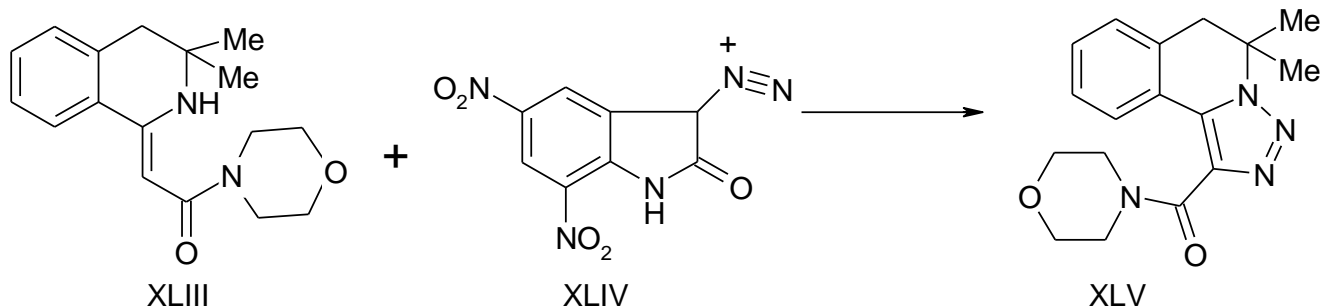
Изучена реакция азосочетания енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (схема 13). В зависимости от строения азо-составляющей и соотношения реагентов продуктами азосочетания могут быть формазаны XL [78, 79] или гидразоны XLII, существующие в виде гидразо-азо-таутомеров [80, 81].

Схема 13



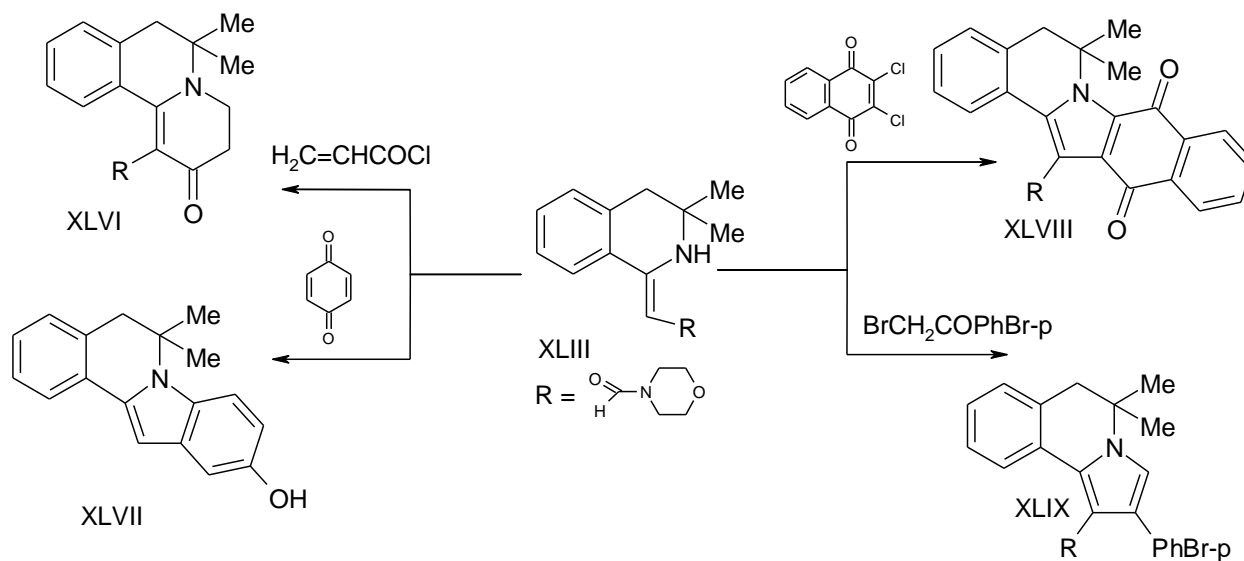
Заслуживает внимания реакция енаминокарбонильных соединений с соединениями-переносчиками диазо-группы, которая приводит к аннелированию цикла 1,2,3-триазола, например, енаминоамид XLIII под действием диазо-переносчика XLIV дает трициклическую структуру XLV (схема 14) [82, 83].

Схема 14



Рассматриваемые вторичные циклические енамины способны и к другим реакциям аннелирования цикла, что дает возможность получать разнообразные полициклические системы (схема 15). Например, реакция енамина XLIII с акрилоилхлоридом приводит к соединению XLVI [84], взаимодействие с бензохиноном и 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном приводит к соответствующим индолу XLVII [85–88] и хинону XLVIII [87].

Схема 15



Синтез с *n*-бензохиноном является примером реакции Неницеску [18, 19, 88], широко применяемой в органическом синтезе. Превращение под действием *n*-бромфенацилбромида (реакция Чичибабина) [18, 19], первоначально открытая для  $\alpha$ -пиколинов, в случае гидрированных гетероциклов дает такие же хорошие выходы (соединения XLIX [89]).

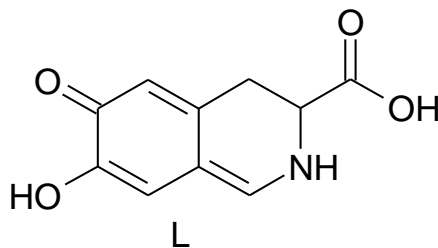
Следует отметить ряд примеров реакций енаминов ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с некоторыми специфическими реагентами. Будучи

нуклеофилами, названные енамины реагируют с электронодефицитными полигалогенидными реагентами [90–94], известны их реакции с карбенами [95].

Авторами работы [96] было показано  $\beta$ -С-ацилирование енаминового фрагмента 1-метил-3,3-пентаметилен-3,4-дигидроизохинолина 5-фенил-2,3-дигидро-2,3-фурандионом. Это направление имело свое развитие в дальнейших исследованиях [97–104].

### 1.5. Современные исследования в области биологической активности ИЗОХИНОЛИНОВ

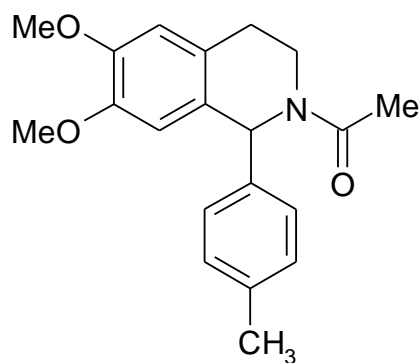
Производные изохинолина обладают разнообразной биологической активностью, которая подтверждена многими публикациями. Значительная часть публикаций посвящена разработке новых противомикробных средств [105–109], что оправдано ввиду постоянного появления резистентных штаммов микроорганизмов. Примером может служить разработка средств для борьбы с внутрибольничными возбудителями, в частности с золотистым стафилококком. Новый природный алкалоид, выделенный из культуры стрептомицетов L, обладает низкой токсичностью для человека и перспективной противомикробной активностью. Также авторы сообщают об его ингибирующем воздействии на  $\beta$ -лактамазы, важную составляющую ряда резистентных штаммов. Данное соединение планируется применять в качестве первоначального соединения в поисках потенциально новой группы препаратов [108].



Возникновение устойчивости микроорганизмов важно и для противогрибковых препаратов. Например, многие штаммы рода *Candida* нечувствительны к существующим в настоящее время антимикотикам в терапевтических дозах [110]. Новые соединения с противогрибковыми свойствами описаны в работах [86, 111, 112].

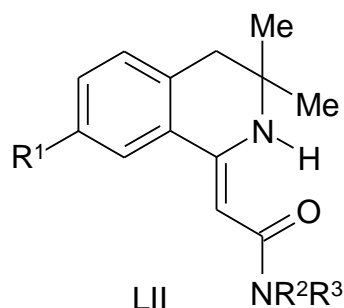
Ряд авторов сообщают о вновь полученных потенциальных лекарственных препаратах для лечения паразитарных (лейшманиоз) [113] и инфекционных болезней (малярия) [114–118].

В то же время многие структурные производные изохинолина позволяют корректировать нарушения работы нервной системы [116]. Известны соединения: антагонисты дофаминовых рецепторов [119], потенциальные препараты для лечения болезни Альцгеймера [120], обладающие седативной [121] и противоэпилептической активностью [122], антидепрессанты [123], антиконвульсанты [124, 125]. Авторы, синтезировавшие ряд веществ общей формулы LI, обращают внимание на то, что наличие метильной группы в 4 положении фенильного кольца обеспечивает наиболее высокую противосудорожную активность [124].



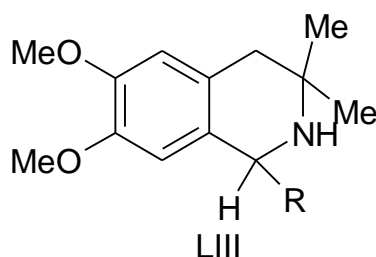
LI

Среди производных изохинолина, замещенных в первом положении, есть соединения, обладающие кардиопротекторной [126], антиаритмической [127], гипертензивной и гипотензивной [128] активностью. Например, соединения общей формулы LII, при наличии в составе в качестве заместителей морфолина и пиперидина оказывали гипертензивное действие. Проявлению гипотензивного эффекта в ряду исследованных веществ способствовало наличие бензильного остатка или диметоксифенильных групп в амидном фрагменте. Выявленные закономерности сближают данные вещества с папаверином, молекула которого также содержит бензильный остаток и диметоксифенильные структуры [128].

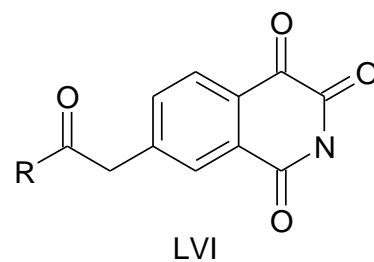
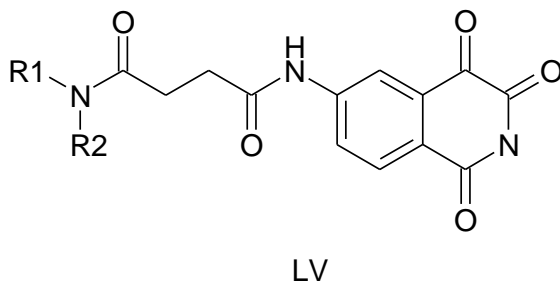
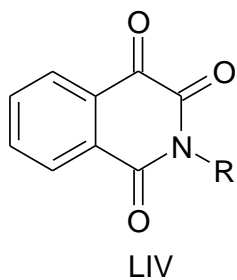


Известны соединения ряда изохинолина, обладающие антикоагулянтным действием, например, соединения общей формулы LIII [129], в качестве заместителей выступают: Ar=Ph, 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>.

Соединения с фенильным, 4-бромфенильным и 4-нитрофенильным радикалом по эффективности значительно превосходили препарат сравнения – гепарин.

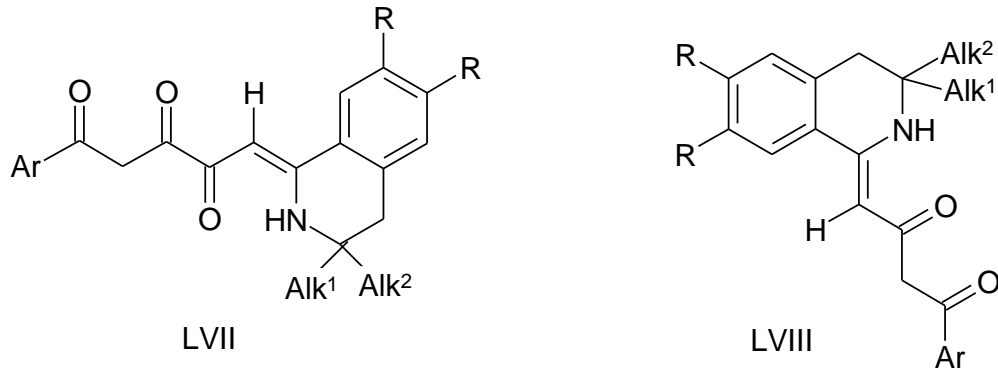


Инфаркт миокарда в настоящее время является патологией с высокой частотой встречаемости, поэтому ряд ученых посвятили свои исследования поиску веществ, которые тормозят это заболевание по различным механизмам. Известны ингибиторы апоптоза клеток, которые могут использоваться при данном заболевании. Введение 6-N-ацильной группы значительно увеличивает активность соединения. Среди описанных в работе соединений можно выделить следующие основные структуры: LIV, LV, LVI [130].



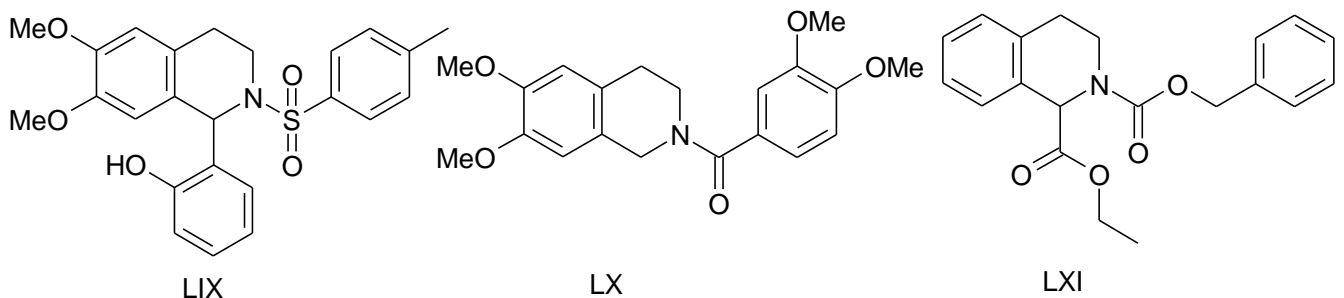
Следует отметить, что в рассмотренных литературных источниках встречаются новые вещества с такими видами активности как: противовирусная

[116, 131, 132], анальгетическая [99, 100, 133], противовоспалительная [99, 100, 121, 133]. Приведенные в данных работах, соединения показали хороший уровень анальгетической и противовоспалительной активности, а соединения общей формулы LVII и LVIII с радикалами:  $R=H$ ,  $Alk^1=Alk^2=Me$ ,  $Ar=Ph$  и  $R=H$ ,  $Alk^1=Me$ ,  $Alk^2=Bu$ ,  $Ar=C_6H_4OMe$ -*p* соответственно, превзошли по активности метамизол натрия [99, 100].



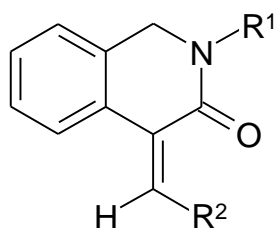
Не прекращается целенаправленный синтез высокоактивных соединений для лечения других патологий. 1,2,3,4-Тetraгидроизохинолин является одним из наиболее распространенных гетероциклических каркасов, обнаруженных в различных перспективных и важных противоопухолевых антибиотиках. В большом числе работ сообщается о новых производных изохинолина, обладающих, цитотоксическим и противоопухолевым действием [134–147].

Производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, LIX, LX и LXI показали высокую цитотоксичность [135].



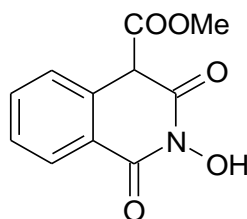
В качестве примера соединений с высокой антипролиферативной активностью можно привести вещества структуры LXII, в качестве заместителей использовались  $R^1=Me$ ,  $Bn$ ;  $R^2=Ph$ ,  $Me$ , *n*-толил [139].





LXII

Значительное внимание уделяется разработке препаратов против вируса иммунодефицита человека. Перспективным ингибитором развития вируса ВИЧ-1 в испытании на линии клеток авторы исследования [148] считают этил-1-бензил-7-метоксиизохинолин-4-карбоксилат. В работе [149] сообщается о возможности применения производных 2-гидрокси-4-метоксикарбонилизохинолин-1,3(2*H*,4*H*)-дионов LXIII в комплексе с ионами магния или марганца как ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1.



LXIII

### 1.6. Заключение

На основании данных литературного обзора можно сделать ряд выводов и обозначить наиболее важные направления исследований:

1) При сравнении имеющихся методов синтеза изохинолина большую перспективу можно видеть у реакции Риттера, так как:

а) За последние 15 лет в этой области открыты методы, такие как, трехкомпонентный синтез, модификация исходного карбинола с целью получения устойчивого катиона;

б) В тоже время имеется возможность варьирования структуры нитрильной составляющей, что еще до конца не исследовано.

2) Названные методики потенциально позволяют создать большое разнообразие структур для биологического скрининга. С этой целью они еще недостаточно использовались.

3) Обобщая данные по биологической активности и учитывая возможности реакции Риттера, можно сказать, что здесь все еще актуален поиск в области новых сердечно-сосудистых средств, наиболее перспективны в этом плане N-замещенные ацетамиды и 1-бензилизохинолины.

4) Учитывая разнообразие видов активности, часто разностороннее действие на организм, можно рекомендовать испытания веществ класса изохинолина на другие виды активности, например, антигельминтную, инсектицидную и другие. Особое внимание следует обратить на активность в отношении ряда вирусов, в том числе вируса иммунодефицита человека.

Следовательно, в качестве задач исследования можно выбрать следующие:

1) Синтез реакцией Риттера новых веществ на основе ранее разработанных нами методик. При выборе исходных реагентов следует учитывать имеющиеся данные о связи «структура – активность».

2) Полученные продукты циклизации использовать для модификации молекулы. Следует исходить из того, что активными реагентами являются в первую очередь енамины.

3) В области фармакологических исследований:

а) Учитывать, что изохинолины дают гидрохлориды, часто водорастворимые, что намного расширяет возможности применения в медицине;

б) Важная задача – получение конденсированных полициклических систем, родственных алкалоидам;

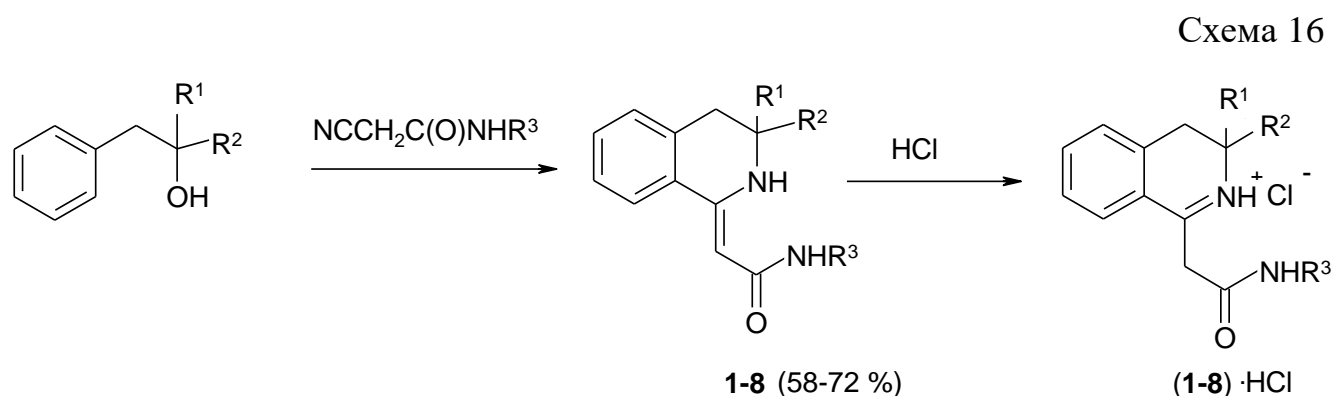
в) Осуществление биологических испытаний на виды активности, малоизвестные для изохинолинов.

## Глава 2 Синтез, строение и свойства енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их функциональных производных

### 2.1. Синтез (3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-*N*-алкилацетамидов

Ранее были получены разнообразные (3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-*N*-алкилацетамиды, изучена их биологическая активность. Среди веществ этого ряда остались мало изученными соединения, имеющие при амидном атоме азота углеводородные радикалы C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Существенным преимуществом структур такого рода является водорастворимость, что расширяет возможности их применения в качестве потенциальных лекарственных веществ.

Реакцией диалкилбензилкарбинолов с *N*-алкил-цианацетамидами синтезированы целевые **1–8** (3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-*N*-алкил-ацетамиды (схема 16).



R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>: Me+Me, *n*-Pr(**1**); Me+Me, *n*-Bu(**2**); Me+Me, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>(**3**); Me+Et, *n*-Bu(**4**); (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, H(**5**); (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, *n*-Pr(**6**); (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, *n*-Bu(**7**); (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, H(**8**).

Для повышения стабильности и растворимости синтезированных соединений в воде, полученные основания были переведены в соответствующие гидрохлориды. Гидрохлориды (**1–8**)·HCl представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в воде [150]. Выходы, температуры плавления полученных веществ представлены в табл. 1.

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений (**1–8**)·HCl

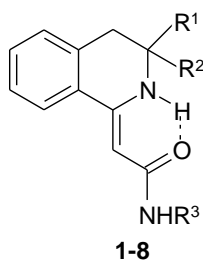
Соединение	R <sup>1</sup> +R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Брутто формула *	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
<b>1</b> ·HCl	CH <sub>3</sub> +CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	178–180	67
<b>2</b> ·HCl	CH <sub>3</sub> +CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	143–145	63
<b>3</b> ·HCl	CH <sub>3</sub> +CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	181–182	68
<b>4</b> ·HCl	CH <sub>3</sub> +C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	186–188	70
<b>5</b> ·HCl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	192–194	61
<b>6</b> ·HCl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	196–198	58
<b>7</b> ·HCl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	195–196	72
<b>8</b> ·HCl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O·HCl	219–220	62

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Структура полученных соединений доказана данными ЯМР <sup>1</sup>H и ИК спектров. В спектрах гидрохлоридов соединений **1–8** наблюдается уширенный синглет метиленовой группы в положении 1 изохинолинового цикла (4.32–4.53 м.д.) и синглет протона группы NH<sup>+</sup> (13.53–13.72 м.д.), что соответствует β-протонированной форме енамина. В спектрах наблюдаются также сигналы протонов амидной группы в области 5.28–5.81 м.д. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H содержат также сигналы углеводородных радикалов при амидном атоме азота и алкильных групп в положении 3 изохинолинового цикла.

В спектрах оснований амидов **1–8**, полученных из гидрохлоридов действием аммиака раствора концентрированного (25 %), наблюдаются синглеты винильного протона в области 5.07–5.18 м.д. и протонов групп NH цикла (9.87–10.78 м.д.) (табл. 2).

В ИК спектрах оснований **1–8**, снятых в 0,01 м растворе хлороформа, присутствуют уширенные полосы хелатированных групп C=O (1600–1620 см<sup>-1</sup>) и NH цикла (3050–3100 см<sup>-1</sup>).



Полученные данные свидетельствуют об Н-хелатировании, которое предполагает существование оснований енаминов **1–8** в *Z*-конфигурации. ИК спектры содержат также полосы поглощения NH амидных групп в области 3330–3250 см<sup>-1</sup>.

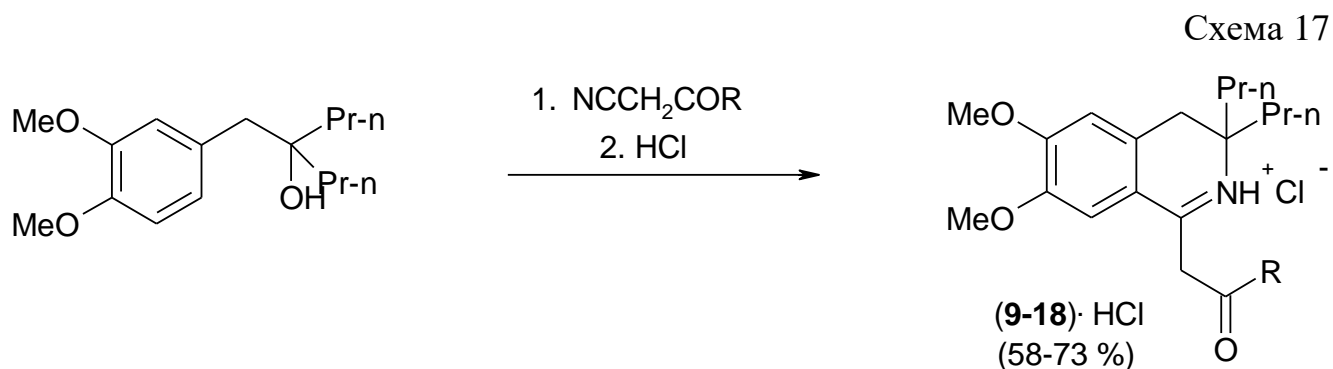
Таблица 2

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H гидрохлоридов синтезированных соединений **1–8**, δ, м.д.

Соединение	3-R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	1-CH <sub>2</sub> , с	4-CH <sub>2</sub> , с	Ароматические протоны, 4H, м	R <sup>3</sup>	NH амидной группы, с	NH <sup>+</sup> цикла с
<b>1</b> ·HCl	1,23 с (6H, 2CH <sub>3</sub> )	4,47	2,78	7,12–7,52	3,27 м (2H, CH <sub>2</sub> N) 1,02–1,28 м (5H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )	5,62 (1H)	13,53
<b>2</b> ·HCl	1,24 с (6H, 2CH <sub>3</sub> )	4,32	2,76	7,14–7,57	3,32 м (2H, CH <sub>2</sub> N) 1,06–1,33 м (7H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )	5,78 (1H)	13,72
<b>3</b> ·HCl	1,21 с (6H, 2CH <sub>3</sub> )	4,34	2,81	7,12–7,62	3,35 м (2H, CH <sub>2</sub> N) 1,05–1,33 м (11H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> )	5,81 (1H)	13,62
<b>4</b> ·HCl	0,98 т (3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) 1,32 к (2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) 1,22 с (3H, CH <sub>3</sub> )	4,38	2,82	7,15–7,64	3,28 м (2H, CH <sub>2</sub> N) 1,07–1,34 м (7H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )	5,57 (1H)	13,68
<b>5</b> ·HCl	1,23 уш. с (8H, 4CH <sub>2</sub> )	4,41	2,83	7,13–7,76	–	5,28 (2H)	13,73
<b>6</b> ·HCl	1,28 уш. с (8H, 4CH <sub>2</sub> )	4,47	2,78	7,12–7,52	3,36 м (2H, CH <sub>2</sub> N) 1,04–1,30 м (5H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )	5,63 (1H)	13,76
<b>7</b> ·HCl	1,32 уш. с (8H, 4CH <sub>2</sub> )	4,53	2,84	7,16–7,72	3,37 м (2H, CH <sub>2</sub> N) 1,05–1,33 м (7H, CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )	5,73 (1H)	13,59
<b>8</b> ·HCl	1,28 уш. с (10H, 4CH <sub>2</sub> )	4,46	2,82	7,10–7,58	–	5,28 (2H)	13,64

## 2.2. Синтез (3,3-дипропил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-ацетамидов

Циклоконденсацией 4-(3,4-диметоксибензил)гептан-4-ола с *N*-замещёнными цианоацетамидами синтезированы целевые производные изохинолина **9–18**, (3,3-дипропил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-ацетамиды (схема 17). Гидрохлориды полученных енаминоамидов существуют в имино-форме [151].



Гидрохлориды (9–18)·HCl представляют собой светло-жёлтые кристаллические вещества, трудно растворимые в воде (табл. 3).

Таблица 3

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений (9–18)·HCl

Соединение	R	Брутто-формула *	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
9·HCl	$\text{NH}_2$	$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$	149–150	67
10·HCl	NHMe	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$	195–197	63
11·HCl	NHEt	$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$	181–183	61
12·HCl	1-пирролидино	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$	195–196	72
13·HCl	1-пиперидино	$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$	175–177	62
14·HCl	1-гексаметиленимино	$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$	180–182	58
15·HCl	1-морфолино	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\cdot\text{HCl}$	145–147	70
16·HCl	циклогексиламино	$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$	209–211	73
17·HCl	$\text{NHC}_6\text{H}_3(\text{Me})_{2-2,4}$	$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}$	176–178	66
18·HCl	$\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{MeO})_{2-3,4}$	$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\cdot\text{HCl}$	95–97	68

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Структура полученных амидов доказана данными спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . Спектры оснований **9–18** отличаются от спектров соответствующих гидрохлоридов. Спектры оснований содержат синглет винильного протона в области 5.1–5.2 м.д. и протона группы NH цикла (8.10–8.25 м.д.), что отвечает Н-хелатной форме енаминоамида. Спектры гидрохлоридов (табл. 4) содержат синглет протона группы  $\text{NH}^+$  изохинолинового цикла в области 13.53–13.98 м.д., что соответствует имино-форме, т.е.  $\beta$ -протонированной форме енамина. Все спектры содержат также сигналы протонов *n*-пропильных групп, имеющих общую картину: триплет группы  $\text{CH}_3$  (0.86–0.96 м.д.) и мультиплеты групп  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  (1.32–1.60 м.д.) и  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  (1.66–1.97 м.д.). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  содержат также сигналы протонов радикалов R амидных групп.

Таблица 4

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений **9–18**,  $\delta$ , м.д. (J, Гц)

Соединение	$2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ т (6H), м (4H), м (4H)	4- $\text{CH}_2$ , с	1- $\text{CH}_2$ , с	MeO, с	Ar	$\text{NH}^+$	Протоны R
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>9</b> HCl	0,96; 1,35–1,53; 1,69– 1,93	2,97	4,37	4,01	6,72 (с, 1H, 5-H); 7,95 (с, 1H, 8-H)	13,97	9,02 (ушир с, 2H, NH <sub>2</sub> )
<b>10</b> HCl	0,96; 1,34–1,52; 1,68– 1,94	2,83	4,38	3,98	6,69 (с, 1H, 5-H); 7,89 (с, 1H, 8-H)	13,98	8,88 (с, NH); 2,67 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>11</b> ·HCl	0,87; 1,32–1,53; 1,67– 1,95	2,82	4,37	3,98	6,71 (с, 1H, 5-H); 7,91 (с, 1H, 8-H)	13,41	8,89 (с, NH); 1,16(т, 3H, NH CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , J=7,1); 3.34(к, 2H, NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> J=7,1)

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений **9–18**,  $\delta$ , м.д. (J, Гц)

Соединение	$2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ т (6H), м (4H), м (4H)	4- $\text{CH}_2$ , с	1- $\text{CH}_2$ , с	MeO, с	Ar	$\text{NH}^+$	Протоны R
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>12</b> ·HCl	0,98; 1,33–1,54; 1,66– 1,97	2,84	4,36	4,02	6,70 (с,1H, 5-H); 7,88 (с, 1H, 8-H)	13,54	1,25–1,46 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{-C}$ ); 3,33–3,84 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{-N}$ )
<b>13</b> ·HCl	0,87; 1,34–1,55; 1,67–1,96	2,91	4,38	3,97	6,72 (с,1H, 5-H); 7,90 (с, 1H, 8-H)	13,53	1,24–1,45 (м, 6H, $3\text{CH}_2\text{-C}$ ); 3,34–3,85 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{-N}$ )
<b>14</b> ·HCl	0,86; 1,35–1,54; 1,70– 1,95	2,87	4,37	4,01	6,72 (с,1H, 5-H); 7,83 (с,1H, 8-H)	13,77	1,24–1,47 (м, 8H, $4\text{CH}_2\text{-C}$ ); 3,34–3,86 (м, 4H, $2\text{CH}_2\text{-N}$ )
<b>15</b> ·HCl	0,87; 1,36–1,56; 1,69–1,93	2,88	4,36	3,98	6,69 (с,1H, 5-H); 7,81 (с,1H, 8-H)	13,58	3,35–3,82 (м, 8H, $4\text{CH}_2$ )
<b>16</b> ·HCl	0, 86; 1,37–1,58; 1,71–1,95	2,78	4,37	4,01	6,68 (с,1H, 5-H); 7,90 (с,1H, 8-H)	13,70	8,83 (с, 1H, NH); 2,91 (к, 1H, $\text{NHCH}$ ); 2,04 (ушир. с, 10H, $5\text{CH}_2$ )
<b>17</b> ·HCl	0, 88; 1,38–1,59; 1,68–1,96	2,83	4,36	4,02	6,68–7,56 (м, 5H)	13,67	2,38 (с, 6H, $2\text{CH}_3\text{-Ar}$ ); 8,61 (с, 1H, NH)
<b>18</b> ·HCl	0, 93; 1,39–1,60; 1,70–1,92	2,99	4,34	3,83; 3,85; 3,86; 3,88	6,74–7,57 (м, 5H)	13,89	8,94 (1H, уш. с, NH); 2,90 (м, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,38 (м, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ )

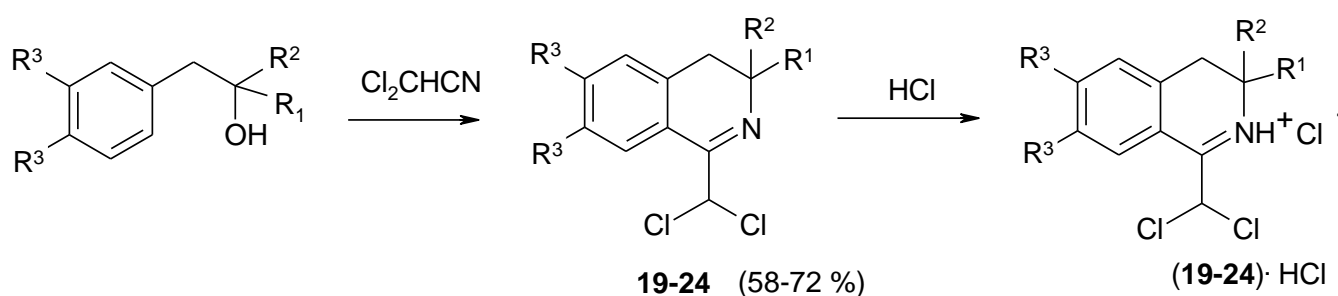


В ИК спектрах оснований **9–18**, снятых в 0,01 м растворе хлороформа, присутствуют уширенные полосы хелатированных групп C=O ( $1600–1620\text{ см}^{-1}$ ) и NH цикла ( $3050–3100\text{ см}^{-1}$ ), что предполагает Z-конфигурацию. ИК спектры оснований третичных амидов **12–15** содержат полосы поглощения карбонила третичной амидной группы ( $1660–1670\text{ см}^{-1}$ ). В спектрах оснований амидов **10–11**, **16–18** имеется полоса поглощения карбонила вторичной амидной группы ( $1680–1690\text{ см}^{-1}$ ) и амидной группы NH ( $3300–3350\text{ см}^{-1}$ ). Спектр основания **9** содержит полосу поглощения группы NH<sub>2</sub> в области  $3380–3410\text{ см}^{-1}$ .

### 2.3. Синтез 1-дихлорметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов

Ранее были получены и исследованы 1-хлорметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины, влияющие на артериальное давление и свертываемость крови [39, 40]. Потенциально возможно получение аналогичных соединений, содержащих два и более атомов хлора. С целью дальнейшего изучения связи действия веществ со строением был осуществлен синтез 1-дихлорметилизохинолинов. Синтез соединений **19–24** осуществлен циклоконденсацией диалкилбензилкарбинолов с дихлорацетонитрилом (схема 18). Гидрохлориды (**19–24**)·HCl получены пропусканием сухого HCl через раствор соответствующего основания в этилацетате [152].

Схема 18



Синтезированные гидрохлориды соединений **19–24** представляют собой светло-желтые кристаллические вещества, трудно растворимые в воде. Характеристики веществ представлены в табл. 5.

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений (**19–24**)·HCl

Соединение	R <sup>1</sup> + R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Брутто формула *	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
<b>19</b> ·HCl	Me + Me	H	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> N·HCl	171–172	63
<b>20</b> ·HCl	Me + Et	H	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N·HCl	163–164	61
<b>21</b> ·HCl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N·HCl	157–159	58
<b>22</b> ·HCl	Me + Me	MeO	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	189–190	67
<b>23</b> ·HCl	Et + Et	MeO	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	169–171	72
<b>24</b> ·HCl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	MeO	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	175–177	70

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Основания полученных соединений, образующиеся при обработке гидрохлоридов (**19–24**)·HCl аммиака раствором 10 %, также являются кристаллическими продуктами.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H гидрохлоридов (**19–24**)·HCl представлены в табл. 6. Наличие синглета протона в области 6,82–7,04 м.д. в спектре гидрохлорида подтверждает приведённую структуру азометина.

Таблица 6

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H гидрохлоридов соединений **19–24**, δ, м.д. (J, Гц)

Соединение	R <sup>1</sup> +R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	4-CH <sub>2</sub> , с	1-CH, с	Ароматические протоны	NH <sup>+</sup> цикла, уш. с
1	2	3	4	5	6	7
<b>19</b> ·HCl	1,51 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> )	–	2,95	6,82	7,40–8,25 (м, 4H)	8,40
<b>20</b> ·HCl	1,03 (т, 3H, <u>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub></u> , J=7,2); 1,37 (к, 2H, CH <sub>3</sub> <u>CH<sub>2</sub></u> , J=7,2); 1,51 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> )	–	3,05	6,97	7,27–8,32 (м, 4H)	8,43

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлоридов соединений **19–24**,  $\delta$ , м.д. (J, Гц)

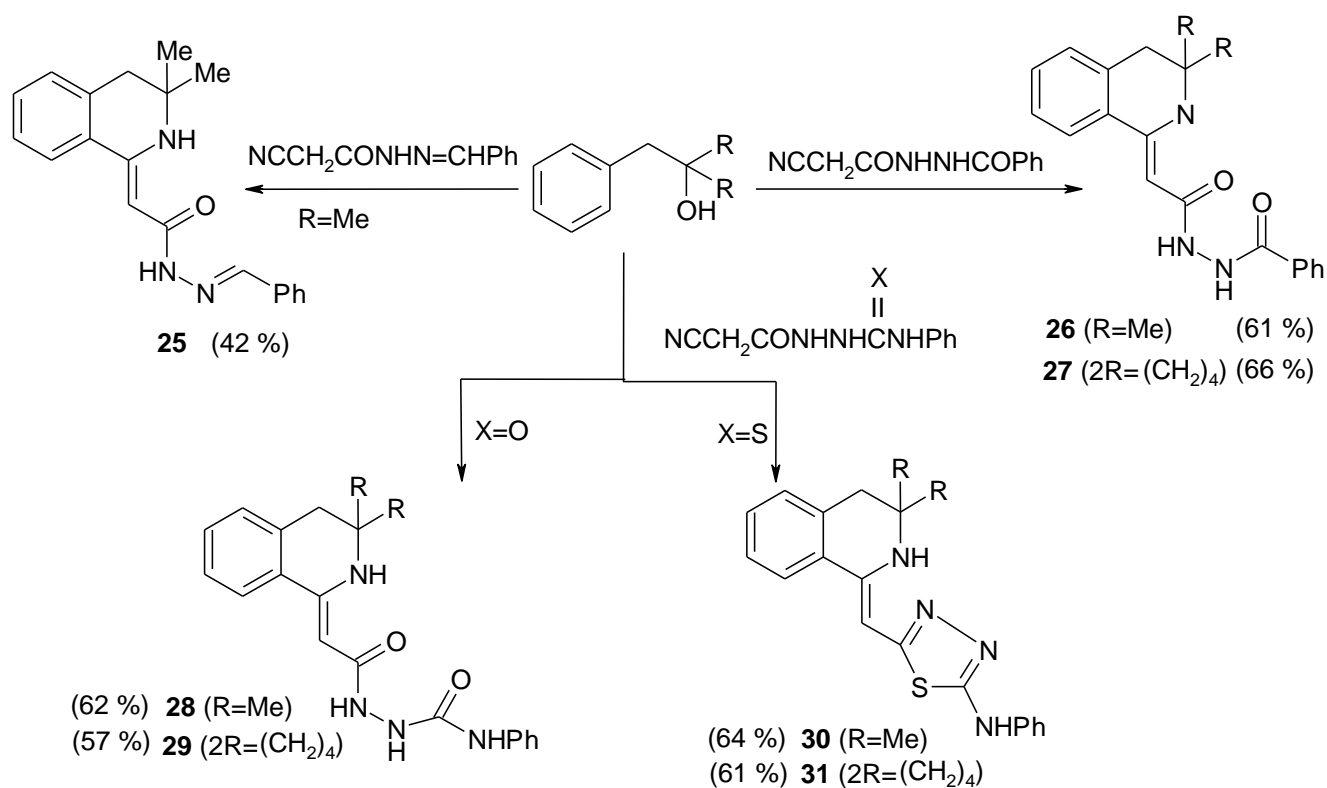
Соединение	$\text{R}^1+\text{R}^2$	$\text{R}^3$	4- $\text{CH}_2$ , с	1- $\text{CH}$ , с	Ароматические протоны	$\text{NH}^+$ цикла, уш. с
1	2	3	4	5	6	7
<b>21</b> ·HCl	1,28 (уш. с, 8H, 4 $\text{CH}_2$ )	–	2,93	6,87	7,28–8,27 (м, 4H)	8,46
<b>22</b> ·HCl	1,55 (с, 6H, 2 $\text{CH}_3$ )	3,89 (с, 3H) 3,98 (с, 3H)	3,03	6,88	7,78 (с, 5-H); 7,99 (с, 8-H)	8,10
<b>23</b> ·HCl	0,92 (т, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2$ , $J=7,3$ ); 1,55 (к, 4H, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2$ , $J=7,3$ )	3,78 (с, 3H) 3,87 (с, 3H)	2,91	7,04	7,54 (с, 5-H); 7,94 (с, 8-H)	8,18
<b>24</b> ·HCl	1,31 (уш. с, 8H, 4 $\text{CH}_2$ )	3,83 (с, 3H) 3,92 (с, 3H)	2,97	6,92	7,56 (с, 5-H); 7,96 (с, 8-H)	8,15

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соответствующих оснований наблюдается смещение синглета протона группы  $\text{CH}$  в более сильное поле приблизительно на 0.3–0.4 м.д. по сравнению с солью. В спектрах гидрохлоридов имеются также уширенные синглеты протона группы  $\text{NH}^+$  в области 8.15–8.46 м.д. Спектры содержат соответствующие сигналы протонов заместителей  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , 4- $\text{CH}_2$  и ароматического фрагмента, интегральная интенсивность которых соответствует числу протонов.

ИК спектры оснований полученных соединений содержат полосы поглощения групп  $\text{C}=\text{N}$  в области 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2.4. N-замещённые цианацетилгидразиды в синтезе 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов по реакции Риттера

Схема 19



Ранее в реакции Риттера в качестве нитрильной составляющей использованы амиды и эфиры циануксусной кислоты, при этом были получены высокоактивные соединения [112, 128, 158]. Из производных карбоновых кислот, проявляющих высокую биологическую активность, известны также гидразиды, в первую очередь – гидразиды, содержащие в своей структуре гетероцикл. Поэтому было бы важно изучить биологическую активность изохинолинов, полученных путем циклизации цианацетилгидразида или его производных. Исследования показали, что прямая циклизация цианацетилгидразида не удастся, вероятно, вследствие его неустойчивости. Защита гидразидной группы может быть осуществлена действием бензальдегида, а также бензоилхлорида, фенилизотиоцианата и фенилизотиоцианата. Исследования показали, что все 4 варианта защиты атома азота гидразидной группы дают нужный результат. Циклоконденсацией карбинола с гидразоном получен изохинолин **25**, взаимодействие с N-бензоил-цианацетилгидразином приводит к N-бензоилированным енаминогидразидам **26, 27** (схема 19).

Реакция соответствующих карбинолов с амидом (защита фенилизотиоцианатом) приводит к изохинолинам **28**, **29** (схема 19). При использовании в качестве нитрильной составляющей тиоамида (защита фенилизотиоцианатом) образуются другие структуры, производные 1,3,4-тиадиазола **30**, **31** (табл. 7).

Таблица 7

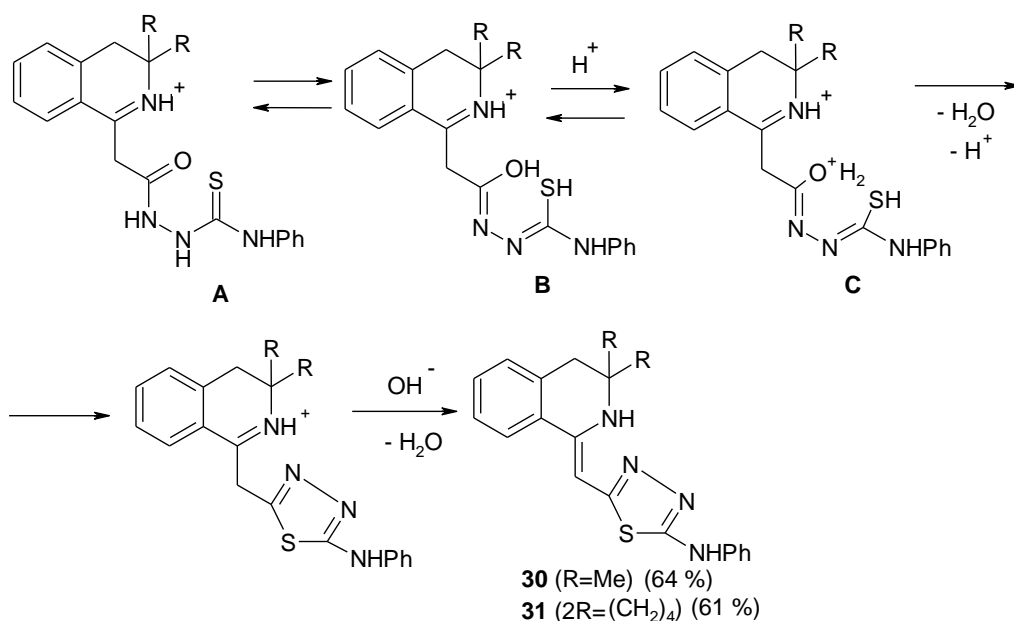
Выходы, температуры плавления синтезированных соединений **25–31**

Соединение	Брутто-формула *	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
<b>25</b>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	169–170	42
<b>26</b>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	181–183	61
<b>27</b>	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	213–214	66
<b>28</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	183–184	62
<b>29</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	127–128	57
<b>30</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S	190–191	64
<b>31</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S	216–218	61

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Гетероциклизация до 1,3,4-тиадиазола может быть объяснена известной лёгкостью изомеризации тиоамидных производных в тиоимидольную форму (схема 20).

Схема 20



Также благоприятными факторами здесь являются преимущество протонирования атома кислорода по сравнению с серой, энергетический выигрыш за счёт образования ароматической системы и участие воды в качестве легко уходящей группы [153].

ИК спектры полученных соединений **25–31** содержат полосы поглощения соответствующих функциональных групп. Так, спектры исходных нитрилов имеют полосы в областях 2215–2230, 1640–1680 и 3240–3380  $\text{см}^{-1}$ , что соответствует поглощению групп  $\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{C}=\text{O}$  и  $\text{NH}$ . Спектры енаминов **25–31** имеют уширенную полосу хелатированной группы  $\text{NH}$  (3100–3150  $\text{см}^{-1}$ ), спектры карбонилсодержащих веществ **25–29** содержат полосу хелатированной группы  $\text{C}=\text{O}$  (1610  $\text{см}^{-1}$ ), что соответствует *Z*-конфигурации енаминогидразидного фрагмента.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  карбонильных соединений **25–29** содержат синглеты винильного протона (5.08–5.31 м.д.), и группы  $\text{NH}$  цикла (9.30–10.67 м.д.), что соответствует *Z*-конфигурации енамина, стабилизированного *N*-хелатированием. Аналогичная конфигурация подтверждается и для енаминов **30–31** (синглеты группы  $\text{HC}=\text{}$  в области 5.97 и 5.98 м.д.) и синглеты группы  $\text{NH}$  цикла при 10.10 и 10.13 м.д. Спектры содержат также сигналы протонов соответствующих заместителей. Все синтезированные основания изохинолинов образуют устойчивые гидрохлориды. При солеобразовании форма енамина переходит в имино-форму. При этом в спектре исчезает синглет винильного протона в области 5.97 м.д. и появляется синглет двух протонов в области 4.90 м.д. Аналогичное превращение наблюдается для всех полученных енаминов.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **25–29** содержат сигналы в области 22–28 м.д., (3-*C*-алкильные группы), в областях 38–40 м.д. (4- $\text{CH}_2$ ), а также около 50 м.д. (малоинтенсивный четвертичный атом 3-*C*), сигналы около 80 м.д. ( $\text{HC}=\text{}$ ) и ароматических атомов углерода (118–135 м.д.). Кроме того, спектры соединений **25–29** имеют сигналы карбонильных групп в области после 140 м.д. Спектры производных 1,3,4-тиадиазола содержат сигналы групп  $\text{C}=\text{N}$  в составе цикла 1,3,4-тиадиазола (152 и 158 м.д.).

Масс-спектры всех синтезированных соединений содержат пик молекулярного иона интенсивностью от 9 до 100 %. В масс-спектрах соединений **25–29**, имеющих в своей структуре енаминокарбонильный фрагмент, пик 100 % соответствует 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден-ацетильному остатку (величины  $m/z$  200 и 226, что отвечает структурам, содержащим в положении 3 две метильные группы или фрагмент циклопентана). В масс-спектрах этих же соединений проявляется осколочный ион малой интенсивности (3–7 %), соответствующий остатку 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-идена (159 для  $2R=2CH_3$  и 184 для  $2R=4CH_2$ ). В спектрах производных 1,3,4-тиадиазола **30** и **31** пики молекулярного иона составляют соответственно 100 % и 92 %. В спектре молекулы, содержащей 2 метильные группы (**30**) интенсивным (56 %) является пик, соответствующий отрыву группы  $CH_3$ . В случае циклопентильного остатка в положении 3 (**31**) пик 100 % интенсивности отвечает остатку 1,3,4-тиадиазола.

На основании данных ИК, ЯМР и масс-спектров соединений **30–31** для них первоначально предполагалась структура, аналогичная веществам **28–29**. Общие картины спектров ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  веществ **28–29** и **30–31** очень схожи между собой, в масс-спектрах веществ **30–31** максимальный пик может отвечать лёгкому отщеплению воды от молекулы, аналогичной по структуре веществам **28–29**.

С целью более убедительного доказательства строения осуществлён РСА соединения **31**, для которого удалось получить монокристалл. Необходимый монокристалл получен медленной кристаллизацией из 2-пропанола.

Общий вид молекулы представлен на рисунке 1. Значения длин связей и валентных углов в молекуле соединения **31** хорошо согласуются с обычными для соответствующих атомов значениями, наблюдаемыми в родственных соединениях. Молекула не плоская, помимо наличия спиро-узла при атоме C(22) угол между плоскостями фенильного (C(3)-C(8)) и тиадиазольного циклами составляет приблизительно  $37.1^\circ$ , при этом атомы N(1) и C(9) лежат в плоскости тиодиазольного цикла.

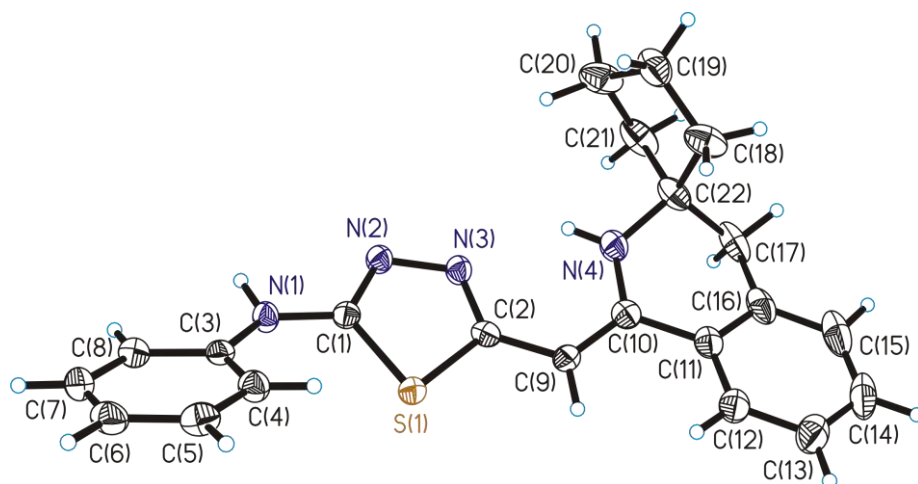


Рис.1. Молекулярная структура соединения **31** по данным РСА.

## 2.5. Синтез 3-метил-3,4-дигидроизохинолинов на основе эвгенола

В реакции циклизации изохинолинового цикла по Риттеру в качестве источника катиона могут быть использованы не только третичные спирты, но и алкены, что было показано еще самим Дж. Риттером почти 70 лет назад [20]. Это в первую очередь активированные аллилбензолы, производные эвгенола и некоторые другие природные и родственные им вещества. С расширением арсенала нитрилов в процессе дальнейших исследований оптимизировались условия циклизации [154, 155].

Заслуживает внимания методика получения 3,4-дигидроизохинолинов на основе эвгенола, который количественно алкилируют в условиях межфазного катализа и используют далее без очистки [156–158]. Преимуществами метода являются простота методики, отсутствие синтеза Гриньяра. Исходный эвгенол является продуктом крупнотоннажного промышленного производства. Опираясь на эту методику, мы продолжили расширение ряда изохинолинов.

### 2.5.1. Синтез 1-замещённых 3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолинов

Синтез производных изохинолина **32–44** осуществлён известной реакцией циклоконденсации *O*-*n*-пропилированного эвгенола с соответствующими нитрилами [159].

В качестве нитрильной составляющей использовали циановодород, ацетонитрил и хлорацетонитрил, цианистый бензил, 2-цианофуран, нитрилы



бензойной, *n*-хлорбензойной и гомовератровой кислот, этиловый эфир цианоуксусной кислоты и 3-метокси-пропионитрил, а также бутиронитрил, изобутиронитрил и *n*-валеронитрил. Продуктами циклизации являются соединения **32–44** (схема 21). Гидрохлориды (**32–44**)·HCl представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в воде. Характеристики впервые полученных веществ, представлены в табл. 8.

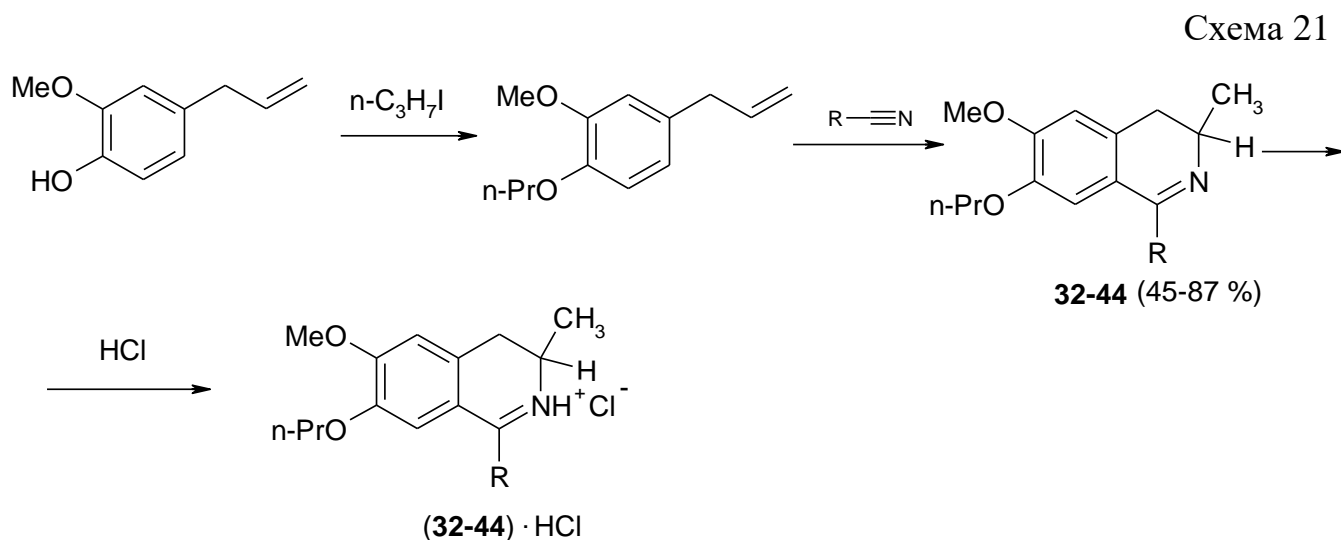


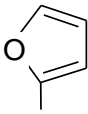
Таблица 8

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений (**32–44**)·HCl

Соединение	R	Брутто-формула *	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
1	2	3	4	5
<b>32</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	196–198	76
<b>33</b> ·HCl	H	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	184–186	56
<b>34</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	136–138	65
<b>35</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> Cl·HCl	180–182	78
<b>36</b> ·HCl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	150–152	75
<b>37</b> ·HCl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	126–128	82
<b>38</b> ·HCl	CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	170–172	67
<b>39</b> ·HCl		C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub> ·HCl	132–134	77
<b>40</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	74–76	68

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений (**32–44**)·HCl

Соединение	R	Брутто-формула *	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
1	2	3	4	5
<b>41</b> ·HCl		C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	106–108	85
<b>42</b> ·HCl	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> Cl·HCl	160–162	83
<b>43</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> ·HCl	124–126	87
<b>44</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	188–190	45

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Структура полученных соединений доказана данными спектров ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 9). Спектры гидрохлоридов полученных соединений содержат синглет протона группы NH<sup>+</sup> изохинолинового цикла в области 12.85–13.78 м.д., набор сигналов, характерный для системы CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub> в области 3.01–3.18 м.д., а также сигналы протонов заместителей в положении 1 изохинолинового цикла. Все спектры также содержат дублет протонов группы CH<sub>3</sub> в положении 3 в области 1.23–1.36 м.д., квадруплет протона в положении 3 в области 2.94–3.05 м.д., а также сигналы протонов метокси- и пропокси- групп в положениях 6 и 7 изохинолинового цикла.

Помимо данных таблицы 9, были также изучены спектры соответствующих оснований, анализ которых указывает на азометиновую структуру всех полученных соединений, за исключением сложного эфира **43**, основание которого существует в форме енамина, стабилизированного H-хелатированием. Последний факт подтверждается наличием синглетов протонов в областях 5.03 (CH=) и 10.47 (NH) м.д.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлоридов соединений **32–44**,  $\delta$ , м.д.

Соединение	3-CH <sub>3</sub> , д (3H)	3-Н, к	CH <sub>3</sub> O, с (3H)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O, т (3H); секстет (2H); т (2H);	4- CH <sub>2</sub> , дд	Ar, 5-Н, 8-Н	NH <sup>+</sup> цикла	Протоны R <sup>1</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>32</b> ·HCl	1,33	2,90	3,78	1,26; 2,72; 4,10;	3,02	7,02; 7,39	13,15	7,10–7, 35 (5H, м, Ar); 4,22 (1-CH <sub>2</sub> , с, 2H)
<b>33</b> ·HCl	1,28	2,95	3,80	1,18; 2,95; 4,20;	3,10	7,05; 7,40	13,25	8,86 (1H, с, HC=N)
<b>34</b> ·HCl	1,32	2,98	3,76	1,15 (т, 6H); 2,75–2,90 (м, 4H); 4,18	3,12	7,15; 7,50	13,73	2,55 (1-CH <sub>2</sub> , уш. с, 2H);
<b>35</b> ·HCl	1,30	3,05	3,87	1,12; 2,80; 4,14	3,15	7,12; 7,38	13,50	3,07 (1-CH <sub>2</sub> , дд, 2H)
<b>36</b> ·HCl	1,28	3,15	3,82	1,18; 2,87; 4,04	3,12	7,18; 7,48	13,75	6,92–7, 15 (5H, м, Ar);
<b>37</b> ·HCl	1,32	3,18	3,74	1,28; 2,92; 4,03	3,02	7,08; 7,32	13,45	0,95д и 1,18д (6H, CH <sub>3</sub> CHCH <sub>3</sub> ); 4,82 (септет, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>38</b> ·HCl	1,23	2,92	3,72	1,18; 2,70; 4,18	3,18	7,10; 7,38	13,35	3,97 (1-CH <sub>3</sub> , с, 3H)
<b>39</b> ·HCl	1,27	3,05	3,70	1,20; 2,83; 4,28	3,15	7,14; 7,22	12,85	6,84–7,05 (3H, м, Ar); 4,02 (1-CH <sub>2</sub> , уш. с, 2H); 3,93 с, 6H, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>

Продолжение таблицы 9

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлоридов соединений **31–43**,  $\delta$ , м.д.

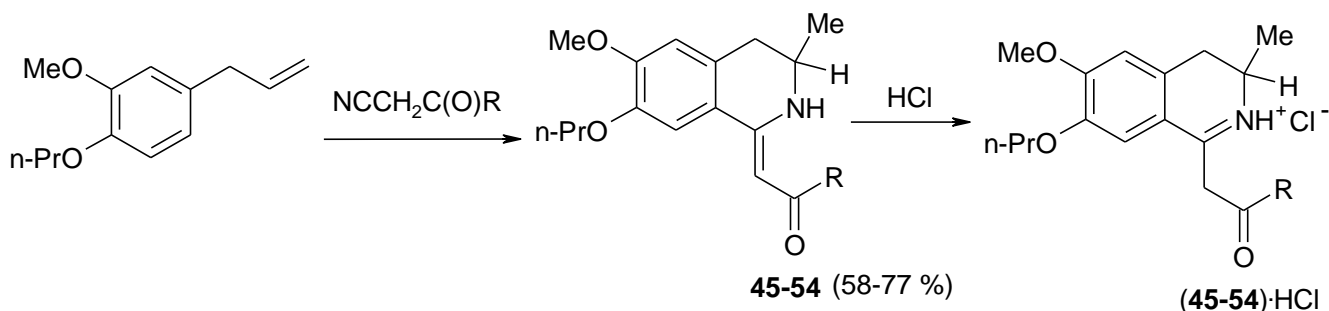
Соединение	3-CH <sub>3</sub> , д (3H)	3-Н, к	CH <sub>3</sub> O, с (3H)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O, т (3H); секстет (2H); т (2H);	4- CH <sub>2</sub> , дд	Ar, 5-Н, 8-Н	NH <sup>+</sup> цикла	Протоны R <sup>1</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>40</b> ·HCl	1,34	2,97	3,78	1,15 (т, 6H); 2,72–2,87 (м, 6H); 4,08	3,07	7,17; 7,39	13,77	2,57 (1-CH <sub>2</sub> , уш. с, 2H);
<b>41</b> ·HCl	1,29	3,12	3,79	1,17; 2,90; 4,08	3,01	7,18; 7,49	13,57	6,65–7,03 (3H, м, Ar)
<b>42</b> ·HCl	1,25	3,07	3,70	1,18; 2,92; 4,02	3,02	7,12; 7,34	13,45	6,72–7,08 (4H, м, Ar)
<b>43</b> ·HCl	1,36	2,94	3,80	1,23; 2,88; 4,15	3,15	7,18; 7,42	13,78	4,05 (к, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 3,25 (1-CH <sub>2</sub> , уш. с, 2H); 1,12 (т, 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>44</b> ·HCl	1,33	2,94	3,77 (с, 6H)	1,22; 2,90; 4,12	3,05	7,12; 7,46	13,56	2,62–2,80 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )

ИК спектры оснований содержат полосы поглощения азометиновой группы в области 1620–1640 см<sup>-1</sup>, а также полосы поглощения соответствующих функциональных групп. Так, сложноэфирная группа гидрохлорида соединения **43** даёт поглощение в области 1730 см<sup>-1</sup>, спектр основания этого соединения содержит полосы хелатированных групп C(O) (1640 см<sup>-1</sup>) и NH (3180 см<sup>-1</sup>).

### 2.5.2. Синтез амидов 2-(3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолин-1)-этановой кислоты

Синтез амидов **45–54** осуществлён реакцией циклоконденсации *O*-алкилированного эвгенола с цианоацетамидами (схема 22). Гидрохлориды (**45–54**)·HCl представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в воде [160]. Характеристики полученных веществ представлены в табл. 10.

Схема 22



Где R=NH<sub>2</sub> (**45**), NHMe (**46**), NHEt (**47**), циклогексиламино (**48**), NHBn (**49**), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(MeO)<sub>2</sub>-3,4 (**50**), (-)-L-NHCH(Me)Ph (**51**), 1-пирролидино (**52**), 1-пиперидино (**53**), 1-морфолино (**54**).

Таблица 10

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений (**45–54**)·HCl

Соединение	Брутто-формула *	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
<b>45</b> ·HCl	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	204–205	77
<b>46</b> ·HCl	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	189–190	63
<b>47</b> ·HCl	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	200–202	67
<b>48</b> ·HCl	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	201-203	74
<b>49</b> ·HCl	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	192–193	69
<b>50</b> ·HCl	C <sub>26</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>5</sub> ·HCl	155–156	58
<b>51</b> ·HCl	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	129–130	68
<b>52</b> ·HCl	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	132–133	62
<b>53</b> ·HCl	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	161–163	57
<b>54</b> ·HCl	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ·HCl	192–194	58

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Структура полученных соединений доказана данными спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . В спектрах оснований соединений **45–54** наблюдаются синглет группы  $\text{HC}=\text{}$  в положении 1 изохинолинового цикла (5.18–5.31 м.д.) и синглет группы  $\text{NH}$  цикла (7.96–8.32 м.д.), что соответствует Н-хелатной форме енаминоамида.

Спектр гидрохлорида (табл. 11), образующегося при обработке соответствующего основания хлористым водородом, отличается от спектра основания: исчезает синглет винильного протона и появляются синглет двух протонов в области 4.11–4.27 м.д. (группа  $\text{CH}_2$  в положении 1) и синглет протона группы  $\text{NH}^+$  цикла в области 13.18–13.41 м.д., что соответствует имино-форме гидрохлоридов  $(\mathbf{45-53})\cdot\text{HCl}$ . Кроме того, спектры содержат набор сигналов, характерный для системы  $\text{CH}_A\text{H}_B$  в области 3.03–3.08 м.д. (группа 4- $\text{CH}_2$ ) и сигналы протонов заместителей при амидном фрагменте. В спектрах вторичных амидов **46–51** наблюдаются сигналы протона  $\text{NH}$  амидной группы в области 8.82–9.18 м.д., сигнал протонов первичной  $\text{NH}_2$  группы амида **45** проявляются уширенным синглетом в области 8.07 м.д. Все спектры также содержат дублет группы  $\text{CH}_3$  в положении 3 в области 1.25–1.30 м.д., квадруплет протона в положении 3 в области 2.86–3.04 м.д., а также сигналы протонов метокси- и пропокси- групп в положениях 6 и 7 изохинолинового цикла.

Таблица 11

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлоридов соединений **45–54**,  $\delta$ , м.д.

Соединение	3- $\text{CH}_3$ , д (3H)	3-Н, к	$\text{CH}_3\text{O}$ , с (3H)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , т (3H); м (2H); т (2H);	4- $\text{CH}_2$ , дд	1- $\text{CH}_2$ , с	Ar, 5-Н, 8-Н	$\text{NH}^+$ цикла	Протоны R
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>45</b> ·HCl	1,30	2,86	3,95	1,03; 1,78; 4,09	3,04	4,23	7,15; 7,60	13,37	8,07 (ушир. с, 2H, $\text{NH}_2$ )
<b>46</b> ·HCl	1,32	2,89	3,96	1,05; 1,78; 4,07	3,03	4,27	7,18; 7,58	13,41	9,06 (с, NH), 2,65 (с,3H, $\text{CH}_3$ )

Продолжение таблицы 11  
Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлоридов соединений **45–54**,  $\delta$ , м.д.

Соединение	3- CH <sub>3</sub> , д (3H)	3-Н, к	CH <sub>3</sub> O, с (3H)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O, т (3H); м (2H); т (2H);	4- CH <sub>2</sub> , дд	1- CH <sub>2</sub> , с	Ar, 5-Н, 8-Н	NH <sup>+</sup> цикла	Протоны R
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>47</b> ·HCl	1,26	2,92	3,93	1,03; 1,81; 4,12	3,05	4,18	7,12; 7,56	13,27	8,87 (с, NH); 1,04 (т, 3H, NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2,93 (к, 3H, NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>48</b> ·HCl	1,25	3,02	3,92	1,06; 1,82; 4,11	3,08	4,21	7,09; 7,63	13,31	8,84 (с, NH); 2,91 (к, 1H, NCH); 2,04 (ушир. с, 10H, 5CH <sub>2</sub> )
<b>49</b> ·HCl	1,31	3,03	3,94	1,07; 1,80; 4,08	3,03	4,24	7,12; 7,58	13,34	9,18 (с, NH); 4,35 (с, CH <sub>2</sub> N); 7,10–8,52 (5H, м, Ar);
<b>50</b> ·HCl	1,28	2,94	3,94 3,80 3,83	1,04; 1,81; 4,13	3,06	4,20	*	13,28	*6,80–7,53 (м, 5H, Ar); 3,08 (м, 2H, ArCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N); 3,38 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N)

Окончание таблицы 11

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлоридов соединений **45–54**,  $\delta$ , м.д.

Соединение	3- CH <sub>3</sub> , д (3H)	3-Н, к	CH <sub>3</sub> O, с (3H)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O, т (3H); м (2H); т (2H);	4- CH <sub>2</sub> , дд	1- CH <sub>2</sub> , с	Ar, 5-Н, 8-Н	NH <sup>+</sup> цикла	Протоны R
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>51</b> ·HCl	1,31	2,93	3,87	1,07; 1,83; 4,10	3,01	4,25	*	13,18	**3,97 (1- CH <sub>3</sub> , с, 3H)
<b>52</b> ·HCl	1,29	2,94	3,78	1,12; 1,80; 4,18	3,07	4,23	7,05; 7,38	13,32	1,24–1,46 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> -C); 3,32–3,84 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> -N)
<b>53</b> ·HCl	1,27	3,04	3,85	1,05; 1,82; 4,12	3,04	4,24	7,08; 7,42	13,27	1,22–1,54 (м, 6H, 3CH <sub>2</sub> -C); 3,30–3,81 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> -N)
<b>54</b> ·HCl	1,28	3,02	3,91	1,06; 1,81; 4,11	3,08	4,11	7,05; 7,48	13,30	3,33–3,82 (м, 8H, 4CH <sub>2</sub> )

(\*) – области перекрывания сигналов

ИК спектры оснований третичных амидов **52–54** содержат полосы поглощения карбонила третичной амидной группы (1660–1670 см<sup>-1</sup>). В спектрах амидов **46–51** имеется полоса поглощения карбонила вторичной амидной группы (1680–1685 см<sup>-1</sup>) и амидной NH группы (3280–3300 см<sup>-1</sup>), в спектре основания амида **45** наблюдается полоса поглощения свободной NH<sub>2</sub> группы в области 3350–3400 см<sup>-1</sup>.

### 2.5.3. Синтез 1-замещённых 3-метил-6-метокси-7-(*n*-бутоксид)-3,4-дигидроизохинолина

Синтез производных изохинолина **55–66** осуществлён известной реакцией циклоконденсации *O*-алкилированного эвгенола с соответствующими нитрилами [161]. В качестве нитрильной составляющей использовали циановодород (**55**),



ацетонитрил (**56**), бутиронитрил (**57**), *n*-бром-бензонитрил (**58**), бензилцианид (**59**), 3-метокси-пропионитрил (**60**), 3-фенокси-пропионитрил (**61**), хлорацетонитрил (**62**), и амиды цианоуксусной кислоты (**63–66**). В результате синтезированы соответствующие изохинолины **55–66** (схема 23). Гидрохлориды (**55–66**)·HCl представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в воде. Характеристики впервые полученных веществ представлены в табл. 12.

Схема 23

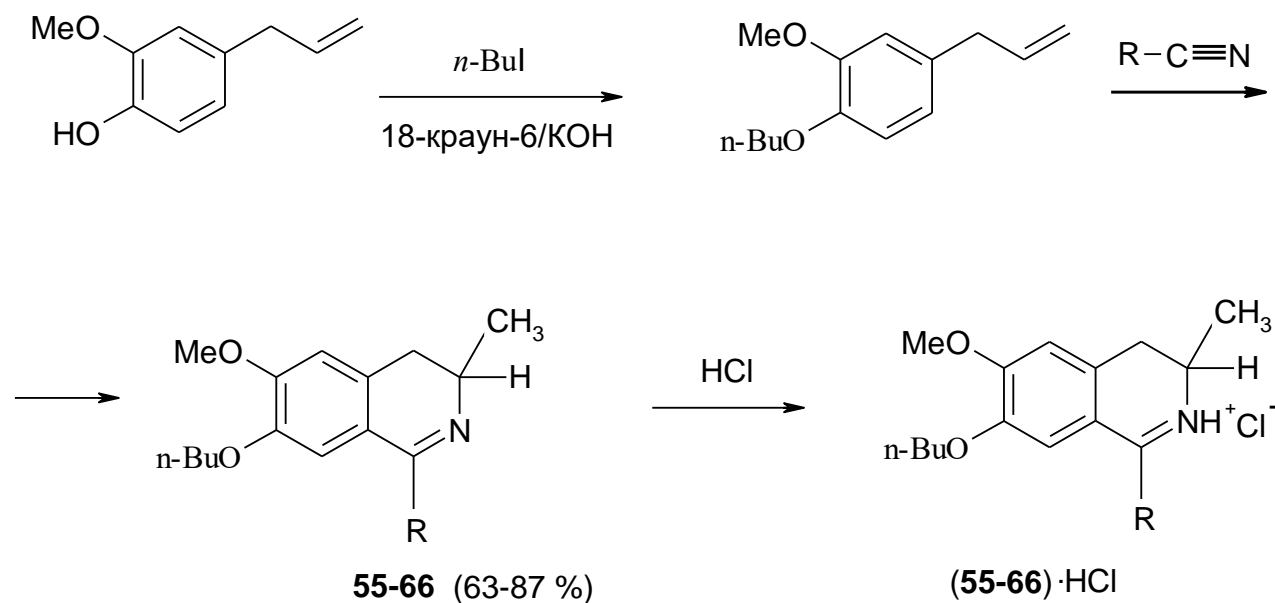


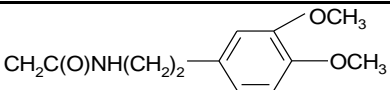
Таблица 12

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений (**55–66**)·HCl

Соединение	R	Брутто-формула *	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
1	2	3	4	5
<b>55</b> ·HCl	H	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	121–122	82
<b>56</b> ·HCl	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	124–126	66
<b>57</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	129–130	75
<b>58</b> ·HCl	<i>n</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>2</sub> Br·HCl	191–193	68
<b>59</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	125–127	78
<b>60</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	97–99	72
<b>61</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub> ·HCl	100–102	65
<b>62</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> Cl	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> Cl·HCl	161–163	67

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений (**55–66**)·HCl

Соединение	R	Брутто-формула *	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
1	2	3	4	5
<b>63</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	187–189	84
<b>64</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	172–174	78
<b>65</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ·HCl	185–186	87
<b>66</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ·HCl	195–197	63

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Структура полученных соединений доказана данными спектров ЯМР <sup>1</sup>H. Спектры оснований соединений **55–62**, существующих в форме азометина, отличаются от спектров енаминов **63–66** в спектрах последних имеются синглеты винильного протона (5.22–5.27 м.д.) и протона группы NH цикла (7.85–8.15 м.д.), что соответствует Н-хелатной форме енаминоамида.

Таблица 13

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H гидроклоридов соединений **55–66**, δ, м.д.

Соединение	3-CH <sub>3</sub> , д (3H)	3-Н, к	CH <sub>3</sub> O, с (3H)	н-Бу, т (3H); м (4H); т(2H)	4-CH <sub>2</sub> , дд	Ar, 5-Н, 8-Н	NH <sup>+</sup> цикла	Протоны R <sup>1</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>55</b> ·HCl	1,23	2,95	3,81	1,18; 1,32–1,62; 4,10	3,10	7,06; 7,15	11,15	8,85 (1H, с, HC=N)
<b>56</b> ·HCl	1,23	2,94	3,79	1,12; 1,40–1,72; 4,18	3,18	7,15; 7,32	14,13	3,85 (1-CH <sub>3</sub> , с, 3H)

Продолжение таблицы 13  
Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлоридов соединений **54–65**,  $\delta$ , м.д.

Соединение	3- CH <sub>3</sub> , д (3H)	3-Н, к	CH <sub>3</sub> O, с (3H)	<i>n</i> -Bu, т (3H); м (4H); т(2H)	4- CH <sub>2</sub> , дд	Ar, 5-Н, 8-Н	NH <sup>+</sup> цикла	Протоны R <sup>1</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>57</b> ·HCl	1,32	2,96	3,78	1,17 (т.6H) 1,75–1,92 (м, 6H)**; 4,16	3,15	7,18; 7,50	13,90	2,55 (1-CH <sub>2</sub> , уш.с, 2H); CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> * CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> **
<b>58</b> ·HCl	1,27	3,05	3,74	1,15; 1,63–1,82; 4,02	3,18	7,25; 7,70	13,86	6,88–7,05 (4H, м, Ar)
<b>59</b> ·HCl	1,22	2,97	3,76	1,17; 1,53–1,84; 4,12	3,08	7,26; 7,52	12,89	7,02–7,18 (5H, м, Ar); 6,64 (1-CH <sub>2</sub> , с, 2H)
<b>60</b> ·HCl	1,33	2,94	3,75 (с, 6H)*	1,15; 1,45–1,75; 4,12	3,05	7,12; 7,47	14,27	2,52–2,78 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ); CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> *
<b>61</b> ·HCl	1,30	2,89	3,70	1,19; 1,55–1,87; 4,08	3,12	7,27; 7,52	14,38	7,07–7,17 (5H, мAr) 2,32– 2,68 (м, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> );
<b>62</b> ·HCl	1,29	2,96	3,87	1,21; 1,65–1,89; 4,02	3,15	7,18; 7,33	13,96	3,05 (1-CH <sub>2</sub> , дд, 2H)
<b>63</b> ·HCl	1,37	2,87	3,80	1,19; 1,48–1,74; 4,07	3,11	6,89; 7,18	13,05	9,12 (2H, уш.с, NH <sub>2</sub> ); 4,23 (1-CH <sub>2</sub> , с, 2H)

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлоридов соединений **54–65**,  $\delta$ , м.д.

Соединение	3- CH <sub>3</sub> , д (3H)	3-Н, к	CH <sub>3</sub> O, с (3H)	<i>n</i> -Bu, т (3H); м (4H); т(2H)	4- CH <sub>2</sub> , дд	Ar, 5-Н, 8-Н	NH <sup>+</sup> цикла	Протоны R <sup>1</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>64</b> ·HCl	1,26	2,86	3,79	1,21; 1,68–1,84; 4,02	3,11	7,11; 7,39	13,67	1,35–1,60 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> -C); 3,32–3,69 (м, 4H, 2CH <sub>2</sub> -N); 4,40 (1-CH <sub>2</sub> , с, 2H)
<b>65</b> ·HCl	1,24	2,72	3,82	1,17; 1,48–1,65; 4,09	3,15	7,12; 7,42	14,02	3,36–3,79 (8H, м, 4CH <sub>2</sub> ) 4,29 (1-CH <sub>2</sub> , с, 2H)
<b>66</b> ·HCl	1,32	2,97	3,88 (с, 9H)*	1,22; 1,42–1,79; 4,02	3,13	7,18; 7,56	14,09	8,92 (1H, с. NH); 6,79–7,02 (3H, м, Ar); 4,19 (1-CH <sub>2</sub> , с, 2H); 2,90 (т. NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) 1,05 (т. NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) 2CH <sub>3</sub> O*

(\*) – области перекрывания сигналов

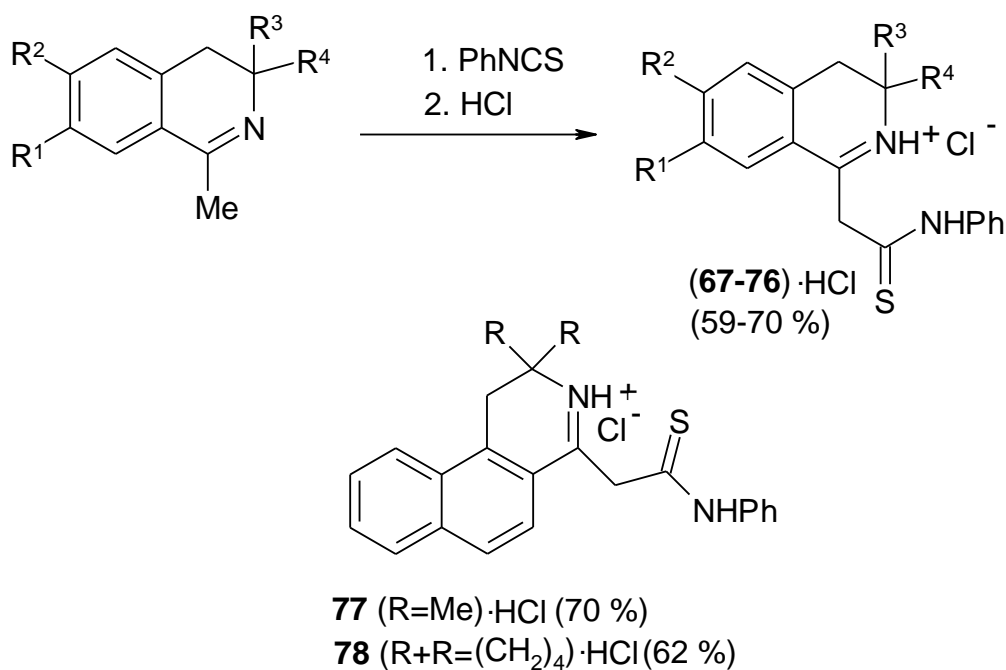
Спектры гидрохлоридов (табл. 13) содержат синглет протона группы NH<sup>+</sup> изохинолинового цикла в области 11.15–14.38 м.д., набор сигналов, характерный для системы CH<sub>A</sub>N<sub>B</sub> в области 3.05–3.18 м.д., сигналы протонов заместителей в положении 1 изохинолинового цикла. Все спектры содержат дублет группы CH<sub>3</sub> в положении 3 в области 1.22–1.37 м.д., квадруплет протона в положении 3 в области 2.72–3.05 м.д., а также сигналы протонов метокси- и *n*-бутоксигрупп в положениях 6 и 7 изохинолинового цикла.

ИК спектры оснований соединений **55–62** содержат полосы поглощения азометиновой группы в области  $1620\text{--}1640\text{ см}^{-1}$ , а спектры оснований соединений **63–66** имеют уширенные полосы поглощения хелатированной группы NH цикла ( $3100\text{--}3150\text{ см}^{-1}$ ). Это подтверждает факт того, что основание молекулы амидов имеет Z-конфигурацию, стабилизированную внутримолекулярной водородной связью. В спектрах амидов **64** и **65** имеется полоса поглощения карбонила третичной амидной группы ( $1660\text{--}1670\text{ см}^{-1}$ ). Спектр амида **66** содержит полосу поглощения карбонила вторичной амидной группы ( $1680\text{--}1685\text{ см}^{-1}$ ) и амидной NH группы в области  $3280\text{--}3300\text{ см}^{-1}$ . В спектре основания амида **63** наблюдается полоса поглощения свободной  $\text{NH}_2$  группы в области  $3350\text{--}3400\text{ см}^{-1}$ .

## 2.6. Тиокарбамоилирование 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинов фенилизотиоцианатом и бензоилизотиоцианатом

Недавно был разработан способ получения тиоамидов ряда 3,3-диалкилизохинолина путем тиокарбамоилирования соответствующих енаминов действием фенилизотиоцианата [73]. Учитывая, что среди содержащих серу соединений немало лекарственных веществ, мы осуществили этим методом синтез N-фенилтиоамидов **67–78**, (схема 24) [162].

Схема 24



Гидрохлориды соединений **67–78** получены пропусканием через раствор соответствующего основания в этилацетате сухого  $\text{HCl}$ . Полученные

гидрохлориды (**67–78**)·HCl представляют собой желтые кристаллические вещества, трудно растворимые в воде. Характеристики впервые полученных веществ представлены в табл. 14.

Таблица 14

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений (**67–78**)·HCl

Соединение	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> + R <sup>4</sup>	Брутто-формула *	T <sub>пл.</sub> °C	Выход, %
<b>67</b> ·HCl	H, H, Me + Me	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> S·HCl	188–190	66
<b>68</b> ·HCl	H, H, Me + Et	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> S·HCl	179–181	64
<b>69</b> ·HCl	H, H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> S·HCl	199–201	59
<b>70</b> ·HCl	H, H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> S·HCl	187–189	70
<b>71</b> ·HCl	MeO, MeO, Me + Me	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S·HCl	193–195	63
<b>72</b> ·HCl	MeO, MeO, Et + Et	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S·HCl	190–192	57
<b>73</b> ·HCl	MeO, MeO, <i>n</i> -Pr + <i>n</i> -Pr	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S·HCl	211–213	67
<b>74</b> ·HCl	EtO, MeO, H, Me	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S·HCl	185–187	63
<b>75</b> ·HCl	<i>n</i> -PrO, MeO, H, Me	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S·HCl	189–191	61
<b>76</b> ·HCl	<i>n</i> -BuO, MeO, H, Me	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S·HCl	186–188	63
<b>77</b> ·HCl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> S·HCl	224–226	70
<b>78</b> ·HCl	Me + Me	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> S·HCl	171–173	62

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Структура полученных соединений доказана данными спектров ЯМР <sup>1</sup>H. Спектры оснований **67–78** отличаются от спектров соответствующих гидрохлоридов, они содержат синглеты олефинового протона в области 5.5–6.1 м.д. и группы NH цикла (11–12 м.д.). В спектрах гидрохлоридов этих соединений имеются синглет протонов группы 1-CH<sub>2</sub> в области 4.23–4.34 м.д., что отвечает имино-форме, образующейся при β-протонировании енамина. В спектрах содержатся также сигналы протонов алкильных групп в положении 3 изохинолинового цикла – двух алкильных или одной метильной группы, в последнем случае (тиоамиды **74–76**) наблюдается квадруплет группы CH (2.86–2.93 м.д.), дублет группы CH<sub>3</sub>, при этом имеет место диастереотопное

расщепление протонов 4-CH<sub>2</sub> (4.28–4.33 м. д.). Синглет протона NH тиоамидной группы находится в более слабом поле, чем у соответствующих амидов, что отражает его более кислый характер вследствие большей поляризуемости атома серы по сравнению с кислородом (табл. 15).

Таблица 15

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H гидрохлоридов соединений **67–78**, δ, м.д.

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> , CH <sub>3</sub> O с	R <sup>3</sup> -R <sup>4</sup>	4- CH <sub>2</sub> , с	1- CH <sub>2</sub> , с	Аромати- ческие протоны	NH Тио- амида, с	NH <sup>+</sup> цикла, с
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>67</b> ·HCl	-	-	1,23 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> )	2,94 с	4,23	7,22–8,12 (м, 9H)	10,34	11,46
<b>68</b> ·HCl	-	-	1,25 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1,18 (т, 3H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> , 7,3), 1,90 (к, 2H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> , 7,3)	2,97 с	4,26	7,27–8,24 (м, 9H)	10,28	11,52
<b>69</b> ·HCl	-	-	1,21–1,57 (м, 8H, 4CH <sub>2</sub> )	3,02 с	4,28	7,21–8,26 (м, 9H)	10,25	11,54
<b>70</b> ·HCl	-	-	1,22–1,63 (м, 10H, 5CH <sub>2</sub> )	3,01 с	4,32	7,23–8,27 (м, 9H)	10,27	11,61
<b>71</b> ·HCl	3,88 (с, 3H, 2CH <sub>3</sub> O)	3,86	1,20 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> )	2,98 с	4,28	7,05 (с, 1H, 6H), 7,22–8,32 (м, 6H)	10,30	11,58
<b>72</b> ·HCl	3,83 (с, 3H, 2CH <sub>3</sub> O)	3,86	1,20 (т, 6H, 2CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> , 7,1), 1,88 (к, 4H, 2CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> , 7,1)	3,02 с	4,31	7,07 (с, 1H, 6H), 7,17–8,43 (м, 6H)	10,32	11,60
<b>73</b> ·HCl	3,86 (с, 3H, 2CH <sub>3</sub> O)	3,87	0,96 (т, 6H, 2 <i>H</i> -Pr), 1,34–1,52 (м, 4H, 2 <i>H</i> -Pr), 1,68–1,92 (т, 4H, 2 <i>H</i> -Pr)	3,03 с	4,33	7,08 (с, 1H, 6H), 7,15–8,39 (м, 6H)	10,29	11,56
<b>74</b> ·HCl	1,03 (с, 3H, EtO), 4,20 (к, 2H, EtO)	3,83	1,30 (д, 3H, CH <sub>3</sub> , 8,1), 2,86 (к, 1H, CH <sub>3</sub> , 8,1)	2,99 дд	4,29	7,07 (с, 1H, 6H), 7,18–8,32 (м, 6H)	10,27	11,64

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлоридов соединений **67–78**,  $\delta$ , м.д.

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> , CH <sub>3</sub> O, с	R <sup>3</sup> -R <sup>4</sup>	4- CH <sub>2</sub> , с	1- CH <sub>2</sub> , с	Ароматические протоны	NH Тио- амида, с	NH <sup>+</sup> цикла, с
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>75</b> ·HCl	1,06 (т, 3H, <i>n</i> -PrO), 1,06 (м, 3H, <i>n</i> -PrO), 4,08 (к, 3H, <i>n</i> -PrO)	3,87	1,29 (д, 3H, CH <sub>3</sub> , 8,2), 2,92 (к, 1H, CH <sub>3</sub> , 8,2)	3,04 дд	4,32	7,08 (с, 1H, 6H), 7,16–8,42 (м, 6H)	10,35	11,67
<b>76</b> ·HCl	1,17 (т, 3H, <i>n</i> -BuO), 1,40–1,63 (м, 4H, <i>n</i> -BuO 4,10 (м, 2H, <i>n</i> -BuO)	3,86	3,31 (д, 3H, CH <sub>3</sub> , 8,1), 2,93 (к, 1H, CH <sub>3</sub> , 8,1)	3,01 дд	4,28	7,09 (с, 1H, 6H), 7,23–8,48 (м, 6H)	10,37	11,62
<b>77</b> ·HCl	-	-	0,98–1,26 (м, 8H, 4CH <sub>2</sub> )	3,12 с	4,34	7,15–8,41 (м, 11H)	10,36	11,64
<b>78</b> ·HCl	-	-	1,12 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> )	3,08 с	4,33	7,17–8,52 (м, 11H)	10,42	11,63

ИК-спектры полученных соединений более информативны для оснований, чем для гидрохлоридов. Спектры содержат полосу валентных колебаний NH в составе тиоамидной группы в области 3310–3320 см<sup>-1</sup> и уширенную полосу хелатированной группы NH изохинолинового цикла в области 3100–3150 см<sup>-1</sup>.

Также исследована реакция енаминов с бензоилизотиоцианатом в растворе ацетона при 20 °С, протекающая практически мгновенно [163]. Бензоилизотиоцианат генерируется *in situ* действием бензоилхлорида на тиоцианат аммония. Продуктами являются соединения **79**, **80** (схема 25). Выходы, температуры плавления впервые полученных веществ представлены в табл. 16.



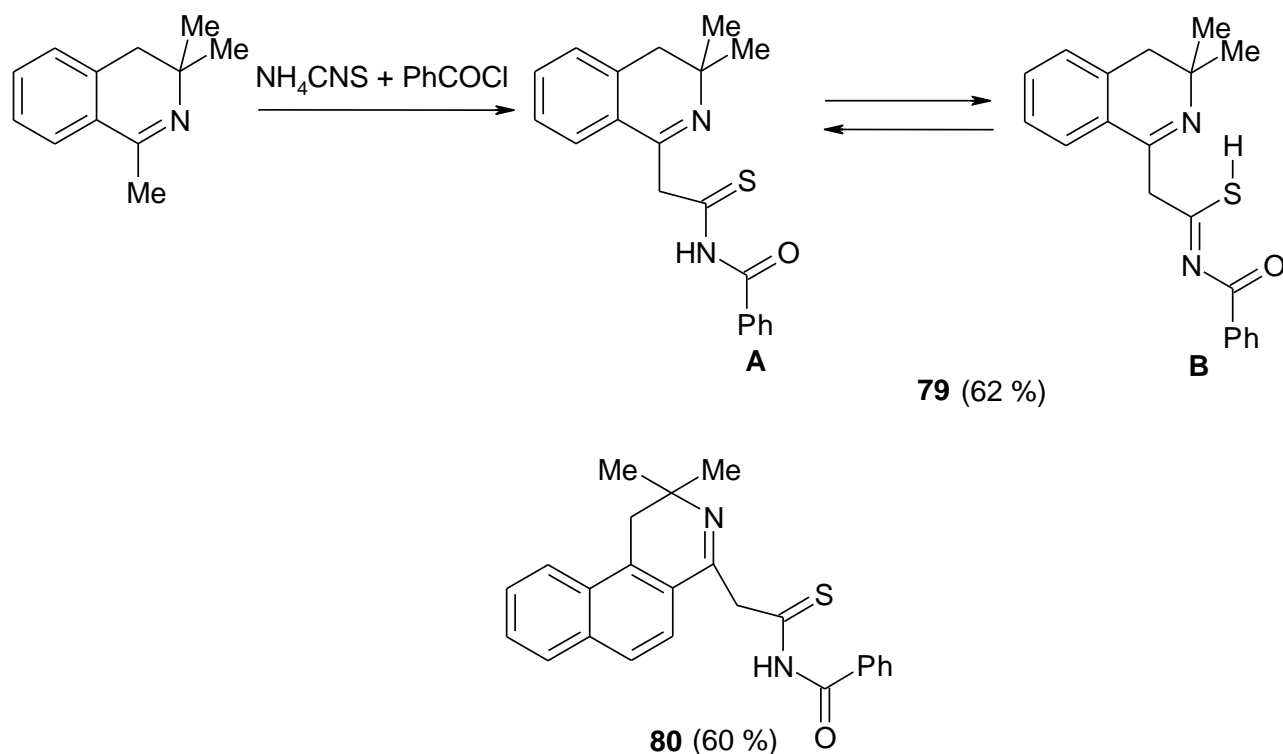


Таблица 16

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений **79–80**

Соединение	Брутто-формула *	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
<b>79</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$	211–213	62
<b>80</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS} \cdot \text{HCl}$	151–153	60

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  свидетельствуют о том, что полученные соединения, в отличие от ранее синтезированных енаминотиоамидов **67–78**, существуют в имино-форме. Это проявляется в наличии в спектрах синглетов протонов группы  $\text{CH}_2$  (3.85 и 3.45 м.д.). Две группы синглетов протонов в областях 9.96 и 9.51 м.д. и 13.19 и 13.29 м.д. соответствуют, вероятно, группам  $\text{NH}$  и  $\text{SH}$ , которые могут проявляться в результате наличия двух таутомерных форм. Наличие тиоамидо-тиоимидольной таутомерии, характерной для тиоамидов, способствует акцепторная бензоильная группа, которая повышает кислотность протона группы  $\text{NH}$ .

## 2.7. Реакции аннелирования действием нингидрина и оксалилхлорида

В литературе известна реакция енаминов с нингидрином [67], которая протекает с образованием системы индено[1,2-*b*]пиррола. Для енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина эта реакция не изучалась [33, 34, 35, 73]. Особенностью структуры этих соединений является то, что они содержат алкильные группы в  $\alpha$ -положении по отношению к атому азота, что может быть серьёзным стерическим препятствием для аннелирования пиррольного цикла.

### 2.7.1. Реакция нингидрина с енаминоамидами ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина

Енаминоамиды ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, представляющие собой «пуш-пульные» енамины, имеющие в качестве амидной группы  $\text{CONH}_2$ , реагируют с нингидрином как 1,3-бинуклеофилы. В качестве нуклеофильных центров выступают группа  $\text{NH}_2$  в составе амидного фрагмента и  $\beta$ -углеродный атом енаминной группы. В результате образуется трициклическая система тетрагидроиндено[1,2-*b*]пиррола.

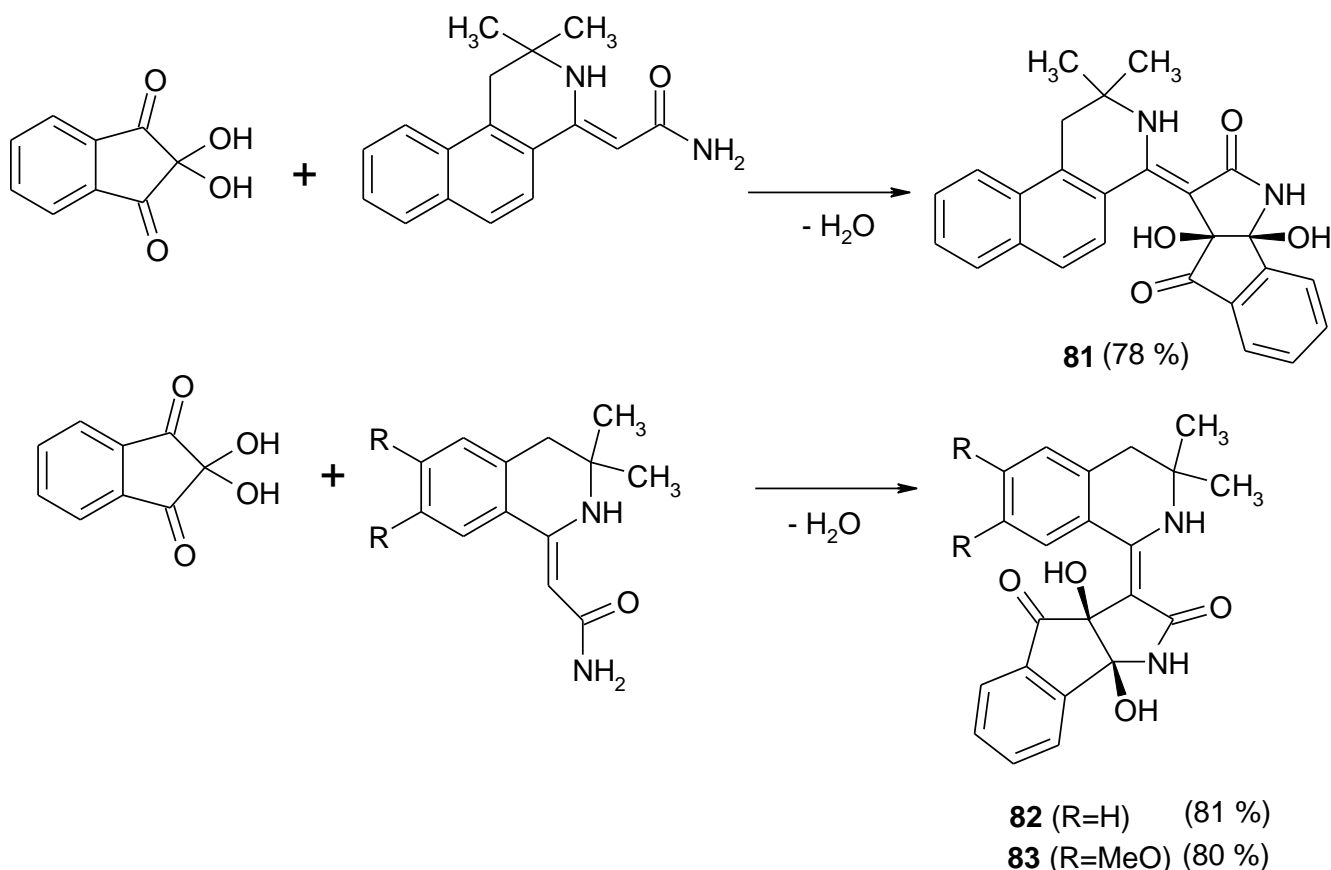
Исследования показали, что при взаимодействии нингидрина с енаминоамидами, содержащими первичную амидную группу, затрагиваются группа  $\text{NH}_2$  амида и  $\beta$ -углеродный атом енаминового фрагмента. Так, при кипячении нингидрина с амидами в этилацетате реакция заканчивается в течение 15–20 минут (контроль ТСХ) [164]. Продуктами являются соединения **81–83** (схема 26): Характеристики полученных веществ, представлены в таблице 17.

Таблица 17

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений **81–83**

Соединение	Брутто-формула *	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
<b>81</b>	$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$	170–172	78
<b>82</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$	190–192	81
<b>83</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$	180–181	80

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.



В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H производных тетрагидроиндено[1,2-*b*]пиррола **81–83** наблюдаются синглеты протонов двух групп OH в областях 6.08–6.14 и 6.20–6.26 м.д. Спектры названных соединений содержат также синглеты групп NH в области 10.73–10.87 м.д., относящиеся, вероятно, к протонам групп NH изохинолинового цикла.

ИК спектры соединений **81–83** содержат полосы поглощения кетонного карбонила (1680–1690 см<sup>-1</sup>). Уширенная полоса в области 1630–1640 см<sup>-1</sup> может быть отнесена к лактамному карбонилу, вовлечённому в Н-хелатирование. ИК спектры названных соединений содержат также полосы свободных (3300–3320 см<sup>-1</sup>) и хелатированных (3150–3180 см<sup>-1</sup>) групп NH и групп OH (3450–3480 см<sup>-1</sup>).

В масс-спектрах всех синтезированных веществ, наблюдается пик, соответствующий отщеплению воды. Амиды **82–83** в условиях снятия спектра претерпевают превращение, обратное их реакции с нингидрином: расщепляются до исходного енаминоамида (пики ионов 216 (39 %) и 276 (80 %)). Образующиеся

амиды далее расщепляются обычным способом, отщепляя в первую очередь метильную группу.

Обращает на себя внимание тот факт, что реакция енаминов с нингидрином протекает стереоспецифично. Её механизм и стереохимия еще недостаточно изучены. Продуктами являются цис-1,2-диолы.

Как видно из приведённых структур **81–83**, при взаимодействии нингидрина с используемыми нами енаминоамидами группа енамина не проявляет себя в качестве традиционного 1,3-бинуклеофила, реагирующего по енаминовому атому азота и  $\beta$ -углеродному атому енаминной группы. Поэтому мы сочли необходимым более глубокое доказательство структуры полученных соединений. С этой целью был осуществлён РСА. Монокристаллы удалось получить для лактама **81**. Кристаллы соединения **81** были получены медленной кристаллизацией из ацетонитрила. Общий вид исследуемой молекулы представлен на рисунке 2.

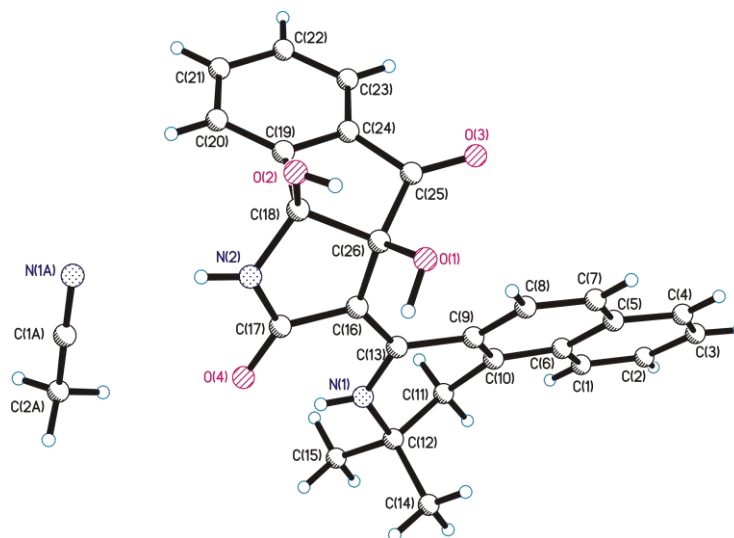


Рис.2. Общий вид молекулы соединения **81** по данным РСА.

Молекула соединения **81** кристаллизуется вместе с молекулой ацетонитрила. Разупорядочение сольватной молекулы ацетонитрила не показано для ясности. Значения длин связей и валентных углов в молекуле соединения **81** хорошо согласуются с обычными для соответствующих атомов значениями. Основная часть фрагмента бензо[*f*]изохинолина имеет планарную структуру. То же самое можно сказать и о трициклической системе тетрагидроиндено[1,2-

*b*]пиррола. Оба аксиальных гидроксильных при C(18) и C(26) занимают цис-положение, что показывает стереоспецифичность реакции. В кристалле отсутствуют водородные связи и укороченные межмолекулярные контакты.

Таким образом, енаминоамиды ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, представляющие собой «пуш-пульные» енамины, имеющие в качестве амидной группы CONH<sub>2</sub>, взаимодействуют с нингидрином как 1,3-бинуклеофилы, нуклеофильными центрами оказываются группа NH<sub>2</sub> в составе амидного фрагмента и β-углеродный атом енаминной группы. Реакция протекает стереоспецифично.

### 2.7.2. Реакция (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-*N*-(2,4-диметилфенил)-ацетамидов с нингидрином

Исследования показали, что кипячение енаминоамидов с нингидрином в этилацетате в течение 40 минут приводит к соединениям **84**, **85** (схема 27).

Соединения **84**, **85** – жёлтые кристаллические вещества, трудно растворимые в спирте и бензоле (табл. 18). Согласно данным спектров ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и РСА полученные вещества кристаллизуются в виде кристаллогидрата, образующегося за счёт водородных связей с гидроксильной группой [165].

Схема 27

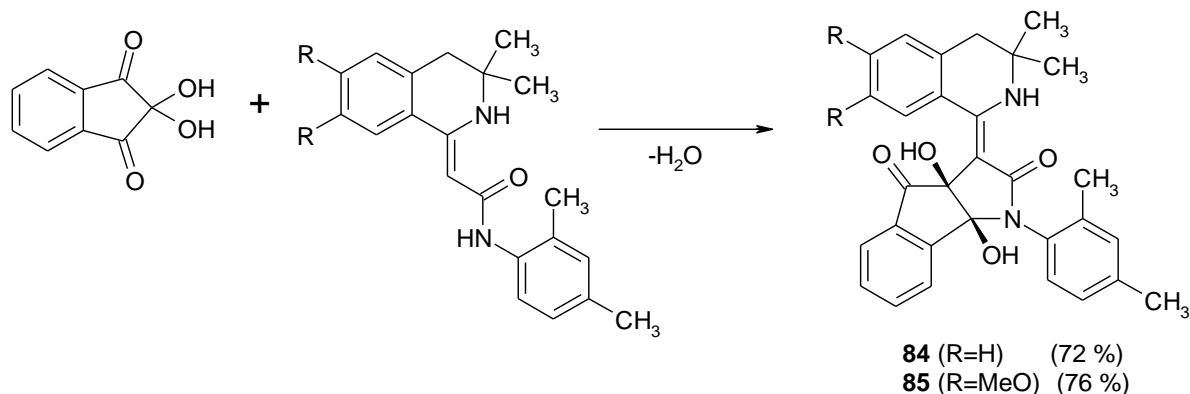


Таблица 18

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений **84–85**

Соединение	Брутто-формула *	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
<b>84</b>	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	142–144	72
<b>85</b>	C <sub>32</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	185–186	76

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **84** снят в  $\text{DMCO-d}_6$ , **85** – в  $\text{CDCl}_3$ . В спектрах этих соединений, в отличие от спектров исходных веществ, отсутствуют синглеты протонов в областях около 5 м.д. (группа  $\text{CH=}$ ) и 6.5 м.д. ( $\text{NH}$  амидной группы), что свидетельствует в пользу приведённой структуры. Спектры содержат синглеты протонов двух групп  $\text{OH}$  в областях 5.95 и 5.55 м.д., а также 6.30 и 6.70 м.д., кроме того – синглеты протонов групп  $\text{NH}$  изохинолинового цикла (9.45 и 9.23 м.д.).

ИК спектры соединений **84**, **85** содержат полосы поглощения кетонного карбонила в области  $1680\text{ см}^{-1}$  и лактамного карбонила, вовлечённого в  $\text{H}$ -хелатирование ( $1640\text{ см}^{-1}$ ). Имеются также полосы свободных групп  $\text{OH}$  и воды ( $3480\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ ).

Масс-спектры гликолей **84**, **85** содержат слабоинтенсивные пики  $[\text{M}]^+$ : 15 % (**84**) и 2 % (**85**), соответствующие циклическим аминам. Базовые пики (100 %) с массами 200 и 260 наиболее вероятны для осколочного иона 1-метиленоксикарбонил-6,7-( $\text{R}$ )<sub>2</sub>-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Также имеет место распад до исходных амидов, что отвечает пикам  $[\text{M}]^+$ : 319  $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}^{-1}]$ (30) и 379  $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3^{-1}]$ (15).

С целью более убедительного доказательства структуры проведено рентгеноструктурное исследование кристалла соединения **84**, полученного медленной кристаллизацией из ацетонитрила. Общий вид молекулы представлен на рисунке 3. Соединение **84** кристаллизуется в виде сольвата с молекулой воды в соотношении 1:1. Значения длин связей и валентных углов в молекуле соединения хорошо согласуются с обычными для соответствующих атомов значениями. Оба аксиальных гидроксила при  $\text{C}(1)$  и  $\text{C}(2)$  занимают цис- положение, что доказывает стереоспецифичность реакции.

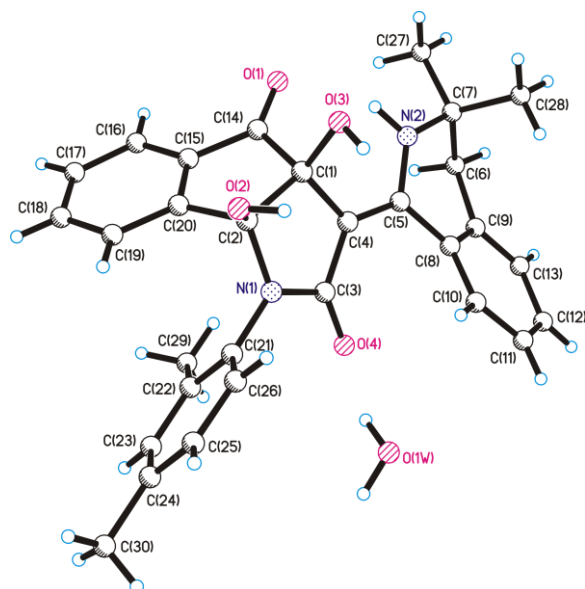


Рис.3. Структура молекулы (3aS, 8bS, Z)-3-[3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден]-1-(2,4-диметилфенил)-3a,8b-дигидрокси-1,3,3a,8b-тетрагидроиндено[1,2-*b*]пиррол-2,4-диона (**84**) поданным РСА.

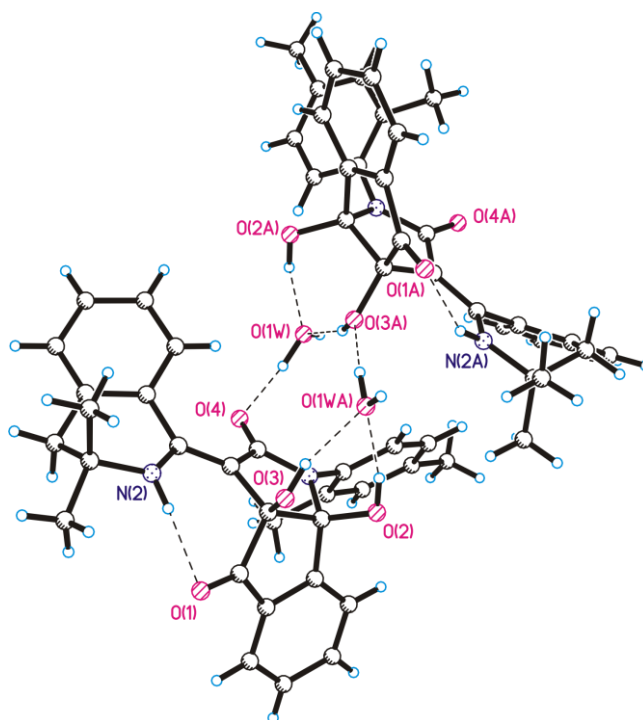


Рис.4. Внутри- и межмолекулярные водородные связи (штриховые линии) в кристаллической структуре соединения (**84**)·H<sub>2</sub>O.

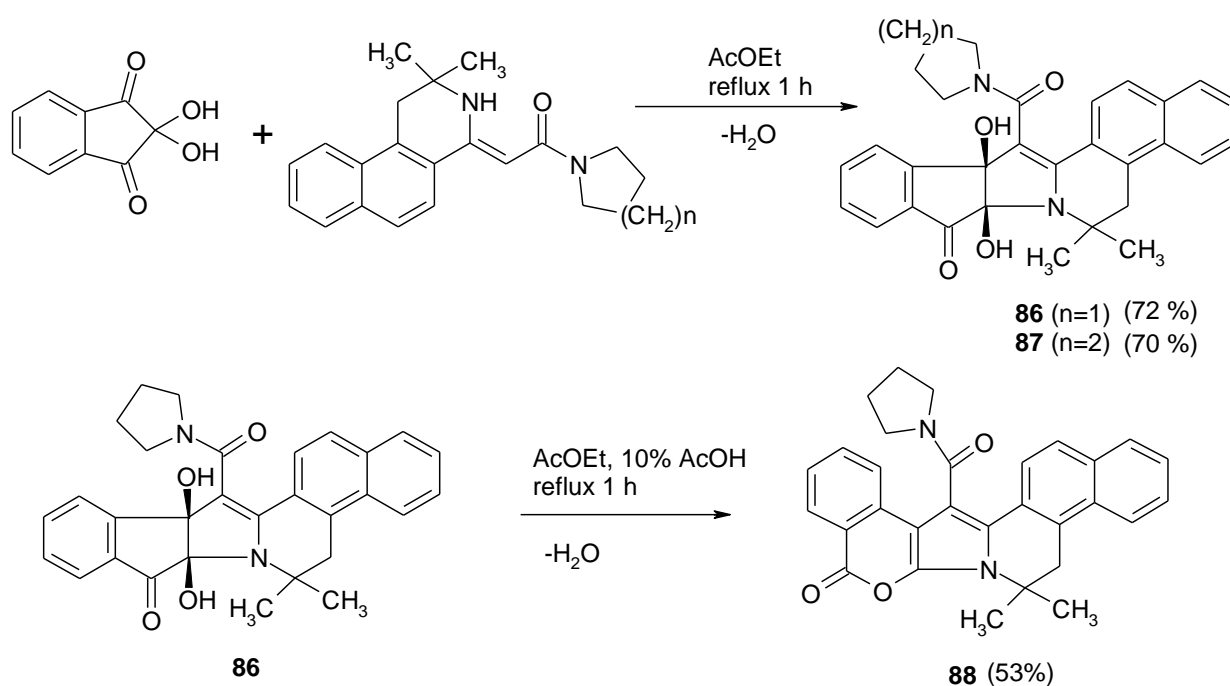
Ориентация атомов водородов гидроксильных групп обусловлена их участием в образовании межмолекулярных водородных связей в кристаллической структуре (рис.4). Помимо межмолекулярных водородных связей с участием сольватных молекул воды, за счет которых стабилизирована кристаллическая

упаковка, в структуре наблюдается и внутримолекулярная водородная связь N(2)-H...O(1).

Таким образом, реакция (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-*N*-(2,4-диметилфенил)-ацетамидов с нингидрином протекает по  $\beta$ -С-атому енаминового фрагмента с аннелированием системы тетрагидроиндено[1,2-*b*]пиррола. Реакция протекает стереоспецифично.

### 2.7.3. Реакция енаминопирролидида и пиперидида ряда 2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолина с нингидрином

Схема 28



В синтезе полициклических производных изохинолина в качестве реагентов используются енамины ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Взаимодействие (*Z*)-2-(2,2-диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1*H*)-илиден)-1-(пирролидин-1-ил)этанона с нингидрином приводит к аннелированию цикла индено[1,2-*b*]пиррола [166]. Аналогичный продукт образуется при замене пирролидинового цикла на пиперидиновый. Образующиеся гликоли способны к дальнейшим превращениям, в частности, к аннелированию изохроменового цикла. Так, дальнейшее кипячение полученного гликоля в присутствии уксусной кислоты ведёт к перегруппировке с образованием гексациклической системы изохромено[4,3-*b*]нафто[8,7-*a*]индолизина.



Исследования показали, что при кипячении соединений ряда 2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолина с нингидрином в этилацетате в течение часа образуются дигидроксипроизводные **86**, **87** (схема 28). При кипячении раствора гликоля **86** в этилацетате с добавкой 10 % уксусной кислоты происходит перегруппировка в пирролоизокумарин с образованием системы **88**.

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений представлены в таблице 19.

Таблица 19

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений **86–88**

Соединение	Брутто-формула *	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
<b>86</b>	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	178–180	72
<b>87</b>	C <sub>31</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	187–188	70
<b>88</b>	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	202–204	53

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H лактона **88**, в отличие от спектра исходного соединения **86**, отсутствуют сигналы протонов гидроксильных групп. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения **88**, в отличие от спектра исходного кетона, отсутствует сигнал кетонного карбонила (199.15 м.д.), но присутствует вероятный сигнал углерода лактонного карбонила (173.62 м.д.), при этом также возрастает количество сигналов атомов углерода в ароматической части спектра за счёт появления в молекуле новой ароматической структуры – пиррола. ИК спектр соединения **86** содержит характеристические полосы поглощения групп ОН в области около 3500 см<sup>-1</sup>, которые отсутствуют в спектре лактона **88**. Масс-спектры соединений **86** и **88** содержат пики молекулярных ионов, соответствующие их молярным массам. Спектры соединения **87** аналогичны спектрам гликоля **86**.

С целью более убедительного доказательства структуры осуществлён рентгеноструктурный анализ структуры соединения **88**. Необходимый монокристалл получен медленной кристаллизацией из 2-пропанола. Общий вид молекулы представлен на рисунке 5.

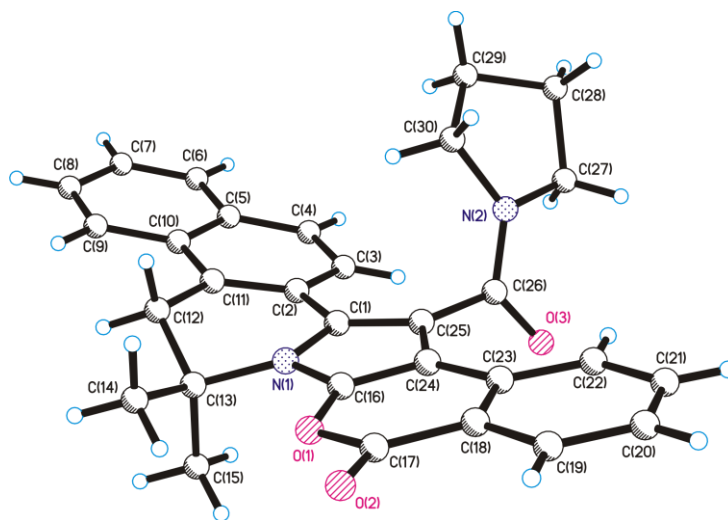


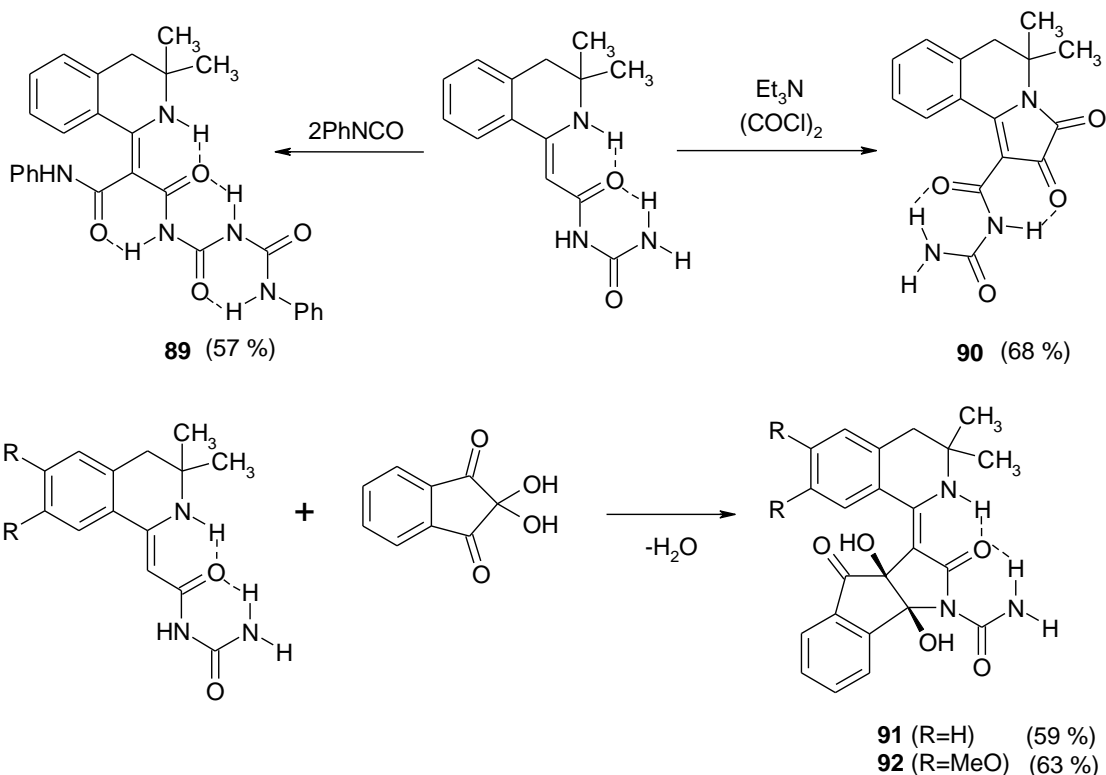
Рис.5 Вид молекулы соединения **88** по данным РСА.

Таким образом, по реакции енаминопирролидида ряда 2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолина с нингидрином с последующей перегруппировкой получена малоизвестная гексациклическая система изохромено[4,3-*b*]нафто[8,7-*a*]индолизина.

#### 2.7.4. Реакции аннелирования енаминоуреидов ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина действием оксалилхлорида и нингидрина

При взаимодействии енаминоуреида с фенилизоцианатом образуется соединение **89**, представляющее собой по структуре продукт  $\beta$ -С-карбамоилирования енаминового фрагмента и концевой группы остатка мочевины (схема 29) [167]. Мы предположили, что в реакции с оксалилхлоридом имеет место взаимодействие не только по енаминовому фрагменту, но и по остатку мочевины. Однако исследования продемонстрировали, что взаимодействие протекает по енаминовой группе, при этом образуется соединение **90** с ярко-красной окраской.

Ранее нами была изучена реакция енаминоамидов ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с нингидрином. Показано, что при взаимодействии этих енаминов с нингидрином затрагиваются амидный атом азота и  $\beta$ -С-атом енамина. Исследования показали, что енаминоуреиды реагируют с нингидрином аналогично амидам – по  $\beta$ -углеродному атому енаминной группы и вторичному уреидному атому азота. Продуктами являются производные индено[1,2-*b*]пиррола **91–92** (схема 29).



Такое протекание реакции может быть вызвано тем, что атом водорода при атоме азота, находящемся между двумя карбонилами, наиболее подвижен и соответственно склонен к замещению.

Полученные производные изохинолина представляют собой жёлтые кристаллические вещества, за исключением диоксопирролина **90**, окрашенного в красный цвет. Полученные соединения, как и следовало ожидать, представляют собой хорошо кристаллизующиеся вещества, трудно растворимые в спирте, бензоле и хлороформе, хорошо растворимые в ДМСО и ДМФА. Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице 20.

Таблица 20

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений **89–92**

Соединение	Брутто-формула *	Т <sub>пл.</sub> , °С	Выход, %
<b>89</b>	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	157–159	57
<b>90</b>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	187–188	68
<b>91</b>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	138–140	59
<b>92</b>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	135–137	63

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Можно предположить наличие хелатных структур для соединения **89**, спектр которого также содержит уширенные полосы хелатированных групп NH ( $3100\text{ см}^{-1}$ ) и C=O ( $1610\text{ см}^{-1}$ ). В спектре лактама **90** лактамный карбонил поглощает в области  $1740\text{ см}^{-1}$ . В спектре вещества **90** присутствуют полосы хелатированных групп NH ( $3150\text{ см}^{-1}$ ) и C=O ( $1620\text{ см}^{-1}$ ). ИК спектры гликолей **91–92** содержат полосы поглощения групп OH ( $3470$  и  $3480\text{ см}^{-1}$ ). Необходимо учитывать тот факт, что гликоль **92** кристаллизуется с одной молекулой 2-пропанола, сольватирующего молекулу за счёт образования межмолекулярной водородной связи (уширенная полоса в области  $3200\text{ см}^{-1}$ ).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  малонамида **89** отсутствует синглет винильного протона, интегральная интенсивность ароматической области соответствует 14 протонам. В спектре пирролдиона **90**, в отличие от спектров остальных веществ, сигналы группы  $\text{CH}_3$  проявляются в виде двух синглетов: 1.07 и 1.70 м.д., при этом наблюдаются также два близких синглета протонов группы 5- $\text{CH}_2$  – 2.71 и 2.74 м.д. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  гликолей **91–92** содержат синглеты групп OH (соответственно 6.35 с и 6.83 с, а также 6.42 с и 6.77 с).

В масс-спектрах синтезированных соединений пик молекулярного иона обнаружен у соединений **90–92**. Причиной отсутствия пиков молекулярного иона в спектрах соединений **89, 90** может быть термическая неустойчивость молекул, в структуре которых присутствуют близко расположенные карбонилы. В масс-спектрах веществ **89, 91** присутствует пик осколочного иона 200, соответствующий, вероятнее всего, остатку 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-ацетила ( $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}$ ).

Масс-спектры соединений **89, 90** содержат пик иона 159 (3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден,  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$ ) или 158 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}-1\text{H}$ ). Наблюдаются также пики, соответствующие отщеплению амидного и амино-фрагментов. Например, масс-спектры соединений **89** и **91–92** содержат пики ионов, которые могут быть образованы при отрыве групп  $\text{CONH}_2$  или пики самих этих частиц ( $M=44$ ).

На основании данных спектров для соединений **91–92** можно было бы предложить ещё 2 структуры. Это продукты 3+2 присоединения по группе NH изохинолинового цикла и  $\beta$ -углеродному атому енамина или по двум группам NH мочевины. С целью более убедительного доказательства строения осуществлён рентгеноструктурный анализ на примере соединения **92**. Монокристалл получен медленной кристаллизацией из 2-пропанола. Общий вид молекулы представлен на рисунке 6.

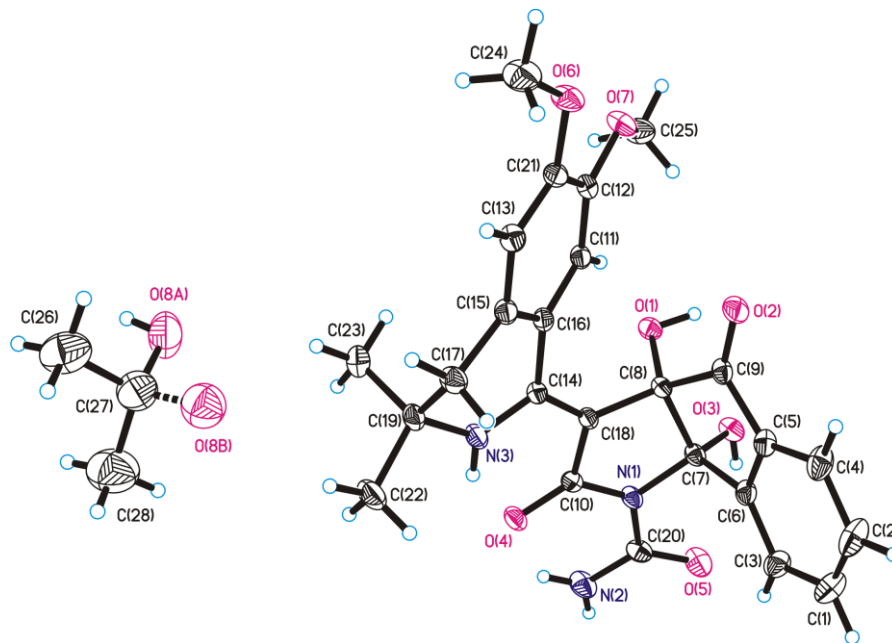


Рис.6. Молекулярная структура соединения **92·i-PrOH**. Атомы O8A и O8B в сольватной молекуле *i-PrOH* показывают разупорядочение.

Соединение кристаллизуется в виде сольвата с молекулой изопропанола в соотношении 1:1. Молекула изопропанола разупорядочена по двум позициям с заселенностями 0,8 и 0,2 (O8A и O8B, соответственно). Значения длин связей и валентных углов в молекуле соединения **92 i-PrOH** хорошо согласуются с обычными для соответствующих атомов значениями. Оба аксиальных гидроксила при C(7) и C(8) занимают цис-положение, что показывает стереоспецифичность реакции. Ориентация атомов водородов данных гидроксильных групп обусловлена их участием в образовании внутри- и межмолекулярных водородных связей O(3A)-H(3) O(5A) и O(1)-H(1)·O(5A), соответственно, в кристаллической структуре соединения **92·i-PrOH** (рис.7).

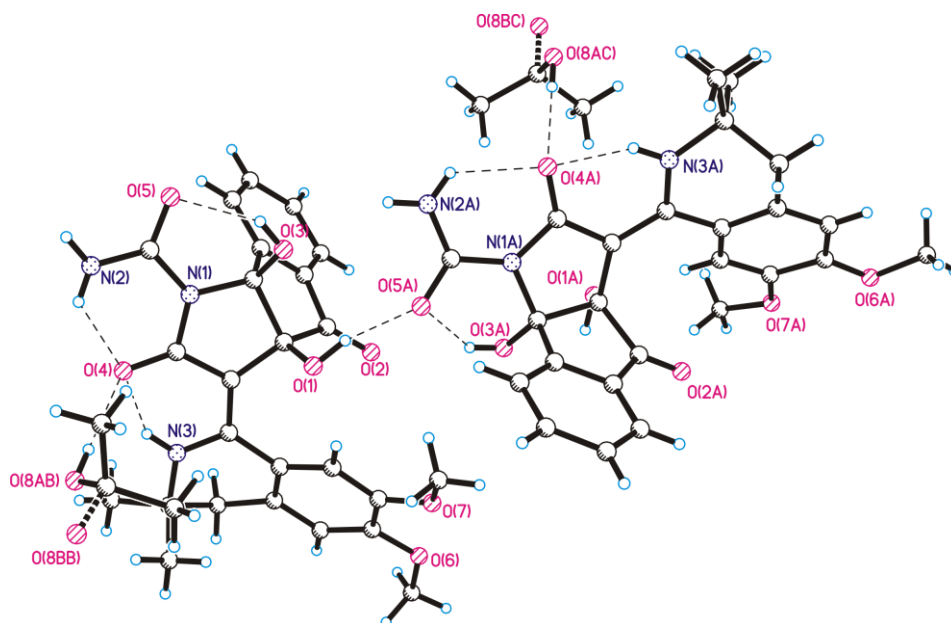


Рис.7. Внутри- и межмолекулярные водородные связи (штриховые линии) в кристаллической структуре соединения **92** *i*-PrOH. Атомы O8A и O8B в сольватной молекуле *i*-PrOH показывают разупорядочение.

Помимо межмолекулярных водородных связей с участием гидроксильных групп O(1)H(1) соединения **92** и сольватной молекулы *i*-PrOH, за счет которых стабилизирована кристаллическая упаковка, в структуре наблюдается три внутримолекулярных водородных связи N(2)-H(2B)·O(4), N(3)-H(3A)·O(4) и O(3)-H(3)·O(5).

Таким образом, енаминоуреиды ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина являются полифункциональными соединениями, которые реагируют с оксалилхлоридом по енаминовой группе, при этом остаток мочевины не затрагивается. В то же время нингидрин реагирует по  $\beta$ -C-атому енаминовой группы и по уреидному атому азота, находящемуся между двумя карбонилами.

## 2.8. Свойства производных 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолина

2,3-Диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины выступают в качестве активных реагентов в синтезе потенциальных биологически активных веществ [111, 112, 168, 169]. Взаимодействуя с нуклеофилами, эти соединения часто используются в качестве ацилирующих средств, реагируя с раскрытием цикла. Как и предполагалось, ацилирующая активность увеличивается с ростом акцепторных свойств заместителя в положении 1. Так, в случае нитрильной [170] группы

ацилирование ароматических аминов протекает в более мягких условиях, чем в отсутствие названных заместителей. Мы предположили, что при наличии в положении 1 акцепторного ацильного или сложноэфирного остатка электрофильная активность будет столь же высокой.

### 2.8.1. Синтез и свойства 1-ароил-5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дионов

Наглядным примером исследования свойств полученных трикарбонильных соединений может послужить вещество, имеющее в положении 1 бензоильный остаток [30, 62, 64], так как кетонная группа в данном случае обладает пониженной реакционной способностью в отношении нуклеофилов. Исследования выявили, что при взаимодействии этого соединения с бинуклеофилами может иметь место гетероциклизация [171]. Так например, в случае кипячения с *o*-фенилендиамином в изопропанолe с добавлением в качестве катализатора *n*-толуолсульфоновой кислоты образуется производное хиноксалона **93**. При использовании в качестве бинуклеофила 1,2-циклогександиамина (смесь *cis*- и *trans*- изомеров) образуется производное гексагидроимидазола **94** (схема 30).

Раскрытие цикла действием *o*-аминофенола имеет место при кипячении в течение 2-3 минут в изопропанолe, при этом образуется производное бензизоксазола **95**. В то же время продукт реакции с 2-амино-3-гидроксипиридином **96** был выделен лишь при кипячении в ледяной уксусной кислоте:

Взаимодействие с гидразингидратом протекает мгновенно, что можно наблюдать по исчезновению ярко-красной окраски раствора. При взаимодействии гидразида **97** с *n*-нитробензальдегидом, был получен гидразон **98** (схема 30).

Енамины **93–98** имеют жёлтую окраску. Все синтезированные соединения трудно растворимы в спирте, растворимы в хлороформе. Выходы, температуры плавления синтезированных соединений представлены в таблице 21.

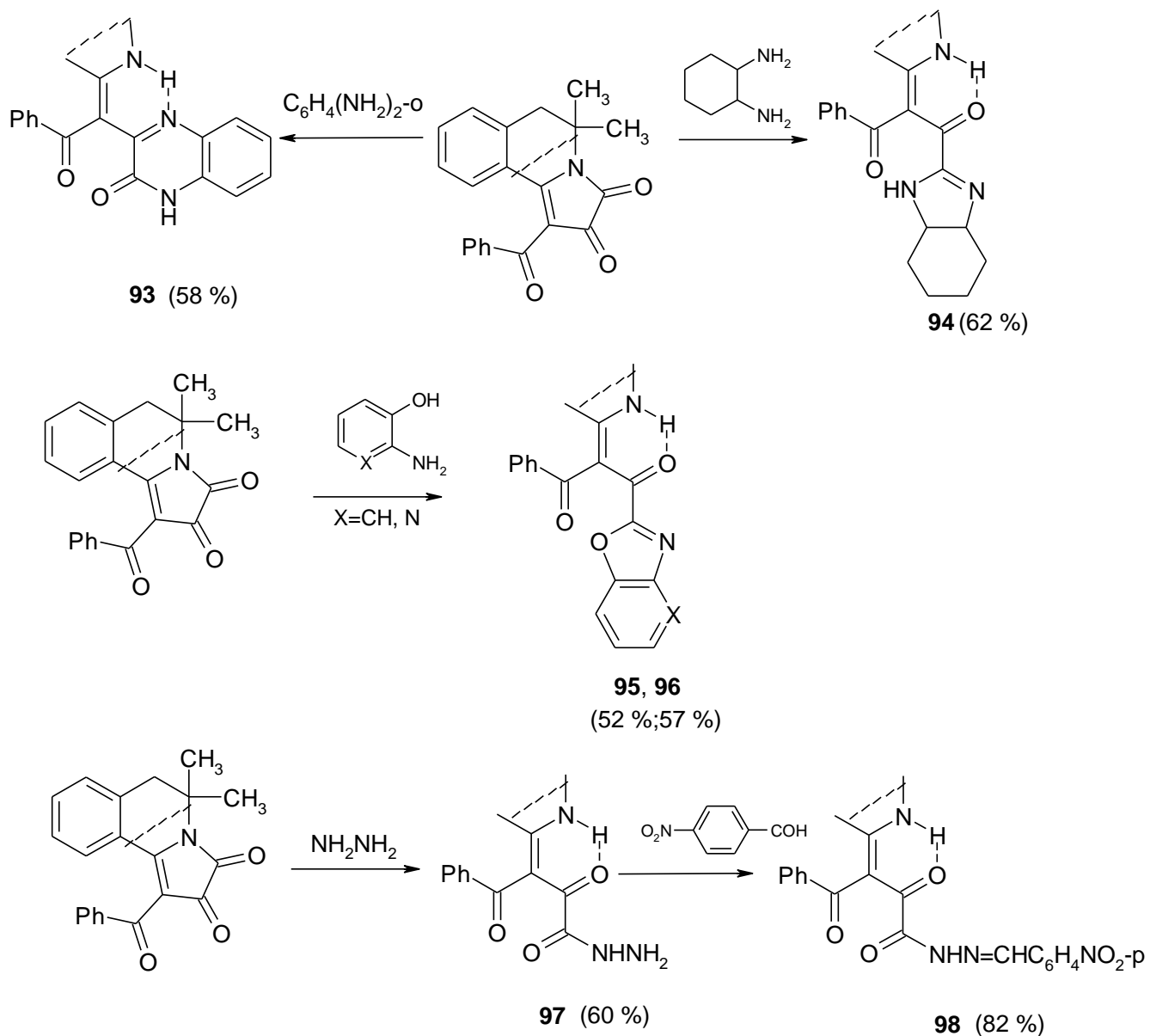


Таблица 21

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений **93–98**

Соединение	Брутто-формула *	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
<b>93</b>	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	103–105	58
<b>94</b>	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	135–137	62
<b>95</b>	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	121–123	52
<b>96</b>	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	222–223	57
<b>97</b>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	110–112	60
<b>98</b>	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	208–210	82

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.



Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **93–98** сняты в ДМСО- $d_6$ . Спектр хиноксалона **93** содержит синглеты двух групп NH: 11.53 и 11.79 м.д. Их положение в слабом поле свидетельствует о том, что одна из групп хелатирована, а вторая – достаточно кислотная, что соответствует приведённой структуре. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **94** характеризуется наличием двух синглетов групп NH: 8.39 (NH имидазолина) и 11.72 (NH цикла). Спектры производных оксазола **95, 96** также содержат синглеты групп NH в слабом поле (соответственно 11.58 и 11.71 м.д.). Спектр гидразида **97** содержит два синглета групп в слабом поле: 9.46 (CONH) м.д. и 11.42 м.д. (NH цикла). Спектр гидразона **98** содержит синглеты 11.43 и 11.58 м.д., при этом по сравнению с исходным гидразидом исчезает синглет группы  $\text{NH}_2$  в области 4.38 м.д.

ИК спектры синтезированных соединений сняты в растворе  $\text{CHCl}_3$  в концентрации 0,01 моль/л. В спектрах соединений **93–97** наблюдаются полосы поглощения хелатированных групп CO (1620–1640  $\text{cm}^{-1}$ ) и NH (3120–3150  $\text{cm}^{-1}$ ). Кроме того, содержатся полосы свободных кетонного карбонила (1720–1740  $\text{cm}^{-1}$ ) и группы NH (3310–3340  $\text{cm}^{-1}$ ).

Масс-спектры подтверждают предложенную структуру соединений **93–96**, образующихся при гетероциклизации. Спектр каждого из этих веществ содержит пик молекулярного иона (100 %). Спектры соединений **94–96** содержат фрагментарный ион 276 интенсивностью также примерно 100 %, который можно отнести к 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-1-фенилэтанону  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}$ .

### 2.8.2. Реакции этил 6,6-диалкил-8,9-диоксо-5,6,8,9-тетрагидро-бензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-10-карбоксилатов с N-нуклеофилами

Как было уже сказано соединения ряда 5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидрогидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-диона в реакции с N-нуклеофилами проявляют себя в качестве ацилирующих реагентов, взаимодействующих с раскрытием пиррольного цикла. Наличие электроноакцепторных групп, таких как нитрильная или бензоильная, активирует субстрат по отношению к нуклеофилу. Целью исследований является изучение

зависимости структуры продуктов от природы нуклеофильного реагента. При этом следует учесть возможность взаимодействия N-нуклеофила со сложноэфирной группой.

Тетрациклические трикарбонильные соединения **101**, **102** получены по реакции ацилирования соответствующих енаминоэфиров **99**, **100** действием оксалилхлорида [64]. Полученные вещества взаимодействуют с аммиаком и циклическими аминами с образованием амидов **103–106** (схема 31). Процесс легко контролируется по фактически моментальному обесцвечиванию ярко-красной окраски растворов исходных соединений [172].

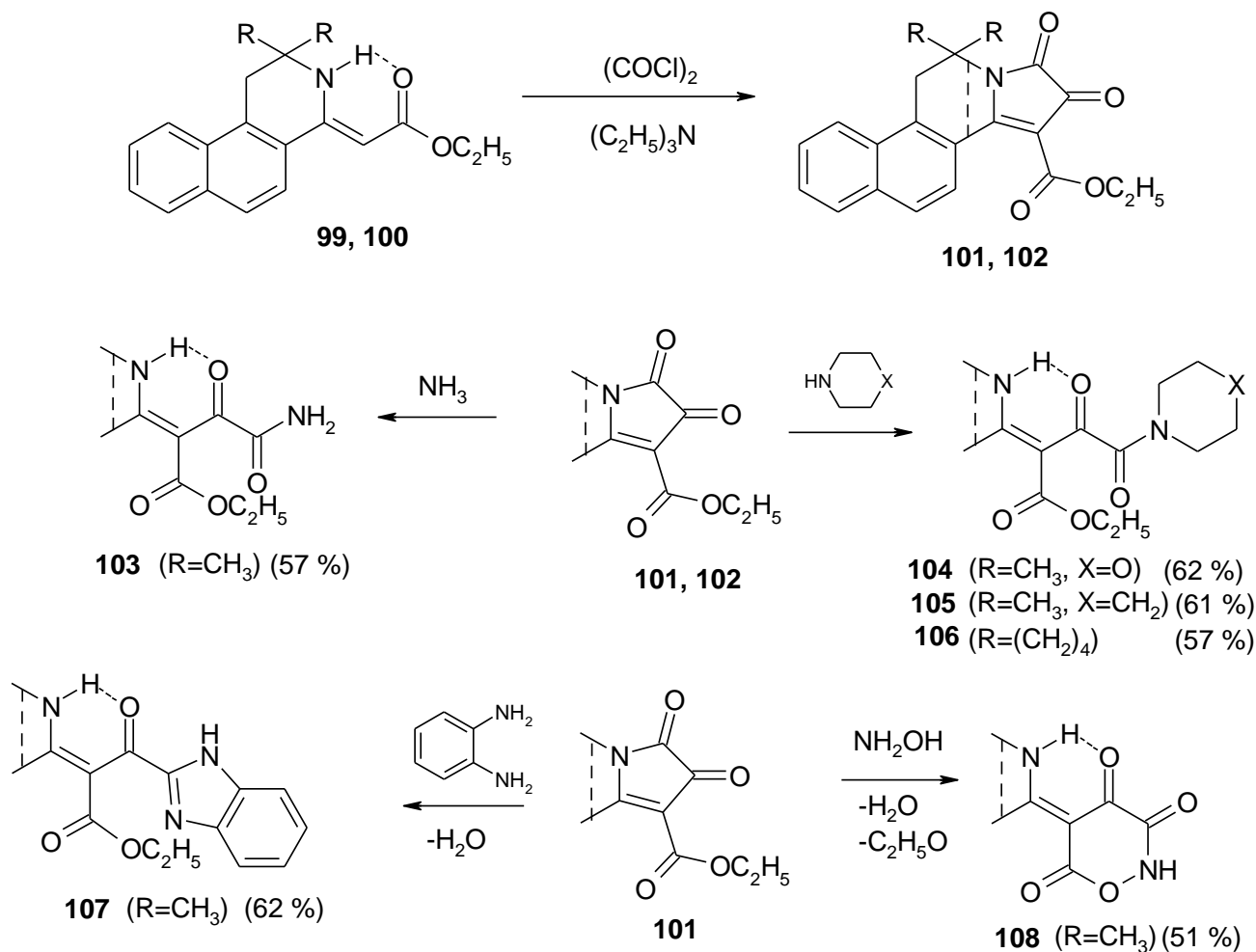
Кипячение исходного эфира с *o*-фенилендиамином в ледяной уксусной кислоте приводит к образованию ароматической системы бензимидазола **107**, что сходно с аналогичными реагентами, содержащими вместо сложноэфирной группы бензоильную. При использовании основания гидроксиламина при 20 °С в реакцию вовлекается сложноэфирная группа, в результате образуется система изоксазин-3,4,6-триона (соединение **108**, схема 31). Выходы, температуры плавления синтезированных соединений представлены в таблице 22.

Таблица 22

Выходы, температуры плавления синтезированных соединений **99–104**

Соединение	Брутто-формула *	T <sub>пл.</sub> , °С	Выход, %
<b>103</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	180–181	57
<b>104</b>	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	178–180	62
<b>105</b>	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	244–246	61
<b>106</b>	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	191–193	57
<b>107</b>	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	137–139	62
<b>108</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	181–183	51

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.



ИК спектры соединений **103–108** имеют полосы поглощения карбонила свободной сложноэфирной группы в области 1730–1735 см<sup>-1</sup>, а также полосы хелатированной кетонной (1620 см<sup>-1</sup>) и свободной амидной (1680–1690 см<sup>-1</sup>) групп С=О. Полосы поглощения групп NH представлены Н-хелатной (3050–3100 см<sup>-1</sup>) и амидной (3380 см<sup>-1</sup>) полосами. В спектре изоксазин-3,4,6-триона **108** наблюдаются полосы поглощения трёх групп С=О в области 1620–1745 см<sup>-1</sup> и полоса хелатированной группы NH цикла (3080 см<sup>-1</sup>).

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H сняты в ДМСО-d<sub>6</sub>. В спектрах енаминокетонаминов **103–106** и кетона **107** имеются сигналы фрагмента этильной группы, проявляющиеся в виде триплета (0.95–1.23 м.д.) и квадруплета в области 3.95–4.15 м.д. В спектре соединения **108**, не имеющего в своей структуре карбэтокси-группы, сигналы этильной группы отсутствуют. Все спектры содержат также сигналы,

соответствующие протонам алкильных заместителей в положении б, сигналы амидного фрагмента, ароматических протонов и групп NH.

Структура полученных веществ подтверждена данными масс-спектров. В спектрах амидов **103–106** молекулярный пик либо крайне малоинтенсивен (1 %, амид **103**), либо отсутствует вследствие неустойчивости системы трёх рядом расположенных карбонильных групп. Анализ массы осколочных ионов показывает, что при фрагментации в первую очередь отщепляется амидная группа, например, в спектре соединения **103** интенсивность соответствующего пика составляет 100 %, амида **104–90** %, **105–100** %, **106–75** %. Масс-спектры соединений **103–105**, **107**, **108** содержат пик осколочного иона с величиной  $m/z$  234, предположительно формулы  $[C_{16}H_{12}NO]$ . Его происхождение следует из лёгкости отрыва трёх групп: амидной, карбэтокси-группы и одной из метильных групп. Интенсивность данного пика составляет для названных веществ соответственно 12, 100, 20, 60 и 8 %. Наличие пика с массой 234 подтверждает структуру бензимидазола для соединения **107**, так как в случае альтернативной структуры хиноксалона наличие этого иона маловероятно. Масс-спектр соединения **107** содержит пик иона с  $m/z$  321 (100 %), который соответствует отрыву от молекулы бензимидазолильного остатка  $C_7H_5N_2$ . Масс-спектр соединения **108** содержит пик молекулярного иона с  $m/z$  336 (32 %), наиболее интенсивным здесь является пик с  $m/z$  319 (100 %), соответствующий отрыву двух атомов водорода групп NH с отщеплением метильной группы.

Таким образом, реакция этил 6,6-диалкил-8,9-диоксо-5,6,8,9-тетрагидробензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-10-карбоксилатов с аммиаком и циклическими аминами, (пирролидин, пиперидин, морфолин) приводит к раскрытию пирролдионового цикла с образованием соответствующих енаминокетоамидов. В случае бинуклеофилов, таких как *o*-фенилендиамин и гидросиламин имеет место гетероциклизация, при этом гидросиламин реагирует также с карбэтокси-группой.

## Глава 3 Материалы и методы исследования

### 3.1. Объекты исследования, аналитические методы, оборудование и реактивы

**Объектами исследования** являлись 3,3-дипропил замещенные, 1-дихлорметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины, производные енаминогидразида ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, а также енамины ряда 3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

**Температуру плавления** (разложения) полученных соединений измеряли на приборе ПТП-М (капиллярный метод, ГФ XIV издания).

**ИК-спектры** полученных соединений сняты на спектрометре Specord M-80 (в вазелиновом масле, таблетках КВг и в хлороформе).

**Спектры ЯМР  $^1\text{H}$**  записаны на приборах Bruker AMX 300 (300 МГц) и Bruker AMX 500 (500 МГц) в растворе ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – Гексаметилдисилоксан (0.05 м.д. относительно тетраметилсилана).

**Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$**  записаны на приборе Bruker AMX 500 на частоте 125 МГц.

Для интерпретации ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ИК-спектров была использована литература [173–176].

**Масс-спектры** получены на приборе FINIGAN MAT INCOS 50, энергия ионизирующих электронов 70эВ.

**Элементный анализ** был проведен на приборе CHNS-932 Leco Corporation. Данные элементного анализа (С, Н, N и Cl) соответствуют вычисленным.

**Рентгеноструктурный анализ** соединений был выполнен на автоматическом дифрактометре XCalibur фирмы Agilent с координатным CCD детектором EOS (Agilent Technologies UK Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England). Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведено с использованием специализированного программного пакета CrysAlis PRO [176].

**Чистоту полученных соединений и ход реакций** контролировали с помощью ТСХ в системах хлороформ-ацетон, 9:1 и ацетон-этанол-хлороформ,

1:3:6 на пластинах Silufo1 UV-254 в системе, проявление осуществлялось в УФ свете, а также парами брома или йода.

### **3.2. Методы исследования биологической активности**

Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах обоего пола массой 170-230 г и белых нелинейных мышах массой 18-30 г. Животные содержались в типовом виварии при температуре воздуха 20-25 °С с естественным 12-часовым свето-темновым циклом. Питание было организовано в соответствии с установленными нормами кормов для экспериментальных животных. Содержание животных соответствовало Международным рекомендациям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ратификация от 01.05.2011 г.), а также действующим Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) в РФ (ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009) и положениям Приказа МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Группы лабораторных животных (по 6-8 белых нелинейных крыс или 4-6 белых нелинейных мышей) формировались методом случайной выборки с учетом массы тела. В день исследований питание животных проходило по окончании эксперимента. В качестве эталонов сравнения были использованы лекарственные препараты соответствующих фармакологических групп.

**Анальгетическую активность** оценивали по исследованию специфической болевой реакции методом химического раздражения брюшины («Уксусные корчи») и оценке острой болевой чувствительности на термическое раздражение («Горячая пластинка») [178].

Анальгетическую активность по методу термического раздражения «горячая пластинка» исследовали на белых беспородных мышах массой 25–30 г. Всего испытаниям на анальгетическую активность было подвергнуто 40 веществ. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно за 30 минут до опыта в дозе 50 мг/кг. В качестве эталонов сравнения в ходе исследований были использованы диклофенак (ООО «Хемофарм») и ибупрофен (ОАО «Синтез») в дозе 50 мг/кг, а

также метамизол натрия (ООО «Фармкомплект») в дозе 50 мг/кг и нимесулид (Нимесил, Лабораториос Менарини С.А, Испания) в дозах 50 мг/кг и 93 мг/кг. В группы сравнения было включено по 8 мышей. Животных помещали на разогретую до 56 °С металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистровали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества. Эффект считали достоверным при  $p \leq 0,05$  по сравнению с контролем и препаратами сравнения.

Изучение анальгетического действия наиболее активного соединения **18·НС1** было продолжено на белых беспородных мышах массой 26–30 г по методике «уксусные корчи». Исследуемое соединение вводили внутривентриально в правую подвздошную область в дозе 50 мг/кг за 30 минут до введения уксусной кислоты. В качестве эталонов сравнения использовали метамизол натрия и нимесулид в дозе 50 мг/кг. Уксусную кислоту вводили в виде 0,75 % раствора внутривентриально в левую подвздошную область в объеме 0,2 мл, подсчет корчей производили в течение 15 минут. Эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» по сравнению с животными контрольной группы. В группы сравнения было включено 10 мышей.

**Противовоспалительную активность** исследовали на крысах массой 170–230 г., группа включала 6 животных обоего пола. Испытания проводились на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1 % водного раствора каррагинина. Исследуемые вещества вводили перорально в дозе 50 мг/кг за 1 час до введения флогогенного агента. Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически до введения и через 3 часа после введения каррагинина [178]. В качестве препарата сравнения был использован метамизол натрия (ООО «Фармкомплект») в дозе 50 мг/кг.

Результаты опытов статистически обработаны с использованием коэффициента Стьюдента, достоверным считали отличие при  $p < 0,05$ .

Испытанию на антигельминтную и инсектицидную активность было подвергнуто 36 веществ. **Антигельминтная активность** изучалась на земляных червях по методике Николаева М.П. [179]. В 0,5 %-ый водный раствор исследуемых соединений помещали земляных червей и фиксировали время наступления смерти. В качестве эталонов сравнения использовали пирантел и левамизол, которые различаются по механизму действия (пирантел блокирует передачу импульсов в нервно-мышечных волокнах, а левамизол нарушает метаболизм).

В опытах использованы таблетки пирантел (Польфа, Польша), декарис (левамизол) фирмы «Гедеон Рихтер» (Венгрия).

**Инсектицидная активность** изучалась на личинках комаров Chironomidae. В 0,1 % раствор исследуемого соединения помещали личинки комаров (мотыль) и фиксировали время наступления смерти. В качестве эталона сравнения использовали имидаклоприд, широко применяемый в настоящее время в практике дезинфекции, а также диазинон и пиримифос.

Для исследований были взяты таблетки имидаклоприд (танрек) производства ЗАО «Август» (Россия), диазинон фирмы «Фокс и Ко» (Россия) и пиримифос производства ООО «Сингента» (Россия).

Результаты опытов статистически обработаны с использованием коэффициента Стьюдента, достоверным считали отличие при  $p < 0,05$ . Количество опытов составило 6 при определении антигельминтной активности и 10 при исследовании инсектицидной. При отсутствии антигельминтного эффекта в течение 180 минут вещество рассматривалось в качестве мало перспективного для дальнейшего наблюдения. При исследовании инсектицидного действия время максимального наблюдения составило 70 минут.

**Антиаритмическую активность** исследовали на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3 % раствора хлорида кальция, в дозе 280 мг/кг [180].



Опыты проводились на белых мышах массой 18–24 г. Исследуемые вещества вводили за 2 мин до воспроизведения аритмии, их активность оценивали по способности предупреждать смертельные нарушения сердечного ритма. Эффективную антиаритмическую дозу определяли экспресс-методом [181].

Исследования влияния соединений на время **свертывания крови** проведены с помощью коагулометра «АПГ-02-П». Использовали цитратную (3,8 %) кровь (9:1) кроликов. Для определения активности в кювету помещали 50 мкл крови и добавляли 50 мкл 0,2 % раствора исследуемого соединения. Все соединения исследовали в одинаковой концентрации. Для контроля добавляли 50 мкл изотонического раствора. В качестве препарата сравнения использовали 50 мкл раствора этамзилата в концентрации 0,2 %. Пробы инкубировали 60 сек, добавляли 50 мкл 1 % раствора хлорида кальция и проводили измерения.

Скринингу на **острую токсичность** было подвергнуто 9 соединений. Острую токсичность соединений (**1-8**)·НСI определяли при внутривенном способе введения. Для соединения **18** острая токсичность определялась при внутрибрюшинном введении.

Для эксперимента были взяты белые нелинейные мыши обоего пола массой 24–25 г., содержащиеся на обычном рационе вивария. Среднесмертельную дозу определяли экспресс-методом.

**Глава 4 Экспериментальная химическая часть**  
**(3,3-Диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-N-алкил-**  
**ацетамиды (1–8)**

К смеси 0,03 моль соответствующих карбинола и 0,03 моль нитрила в 150 мл бензола при температуре не выше +5 °С прибавляли по каплям 10 мл серной кислоты концентрированной. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при 60 °С в течение часа, охлаждали, выливали в 150 мл ледяной воды, отделяли бензольный слой. Водную фазу нейтрализовали концентрированным раствором аммиака, также охлаждая ледяной водой. При охлаждении смеси до 20 °С выпадал осадок основания, который отфильтровывали, сушили, растворяли в 200 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получали соответствующий гидрохлорид, который отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**(3,3-Дипропил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-**  
**ацетамиды (9–18)**

К смеси 0.01 моль карбинола и 0.011 моль соответствующего нитрила в 150 мл бензола при температуре не выше +5°С прибавляли 2 мл уксусной кислоты ледяной и далее по каплям 5 мл серной кислоты концентрированной. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при 60 °С в течение 30 минут, охлаждали, выливали в 150 мл ледяной воды, отделяли бензольный слой. Водную фазу нейтрализовали аммиака раствором концентрированным, также охлаждая ледяной водой. При охлаждении смеси до 20 °С выпадал осадок основания, который отфильтровывали, сушили, растворяли в 200 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получали соответствующий гидрохлорид, который отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**Хлориды 1-дихлорметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолиния (19–24)**

К раствору смеси 2,6 мл дихлорацетонитрила и 0,03 моль карбинола, содержащего метокси-группы в 100 мл бензола прибавляли при тщательном перемешивании 6 мл уксусной кислоты ледяной, а затем по каплям 12 мл серной кислоты концентрированной. В случае неактивированных карбинолов без

метокси-групп уксусную кислоту не добавляли. Смесь интенсивно перемешивали при температуре 60–70 °С в течение 20–40 минут, после чего выливали в 150 мл ледяной воды и отделяли бензольный слой. Водную фазу нейтрализовали аммиака раствором концентрированным. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили, растворяли примерно в 200 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получали гидрохлорид, который отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

### **3,3-Диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (25–31)**

К смеси 20 ммоль нитрила и 20 ммоль карбинола в 50 мл абсолютного бензола при интенсивном перемешивании прибавляли по каплям 8 мл серной кислоты концентрированной. Перемешивание продолжали при 60–70 °С в течение 15 минут, охлаждали до 20 °С, выливали в 200 мл ледяной воды, следя за тем, чтобы температура смеси не превышала 25 °С. Бензольный слой отделяли, водную фазу нейтрализовали аммиака раствором концентрированным, при охлаждении льдом, также контролируя температуру в пределах 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

### **Гидрохлориды 1-замещённых 3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолинов (32–44)**

Смесь 21,6 мл эвгенола, 14,6 мл йодистого пропила (йодпропана) и 0,5 г 18-краун-6 в присутствии 20 г калия гидроксида в 150 мл бензола интенсивно перемешивали при температуре 40–50 °С в течение двух часов, а затем охлаждали до 20 °С. Охлаждённый раствор отфильтровывали, промывая щелочь бензолом два раза по 50 мл. Фильтрат отгоняли до объема примерно 70 мл.

К полученному бензольному раствору соединения добавляли 0,1 моль соответствующего нитрила, 15 мл уксусной кислоты ледяной, а затем по каплям 30 мл серной кислоты концентрированной. Смесь интенсивно перемешивали при температуре 50–60 °С в течение 30 мин, после чего выливали в 300 мл ледяной воды и отделяли бензольный слой. Водную фазу нейтрализовали аммиака раствором концентрированным. Кристаллический осадок основания, выпадающий при охлаждении до 5–7 °С, отфильтровывали, сушили, растворяли в

250 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получали гидрохлорид, который отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

**Гидрохлориды амидов 2-(3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолин-1)-этановой кислоты (45–54)**

Получены аналогично соединениям 32–44 с использованием вместо нитрилов различных амидов цианоуксусной кислоты.

**Гидрохлориды 1-замещённых 3-метил-6-метокси-7-(*n*-бутокси)-3,4-дигидроизохинолинов (55–66)**

Получены аналогично соединениям 32–44 с использованием йодистого *n*-бутила (*n*-йодбутана).

**Тиокарбамоилирование 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинов фенилизотиоцианатом и бензолизотиоцианатом (67–80)**

**Хлориды 7-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-3-R<sup>3</sup>-3-R<sup>4</sup>-1-(2-фениламино-2-тиоксоэтил)-3,4-дигидроизохинолиния (67-76) HCl и 2-R<sup>1</sup>-2-R<sup>2</sup>-4-(2-фениламино-2-тиоксоэтил)-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолиния (77, 78 HCl).**

Смесь 10 ммоль основания и 1.43 мл фенилизотиоцианата в 50 мл абсолютного бензола кипятили в течение 15 минут, растворитель отгоняли при пониженном давлении, выпавший осадок отфильтровывали, сушили, растворяли в 200 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получали соответствующий гидрохлорид, который отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**N-(2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)этантиоил)бензамид (79) и N-(2-(2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолин-4-ил)этантиоил)бензамид (80).**

В 30 мл горячего ацетона растворяли 0,78 г NH<sub>4</sub>CNS. К полученному раствору добавляли по каплям 1,2 мл бензоилхлорида в 15 мл ацетона. Полученную суспензию прибавляли к раствору 10 ммоль соответствующего енамина в 15 мл ацетона. Реакционная масса мгновенно окрашивалась в жёлтый цвет. Смесь охлаждали до 20 °С, разбавляли 200 мл ледяной воды. Выпавшее масло при выдерживании при температуре около 0 °С медленно кристаллизуется.

Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**Реакция нингидрина с енаминоамидами ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и дротаверином (81–83)**

Раствор смеси 1,78 г нингидрина и 10 ммоль соответствующего амида в 50 мл этилацетата кипятили в течение 20 минут (контроль ТСХ). После охлаждения до 20 °С выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

**Реакция (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-N-(2,4-диметилфенил)-ацетамидов с нингидрином (84–85)**

Раствор смеси 10 ммоль амида и 1,78 г нингидрина в 150 мл этилацетата кипятили в течение 40 минут (контроль ТСХ). Приблизительно 100 мл раствора удаляли при кипячении в вакууме водоструйного насоса. При охлаждении до 20 °С выпадал осадок, который отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

**Реакция енаминопирролидида и пиперидида ряда 2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолина с нингидрином (86–87)**

Раствор смеси 1,78 г нингидрина и 10 ммоль енаминоамида в 50 мл этилацетата кипятили в течение 1 часа (контроль ТСХ). После охлаждения до 20 °С выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

**8,8-Диметил-16-(пирролидин-1-карбонил)-7,8,6*b*,16*a*-тетрагидро-5*H*-изохромено[4,3-*b*]нафто[8,7-*a*]индолизин (88).** Раствор 2,40 г соединения **86** в 30 мл этилацетата, содержащего 3 мл ледяной АсОН (10 % кислоты по объёму) кипятили в течение 30 минут (контроль ТСХ). Этилацетат удаляли в вакууме водоструйного насоса на водяной бане, остаток разбавляли водой, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре раствором NaHCO<sub>3</sub>, а затем снова водой, сушили и перекристаллизовывали.

**Реакции аннелирования енаминоуреидов ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина действием оксалилхлорида и нингидрина (89–92)**  
**(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-(2H)-илиден-N<sup>l</sup>-фенил-N<sup>3</sup>-фенилкарбамоилкарбамоил)малонамид (89).** Смесь 2,59 г енаминоуреида с 2,20 мл фенилизоцианата в 100 мл абсолютного бензола кипятили в течение 2 часов (контроль методом ТСХ). После охлаждения до 20 °С выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**N-Карбамоил-5,5-диметил-2,3-диоксо-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолин-1-карбоксамид (90).** К суспензии 2,59 г уреида в смеси с 3,1 мл триэтиламина в 250 абсолютного эфира прибавляли по каплям 0,9 мл оксалилхлорида в 10 мл того же растворителя. Через 30 минут выпавший осадок отфильтровывали, тщательно промывая водой, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**(3aS,8bS,Z)-3-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-3a,8b-дигидрокси-2,4-диоксо-2,3,3a,4-тетрагидроиндено[1,2-b]пиррол-1(8bH)-карбоксамид (91, 92).** Раствор смеси 1,78 г нингидрина и 10 ммоль енаминоуреида в 100 мл этилацетата кипятили 30 минут (контроль методом ТСХ). После охлаждения до 20 °С выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

**1-Ароил-5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолин-2,3-дионы (93–98)**

**(E)-3-(1-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-2-оксо-2-фенилэтил)-хиноксалин-2(1H)-он (93).** Смесь 3.32 г диоксопирролина и 1,19 г *o*-фенилендиамин в 50 мл изопропанола с добавкой двух кристалликов TsOH кипятили в течение 15 минут, охлаждали до 20 °С, разбавляли 200 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**(Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-1-(3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-фенилпропан-1,3-дион (94).** К раствору 3,32 г диоксопирролина в 50 мл изопропанола прибавляли 1,35 мл

циклогександиамина. При этом раствор, имеющий ярко-красную окраску, мгновенно обесцвечивается. Раствор разбавили 150 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**(Z)-1-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-3-фенилпропан-1,3-дион (95).** Получали аналогично соединению **93**, используя 1,33 г *o*-аминофенола.

**(Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-1-(оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-3-фенилпропан-1,3-дион (96).** Смесь 3,32 г диоксопирролина и 1,21 г 3-гидрокси-2-аминопиридина в 50 мл уксусной кислоты ледяной кипятили 10 минут, охлаждали до 20 °С, разбавляли 150 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывая на фильтре аммиака раствором 10 %, а затем снова водой, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**(Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-3-оксо-3-фенил-пропангидразид (97).** К раствору 3,32 г диоксопирролина в 30 мл изопропанола прибавили 2,4 мл 70 % раствора гидразингидрата. Ярко-красный раствор мгновенно обесцвечивался. Далее поступали аналогично соединению **95**.

**(Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-N-(4-нитробензилиден)-3-оксо-3-фенилпропангидразид (98).** Смесь 3,32 г диоксопирролина и 1,51 г *m*-нитробензальдегида в 50 мл изопропанола кипятили 30 минут, охладили до 20 °С, далее поступали аналогично соединению **95**.

**Реакции этил 6,6-диалкил-8,9-диоксо-5,6,8,9-тетрагидро-бензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-10-карбоксилатов с N-нуклеофилами (103–108)**

**(E)-Этил-4-амино-2-(2,2-диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1*H*)-илиден)-3,4-диоксобутаноат (103).** Растворяли 3,49 г этил 8,9-Диоксо-8,9-дигидро-5*H*-спиро[бензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-6,1'-диметил]-10-карбоксилата в 100 мл бензола. При пропускании через раствор тока сухого NH<sub>3</sub> при 20 °С красная окраска быстро исчезала. При разбавлении 150 мл гексана выпадал осадок, который отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**(E)-Этил-2-(2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f]изохинолин-4(1H)-илиден)-4-морфолино-3,4-диоксобутаноат (104).** К суспензии этил 8,9-Диоксо-8,9-дигидро-5H-спиро[бензо[f]пирроло[2,1-a]изохинолин-6,1'-диметил]-10-карбоксилата в 30 мл бензола прибавили 1,3 мл морфолина. При перемешивании суспензии при 20 °С красная окраска смеси в течение 5 минут исчезала. При добавлении 100 мл гексана выпадал осадок, который отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**(E)-Этил-2-(2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f]изохинолин-4(1H)-илиден)-4-(пиперидин-1-ил)-3,4-диоксобутаноат (105)** получали аналогично соединению **99** из 3,49 г этил 8,9-Диоксо-8,9-дигидро-5H-спиро[бензо[f]пирроло[2,1-a]изохинолин-6,1'-диметил]-10-карбоксилата и 1,3 мл пиперидина.

**(E)-Этил-3,4-диоксо-4-(пирролидин-1-ил)-2-(1H-спиро[бензо[f]изохинолин-2,1'-циклопентан]-4(3H)-илиден)бутаноат (106)** получали аналогично соединениям **104** и **105** из 3,75 г этил 8,9-Диоксо-8,9-дигидро-5H-спиро[бензо[f]пирроло[2,1-a]изохинолин-6,1'-циклопентан]-10-карбоксилата и 1.25 мл пирролидина.

**(E)-Этил-3-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f]изохинолин-4(1H)-илиден)-3-оксопропаноат (107).** Смесь 3,49 г этил 8,9-Диоксо-8,9-дигидро-5H-спиро[бензо[f]пирроло[2,1-a]изохинолин-6,1'-диметил]-10-карбоксилата и 1,19 г о-фенилендиамина в уксусной кислоте ледяной кипятили в течение 10 мин, охлаждали до 20 °С, разбавляли 150 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывая на фильтре аммиака раствором 10 %, а затем снова водой, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**(E)-5-(2,2-диметил-2,3-дигидробензо[f]изохинолин-4(1H)-илиден)изоксазин-3,4,6-трион (108).** К темно-красному раствору 3,49 г этил 8,9-Диоксо-8,9-дигидро-5H-спиро[бензо[f]пирроло[2,1-a]изохинолин-6,1'-диметил]-10-карбоксилата в 50 мл 2-пропанола при 20 °С прибавляли 15 мл водного раствора смеси 0,83 г гидроксиламина с натрия гидроксида 0,4 г. При перемешивании полученной смеси в течение 3–5 минут раствор обесцвечивался. После охлаждения до 20 °С добавляли 150 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из 2-пропанола.



## **Глава 5 Биологическая активность**

Полученные нами соединения были исследованы на различные виды биологической активности. Возможные перспективные направления фармакологических испытаний полученных веществ были выбраны на основе анализа литературных данных и исходя из доступной материально-технической базы.

Исследования анальгетической и противовоспалительной активности проведены на кафедре физиологии Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА) под руководством кандидата биологических наук, доцента Чащиной С.В.

Анальгетическая активность ряда соединений также изучалась на базе научно-исследовательской лаборатории биологически активных соединений Пермского государственного национального исследовательского университета под руководством кандидата фармацевтических наук, доцента Махмудова Р. Р.

Изучение инсектицидной и антигельминтной активности проведено на кафедре физиологии ПГФА под руководством кандидата медицинских наук, доцента Старковой А. В. и доктора медицинских наук, профессора Сыропятова Б. Я.

Исследования антиаритмической и гемостатической активности проведены на кафедре физиологии ПГФА под руководством кандидата медицинских наук, доцента Рудаковой И. П.

### **5.1. Анальгетическая активность**

Анальгетическую активность исследовали на белых беспородных мышях массой 25–30 г методом термического раздражения «горячая пластинка» [178]. В группы сравнения было включено по 8 мышей. Всего испытаниям на анальгетическую активность было подвергнуто 40 веществ. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно за 30 минут до опыта в дозе 50 мг/кг. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия в дозе 50 мг/кг. Животных помещали на разогретую до 56 °С металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую

поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества. Результаты исследований представлены в таблицах 23–27.

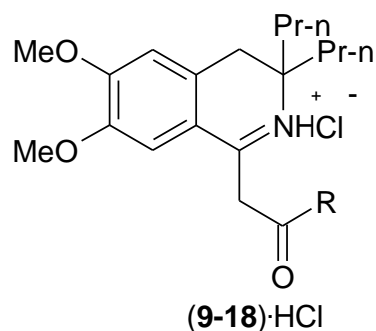


Таблица 23

Анальгетическая активность соединений **(9-18)·HCl** на модели «горячей  
пластинки»

Соединение	R	Время оборонительного рефлекса, сек	P по сравнению с контролем	P по сравнению с эталоном
<b>9·HCl</b>	NH <sub>2</sub>	11,7±0,8	>0,05	>0,05
<b>10·HCl</b>	NHCH <sub>2</sub>	12,0±1,4	>0,05	>0,05
<b>11·HCl</b>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	16,7±1,4	<0,05	>0,05
<b>12·HCl</b>	1-пирролидино	15,8±2,1	>0,05	>0,05
<b>13·HCl</b>	1-пиперидино	15,2±1,6	<0,05	>0,05
<b>14·HCl</b>	1-гексаметиленимино	13,0±1,5	>0,05	>0,05
<b>15·HCl</b>	1-морфолино	14,7±1,9	>0,05	>0,05
<b>16·HCl</b>	циклогексиламино	11,8±0,8	>0,05	>0,05
<b>17·HCl</b>	NHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (Me) <sub>2</sub> -2,4	15,3±1,5	<0,05	>0,05
<b>18·HCl</b>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (MeO) <sub>2</sub> - 3,4	<b>26,3±5,7</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>
Контроль	-	11,1±0,9	-	-
Метамизол натрия	-	12,6±1,2	>0,05	-

Изучение анальгетического действия наиболее активного соединения **18**·НСI было продолжено на белых беспородных мышах массой 26–30 г по методике «уксусные корчи» [178]. Исследуемое соединение вводили внутрибрюшинно в правую подвздошную область в дозе 50 мг/кг за 30 минут до введения уксусной кислоты. В качестве эталонов сравнения использовали метамизол натрия и нимесулид в дозе 50 мг/кг. Уксусную кислоту вводили в виде 0,75 % раствора внутрибрюшинно в левую подвздошную область в объеме 0,2 мл, подсчет корчей производили в течение 15 минут. Эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» по сравнению с животными контрольной группы. В группы сравнения было включено 10 мышей (табл. 24).

Таблица 24

Анальгетическая активность соединений (**18**)·НСI на модели «уксусных корчей»

Соединение	Количество корчей	% уменьшения корчей по сравнению с контролем	P по сравнению с контролем
<b>18</b> ·НСI	3,3±2,2	93,5	<0,05
Метамизол натрия	16,0±3,5	68,5	<0,05
Нимесулид	7,5±2,23	85,2	<0,05
Контроль	50,8±4,3	-	-

Данные исследований (табл. 23) показали, что 6 соединений в дозе 50 мг/кг не оказывают статистически значимого анальгетического действия по методу горячей пластинки. Соединения **11**, **13**, **17**·НСI проявляют активность на уровне метамизола натрия. Активность соединения **18**·НСI достоверно превосходит эффект метамизола натрия и сравнима с нимесулидом (табл. 23, 24) [151].

Анализ связи действия со строением показывает, анальгетический эффект более выражен у соединений, содержащих в амидной части фрагмент циклического амина (пирролидина, пиперидина).

Соединения **19-24**·НСI также были испытаны на анальгетическую активность по методу горячей пластинки. Как видно из данных табл. 25, соединения (**20–22**)·НСI в дозе 50 мг/кг оказывают анальгетическое действие, не отличающееся от действия метамизола натрия в дозе 50 мг/кг [152].

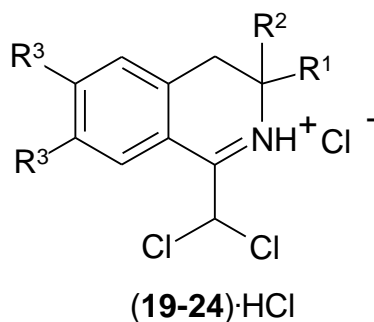


Таблица 25

Анальгетическая активность соединений **(19–24)·HCl** на модели «горячей  
пластинки»

Соединение	R <sup>1</sup> + R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Время оборонительного рефлекса, сек	P по сравнению с контролем	P по сравнению с эталоном
<b>19·HCl</b>	Me + Me	H	11,9±1,17	>0,05	>0,05
<b>20·HCl</b>	Me + Et	H	15,7±1,32	<0,02	>0,05
<b>21·HCl</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	15,7±1,21	<0,01	>0,05
<b>22·HCl</b>	Me + Me	MeO	14,9±1,15	<0,05	>0,05
<b>23·HCl</b>	Et + Et	MeO	11,5±1,36	>0,05	>0,05
<b>24·HCl</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	MeO	13,8±0,66	>0,05	>0,05
Контроль:	-	-	11,1±0,87	–	–
Метамизол натрия	-	-	13,8±0,66	>0,05	-

В исследовании биологической активности ряда соединений в качестве стандартного препарата сравнения использовали метамизол натрия в дозе 93 мг/кг, что соответствует ЭД<sub>50</sub> при внутрибрюшинном введении и ибупрофен в дозе 50 мг/кг. Эффект считали достоверным при  $p \leq 0,05$  по сравнению с контролем и препаратами сравнения.

Данные фармакологических исследований (табл. 26) показали, что 12 соединений в дозе 50 мг/кг проявляют анальгетическую активность, превышающую активность метамизола натрия и сопоставимы по активности с ибупрофеном [161].

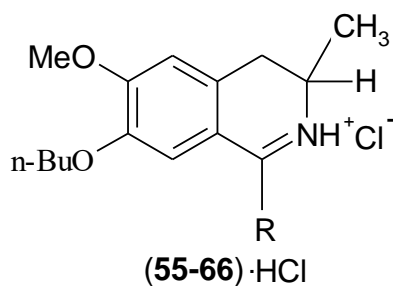
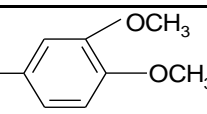


Таблица 26

Анальгетическая активность соединений (55–66)·HCl на модели «горячей  
пластинки»

Соедине- ние	R <sup>1</sup>	Анальгетическая активность, время оборонительного рефлекса, с *
55·HCl	H	19,12 ± 1,42
56·HCl	CH <sub>3</sub>	18,60 ± 0,70
57·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	19,80 ± 1,52
58·HCl	<i>n</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>22,70 ± 0,74</b>
59·HCl	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	18,30 ± 0,86
60·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	20,30 ± 0,86
61·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	20,22 ± 0,68
62·HCl	CH <sub>2</sub> Cl	18,00 ± 1,16
63·HCl	CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>	19,70 ± 1,36
64·HCl	CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	20,10 ± 1,20
65·HCl	CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O	19,82 ± 1,44
66·HCl	CH <sub>2</sub> C(O)NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	<b>22,30 ± 0,86</b>
Контроль: 2 % крахмальная слизь		10,20 ± 0,75
Метамизол натрия		16,33 ± 3,02
Ибупрофен		23,50 ± 1,12

\*Показатели статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ) относительно контроля и препаратов сравнения.

Наиболее активным оказались гидрохлориды 1-(*n*-бромфенил)-3-метил-6-метокси-7-(*n*-бутокси)-3,4-дигидроизохинолина (**58**·HCl) и N-[2-(3,4-диметоксифенил)-этил]-амида 2-(3-метил-6-метокси-7-(*n*-бутокси)-3,4-дигидроизохинолил-1)-этановой кислоты (**66**·HCl), для которых время оборонительного рефлекса составило соответственно 22,70 и 22,30 с.

Для испытания соединений **67–78**·HCl на анальгетическую активность по методу горячей пластинки, в качестве эталонов сравнения использовали метамизол натрия в дозе 93 мг/кг, соответствующей ЭД<sub>50</sub>, а также диклофенак и ибупрофен в дозе 50 мг/кг (табл. 27).

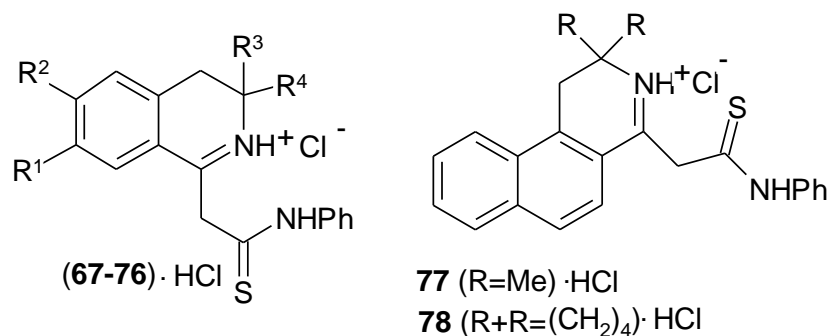


Таблица 27

Анальгетическая активность соединений (**67–78**)·HCl на модели «горячей пластинки»

Соединение	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> -R <sup>4</sup>	Латентный период оборонительного рефлекса, мин
1	2	3
<b>67</b> ·HCl	H, H, Me + Me	23,20±0,64*
<b>68</b> ·HCl	H, H, Me + Et	19,92±0,82*
<b>69</b> ·HCl	H, H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	21,16±0,76*
<b>70</b> ·HCl	H, H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	20,42±0,68*
<b>71</b> ·HCl	MeO, MeO, Me + Me	<b>26,88±1,26*</b>
<b>72</b> ·HCl	MeO, MeO, Et + Et	<b>24,62±1,48</b>
<b>73</b> ·HCl	MeO, MeO, <i>n</i> -Pr + <i>n</i> -Pr	20,52±0,64*
<b>74</b> ·HCl	EtO, MeO, H, Me	19,30±0,82*
<b>75</b> ·HCl	<i>n</i> -PrO, MeO, H, Me	<b>24,00±0,72*</b>
<b>76</b> ·HCl	<i>n</i> -BuO, MeO, H, Me	20,22±0,54*

Анальгетическая активность соединений (**67–78**)·HCl на модели «горячей пластинки»

Соединение	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> -R <sup>4</sup>	Латентный период оборонительного рефлекса, мин
1	2	3
<b>77</b> ·HCl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	19,86 ± 0,44*
<b>78</b> ·HCl	Me + Me	20,10 ± 0,26
Контроль: 2 % крахмальная слизь	-	11.10 ± 0,9
Метамизол натрия	-	16,33 ± 1,2; p < 0,1
Диклофенак	-	29,88 ± 1,68; p < 0,01
Ибупрофен	-	23,50 ± 1,12; p < 0,05

\*Показатели статистически значимы (p ≤ 0,05) относительно контроля и препаратов сравнения.

Данные исследований показали, что все 12 соединений в дозе 50 мг/кг по уровню анальгетического действия на модели «горячей пластинки» превосходят метамизол натрия и сравнимы с ибупрофеном и диклофенаком. Наиболее активны тиамиды (**71**, **72**, **75**)·HCl, у которых время оборонительного рефлекса больше, чем у метамизола натрия примерно в 1,5 раза. Анализ связи действия со строением показывает, что анальгетический эффект более выражен у изохинолинов, содержащих в положениях 6 и 7 алкоксигруппы [162].

## 5.2. Противовоспалительная активность

Испытания проводились на модели острого воспалительного отека на крысах массой 170-230 г обоего пола (группа включала 6 животных). Исследуемые вещества вводили перорально в дозе 50 мг/кг за 1 час до введения флогогенного агента (каррагинина). Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически до введения и через 3 часа. [178]. Результаты опытов статистически обработаны с использованием коэффициента Стьюдента, достоверным считали отличие при p < 0,05. Результаты исследований представлены в таблице 28.

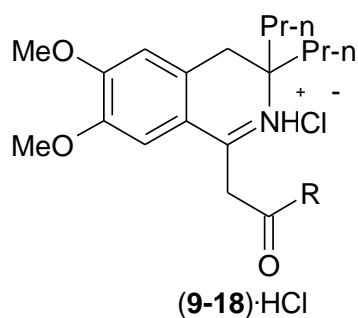


Таблица 28

Противовоспалительная активность соединений **(9–18)·HCl** на каррагениновой модели

Соединение	R	Объем стопы до введения флогогена, мл	Объем стопы через 3 ч, мл	% прироста объема стопы через 3 ч	Торможение отека через 3 ч, %
<b>9·HCl</b>	NH <sub>2</sub>	1,39±0,07	1,66±0,05	20,74±7,40	68,79
<b>10·HCl</b>	NHCH <sub>2</sub>	1,44±0,07	1,61±0,13	12,06±7,24	10,22
<b>11·HCl</b>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,88±0,04	1,34±0,04	53,58±,53	19,39
<b>12·HCl</b>	1-пирролидино	<b>1,49±0,06</b>	<b>1,73±0,09</b>	<b>16,57±7,67</b>	<b>75,07</b>
<b>13·HCl</b>	1-пиперидино	<b>1,29±0,07</b>	<b>1,48±0,06</b>	<b>19,96±4,37</b>	<b>69,97</b>
<b>14·HCl</b>	1-гексаметилен-имино	1,29±0,05	1,72±0,07	33,50±5,88	49,60
<b>15·HCl</b>	1-морфолино	1,38±0,06	1,75±0,03	27,40±4,79	58,77
<b>16·HCl</b>	Циклогексиламино	1,31±0,04	1,64±0,04	25,74±3,15	61,27
<b>17·HCl</b>	NHC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (Me) <sub>2-2,4</sub>	1,29±0,05	1,72±0,07	33,50±5,88	49,60
<b>18·HCl</b>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (MeO) <sub>2-3,4</sub>	1,38±0,06	1,75±0,03	27,40±4,78	58,77
Метамизол натрия		0,90±0,04	1,47±0,11	59,68±8,97	81,86
Контроль		0,77±0,05	1,26±0,08	66,47±10,19	-

\*Показатели статистически значимы ( $p \leq 0,05$ ) относительно контроля и препаратов сравнения.

Как видно из табл. 28, соединения **10**, **11** не оказывают статистически значимого противовоспалительного действия. Остальные амиды обладают



выраженной противовоспалительной активностью, сравнимой по уровню действия с метамизолом натрия.

Анализ связи действия со строением показывает, что противовоспалительный эффект более выражен у соединений, содержащих в амидной части циклический амин (пирролидин, пиперидин).

### 5.3. Антигельминтная и инсектицидная активность

Испытанию на антигельминтную и инсектицидную активность было подвергнуто 36 веществ. Антигельминтная активность изучалась на земляных червях по методике Николаева М.П. [179]. В 0,5 %-ый водный раствор исследуемых соединений помещали земляных червей и фиксировали время наступления смерти. В качестве эталонов сравнения использовали пирантел и левамизол.

Инсектицидная активность изучалась на личинках комаров Chironomidae. В 0,1 % раствор исследуемого соединения помещали личинки комаров (мотыль) и фиксировали время наступления смерти. В качестве препаратов сравнения использовали имидаклоприд, диазинон и пиримифос.

При отсутствии антигельминтного эффекта в течение 180 минут вещество рассматривалось в качестве мало перспективного для дальнейшего наблюдения. При исследовании инсектицидного действия время максимального наблюдения составило 70 минут [159, 160]. В связи с сходством методик изучения данных видов активности и для наглядности отражения результатов фармакологического скрининга результаты исследований представлены вместе в таблицах 29 и 30.

Данные исследований (табл. 29) показали, что 12 соединений проявляют слабую антигельминтную активность – продолжительность жизни червей составила более 180 мин. Другие 12 соединений по своей активности значительно превосходят пирантел (в 1,5–8 раз).

Наиболее активны третичные амиды (**52–54**)·HCl, превосходящие по эффекту пирантел примерно в 3 раза. В то же время эти вещества уступают по активности левамизолу. Также высокую активность показало соединение **32**·HCl, которое содержит в положении 1 изохинолинового цикла бензильный радикал. Из

табличных данных видно, что гидрохлорид 1-бензил 3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолина проявляет активность, сопоставимую с активностью левамизола. Соединение **18**·HCl проявляет антигельминтную активность на уровне левамизола и значительно превосходит эффект пирантела.

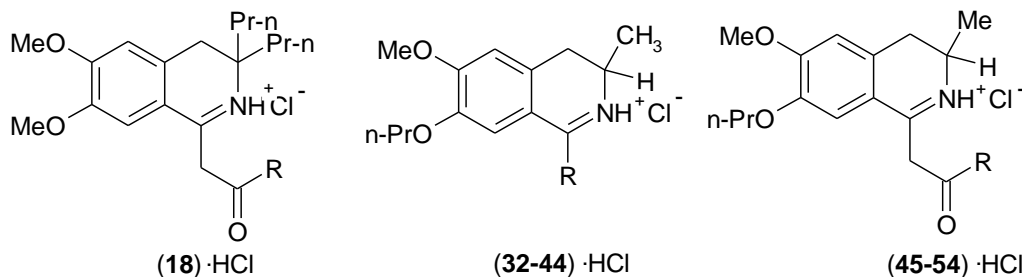


Таблица 29

#### Антигельминтная и инсектицидная активность соединений (**18**, **32–54**)·HCl

Соединение	R	Антигельминтная активность: продолжительность жизни червей, мин	Инсектицидная активность: продолжительность жизни личинок, мин
1	2	3	4
<b>18</b> ·HCl	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> - (MeO) <sub>2</sub> -3,4	<b>26,0 ± 2,57*</b>	>70
<b>32</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>26,7 ± 2,02*</b>	<b>22,3 ± 1,78*</b>
<b>33</b> ·HCl	H	>180	62,3 ± 4,64*
<b>34</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	>180	>70
<b>35</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> Cl	39,3 ± 1,58*	>70
<b>36</b> ·HCl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82,6 ± 4,21*	>70
<b>37</b> ·HCl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	>180	>70
<b>38</b> ·HCl	CH <sub>3</sub>	>180	>70
<b>39</b> ·HCl		142,0 ± 9,28*	>70
<b>40</b> ·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	88,5 ± 0,22*	>70
<b>41</b> ·HCl		>180	>70

## Антигельминтная и инсектицидная активность соединений (32–54)·HCl

Соединение	R	Антигельминтная активность: продолжительность жизни червей, мин	Инсектицидная активность: продолжительность жизни личинок, мин
1	2	3	4
42·HCl	<i>n</i> -Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	63,5 ± 4,51*	>70
43·HCl	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	78,0 ± 4,34*	>70
44·HCl	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	>180	55,6 ± 4,18*
45·HCl	NH <sub>2</sub>	>180	24,5 ± 4,49*
46·HCl	NHMe	159,5 ± 13,23*	>70
47·HCl	NHEt	>180	22,4 ± 4,39*
48·HCl	Циклогексил-амино	>180	>70
49·HCl	NHBn	>180	>70
50·HCl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (MeO) <sub>2</sub> - 3,4	>180	>70
51·HCl	(-)-L-NHCH(Me)Ph	>180	>70
52·HCl	1-пирролидино	70,5 ± 8,72*	49,2 ± 1,85*
53·HCl	1-пиперидино	61,3 ± 2,84*	33,0 ± 3,65*
54·HCl	1-морфолино	75,8 ± 13,57*	>70
Пирантел		215,0 ± 0,37	-
Левамизол		20,2 ± 2,08	-
Имидаклоприд		-	43,5 ± 3,39
Диазинон		-	17,0 ± 1,87
Пиримифос		-	24,5 ± 1,69

\*Показатели статистически значимы ( $p < 0,05$ ) относительно контроля и препаратов сравнения.

Инсектицидную активность проявляют только 7 соединений из представленного ряда. Из табличных данных видно, что соединение **32·HCl** проявляет активность, сопоставимую с активностью пиримифоса, но превосходит имидаклоприд в 1,9 раза. Гидрохлорид N-этиламида **47** проявляет активность, сопоставимую с диазиномом и пирамифосом и в 2 раза превосходит по действию имидаклоприд.

Сравнение полученных результатов с уже опубликованными данными [158] показывает, что пропокси-группа по сравнению с этокси-группой в большей степени способствует проявлению антигельминтной активности. Инсектицидное действие явно преобладает в рядах соединений, имеющих в своей структуре амидную группу.

В исследовании биологической активности ряда соединений **67–78·HCl** в аналогичных условиях, также были выявлены высокоактивные соединения. Антигельминтную активность проявили 6 соединений из 12, все они по уровню действия достоверно превосходят пирантел, уменьшая время гибели червей по сравнению с ним в 2,76–6,36 раз.

Наиболее активен гидрохлорид бензо[*f*]изохинолина **77·HCl**, имеющий в своей структуре спиро-циклопентановый цикл. Это соединение вызывает гибель червей за 33,8 минут, что близко к левамизолу и в 6,36 раз меньше, чем у пирантела (табл. 30).

Инсектицидную активность проявили лишь 2 соединения **69·HCl** и **77·HCl**. Последнее вещество вызывает гибель личинок в течение 18,6 минут, то есть практически на уровне диазиона (17 минут), достоверных отличий в эффективности относительно диазиона и пиримифоса не обнаружено, но активность исследуемого соединения достоверно выше активности пиримифоса (24,5 минуты).

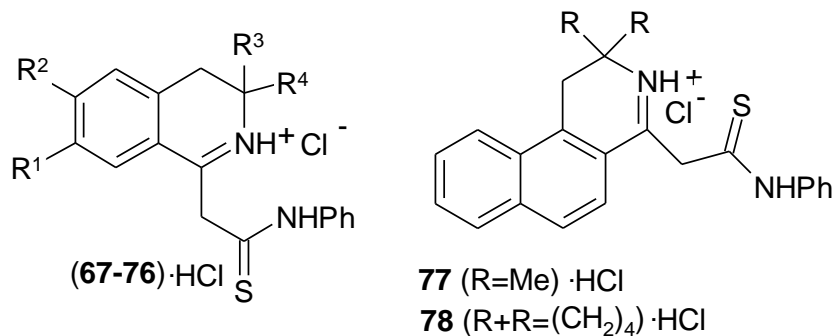


Таблица 30

## Антигельминтная и инсектицидная активность соединений (67–78)·HCl

Соединение	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> -R <sup>4</sup>	Антигельминтная активность: продолжительность жизни червей, мин	p по сравнению с пирантелом	Инсектицидная активность: продолжительность жизни личинок, мин	P по сравнению с эталонами инсектицидной активности
67·HCl	H, H, Me + Me	58,4±5,87	<0,001	>200	-
68·HCl	H, H, Me + Et	43,2±5,38	<0,001	>200	-
69·HCl	H, H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	>200	-	70,4±17,44	>0,05
70·HCl	H, H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	>200	-	>200	-
71·HCl	MeO, MeO, Me + Me	50,8±4,71	<0,001	>200	-
72·HCl	MeO, MeO, Et + Et	>200		>200	-
73·HCl	MeO, MeO, <i>n</i> -Pr + <i>n</i> -Pr	>200	-	>200	-
74·HCl	EtO, MeO, H, Me	43,6±1,69	<0,001	>200	-
75·HCl	<i>n</i> -PrO, MeO, H, Me	>200	-	>200	-
76·HCl	<i>n</i> -BuO, MeO, H, Me	77,8±11,48	<0,001	>200	-
77·HCl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<b>33,8±2,60</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>18,6±3,50</b>	<b>&gt;0,05</b>
78·HCl	Me + Me	>200	-	>200	-
Пирантел	-	215,0±0,37	-	-	-
Левамизол	-	20,2±2,08	-	-	-
Имидаклоприд	-	-	-	43,5±3,39	-
Диазинон	-	-	-	17,0±1,87	-
Пиримифос	-	-	-	24,5±1,69	-

Вещество **77**, проявившее одновременно высокую антигельминтную и инсектицидную активность, содержит фрагмент бензо[*f*]изохинолина и спиро-циклопентановый цикл. Неконденсированные изохинолины (**69**, **70**) HCl, также имеющие в своей структуре спиро-циклопентановый и спиро-циклогексановый фрагменты, этих видов активности не проявили, что свидетельствует о роли бензо[*f*]аннелирования.

#### 5.4. Антиаритмическая и коагулянтная активность

Антиаритмическую активность исследовали на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3 % раствора хлорида кальция, в дозе 280 мг/кг [180].

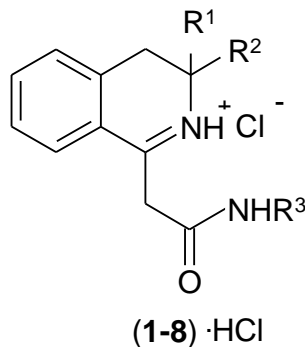
Опыты проводились на белых мышах массой 18–24 г. Исследуемые вещества вводили за 2 мин до воспроизведения аритмии, их активность оценивали по способности предупреждать смертельные нарушения сердечного ритма. Эффективную антиаритмическую дозу определяли экспресс-методом [181].

Исследования влияния соединений на время свертывания крови проведены с помощью коагулометра «АПГ-02-П». Использовали цитратную (3,8 %) кровь (9:1) кроликов. Для определения активности в кювету помещали 50 мкл крови и добавляли 50 мкл 0,2 % раствора исследуемого соединения. Все соединения исследовали в одинаковой концентрации. Для контроля добавляли 50 мкл изотонического раствора. В качестве препарата сравнения использовали 50 мкл раствора этамзилата в концентрации 0,2 %. Пробы инкубировали 60 сек, добавляли 50 мкл 1 % раствора хлорида кальция и проводили измерения [129].

Все изученные вещества проявили антиаритмическую активность (табл. 31), за исключением соединения **3**, для которого эффективная доза (ЭД) не была определена, так как оно не обладает антиаритмическим эффектом. Наиболее активным оказался гидрохлорид изохинолина **5**·HCl, для которого величина ЭД<sub>50</sub> составила 4,6 мг/кг, АИ=14,2. Таким образом, образом, антиаритмическая активность этого соединения в 2,8 раза превосходит действие лидокаина (АИ=5,1) [150].

Исследования влияния на гемостаз показали, что все вещества (**1–8**)·HCl проявляют коагулянтное (гемостатическое) действие, превосходя по уровню

активности этамзилат. Наиболее активны амиды, имеющие в своей структуре 3-спиро-циклоалкильные радикалы (гидрохлориды **5–8**), ускоряющие свертываемость крови на 33,5–38,8 %, в то время как у этамзилата этот показатель составляет лишь 16 % [150].



$R^1+R^2, R^3$ : 2Me, *n*-Pr(**1**); 2Me, *n*-Bu(**2**); 2Me,  $C_6H_{11}$ (**3**); MeEt, *n*-Bu(**4**);  $(CH_2)_4$ , H(**5**);  $(CH_2)_4$ , *n*-Pr(**6**);  $(CH_2)_4$ , *n*-Bu(**7**);  $(CH_2)_5$ , H(**8**).

Таблица 31

Антиаритмическая и коагулянтная (гемостатическая) активность соединений  
**(1–8) · HCl**

Соединение	Антиаритмическая активность		Коагулянтная активность			
	ЭД <sub>50</sub> , мк/кг	АИ	время свертывания, сек, контроль	время свертывания, сек, опыт	% изменения свертываемости	P
1	2	3	4	5	6	7
<b>1 · HCl</b>	10,9 (8,0–15,0)	3,3	185,8±5,62	153±4,60	+17,4	< 0,01
<b>2 · HCl</b>	5,6 (4,7–7,6)	6,6	174,6±9,04	134,3±9,33	+23,1	< 0,01
<b>3 · HCl</b>	-	-	152,3±3,83	114,8±4,55	+24,6	< 0,001
<b>4 · HCl</b>	5,2 (4,2–6,3)	6,8	188,4±13,40	129,0±7,77	+31,2	< 0,01
<b>5 · HCl</b>	<b>4,6</b> <b>(3,3–6,3)</b>	<b>14,2</b>	<b>189,4±5,46</b>	<b>117,5±5,54</b>	<b>+37,9</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Антиаритмическая и коагулянтная (гемостатическая) активность соединений  
(1–8)·HCl

Соединение	Антиаритмическая активность		Коагулянтная активность			
	ЭД <sub>50</sub> , мк/кг	АИ	время свертывания, сек, контроль	время свертывания, сек, опыт	% изменения свертываемости	P
1	2	3	4	5	6	7
6·HCl	4,5 (3,9–5,0)	7,2	189,4±16,10	125,9±4,09	+33,5	< 0,05
7·HCl	11,2 (9,2–13,4)	6,3	175,4±16,61	107,3±3,75	+38,8	< 0,01
8·HCl	10,3 (8,4–5,9)	6,3	173,3±11,68	106,7±7,48	+38,4	< 0,001
<b>Препараты сравнения</b>						
Лидокаин	7,7 (5,9–9,4)	5,1	-	-	-	-
Этамзилат	-	-	144,1±7,83	121,0±7,20	+16,0	< 0,05

Наиболее выраженное сочетание высокого уровня обоих видов действия характерно для амида (5)·HCl. Это соединение имеет в положении 3 изохинолинового цикла спиро-циклопентильный фрагмент и не содержит заместителей при амидном атоме азота. По сравнению с лидокаином оно в 2,8 раза более активно. По гемостатической активности амид (5)·HCl на 21,9 % превосходит этамзилат, в то же время для этамзилата, в отличие от названного гидрохлорида, неизвестно антиаритмическое действие.

В медицинской практике не исключены случаи кровотечений, сопровождаемых сердечной аритмией. В то же время при сердечно-сосудистых нарушениях повышение свертываемости крови является серьезным фактором осложнения заболевания. Поэтому возможное сочетание антиаритмического и гемостатического действия у одного вещества следует учитывать при

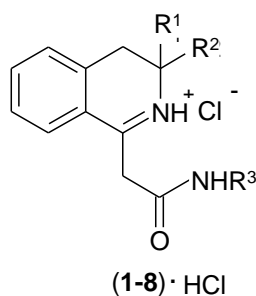


исследованиях фармакологических свойств в рядах 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина и родственных структур.

### 5.5. Острая токсичность

Скринингу на острую токсичность было подвергнуто 9 соединений. Острую токсичность соединений (1-8)·HCl определяли при внутривенном способе введения [178]. Для эксперимента были взяты белые нелинейные мыши обоего пола массой 24–25 г., содержащиеся на обычном рационе вивария. Среднесмертельную дозу определяли экспресс-методом.

Как видно из полученных данных (табл. 32), наиболее токсичными являются гидрохлориды **1**, **2**, **4**, **6**. Величины ЛД<sub>50</sub> этих соединений при внутривенном введении находятся в интервале 32,5–36,8 мг/кг, наиболее токсичен гидрохлорид **6**, у которого величина ЛД<sub>50</sub> одинакова с лидокаином (32,5 мг/кг). Остальные 7 соединений по сравнению с лидокаином менее токсичны.



R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>: 2Me, *n*-Pr(**1**); 2Me, *n*-Bu(**2**); 2Me, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>(**3**); MeEt, *n*-Bu(**4**); (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, H(**5**); (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, *n*-Pr(**6**); (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, *n*-Bu(**7**); (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, H(**8**).

Таблица 32

Острая токсичность соединений (1-8)·HCl

Соединение	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
1	2
1·HCl	35,5 (29,0–42,0)
2·HCl	36,8 (26,0–50,0)
3·HCl	43,0 (29,0–64,0)
4·HCl	35,5 (29,0–42,0)
5·HCl	65,0 (56,0–75,0)
6·HCl	32,5 (28,0–38,0)

## Острая токсичность соединений (1-8)·HCl

Соединение	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
1	2
7·HCl	70,8 (62,0–80,0)
8·HCl	65,0 (56,0–75,0)
Лидокаин	32,5 (34,2–44,5)
Этамзилат	1100

Обладающее высокой антиаритмической и гемостатической активностью соединение (5)·HCl, в сравнении с лидокаином в 2 раза менее токсично, но уступает этамзилату в величине ЛД<sub>50</sub>, которая для этамзилата при данном пути введения равна 1100 мг/кг [182].

Для соединения **18**, сочетающего высокую анальгетическую и антигельминтную активность, также была исследована острая токсичность и определена средняя летальная доза [180] (таблица 33). Для эксперимента были взяты белые нелинейные мыши обоего пола массой 24–25 г., содержащиеся на обычном рационе вивария. В качестве эталонов сравнения использовали пирантел и левамизол. Острая токсичность (ЛД<sub>50</sub>) соединения **18** при внутрибрюшинном введении составила 282 (240–320) мг/кг, что позволяет отнести его к малотоксичным [183].

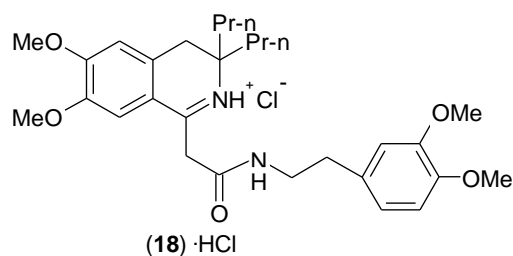


Таблица 33

## Острая токсичность соединения (18)·HCl

Соединение	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг, способ введения
Пирантел	4470 (2983–5815), перорально
Левамизол	282 (159–419), перорально; 43 (39–47), внутрибрюшинно
(18)·HCl	282 (240–320), внутрибрюшинно

## Выводы

1. Оптимизирована методика синтеза на основе реакции Риттера, в результате:
  - а) Впервые получены гидрохлориды ряда 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден-*N*-алкил-ацетамидов (*N*-алкил C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) – водорастворимые вещества, удобные для фармакологического скрининга;
  - б) Синтезированы ранее не изученные 3,3-дипропил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден-ацетамидов гидрохлориды, что показывает возможность удлинения радикалов в положении 3;
  - в) Синтезированы ранее не известные хлориды 1-дихлорметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолиния;
  - г) Впервые получены *N*-замещенные по гидразидной группе 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден-ацетогидразиды. Защита гидразидной группы осуществлена с помощью бензальдегида, бензоилхлорида, фенилизотиоцианата и фенилизотиоцианата, в последнем случае образуется цикл 1,3,4-тиадиазола;
  - д) Осуществлен синтез 3-метил-3,4-дигидроизохинолинов на основе эвгенола, являющегося продуктом крупнотоннажного производства.
2. Для енаминов ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина:
  - а) Выявлено взаимодействие с фенилизотиоцианатом и бензоилизоцианатом с образованием енаминотиоамидов;
  - б) Впервые изучено взаимодействие енаминоамидов с нингидрином. В этом случае в зависимости от строения амидной группы различаются реакционные центры, но в любом случае образуется система индено[1,2-*b*]пиррола, способная к перегруппировке с образованием конденсированного изохромена;
  - в) Установлено, что 1-бензоил- и 1-карбэтоксипирроло[1,2-*a*]изохинолин-2,3-дионы в реакциях с нуклеофилами проявляют себя в качестве ацилирующих реагентов, способных к гетероциклизации.
3. Структура полученных соединений подтверждена данными ИК-спектromетрии, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-спектроскопии, масс-спектromетрии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа.

4. Осуществлен анализ данных скрининга на анальгетическую, противовоспалительную, антигельминтную, инсектицидную активность, влияние на свертываемость крови, выявлены закономерности «структура-активность».
5. Выявлены наиболее активные вещества:
  - а) (1-(2-Фениламино)-2-оксоэтил)-4*H*-спиро[циклопентан-1,3-изохинолин]-2-ия хлорид (5), превосходящий по антиаритмическому эффекту лидокаин в 2,8 раза, по гемостатическому эффекту на 21,9 % этамзилат;
  - б) (4-(2-Фениламино)-2-тиоксоэтил)-1*H*-спиро[бензо[*f*]изохинолин-2,1-циклопентан]-3-ия хлорид (77). Проявляет антигельминтное действие на уровне левамизола, в 6,36 раза превосходя по времени гибели червей пирантел, инсектицидное действие на уровне пиримифоса;
  - в) 1-[2-(3,4-Диметоксифенетиламино)-2-оксоэтил]-6,7-диметокси-3,3-ди-(*n*-пропил)-3,4-дигидроизохинолиния хлорид (18) сочетает 2 вида действия – антигельминтное и анальгетическое. Проявляя антигельминтное действие на уровне левамизола, соединение менее токсично по сравнению с ним в 6,6 раза, и превосходит по эффекту пирантел. По анальгетическому действию в 2 раза превосходит метамизол натрия и в 1,5 раза нимесулид.

### Рекомендации

Соединение **18** рекомендуется для углубленных исследований с целью дальнейшего изучения в качестве антигельминтного и анальгетического средства.

## Литература

1. Генслер, В. Д. Изохинолины / В. Д. Генслер // Гетероциклические соединения / под ред. Р. Эльдерфильда. – Москва : Издательский центр «Издательство МГУ», 1965. – Т. 4. – С. 264–350.
2. Химическая энциклопедия / под ред. И. Л. Кнунянца. – Т. 2. – Москва : Советская энциклопедия, 1990. – С. 203–205.
3. Генри, Т. А. Химия растительных алкалоидов / Т. А. Генри; пер. с англ. под ред. В. М. Родионова и Н. С. Вульфсона. – Москва : Госхимиздат, 1956. – 904 с.
4. Орехов, А. П. Химия алкалоидов / А. П. Орехов ; Акад. наук СССР. – Москва : 1955. – 859 с.
5. Орехов, А. П. Химия алкалоидов растений СССР / А. П. Орехов. – Москва : Наука, 1965. – С. 147–241.
6. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов, Т. 8 Природные изохинолины: химия и биологическая активность / под ред. В. Г. Карцева. – Москва: Изд. МБФНП, 2011. – 704 с.
7. Shamma, M. Isoquinoline alkaloids research, 1972 – 1977 / M. Shamma, L. L. Moniot. – New York : Plenum Press, 1978. – 426 p.
8. Справочник Видаль / под ред. Е. А. Толмачева. – Москва : Видаль Рус, 2018. – 1240 с.
9. Регистр лекарственных средств: Энциклопедия лекарств / под ред. Г. Л. Вышковский. – Москва : изд-во РЛС, 2008. – 1458 с.
10. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд. – Москва : Новая волна, 2017. – 1216 с.
11. Dyke, S. F. 1,2-Dihydroisoquinolines / S. F. Dyke // Advances in Heterocyclic Chemistry. – New York : Wiley Interscience, 1972. – Vol. 14 – P. 279–330.
12. Isoquinolines Pt I // Chemistry of Heterocyclic Compounds // Ed. G Grethe. – New York : Wiley Interscience, 1982. – 137 p.
13. Isoquinolines Pt 3 // Chemistry of Heterocyclic Compounds / Eds. G. M. Coppola, H. F. Shuster. – New York : Wiley, 1995. – Vol. 38. – 568 p.

14. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Т. 7. Изохинолины: химия и биологическая активность / под ред. В. Г. Карцева // Москва : изд-во МБФНП, 2008. – 608 с.
15. Chrzanowska, M. Asymmetric Synthesis of Isoquinoline Alkaloids: 2004-2015 / M. Chrzanowska, A. Grajewska, M. D. Rozwadowska // Chemical Review. – 2016. – Vol. 116, № 19. – P. 12369–12465.
16. Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист; под ред. М. А. Юровской. – Москва : Мир, 1996. – 463 с.
17. Джоуль, Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс ; пер. с англ. Ф. В. Зайцевой, А. В. Карчава. – 2-е перераб. изд. – Москва : Мир, 2004. – 728 с.
18. Вацуро, К. В. Именные реакции в органической химии / К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко. – Москва : Химия, 1976. – С. 355.
19. Ли, Дж. Дж. Именные реакции: Механизмы органических реакций / Дж. Дж. Ли. – Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2006. – С. 297.
20. Krimen, L. I. The Ritter reaction / Organic reactions / L. I. Krimen, D. J. Kota. – New York : Wiley, 1969. – Vol. 17. – P. 213–325.
21. Lora – Tomayo, M. Die Anwendung der Nitriliumsalze der syntheses heterocycle verbindurgen. 1. Derivate des 3,4-dihydroisochinolins / M. Lora – Tomayo, R. Mandronero, G. G. Munoz // Chemische Berichte. – 1960. – Bd. 93, № 2. – P. 289–297.
22. Lora – Tomayo, M. Syntheses of heterocyclic compounds from nitrillium salts / M. Lora – Tomayo, R. Mandronero, G. G. Munoz // Chemistry & Industry. – 1959. – № 29. – P. 657–658.
23. Isochinoline 3,3-dialkyl-substituete 3,4-dihydroisochinoline aus alkyl-aryl-cyclopropanen / W. Engel, E. Seeger, H. Teufel [et al.] // Chemische Berichte. – 1971. – Bd.104, № 1. – P. 248–258.
24. Guerinot, A. Ritter reaction: Recent catalytic developments / A. Guerinot, S. Reymond, J. Cossy // Eur. J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 1. – P. 19.
25. Bishop R. Comprehensive Organic Synthesis / P. Knochel, G. A. Molander. – Oxford : Elsevier Ltd, 2014. – P. 263.

26. Bolsakova, J. The Ritter reaction for the synthesis of heterocycles / J. Bolsakova, A. Jirgensons // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – Vol. 53, № 11. – P. 1167–1177.
27. Михайловский, А. Г. Синтез азометинов изохинолинового ряда / А. Г. Михайловский, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин // *Химия гетероциклических соединений*. – 1992. – № 8. – С. 1144.
28. Михайловский, А. Г. Синтез и алкилирование циклических азометинов – 3-спиро и 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолинов / А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Е. В. Фешина // *Химия гетероциклических соединений*. – 1998. – № 2. – С. 236–240.
29. Синтез производных 1- алкил-3,4-дигидроизохинолина и их влияние на артериальное давление / Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, Е. С. Лиманский [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2006. – Т.40, № 3. – С. 15–17.
30. Синтез и ацилирование третичных енаминов производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина / В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 1988. – № 8. – С. 939–942.
31. Синтез, антиагрегантная и гипотензивная активность производных изохинолина / М. Ю. Дормидонтов, Б. Я. Сыропятов, Р. З. Даутова [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1990. – Т. 24, № 12. – С. 22–24.
32. Синтез и антиаритмическая активность хлоридов 1-бензил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина / А. Г. Михайловский, О. В. Гашкова, И. П. Рудакова [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2017. – Т. 51, № 7. – С. 25–27.
33. Синтез енаминов производных 3,4-дигидроизохинолина / В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, Г. И. Леготкина [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 1983. – № 11. – С. 1560.
34. Синтез и таутомерия 1-замещенных 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов / Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов, М. И. Вахрин [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 1985. – № 6 – С. 794–797.

35. Синтез енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина / В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1989. – № 9. – С. 1239–1242.
36. Синтез монооксимов (3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолил-1) арилкетонов и дикетонов / В. А. Глушков, В. И. Карманов, Е. В. Фешина [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2001. – № 4. – С. 492–500.
37. Синтез 1-(2-фурил)-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов и их реакция с малеиновым ангидридом / А. Г. Михайловский, З. Г. Алиев, О. В. Сурикова [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2012. – № 12. – С. 1774–1779.
38. Новый синтон ряда 3,4-дигидроизохинолина / Б. Б. Александров, М. Ю. Дормидонтов, В. С. Шкляев [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 1990. – Т. 7. – С. 995–996.
39. Синтез хлорметильных и арилоксиметильных производных 3,4-дигидроизохинолина и их влияние на агрегацию тромбоцитов и артериальное давление / А. Г. Михайловский, А. В. Долженко, Б. Я. Сыропятов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 6. – С. 8–10.
40. Михайловский, А. Г. Свойства 2,2-диметил-4-хлорметил-1,2-дигидробензо[f]изохинолина / А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин // Химия гетероциклических соединений. – 2002. – № 2. – С. 227–231.
41. Михайловский, А. Г. Синтез 1-(3-кумаринил)-3,4-дигидроизохинолинов / А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин // Химия гетероциклических соединений. – 2004. – № 8. – С. 1198.
42. Харитонова, А. В. Бензотиазолил-2-ацетонитрил и бензоимидазолил-2-ацетонитрил в трехкомпонентном и линейном синтезах / А. В. Харитонова, Ю. В. Шкляев // Тезисы докладов XI молодежной конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2008. – С. 92.
43. Синтез производных 1-(3-пиридил)-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина / Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, В. В. Удодов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2007. – № 8. – С. 1208–1212.



44. Шкляев, Ю. В. Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты / Ю. В. Шкляев, М. Ю. Гилёв, А. Г. Толстиков; под ред. В. Г. Карцева. – Т. 2. – Москва : МБФНП, 2014. – С. 596–597.
45. Шкляев, Ю. В. Трёхкомпонентный синтез производных 3,4-дигидроизохинолина / Ю. В. Шкляев, Ю. В. Нифонтов // Известия Российской Академии наук. Серия химическая. – 2001. – Т. 5. – С. 780.
46. A new approach to synthesis of 3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinoline derivatives / Y. V. Shklyayev, M.A. El'tzov, Y. S. Rozhkova [et al.] // Heteroatom Chemistry. – 2004. – Vol. 15. – P. 486.
47. Синтез производных 6,7-триметилен-(или 6,7-тетраметилен)-3,3-диалкил-3,4-изохинолина / Ю. В. Шкляев, Р. Р. Исмагилов, Ю. В. Нифонтов [и др.] // Бутлеровские сообщения. – 2002. – Т. 2. – С. 67.
48. Direct heterocyclization of benzocrown-ethers / Y. V. Shklyayev, A. A. Gorbunov, Y. S. Rozhkova [et al.] // Heteroatom Chemistry. 2005. – Vol. 16. – P. 192.
49. Glushkov, V. A. Oxiranes in Ritter reaction. Synthesis of 6,7-(or 5,8)-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolines by tandem alkylation – cyclisation procedure / V. A. Glushkov, Yu. V. Shklyayev // Mendeleev Commun. – 1998. – Vol. 1. – P. 17.
50. Рожкова, Ю. С. Трёхкомпонентный синтез 1-R-замещённых 4'Н-спиро[адамантан-2,3'-[6,7]-диметоксиизохинолинов] / Ю. С. Рожкова, А. А. Горбунов, Ю. В. Шкляев // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46. – С. 766.
51. Spiroциклогексадиеноны. Сообщение 4 / В. А. Глушков, О. Г. Аушева, С. Н. Шуров [и др.] // Известия Российской Академии наук. Серия химическая. – 2001. – Т.9. – С. 1571.
52. Spiroциклогексадиеноны. Сообщение 5. Трёхкомпонентный синтез 1-R-3,3-диметил-2-азаспиро[4,5]дека-1,6,9-триен-8-онов / В. А. Глушков, О. Г. Аушева, С. Н. Шуров [и др.] // Известия Российской Академии наук. Серия химическая. – 2002. – Т. 5. – С. 822.
53. Глушков, В. А. Spiroциклогексадиеноны. Сообщение 5. Синтез 2-R-7a-метил-3-(спироциклогекса-2,5-диен-4-он)-пергидро-1-индолинов / В. А. Глушков,

- О. Г. Аушева, Ю. В. Шкляев // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2002. – Т. 4. – С. 654.
54. Синтез (R,S)-1-замещённых-3,3,9-триметил-8-(1'-метокси-4'-метилфенил-2')-2-азаспиро[4,5]дека-1,7-диен-6-онов / Ю. В. Шкляев, Ю. В. Нифонтов, А. С. Шашков [и др.] // Известия Российской Академии наук. Серия химическая. – 2002. – Т. 12. – С. 2075.
55. Synthesis of 1-substituted 2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-8-ones and 2-azaspiro[4.5]deca-1,6,9-triene-8-ones by a three-component condensation of 1,2,3-, 1,2,4- or 1,3,5-trimethoxybenzene with isobutyric aldehyde and nitriles / V. A. Glushkov, O. G. Stryapunina, A. A. Gorbunov [et al.] // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – P. 721.
56. 1,2,4- и 1,2,3-Триметилбензолы в тандемной реакции гетероциклизации / Ю. В. Шкляев, Ю. С. Рожкова, Т. С. Вшивкова [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2004. – Т. 4. – С. 869.
57. Шмушкович, Дж. Енамины / Дж. Шмушкович // Успехи органической химии. – Москва : Мир, 1966. – Т. 4. – С. 5–123.
58. Dyke, S. F. The chemistry of enamines / S. F. Dyke. – London: Cambridge University Press, 1973. – 93 p.
59. Граник, В. Г. Успехи химии енаминов / В. Г. Граник // Успехи химии. – 1984. – Т.54, № 4. – 651 с.
60. Cook, Ed. A. G. Enamines: synthesis structure and reactions / Ed. A. G. Cook. – New York ; London : Marcel Dekker, 1969. – 515 p.
61. The chemistry of Enamines / Ed. Z. Rappoport. – New York ; London: Wiley Europe, 1994. – 1720 p.
62. Енамины в органическом синтезе // Сборник научных трудов. – Свердловск : УрО РАН, 1990. – 108 с.
63. Енамины в органическом синтезе // Сборник научных трудов. – Екатеринбург : УрО РАН, 1996. – 132 с.
64. Енамины в органическом синтезе // Сборник научных трудов. – Екатеринбург : УрО РАН, 2001. – 130 с.

65. Енамины в органическом синтезе // IV Всероссийская конференция посвященная 90-летию со дня рождения В. С. Шкляева. – Пермь, 2007. – 367 с.
66. Енамины в органическом синтезе // V Всероссийская конференция посвященная 100-летию со дня рождения В. С. Шкляева. – Пермь, 2017. – 107 с.
67. Дарьин, Д. В. Пуш-пульные енамины в синтезе конденсированных азагетероциклов / Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов // Успехи химии. – 2015. – Т. 84, № 6. – С. 601–633.
68. Гаврилов, М. С. Синтез и свойства вторичных енаминокарбонильных соединений ряда 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Гаврилов М. С. – Пермь, 1986. – 16 с.
69. Антиаритмическая и антикоагулянтная активности производных 1-метилизохинолина и изохинолинкарбоновых кислот / Р. З. Даутова, В. С. Шкляев, Б. Я. Сыропятов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1989. – Т. 23, № 2. – С. 172–176.
70. Синтез амидов 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-этановой кислоты и их влияние на артериальное давление / Е. С. Лиманский, А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 2. – С. 20–22.
71. Синтез и биологическая активность замещенных (3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиден-1)-ацет- и малонанилидов / Е. С. Бороненкова, Б. Я. Сыропятов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1994. – № 8. – С. 18–21.
72. Синтез и биологическая активность изохинолил-илиденмалонанилидов / Е. С. Бороненкова, А. А. Горбунов, Б. Я. Сыропятов [и др.] // Биологически активные соединения. Синтез и использование. Тезисы докладов конференции. – Пенза, 1992. – С. 48–49.
73. Сурикова О. В. Тиокарбамоилирование енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина фенилизотиоцианатом / О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50, № 9. – С. 1323–1327.

74. Sano T. Synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds using dioxopyrrolines / T. Sano // *Journal of Synthetic Organic Chemistry Japan*. – 1984. – Vol. 42, № 4. – P. 340–354.
75. Sano T. Synthesis of erythrina and related alkaloids / T. Sano, Y. Tsuda // *Journal of Synthetic Organic Chemistry Japan*. – 1988. – Vol. 46, № 1. – P. 49–65.
76. Сурикова О. В. Реакция енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетригидроизохинолина с малонилдихлоридом / О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин // *Химия гетероциклических соединений*. – 2008. – № 10. – С. 1586–1587.
77. Шкляев, В. С. Нитрозирование этиловых эфиров (3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1)-карбоновых кислот / В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов // *Известия АН СССР. Серия химическая*. – 1986. – № 4. – С. 959.
78. Леготкина, Г. И. Синтез производных 1-метил-3,4-дигидроизохинолина и их реакции с некоторыми электрофилами: автореферат диссертации кандидата химических наук / Леготкина Г. И. – Свердловск, 1989. – 24 с.
79. А. с. 852865 СССР, МКИ<sup>3</sup> С07D 217/00 Способ получения 1,5-ди-(*n*-R-фенил)-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолинил)-формазанов / В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин, Г. И. Леготкина (СССР). – Б. и., 1981. – № 29.
80. Реакция азосочетания 1-бензил-3,4-дигидроизохинолинов с солями диазония и свойства её продуктов / О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Е. В. Вихарева [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 2008. – № 2. – С. 246–251.
81. Польшгалова, Н. Н. Реакция азосочетания енаминокарбонильных производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с солями диазония / Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин // *Химия гетероциклических соединений*. – 2006. – № 9. – С. 1382–1387.
82. Synthesis of novel and hardly obtainable 1,2,3-diazoles with potential antitumoral activity by a diazo-transfer reaction from 5,7-dinitro-3-diazo-1,3-dihydro-2H-indol-2-one to enamines / J. O. F. Melo, C. L. Donnici, R. Augusti [et al.] // *Heterocyclic Communications*. – 2003. – Vol. 9, № 3. – P. 235–238.

83. Augusti R. Bicyclic triazoles from a azo transfer between cyclic enamines and 5,7-dinitro-3-diazo-1,3-dihydro-2H-indole-2-one / R. Augusti, C. Kacheres // *Tetrahedron*. – 1994. – Vol. 50, № 23. – P. 6723–6726.
84. Польшгалова, Н. Н. Реакция енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидробензо[f]изохинолина с акрилоилхлоридом / Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский // *Химия гетероциклических соединений*. – 2006. – № 7. – С. 1108–1109.
85. Польшгалова, Н. Н. Реакция енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с хинонами / Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин // *Химия гетероциклических соединений*. – 2006. – № 10. – С. 1565–1570.
86. Синтез и противогрибковая активность амидов 3-гидрокси-7,7-диалкил-7,8-дигидроиндоло[2,1-а] изохинолинкарбоновых кислот / О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Н. Н. Першина [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2010. – Т. 44, № 6. – С. 12–14.
87. Реакция енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном / Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, В. Л. Гейн [и др.] // *Химия гетероциклических соединений*. – 2005. – № 2. – С. 291–292.
88. Граник, В. Г. Органическая химия. Реакция Неницеску: избранные главы курса органической химии на базе одной именной реакции / В. Г. Граник. – Москва : Вузовская книга, 2003. – С. 383.
89. Польшгалова, Н. Н. Енамины ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в синтезе пирроло[2,1-а]изохинолинов по Чичибабину и с оксалилхлоридом / Н. Н. Польшгалова // *Химия гетероциклических соединений*. – 2007. – № 7. – С. 1068–1074.
90. Reaction of 2-polyfluoroalkylchromones with 1,3,3-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolines and methylketimines as a direct route to zwitterionic axially chiral 6,7-dihydrobenzo[a]quinolizinium derivatives and 2,6-diaryl-4-polyfluoroalkylpyridines / V. Y. Sosnovskikh, B. I. Usachev, A. Y. Sizov [et al.] // *Organic Letters*. – 2003. – Vol. 5, № 17. – 3123 p.
91. Сосновских, В. Я. Взаимодействие 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинов с нитрилами полигалогеналкановых кислот / В. Я.

Сосновских, Б. И. Усачёв, Ю. В. Шкляев // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2004. – Т. 6. – 1199 с.

92. A facile route to the pentacyclic lamerrilian skeleton via Grob reaction between 3-nitro-2-(trifluoromethyl)-2H-chromenes and 1,3,3-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolines / V. Y. Korotaev, V. Y. Sosnovskikh, I. V. Kutyashev [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2008. – Vol. 49. – P. 5376.

93. Реакции полифторкарбонильных соединений с 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизо-хинолином и его производными / В. Д. Свиридов Н. Д. Чкаников, М. В. Галахов [и др.] // Известия Академии наук СССР. Серия химическая. – 1990. – Т. 39, № 6. – С. 1405.

94. Гетероциклизации 1,1-дициан-2-(трифторметил)-этиленов с 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолином и его производными / В. Ю. Тютин, Н. Д. Чкаников, Ю. В. Шкляев [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 1992. – Т. 41, № 8. – С. 1888.

95. Шкляев, В. С. Взаимодействие дихлоркарбена с замещёнными 3,4-дигидроизохинолинами и 1-метилен-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами / В. С. Шкляев, А. Ф. Хлебников, Р. Р. Костиков // Химия гетероциклических соединений. – 1990. – Т. 8. – С. 1086.

96. Шкляев, Ю. В.  $\beta$ -С-ацилирование енаминового фрагмента 1-метил-3,3-пента-метилен-3,4-дигидроизохинолина 5-фенил-2,3-дигидро-2,3-фурандионом / Ю. В. Шкляев, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. – 1996. – Т. 32, № 2. – С. 319.

97. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXV. Взаимодействие 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов с ароилкетенами. Кристаллическая и молекулярная структура (1Z,3Z)-4-гидрокси-1-(3,3-диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-4-фенилбут-3ен-2она / В. В. Коновалова, Ю. В. Шкляев, З. Г. Алиев [и др.] // Журнал органической химии. – 2009. – Т. 45, № 10. – С. 1531–1534.

98. Прямая гетероциклизация амидов изохинолинилиденуксусных кислот под действием 5-арилфуран-2,3-дионон / В. В. Коновалова, Ю. В. Шкляев, З. Г. Алиев [и др.] // Журнал органической химии. – 2009. – Т. 45, № 10. – С. 1587–1588.

99. Синтез, анальгетическая и противовоспалительная активность (1Z,3Z)-4-арил-4-гидрокси-1-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-бут-3-ен-2-онов / В. В. Коновалова, Ю. В. Шкляев, Р. Р. Махмудов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, № 9. – С. 14–16.
100. Синтез, анальгетическая и противовоспалительная активность (2Z,5Z)-1-арил-3-гидрокси-5-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-пент-2-ен-1,4-дионон / В. В. Коновалова, Ю. В. Шкляев, Р. Р. Махмудов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, № 11. – С. 7–9.
101. Direct heterocyclization of [3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-ylidene] acetamides with aroylketenes. crystal and molecular structure of (Z)-3-(4a-methyl-1,3,4,4a,5,10b-hexahydrophenanthridin-6(2H)-ylidene)-4 phenylpyridine-2,6(1H,3H)-dione / V. V. Konovalova, Yu. V. Shklyayev, P. A. Slepukhin [et al.] // Arkivoc, 2013. – IV. – P. 15–20.
102. Патент № 2374232 РФ. (2Z,5Z)-1-арил-3-гидрокси-5-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-пент-2-ен-1,4-дионы и способ их получения / В. В. Коновалова, А. Н. Масливец, Ю. В. Шкляев; заяв. 04.07.2008; опубл. 27.11.2009. – Бюл. № 33. – 2009.
103. Патент № 2402534 РФ. (1Z,3Z)-4-гидрокси-1-(3-бутил-3-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-4-(4-толил)бут-3-ен-2-он, проявляющий анальгетическую и противовоспалительную активность / В. В. Коновалова, А. Н. Масливец, Ю. В. Шкляев, Р. Р. Махмудов; заяв. 27.04.2009; опубл. 27.10.2010. – Бюл. № 30. – 2010.
104. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXIX. Прямая гетероциклизация (3,4-дигидроизохинолин-1(2H)илиден)ацетамидов под действием 5-арилфуран-2,3-дионон. Кристаллическая и молекулярная структура (3E,5Z)-3-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)пирролидин-2,4-дионон / В. В. Коновалова, Ю. В. Шкляев, З. Г. Алиев [и др.] // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46, № 4. – С. 548–551.
105. Progress of antibacterial activity and antibacterial mechanism of isoquinoline alkaloids / P. Cao, Z.W. Zhang, D. J. Leng, X. Y. Li [et al.] // China Journal of Chinese materia medica. – 2016. – Vol. 41, № 14. – P. 2600–2606.

106. Modelling antibiotic and cytotoxic isoquinoline effects in *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and mammalian cells / S. Maiti, P. Saha, T. Das [et. al] // International Journal of Medical Microbiology. – 2015. – Vol. 305. – P. 96–109.
107. Novel isoquinoline derivatives as antimicrobial agents / A. Galán, L. Moreno, J. Párraga, Á. Serrano [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 21. – P. 3221–3230.
108. Solecka, J. A novel isoquinoline alkaloid, DD-carboxypeptidase inhibitor, with antibacterial activity isolated from *Streptomyces* sp. 8812. Part I: Taxonomy, fermentation, isolation and biological activities / J. Solecka, A. Rajnisz, A. E Laudy // The Journal of Antibiotics. – 2009. – Vol. 62. – P. 575–580.
109. Panchaud P. Discovery and Optimization of Isoquinoline Ethyl Ureas as Antibacterial Agents / P. Panchaud, T. Bruyère, A. C. Blumstein // Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 60, № 9. – P. 3755–3775.
110. Мониторинг видового состава и чувствительности к антимикотикам дрожжеподобных грибов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста / А. С. Анкирская, В. В. Муравьёва, С. А. Фирсова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – Вып. 8, № 1. – С. 87–95.
111. Синтез 2,2-диметил-1,2-дигидробензо[f]изохинолинов проявляющих противогрибковую активность / О. В. Сурикова, А. В. Зачиняева, А. Г. Михайловский [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2010. – № 12. – С. 1821–1826.
112. Синтез и фунгицидная активность амидов и гидразидов 2-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)-2-оксо-пропановой кислоты / О. В. Сурикова А. Г. Михайловский, Г. А. Александрова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, № 2. – С. 10–12.
113. Fruitful decade for antileishmanial compounds from 2002 to late 2011 / H. Hussain, A. Al-Harrasi, A. Al-Rawahi [et al.] // Chemical Reviews. – 2014. – Vol. 114. – P. 10369–10428.
114. Antiplasmodial and antioxidant isoquinoline alkaloids from *dehaasia longipedicellata* / A. Zahari, F. K. Cheah, J. Mohamad [et. al] // Planta Med. – 2014. – Vol. 80. – P. 599–603.



115. Antimalarial oxoprotoberberine alkaloids from the leaves of *miliusa cuneate* / T. Promchai, A. Jaidee, S. Cheenpracha [et. al] // Journal of Natural Products. – 2016. – Vol. 79, № 4. – P. 978–983.
116. Biologically active isoquinoline alkaloids with drug-like properties from the genus *Corydalis* / M. Iranshahy, R. J. Quinnb, M. Iranshahi // Journal The Royal Society of Chemistry Adv. – 2014. – Vol. 4. – P. 15900–15913.
117. Design, synthesis and antimalarial activity of benzene and isoquinoline sulfonamide derivatives / M. Kumar, G. Panda, K. Srivastava [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2008. – Vol. 1, № 8. – P. 776–781.
118. Kaur, J. Synthesis and antispasmodic activity evaluation of bis-(papaverine) analogues / J. Kaur, N. Nath Ghosh, R. Chandra // Chemical & Pharmaceutical Bulletin. – 2004. – Vol. 52, № 3. – P. 316–321.
119. Organocatalytic enantioselective Pictet-Spengler approach to biologically relevant 1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline alkaloids / A. Ruiz-Olalla, M. A. Würdemann, M. J. Wanner [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 2015. – Vol. 80, № 10. – P. 5125–5132.
120. Isoquinoline alkaloids from *Fumaria officinalis* L. and their biological activities related to Alzheimer's disease / J. Chlebek, Z. Novák, D. Kassemová [et al.] // Chem. Biodiversity. – 2016. – Vol. 13. – P. 91–99.
121. Synthesis, physicochemical characterization, cytotoxicity, antimicrobial, anti-inflammatory and psychotropic activity of new N-[1,3-(benzo)thiazol-2-yl]- $\omega$ -[3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]alkanamides / A. Zablotzkaya, I. Segal, A. Geronikaki [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 70. – P. 846–856.
122. Luszczki, J. J. Isobolographic analysis of interactions between 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and four conventional antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model / J. J. Luszczki, L. Antkiewicz-Michaluk, S. J. Czuczwar // European Journal of Pharmacology. – 2009. – Vol. 602. – P. 298–305.
123. Antidepressant-like activity of the endogenous amine, 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in the behavioral despair test in the rat, and its neurochemical correlates: a comparison with the classical antidepressant, imipramine / A. Wasik, E.

Możdżeń, I. Romańska [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2013. – Vol. 700 – P. 110–117.

124. Synthesis and structure-active relationship of 1-aryl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline anticonvulsants / R. Gitto, L. De Luca, S. Ferro [et al.] // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – 2010. – Vol. 58, № 12. – P. 1602–1605.

125. Синтез и противосудорожная активность производных пиразоло[3,4b]пирано(тиопирано) [4,3-d] пиридинов и пиразоло [3,4-c] изохинолинов / Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян, [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2001. – № 1. – С. 9–11.

126. Zhu, Z. Synthesis, flow cytometric, evaluation of novel 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline conformationally constrained analogues of nitrobenzylmercaptapurine riboside (NBMPR) designed for probing its conformation when bound to the es nucleoside transporter / Z. Zhu, J. Furr, J. K. Buolamwin // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2003. – Vol. 46. – P. 831–837.

127. Производные изохинолина, синтез и антиаритмические свойства 1-нитрофенил-6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов / Т. О. Асатрян, К. Ж. Маркарян, Э. А. Маркарян [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2000. – № 12. – С. 5–7.

128. Синтез амидов 2-(3,3,7-триметил-3,4-дигидроизохинолил-1)-этановой кислоты и их влияние на артериальное давление / Е. С. Лиманский, А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2009. – Т. 43, № 1. – С. 5–7.

129. Синтез и антикоагулянтная активность 1-арилтетрагидроизохинолинов / В. А. Глушков, К. А. Арапов, О. Н. Минова [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2006. – № 7. – С. 18–20.

130. Design, synthesis, and biological evaluation of isoquinoline-1,3,4-trione derivatives as potent caspase-3 inhibitors / Y. Chen, Y. Zhang, H. Zhang [et. al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 49, № 5. – P. 1613–1623.

131. Petronijevic, J. M. Synthesis of quinoxaline-based compounds and their antitumor and antiviral potentials / J. M. Petronijevic, N. Jankovic, Z. Bugarcic // *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. – 2017. – Vol. 14. – P. 220–226.

132. Design, synthesis, and in vitro evaluation of potential west nile virus protease inhibitors based on the 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 1-oxo-1,2-dihydroisoquinoline scaffolds / D. Dou, P. Viwanathan, G. He, [et al.] // *Journal of combinatorial chemistry*. – 2010. – Vol. 12. – P. 836–843.
133. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность 2Н-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-онов / В. Э. Колла, Ю. В. Шкляев, Л. В. Аникина [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2005. – № 8. – С. 13–15.
134. Design, synthesis, and testing of an isoquinoline-3-carboxylic-based novel anti-tumor lead / F. Gao, H. Liu, L. Li [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – Vol. 25, № 20. – P. 4434–4436.
135. Design, synthesis and biological evaluations of chirally pure 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline analogs as anti-cancer agents / R. Triparagiri, B. Sushma, V. L. Nayak [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 92. – P. 608–618.
136. Substituted tetrahydroisoquinolines: synthesis, characterization, antitumor activity and other biological properties / A. S. Capilla, R. Soucek, L. Grau [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – Vol. 145. – P. 51–63.
137. Antitumor activity of novel biisoquinoline derivatives against breast cancers / A. S. Jaiswal, D. Hirsch-Weil, E. R. Proulx [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – Vol. 24. – P. 4850–4853.
138. Human telomeric G-quadruplex selective fluoro-isoquinolines induce apoptosis in cancer cells / S. Maiti, P. Saha, T. Das [et al.] // *Bioconjugate Chemistry*. – 2018. – Vol. 4. – P. 48.
139. Synthesis and antitumor evaluation of a novel class of 4-substituted-1,4-dihydroisoquinolin-3-ones / T. Ma, W. Chen, G. Zhang [et al.] // *Journal of Combinatorial Chemistry*. – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 488–490.
140. Scott, J. D. Chemistry and biology of the tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics / J. D. Scott, R. M. Williams // *Chemical Reviews*. – 2002. – Vol. 102, № 5. – P. 1669–1730.

141. Synthesis and inhibition of cancer cell proliferation of (1,3')-bis-tetrahydroisoquinolines and piperazine systems / S. Aubry, S. Pellet-Rostaing, J. F. Chabert [et al.] // *Medicinal Chemistry Letters*. – 2007. – Vol. 17, № 9. – P. 2598–2602.
142. Синтез и противоопухолевая активность производных пирано- и 1,2,3,4-триазиноизохинолинов / Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, Ш. Ф. Акопян [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2006. – № 6. – С. 3–5.
143. Pyrazino[1,2-b]isoquinolines: Synthesis and study of their cytostatic and cytotoxic properties / I. Ortín, J. F. González, E. de la Cuesta [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 16, № 19. – P. 9065–9078.
144. Rinehart, K. L. Antitumor compounds from tunicates / K. L. Rinehart // *Medicinal research reviews*. – 2000. – Vol. 20. – P. 1–27.
145. Synthesis and in vitro cytotoxicity of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives / T. Saitoh, K. Abe, M. Ishikawa [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 41. – P. 241–252.
146. Design, synthesis and molecular docking studies of novel N-benzenesulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-based triazoles with potential anticancer activity / R. Pingaew, P. Mandi, C. Nantasenamat [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 81. – P. 192–203.
147. Development of tetrahydroisoquinoline-based hydroxamic acid derivatives: potent histonedeacetylase inhibitors with marked in vitro and in vivo antitumor activities / Y. Zhang, J. Feng, Y. Jia [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 54. – P. 2823–2838.
148. 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines as inhibitors of HIV-1 integrase and human LEDGF/p75 interaction / A. George, G. K. R. Alavala, S. Gedu [et al.] // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2018. – Vol. 91, № 6. – P. 1133–1140.
149. Magnesium chelating 2-hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-diones, as inhibitors of HIV-1 integrase and / or the HIV-1 reverse transcriptase ribonuclease H domain: discovery of a novel selective inhibitor of the ribonuclease H function / M. Billamboz, F. Bailly, C. Lion [et al.] // *Journal Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 54. – P. 1812–1824.

150. Синтез, антиаритмическая и гемостатическая активность гидрохлоридов (3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-*N*-алкилацетамидов / О. В. Гашкова, А. Г. Михайловский, И. П. Рудакова, А. В. Старкова, А. С. Юсов // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 6. – С. 25–28.
151. Синтез (3,3-дипропил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-ацетамидов / А. С. Юсов, С. В. Чащина, А. Г. Михайловский [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 1. – С. 36–40.
152. Синтез и биологическая активность хлоридов 1-хлорметил и 1-дихлорметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолиния / А. Г. Михайловский, О. В. Гашкова, И. П. Рудакова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 5. – С. 18–21.
153. *N*-замещённые цианацетилгидразиды в синтезе 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов по реакции Риттера / А. Г. Михайловский, Д. В. Корчагин, А. С. Юсов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2017. – Т. 53, № 10. – С. 1114–1119.
154. Шкляев, Ю. В. Эвгенол и его метиловый эфир в синтезе 3-метил-производных 3,4-дигидроизохинолина / Ю. В. Шкляев, А. А. Смоляк, А. А. Горбунов // Журн. органической химии. – 2011. – Т. 48, № 2. – С. 247–252.
155. Смоляк, А. А. Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе природных аллилбензолов по реакции Риттера : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Смоляк А. А. – Пермь, 2012. – 19 с.
156. Патент № 2524345 РФ. Способ получения гидрохлоридов 3-метил-6,7-диалкокси-3,4-дигидроизохинолина на основе эвгенола / О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Е. С. Лиманский [и др.]; заяв. От 29.06.2011; опубл. 27.07.2014. – Бюл. № 21. – 2014.
157. Эвгенол в синтезе производных изохинолиновых алкалоидов / А. Г. Михайловский, О. В. Сурикова, Е. С. Лиманский [и др.] // Химия природных соединений. – 2012. – № 2. – С. 254–256.
158. Синтез, антигельминтная и инсектицидная активность амидов 2-(3-метил-6-метокси-7-этокси-3,4-дигидроизохинолил-1)-этановой кислоты // О. В. Сурикова,

А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48, № 10. – С. 33–36.

159. Синтез, антигельминтная и инсектицидная активность гидрохлоридов 1-*R*-3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолина / О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 12. – С. 22–25.

160. Синтез, антигельминтная и инсектицидная активность амидов 2-[3-метил-6-метокси-7-(*n*-пропокси)-3,4-дигидроизохинолин-1]этановой кислоты / О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, № 1. – С. 23–26.

161. Синтез и анальгетическая активность 1-замещённых 3-метил-6-метокси-7-(*n*-бутокси)-3,4-дигидроизохинолина / О. В. Сурикова, А. С. Юсов, Р. Р. Махмудов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, № 1. – С. 20–22.

162. Синтез, анальгетическая, антигельминтная и инсектицидная активность хлоридов 3,3-диалкил-1-(2-фениламино-2-тиоксиэтил)-3,4-дигидроизохинолиния / А. Г. Михайловский, А. С. Юсов, Р. Р. Махмудов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т. 52, № 8. – С. 89–94.

163. Михайловский, А. Г. Тиокарбамоилирование 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолинов бензоилизотиоцианатом / А. Г. Михайловский, А. С. Юсов, О. В. Гашкова // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51, № 12. – С. 1851–1852.

164. Реакция нингидрина с енаминоамидами ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и дротаверином / А. Г. Михайловский, Д. В. Корчагин, О. В. Гашкова [и др.] // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, № 9. – С. 1351–1355.

165. Реакция (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-*N*-(2,4-диметилфенил)-ацетамидов с нингидрином / А. Г. Михайловский, А. С. Юсов, Д. В. Корчагин [и др.] // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, № 5. – С. 774–776.

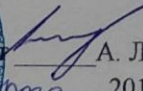
166. Реакция енаминопирролидида и пиперидида ряда 2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с нингидрином / А. Г. Михайловский, Д. В. Корчагин, А. С. Юсов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2016. – Т. 52, № 10. – С. 852–854.
167. Реакции аннелирования енаминоуреидов ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина действием оксалилхлорида и нингидрина / А. Г. Михайловский, А. С. Юсов, Д. В. Корчагин [и др.] // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. № 5. – С. 710–715.
168. Сурикова, О. В. Синтез 2-спиро-(1,2-дигидроперимидил-2)-5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолин-3-онов / О. В. Сурикова, З. Г. Алиев, А. Г. Михайловский // Химия гетероциклических соединений. – 2008. – № 12. – С. 1849–1854.
169. Польшгалова, Н. Н. Реакция 2,3-диоксопирролоизохинолинов с активными N-нуклеофилами / Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский // Химия гетероциклических соединений. – 2005. – Т. 41. № 9. – С. 1383–1387.
170. Реакция ацилирования енаминитрила ряда 3,3-диметилизохинолина и свойства 1-циано-2,3-диоксо-5,5-диметил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолина / А. Г. Михайловский, О. В. Сурикова, П. А. Чугайнов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 7. – С. 1046–1051.
171. Михайловский, А. Г. Синтез и свойства 1-ароил-5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидро-пирроло[2,1-а]изохинолин-2,3-дионов / А. Г. Михайловский, А. С. Юсов, О. В. Гашкова // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52, № 2. – С. 240–244.
172. Михайловский, А. Г. Реакции этил 6,6-диалкил-8,9-диоксо-5,6,8,9-тетрагидро-бензо[f]пирроло[2,1-а]изохинолин-10-карбоксилатов с N-нуклеофилами / А. Г. Михайловский, А. С. Юсов, О. В. Гашкова // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, № 8. – С. 1207–1210.
173. Казицына, Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии / Л. А. Казицына, Н. Б. Куплетская. – Москва : МГУ, 1979. – 237 с.

174. Беллами, Л. Дж. Инфракрасные спектры сложных молекул / Л. Дж. Беллами ; пер. с англ. под ред. Ю. А. Пентина. – Москва: Изд-во иностранной литературы, 1963. – 592 с.
175. Преч, Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч.; пер. с англ. – Москва : Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 438 с.
176. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков / Ю. М. Воловенко, В. Г. Карцев, И. В. Комаров [и др.]. – Москва : МБФНП (ICSPF), 2011. – 704 с.
177. CrysAlis PRO version 171.36.20, Agilent Technologies UK Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England, 2011.
178. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян. – Москва : Гриф и К., 2012. – 944 с.
179. Николаев, М. П. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии / М. П. Николаев. – Москва : МЕДГИЗ, 1941. – 195 с.
180. Горбунова, В. В. Сравнительное изучение активности антиаритмических средств при хлоркальциевой аритмии у мышей. / В. В. Горбунова, Н. П. Горбунов // Фармакология и токсикология. – 1983. – Т. 46, № 3. – С. 48–50.
181. Прозоровский, В. В. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / В. В. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко // Фармакология и токсикология. – 1978. – Т. 51, № 4. – С. 497–502.
182. Колла, В. Э. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных / В. Э. Колла, Б. Я. Сыропятов. – Москва : Медицина, 1998. – 155 с.
183. Сидоров, К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных веществ. – Москва, 1973. – С. 47–51.



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
и инновациям ФГБОУ ВО«Пермский государственный  
национальный исследовательский  
университет»

к. т. н. доцент  А. Л. Ветров  
2019 г.

о внедрении результатов диссертационного исследования аспиранта  
кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА

Юсова Алексея Сергеевича на тему: «Синтез и биологическая активность енаминов  
ряда 1,2,3,4 - тетрагидроизохинолина и их производных» по специальности 14.04.02-  
фармацевтическая химия, фармакогнозия в научно-исследовательскую и  
учебную работу научно-исследовательской лаборатории биологически активных  
соединений.

Комиссия в составе: декана химического факультета, д.х.н., профессора И.В. Машевской; зав. научно-исследовательской лабораторией по изучению биологически активных соединений, к.фарм.н., доцента Р.Р. Махмудова подтверждает, что результаты, полученные аспирантом Юсовым А. С. при выполнении диссертационной работы «Синтез и биологическая активность енаминов ряда 1,2,3,4 - тетрагидроизохинолина и их производных», используются при проведении семинарских занятий и выполнении научно-исследовательских работ студентов химического факультета (кафедра фармакологии и фармации) ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Выявленные закономерности зависимости биологического действия от структуры синтезированных соединений могут быть использованы в поиске эффективных, малотоксичных, лишенных нежелательных побочных эффектов биологически активных соединений.

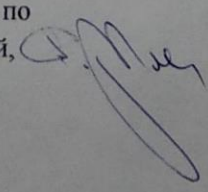
Члены комиссии:

Декан химического факультета,  
д.х.н., профессор



И.В. Машевская

Зав. научно-исследовательской лабораторией по  
изучению биологически активных соединений,  
к.фарм.н., доцент



Р.Р. Махмудов