

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. А.НАВОИ
ФАКУЛЬТЕТ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК
ХИМИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ**

На правах рукописи

УДК 547945

УРУНБАЕВА ЗИРОАТ ЭРКИНОВНА

**СИНТЕЗ ДРУГИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА НА
ОСНОВЕ ПРОСТЫХ ИЗОХИНОЛИНОВ**

**Диссертация на получение академической степени магистра химии
Специальность 5А440401 – Химия**

**Научный руководитель
с.н.с., к.х.н. Виноградова В.И.**

Самарканд 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Природные алкалоиды	8
1.1.1. Классификация алкалоидов	13
1.1.2. Алкалоиды рода <i>Fumaria</i> на примере <i>Fumaria Vaillantii</i>	20
1.1.3 Выделение и разделение алкалоидов	30
1.1.4 Простые изохинолиновые алкалоиды	32
1.2. Методы синтеза простых изохинолиновых алкалоидов	35
1.2.1 Синтез по реакции Бишлера- Напиральского	37
1.2.2 Синтез по реакции Пикте-Шпенглера	39
1.2.3 Синтез по реакции Померанца-Фрича	40
1.2.4 Новые синтетические методы	42
1.2.5. Синтез оптически активных алкалоидов.	49
ГЛАВА II. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	57
2.1. N-(3,4- Диметокси-β-фенилэтил)-гликоламид	58
2.2. N-(3,4- Диметокси-β-фенилэтил)-гептанамид	59
2.3. N-(3,4- Диметокси-β-фенилэтил)-нонанамид	59
2.4. N-(3,4-Диметокси-β-фенилэтил)-деканамид	60
2.5. N-(3,4-Диметокси-β-фенилэтил)-дидеканамид	61
2.6. N-(3,4-Диметокси-β-фенилэтил)-тетрадеканамид	62
2.7. 6,7-Диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазирино[2,1-a]изохинолина	63
2.8. 1-Гексил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	64
2.9. 1-Октил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	65
2.10. 1-Нонил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	66
2.11. 1-Ундекил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	66
2.12. 1-Тридекил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	67
ГЛАВА III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	69

3.1. N -(3,4- Диметокси-β-фенилэтил)-гликоламид	69
3.2. N-(3,4- Диметокси-β-фенилэтил)-гептанамид	70
3.3. N-(3,4- Диметокси-β-фенилэтил)-нонанамид	70
3.4. N-(3,4-Диметокси-β-фенилэтил)-деканамид	71
3.5. N-(3,4-Диметокси-β-фенилэтил)-дидеканамид	71
3.6. N-(3,4-Диметокси-β-фенилэтил)-тетрадеканамид	72
3.7. 6,7-Диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазирино[2,1-а]изохинолина	72
3.8. 1-Гексил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	73
3.9. 1-Октил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	73
3.10. 1-Нонил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	74
3.11. 1-Ундекил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	74
3.12. 1-Тридекил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	75
IV.ВЫВОДЫ	81
V.ЛИТЕРАТУРА	82

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Одним из важнейших направлений органической и биорганической химии является поиск и синтез новых биологически активных веществ с целью создания высокоэффективных и низко токсичных препаратов различного спектра действия.

В настоящее время потребность населения Республики Узбекистан в лекарственных препаратах удовлетворяется в основном за счет импортных поставок. Разработка и организация производства конкурентоспособных препаратов основывается на результатах фундаментальных исследований, как природного сырья, так и продуктов органического синтеза.

Немаловажную роль в решении этих проблем, в виду своих уникальных свойств, играют изохинолиновые алкалоиды и их аналоги, которые делятся на 28 групп, каждая из них имеет специфическое фармакологическое действие: простые изохинолины – кровоостанавливающее, *бис*-бензилизохинолины – болеутоляющее, противовоспалительное, противосудорожное, противораковое.

Особый интерес с фармакологической точки зрения представляло получение соединений, сочетающих достаточно длинные углеводородные цепи с циклическим фрагментом тетрагидроизохинолина. В этом плане малоизученным и перспективным является исследование реакций конденсации гомовератриламина с рядом одноосновных и двухосновных жирных кислот, а также с некоторыми ароматическими и гетероциклическими кислотами.

Согласно данным PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) синтезированные вещества могут являться стимуляторами дофаминовых рецепторов и воздействовать на ГАМК - активируемые токи.

Все вышеизложенное определяет актуальность и перспективность синтеза новых рядов изохинолиновых производных для изыскания

экономически выгодных, доступных и эффективных отечественных фармацевтических препаратов.

Степень изученности проблемы. Так, как среди производных изохинолина известно, множество высокоэффективных биологически активных соединений и лекарственных препаратов. Многие лекарственные препараты растительного происхождения содержат в своем составе в определенных количествах алкалоидов. Препараты, полученные из растений (виде настойка, экстракт, таблетка) мягче влияют на организм и обладают меньшим побочным эффектом. С другой стороны синтетические препараты гораздо проще получить и экономически выгоднее. Но они не обладают теми особенностями, которыми обладают натуральные препараты. Поэтому 40-50 % всех выпускаемых препаратов производится из лекарственных растений. Настоящая работа предусматривала разработку целенаправленного синтеза простых изохинолиновых алкалоидов на основе гомовератриламина и одноосновных кислот жирного ряда и изучение физико-химических и биологических свойств.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Работа является частью фундаментальных исследований, проводимых в Институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, и выполнена в соответствии с проблемно-тематическим планом лаборатории химии алкалоидов по фундаментальном проекте ГКНТ АН РУз № ФА-Ф7-Т197 “Химия алкалоидов дикорастущих растений отечественной флоры: структура, модификация, синтез и биологическая активность. Создание базы для новых лекарственных препаратов, биореактивов” и кафедры органической и неорганической химии Самаркандского государственного университета “Разработка способ получения органических и биоорганических соединений”

Цель исследования. Разработка методов синтеза новых простых изохинолинов и тетрагидроизохинолинов на основе реакции конденсации

гомовератриламина с одноосновными кислотами и оксикислотами, изучение их химических свойств и особенностей строения, а также развитие теоретических и прикладных аспектов, с целью создание новых биологически активных соединений на основе простых изохинолинов.

Задачи исследования:

- синтез новых 1-алкил-тетрагидроизохинолинов;
- разработка метода получения 1-алкил-тетрагидроизохинолинов;
- изучение реакции взаимодействия гомовератриламина с одноосновными кислотами и оксикислотами;
- исследование физико-химических свойств и установление структуры синтезируемых соединений методами ИК- и ЯМР- спектроскопии и рентгеноструктурного анализа;
- изучение влияния природы кислоты на свойства полученных веществ;

Объект и предмет исследования. Объектами исследования являются гомовератриламин, органические одно основные кислоты, оксикислоты и их новые производные, полученные с помощью разработанных методов.

Предметом исследования являются условия получения целевых продуктов, их физико-химические и биологические свойства.

Методы исследований: Экспериментальные методы органической химии, ИК, УФ, ЯМР- спектроскопия, масс-спектрометрия, PCA, PASS, хроматография (ТСХ, колоночная) и биологические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

- способ получения новых простых тетрагидроизохинолинов;
- результаты взаимодействия гомовератриламина и одноосновных кислот и окси кислот;
- возможность получения 1-алкил-тетрагидроизохинолинов на основе гомовератриламина и одноосновных кислот;
- результаты сравнительного изучения биологической активности синтезированных веществ.

Научная новизна. Разработано перспективное направление получения моно- замещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов на основе гомовератриламина и ряда одно основных кислот, включающее целенаправленный синтез новых биологически активных соединений.

Осуществлен синтез 1-алкил-тетрагидроизохинолинов на основе взаимодействия гомовератриламина с рядом одноосновных кислот ($C_{7:0}$ – $C_{14:0}$ и гликолевой кислоты).

Установлено, что взаимодействие гомовератриламина с одноосновными кислотами по реакции Бишлера-Напиральского зависит и от характера атомов в цепочке и от применяемых растворителей и реагентов.

Синтезировано 13 веществ из них 6 новых.

Изучены физико-химические и биологические свойства как целевых, так и промежуточных соединений.

Научная и практическая значимость результатов. Разработаны оптимальные методы получения амидов кислот и 1-алкил -1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов.

Предложен метод получения N-(3,4-диметокси-β-фенилэтил)-гликоламид и 6,7-диметокси-1,3,4,8b-тетрагидро азирино[2,1-a]изохинолина.

В результате проведенных исследований выявлены вещества, кровоостанавливающее, болеутоляющее, противовоспалительное, противосудорожное активностью.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 2 статей и 5 тезисов докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 101 страницах компьютерного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы, включающего 70 ссылки, и приложения. Иллюстрационный материал представлен 2 рисунками, 1 схемами и 8 таблицами.

ГЛАВА II. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.

1.1. Природные алкалоиды

Алкалоиды – это природные азотсодержащие органические соединения основного характера, имеющие сложный состав и обладающие сильным специфическим действием. Термин “алкалоид” похожий на щелочь. Алкалоид в широком смысле как азотсодержащие вещество основного характера растительного или животного происхождения.

Многие алкалоиды обладают сильным физиологическим действием: в больших дозах они являются ядами, а в малых их часто применяют как ценные лекарственные вещества

Создание и поиск эффективных лекарственных средств на основе соединений изохинолиновых и других групп алкалоидов, является важным направлением современной фармакологической, биоорганической и химической науки.

Широко известно биологически активные изохинолиновые алкалоиды растительного происхождения [1-4]. Найденные многие алкалоиды проявляют анальгетическое, антиаритмическое, противоопухолевое, сосудорасширяющее, антигистаминное, противовоспалительное, седативное, местно анестезирующее, желчегонное и другие действия [4].

Вышеизложенные диктует необходимости разработать новые лекарственные препараты на основе алкалоидов, в том числе алкалоидов изохинолинового ряда, что требует всестороннего изучения литературного материала по изохинолиновым алкалоидов, выделение алкалоидов из растений, пути синтеза, а также фармакологической активности этих препаратов.

Целью данной работы является систематизации литературных материалов по синтезу, выделению и фармакологической активности изохинолиновых алкалоидов.

С этой целью нами на основе литературных данных, изучено основные классы алкалоидов и алкалоиды растения рода *Fumaria*, а также провиден синтез для получения производных простых изохинолинов.

Большинство их относится к соединениям с гетероциклическим атомом азота в кольце, Реже азот находится в боковой цепи. Синтезируются преимущественно растениями.

В растениях алкалоиды находятся в клеточном соке в растворенном виде. Содержание колеблется от тысячных долей процента до нескольких процентов, а в коре хинного дерева от 15 до 20%.

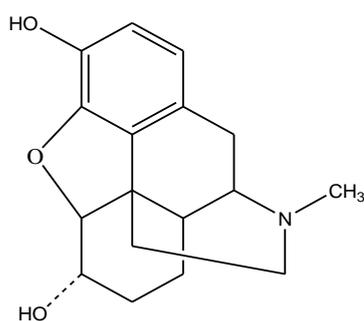
Алкалоиды-основания обычно не растворяются в воде, но легко растворяются в органических растворителях. Исключение составляют цитизин, кофеин, которые хорошо растворяются как в воде, так и в органических растворителях.

В большинстве случаев алкалоиды содержатся в растениях в виде солей яблочной, винной, лимонной и других кислот. В виде солей они растворимы в воде. У некоторых растений алкалоиды содержатся во всех органах, большинство они преобладают в каком-либо одном органе. Часто у одного растения в разных органах имеют различные число алкалоида, некоторые органы могут быть безалкалоидными, например мак опийный во всех органах, кроме семян, содержит алкалоиды. Обычно, в растении встречаются несколько алкалоидов.[1-4]

Некоторые алкалоиды твердые вещества, хотя иногда встречаются и жидкие алкалоиды (например, никотин). Многие алкалоиды трудно растворяются в воде, легко - в кислотах и органических растворителях (в спирте, эфире, и хлороформе).

Свободные алкалоиды могут быть получены путем обработки солей щелочами. В таком виде, как правило, нерастворимы в воде, но растворяются в органических растворителях.

Большинство из них действует на нервную систему животного организма, многие являются ядами. В малых дозах оказывают возбуждающее действие, а в большинстве угнетающее. Так, например, кокаин, широко употребляемый в медицине, в качестве местного обезболивающего средства действует на чувствительные окончания периферической нервной системы. Кураре- алкалоид, содержится в соке некоторых южноамериканских растений, действует на двигательные окончания нервной системы и вызывает паралич, именно поэтому он употребляется индейцами для смачивания стрел. Содержащийся в млечном соке мака морфин, действует на центральную нервную систему, вызывая сон, он употребляется в медицине в качестве общего обезболивающего средства. Содержащийся в табаке никотин также действует на центральную нервную систему (периферическую). В ягодах белладонны и дурмана содержатся атропин, который оказывает сильное действие на моторные нервы глаза, расширяя зрачок. Морфин-представитель группы изохинолиновых алкалоидов, входит в состав опия – сгущенного млечного сока опийного мака. Опиум включает большое количество различных алкалоидов и широко применяется в медицине как успокаивающее средство, а в больших дозах, как наркотик. Морфин часто применяется в качестве болеутоляющего средства. [3-6]



Морфин

1

Какова же физиологическая роль алкалоидов в растении и каким образом они образуются в нем? Довольно часто высказывалось мнение что алкалоиды, также как и смолы, каучук и некоторые другие вещества, являются отбросами растений и не играют какой – либо существенной роли.

Однако алкалоиды играют определенную роль в обмене веществ у растений. Например, показано, что никотин совершенно отсутствует в семенах табака и начинает образовываться уже на первых этапах прорастания семени. С другой стороны, созревание семян табака и накопление в них белков сопровождается постепенным снижением содержания никотина. Установлена также тесная связь между интенсивностью роста табачного растения и его азотистым питанием, с одной стороны и образованием никотина с другой.

Весьма интересные данные, свидетельствуют о том, что алкалоиды используются в растении для построения других соединений, получены при исследовании обмена алкалоида горденина. Этот протоалкалоид (не содержащий, гетероцикл) – производное пирозина, содержится в значительном количестве в молодых растениях ячменя и постепенно исчезает по мере развития и созревания растений. С помощью изотопного метода показано, что горденин при этом превращается в лигнин.

В отношении многих алкалоидов показано, что их содержание в растении подвергаются большим колебаниям – а периодами потребления следуют периоды накопления. Важные результаты, касающиеся образования и превращения алкалоидов в растениях были получены А.А.Шмуколь, К. Мотесом, Р.Даусоном и их сотрудниками с помощью метода прививок, позволяющего выяснить особо важную роль корневой системы в синтезе алкалоидов. Вместе с тем прививки различных видов табака показали, что алкалоиды в процессе жизни растения подвергаются ферментативным превращениям и не инертны в обмене веществ. Так Г.С.Ильиным установлено, что никотин может деметилироваться с образованием из него норникотина или с использованием отщепленной метильной группы для построения из пятичленного кольца шестичленного цикла, входящего в состав анабазина. Таким образом, алкалоиды являются определенной промежуточной формой процесса превращения азотистых соединений в

растениях; в этой форме азотистые продукты обмена веществ обезвреживаются и сохраняются.

О биологической роле алкалоидов С.Ю. Юнусов считает, что алкалоиды при дыхании растений окисляются в пероксид, который переходит в оксид алкалоида, а освобождающийся при этом активированный кислород используется растением для дальнейшего фотосинтеза. Алкалоиды подземных частей, по-видимому, регулируют рост и обмен веществ, т.е. являются стимуляторами и регуляторами роста, а также выполняют защитную роль.

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о возможном участии алкалоидов в окислительные–восстановительных процессах, происходящих в растениях. Л.Я.Арешкина показала, что в растении *Senecio Platyphyllus* принадлежащим к семейству сложноцветных, алкалоиды платифиллин и сенецифиллин содержатся как в восстановительной форме с трехвалентным азотом, так и в окислительной форме, в виде так называемых N-оксидов, в которых азот пятивалентен и связан с атомом кислорода N=O; соотношение восстановленных и окисленных форм алкалоидов изменяться по мере роста и развития растения.

Интересные результаты были получены также при введении в растения махорки никотина, меченного радиоактивным углеродом. Установлено, что значительная часть радиоактивности обнаруживается в никотиновой кислоте, амид которой является коферментом пиридиновых дегидрогеназ. Таким образом, показана роль алкалоида, в данном случае, никотина, как источника материала, необходимого для синтеза ферментов. Все эти наблюдения представляют значительный интерес в связи с вопросом о физиологической роли алкалоидов в растениях. [1-6]

Исследования фармакологов и физиологов показали, что каждая группа алкалоидов имеет специфичное действие. Простые изохинолиновые алкалоиды обладают кровоостанавливающим свойством,

бензилизохинолиновые – активным спазмолитическим, а так же слабым гипотензивным свойствами. Ди и три – замещенные апорфиновые алкалоиды проявляют судорожное действие. Тетразамещенные апорфиновые алкалоиды типа глауцина имеют противокашлевую активность, а типа коридина – охватывают одрэналитическое действие и являются блокаторами дофаминовых рецепторов. Четвертичные апорфиновые алкалоиды обладают гипотензивными свойствами, а некоторые из них ганглиоблокаторными.

Протопиновые – антиаритмическими и желчестимулирующими действиями.

Протобербериновые – седативнотранквилизирующее и противоалкогольное свойства. Бензофенантридиновые алкалоиды, а также сульфатная фракция бензофенантридиновые алкалоиды некоторых растений обладают широким спектром антимикробного действия, включающего в себя противобактериальную и противогрипковую активность.

Впервые обнаружена умеренная противоопухолевая активность сангвинарина и хелиритрина. Эти же алкалоиды в перспективе могут быть исходными соединениями для синтеза на их основе эффективных препаратов.

По мнению многих ученых для биосинтеза и накопления алкалоидов в растении важным фактором служат, климат, почвенные условия и другие факторы. Установлено, что теплая погода способствует повышению содержания алкалоидов в растениях, холодная - тормозит, а при заморозках алкалоиды в растении не накапливаются. Например, на Кавказе надземную часть чемерицы после заморозков животные поедают без последующего отравления, а в Средней Азии после заморозков верблюды поедают анабазис.

1.1.1. Классификация алкалоидов

В настоящее время открыто около 10 000 алкалоидов, из которых около 4 000 имеют доказанное строение. Такое огромное количество и многообразие алкалоидов не позволяют иметь единую классификацию. В

основу классификации алкалоидов положены различные принципы, поэтому различают следующие виды классификаций алкалоидов:

В основе фармакологической классификации лежит фармакологическое действие алкалоидов на организм:

- наркотические алкалоиды;
- местноанестезирующие алкалоиды;
- спазмолитические алкалоиды;
- алкалоиды, обладающие курареподобным действием.

В основе ботанической классификации лежат ботанические признаки растений, а также данные к какому семейству или роду относятся растения, из которых выделены алкалоиды:

- 1) алкалоиды табака;
- 2) алкалоиды мака;
- 3) алкалоиды спорыньи.

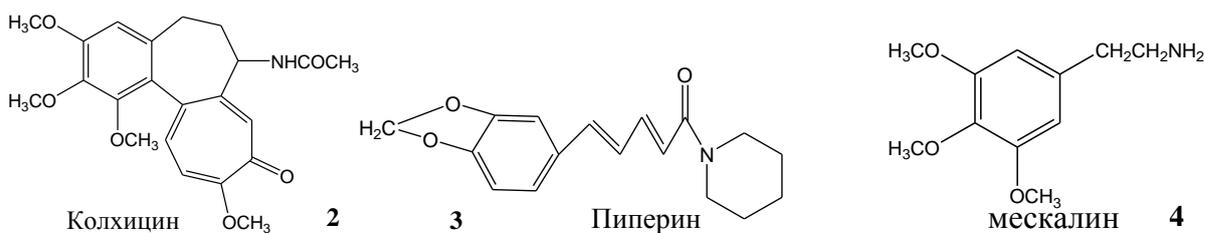
Данные классификации не предусматривают химического строения.

Хегнауэр (Англия) предложил биогенетическую классификацию.

В основе лежит представление о характере предшественников алкалоидов и путях их биосинтеза, т.е. строение аминокислот, которые являются вероятными предшественниками алкалоидов в растениях:

- а) алкалоиды триптофана
- б) алкалоиды фенилаланина.

Первое современное определение (1910 г) данное Э.Винтерштейном и Т.Триром описывает алкалоид; при этом истинный алкалоид должен удовлетворять четырем условиям: 1. Атом азота должен быть частью гетероциклической системы; 2. Соединение должно иметь сложную молекулярную структуру; 3. Оно должно проявлять значительную фармакологическую активность; 4. Иметь растительное происхождение. Не все алкалоиды отвечают всем этим требованиям. Есть такие алкалоиды как колхицин и пиперин, которые не имеют основного характера. В то же время колхицин как фенилэтиламина и мескалин не являются гетероциклами [6].



Профессор Соколов В.С., [5] обобщил сведения об алкалоидоносных растениях и все семейства, содержащие алкалоидоносные виды, разделил на 3 группы:

1 группа – семейства, насчитывающие не менее 20 % родов, имеющих алкалоидоносные виды растений. Такие семейства Соколов предложил называть высокоалкалоидными.

2 группа – семейства, в которых обнаружены от 10 до 20 % родов, имеющих алкалоидоносные виды растений. Эти семейства – среднеалкалоидоносные.

3 группа – семейства, в которых имеются от 1 до 10 % родов с алкалоидоносными видами растений. Такие семейства называются малоалкалоидоносными.

В настоящее время в зависимости от происхождения атома азота в структуре молекулы, среди алкалоидов выделяют:

1. Истинные алкалоиды – соединения, которые образуются из аминокислот и содержат атом азота в составе гетероцикла (гиосциамин, кофеин, платифиллин).
2. Протоалкалоиды – соединения, которые образуются из аминокислот и содержат алифатический атом азота в боковой цепи (эфедрин, капсаицин).
3. Псевдоалкалоиды – азотсодержащие соединения терпеновой и стероидной природы (соласодин).

Наиболее удобна и часто используется в фармакогнозии химическая классификация, предложенная академиком А.П.Ореховым.

В основу классификации лежат особенности химического строения азотсодержащего гетероцикла алкалоидов, положено деление на группы в зависимости от строения углеродного скелета и следовательно, физические и химические свойства алкалоидов. Из них некоторые группы встречаются редко. Классификация алкалоидов по А.П.Орехову (Таблица №1), в основу этой классификации положена структура гетероцикла, входящего в молекулу алкалоида. Выделяют следующие основные группы [4-6]:

Таблица №1

1. Пирролидина	7. Изохинолина	13. Акридина
2. Пиперидина	8. Хиназолина	14. Пурина
3. Пиридина	9. Индола	15. Стероидные алкалоиды
4. Пирролизиди на	10. Тропана	16. Терпеноидные алкалоиды
5. Хинолизидина	11. Дигидроиндола	17. Алкалоиды без гетероциклов
6. Хинолина	12. Имидазола	18. Алкалоиды неуставленного строения.

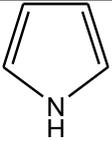
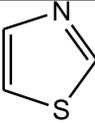
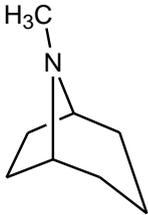
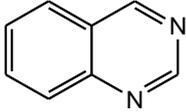
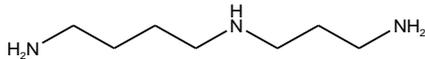
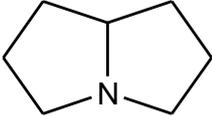
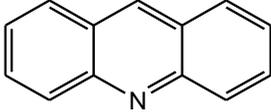
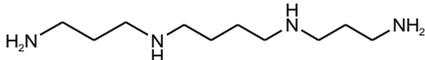
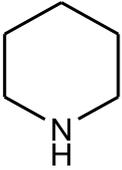
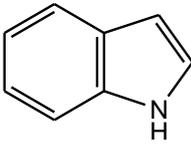
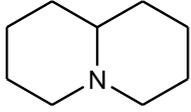
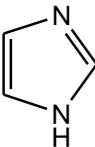
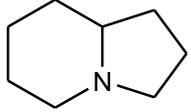
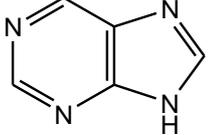
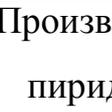
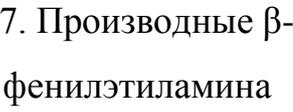
По сравнению с большинством других классов природных соединений класс алкалоидов отличается большим структурным многообразием. Единой классификации алкалоидов не существует.

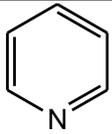
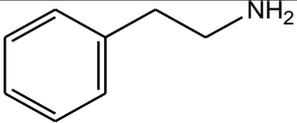
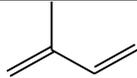
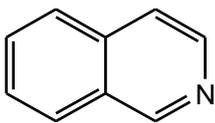
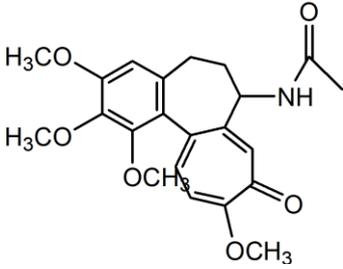
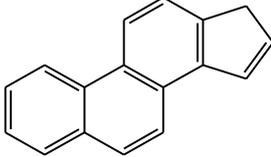
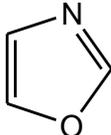
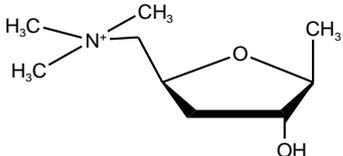
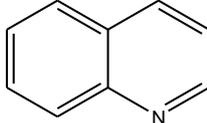
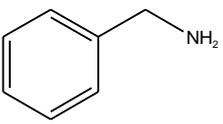
Более современные классификации используют объединение алкалоидов в классы, по признаку, сходства строений углеродного скелета или по биогенетическим предшественникам.

Основные классы мономерных алкалоидов перечислены в следующей таблице: (См. таб. 2)

Таблица №2

Класс		
1. Производные пирролидина	11. Производные тиазола	21. Производные путресцина

		
2. Производные тропана 	12. Производные хиназолина 	22. Производные спермидина 
3. Производные пирролизидина 	13. Производные акридина 	23. Производные спермина 
4. Производные пиперидина 	14. Производные индола 	24. Пептидные алкалоиды с 13-членным циклом
5. Производные хинолизидина 	15. Производные имидазола 	25. Пептидные алкалоиды с 14-членным циклом
6. Производные индолизидина 	16. Производные пурина 	26. Пептидные алкалоиды с 15-членным циклом
7. Производные пиридина 	17. Производные β-фенилэтиламина 	27. Дитерпены

		
8. Производные изохинолина 	18. Колхициновые алкалоиды 	28. Стероидные алкалоиды 
9. Производные оксазола 	19. Мускарины 	
10. Производные хинолина 	20. Бензиламины 	

Среди них основную часть составляют изохинолиновые алкалоиды, они очень широко распространены в растительном мире. Обзор литературных данных показал, что гетероциклические соединения содержащие в цикле изохинолиновый фрагмент, являются важным классом соединений проявляющих широкий спектр биологической активности.

Основные группы изохинолиновых алкалоидов перечислены в следующей таблице (См. таб. 3)

Таблице: № 3

№	Основные группы		
1	Простые производные	14	Апорфины [1-3]

	изохинолина [2]		
2	Производные 1-и 3-изохинолинов [2-3]	15	Проапорфины [8]
3	Производные 1-и 4-тетрагидроизохинолинов [2-3]	16	Гомоапорфины [7-9]
4	Производные 5-нафтоизохинолина [7]	17	Гомопроапорфины [7,9]
5	Производные 1-и 2-бензилизохинолинов [2-3,7]	18	Группа морфина [1-3,10]
6	Группа куларина [7]	19	Гомоморфины [7-9]
7	Павины и изопавины [7]	20	Тропоизохинолины [7]
8	Бензопирроколины [3]	21	Азофлуорантены [9-17]
9	Протоберберины [1-3]	22	Алкалоиды амариллиса [7]
10	Фталидизохинолины [1-3]	23	Алкалоиды эритрины [7]
11	Спиробензилизохинолины [1-3]	24	Производные фенантрена [1-3,7]
12	Протопины [1-3]	25	Алкалоиды ипекакуаны [7]
13	Бензофенантридины [1-3]	26	Аристолактамы [7]

Некоторые семейства растений особенно богаты изохинолиновыми алкалоидами, например: Они обнаружены в растениях 30 семейств. Наиболее богаты ими растения семейства Демянковых (Fumariaceae), маковых (Papaveraceae), барбарисовых (Berberidaceae), магнолиевых (Magnoliaceae), лавровых (Lauraceae), анноновых (Annonaceae), гернандиевых (Hernandiaceae), луносемянниковых (Menispermaceae), монимиевых (Monimiaceae) и лютиковых (Ranunculaceae)[1-3,7]. Из этих семейств растений выделено сотни алкалоидов относящейся к различным группам изохинолина. В большинстве случаев алкалоиды встречаются группами, причем представители группы часто имеют сходное химическое строение.

1.1.2. Алкалоиды рода *Fumaria* на примере *Fumaria Vaillantii*

Растения рода *Fumaria* широко распространены в мировой флоре. С давних времен эти растения находили широкое применение в народной медицине. В литературе имеются данные о применении суммарных препаратов *Fumaria officinalis* при лечении цынги, оспы, желтухи, золотухи и заболеваний печени, почек и глаз. Водный настой растения возбуждает аппетит, действует как легкое слабительное, понижает давление крови, урежает ритм сердечных сокращений. Спиртовый экстракт *F.vaillantii* был предложен, как регулятор сердечной деятельности, а также в качестве кровоостанавливающего средства при маточных кровотечениях в послеродовом периоде. Водный настой *F. Vaillantii*, *F.parviflora*, *F.schleicheri* обладают гипотензивным эффектом, а *F.indica* слабительным, антиспазмолитическим и желчегонным действием. Из растений рода *Fumaria* (из 13 видов) выделено более 70 ти алкалоидов, относящейся к десяти группам изохинолиновых алкалоидов. (См. таб. 4) [3,7]

Алкалоиды, выделенные из рода *Fumaria* приведены в следующий таблице:

Таблица №4

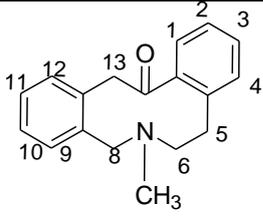
№	Откуда выделено	Название алкалоид
1	<i>F.vaillantii</i>	Протопин, криптопин, гидрастин, бикучулин, адлумин, адлумидин, стилопин, фумарин, скулерин, хайлантифолин, парфумин, оксиметилат стилопина, изоболдин, норюзифин, коклаурин, ретикулин, ледекорин, адлумидицеин, вайлантин, фумарамин, фумаридин, N-метиладлумин, парфумидин, сангвинарин, паллидин, норпаллидин, N-метилгидрастин, N-метилгидрастеин.
2	<i>F.parviflora</i>	Протопин, криптопин, гидрастин, бикучулин, адлумин,

		адлумидин, стилопин, фу마рилин, скулерин, хайлантифолин, парфумин, изоболдин, норюзифин, коклаурин, адлумидицеин, фумарамина, фумаридин, фумаритин, N-метиладлумин, парфумидин, сангвинарин, N-метилгидрастин, дигидросангвинарин, оксосангвинарин, d-фумарицин, коптизин, нороксигидрастинин, парвифлорин, фумарифлорин, фумарамидин, (-)-корлумин, лахорин, лахорамин, N-метилгидрастеин.
3	<i>F.schleicheri</i>	Фумаритин, протопин, фумарамина, фумаридин, фумаринин, dl-бикукулин, d- α -гидрастин, оксигидрастин, фумшлейхерин, N-метилгидрастин, N-метилгидрастеин.
4	<i>F.indica</i>	Протопин, бикукулин, коптизин, дигидрохайлантифолин, фумаиин, фумаиилицин, фумаиин, тетрогидрокоптизин, оксиметилат протопина, 8-метоксидигидросангвинарин, сосангвинарин, нарлумидин, нарцеимин, dl- бикукулин.
5	<i>F.officinalis</i>	Протопин, криптопин, фумаиин, фумаиитин, фумаиин, фумаиофицин, сангвинарин, скулерин, l-синактин, dl-синактин, фумаиофин, стилопин, dl-стилопин, бульбокапнин, дицентрин, ауротензин, фумаиостеллин, коридалин, канадин, фумаиолин, фумаиофисинолин, N-метилгидрастеин, фумаиилицин.
6	<i>F.rostellata</i>	Протопин, криптопин, адлумин, l-синактин, стилопин, фумаиин, фумаиитрин, фумаиитридин, фумаиостеллин, парфумин.
7	<i>F.kralikii</i>	Протопин, криптопин, адлумин, фумаиофин, d-парфумин, фумаиитин, N-оксид, O-метилфумаиофин.

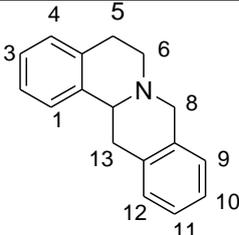
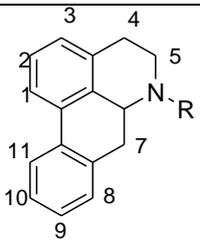
8	<i>F.micranta</i>	Протопин, фурамарин.
9	<i>F.agrarian</i>	Протопин.
10	<i>F. muralis</i>	Протопин.
11	<i>F.capreolata</i>	Протопин.
12	<i>F. judaica</i>	Протопин, стилопин, коптизин, хайлантифолин, бикукулин, парфумин, ауротензин.
13	<i>F.schrammii</i>	Протопин, криптопин, адлумин, dl-синактин, (-)-стилопин, фумарилин, адлумидицеин, адлумицеин, фумшлейхерин, бикукулинин, бикукулинидин, дигидрофумарилин, фумарицин, тетрагидрокоптизин, коптизин, парфумин, еноллактон адлумицеин, сангвинарин, хелеритрин.

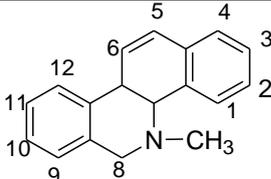
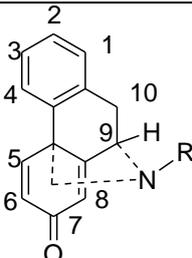
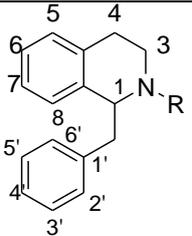
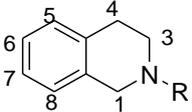
Химические строение алкалоиды, выделенные из рода *Fumaria* приведены в следующий таблице:

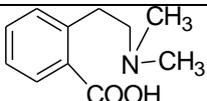
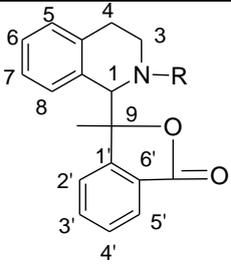
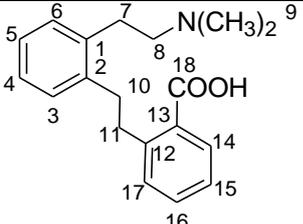
Таблица №5

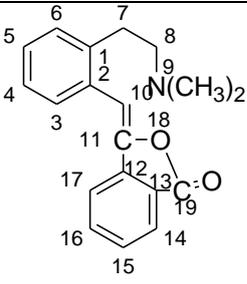
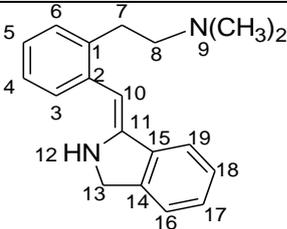
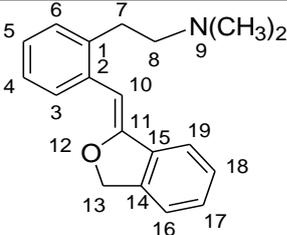
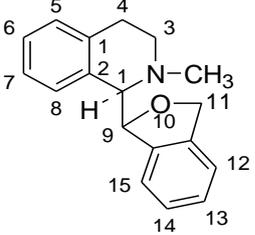
№	Название алкалоид	Химические строение	Откуда выделено
1	Протопиновые алкалоиды		
	Протопин	$C_2, C_3 = -OCH_2O-$, $C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13
	Криптопин	$C_3, C_4 = -OCH_2O-$, $C_{10}, C_{11} = -OCH_3$	1,2,5,6,7,13
	Вайлантин	$C_3, C_4 = -OCH_2O-$, $C_9, C_{10} = -OCH_3$	1.
	Оксиметилат	$C_3, C_4 = -OCH_2O-$, $C_{10}, C_{11} = -OCH_2O-$, $=N^+(CH_3)_2$	4.

	Протопина		
2	Спиробензилизо хинолин алкалоиды		
	Парфумин	$C_2 = -OH, C_3 = -OCH_3, (C_8) CO, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	1,2,6,12,13, 7,4,5
	Парфумидин	$C_2, C_3 = -OCH_3, (C_8) CO, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	1,2
	Фумарилин	$C_2, C_3 = -OCH_2O-, (C_8) CO, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	1,4,6,5,13,2
	Дигидрофумарилин	$C_2, C_3 = -OCH_2O-, C_8 = -OH, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	13
	Фумарицин	$C_2, C_3 = -OCH_3, C_8 = -OH, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	5,13
	d-фумарицин	$\tilde{N}_2, \tilde{N}_3 = -OCH_3, C_8 = -OH, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	2
	Фумаритин	$C_2 = -OH, C_3 = -OCH_3, C_8 = -OH, C_{11}, C_{12} = -OCH_2O-$	2,3,5
	Фумаритин N-оксид	$C_2 = -OH, C_3 = -OCH_3, C_8 = -OH, C_{11}, C_{12} = -OCH_2O-, N-O$	7
	Фумаростеллин	$C_2, C_3 = -OCH_3, (C_8)CO, C_9, C_{10} = -OCH_2O-, C_{13} = -OH$	6,7
	Фумарофицин	$\tilde{N}_2 = -OH, C_3 = -OCH_3, C_8 = -OCOCH_3, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	5
	Парвифлорин	$C_2 = C_6H_{11}O_6, C_3 = -OCH_3, (C_8) CO, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	2
3	Инденобензазепиновые алкалоиды		
	Лахорин	$C_2, C_3 = -OCH_2O-, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	2
	Лакорамин	$C_2, C_3 = -OCH_3, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	2
	Фумаритрин	$C_2, C_3 = -OCH_3, C_9, C_{10} = -OCH_2O-,$	6

		$C_{14} = -OCH_3$	6
	Фамаритридин	$C_2 = -OH, C_3 = -OCH_3, C_9, C_{10} = -OCH_2O-,$ $C_{14} = -OCH_3$	
	Фумарофин	$C_2 = -OH, C_3 = -OCH_3, C_{11}, C_{12} = -OCH_2O-,$ (C_{13}) CO, $C_{14} = -OH$	5,7
4	Диизохинолиновые алкалоиды		
	l-синактин	$C_2, C_3 = -OCH_3, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	5,6
	dl-синактин	$C_2, C_3 = -OCH_3, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	5,13
	Коридалин	$C_2, C_3 = -OCH_3, C_9, C_{10} = -OCH_3, C_{13} = -CH_3$	5
	Стилопин	$C_2, C_3 = -OCH_2O-, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	1,2,3,5,12,13
	dl-стилопин	$C_2, C_3 = -OCH_2O-, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	3,4,5,13
	Оксиметилат стилопин	$C_2, C_3 = -OCH_2O-, C_9, C_{10} = -OCH_2O-, N^+(CH_3)$	1
	Коптизин	$C_2, C_3 = -OCH_2O-, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	2,4,12,13
	Скулерин	$C_2 = -OH, C_3 = -OCH_3, C_9 = -OH, C_{10} = -OCH_3$	1,2,5
	Хайлантифолин	$C_2 = -OH, C_3 = -OCH_3, C_9, C_{10} = -OCH_2O-$	1,2,12
	Дегидрохайлантифолин	$C_2 = -OH, C_3 = -OCH_3, C_9, C_{10} = -OCH_2O-, N^+$	4
5	Апорфиновые алкалоиды		
	Бульбокапнин	$C_1, C_2 = -OCH_2O-, C_{10} = -OCH_3, C_{11} = -OH$	5
	Дицентрин	$C_1, C_2 = -OCH_2O-, C_9 = -OH, C_{10} = -OCH_3$	5
	Изоболдин	$C_1 = -OH, C_2 = -OCH_2O-, C_9 = -OH, C_{10} = -OCH_3,$	1,2

6	Бензофенантридиновые алкалоиды		
	Сангвинари	$C_2, C_3 = -OCH_2 O -, C_9, C_{10} = -OCH_2 O -, N^+(CH_3)$	2,5,13
	Дигидросангвинари	$C_2, C_3 = -OCH_2 O -, C_9, C_{10} = -OCH_2 O -$,	2
	Оксосангвинари	$C_2, C_3 = -OCH_2 O -, (C_8) CO, C_9, C_{10} = -OCH_2 O -$,	2,4
	8-метоксидигидросангвинари	$C_2, C_3 = -OCH_2 O -, C_8 = -OCH_3, C_9, C_{10} = -OCH_2 O -$,	4
	Хелеритрин	$C_2, C_3 = -OCH_2 O -, C_9, C_{10} = -OCH_3, N^+(CH_3)$	13
7	Морфинандиеновые алкалоиды		
	Паллидин	$C_2 = -OH, C_3, C_6 = -OCH_3, (C_7) CO, R = -CH_3$	1
	Норпаллидин	$C_2 = -OH, C_3, C_6 = -OCH_3, (C_7) CO, R = -CH_3$	1
8	Бензилизохинолиновые алкалоиды		
	Ретикулин	$C_6, C_4' = -OCH_3, C_7, C_5' = -OH$	1
	Коклаурин	$C_6, = -OCH_3, C_7, C_4' = -OH$	1,2
	Норюзифин	$C_7, = -OCH_3, C_4' = -OH$	1,2
	Ледекорин	$C_6, C_7, = -OCH_2O -, C_2' = -OH, C_3', C_4' = -OCH_2O -$	1
9	Простых изохинолинов		
	Оксигидрастини	$C_6, C_7 = -OCH_2O -, (C_8) CO, R = -CH_3$	3

	Н		
	Нороксигидрастинин	$C_6, C_7 = -OCH_2O-$, $(C_1) CO$, $R = H$	2
	Фумарифлорин		2
10	Фталидизохинолиновые алкалоиды		
	l-Адлумин	$C_6, C_7 = -OCH_3$, $C_4', C_5' = -OCH_2O-$	1,2,7,13
	d-Адлумин	$C_6, C_7 = -OCH_3$, $C_4', C_5' = -OCH_2O-$	6
	l-Адлумидин	$C_6, C_7 = -OCH_2O-$, $C_4', C_5' = -OCH_2O-$	1,2
	N-Метиладлумин	$C_6, C_7 = -OCH_3$, $C_4', C_5' = -OCH_2O-$, $N^+(CH_3)$	1,2
	d-Гидрастин	$C_6, C_7 = -OCH_2O-$, $C_4', C_5' = -OCH_3$	1,2,3
	N-Метилгидрастин	$C_6, C_7 = -OCH_2O-$, $C_4', C_5' = -OCH_3$, $N^+(CH_3)$	1,2,3,5
	d-бикукулин	$C_6, C_7, C_3', C_4' = -OCH_2O-$	1,2,4,12
	dl-бикукулин	$C_6, C_7, C_3', C_4' = -OCH_2O-$	3
			
	Адлумидицеин	$C_4, C_5 = -OCH_2O-$, $(C_{11}) CO$, $C_{14}, C_{15} = -OCH_2O-$, $C_{13} = -COOH$,	1,2,13
	Адлумицеин	$C_4, C_5 = -OCH_3$, $(C_{11}) CO$, $C_{14}, C_{15} = -OCH_2O-$, $C_{13} = -COOH$,	13
	Бикукулинин	$C_4, C_5 = -OCH_2O-$, $(C_{10}, C_{11}) CO$, $C_{14}, C_{15} = -OCH_2O-$, $C_{13} = -COOH$,	4,13

	Бикукулинидин	$C_4, C_5 = -OCH_3, (C_{10}, C_{11}) CO, C_{14}, C_{15} = -OCH_2O -, C_{13} = -COOH,$	13
	Нарсеимин	$C_4, C_5 = -OCH_2O -, (C_{10}, C_{11}) CO, C_{14}, C_{15} = -OCH_2O -, C_{13} = -COOH,$	4
			
	Енолактон адлумицеин	$C_4, C_5 = -OCH_3, C_{14}, C_{15} = -OCH_2O -, (C_{19}) CO,$	13
			
	Фумаридин	$C_4, C_5 = -OCH_2O -, (C_{13}) CO, C_{16}, C_{17} = -OCH_3.$	1,2,3
	Фумаромин	$C_4, C_5 = -OCH_2O -, (C_{13}) CO, C_{16}, C_{17} = -OCH_2O -.$	1,2,3,8
	Фумаромидин	$C_4, C_5 = -OCH_3, (C_{13}) CO, C_{16}, C_{17} = -OCH_2O -.$	2
	Фумшлейхерин	$C_4, C_5 = -OCH_2O -, C_{11} = -OH, (C_{13}) CO, C_{16}, C_{17} = -OCH_2O -.$	3,13
			
	N-метил-гидрастиен	$C_4, C_5 = -OCH_2O -, (C_{13}) CO, C_{16}, C_{17} = -OCH_3.$	1,2,3,5
			
	Корлумин	$C_6, C_7 = -OCH_3, (C_{11}) CO, C_{12}, C_{13} = -OCH_2O -.$	4

Нарлумидин	$C_4, C_5 = -OCH_2O-$, $(C_{10}, C_{13}) CO$, $C_{14}, C_{15} = -OCH_2O-$.	2

Такие алкалоиды, как протопин- из протопиновых, парфумин – из спиробензилизохинолиновых, стилопин-из диизохинолиновых, 1-адлумин d-бикукулин из фталидизохинолиновых алкалоидов встречаются почти у всех видов растение рода *Fumaria*.

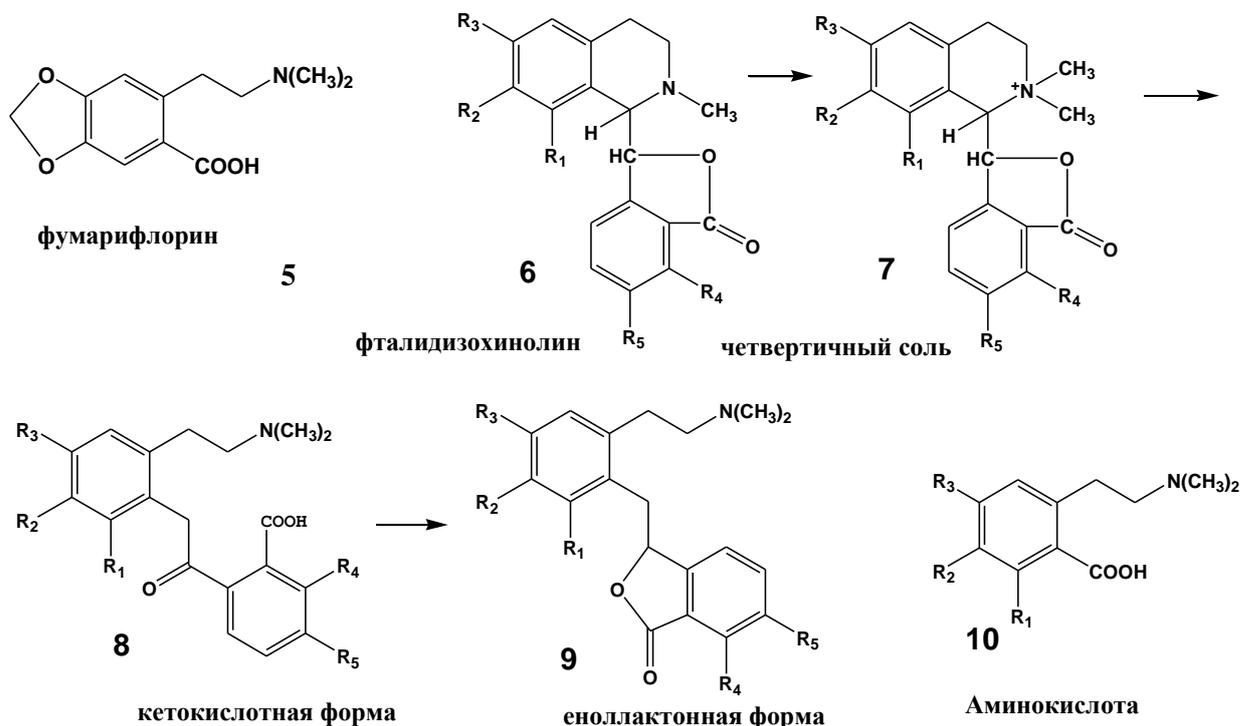
А вайлантин–протопиновые, d-фумарицин– спиробензилизохинолиновые, оксиметилат стилопина – диизохинолиновые, бульбокапнин, изоболдин – апорфиновые, дигидросангвинарин бензофенонтридиновые ретикулин, ледикорин – бензилизохинолиновые и другие алкалоиды редко встречаются [11-13].

Из различных видов *Fumaria* выделено, несколько еноллактонных и кетокислотных форм фталидизохинолинов (фумаридин, фумарамин, бикукулинин, бикукулинидин, фумарамидин, адлумидицеин, N-метилгидрастеин и др.).

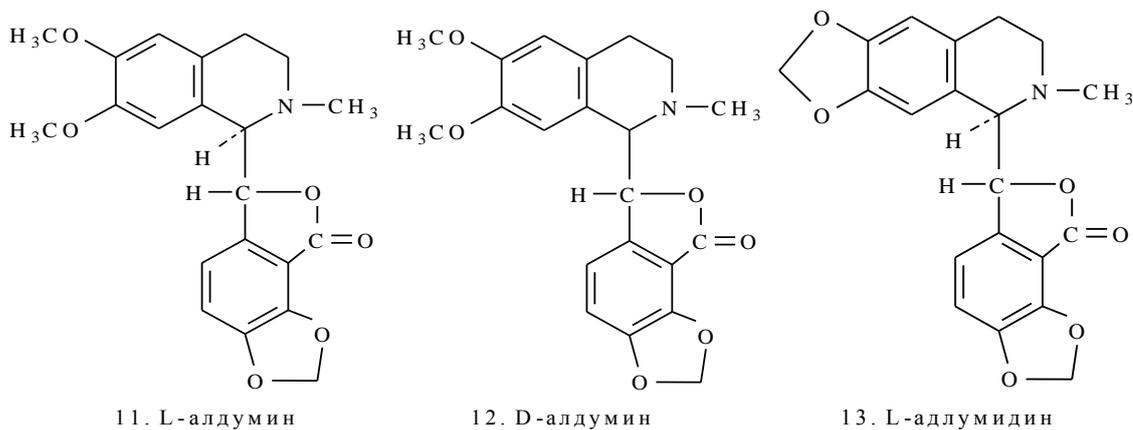
Из *F. parviflora* выделен алкалоид фумарифлорин (O-(β – диметиламиноэтил бензойная кислота), который как считают авторы [14] образуется в растении результате разрушения фталидизохинолинов.

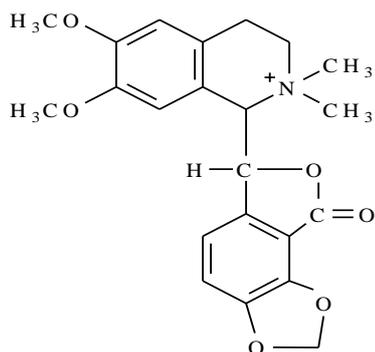
Шамма [15] в своих исследованиях обнаружил, что в одном и том же растении одновременно могут находиться еноллактонная (9), кетокислотная (8), четвертичная формы (7) и сами фталидизохинолиновые (6) алкалоиды. Он на основании этих данных сделал вывод, что в растении существует метаболическая последовательность, где фталидизохинолиновые алкалоиды сначала N-метируются в четвертичные производные, затем эта соль подвергается Гофманскому расщеплению, при этом В -кольцо открывается и

образуются еноллактонная и кетокислотная формы. Последние могут подвергаться окислительному расщеплению с образованием аминокислот.

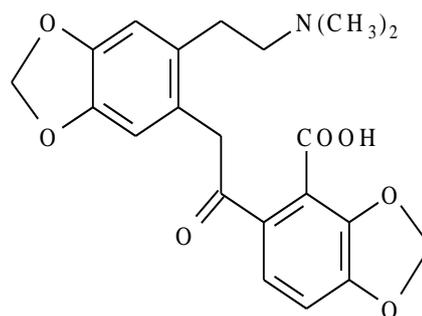


Эта биогенетическая последовательность прослеживается и в *F.vaillantii*, из которой выделены адлумидин и адлумидицеин, адлумин и N-метиладлумин, d- α -гидрастин и фумаридин [11].

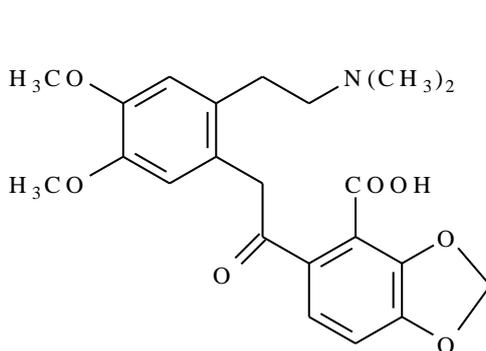




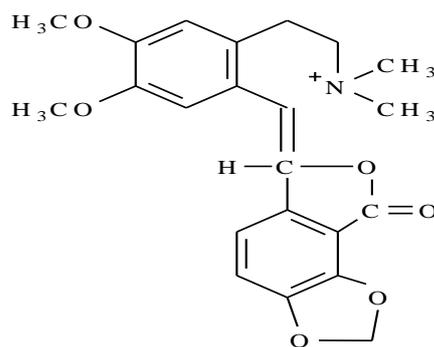
14. N-метиладлумин



15. Адлумидицин



16. Адлумицин



17. Еноллактон адлумицин

На основе этих данных, а также по таблице №4 видно, что в одном и том же растении встречается несколько алкалоидов относящийся к различным группам изохинолиновых алкалоидов.

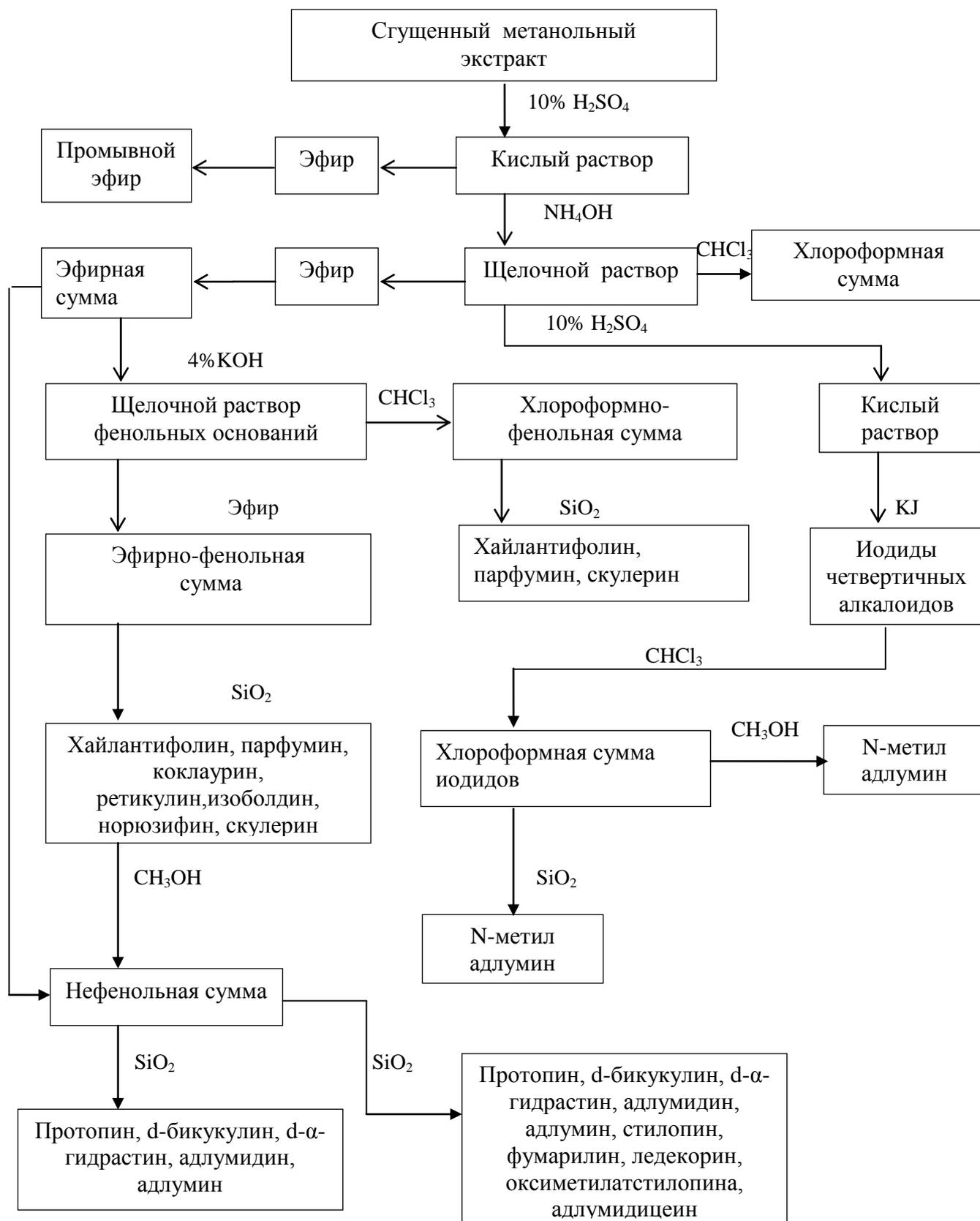
1.1.3 Выделение и разделение алкалоидов

Для выделения алкалоидов измельченные растения непосредственно обрабатывают щелочами, а затем извлекают выделенные алкалоиды-основания хлороформом, эфиром и другими растворителями. Существуют и другие способы. Для выделения или разделения сумма алкалоидов пользуются методом хроматографии на колонке и тонкослойная хроматографии на силикагеле. Для обнаружения алкалоидов применяют реакции, в результате которых образуются осадки или характерное окрашивание (например, реактив Драгендорф) [16].

Для примера мы привели методика разделение и выделение алкалоидов из метанольного экстракта *F.vaillantii*. (См. схема 1). Таким образом мы изучали основном природные алкалоиды. Многие из них

являются биологически активными соединениями. (на примере алкалоиды растение *Fumaria vaillantii*).

Схема №1.

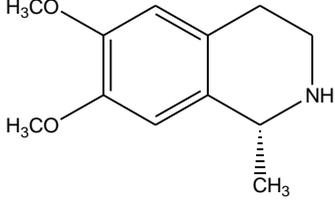
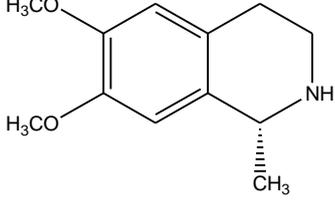
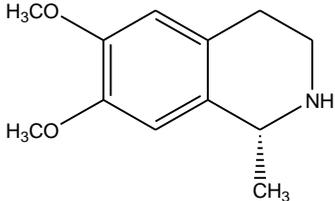
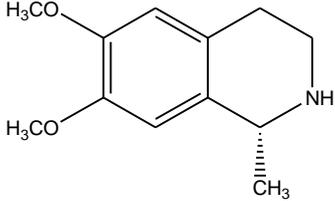


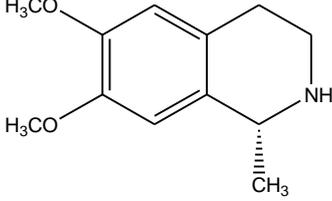
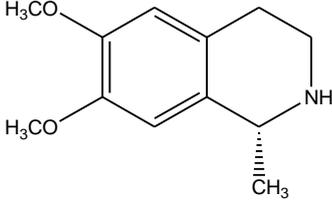
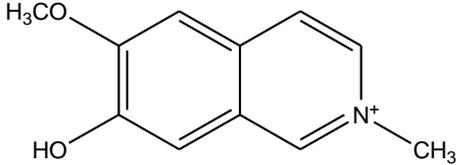
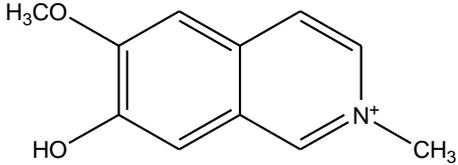
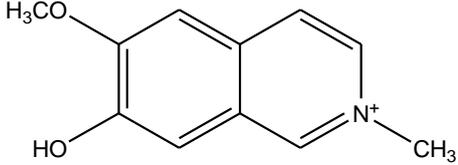
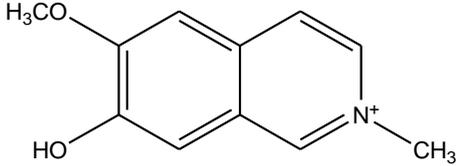
1.1.4 Простые изохинолиновые алкалоиды.

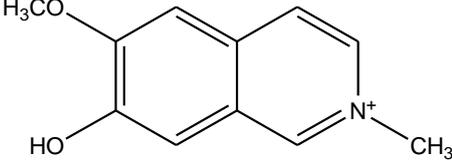
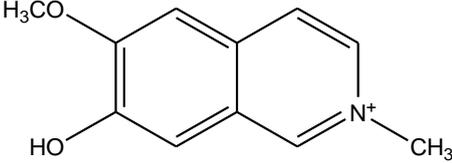
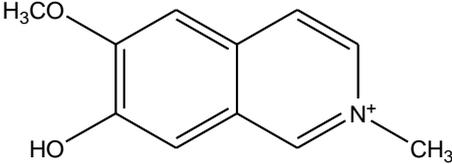
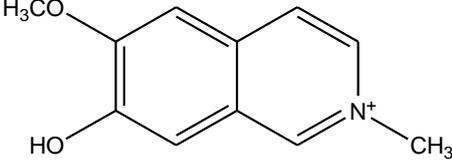
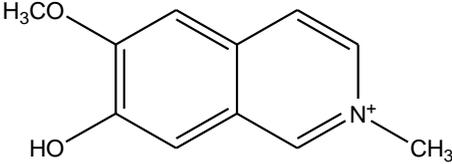
Простые изохинолиновые алкалоиды редко встречается в растениях. Их основном можно получить, синтетическими путями. В литературе имеются очень много материалов о синтезе и фармакологические свойства простых изохинолиновых алкалоидов. В следующие таблице №6 мы привели коротко о растительные простые алкалоиды [19-30].

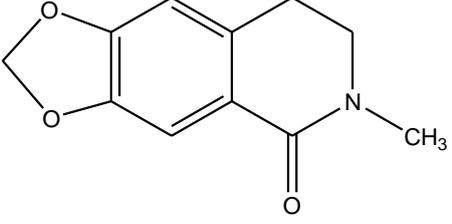
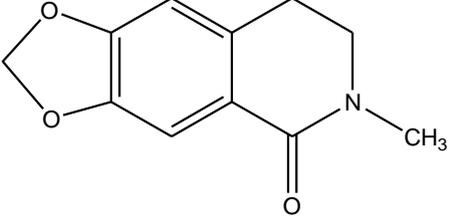
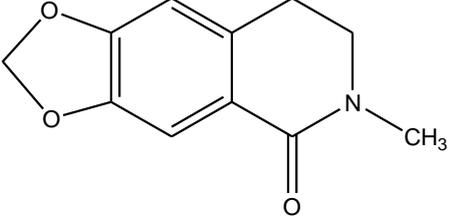
Простые алкалоиды выделенные из растений.

Таблица №6

№	Название,брутто формула, м.в.,т. пл., $[\alpha]D$	Структура	Откуда выделено
1	(-)-Сальсолидин $C_{12}H_{17}NO_2$:207.1255 Т.пл..71-72 (эф.), 60-61 (вод.) $[\alpha] D- 53^\circ$ (сп.)		Salsola pestifer. S. Richteri
2	(+)-Сальсолидин $C_{12}H_{17}NO_2$: 207.1259 Т.пл..52-53 °		Salsola richteri
3	(+)-Сальсолин $C_{11}H_{15}NO_2$: 193.1103 Т.пл..215-216 (вод.) $[\alpha] D+ 40^\circ$ (вод.)		Salsola pestifer. S. Richteri
4	(+)-Сальсолин $C_{11}H_{15}NO_2$: 193.1099 Т.пл..217-219° $[\alpha] 0^\circ$		Salsola richteri

<p>5</p>	<p>Корипаллин $C_{11}H_{15}NO_2$: 193.1103 Т.пл..167-168 (мет.)</p>		<p><i>Berberis oblonga</i>, <i>Corydalis ledebouriana</i>, <i>C.stricta</i></p>
<p>6</p>	<p>Корипаллиний или 3,4-дегидрокорипаллиний $C_{11}H_{14}NO_2$:192.1024 или $C_{11}H_{12}NO_2$:190.0868</p>		<p><i>Berberis oblonga</i></p>
<p>7</p>	<p>Котарнолин $C_{11}H_{11}NO_3$: 205.0739</p>		<p><i>Papaver somniferum</i></p>
<p>8</p>	<p>N-Диметилгелиамин $C_{13}H_{20}NO_2$: 172.0187 Т.пл..242-243°</p>		<p><i>Berberis amurensis</i></p>
<p>9</p>	<p>Интебримин $C_{20}H_{25}NO_4$: 343.1783 Т.пл..масло</p>		<p><i>Berberis integerrima</i></p>
<p>10</p>	<p>Интебринин $C_{19}H_{21}NO_4$:327.1471 Т.пл..масло Р-римосьть:х.р. хлф.,мет., бзл.</p>		<p><i>Berberis integerrima</i></p>

11	<p>Интебрин</p> <p>$C_{20}H_{19}NO_7$:385.1161</p> <p>Т.пл..193-194°</p> <p>Р-римость: тр. орг. р-рит.</p>		<p><i>Berberis</i> <i>integerrima</i></p>
12	<p>Коргоин</p> <p>$C_{17}H_{19}NO_3$:285.1365</p> <p>Т.пл..190-191° (мет)</p> <p>Р-римость: тр. орг. р-рит.</p>		<p><i>Corydalis</i> <i>gortschakovii</i></p>
13	<p>N-метилкорипаллинний</p> <p>$C_{12}H_{18}NO_2$:208.1338</p> <p>Т.пл.. {иодид} 239°</p>		<p><i>Corydalis stricta</i></p>
14	<p>Нороксогидрастинин</p> <p>$C_{10}H_9NO_3$:191.0582</p> <p>Т.пл..184-185°(мет.)</p> <p>Р-римость:х.р. хлф.,мет., тр.р.сп.</p>		<p><i>Berberis</i> <i>heteropoda</i></p>
15	<p>1-оксо-6,7-диметокси-2-метил-1,2-дигидроизохинолин</p> <p>$C_{12}H_{13}NO_3$:219.0895</p> <p>Т.пл..104-105°(эф.)</p>		<p><i>Thalictrum</i> <i>isopyroides</i></p>

16	Оксогидрастинин $C_{11}H_{11}NO_3$:219.0895 Т.пл..96-97° (петр.эф.)		Fumaria schleicheri
17	Пикнаррин $C_{11}H_{11}NO_3$:192.1024 Т.пл.. {иодид} 206° (мет-хлф..) Р-римость: хлф., мет., тр.р.сп.		Corydalis stricta
18	Тальфлавин $C_{12}H_{13}NO_4$:235.0845 Т.пл..132-133°;141-142° (петр.эф.)		Thalictrum flavum, Th.foetidum

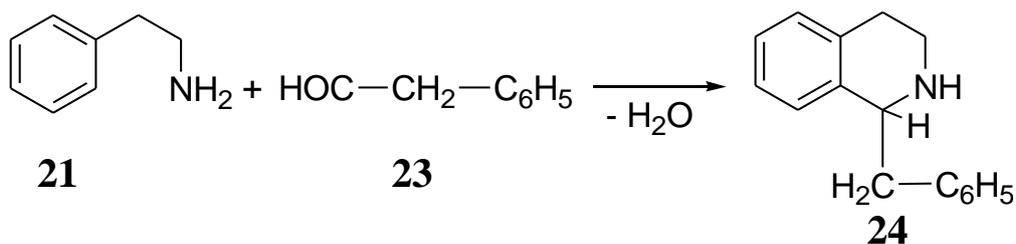
1.2. Методы синтеза простых изохинолиновых алкалоидов

Среди многотысячного арсенала современных лекарственных средств около 40% приходится на препараты природного происхождения, из которых алкалоиды (особенно изохинолиновые алкалоиды) представляют наиболее интересный класс лекарственных препаратов, отличающийся широкой спектра фармакологического действия.

Химическая модификация природных соединений приводит к увеличению специфического биологического действия или к появлению новых биологических свойств.

Изохинолин и его производные представляют собой практически самостоятельный класс соединений хорошо изученных в теоретическом отношении.

Например: фенилэтиламин **21** и фенилацетальдегид **23**.



Одним из ключевых моментов в создании новых типов биологически активных соединений является разработка удобных методов синтеза.

В качестве примера можно привести образование производных изохинолина:

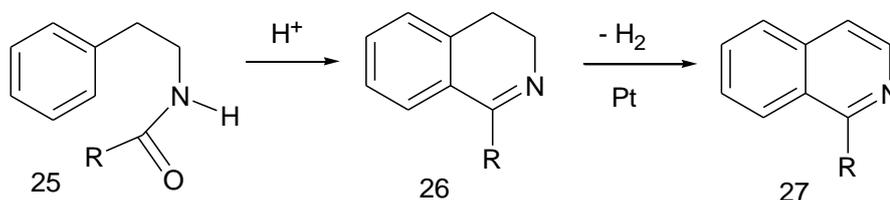
1. По реакции Бишлера-Напиральского;
2. По реакции Померанца-Фрича;
3. По реакции Пикте-Шпенглера; и их многочисленные модификации.

Показано, что синтетический результат реакции существенно зависит от природы реагентов и экспериментальных условий.

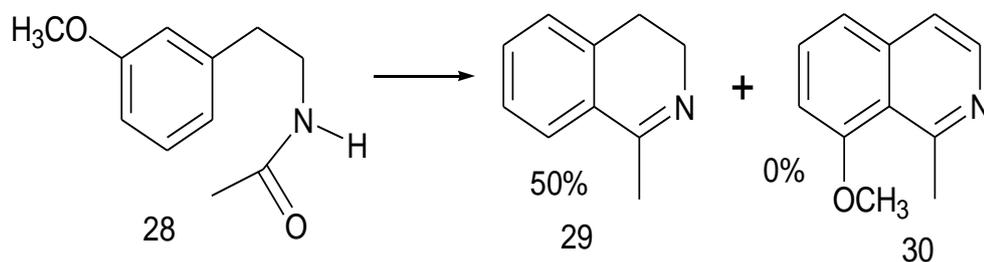
Изыскания физиологически активных вещества модификаций природных соединений открывает широкий путь для синтеза новых высокоактивных препаратов и установления связей между химическим строением веществ и физиологическим действием.

1.2.1 Синтез по реакции Бишлера- Напиральского

Наиболее часто используемый метод синтеза изохинолинов носит название реакции Бишлера-Напиральского. Схема синтеза заключается в циклизации β-фенилэтиламидов **25** под действием кислотного катализатора, в качестве которого используют фосфорный ангидрид с хлорокисью фосфора или полифосфорную кислоту. Обычно образующийся дигидроизохинолин **26** превращают в изохинолин **27**. Каталитическим дегидрированием-нагреванием в присутствии платинового катализатора.

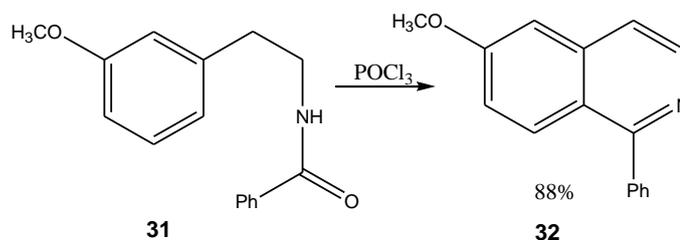


Циклизация по Бишлеру-Напиральскому является ароматическим электрофильным замещением, в котором электрофилом является атом углерода протонированной карбонильной группы. Этим определяется характер влияния заместителя находящегося в бензольном кольце, на скорость реакции, ее направления и выход целевого продукта. Конденсация по Бишлеру-Напиральскому β-метоксифенилацедамид **28** приводит исключительно к 6-метоксипроизводному **29** (выход 50%), 8-метоксипроизводное **30** не образуется.

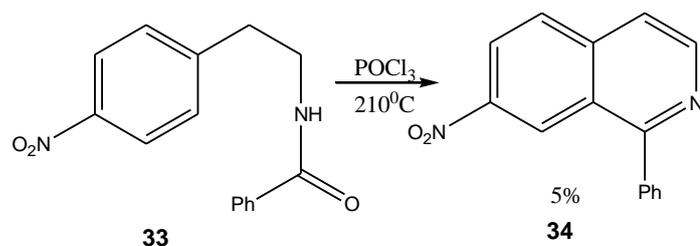


Протеканию циклизации по Бишлеру-Напиральскому не препятствует и введение в бензольное кольцо электроноакцепторной нитрогруппы, правда выход продукта циклизации при этом заметно снижается (10%). Следует отметить, что и не содержащий заместителя в бензольном кольце β-фенилацедамид циклизация соответствующее дегидропроизводные с выходом всего 23% низкий выход производны, изохинолина компенсируется доступностью исходных соединений.

Из мета- замещенных фенилэтиламинаов образуются только 6-изомеры, то есть циклизация идет исключительно в пара- положение по отношению к заместителю.

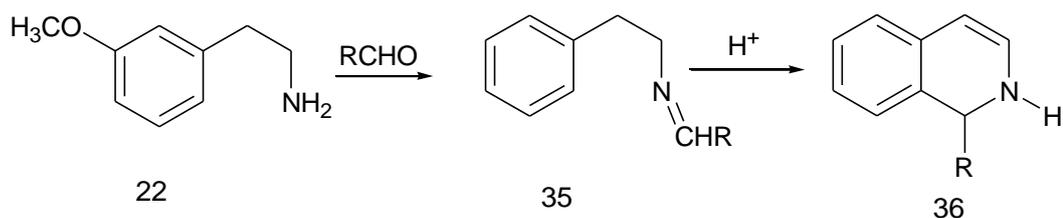


При наличии электроноакцепторных заместителей в ядре даже в очень жестких условиях образуются лишь следы продукта циклизации:

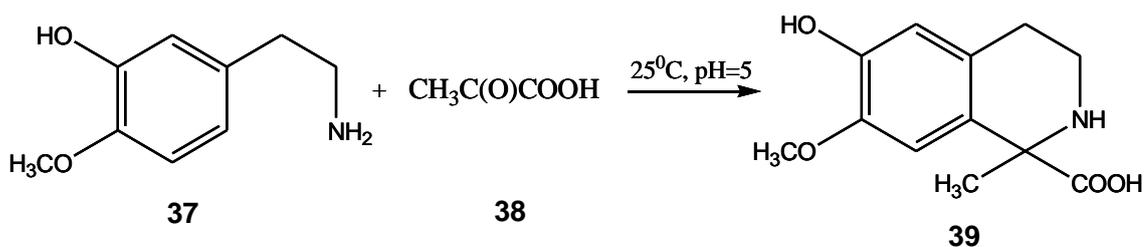


1.2.2 Синтез по реакции Пикте-Шпенглера

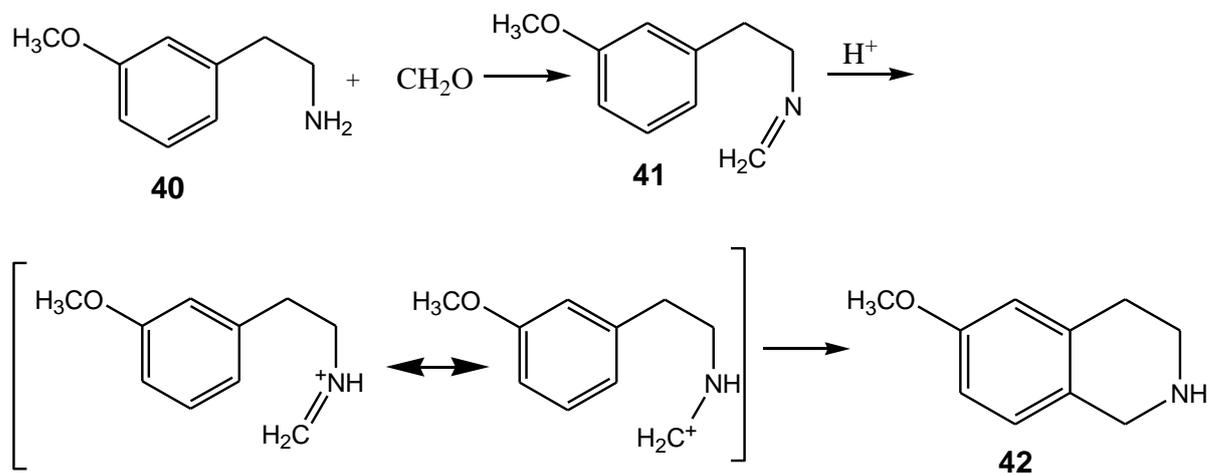
Большое значение в синтезе алкалоидов, являются производными изохинолина имеет метод Пикте-Шпенглера, в котором в циклизацию, как в методе Бишлеру-Напиральского а имины, образуются при взаимодействии альдегидов с β заместители, реакция циклизации происходит в очень легких, иногда даже в физиологических условиях (рН среды, температура, концентрации реагентов) и приводит к гидрированным производным изохинолина **36** с высоким выходом.



В реакции, как правило, используют формальдегид, ацетальдегид, замещенные бензальдегиды или 2-фенилацетальдегид (в некоторых случаях, когда исходный альдегид неустойчив, вместо него применяют соответствующий ацеталь или эфир енола). В качестве аминной компоненты используют 2-гетерил- или 2-фенилэтиламины, незамещенные либо содержащие в цикле алкокси- или гидроксигруппы. Наличие алкоксигруппы облегчает циклизацию, которая направляется в пара- положение к активирующей группе. Фенольный гидроксил еще сильнее активирует бензольное кольцо, что позволяет проводить реакцию при 25-40⁰С и рН 4-8 не только с альдегидами, но и с кетонами в таком случае с α-оксокислотами; при этом в ряде случаев циклизация осуществляется в пара- и орто- положение к гидроксигруппе:

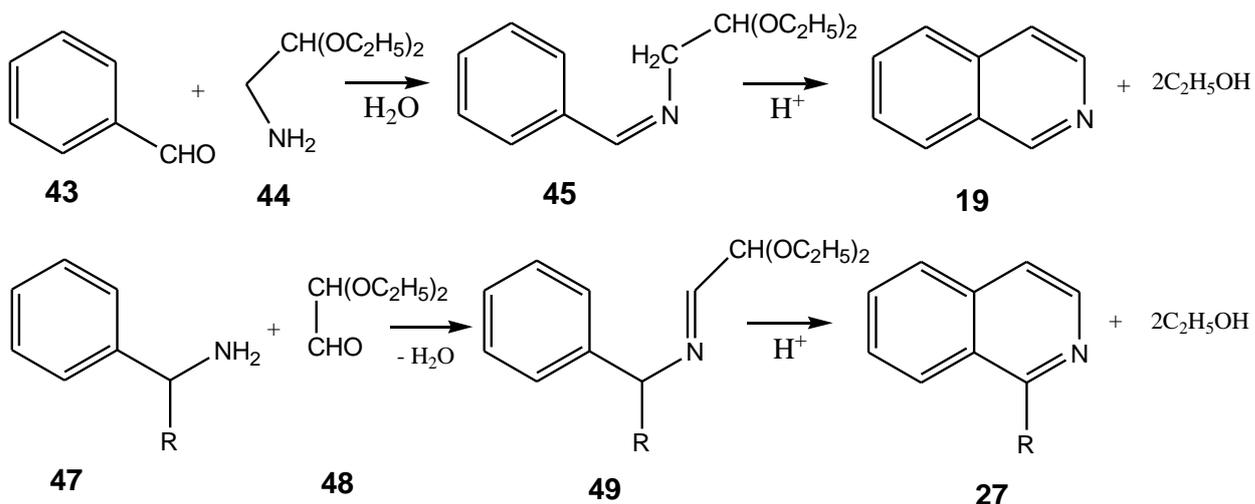


Пикте Шпенглера реакция по существу, является внутримолекулярной реакцией Манниха и протекает по механизму электрофильной замещения в ароматической кольце. Образующей из фенилэтиламина **40** и карбонильной компоненты основание Шиффа, которое иногда можно выделить, что циклизация после протонирования в тетрагидроизохинолин **42**, причем электронодонорные заместители облегчают реакцию:

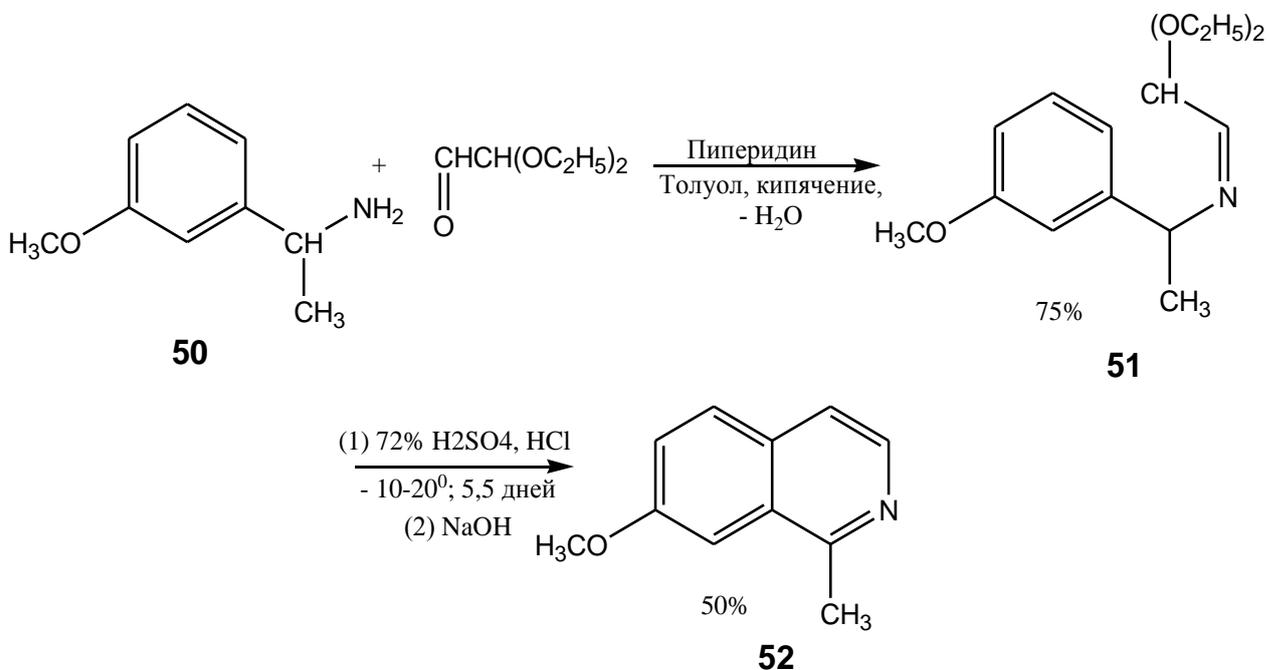


1.2.3 Синтез по реакции Померанца-Фрича

Получение изохинолинов конденсацией ароматических альдегидов с аминокеталем и последующей циклизацией полученных оснований Шиффа под действием кислот. Замыкание цикла обычно идет в пара- положение к заместителю в бензольном кольце, однако в некоторых случаях получается смесь 5 и 7 замещенных изохинолинов. Альдегиды с орто- или пара- заместителями и кетоны образуют изохинолины с очень низкими выходами или совсем не вступают в реакцию.



При замене ароматических альдегидов кетонами процесс протекает менее гладко.



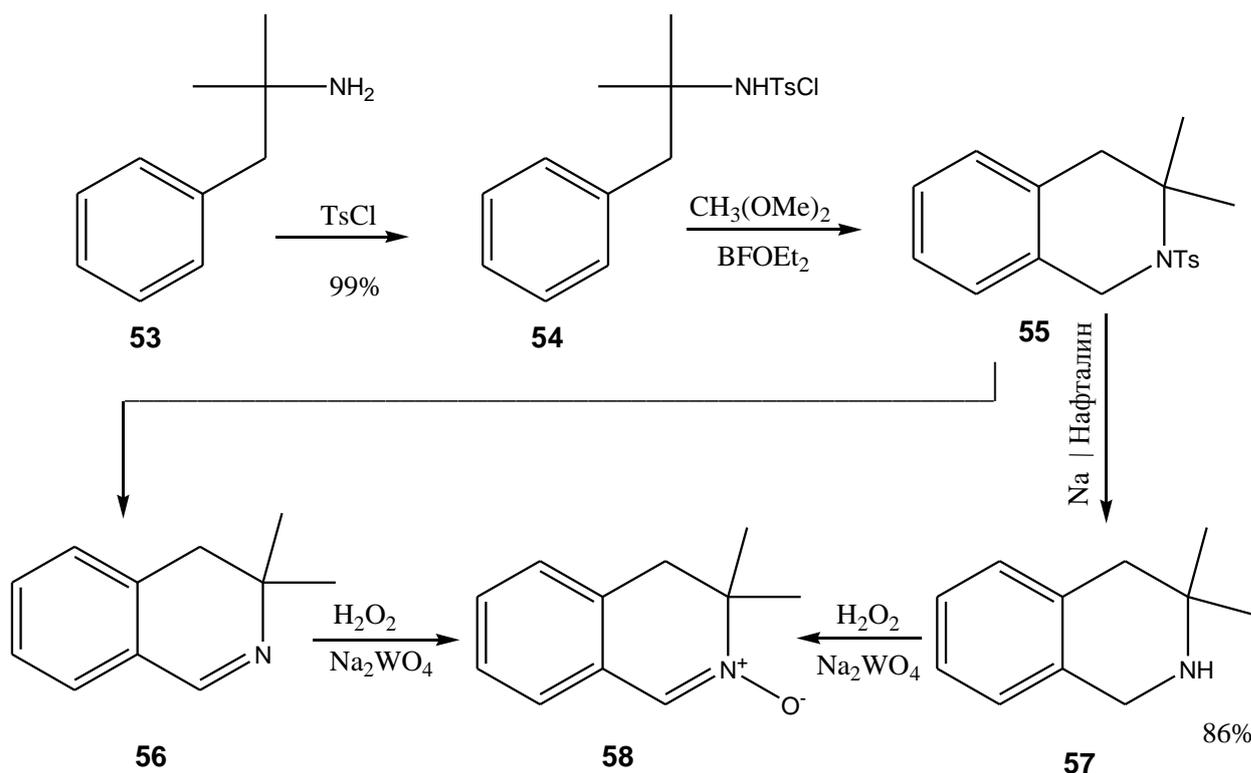
Эта циклизация носит электрофильный характер.

Важнейший метод получения изохинолина и его производных по Бишлера-Напиральского.

Другие методы синтеза изохинолина и его производных : метод Померанца-Фрича (конденсация ацетофенона с α -аминоацеталем) метод Пикте Шпенглера.

1.2.4 Новые синтетические методы

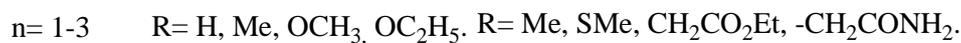
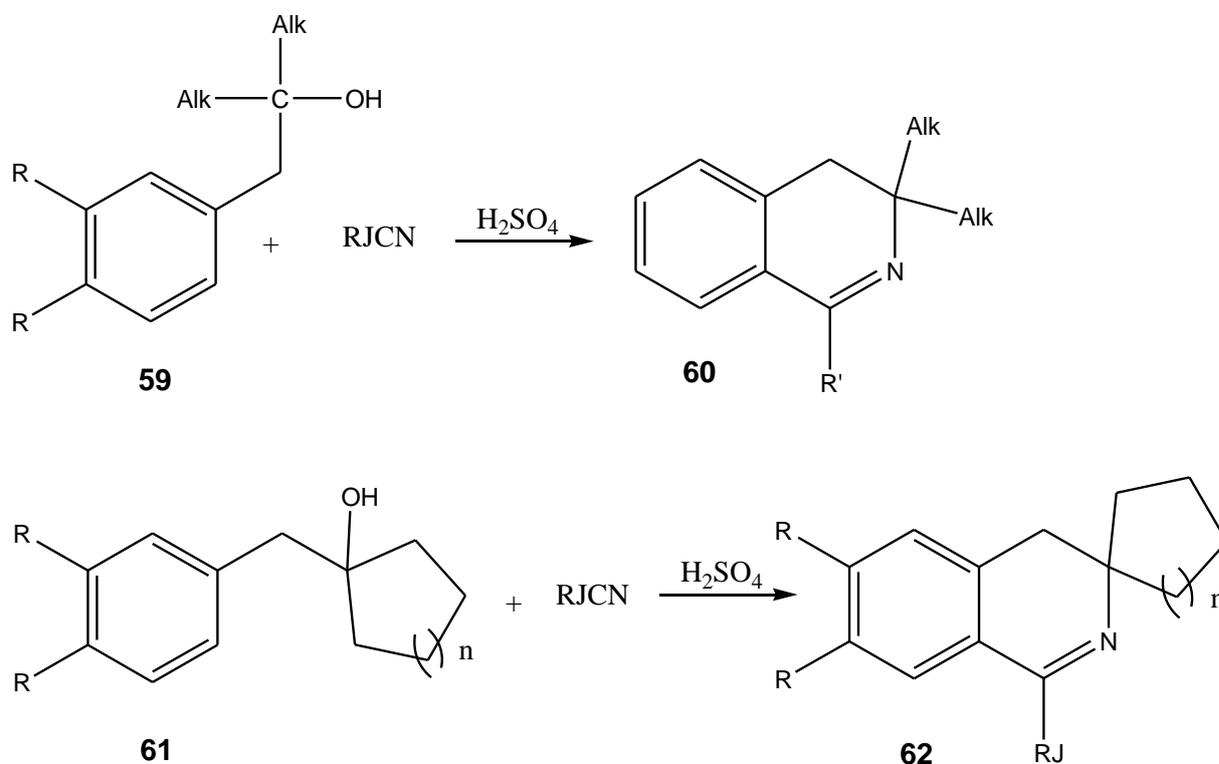
3,4-дигидроизохинолины содержащие алкильные заместители в положении 3 долгое время были сравнительно мало изучены. Интерес к синтезу производных этого существенно возрос в связи с обнаружением соединений с высокой биологической активностью так в работе [31]. Предложен новый подход к синтезу 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-N-оксида **58** эффективного препарата против септического и травматического шока. Следует отметить, что на стадии циклизации был использован N-активированный субстрат в реакции Пикте-Шпенглера, поскольку исходные 2-метил-3-фенил-2-аминопропаны **53** в свободном виде дают сравнительно низкие выходы изохинолинов как по Пикте-Шпенглеру, так и по Бишлеру-Напиральскому



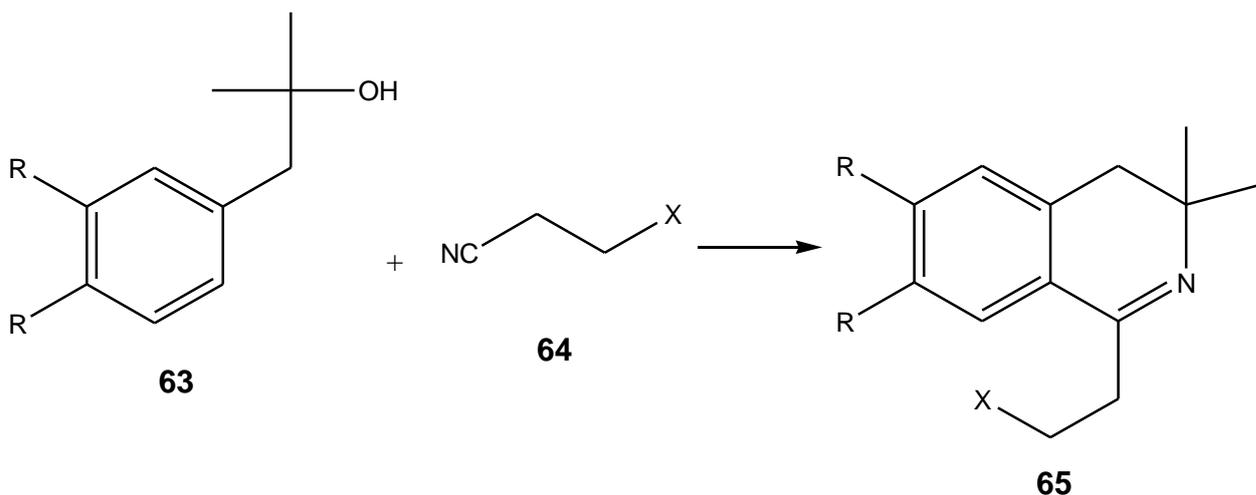
Тем не менее, подход к синтезу 3,4 дигидропроизводных изохинолина **56** окислением тетрагидропроизводных **58** предствояется нерациональным.

Более, синтетически привлекательным выглядит использование реакции Графа-Риттера. Одним из первых примеров такого подхода был проведенный с низким выходом синтез 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина [32].

Однако в исследованиях В.С.Шкляева с сотрудниками были разработаны высоко эффективные методы, которые сделали получение 1-замещенных 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов **60** довольно трудной процедурой [33-36].

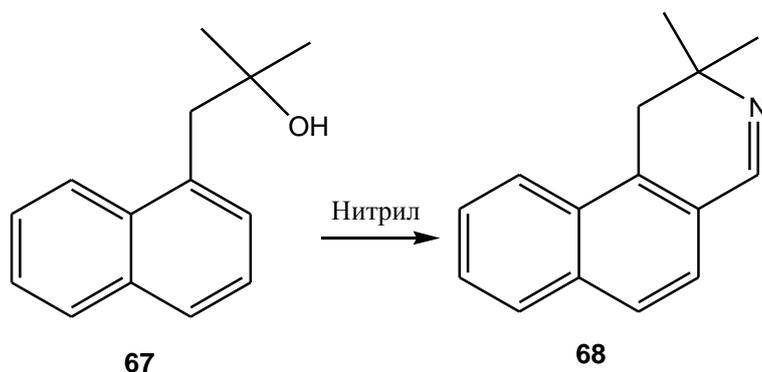
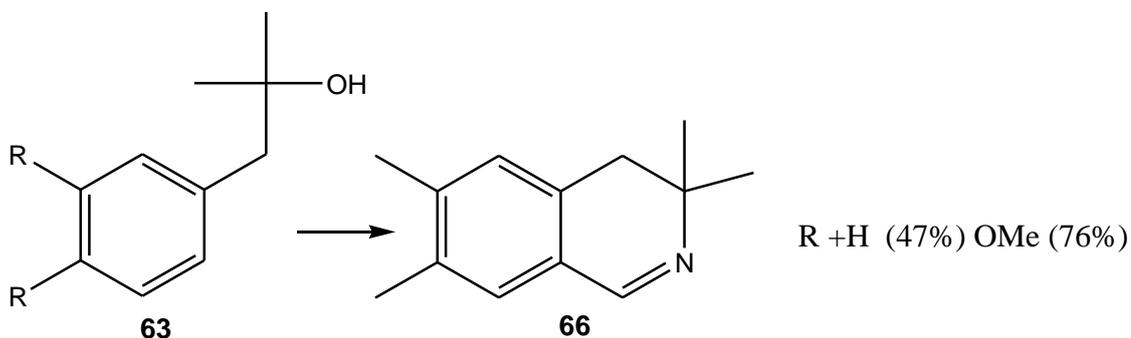


Важным достижением в синтезе производных 3,4-дигидроизохинолина **65** явилась возможность использования в реакции Риттера нитрилов **64** продуктов цианэтилирования OH-, SH- и NH- содержащих соединения [37,38].



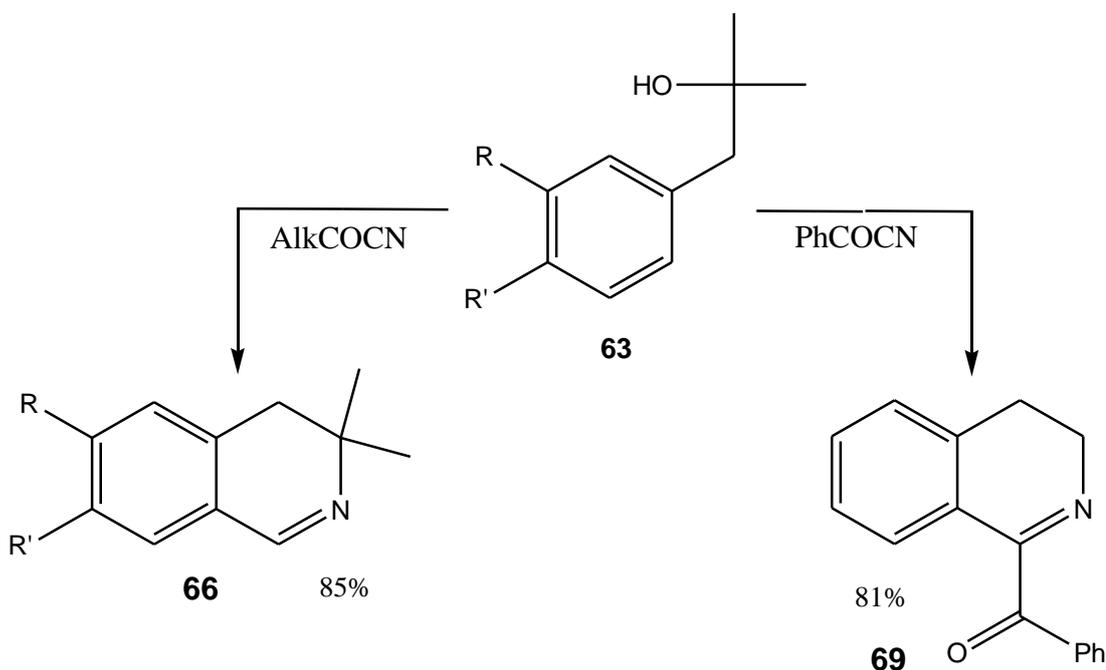
X = O alk, salk, N alk, R = H, OMe.

Как удалось показать, диалкилбензилкарбинолы реагируют не только с нитрилами, но и с синильной кислотой (получаемой *in vitro*) с образованием 3,3-диалкил 3,4-дигидроизохинолинов **66**, **68** не замещенных по положению 1 что открывает другой пут к получению, описанного в [31] противошокового препарата **58** [39-40]



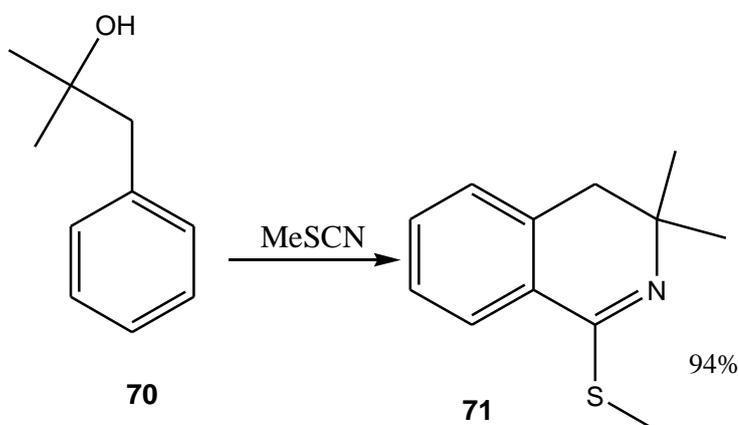
В аналогичную реакцию легко вступают - цианокетоны
 $\text{NC-CH}_2\text{-C}(\text{Ar})=\text{O}$, $\text{NC-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{O}$ и др.[41].

Интересно, что взаимодействие алифатических и ароматических ацилнитрилов с диалкилбензилкарбинолами протекает по разным направлениям, приводя к образованию продуктов **66** и **69** [42].



В реакцию Риттера вступает также хлорацетонитрил [43] и другие ω -галоген алкилнитрилы, что позволило получить ряд перспективных препаратов или веществ.

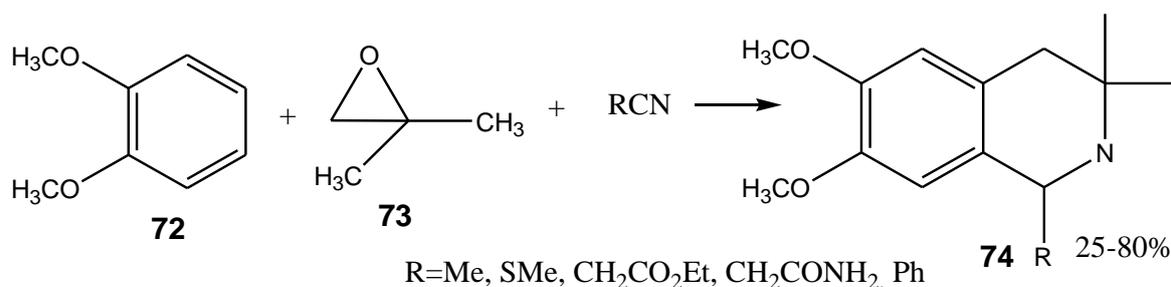
Нитрилы для данной реакции оказались одной из самих универсальных групп реагентов. Реакция карбинола с метилродоном очень легко протекает, приводя к образованию 1-метилтио-3,3-диметил 3,4-дигидроизохинолина **71** [43]



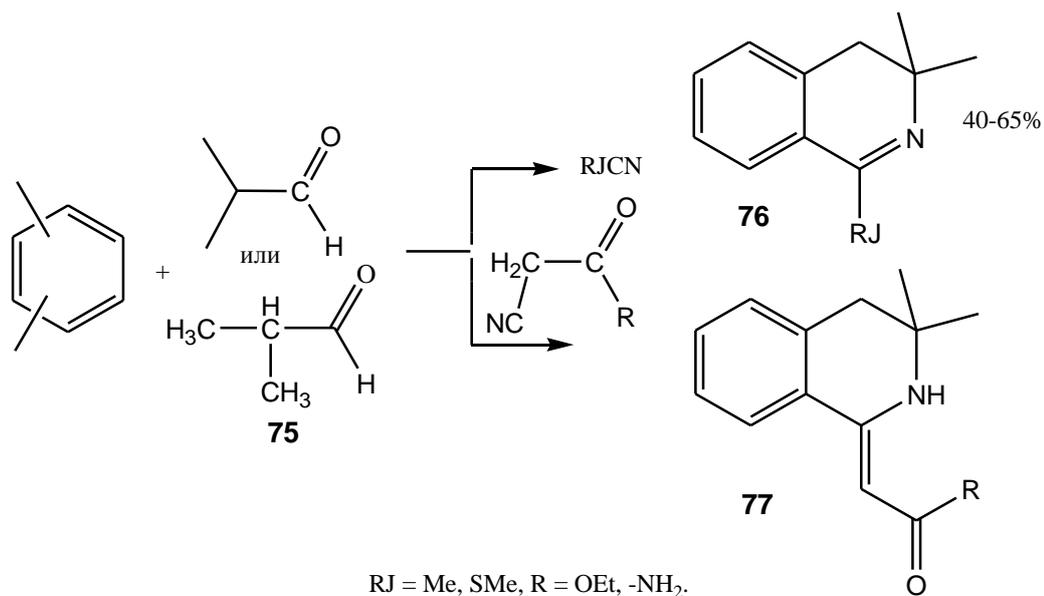
Методы получения 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов, содержащих 1-метилтиогруппу, достаточно хорошо разработаны что делает

перспективным использование этих соединений как реагентов для дальнейших модификаций. Как тиоалкильные эфиры эти производные способны взаимодействовать различными нуклеофилами с замещением метилтиогруппы, тем более открывая возможности для синтеза большого числа труднодоступных 1-замещенных изохинолинов и родственных гетероциклических систем.

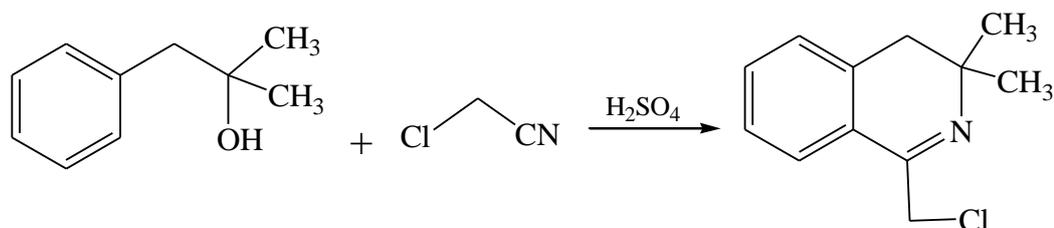
Разработка трехкомпонентного синтеза 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолинов из 1,2-или 1,4-диметокси бензолов, окиси изобутилена **73** и нитрилов при их совместном (1:1:1) введении в серную кислоту [44], отличается простотой и высоким выходом целевых продуктов, однако требует использования довольно дорогой и токсичной окиси изобутилена.



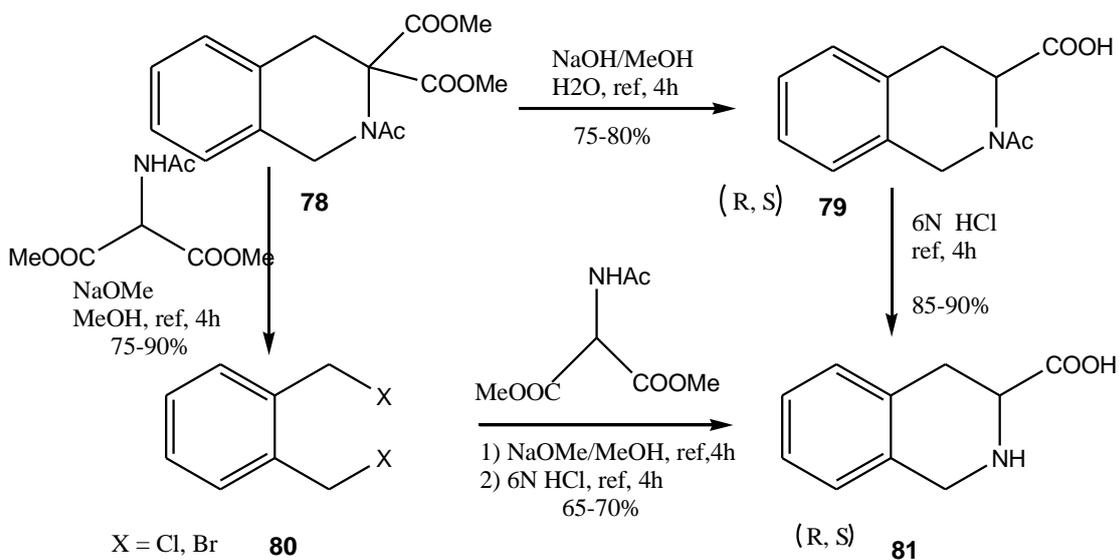
Ещё один подход к синтезу 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов, основанный на трехкомпонентной конденсации замещенного арена, альдегида и нитрила в серной кислоте [45]. В случае использования изомасляного альдегида **75**. (или другого α -дизамещенного ацетальдегида) образующийся промежуточный карбинол дегидратируется в соответствующий карбкатионный интермедиат, способный участвовать во внутри молекулярной реакции Риттера. Действительно как показано в [45] в присутствии нитрилов трехкомпонентный синтез на основе как 1,2-(1,4-) диметоксибензолов, так и *o*- и *p*-ксилолов, приводит к образованию соответствующих 3,4-дигидроизохинолинов.



Реакция можно провести также и более традиционным путем, как это описано в [46]

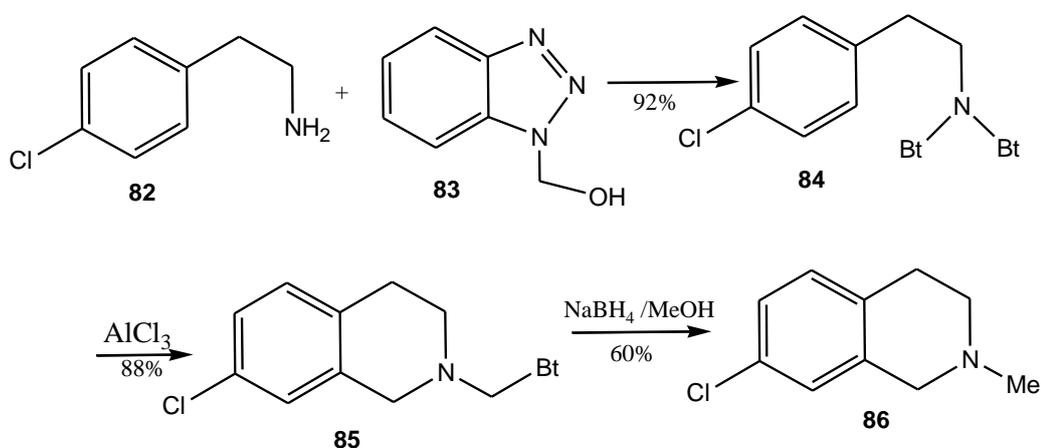


Из новых методов, вошедших в практику сравнительно недавно, нужно упомянуть синтез 3-карбокситетрагидроизохинолина **81** исходя из орто-галогенметильных производных бензола **80** напрямую или через стадии получения эфира **78** и кислоты **79**. [47]

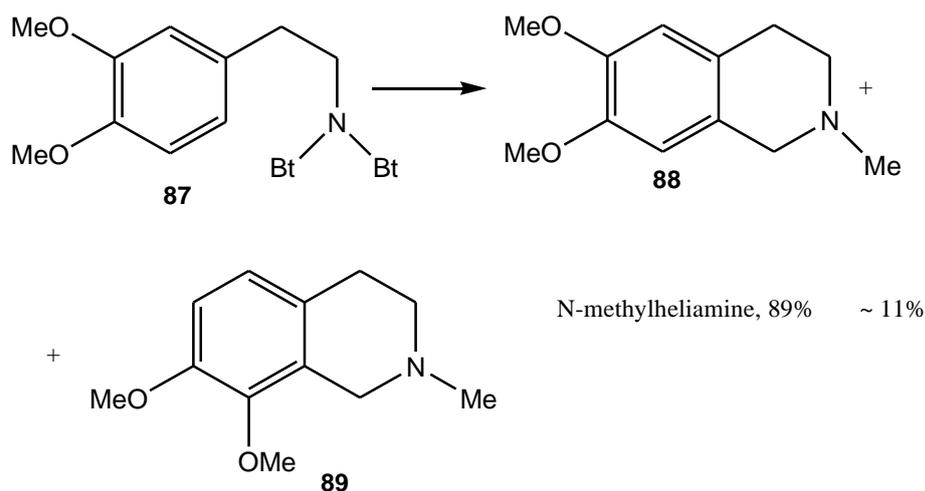


Дальнейшая обработка (-) - ментолом в присутствии TsOH, нагревание, нейтрализация и колоночная хроматография приводят к соответствующим эфирам с выходом 75-91%, которые легко перевести в свободные (R) или (S) кислоты с выходом 90-100%. Важность этой методики не только в возможности синтеза хиральных изохинолинов, но и в вовлечении в реакцию неактивированного бензольного ядра, так как реакция Пикте – Шпенглера в своем классическом варианте требует донорных заместителей в ароматической части исходного амина.

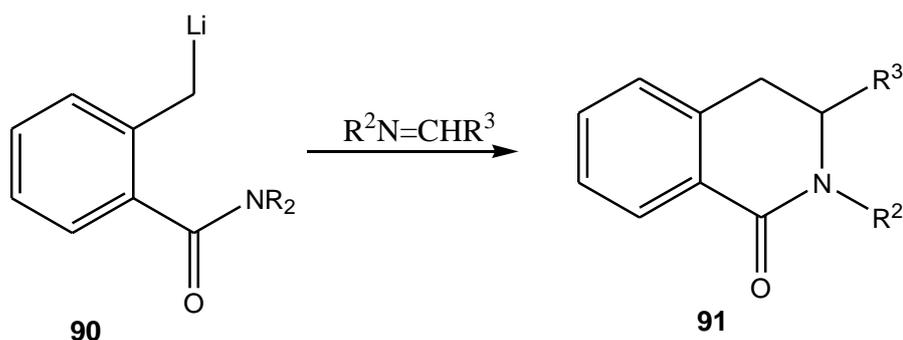
Пеерзада и др. [48] использовали разработанный А.Р. Катрицким метод синтеза *N*-метил-ТIQ **86**, содержащих атомы хлора в ароматическом ядре, и основанный на использовании оксиметил -бензтриазола **83**. Легко образующееся бис-триазолопроизводное **84** под действием AlCl₃ дает изохинолин **85**, который действием боргидрида натрия переводят в целевой продукт **86**.



Метод был успешно применен для получения природного алкалоида *N*-метилгелиамина **88**. Следует отметить, что, наряду с целевым продуктом, образуется также *N*-метил-7,8-диметокси-ТIQ **89** в соотношении 8:1.



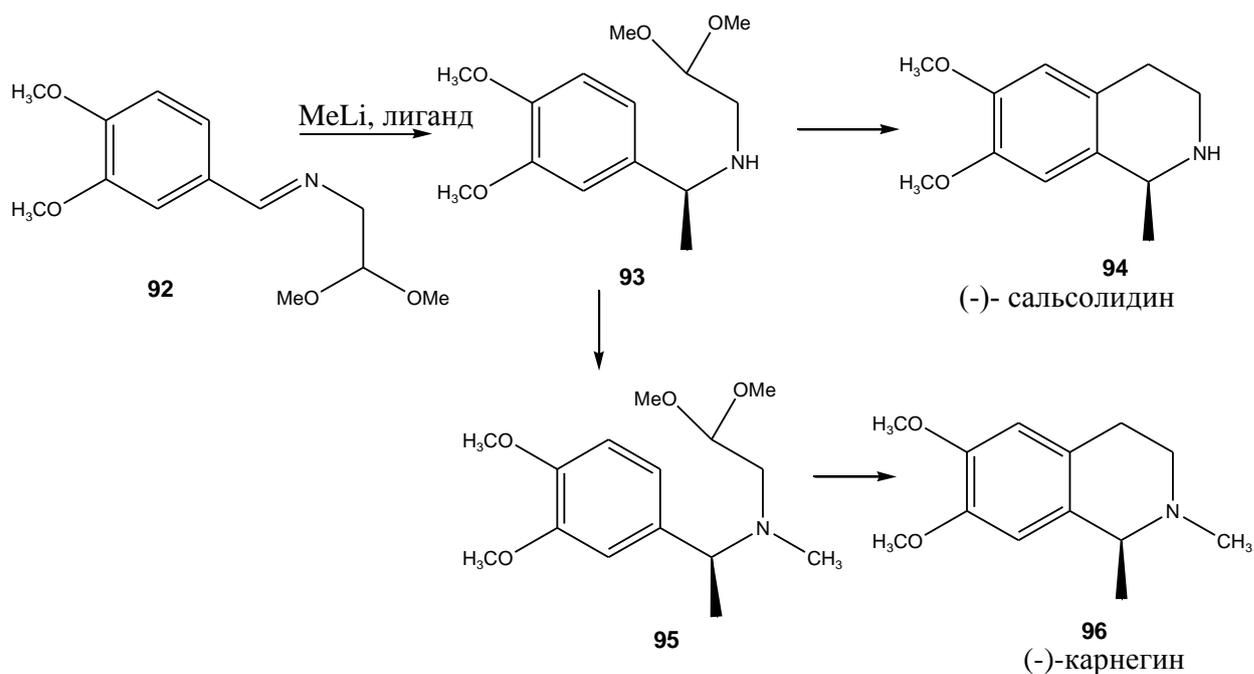
Ряд синтезов изохинолинов осуществлен присоединением иминов к литийорганическим соединениям. Так, Дэвис [49] описал синтез замещенных дигидроизокарбостиролов **91** присоединением иминов к литированному диалкиламиду *орто*-толилбензойной кислоты **90**.



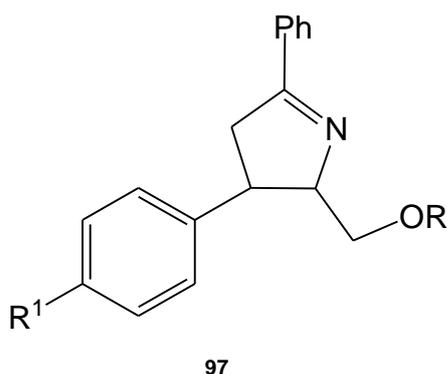
1.2.5. Синтез оптически активных алкалоидов

Переходя к получению оптически активных производных, изохинолина следует заметить, что одним из основных методов является замыкание связи C4-C4 α , причем пути стерео селективного синтеза весьма разнообразны.

Розвадовская [50] использовала уже упоминавшийся присоединение метиллития к имину **92**, типичному для реакции Померанца-Фрича в присутствии хиральных оксазолинов **97**, что позволило получить (-)-сальсолидин **94** с выходом 57% (46% ee) и (-)-карнегин **96** с выходом 79% (36% ee).

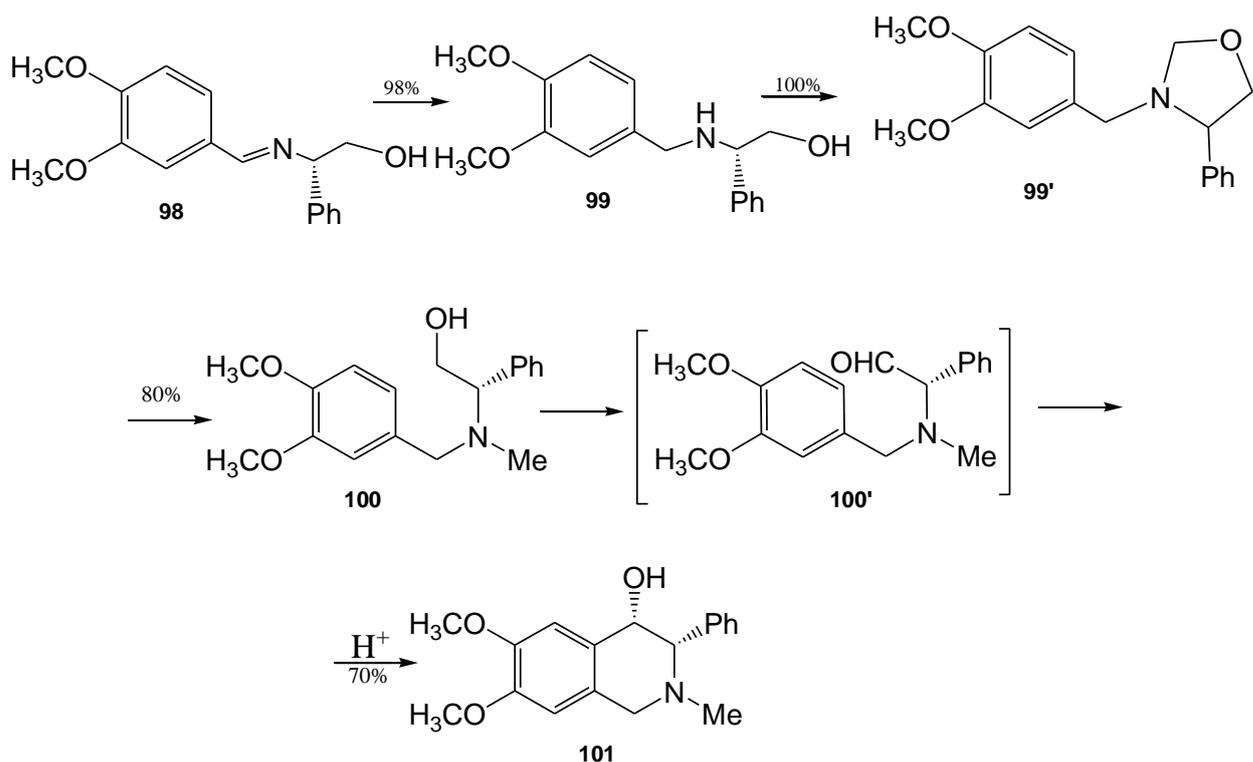


В качестве хирального лиганда применяют оксазолины **97** общей формулы

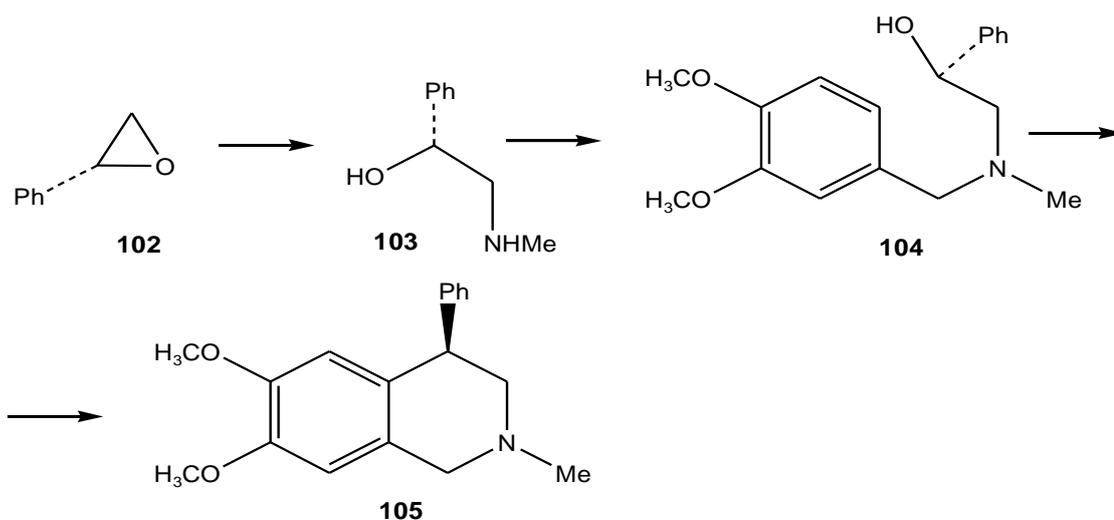


Испанскими авторами [51] для синтеза (3S, 4S)-6,7-диметокси-4-гидрокси-3-фенил-ТИQ **101** использовано образование оптически активного имина **98** конденсацией вератрового альдегида с (S) –фенилглицином. Как и предыдущем случае, имин имеет E-конфигурацию.

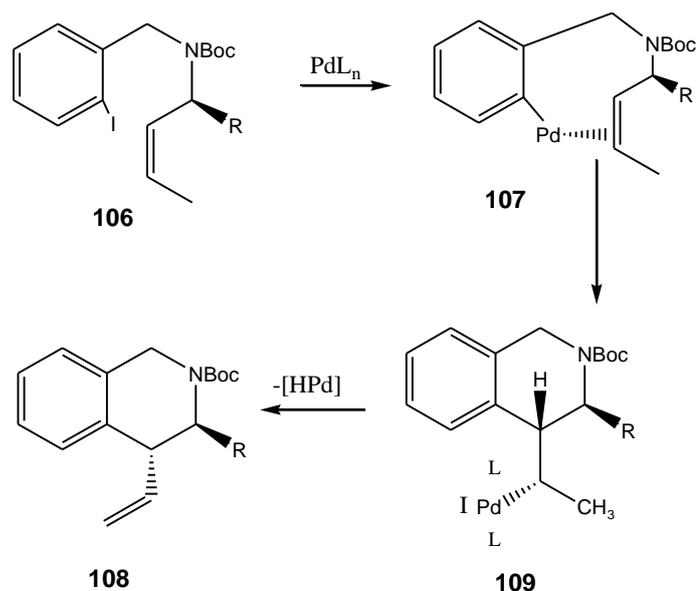
Восстановление NaBH₄ приводит к образованию **99**, обработки которого HCHO дает оксазолидин **99'**, раскрытие кольца которого до **100**, окисление в альдегид **100'** и обработка кислотой приводят к целевому продукту **101**.



Интересное исследование провели авторы [52]. Они исследовали замыкание связи C4-C4 α (-)-(R)-N-3,4-диметоксибензилхалостоцина **104**, аналогичного (R, S)-производного и халостоцина, связанного в комплекс с Cr(CO)₃ по фенильному кольцу. Как удалось установить, образование 4-фенил-N-метил-TIQ **105** протекает во всех случаях, однако при использовании чистого соединения **104** образуется оптически активный TIQ **105** с ее 14% при 20⁰ C и ее 54% при -20⁰ C.



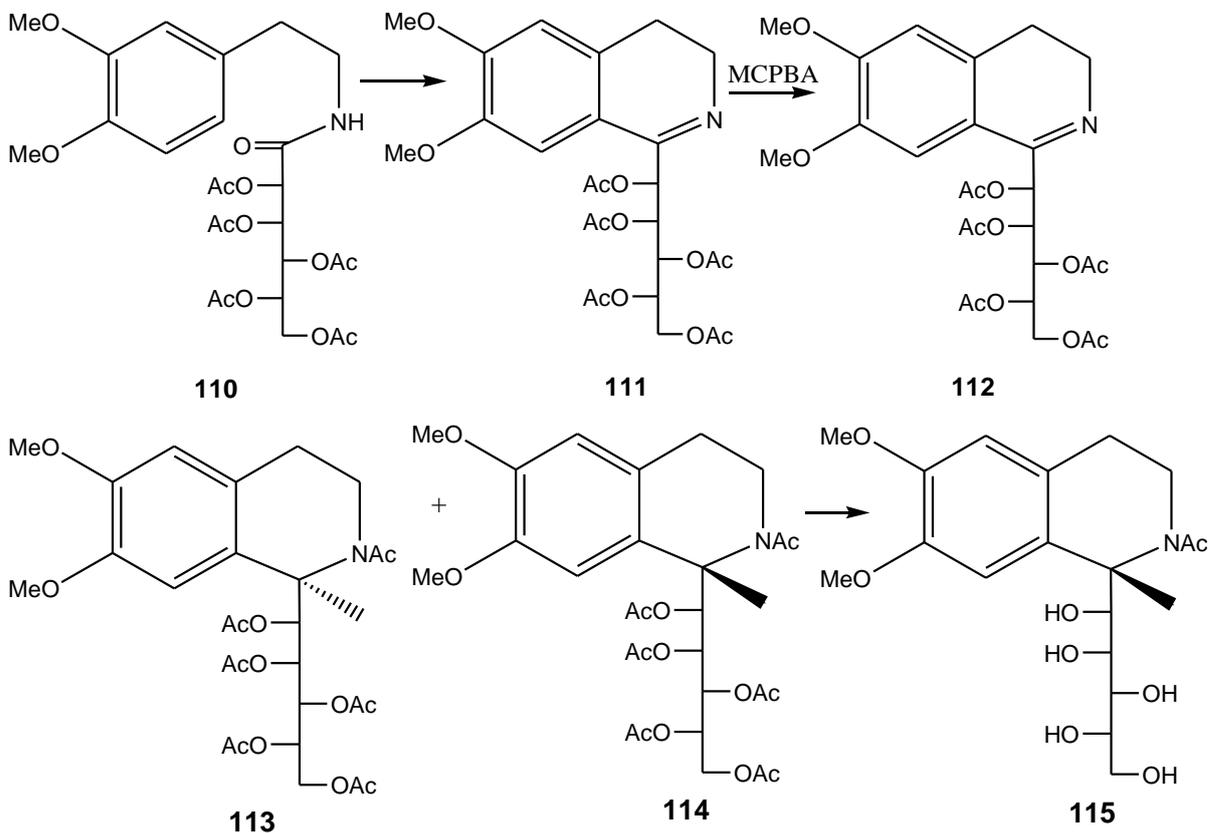
Для объяснения наблюдаемой диастереоселективности авторы предлагают следующий возможный механизм реакции:

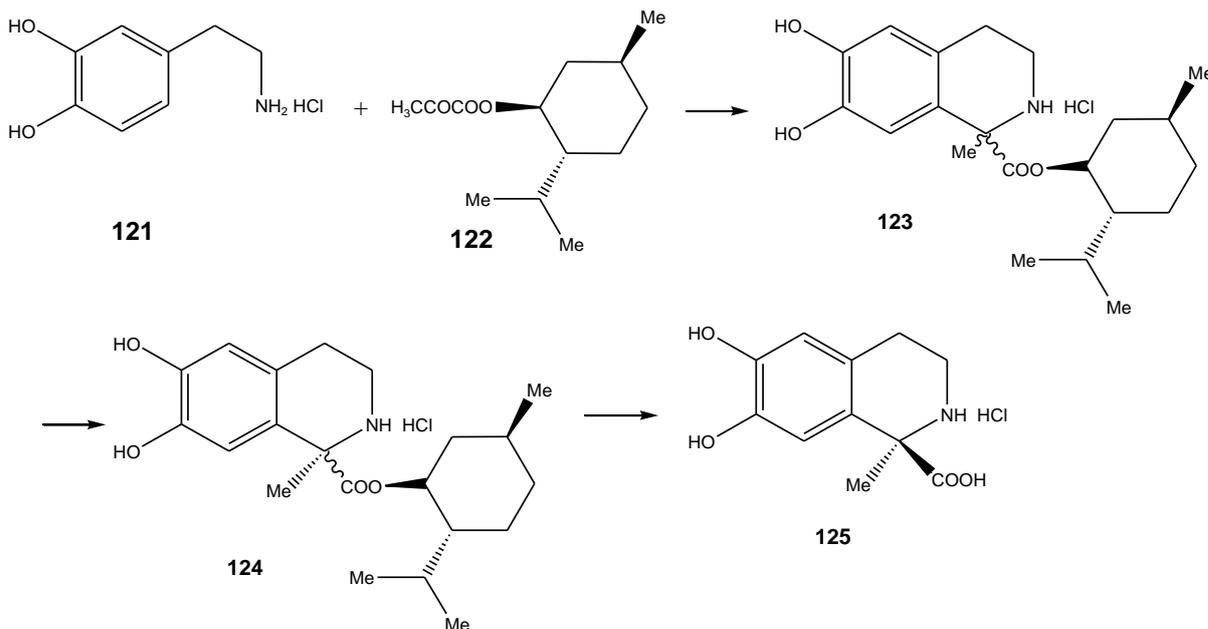


Понятно, что стереохимическая чистота конечного продукта будет определяться конфигурацией заместителя R и, видимо, его объемом.

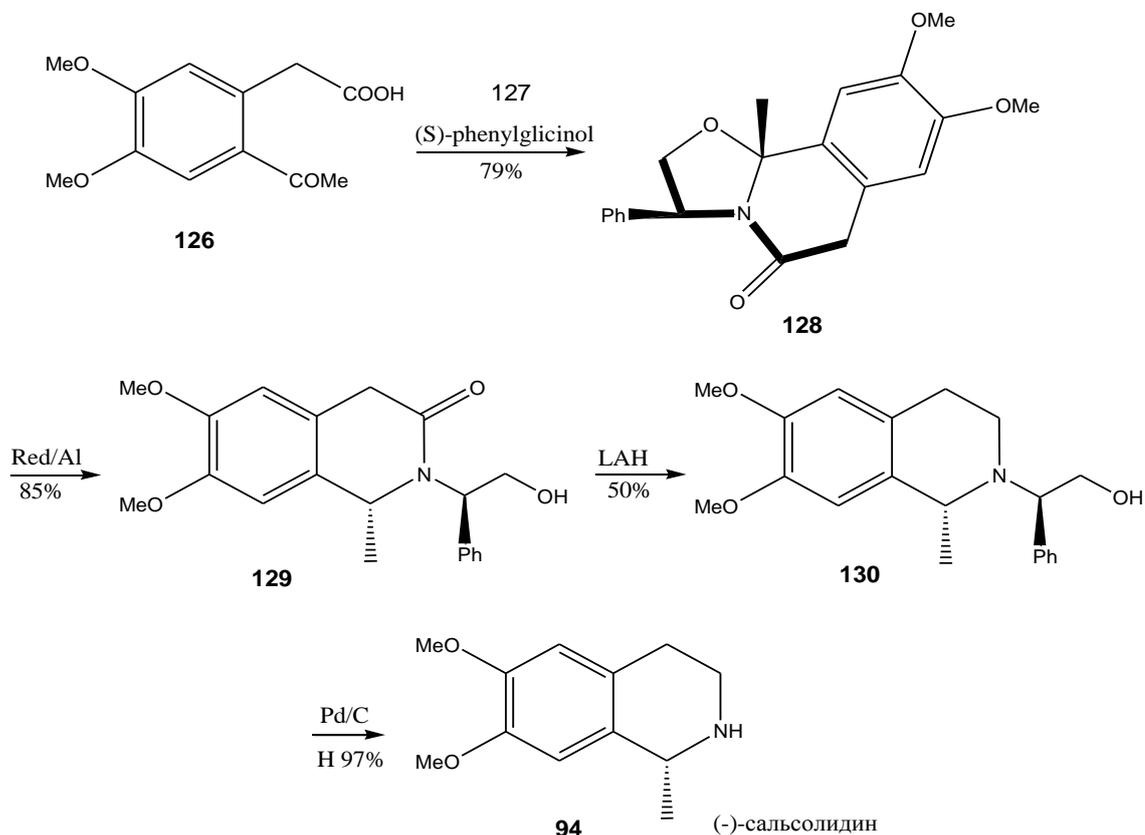
Замыкание связи C1-C8 α характерно для реакций Бишлера-Напиральского и Пикте-Шпенглера.

Реакция Бишлера-Напиральского была использована на одной из стадий интересного синтеза (R)-(-)-лауданозина **119**, переведенного затем в (R)-(-)-глауцин **120** [53].

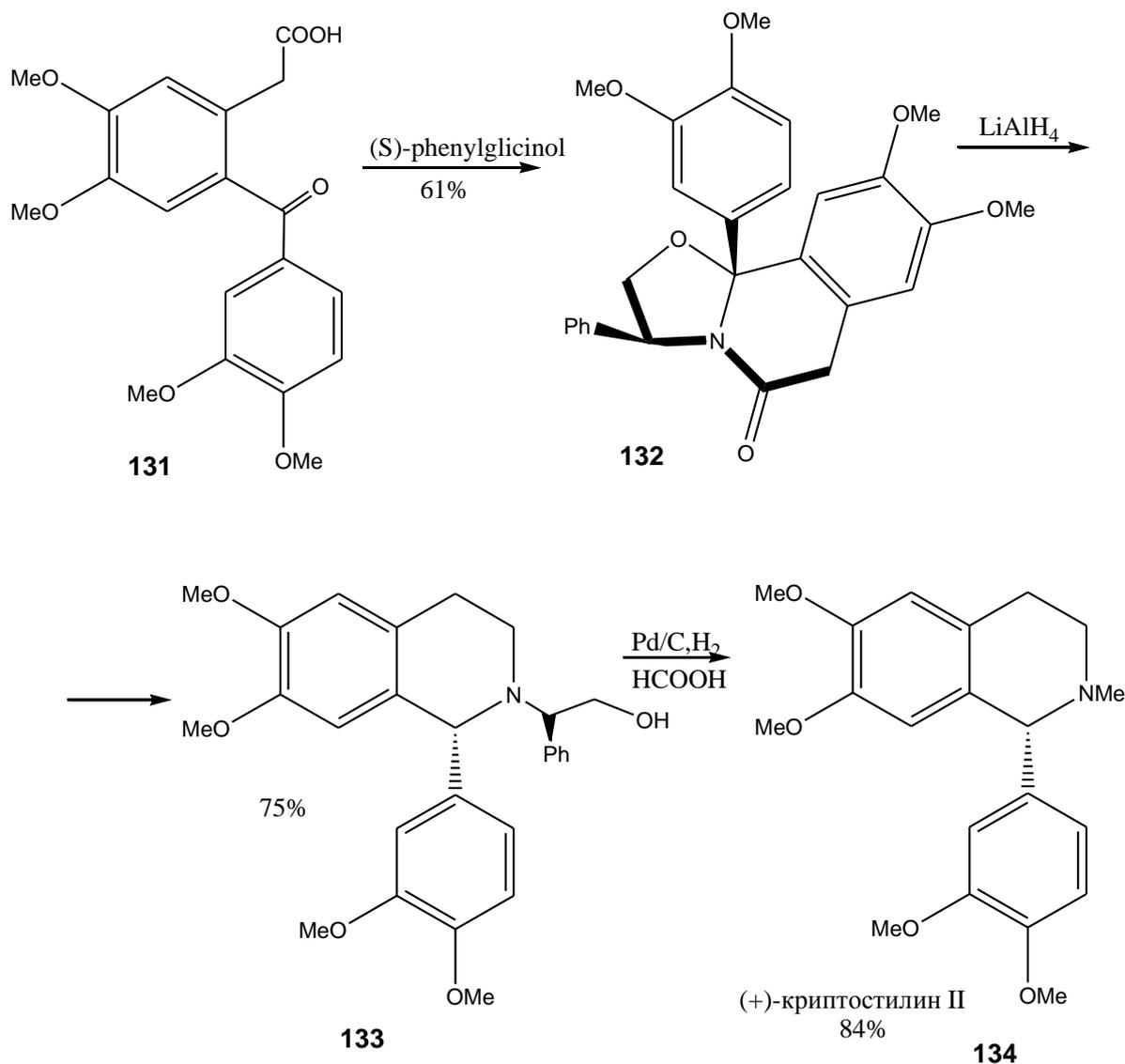




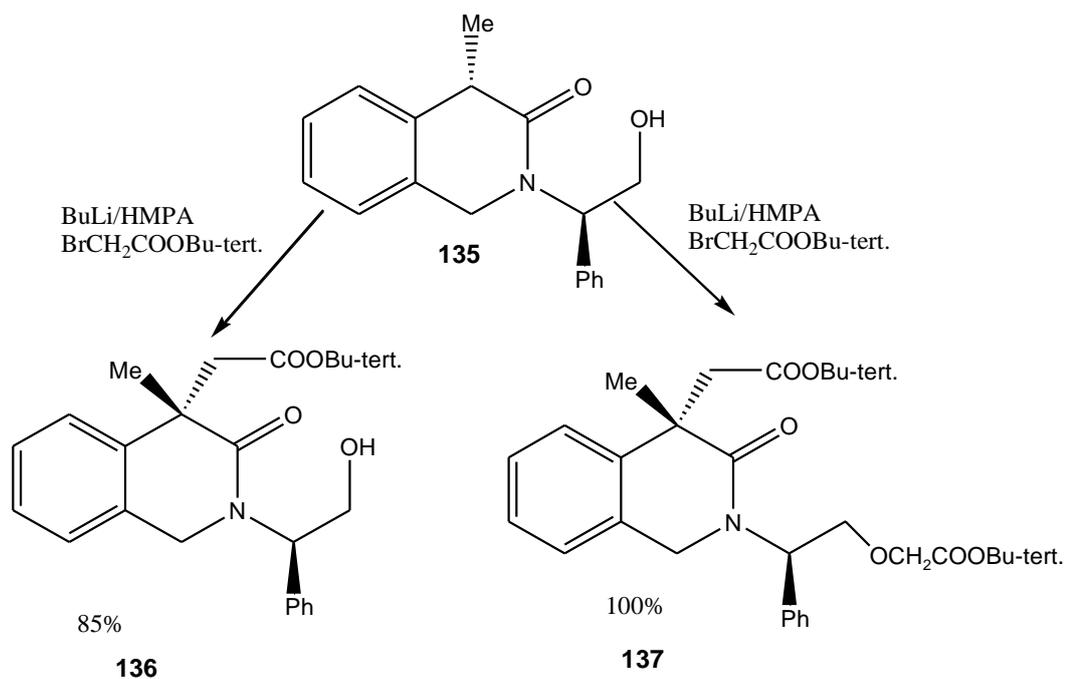
Интересные синтез алкалоида (-)-сальсолидина **94** предложил Мейерс [55]. Он основан на реакции доступной 2-ацетилгомовератровой кислоты **126** с (S)-фенилглицинолом и созданием таким путем необходимой конфигурации в образующемся бисиклическом гетероцикле **128**. Последующее расщепление, восстановление и снятие защиты приводит к (-)-сальсолидину **94** как единственному продукту.



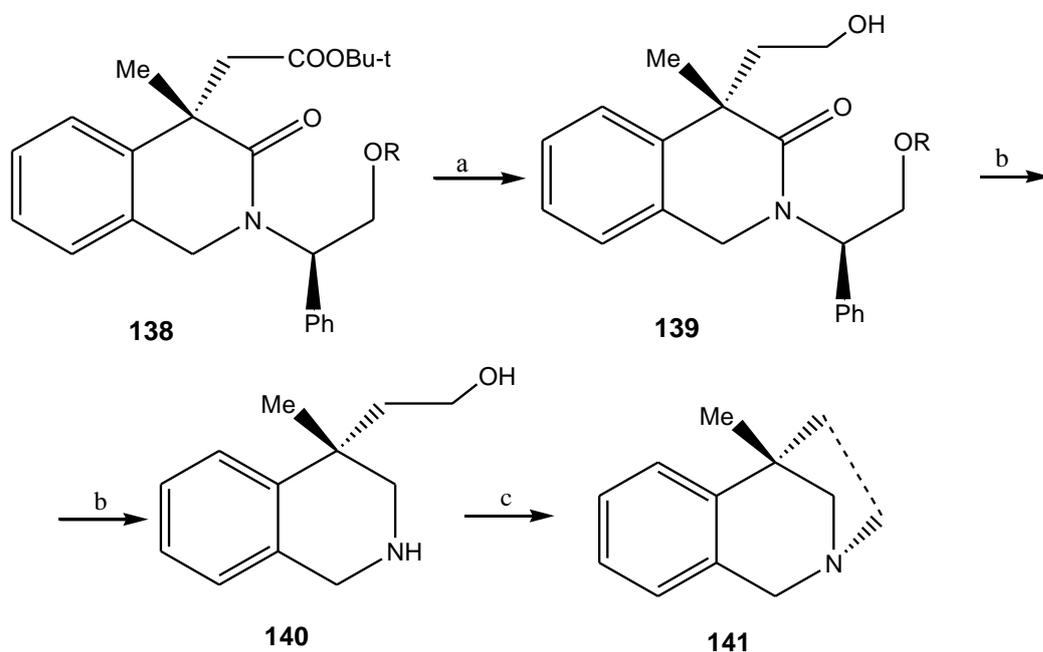
Предложенная схема оказалась удобной и для получения (+)-криптостилина II **134**, исходя из 2-(3',4'-диметоксибензоил)-гомовератровой кислоты **131**. Хотя образование бициклического продукта **132** идет со значительно более низким выходом, чем для **128**, а его превращение в **133** также происходит труднее, общий выход (+)-криптостилина **134** составил 39%.



Алкилирование 4-метилпроизводного **135** бромуксусным эфиром ($n\text{-BuLi/HMPA}$) приводит к получению двух продуктов **136** и **137**.



Дальнейший переход к крининовым алкалоидам **141** заключается в восстановлении 3-кетогруппы и сложноэфирной группы до N-замещенного спирта **139**, снятии защиты с образованием **140** и внутримолекулярным алкилированием с получением **141**.



a) LAH, THF, Ref, 52%, 2 steps, 84% d.e; b) H_2 , Pd-C, MeOH, 54%; c) PPh_3 , Et_3N , CCl_4 , MeCN, 15%

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изохинолиновый гетероцикл входит в структуру целого ряда растительных алкалоидов имеющих значение для медицины. Некоторые алкалоиды имеют очень важные значение, но в растении встречается мизерном количестве. Если малом количестве то выделение тоже требует большой труд.

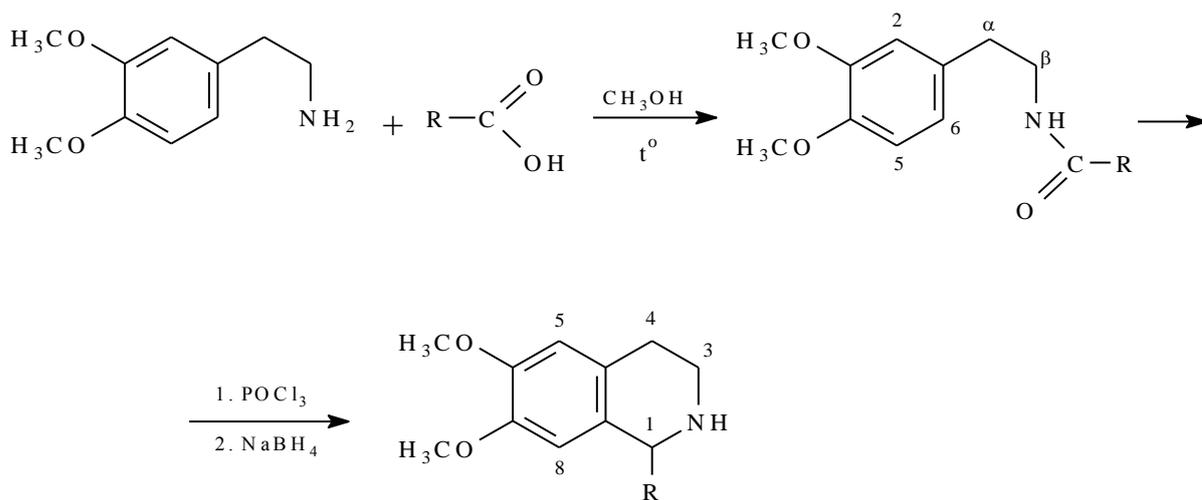
По этому, многие лекарственные препараты получены с помощью химического синтеза или химической модификации природных соединений.

Существует несколько методы получение изохинолина и его производных.[56-66]

Нами исследованы возможные пути синтеза изохинолиновых производных на основе одноосновных кислоты и гомовератриламина (3,4-диметокси-β-фенилэтиламина).

Реакция конденсация аминов с одноосновными кислотами проводили по реакции Бишлера-Напиральского [67-70].

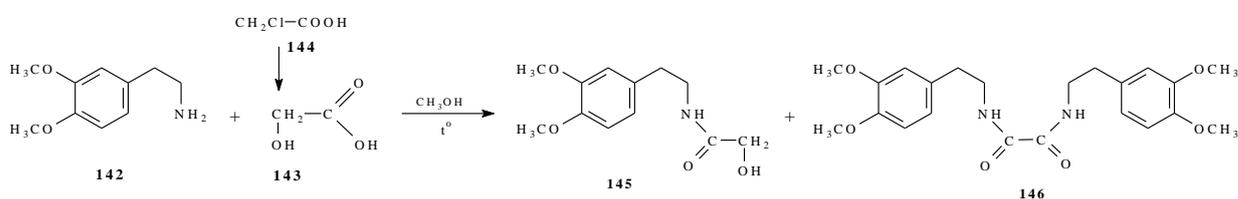
Конденсируя, фенилэтиламин с одноосновными кислотами получили тетрагидроизохинолиновые производные, замещенные в положении-1.



2.1. N -(3,4- Диметокси-β-фенилэтил)-гликоламид (146), C₁₂H₁₇NO₄.

Смесь гомовератрилами́на и гликолевой кислоты растворили в метаноле, происходило самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревали на масляной бане, в течение 3 часа при температуре 178 °С. В реакционную смесь добавили хлороформ и промыли раствором соляной кислоты, раствором NaOH, водой до нейтральной среды. Хлороформ отогнали. Остаток кристаллизовали из ацетона или гексана. Полученные два продукта **145** выход 80% и **146** выход 10%.

Строение продуктов **145**, **146** доказано ИК-, ЯМР- и РСА спектроскопии.



Строение соединения **145** и **146** было доказано на основании данных ИК-, ПМР- спектра и рентгеноструктурного анализа. В ИК- спектрах амида **145**, **146** присутствуют интенсивные полосы при 3366 (ОН), 3224 (NH) и амида **145** при 1650 см⁻¹, 2936 см⁻¹ и 3307 см⁻¹ которые соответствуют валентным колебаниям СО, Ar-СН и NH-групп. В соединении **145**, **146** имеются сигналы гидроксильные протон при 3.35 м.д. метиленовые протон при 3.95 м.д. (дублет, СН₂), ароматические кольца при 6.64 м.д. (дублет, Н-2), 6.66 м.д. (дублет-дублет, Н-6) и 6.73 м.д. (дублет, Н-5), **146** при 6.65 м.д. (дублет, Н-2), 6.66 м.д. (дублет-дублет, Н-6) и 6.70 м.д. (дублет, Н-5).

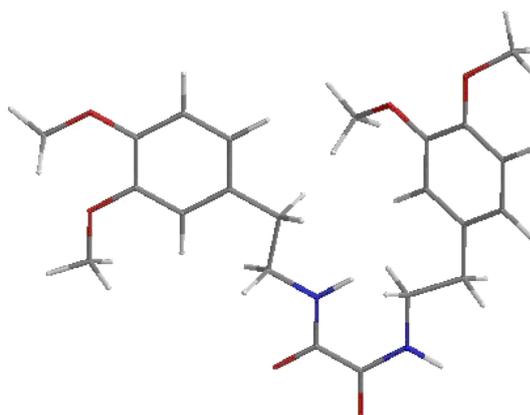
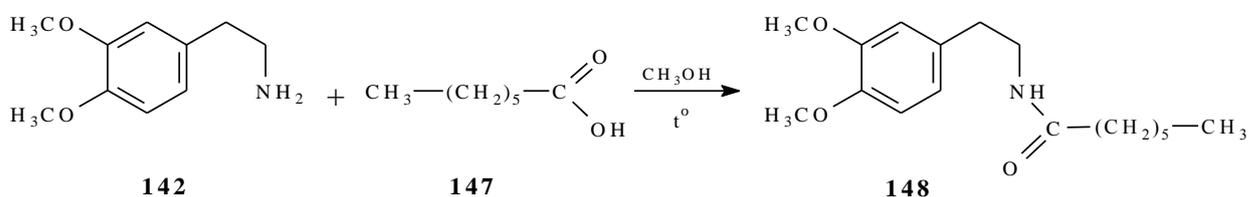


Рис.1 – Пространственная структура гликоламида

2.2. N-(3,4- Диметокси-β-фенилэтил)-гептанамид (148), C₁₇H₂₇NO₃.

Смесь гомовератриламина (амин взят в избытке) и гептановой кислоты растворили в метаноле, происходило самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревали на масляной бане, в течение 2 часа при температуре 178° С. В реакционную смесь добавили хлороформ и промыли раствором соляной кислоты, раствором NaOH, водой до нейтральной среды. Хлороформ отогнали. Остаток кристаллизовали из гексана. Полученные кристаллы отфильтровали. Структуру полученного амида доказали по данным ИК- и ПМР- спектров.



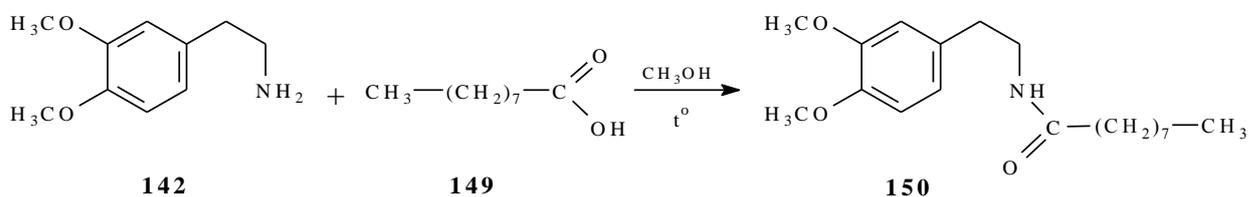
В ИК- спектрах амидов **148** гептанамида присутствуют интенсивные полосы при 1645 см⁻¹, 2933 см⁻¹ и 3310 см⁻¹ которые соответствуют валентным колебаниям CO, Ar-CH и NH-групп.

ПМР- спектр **148** гептанамида характеризуется присутствием метиленовых протонов Н-α и Н-β в виде триплет и квартет при 2.70 м.д. и 3.43 м.д. Все метиленовых протонов O=C-CH₂- группы наблюдается в более слабом при 0.81 м.д. до 2.05 м.д. Синглет метоксильных протоны OCH₃- группы резонируют при 3.79 м.д. и 3.80 м.д., а также характер сигналов ароматических протонов Н-2, Н-5 и Н-6 они при 6.65 м.д., 6.74 м.д. и 6.67 м.д.

2.3. N-(3,4- Диметокси-β-фенилэтил)-нонанамид (150), C₁₉H₃₁NO₃.

Смесь гомовератриламина (амин взят в избытке) и нонановой кислоты растворяли в метаноле, происходило самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревали на масляной бане, в течение 2 часа при температуре 178° С. В реакционную смесь добавили хлороформ и промыли раствором соляной кислоты, раствором NaOH, водой до нейтральной среды. Хлороформ

отогнали. Остаток кристаллизовали из гексана. Полученные кристаллы отфильтровали. Структуру полученного амида доказали по данным ИК- и ПМР- спектров.

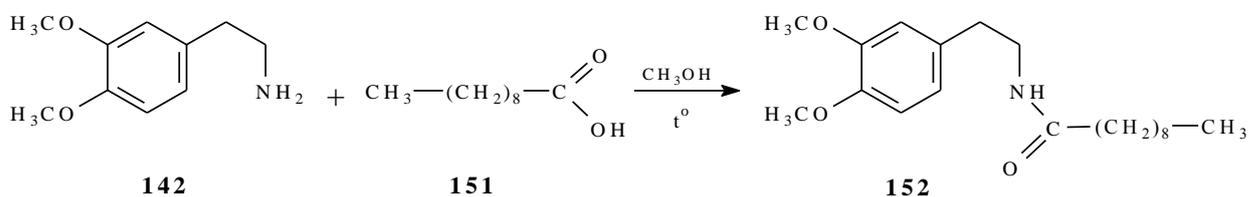


В ИК- спектрах амидов **150** нонанамид присутствуют интенсивные полосы при 1639 см⁻¹, 2925 см⁻¹ и 3310 см⁻¹ которые соответствуют валентным колебаниям СО, Аг-СН и NH-групп.

ПМР- спектр **150** нонанамида характеризуется присутствием метиленовых протонов Н-α и Н-β в виде триплет и кватрет при 2.70 м.д. и 3.43 м.д. Все метиленовых протонов О=C-CH₂- группы наблюдается в более слабом поле при 0.81 м.д. до 2.05 м.д. Синглет метоксильных протоны ОСН₃- группы резонируют при 3.79 м.д. и 3.80 м.д., а также характер сигналов ароматических протонов Н-2, Н-5 и Н-6 они при 6.68 м.д., 6.76 м.д. и 6.70 м.д.

2.4. N-(3,4-Диметокси-β-фенилэтил)-деканамид (152), C₂₀H₃₃NO₃.

Смесь гомовератрилами́на (амин взят в избытке) и декановой кислоты растворяли в метаноле, происходило самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревали на масляной бане, в течение 2 часа при температуре 178° С. В реакционную смесь добавили хлороформ и промыли раствором соляной кислоты, раствором NaOH, водой до нейтральной среды. Хлороформ отогнали. Остаток кристаллизовали из гексана. Полученные кристаллы отфильтровали. Структуру полученного амида доказали по данным ИК- и ПМР- спектров.



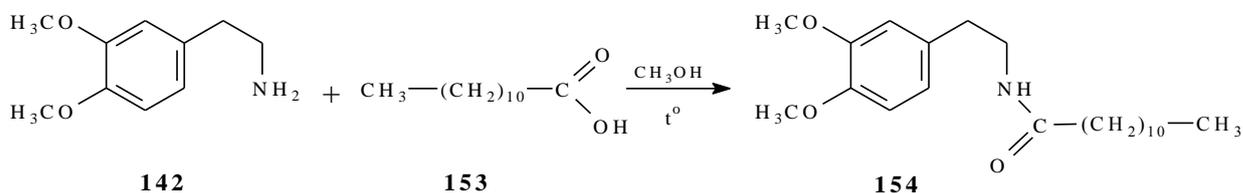
В ИК- спектрах амидов **152** деканамид присутствуют интенсивные полосы при 1638 см^{-1} , 2923 см^{-1} и 3318 см^{-1} которые соответствуют валентным колебаниям CO, Ar-CH и NH-групп.

ПМР- спектр **152** деканамида характеризуется присутствием метиленовых протонов Н- α и Н- β в виде триплет и квартет при 2.70 м.д. и 3.43 м.д. Все метиленовых протонов O=C-CH₂- группы наблюдается в более слабом поле при 0.81 м.д. до 2.05 м.д. Синглет метоксильных протоны OCH₃- группы резонируют при 3.79 м.д. и 3.80 м.д., а также характер сигналов ароматических протонов Н-2, Н-5 и Н-6 они при 6.65 м.д., 6.76 м.д. и 6.70 м.д.

2.5. N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-дидеканамид (**154**), C₂₂H₃₇NO₃.

Смесь гомовератриламина (амин взят в избытке) и дидекановой кислоты растворяли в метаноле, происходило самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревали на масляной бане, в течение 2 часа при температуре 178°C . В реакционную смесь добавили хлороформ и промыли раствором соляной кислоты, раствором NaOH, водой до нейтральной среды. Хлороформ отогнали. Остаток кристаллизовали из гексана. Полученные кристаллы отфильтровали.

Структуру полученного амида доказали по данным ИК- и ПМР-спектров.



В ИК- спектрах амидов **154** дидеканамид присутствуют интенсивные полосы при 1638 см^{-1} , 2917 см^{-1} и 3318 см^{-1} которые соответствуют валентным колебаниям CO, Ar-CH и NH-групп.

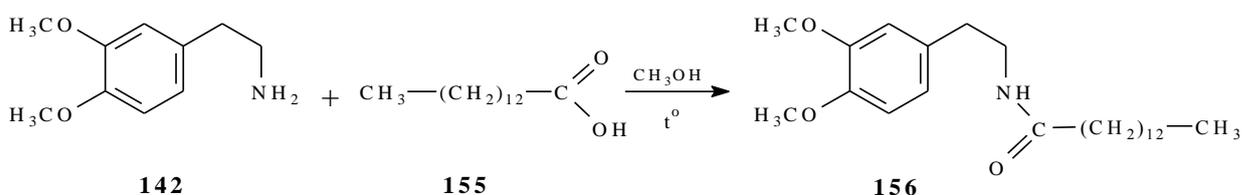
ПМР- спектр **154** дидеканамида характеризуется присутствием метиленовых протонов Н- α и Н- β в виде триплет и квартет при 2.70 м.д. и

3.43 м.д. Все метиленовых протонов O=C-CH₂- группы наблюдается в более слабом поле при 0.81 м.д. до 2.05 м.д. Синглет метоксильных протоны OCH₃- группы резонируют при 3.79 м.д. и 3.80 м.д., а также характер сигналов ароматических протонов Н-2, Н-5 и Н-6 они при 6.65 м.д., 6.76 м.д. и 6.70 м.д.

2.6. N-(3,4-Диметокси-β-фенилэтил)-тетрадеканамид (156),
C₂₄H₄₁NO₃.

Смесь гомовератриламина (амин взят в избытке) и тетрадекановой кислоты растворяли в метаноле, происходило самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревали на масляной бане, в течение 2 часа при температуре 178° С. В реакционную смесь добавили хлороформ и промыли раствором соляной кислоты, раствором NaOH, водой до нейтральной среды. Хлороформ отогнали. Остаток кристаллизовали из гексана. Полученные кристаллы отфильтровали.

Структуру полученного амида доказали по данным ИК- и ПМР-спектров.



В ИК- спектрах амидов **156** тетрадеканамид присутствуют интенсивные полосы при 1638 см⁻¹, 2917 см⁻¹ и 3318 см⁻¹ которые соответствуют валентным колебаниям CO, Ar-CH и NH-групп.

ПМР- спектр **156** тетрадеканамида характеризуется присутствием метиленовых протонов Н-α и Н-β в виде триплет и квартет при 2.70 м.д. и 3.44 м.д. Все метиленовых протонов O=C-CH₂- группы наблюдается в более слабом поле при 0.81 м.д. до 2.05 м.д. Синглет метоксильных протоны OCH₃- группы резонируют при 3.80 м.д. и 3.81 м.д., а также характер сигналов

ароматических протонов Н-2, Н-5 и Н-6 они при 6.65 м.д., 6.76 м.д. и 6.70 м.д.

Таблица 2.1.

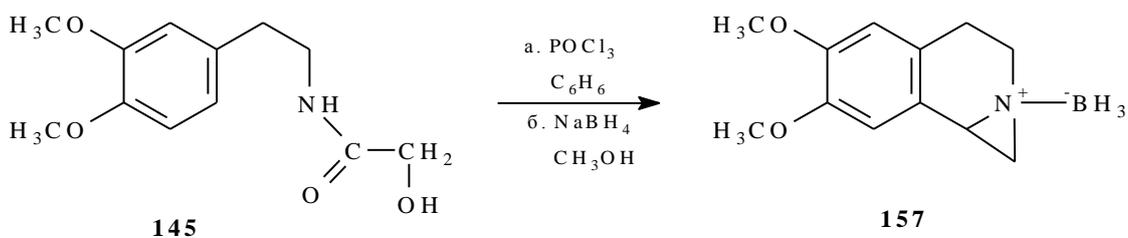
Физико-химические параметры производных амидов кислот

Соединение	Брутто формула	R _f	Выход	T °С
145	C ₁₂ H ₁₇ NO ₄	0.46	80	75-77
146	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₆	0.85	10	171-173
148	C ₁₇ H ₂₇ NO ₃	0,54	84	55-57
150	C ₁₉ H ₃₁ NO ₃	0,6	92	69-71
152	C ₂₀ H ₃₃ NO ₃	0,44	83	81-82
154	C ₂₂ H ₃₇ NO ₃	0,88	88	88-90
156	C ₂₄ H ₄₁ NO ₃	0,9	71	94-95

2.7. 6,7-Диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазирино[2,1-a]изохинолина (157) C₁₂H₁₈BNO₂.

Смесь гликолевой амида, абсолютного бензола и POCl₃ кипятили в течение часа с обратным холодильником. Ход реакции контролировали ТСХ. Бензол и POCl₃ отогнали, остаток растворили в метаноле. К полученному раствору при температуре 0 - 5°С прибавили порциями NaBH₄. Метанол отогнали, остаток растворили в воде и экстрагировали хлороформом. После удаления хлороформа кристаллизовали из метанол.

Строение продуктов **157** доказано ИК-, ЯМР- и РСА спектроскопии.



В ИК- спектре **157** имеется полоса четвертичных азот при 3418 см⁻¹ и ⁻ BH₃ при 2307, 2267 см⁻¹. В ПМР спектре сигналы в области 3.35 м.д. (триплета, Н-1), метиленовые протон при 2.49-2.56 м.д. (дублет дублету,

CH₂). Характер сигналов при 3.87, 3.89 м.д. (каждый 3H, с, OCH₃) и ароматические колеса при 6.63 м.д. (синглет, H-8), 6.84 м.д. (синглет, H-5).

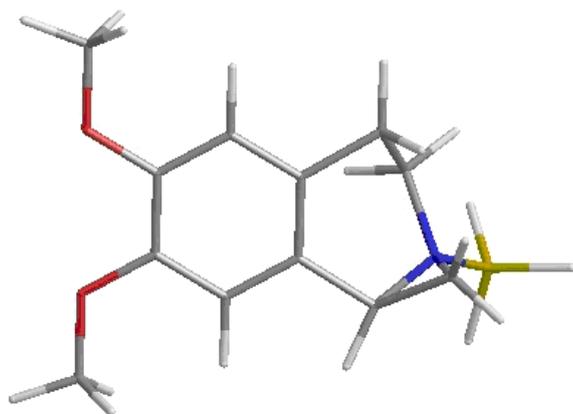
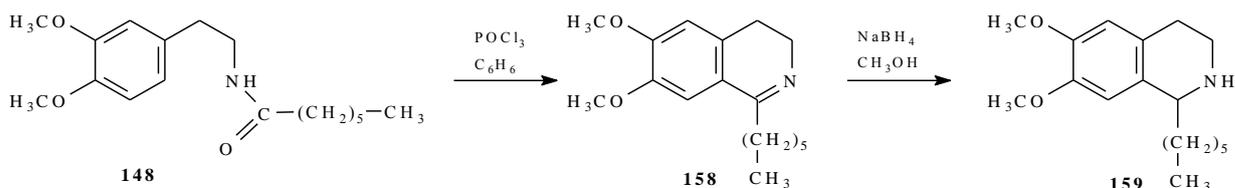


Рис.2 – Пространственная структура 6,7-Диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазирино[2,1-a]изохинолина

2.8. 1-Гексил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (159), C₁₇H₂₇NO₂.

На второй стадия получения целевого тетрагидроизохинолина состояла в циклизации полученного амида **148** по методу Бишлера-Напиральского. Циклизацию проводили в среде абсолютного бензола с водоотнимающим реагентом POCl₃. К растворенному гептанамиду **148** в бензоле добавляли мольный избыток POCl₃ и реакционную смесь кипятили. Окончание реакции контролировали ТСХ. Бензол и остаток POCl₃ отогнали, остаток растворили метанола восстановлением NaBH₄ 3,4-дигидроизохинолинов **158** получены целевые тетрагидроизохинолины **159**.

Строение продуктов **159** доказано ИК- и ЯМР- спектроскопии.



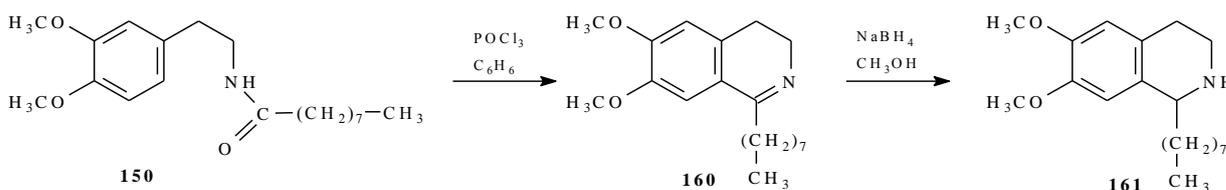
В ИК-спектрах **159** отсутствовала полоса амидного карбонила, а в ПМР пектре появился сигнал метилне группа (CH₃-) при 0.86 м.д. в виде триплета

с $J=7$ Гц. Метиленовые протоны проявляются в виде уширенный сигнал при 1.30 м.д. до 2.58 м.д., появился сигнал протона Н-1 при 4.40 м.д. в виде триплета с $J=6-7$ Гц. а сигналы Н-3 и Н-4 протонов проявляются в виде квартета и триплет при 2.96 и 3.47 м.д. Синглет метоксильных протоны OCH_3 - группы резонируют при 3.76 м.д., а также характер сигналы ароматических протонов Н-5 и Н-8 изохинолинового фрагмента резонируют в виде двух синглетов при 6.74 м.д.

2.9. 1-Октил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (161), $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_2$.

На второй стадия получения целевого тетрагидроизохинолина состояла в циклизации полученного амида **150** по методу Бишлера-Напиральского. Циклизацию проводили в среде абсолютного бензола с водоотнимающим реагентом POCl_3 . К растворенному нонанамиду **150** в бензоле добавляли мольный избыток POCl_3 и реакционную смесь кипятили. Окончание реакции контролировали ТСХ. Бензол и остаток POCl_3 отогнали, остаток растворили метанола восстановлением NaBH_4 3,4-дигидроизохинолинов **160** получены целевые тетрагидроизохинолины **161**.

Строение продуктов **161** доказано ИК- и ЯМР- спектроскопии.



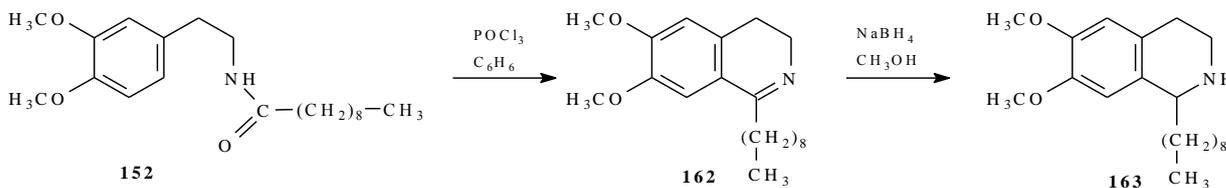
В ИК-спектрах **161** отсутствовала полоса амидного карбонила, а в ПМР пектре появился сигнал метилне группа (CH_3 -) при 0.81 м.д. в виде триплета с $J=7$ Гц. Метиленовые протоны проявляются в виде уширенный сигнал при 1.20 м.д. до 1.57 м.д., появился сигнал протона Н-1 при 4.35 м.д. в виде триплета, а сигналы Н-3 и Н-4 протонов проявляются в виде квартета и триплет при 2.98 и 3.09 м.д., 3.26 и 3.50 м.д. Синглет метоксильных протоны OCH_3 - группы резонируют при 3.78 м.д. и 3.79 м.д., а также характер сигналы

ароматических протонов Н-5 и Н-8 изохинолинового фрагмента резонируют в виде двух синглетов при 6.53 м.д. и 6.50 м.д.

2.10. 1-Нонил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (163), $C_{20}H_{33}NO_2$.

На второй стадия получения целевого тетрагидроизохинолина состояла в циклизации полученного амида **152** по методу Бишлера-Напиральского. Циклизацию проводили в среде абсолютного бензола с водоотнимающим реагентом $POCl_3$. К растворенному деканамиду **152** в бензоле добавляли мольный избыток $POCl_3$ и реакционную смесь кипятили. Окончание реакции контролировали ТСХ. Бензол и остаток $POCl_3$ отогнали, остаток растворили метаноле восстановлением $NaBH_4$ 3,4-дигидроизохинолинов **162** получены целевые тетрагидроизохинолины **163**.

Строение продуктов **163** доказано ИК- и ЯМР- спектроскопии.

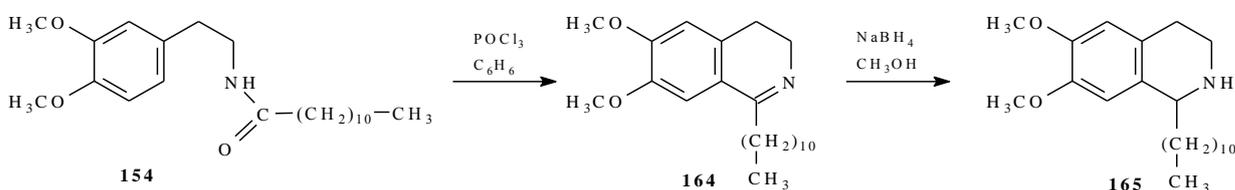


В ИК-спектрах **163** отсутствовала полоса амидного карбонила, а в ПМР спектре появился сигнал метильной группы (CH_3 -) при 0.81 м.д. в виде триплета с $J=7$ Гц. Метиленовые протоны проявляются в виде уширенный сигнал при 1.20 м.д. до 1.57 м.д., появился сигнал протона Н-1 при 4.35 м.д. в виде триплета, а сигналы Н-3 и Н-4 протонов проявляются в виде квартета и триплет при 2.99-3.10 м.д., 3.26 и 3.50 м.д. Синглет метоксильных протоны OCH_3 - группы резонируют при 3.78 м.д. и 3.79 м.д., а также характер сигналы ароматических протонов Н-5 и Н-8 изохинолинового фрагмента резонируют в виде двух синглетов при 6.53 м.д. и 6.50 м.д.

2.11. 1-Ундекил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (165), $C_{22}H_{37}NO_2$.

На второй стадия получения целевого тетрагидроизохинолина состояла в циклизации полученного амида **154** по методу Бишлера-Напиральского. Циклизацию проводили в среде абсолютного бензола с водоотнимающим реагентом POCl_3 . К растворенному дидеканамиду **154** в бензоле добавляли мольный избыток POCl_3 и реакционную смесь кипятили. Окончание реакции контролировали ТСХ. Бензол и остаток POCl_3 отогнали, остаток растворили метанола восстановлением NaBH_4 3,4-дигидроизохинолинов **164** получены целевые тетрагидроизохинолины **165**.

Строение продуктов **165** доказано ИК- и ЯМР- спектроскопии.



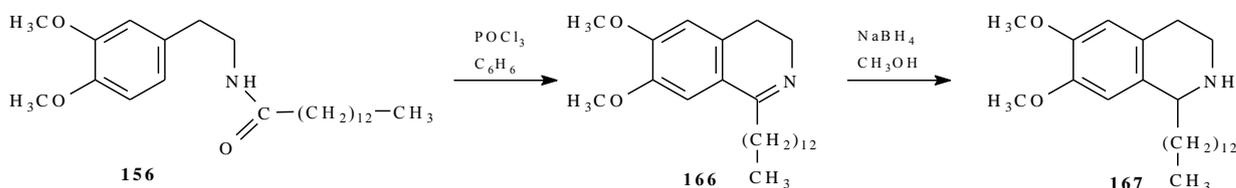
В ИК-спектрах **165** отсутствовала полоса амидного карбонила, а в ПМР спектре появился сигнал метильной группа (CH_3 -) при 0.81 м.д. в виде триплета с $J=7$ Гц. Метиленовые протоны проявляются в виде уширенный сигнал при 1.20 м.д. до 1.57 м.д., появился сигнал протона Н-1 при 4.35 м.д. в виде триплета, а сигналы Н-3 и Н-4 протонов проявляются в виде квартета и триплет при 2.98 и 3.10 м.д., 3.26 и 3.50 м.д. Синглет метоксильных протоны OCH_3 - группы резонируют при 3.78 м.д. и 3.79 м.д., а также характер сигналы ароматических протонов Н-5 и Н-8 изохинолинового фрагмента резонируют в виде двух синглетов при 6.53 м.д. и 6.50 м.д.

2.12. 1-Тридекил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**167**), $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_2$.

На второй стадия получения целевого тетрагидроизохинолина состояла в циклизации полученного амида **156** по методу Бишлера-Напиральского. Циклизацию проводили в среде абсолютного бензола с водоотнимающим реагентом POCl_3 . К растворенному тетрадеканамиду **156** в бензоле добавляли мольный избыток POCl_3 и реакционную смесь кипятили. Окончание реакции контролировали ТСХ.

Бензол и остаток POCl_3 отогнали, остаток растворили метанола восстановлением NaBH_4 3,4-дигидроизохинолинов **166** получены целевые тетрагидроизохинолины **167**.

Строение продуктов **167** доказано ИК- и ЯМР- спектроскопии.



В ИК-спектрах **167** отсутствовала полоса амидного карбонила, а в ПМР спектре появился сигнал метилне группа (CH_3 -) при 0.81 м.д. в виде триплета с $J=7$ Гц. Метиленовые протоны проявляются в виде уширенный сигнал при 1.19 м.д. до 1.57 м.д., появился сигнал протона Н-1 при 4.35 м.д. в виде триплета, а сигналы Н-3 и Н-4 протонов проявляются в виде квартета и триплет при 3.26, 3.50 м.д и 2.98, 3.09 м.д.. Синглет метоксильных протоны OCH_3 - группы резонируют при 3.78 м.д. и 3.79 м.д., а также характер сигналы ароматических протонов Н-5 и Н-8 изохинолинового фрагмента резонируют в виде двух синглетов при 6.53 м.д. и 6.50 м.д.

Таблица 2.2.

Физико-химические параметры производных

Соединение	Брутто формула	Rf	Выход	Tс
158	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BNO}_2$	0.85	30	149-151 ⁰
159	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2$	0,6	74	188-191
161	$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_2$	0,6	71	177-180
163	$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2$	0,55	80	173-176
165	$\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_2$	0,62	77	165-168
167	$\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_2$	0,44	71	155-158

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записывали на приборе «FTIR system 2000» (фирмы Perkin-Elmer) в таблетках с KBr; ЯМР ^1H -спектры регистрировали на UNITY-400+Varian (400 МГц) (растворитель CDCl_3 , CD_3OD , внутренний стандарт-ГМДС). Значение R_f определены на пластинках силикагеля LS 5/40 (Чехословакия), используя систему растворителей хлороформ:метанол-система 1 (8:1), 2 (6:1), 3 (4:1).

Температура плавления всех синтезированных веществ определены на микростолике «ВОЕТИУС».

3.1. N -(3,4- Диметокси- β -фенилэтил)-гликоламид (145), $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Смесь 1.23 г (0.0068 моль) гомовератриламина и 0.56 г (0.007 моль) гликолевой кислоты растворяли в 5 мл метаноле, происходило самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревали на масляной бане, в течение 3 часа при температуре 178°C . В реакционную смесь добавили 100 мл хлороформ и промыли 3%-ным раствором соляной кислоты, 2%-ным раствором NaOH, водой до нейтральной среды. Хлороформ отогнали. Остаток кристаллизовали из ацетона или гексана. Полученные два продукта **145** выход 80% и **146** выход 10%. Выход 80% (1.3 г), т.пл. $75-77^\circ\text{C}$ (бензол), R_f 0.46 (система 1).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3366 (OH), 3224 (NH), 2939 (Ar-CH), 1631 (N-C=O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.70 (2H, т, J=7.2, H- α); 3.35 (1H, OH); 3.45 (2H, кв, J=7, H- β); 3.77 (3H, с, OCH_3); 3.78 (3H, с, OCH_3); 3.95 (2H, д, J=5.3, CH_2); 6.60 (1H, уш.с, NH); 6.64 (1H, д, J=2, H-2); 6.66 (1H, дд, J=2, 8, H-6); 6.73 (1H, д, J=8, H-5).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3307 (NH), 2936 (Ar-CH), 1650 (N-C=O), 1516. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.73 (4H, т, J=7.2, H- α); 3.48 (4H, кв, J=7, H- β); 3.79 (6H, с, OCH_3); 3.80 (6H, с, OCH_3); 6.65 (2H, д, J=1.8, H-2); 6.66 (2H, дд, J=1.8, 8, H-6); 6.7 (2H, д, J=8, H-5); 7.41 (2H, уш.с, NH).

3.2. N-(3,4- Диметокси-β-фенилэтил)-гептанами́д (148), C₁₇H₂₇NO₃.

Смесь 1.84 г (0.0102 моль) гомовератриламина и 1.32 г (0.0101 моль) гептановой кислоты растворяли в 5 мл метаноле, происходило самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревали на масляной бане, в течение 2 часа при температуре 178° С. В реакционную смесь добавили 100 мл хлороформ и промыли 3%-ным раствором соляной кислоты, 2%-ным раствором NaOH, водой до нейтральной среды. Хлороформ отогнали. Остаток кристаллизовали из гексана. Полученные кристаллы отфильтровали. Выход 84% (2.47 г), т.пл. 55-57° С (гексан), R_f 0.54 (система 1).

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3310 (NH), 2933 (Ar-CH), 1645 (N-C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, т, J=7.3, CH₃); 1.21 (6H, уш.с, 3CH₂); 1.52 (2H, м, H-2'); 2.05 (2H, т, J=7.3, H-1'); 2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 3.795 (3H, с, OCH₃); 3.801 (3H, с, OCH₃); 5.45 (1H, м, NH); 6.65 (1H, H-2); 6.67 (1H, H-6); 6.74 (1H, H-5).

3.3. N-(3,4- Диметокси-β-фенилэтил)-нонанами́д (150), C₁₉H₃₁NO₃.

Смесь 2 г (0.011 моль) гомовератриламина и 1.32 г (0.008 моль) нонановой кислоты растворяли в 5 мл метаноле, происходило самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревали на масляной бане, в течение 2 часа при температуре 178° С. В реакционную смесь добавили 100 мл хлороформ и промыли 3%-ным раствором соляной кислоты, 2%-ным раствором NaOH, водой до нейтральной среды. Хлороформ отогнали. Остаток кристаллизовали из гексана. Полученные кристаллы отфильтровали. Выход 92% (2.47 г), т.пл. 69-71° С (гексан), R_f 0.6 (система 1).

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3310 (NH), 2925 (Ar-CH), 1639 (N-C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, т, J=7.5, CH₃); 1.20 (10H, уш.с, 5CH₂); 1.52 (2H, м, H-2'); 2.05 (2H, т, J=7.5, H-1'); 2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 3.799 (3H, с, OCH₃); 3.805 (3H, с, OCH₃); 5.37 (1H, м, NH); 6.68 (1H, H-2); 6.70 (1H, H-6); 6.76 (1H, H-5).

3.4. N-(3,4-Диметокси-β-фенилэтил)-деканами́д (152), C₂₀H₃₃NO₃.

Смесь 0.28 г (1.5 ммоль) гомовератриламина и 0.27 г (1.5 ммоль) декановой кислоты растворяли в 5 мл метаноле, происходило самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревали на масляной бане, в течение 2 часа при температуре 178° С. В реакционную смесь добавили 100 мл хлороформ и промыли 3%-ным раствором соляной кислоты, 2%-ным раствором NaOH, водой до нейтральной среды. Хлороформ отогнали. Остаток кристаллизовали из ацетон. Полученные кристаллы отфильтровали. Выход 83% (0.44 г), т.пл. 81-82° С (ацетон), R_f 0.8 (система 1).

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3318 (NH), 2923 (Ar-CH), 1638 (N-C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, т, J=7.7, CH₃); 1.19 (12H, уш.с, 6CH₂); 1.53 (2H, м, H-2'); 2.05 (2H, т, J=7.7, H-1'); 2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 3.80 (3H, с, OCH₃); 3.81 (3H, с, OCH₃); 5.36 (1H, м, NH); 6.65 (1H, H-2); 6.70 (1H, H-6); 6.76 (1H, H-5).

3.5. N-(3,4-Диметокси-β-фенилэтил)-дидеканами́д (154), C₂₂H₃₇NO₃.

Смесь 0.2 г (1.1 ммоль) гомовератриламина и 0.18 г (0.9 ммоль) дидекановой кислоты растворяли в 5 мл метаноле происходило самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревали на масляной бане, в течение 2 часа при температуре 178° С. В реакционную смесь добавили 100 мл хлороформ и промыли 3%-ным раствором соляной кислоты, 2%-ным раствором NaOH, водой до нейтральной среды. Хлороформ отогнали. Остаток кристаллизовали из ацетон. Полученные кристаллы отфильтровали. Выход 88% (0.29 г), т.пл. 88-90° С (ацетон), R_f 0.88 (система 1).

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3318 (NH), 2917 (Ar-CH), 1638 (N-C=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, т, J=7.7, CH₃); 1.18 (16H, уш.с, 8CH₂); 1.51 (2H, м, H-2'); 2.05 (2H, т, J=7.7, H-1'); 2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 3.80 (3H, с, OCH₃); 3.81 (3H, с, OCH₃); 5.33 (1H, м, NH); 6.65 (1H, H-2); 6.70 (1H, H-6); 6.76 (1H, H-5).

3.6. N-(3,4-Диметокси-β-фенилэтил)-тетрадеканамид (156),
 $C_{24}H_{41}NO_3$.

Смесь 0.16 г (0.9 ммоль) гомовератриламина и 0.14 г (0.6 ммоль) тетрадекановой кислоты растворяли в 5 мл метаноле, происходило самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревали на масляной бане, в течение 2 часа при температуре 178° С. В реакционную смесь добавили 100 мл хлороформ и промыли 3%-ным раствором соляной кислоты, 2%-ным раствором NaOH, водой до нейтральной среды. Хлороформ отогнали. Остаток кристаллизовали из ацетона. Полученные кристаллы отфильтровали. Выход 71% (0.17 г), т.пл. 94-95° С (ацетон), R_f 0.9 (система 1).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3318 (NH), 2917 (Ar-CH), 1638 (N-C=O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, т, J=7.5, CH_3); 1.18 (20H, уш.с, $10CH_2$); 1.5 (2H, м, H-2'); 2.05 (2H, т, J=7.5, H-1'); 2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.44 (2H, к, J=7, H β); 3.80 (3H, с, OCH_3); 3.81 (3H, с, OCH_3); 5.32 (1H, м, NH); 6.65 (1H, H-2); 6.70 (1H, H-6); 6.76 (1H, H-5).

3.7. 6,7-Диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазирино[2,1-a]изохинолина (158) $C_{12}H_{18}BNO_2$.

Смесь 6 ммоль гликолевой амида, 30 мл абсолютного бензола и 12 ммоль $POCl_3$ кипятили в течение 1 часа с обратным холодильником. Ход реакции контролировали ТСХ. Бензол и $POCl_3$ отогнали, остаток растворили в 30 мл метаноле. К полученному раствору при температуре 0 - 5° С прибавили порциями 0.0 моль $NaBH_4$. Метанол отогнали, остаток растворили в воде и экстрагировали хлороформом. После удаления хлороформа кристаллизовали из метанола. Выход 30 % (0.11 г), R_f 0.85 (система 8:1), т.пл. 149-151° С (метанол).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3418 (N^+), 2965, 2916, 2839 (Ar-CH), 2306, 2267 (BH_3), 1727, 1614, 1519. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 2.49-2.56 (2H, дд, J=4, 8, H-1'); 2.68 (2H, кв, J=4, 8, H-4); 3.11 (1H, дт, J=4, 8, H-3^a);

3.35 (1H, т, J=8, H-1); 3.50 (1H, ддд, J=2, 4, 8, H-3^е); 3.87 (3H, с, OCH₃); 3.89 (3H, с, OCH₃); 6.63 (1H, с, H-8); 6.84 (1H, с, H-5).

3.8. 1-Гексил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (159),
C₁₇H₂₇NO₂.

Смесь 1 г (3.4 ммоль) амида гептановой кислоты, 30 мл абсолютного бензола и 0.7 мл POCl₃ кипятили в течение 1 часа с обратным холодильником. Ход реакции контролировали ТСХ. Бензол и POCl₃ отогнали, остаток растворили в 30 мл метаноле. К полученному раствору при температуре 0 - 5° С прибавили порциями 0.02 моль NaBH₄. Метанол отогнали, остаток растворили в воде и экстрагировали хлороформом. После удаления хлороформа изохинолин **159** кристаллизовали из ацетона. Выход 74% (0.7 г), т.пл. хлоргидрата 188-191° С (ацетон), R_f 0.6 (система 4).

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3450, 2930, 1611, 1519, 1450, 1264. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD, δ , м.д., J/Гц): 0.86 (3H, т, J=6, CH₃); 1.30 (6H, д, J=6, 3CH₂); 1.38 и 1.44 (каждый 1H, м, CH₂) 1.84 и 2.05 (каждый 1H, м, H-1'); 2.96 (2H, м, H-4); 3.47 (2H, кв, J=6, H-3); 3.76 (6H, с, 2CH₃); 4,40 (1H, м, H-1); 6.74 (2H, с, H-5, 8).

3.9. 1-Октил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (161),
C₁₉H₃₁NO₂.

Смесь 1.3 г (4 ммоль) амида нонановой кислоты, 30 мл абсолютного бензола и 0.8 мл POCl₃ кипятили в течение 1 часа с обратным холодильником. Ход реакции контролировали ТСХ. Бензол и POCl₃ отогнали, остаток растворили в 30 мл метаноле. К полученному раствору при температуре 0 - 5° С прибавили порциями 0.02 моль NaBH₄. Метанол отогнали, остаток растворили в воде и экстрагировали хлороформом. После удаления хлороформа изохинолины **161** кристаллизовали из ацетона. Выход 71% (0.87 г), т.пл. хлоргидрата 177-180° С (ацетон), R_f 0.6 (система 4).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3611, 2928, 1611, 1519, 1460, 1264. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, т, J=7.0, CH_3); 1.20 (10H, уш.с, 5CH_2); 1.57 (2H, кв, J=7.4, H-1', 2'); 2.98 и 3.09 (каждый 1H, т, J=6, H-4); 3.26 и 3.50 (каждый 1H, кв, J=6.4, H-3); 3.78 (3H, с, OCH_3); 3.79 (3H, с, OCH_3); 4,35 (1H, т, J=6.6, H-1); 6.50 (1H, с, H-8); 6.53 (1H, с, H-5).

3.10. 1-Нонил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (163),
 $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2$.

Смесь 0.26 г (0.8 ммоль) амида декановой кислоты, 30 мл абсолютного бензола и 0.25 мл POCl_3 кипятили в течение 1 часа с обратным холодильником. Ход реакции контролировали ТСХ. Бензол и POCl_3 отогнали, остаток растворили в 30 мл метаноле. К полученному раствору при температуре 0 - 5° С прибавили порциями 0.02 моль NaBH_4 . Метанол отогнали, остаток растворили в воде и экстрагировали хлороформом. После удаления хлороформа изохинолины **163** кристаллизовали из ацетона. Выход 80% (0.2 г), т.пл. хлоргидрата 173-176° С (ацетон), R_f 0.55 (система 3).

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3749, 2926, 1611, 1519, 1449, 1265. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, т, J=7.0, CH_3); 1.20 (12H, уш.с, 6CH_2); 1.57 (4H, кв, J=8, H-1', 2'); 2.99-3.10 (каждый 1H, т, J=6, H-4); 3.26 (1H, кв, J=6, H-3a); 3.50 (1H, кв, J=6, H-3b); 3.78 (3H, с, OCH_3); 3.79 (3H, с, OCH_3); 4,35 (1H, т, J=6, H-1); 6.50 (1H, с, H-8); 6.53 (1H, с, H-5).

3.11. 1-Ундекил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (165),
 $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_2$.

Смесь 0.14г (0.4 ммоль) амида дидекановой кислоты, 30 мл абсолютного бензола и 0.1 мл POCl_3 кипятили в течение 1 часа с обратным холодильником. Ход реакции контролировали ТСХ. Бензол и POCl_3 отогнали, остаток растворили в 30 мл метаноле. К полученному раствору при температуре 0 - 5° С прибавили порциями 0.02 моль NaBH_4 . Метанол отогнали, остаток растворили в воде и экстрагировали хлороформом. После

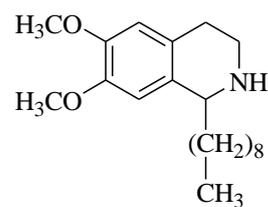
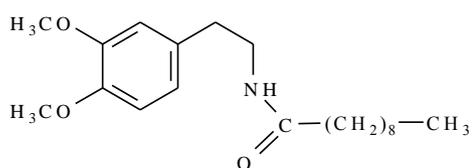
удаления хлороформа изохинолины **165** кристаллизовали из ацетона. Выход 77% (0.1 г), т.пл. хлоргидрата 165-168° С (ацетон), R_f 0.62 (система 3).

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3450, 2925, 1612, 1519, 1460, 1263. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, т, J=7, CH₃); 1.19 (16H, уш.с, 8CH₂); 1.56 (4H, кв, J=7.4, H-1', 2'); 2.98 и 3.10 (каждый 1H, т, J=6, H-4); 3.26 (1H, кв, J=6, H-3а); 3.50 (1H, кв, J=6, H-3в); 3.78 (3H, с, OCH₃); 3.79 (3H, с, OCH₃); 4,35 (1H, т, J=6, H-1); 6.50 (1H, с, H-85); 6.53 (1H, с, H-5).

3.12. 1-Тридекил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**167**), C₂₄H₄₁NO₂.

Смесь 0.15г (0.4 ммоль) амида гептановой кислоты, 30 мл абсолютного бензола и 0.1 мл POCl₃ кипятили в течение 1 часа с обратным холодильником. Ход реакции контролировали ТСХ. Бензол и POCl₃ отогнали, остаток растворили в 30 мл метаноле. К полученному раствору при температуре 0 - 5° С прибавили порциями 0.02 моль NaBH₄. Метанол отогнали, остаток растворили в воде и экстрагировали хлороформом. После удаления хлороформа изохинолины **167** кристаллизовали из ацетона. Выход 71% (0.1 г), т.пл. хлоргидрата 155-158° С (ацетон), R_f 0.44 (система 3).

ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3608, 2923, 1612, 1519, 1460, 1264. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, т, J=7, CH₃); 1.19 (20H, уш.с, 10CH₂); 1.57 (4H, кв, J=7.4, H-1', 2'); 2.98 и 3.09 (каждый 1H, т, J=6.4, H-4); 3.26 (1H, кв, J=6.6, H-3а); 3.50 (1H, кв, J=6.6, H-3в); 3.78 (3H, с, OCH₃); 3.79 (3H, с, OCH₃); 4,35 (1H, т, J=6, H-1); 6.50 (1H, с, H-8); 6.53 (1H, с, H-5).



All
 Pa>Pi
 Pa>30%
 Pa>70%

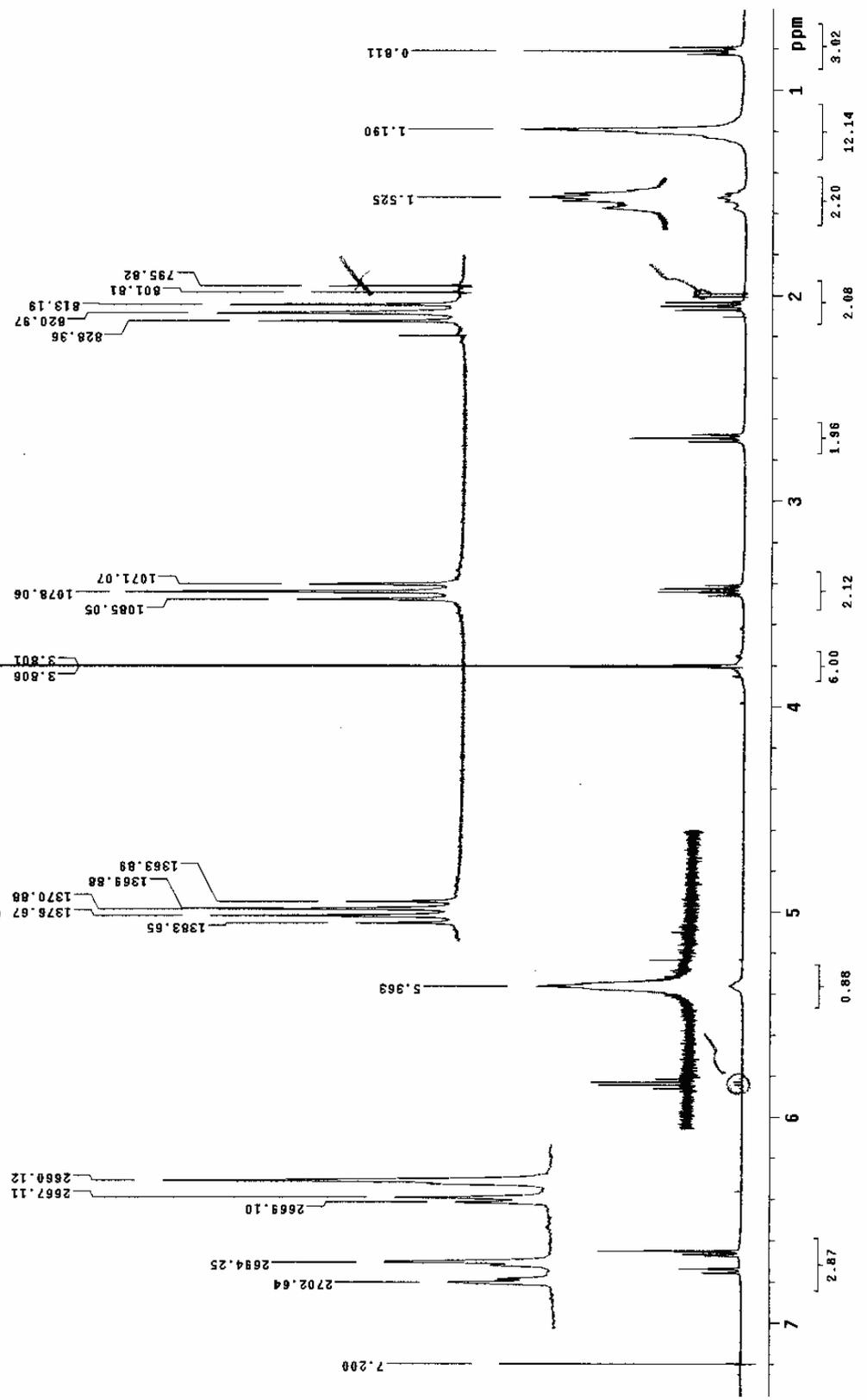
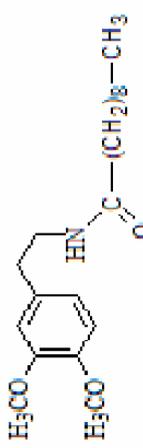
All
 Pa>Pi
 Pa>30%
 Pa>70%

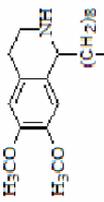
0,935	0,003	Fibrinolytic
0,935	0,004	5 Hydroxytryptamine release stimulant
0,875	0,002	Histamine release stimulant
0,846	0,020	Shivering
0,819	0,004	Antidyskinetic
0,775	0,014	Hypotonia
0,747	0,021	Hypotension

0,778	0,003	Histamine release stimulant
0,770	0,015	Hypotonia
0,748	0,009	Fibrinolytic
0,760	0,054	Shivering
0,720	0,088	Twitching

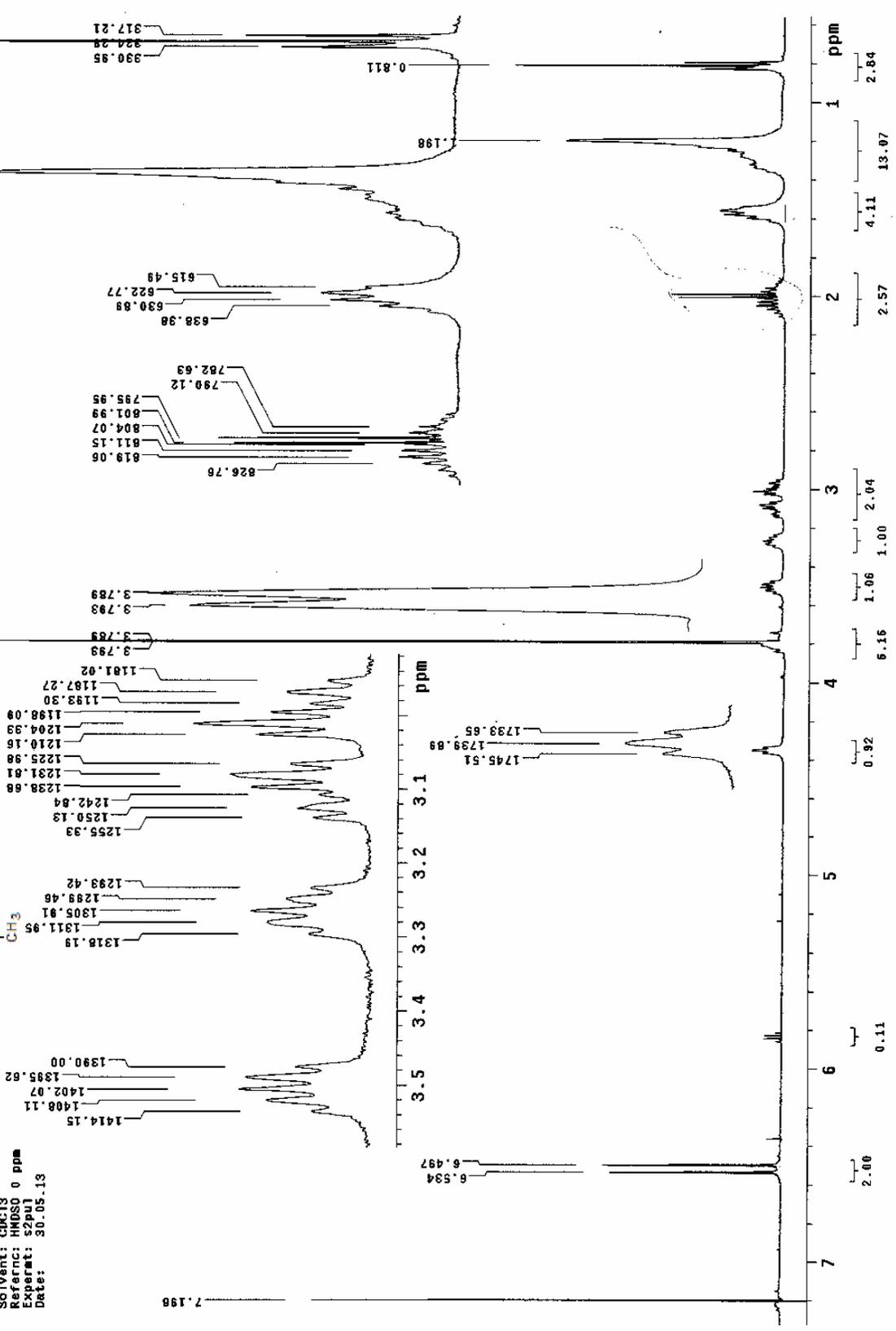
NH
 $\text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} (\text{CH}_2)_6$

NMR UNITY 400plus (Varian)
 ICPS AS RUZ
 Sample : Vinogradova V.I.
 F-7
 Solvent: CDCl3
 Referenc: HMDS 0 ppm
 Experiment: Szpui
 Date: 21.05.13

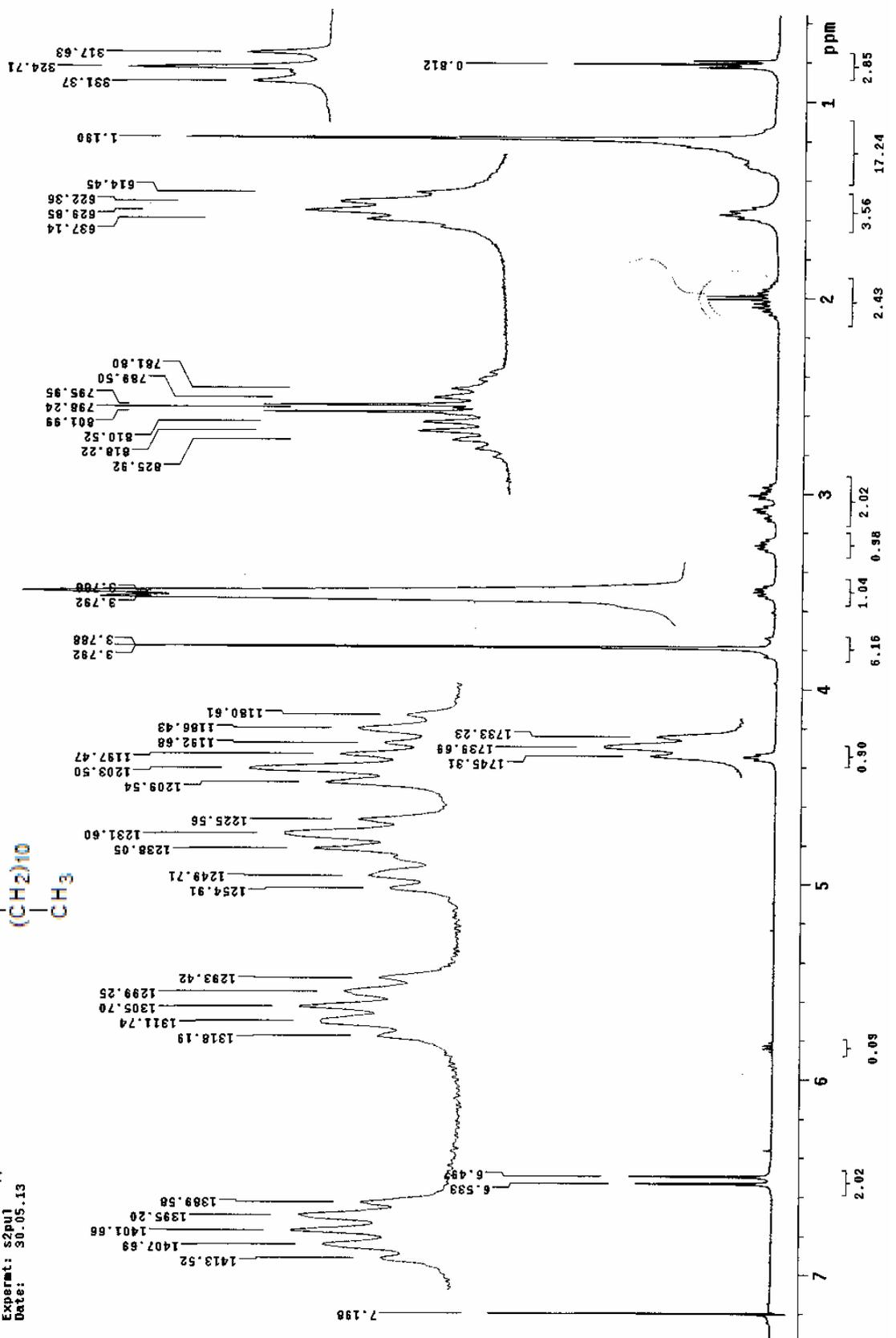
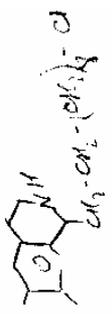
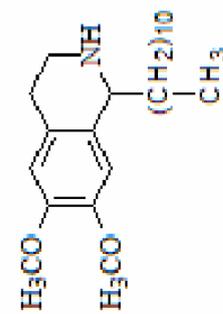




MNR UNITY 400plus (Varian)
 ICPS AS RUZ
 Sample : Vinogradova V.I.
 F-27
 Solvent: CDCl3
 Referenc: HMDSO 0 ppm
 Experant: szpui
 Date: 30.05.13



NMR UNITY 400plus (Varian)
 ICPS AS RUZ
 Sample : Vinogradova V.I.
 F-28
 Solvent: CDCl3
 Refernc: HMDSO 0 ppm
 Experm: s2pu1
 Date: 30.05.13



ВЫВОДЫ

1. Впервые проведена и изучена реакции конденсации и циклизации гомовератриламина с одноосновными кислотами, а также с окси кислотами. Структура 13 соединений из них 6 новых доказано данными ИК и ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

2. Разработана методика синтеза новых 6,7-диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазирино[2,1-a] изохинолина с использованием N-(3,4-диметокси-β-фенилэтил) – гликоламида.

3. Осуществлен синтез и разработана методика получения амидов одноосновных кислот с различными числом атомов углерода (C₇, C₉, C₁₀, C₁₂, C₁₄).

4. Разработана методика синтеза новых:

а) 1-гексил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

б) 1-октил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

с) 1-нонил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

д) 1-ундекил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

г) 1-тридекил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

производных изохинолина;

5. Установлено, что взаимодействие гомовератриламина с одноосновными кислотами по реакции Бишлера-Напиральского зависит и от характера атомов в цепочке и от применяемых растворителей и реагентов;

6. Предложен метод получения N-(3,4-диметокси-β-фенилэтил)–гликоламид и 6,7-диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазирино[2,1-a] изохинолина.

7. Используя возможности компьютерного прогнозирования биологической активности, определены PASS для синтезированных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алкалоиды: растения, структура, свойства (Справочник). – *Ташкент: Фан, 1996. – 1036 с.*
2. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. – *Ташкент: Фан, 1981. – 417 с.*
3. Википедия Свободная энциклопедия 2008 (<http://ru.wikipedia.org/wiki/>)
4. Bazureau J.P., Mongin F., Hamelin J. Chemistry of isoquinoline, dihydroisoquinoline, and tetrahydroisoquinoline // Selected methods for the synthesis and modification gaterotsiklov. – 2008. – V. 7 - P. 105.
5. Соколов С. Я., Замотаев И. П. Справочник по лекарственным растениям (Фитотерапия). — Москва: Медицина, 1988. - 458 с.
6. Беликов В.Г. Синтетические и природные лекарственные средства. - М.: Высшая школа, 2001. - С.550-556.
7. Manfred Hesse. Alkaloids. Nature's Curse or Blessing. *Wiley-VCH.*- 2002. - P. 11,37,38,41,46,50,51,52,53,54,56.
8. Kenneth W. Bentley. β -Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* - 1997. - № 14. - С. 387-411.
9. Saxton J. E.. The Alkaloids. A Specialist Periodical Report. *The Chemical Society, 1973. – V. 3. - P. 163,164,168.*
10. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. — *Казань, 2001. - 236 с.*
11. Алимова М., Исраилов И.А. Алкалоиды *Fumaria vaillantii*. *Химия природ.соедин.*- 1981- №5. - С. 602-604.
12. Алимова М., Исраилов И.А., Юнусов М. С., Юнусов С.Ю., Алкалоиды *Fumaria parviflora*. *Химия природ.соедин.* - 1982. - № 5. - С. 642-644.
13. Исраилов И.А., Юнусов М. С., Юнусов С.Ю. Строение фумаридина и фумарамина. *Химия природ.соедин.*- 1970.- №5.- С. 588-591
14. Hussain S.F., Shamma M. The catabolism of phthalideisoquinoline alkaloids. *Tetrahedron Lettera.*- 1980.- V 21. - №18. - P. 1693-1696.

15. Hussain S.F., Minard R.D., Freyer A.J., Shamma M. New alkaloids from *Fumaria parviflora* . *J. Natural Products*.- 1981.- V.44. - № 2. - P. 169-178.
16. Поссет Б.В., Антипов М.А. Практикум по техническому анализу и контролю производства химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков.-. 1990. – С. 56.
17. Сердюк А. А., Касянчук М.Г., Богза С. Л., Опейда И. А. Влияние химического окружения азометиновой связи на реакционную способность субстратов Пикте-Шпенглера // Научные труды Донецкого национального технического университета. Серия: *Химия и химическая технология*. - 2009. - № 13 (152). - С. 24-29.
18. Юнусов.М.С., Акрамов С.Т., Юнусов С.Ю. *ДАН, УзССР, 1966., №5. с 38.*
19. Каримов А., Тележенецкая М.В., Лутфулин К.М., Юнусов С.Ю. ХПС. 1975. С.530; 1977. С.80.
20. Юнусов С.Ю. “Алкалоиды”. Ташкент. “Фан”. 1981. С.207.
21. Иргашев Т., Исраилов И.А., Батсурэн Д., Юнусов С.Ю. ХПС. 1983. С.490.
22. Каримов А., Исраилов И.А., Шакиров Р. Деп. ВИНТИ. № 1640. В-92. 19.05.92.
23. Маркосян С.С., Цуликян Т.А., Мнацаканян В.А. Алкалоиды *Fumaria schleicheri* soy-will.- Арм. Хим. Ж. 1976. Т.29. С.1053-1057.
24. Abdijabbarova S. et al. Alkaloids of *thalictrum isopyroides* // *Khimiya prirodnikh soedinenii*. – 1978. – №. 4. – с. 472-474.
25. Иргашев Т. Исраилов, И. А., Абдуллаев, Н. Д., Юнусов, М. С., & Юнусов, С. Ю. Горчакоин-новый алкалоид из *corydalis gortschakovii* // *khimiia prirodnikh soedinenii*. – 1984. С. 127.

26. А.Ш.Саидов, М.Г Левкович, В.И Виноградова. Синтез 1-алкилтетрагидроизохинолинов // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2013.- № 5.- С. 771-774.
27. Menachery M.D., Lavamer G.L., Wetherly M.L., Guinaudeau H., Shamma M., J. Natur. Prod. 1986. V.49. P.745.
28. Amman H.L., Prasad S.M., Barnhart D.M., Syal V.K., El-Sayed K., Wassel G.M. Acta Cryst. Sect. C. Cryst. Commun. 1987. V.43. P.567; C.A. 1988. V.108. 94819.
29. Patel A.V., Blunden G., Grabb T.A. NMR spectra and stereochemistry of N-acetyl and N-benzoyl derivatives of solasodine // Mag.Res. in Chem. John Wiley & Sons, New York, 1991.-Vol.29.-P. 794-800.
30. Юнусов М. С., Юнусов С. Ю. Алкалоиды *Gorydalis gortschakovii* и *Corydalis pseudoadunke*. Строение корамины, адукаина и ремрефина.: Автореф. дис. канд. хим. наук.-Ташкент, 1966.
31. Ибрагимова М.У., Юнусов М.С., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Fumaria vaillanti*. Строение вайлантина.-ХПС. 1974. №4. С.476-478.
31. Watson T. J. N. Alternative synthesis of septic shock candidate 3, 4-dihydro-3, 3-dimethylisoquinoline N-oxide (MDL 101002) utilizing an improved Pictet-Spengler reaction //The Journal of Organic Chemistry. – 1998. – Т. 63. – №. 2. – С. 406-407.
32. Александров Б. Б., Шкляев В., Шкляев Ю. В. 1-МЕТИЛТИО-3, 3-ДИМЕТИЛ-3, 4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА С РЕАКТИВОМ ГРИНЬЯРА //Металлоорганическая химия. – 1991. – Т. 4. – С. 193.
33. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И., ХГС 1989. 9. 1239.
34. Сокол В.И., Рябов М.А., Меркурьева Н.Ю., Сергиенко В.С., Давыдов В.В., Шкляев Ю.В. Синтез и строение комплекса 1-морфолино-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина с хлоридом железа (III). ЖНХ. 2001. т.46. №8. с.1199-1203.

35. Шкляев Ю.В., Нифонтов Ю.В. Трехкомпонентный синтез производных 3,4-дигидроизохинолина Изв. РАН. Сер.хим. 2002. №5. с.689.
36. Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Нифонтов Ю.В., Аушева О.Г. В кн.: Азотистые гетероциклы и алкалоиды. –М. –Иридиум-Пресс. 2001. т.1. С. 593.
37. Дормидонтов М.Ю, Закс А.С., Будри Н.З. и др., *Хим.-фарм.журн.* 1989. 8. 929.
38. Дормидонтов М.Ю, Сыропятов Б.Я., Даутова Р.З. и др., *Хим.-фарм.журн.* 1990. 1. 22.
39. Михайловский А.Г., Александров Б.Б., Вахрин М.И., *ХГС* 1992. 9. 1144.
40. Глушков В.А., Шуров С.Н., Майорова О.А., Постановова Г.А., Фешина Е.В., Шкляев Е.В., Синтез 6,7-5,8-диметокси-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов тандемной реакцией алкилирования-циклизации. *ХГС.* 2001. №4. С.492-500.
41. Михайловский А. Г. синтез 1-ароил-3,4-дигидроизохинолинов // *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii.* – 2012. – №. 2. – С. 264-265.
42. Глушков В.А., Карманов В.И., Фешина Е.В. Постановова Г.А., Шкляев Ю.В. Синтез монооксимов (3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолил-1)арилкетонов и –дикетонов. *ХГС* 2001. №1. 108-113.
43. Фешин В.П., Шкляев В.С., Мисюра И.Л. и др., *ЖОХ* 1996. 10. 1368.
44. Glushkov V. A. et al. Synthesis of 2, 5-cyclohexadien-4-one-spiro-3'-(2'-R-5',5'-dimethyl-1'-pyrrolines) by the Ritter reaction // *Mendeleev communications.* – 1998. – Т. 8. – №. 6. – С. 227-228.
45. Шкляев Ю. В. и др. В кн.: Енамины в органическом синтезе // Сб. научн. тр. Изд-во УрО РАН. Екатеринбург. – 2001. – С. 120.
46. Фешина Е.В., Шкляев В.С., и др., *ЖОХ* 1996. 8. 66.

47. Kammermeier B. O. T., Lerch U., Sommer C. Efficient synthesis of racemic and enantiomerically pure 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid and esters //Synthesis. – 1992. – T. 1992. – №. 11. – C. 1157-1160.
48. Locher C., Baldey S., Peerzada N. N-Benzotriazol-1-yl-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline //Molecules. – 1999. – T. 4. – №. 1..
49. Davis F. A., Andemichael Y. W. Sulfinimine mediated asymmetric synthesis of 3-substituted-1(2H)-isoquinolones: (3R,4S)-(-)-4-hydroxy-3-phenyltetrahydroisoquinoline //Tetrahedron letters. – 1998. – T. 39. – №. 20. – C. 3099-3102.
50. Głuszyńska A., Rozwadowska M. D. Enantioselective modification of the Pomeranz–Fritsch–Bobbitt synthesis of tetrahydroisoquinoline alkaloids synthesis of (-)-salsolidine and (-)-carnegine //Tetrahedron: Asymmetry. – 2000. – T. 11. – №. 11. – C. 2359-2366.
51. L. Carrillo, D. Baida, E. Dominguez, F. Ortega, I. Tellitu. *Tetrahedron Asymmetry*. 1998. 9. 151.
52. Coote, S. J., Davies, S. G., Middlemiss, D., & Naylor, A. (1989). Enantiospecific synthesis of (+)-(R)-6, 7-dimethoxy-2-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline from (+)-(S)-2-methylamino-1-phenylethanol (halostachine). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (12), 2223-2228.
53. Z. Czarnocki, J.B.Mieczkowski, M.Ziolkowski. *Tetrahedron: Enantioselective synthesis of (R)-(-)-laudanidine and (R)-(-)-glaucine from L-ascorbic acid*.1996. 9. 2711.
54. M. Kawai, Y. Deng, I. Kimura, H. Yamamura, Sh. Araki, M. Naoi. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1997. 9. 1487.
55. Munchhof M. J., Meyers A. I. A Novel Route to Chiral, Nonracemic 1-Alkyl-and 1-Aryl-Substituted Tetrahydroisoquinolines. Synthesis of (-)-Salsolidine and (+)-Cryptostyline II //The Journal of Organic Chemistry. – 1995. – T. 60. – №. 22. – C. 7086-7087.

56. Ш.Б.Рахимов., Виноградова В.И., Бобобекова Д., Журакулов Ш.Н., Алимова М.Ж., Синтез производных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинового ряда. Азотсодержащие гетероциклы. Новосибирск. 2005. Т 2.
57. А.Ш.Саидов, М.Г.Левкович, М.Алимова, В.И.Виноградова. Синтез бис-тетрагидроизохинолинов на основе гомовератриламина и ряда двухосновных кислот сообщение 1 // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2013.- № 2.- С. 257-258.
58. Виноградова В.И., Голоднюк Т.И., Туляганов Н., Юнусов М.С., Баратов Н.У. Синтез на основе β -фенилэтиламинов. IV. Синтез и антиаритмическая активность замещенных фенилэтиламинов и N-бензилтетрагидроизохинолинов // Химия природ. соедин.- Ташкент, 1993.- № 3.- С. 404-409.
59. Vinogradova V.I., Rakhimov Sh.B., Sultankhodzhaev M.N., Choudhary Iqbal M., Mahmud Tareq Hassan Khan, Atta-ur-Rahman. Search for tyrosinase inhibitors among derivatives of N-benzyl-sytisine and 1-phenyltetrahydroisoquinoline // 4th Eurasian meeting on heterocyclic chemistry.- Abstr.- Thessaloniki, Greece.- 2-PO89 (2006).
60. Sh.B. Rakhimov, V.I. Vinogradova. Synthesis of N-(12''-Cytisinylethyl)-1-(4'-methoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and Computer Prediction of Its Biological Activity (PASS) // 2nd Annual Russian-Korean Conference "Current issue of natural products chemistry and biotechnology".- Russian, Novosibirsk, March 15-18, 2010.- P. 118.
61. Rakhimov Sh.B., Vinogradova V.I., Alimova M. Synthesis of 4'-methoxyphenyl-6,7-dimethoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline // 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds.- Tashkent, Uzbekistan.- October 16-18, 2007.- Conference Proceedings, P. 191.
62. Vinogradova V.I., Rakhimov Sh.B. and Shashkov A.S. Reaction of cytosine with formaline // 6th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds.- Ankara, Turkey, 28-29 June, 2005.- P. 86.

63. Рахимов Ш.Б., Шашков А.С., Виноградова В.И. Исследование реакции цитизина с формалином // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2006.- № 6.- С. 579-580.
64. А.Ш.Саидов, М.Г.Левкович, М.Алимова, В.И.Виноградова. Синтез бис-тетрагидроизохинолинов на основе гомовератрилами́на и ряда двухосновных кислот сообщение 2 // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2013.- № 6.- С. 945-949.
65. Рахимов Ш.Б., Виноградова В.И. Синтез замещенных 1-фенил-2β-хлорэтилтетрагидроизохинолиновых производных // Тезисы докладов VII всероссийской конференции с молодежной научной школой.- Россия, Уфа.- 1-5 июля 2009.- С. 251.
66. Saidov A.Sh., Urinboeva Z.E., Vinogradova V.I. Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, November 21-23, 2013. Toshkent-Bukhara. p.152
67. Алимова М., Тухтаев Д., Юсупов А.Б., Урунбаева З.Э., Тошматова Р.В. “Таварларни кимёвий таркиби асосида синфлаш ва сертификатлаш муаммолари ва истикболлари” мавзусидаги III Республика илмий-амалий конференцияси. Андижон -2013 йил 14-15 май.
68. Тухтаев Д.Б., Урунбаева З.Э., Юсупов Б.А., Алимова М., Виноградова В.И. СамДУ ахборотнома (1) 2014.
69. Тухтаев Д., Юсупов А.Б., Урунбаева З.Э. «Синтез производные фенилизихинолина» Материалы 52-й международный научный студенческой конференции «Новосибирск-2014» с.49
70. Тухтаев Д.Б., Урунбаева З.Э., Юсупов А.Б., Худойбердиева А., Алимова М. “Аналитик кимё фанининг долзарб муаммолари” IV Республика илмий-амалий анжумани. Термиз -2014 257-258-бет.