

**АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. АКАДЕМИКА А.С. САДЫКОВА**

На правах рукописи

УДК 547.945

РАХИМОВ ШУХРАТ БЕРДИКУЛОВИЧ

**СИНТЕЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
ХИНОЛИЗИДИНОВОГО И ИЗОХИНОЛИНОВОГО РЯДА**

02.00.10 – Биоорганическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Ташкент – 2011

Работа выполнена в Институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз.

Научный руководитель: кандидат химических наук
Виноградова Валентина Ивановна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Абдукахаров Владимир Самиевич

доктор химических наук
Абдушукуров Анвар Кабирович

Ведущая организация: Ташкентский фармацевтический институт
МЗ РУз

Защита состоится «__» _____ 2011 г. в ____ часов на заседании Специализированного Совета Д.015.21.01 при Институте биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз по адресу: 100125, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова АН РУз.

Автореферат разослан «__» _____ 2011 г.

**Ученый секретарь
Специализированного Совета
кандидат химических наук**

Гафуров М.Б.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одной из важнейших и первоочередных задач современной органической химии является создание новых лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей и вирусных инфекций, а также противовоспалительных, местноанестезирующих, анальгезирующих и др. препаратов.

Для решения указанных проблем важная роль отводится природным соединениям, среди которых одно из первых мест принадлежит классу алкалоидов.

Перспективным направлением создания ценных малотоксичных препаратов является модификация природных веществ, выпускаемых промышленностью. Одним из них является цитизин.

Среди растений флоры Узбекистана в качестве источника цитизина особое внимание привлекает *Thermopsis alterniflora*. Доступность растения и технологичность метода выделения, а также структурные особенности цитизина способствуют расширению трансформации цитизина и созданию рациональных схем синтеза новых производных.

Фармакологическая активность изохинолиновых алкалоидов и препаратов на их основе (папаверин, но-шпа и др.) стимулирует синтез их аналогов и изучение химико-биологических свойств этих соединений.

Степень изученности проблемы. Настоящая работа посвящена разработке целенаправленного синтеза N-бензильных производных цитизина методом восстановительного алкилирования, синтезу несимметричных бимолекулярных соединений на основе цитизина и замещенных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и изучению их физико-химических и биологических свойств.

В литературе имеются данные о синтезе более 2000 производных цитизина, однако среди них только одно вещество является N-бензильным производным цитизина [Примухамедов И. и др. (1981)], которое получено алкилированием цитизина хлористым бензилом. Других данных о синтезе аналогичных производных в литературе не обнаружено.

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 фундаментальному проекту ГКНТ АН РУз № Ф-3.5 “Фундаментальные основы химии алкалоидов перспективных растений отечественной флоры” и государственному гранту № ФА-ФЗ-Т.147 “Химия алкалоидов растений, потенциальных источников перспективных лекарственных средств”.

Цель исследования. Разработка методов синтеза новых N-бензильных производных цитизина и несимметричных бимолекулярных соединений на основе цитизина и замещенных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов с целью получения биологически активных веществ.

Задачи исследования:

– разработка метода синтеза новых N-бензильных производных цитизина;

- изучение реакции восстановительного аминирования и факторов, способствующих увеличению выхода целевых продуктов;
- изучение реакции взаимодействия цитизина и замещенных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов с формалином;
- поиск оптимальных путей синтеза бимолекулярных производных на основе цитизина и 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина;
- изучение структуры и физико-химических свойств полученных соединений;
- изучение зависимости биологической активности синтезированных веществ от структуры.

Объект и предмет исследования. Объектами исследования являются цитизин, замещенные 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины, 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 N-бензильных производных цитизина;
- результаты взаимодействия цитизина и замещенных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов с формалином;
- возможность получения несимметричных бимолекулярных производных на основе цитизина и замещенных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов;
- результаты сравнительного изучения биологической активности синтезированных веществ.

Научная новизна. Впервые осуществлен целенаправленный синтез N-бензильных производных цитизина восстановительным алкилированием.

Впервые выявлено образование N-метильного производного в реакции 1-(4'-метоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с формалином.

Впервые получены бимолекулярные соединения, содержащие остатки цитизина и изохинолина, соединенные $>N-CH_2-CH_2-N<$ связью. Найдены условия их образования.

Синтезировано 38 новых веществ.

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

Научная и практическая значимость результатов. Предложен новый эффективный метод получения N-бензильных производных цитизина восстановительным аминированием замещенных бензальдегидов. Установлено, что природа заместителей в молекуле альдегидов существенно влияет на выход целевых продуктов.

Показано, что формилирование 1-(4'-метоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина приводит к получению N-метильного производного.

Предложен эффективный способ получения N-(3-оксобутил)цитизина.

Разработаны методы получения замещенных 1-фенил-2-цитизиноэтил- и 1-фенил-2 β -гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов.

В результате проведенных исследований выявлены вещества, обладающие Н-холинолитической, гемостатической, спазмолитической (папавериноподобной), антигипоксической, антилейшманиозной и анальгетической активностью.

Реализация результатов. Подана заявка на патент на гидрохлорид 1-(4'-метоксифенил)-2 β -гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с местноанестезирующим действием и разработан метод его получения.

Регистрационный номер заявки: № IAP 20100136 от 05.04.2010.

Биологическая активность соединений подтверждена 3 актами биологических испытаний.

Апробация работы. Результаты работы были доложены и обсуждены на Конференциях молодых ученых, посвященных памяти акад. С.Ю. Юнусова (Ташкент, 2003, 2005); конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2009); VII Всероссийской конференции с молодежной научной школой (Россия, Уфа, 2009); VIII Всероссийской конференции с международным участием (Россия, Уфа, 2010); Третьей Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов» (Москва, 2006); 2nd Annual Russian-Korean Conference «Current issues of natural products chemistry and technology» (Novosibirsk, Russia, 2010); 4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry (Thessaloniki, Greece, 2006); и на международных симпозиумах – 6th and 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (Ankara, Turkey, 2005; Tashkent, Uzbekistan, 2007).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 5 статей и 14 тезисов докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 118 страницах компьютерного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы, включающего 134 ссылки, и приложения. Иллюстрационный материал представлен 8 рисунками, 4 схемами и 14 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе, состоящей из двух частей, приведен обзор литературы.

Первая часть посвящена изучению строения природных аналогов цитизина, а вторая часть – синтезу производных цитизина.

Во второй главе изложены результаты собственных исследований, анализ полученных данных и биологическая активность полученных веществ. Представлено компьютерное прогнозирование активности PASS.

В третьей главе приведены экспериментальные данные.

В заключении диссертации приводятся основные выводы, далее список используемой литературы и приложение.

В приложение вынесены акты о биологической активности синтезированных производных, таблица с данными фармакологических исследований и ряд ЯМР и масс-спектров.

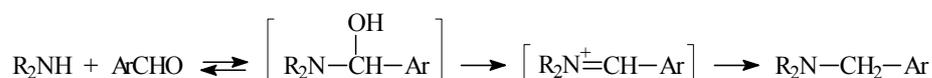
Одно из перспективных направлений создания ценных малотоксичных фармакологически активных препаратов – это модификация природных соединений,

среди которых особое место принадлежит классу алкалоидов. Дикорастущая флора Узбекистана является источником дешевого сырья для производства алкалоида цитизина, применяемого в медицине для возбуждения дыхания.

Для синтеза ряда биологически активных производных мы исследовали ранее не изученную реакцию восстановительного алкилирования цитизина. Привлекательность данного метода заключается в том, что реакция является одnoreакторной и в качестве исходного соединения используются ароматические альдегиды.

Синтез N-бензильных производных цитизина

Цитизин, имеющий вторичный атом азота, вступает в реакцию восстановительного алкилирования с замещенными бензальдегидами. На первой стадии образуются геминальные α -гидроксиамины, которые недостаточно устойчивы.

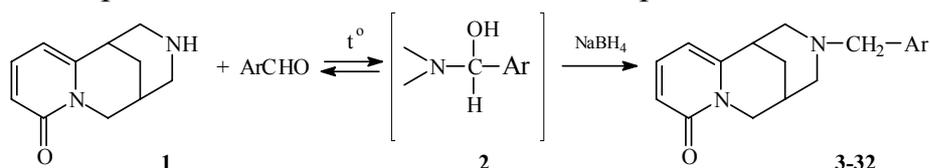


Конденсация является обратимой и скорость реакции зависит от природы заместителя в бензольном кольце исходного альдегида.

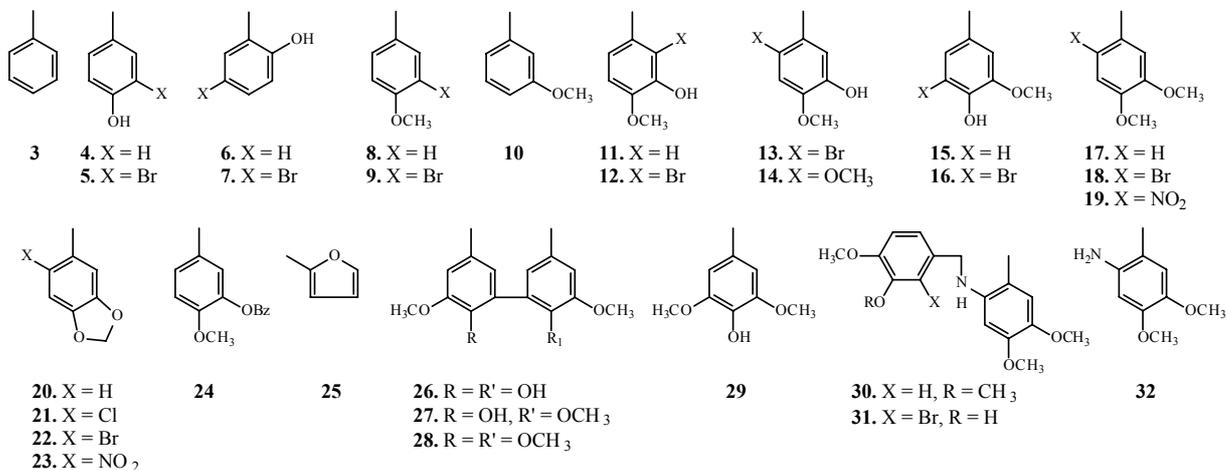
Присоединение нуклеофила (цитизина) к ароматическим альдегидам происходит медленно, т.к. бензольное кольцо и тем более электронодонорные заместители снижают дефицит электронов на карбонильной группе и, как правило, реакция происходит в условиях общего основного катализа.

На выход продуктов реакции также оказывает влияние растворимость промежуточных гидроксиаминов, большинство из которых хорошо растворялись в бензоле или толуоле, кроме продукта взаимодействия цитизина с 2-бромизованилином. Он выпадает в осадок, тем самым делает процесс необратимым.

На второй стадии гидроксиамины без выделения восстанавливали $NaBH_4$. Этот процесс приводит к целевым N-бензильным производным цитизина по схеме:



где Ar :



Для проведения реакции использовали цитизин и различные альдегиды, а в качестве растворителя – бензол или толуол при кипячении. Применение спирта и более низких температур снижало выход продуктов. Ход реакции контролировали ТСХ.

Для всех соединений, полученных восстановительным аминированием, выход реакции зависит от природы заместителя в арильном фрагменте. Самые лучшие выходы получены в реакции с бензальдегидом (80%). Введение гидроксильных и метоксильных групп снижало выходы: так с вератровым альдегидом продукт получен с 40%, изованилином – 46%, анисовым альдегидом – 46%, *n*-оксибензальдегидом – 50% выходом. В реакции цитизина с салициловым альдегидом получен продукт с высоким выходом (70%), это возможно, связано с *орто*-эффектом гидроксильной группы. Бром-, хлор- и нитро-замещенные ароматические альдегиды увеличивают выход целевого продукта. Высокие выходы получены в реакциях с 2-Br-изованилином и 6-Br-изованилином, исключение составляют соединения **7**, **22**. Замена гидроксильной и метоксильной групп на метилendioкси группу снижает выходы аминов до 24-49%, как указано в таблице 1.

С целью изучения зависимости биологической активности от структуры и определения влияния атома брома на выходы продуктов в реакции восстановительного алкилирования получен 3-Br-цитизин. При бромировании цитизина образуются монобром- и дибромцитизины, причем вторичная аминогруппа остается незатронутой.

Мы провели бромирование цитизина (**1**), используя эквимолекулярное количество брома, в спирте, хлороформе и уксусной кислоте. В спирте с 60% выходом выделили 3-бромцитизин (**1a**), тогда как в хлороформе 3-бром- (**1a**) и 5-бромцитизин (**1б**) образовались практически в равном количестве (25% и 32% соответственно). При разделении продуктов бромирования, полученных в уксусной кислоте, выделили 3, 5-дибромцитизин (**1аб**) с 24% выходом. Строение 3-бромцитизина доказано на основании данных ЯМР ¹H и ¹³C спектров.

Для изучения влияния атома брома на выход N-бензильных производных проведено взаимодействие 3-бромцитизина с двумя ароматическими альдегидами. В результате получены N-(4'-оксибензил)-3-бромцитизин (**4a**) и N-(3'-окси-4'-метокси-6'-бромбензил)-3-бромцитизин (**13a**). В реакции 3-бромцитизина с 4-оксибензальдегидом получен продукт с выходом 86%, а с 6-бромизованилином – 81%. Увеличение выхода **4a** и **13a** по сравнению с аналогичными реакциями для цитизина (продукты **4** и **13**) происходит за счет плохой растворимости промежуточных гидроксиаминов.

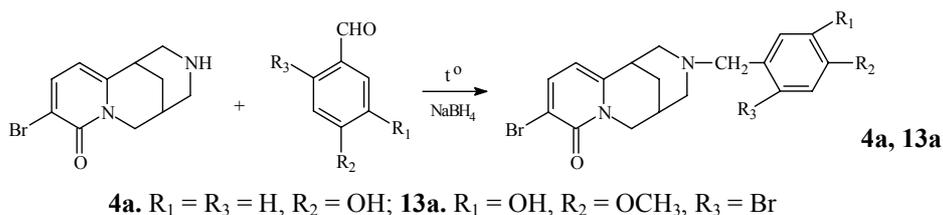
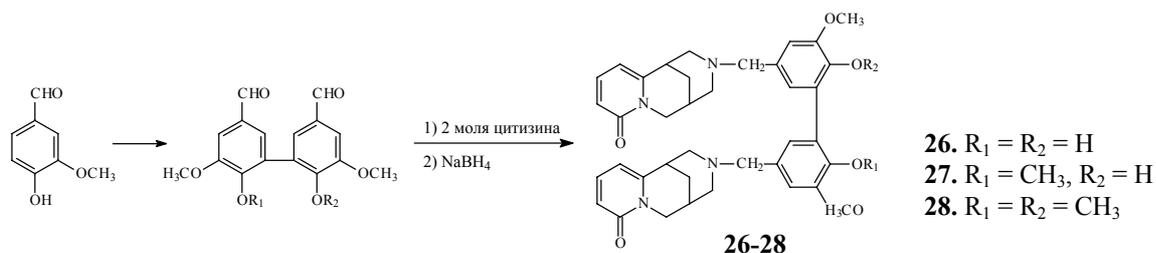


Таблица 1

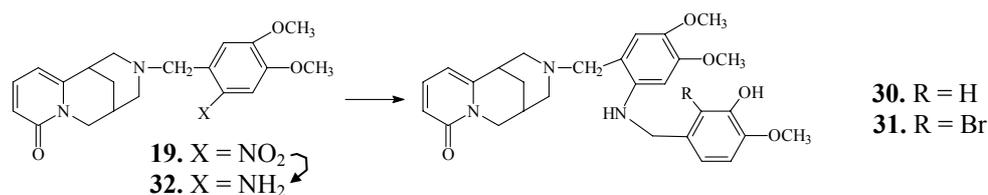
Физико-химические параметры производных 3-32

| Соединение | Брутто формула | Т. пл., °С | Выход, % |
|------------|--------------------------------|------------|----------|
| 3 | $C_{18}H_{20}N_2O$ | 150-151 | 80 |
| 4 | $C_{18}H_{20}N_2O_2$ | 225-226 | 50 |
| 4a | $C_{18}H_{19}N_2O_2Br$ | 215-216 | 86 |
| 5 | $C_{18}H_{19}N_2O_2Br$ | 145-146 | 56 |
| 6 | $C_{18}H_{20}N_2O_2$ | 115-116 | 70 |
| 7 | $C_{18}H_{19}N_2O_2Br$ | 191-192 | 42 |
| 8 | $C_{19}H_{22}N_2O_2$ | 259-260 | 46 |
| 9 | $C_{19}H_{21}N_2O_2Br$ | Аморф. | 58 |
| 10 | $C_{19}H_{22}N_2O_2$ | 150-151 | 45 |
| 11 | $C_{19}H_{22}N_2O_3$ | 235-236 | 46 |
| 12 | $C_{19}H_{21}N_2O_3Br$ | 180-181 | 86 |
| 13 | $C_{19}H_{21}N_2O_3Br$ | 200-201 | 74 |
| 13a | $C_{19}H_{20}N_2O_3Br_2$ | 95-97 | 81 |
| 14 | $C_{20}H_{24}N_2O_4$ | 140-141 | 39 |
| 15 | $C_{19}H_{22}N_2O_3$ | 180-183 | 61 |
| 16 | $C_{19}H_{21}N_2O_3Br$ | 200-201 | 65 |
| 17 | $C_{20}H_{24}N_2O_3$ | Аморф. | 40 |
| 18 | $C_{20}H_{23}N_2O_3Br$ | 170-171 | 65 |
| 19 | $C_{20}H_{23}N_3O_5$ | 150-151 | 80 |
| 20 | $C_{19}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl$ | 275-276 | 36 |
| 21 | $C_{19}H_{19}N_2O_3Cl$ | Аморф. | 47 |
| 22 | $C_{19}H_{19}N_2O_3Br$ | Аморф. | 49 |
| 23 | $C_{19}H_{19}N_3O_5$ | Аморф. | 24 |
| 24 | $C_{26}H_{28}N_2O_3$ | 139-140 | 60 |
| 25 | $C_{16}H_{18}N_2O_2$ | 213-215 | 50 |
| 26 | $C_{38}H_{41}N_4O_6$ | 230-232 | 30 |
| 27 | $C_{40}H_{46}N_4O_6$ | 260-262 | 35 |
| 28 | $C_{39}H_{44}N_4O_6$ | 119-120 | 50.6 |
| 29 | $C_{20}H_{24}N_2O_4$ | 210-212 | 30 |
| 30 | $C_{28}H_{35}N_3O_5$ | 196-197 | 50 |
| 31 | $C_{28}H_{32}N_3O_5Br$ | Аморф. | 52 |
| 32 | $C_{20}H_{25}N_3O_3$ | Аморф. | 55 |

По разработанному методу нами получены *бис*-соединения **26-28**, с дифенильной связью с выходом 30-50.6%. Полупродуктами служили дегидродиванилин и его метиловые эфиры, синтезированные окислительным сочетанием 2 молей ванилина с последующим метилированием. Применение *бис*-альдегидов существенно снижало выходы димерных продуктов по сравнению с аналогичными монопродуктами (**15-61%**, **17-40%**).



Введение нитрогруппы и ее восстановление железом в спиртовом растворе соляной кислоты 1:1 позволило увеличить цепь Ar-заместителей у N-12 (соединения **30**, **31**), тем самым открывая новые возможности для получения неописанных рядов производных.



Структура полученных соединений подтверждена данными масс- и ЯМР-спектров.

Введение заместителей при азоте не влияет на конформацию цитизинового скелета. Это подтверждается тем, что химические сдвиги мостикового углеродного атома С-8, чувствительные к конформационным изменениям практически не меняются. Поэтому химические сдвиги протонов, относящиеся к цитизиновому скелету, практически совпадают для синтезированных веществ.

Интересным является ПМР-спектр *орто*-гидроксibenзилцитизина (**6**).

В спектре ПМР **6** наблюдается два набора сигналов ароматических протонов. Ароматические протоны цитизиновой части молекулы (H-3, 4, 5) образовывали две ABC системы сигналов с приблизительным соотношением интенсивностей 3:1 (δ д – 6.22, дд – 7.22 и д – 5.91 м.д.) : (δ д – 6.24, дд – 7.30 и д – 5.95 м.д.). Ароматические протоны *о*-фенольного цикла молекулы также давали набор сигналов в виде д, дд, дд, д с большей интенсивностью линий при δ 6.85, 6.62, 6.96 и 6.60 м.д. и с меньшей интенсивностью линий при δ 6.89, 6.71, 6.65 и 7.02 соответственно. Однако не удалось дать их однозначное отнесение и соотношение из-за сильного перекрывания мультиплетов. Гидроксильные группы соединения **6** проявлялись в виде 2 синглетов при 8.95 и 9.50 м.д. При нагревании перечисленные пары сигналов сливались, а при 80°C проявлялись одним набором сигналов, что говорит в пользу образования двух конформеров с заторможенным вращением вокруг N–CH₂ связи за счет возможного образования водородной связи OH---O=C<.

В случае N-(*п*-оксибензил)цитизина (**4**) и других бензильных производных не наблюдается подобного расщепления сигналов. Мы предположили, что в молекуле **6** существует внутримолекулярное взаимодействие между цитизиновым фрагментом и *о*-оксигруппой бензольного кольца, что приводит к появлению двух конформеров **6** с незначительным барьером перехода между ними. Для выяснения данного вопроса был проведен рентгеноструктурный анализ (РСА*) монокристаллов N-(*о*- и *п*-оксибензил)цитизина (рис. 1).

* Исследования проводились совместно с Махмудовым У.С., д.х.н., с.н.с. Ташходжаевым Б.

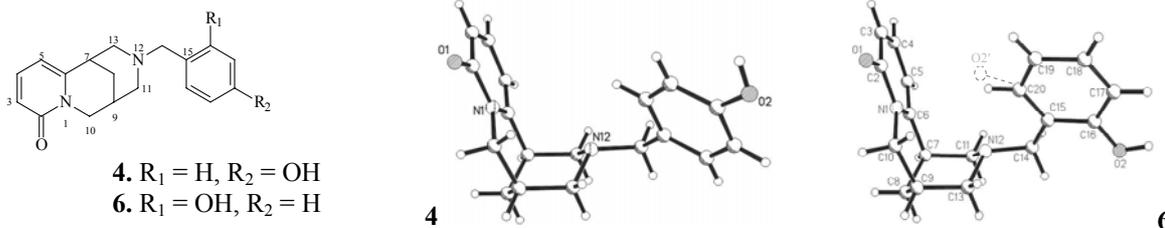


Рис. 1. Пространственное строение и нумерация атомов молекул N-(*n*- и *o*-оксибензил)цитизина

Ориентацию оксибензильного цикла в соединении **6** исследовали методами молекулярного моделирования.* В качестве варьируемых параметров выбраны двугранные углы C11-N12-C14-C15, N12-C14-C15-C16 и ориентация атома Н в гидроксильной группе (C15-C16-O2-H). Результаты моделирования показали, что оптимальная по энергии структура, содержащая *син*-ориентированную гидроксильную группу относительно N12, дает выигрыш энергии на 1.25 ккал/моль по сравнению с кристаллической структурой. Этот конформер может образовывать внутримолекулярную водородную связь N12...H-O, что на качественном уровне вполне согласуется с данными ПМР спектра.

В результате исследования установлено, что в нормальных условиях молекула **6** находится в растворе в двух различных конформациях. Причем одна из них закреплена внутримолекулярной водородной связью, а вторая, по-видимому, является некоторым усреднением по вращению *орто*-оксибензильного фрагмента через мостиковую связь. При нагревании до 80°C остается только вторая форма молекулы. Для *пара*-оксибензильного заместителя образование внутримолекулярной водородной связи невозможно, поэтому молекула **4** находится только в усредненной по вращению форме.

Таким образом, нами предложен новый эффективный, одnoreакторный метод получения N-бензильных производных цитизина восстановительным аминированием замещенных бензальдегидов без выделения промежуточных продуктов с использованием в качестве восстановителя NaBH₄ и показано, что выход соединений зависит от природы заместителя в арильном фрагменте.

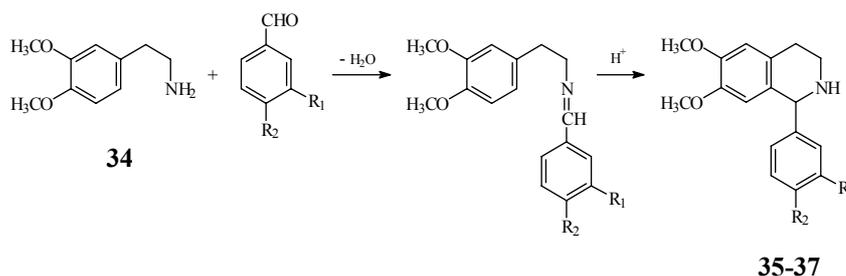
Синтез замещенных 1-фенилтетрагидроизохинолинов

Среди множества гетероциклов особое значение имеют изохинолины. Это обусловлено многими причинами как практического, так и теоретического характера. Широко известны биологически активные изохинолиновые алкалоиды и их аналоги (это папаверин, морфин, кодеин, берберин, пальматин и т.д.).

Исходя из гомовератриламина(**34**), синтез данной группы соединений может быть выполнен двумя путями: по реакции Бишлера-Напиральского и Пикте-Шпенглера. Мы избрали второй метод. Гомовератриламин (**34**) вступает в реакцию с альдегидом, давая с высоким выходом соответствующий имин, который в кислой среде циклизуется до амина. Нахождение метоксигруппы в

* Исследования проводились совместно с с.н.с. Левковичем М.Г.

пара-положении к месту циклизации увеличивает реакционную способность иминов.



35. R₁ = H, R₂ = OCH₃, 36. R₁ = R₂ = H, 37. R₁ = R₂ = OCH₃

Применение трифторуксусной кислоты вместо соляной кислоты способствовало увеличению выхода рацемических 1-фенилтетрагидроизохинолинов **35-37** (таблица 2).

Таблица 2

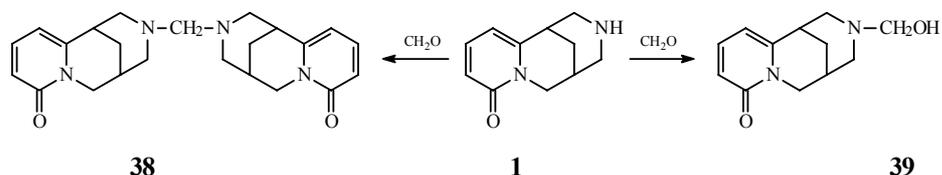
Физико-химические параметры изохинолинов **35-37**

| Соединение | Состав | Т. пл. °С | Выход (в ТФУК), % |
|------------|---|-----------|-------------------|
| 35 | C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ | 105-107 | 75 |
| 36 | C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ | 94-97 | 78 |
| 37 | C ₁₉ H ₂₃ NO ₄ | 78-81 | 62 |

Реакции взаимодействия цитизина и замещенных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов с формалином

Сочетание различных природных фрагментов в одной молекуле весьма привлекательно в плане изучения их взаимного влияния на биологическую активность полученных соединений. В этой связи очень интересными синтонами могли быть *N*-метилолцитизин или 1-фенил-*N*-метилол-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

Ранее описано получение *бис*-цитизинометана (**38**) при проведении реакции в абсолютном спирте с добавкой Ca(OH)₂, а также образование *N*-метилолцитизина (**39**) взаимодействием цитизина с формальдегидом в эфире.



Использование эфира в качестве растворителя для наработки целевого *N*-метилолцитизина было непрактично из-за плохой растворимости в нем цитизина. Поэтому мы провели сравнительное исследование реакции взаимодействия цитизина с 30%-ным формалином в различных растворителях (эфир, метанол, этанол, гексан, хлороформ, вода, диоксан, ацетон).

Хроматографический контроль показал, что во всех реакциях независимо от используемого растворителя (кроме ацетона) осталось некоторое количество

непрореагировавшего цитизина и наблюдалось образование продукта с R_f 0.7 (хлороформ:метанол – 4:1).

При взаимодействии цитизина и формалина в эфире мы получили кристаллы с т. пл. 131-132°C (**38a**), которая отличается от таковой для **38** (т. пл. 215°) и **39** (т. пл. 110-114°). Реакция в ацетоне дает продукт с т. пл. 115°C (**40**), а в остальных растворителях получен продукт с т. пл. 213-215°C (**38**). В масс-спектре последнего имеются пик молекулярного иона с m/z 392 и пики ионов с m/z 204(29.7), 203(87.7), 190(74.8), 160(68.7), 159(84.7), 147(91.6), 146(100), что подтверждает структуру **38** как бис-цитизинометана.

Исходя из литературных данных, можно было предположить, что при проведении реакции в эфире образуется N-метилцитизин. Тем более, что в ИК-спектре **38a**, полученного нами, имеется широкая полоса поглощения активного водорода с максимумом при 3490 см^{-1} . Однако температура плавления **38a** выше, чем у N-метилцитизина (**39**) и значительно ниже, чем у **38**. Сравнение же данных ПМР-спектров соединений **38a** и бис-цитизинометана (**38**) показало, что они идентичны.

Эти несоответствия способствовали проведению рентгеноструктурного анализа **38a**. Результаты РСА* подтвердили для **38a** структуру N,N-метилен-бис-цитизина (**38**). Кристаллы **38a** оказались моногидратом, что является причиной низкой температуры его плавления по сравнению с **38** (220°C).

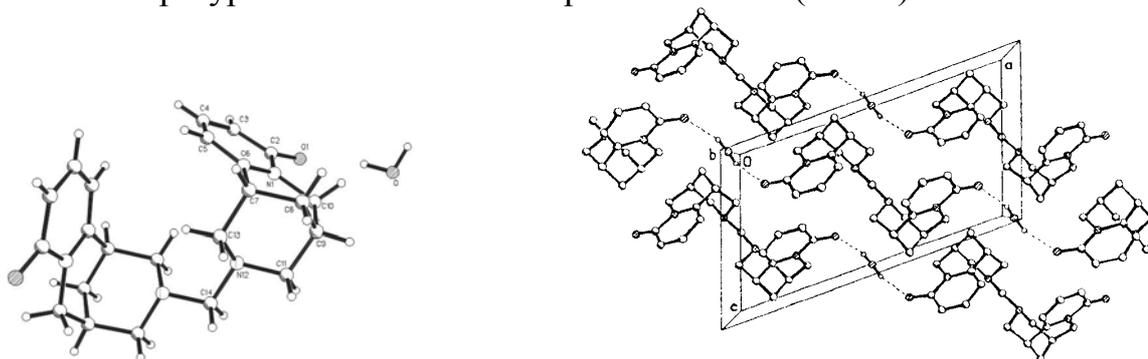
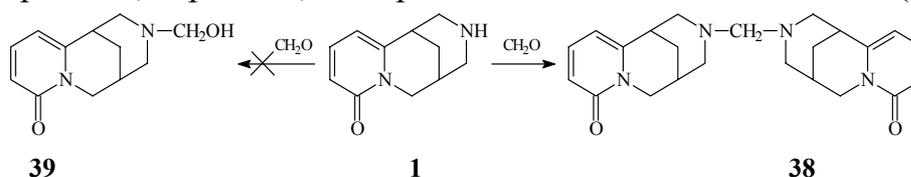


Рис. 2. Пространственное строение и упаковка молекул гидрата N, N'-метилен-бис-цитизина (**38a**)

Молекулы бис-цитизинометана, связанные через молекулы воды водородными связями ($-C2=O1\dots H-Ow-H'\dots O1'=C2'-$), образуют бесконечную цепь вдоль диагонали осей a, c (рис. 2).

Так как авторы работы [Arch. Pharm.- 1960, Vd. 293/65, № 2, P. 132-139] строение синтезированного ими продукта **39** доказывали только элементарным анализом, не снимая ЯМР ^1H -спектра, то наличие кристаллизационной воды в **38a** они приняли, вероятно, за образование N-метилцитизина (**39**).



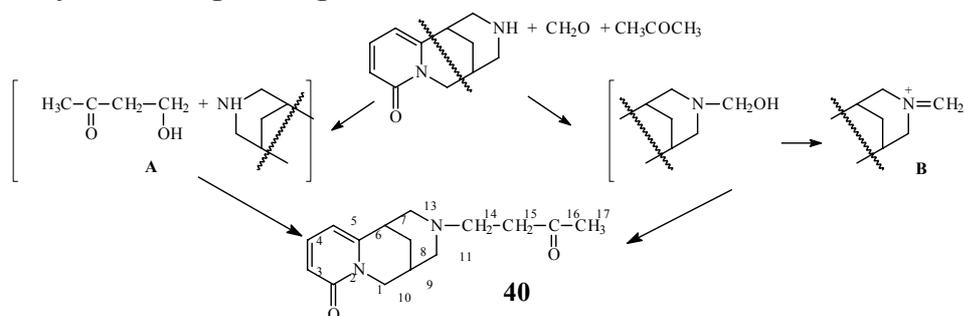
* Исследования проводились совместно с к.х.н., с.н.с. Тургуновым К.К., д.х.н., с.н.с. Ташходжаевым Б.

Следует отметить, что **38** кристаллизуется в виде моногидрата только из эфира, во всех остальных растворителях, несмотря на содержащуюся в них воду, продукт **38** кристаллизуется без кристаллизационной воды.

Интересные результаты были получены в реакции цитизина с формалином в ацетоне, когда растворитель вовлекался в реакцию, давая продукт **40** с 87% выходом. В ИК-спектре соединения **40** обнаружили полосы поглощения *транс*-хинолизидина при 2700-2800 см^{-1} , α -пиридона при 1651(N=C=O) см^{-1} , кетона при 1706(C=O) см^{-1} и 1569, 1547(C=C). В масс-спектре **40** имеются пик молекулярного иона с m/z 260 и пики ионов с m/z 218, 204, 203, 190, 160, 146, соответствующие производному цитизина с заместителем у атома азота с массой 71 m/z .

С помощью спектров COSY провели отнесение сигналов в протонном спектре. В ЯМР ^1H -спектре соединения имеются все сигналы протонов, характерные для цитизина. Однако сигнал протона при C-9 появляется в более слабом поле при δ 2.393 м.д. вместе с протонами CO-CH₂-группы в виде трехпротонного мультиплета. Дополнительно к сигналам от протонов цитизинового скелета в спектре **40** обнаружили сигналы в виде синглета от C-метильной группы при δ 1.851 м.д. и от N-CH₂-группы в виде триплета при δ 2.445 м.д. На основании полученных данных для **40** доказано строение N-(3-оксобутил)цитизина, образование которого можно предположить происходит двумя путями. Во-первых, альдольной конденсацией (путь **A**) и по реакции Манниха, которая является более предпочтительной, где цитизин взаимодействует с формалином давая гидроксиамин, последний через иминиевую соль **B**, атакуя молекулу ацетона, образует продукт **40**.

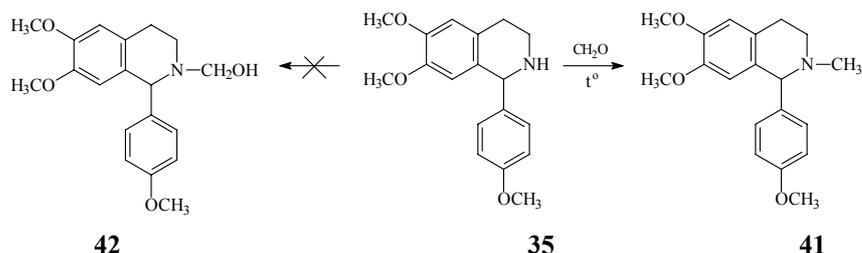
Таким образом, при проведении реакции в ацетоне происходит реакция Манниха, с участием растворителя.



N-(3-оксобутил)цитизин ранее был синтезирован из цитизина и метилвинилкетона. Наш способ получения **40** можно рекомендовать в качестве препаративного метода получения N-(3-оксобутил)цитизина, т. к. он проще и дает **40** в виде индивидуального продукта с высоким выходом.

Мы продолжили изучение взаимодействия алкалоидов, содержащих вторичный атом азота, с формалином с целью получения N-метилпроизводных. Проводя в аналогичных условиях реакции 4'-метоксифенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**35**) с формалином в спирте и ацетоне при комнатной температуре, мы получили исходный продукт **35**.

Кипячение **35** с формалином в диоксане также не дает целевой N-метиллол- (**42**), а образуется N-метилпроизводное (**41**) с 30% выходом.



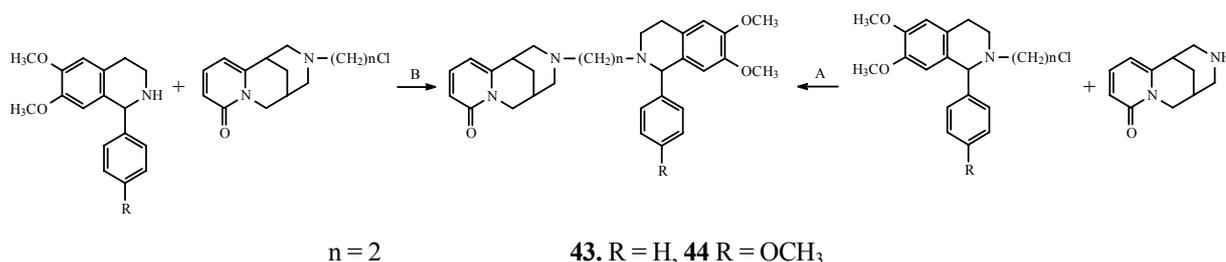
Известно несколько реакций N-метилирования с участием формалина. Однако, во всех этих синтезах кроме формалина используется или муравьиная кислота или NaBH₄. Поэтому можно предположить, что в процессе реакции изохинолина **35** с формалином происходит окислительно-восстановительное диспропорционирование двух молекул формалина и образуется **41**, строение которого подтверждено данными ЯМР-спектра.

Синтез бимолекулярных продуктов на основе цитизина и замещенных 1-фенилтетрагидроизохинолинов

В настоящее время передовым направлением создания лекарственных средств является синтез соединений путем химических комбинаций разных молекул с определенными свойствами.

Принимая во внимание интересные фармакоформные свойства как цитизина, так и производных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, нам представлялось интересным получить на их основе ряд несимметричных бимолекулярных соединений. Особый интерес представляли бифункциональные вещества, соединенные >N-CH₂-N< или >N-CH₂-CH₂-N< связями.

Синтез бифункциональных веществ (**43**, **44**), соединенных метиленовым ($n=1$) или этиленовым ($n=2$) мостиком, можно осуществить двумя способами – провести алкилирование цитизина (путь А) или замещенного изохинолина (путь В) по схеме:



Однако, как уже отмечалось выше, в реакции цитизина или 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с формалином в различных растворителях образование N-метиллолпроизводных не наблюдалось. Не дали ожидаемых результатов реакция хлорметиления 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (в хлороформе с параформом и HCl) и реакция Манниха.

Получить 1,1-диамины (**43**, **44**, $n=1$) нам не удалось, поэтому было решено синтезировать 1,2-диамины **43**, **44** ($n=2$), тем более что фрагмент 1,2-диамина является элементом структуры некоторых лекарственных препаратов

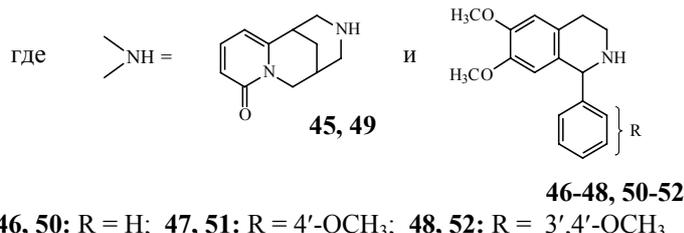
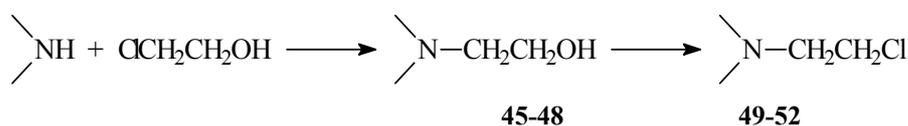
(например, антигистаминных), а компьютерный прогноз биологической активности PASS предполагает наличие у продуктов реакций **43**, **44**($n=2$) широкого спектра разнонаправленной активности, представленной в таблице 3.

Таблица 3

Прогноз биологической активности PASS 43 и 44

| 43. Possible activities at Pa > 30% | | | 44. Possible activities at Pa > 30% | | |
|-------------------------------------|-------|------------------------------------|-------------------------------------|-------|------------------------------------|
| Pa | Pi | for Activity: | Pa | Pi | for Activity: |
| 0,869 | 0,007 | Dopamine D4 agonist | 0,903 | 0,002 | Antismoking |
| 0,790 | 0,021 | Cardiovascular analeptic | 0,853 | 0,005 | Analeptic |
| 0,727 | 0,004 | Antismoking | 0,834 | 0,004 | Respiratory analeptic |
| 0,737 | 0,018 | Psychosexual dysfunction treatment | 0,816 | 0,014 | Dopamine D4 agonist |
| 0,704 | 0,006 | Respiratory analeptic | 0,753 | 0,003 | Acetylcholine nicotinic agonist |
| 0,664 | 0,007 | Analeptic | 0,722 | 0,007 | Hypertensive |
| 0,662 | 0,025 | Antidyskinetic | 0,743 | 0,037 | CC chemokine 2 receptor antagonist |

Для получения гидроксипроизводных аминов **1**, **35-37** мы воспользовались методом, разработанным для синтеза N-(β-хлорэтил)цитизина (**49**) (Пакудина З.П. и др. 1957).



В ЯМР ¹H-спектре синтезированного хлорэтилцитизина (**49**) имеются сигналы α, β, γ протонов α-пиридоновой части молекул (при δ 7.21, 6.34, 5.93), Н₂-10(δ 3.80, 3.95), Н-8(δ 1.71, 1.82) и N-CH₂CH₂(δ 2.55, 3.29).

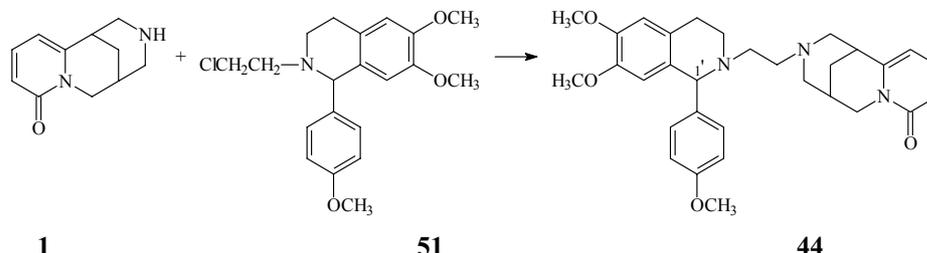
Для изучения реакционной способности аминов мы провели алкилирование цитизина (**1**) и изохинолина **35**.

Хлорэтилцитизин (**49**) не реагировал с замещенным 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином (**35**) при нагревании в диоксане и хлороформе. В качестве акцептора HCl использовали триэтиламин.

Поэтому структура N-хлорэтилцитизина (**49**) была подтверждена рентгеноструктурным анализом.

Результаты РСА показали, что в асимметрической части элементарной ячейки кристалла содержатся две молекулы хлорэтильного производного цитизина, где N-12 заместитель расположен α-экваториально. Однако в молекулах хлорэтильный фрагмент (с двумя свободами вращения) относительно цитизинового ядра ориентирован по-разному. Различие проявляется в значении торсионного угла (на 90.1°) связи N-12-C14, хотя в следующем звене (C14-C15) они практически одинаковы. Цитизиновые ядра в этих молекулах идентичны (конформационно), и не отличаются от таковой, найденной для самого цитизина и его разных производных по атому N12.

Затрудненность алкилирования 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **35** (путь В) объясняется, вероятно, относительно низкой его нуклеофильностью. Целевой продукт 1-(4'-метоксифенил)-2-цититиноэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**44**) был получен при алкилировании цитизина (**1**) 1-(4'-метоксифенил-β-хлорэтил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином (**51**) в диоксане при комнатной температуре.



При анализе ЯМР ¹H-спектра полученного соединения **44** выяснилось, что наблюдается удвоенный набор сигналов с соотношением 1:1. В ароматическом кольце цитизина протоны при С-3 и С-5 обнаружены в виде двух дублет дублетов при δ 6.33 и 6.36 (Н-3) и 5.87 и 5.89 (Н-5), а протоны изохинолиновой части молекулы проявляются в виде двух синглетов при δ 6.48 и 6.49 (Н-5') и 6.04 и 6.08 (Н-8'). Удвоенный набор сигналов свидетельствует о том, что соединение **44** является смесью диастереоизомеров, с асимметрическим центром при С-1', изохинолиновой части молекулы. Это еще раз подтверждает данные авторов [Химия природ. соедн., 2001, № 4, С. 301-305], обнаружившие наличие диастереоизомеров в цититиновых производных с помощью данных ПМР.

Таким образом нами впервые получены бимолекулярные соединения, содержащие остатки цитизина и изохинолина, соединенные >N-CH₂-CH₂-N< связью. Найдены условия их образования.

2.4. Фармакологические исследования

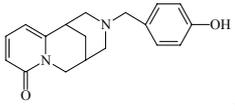
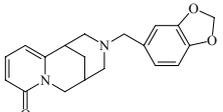
Цитизин обладает высокой аналептической активностью. Прежде чем экспериментально изучить фармакологическую активность синтезированных соединений **3-32**, мы использовали данные компьютерного прогнозирования биологической активности PASS*.

По данным PASS у синтезированных производных цитизина **3-32**, кроме аналептической, прогнозируются разнонаправленные активности, в том числе холинолитическая, спазмолитическая, ноотропная, прессорная, гипотензивная и др.

В качестве примера приводим данные PASS для двух синтезированных производных цитизина, где Ра – означает вероятность наличия, а Рі – отсутствия прогнозируемой активности (табл. 4).

* Прогноз выполнен Институтом биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (г. Москва).

Прогноз PASS биологической активности соединений 4, 20

| | |
|--|---|
|  4 |  20 |
| 4. Possible activities at Pa>30% Pa Pi Activities 0,950 0,003 Antismoking 0,824 0,005 Respiratory analeptic 0,810 0,005 Analeptic 0,740 0,008 Hypertensive 0,692 0,006 Acetylcholine nicotinic agonist 0,581 0,033 Spasmolytic, urinary | 20. Possible activities at Pa>30% Pa Pi Activities 0,957 0,002 Antismoking 0,831 0,004 Respiratory analeptic 0,808 0,005 Analeptic 0,643 0,006 Acetylcholine nicotinic agonist 0,619 0,016 Hypertensive 0,626 0,028 GABA A receptor antagonist |

Данные, полученные по острой токсичности и по влиянию веществ **3-32** на Н-холинорецепторы*, представлены в таблице 5. Согласно этим данным, синтезированные соединения обладают умеренной токсичностью от 120-280 мг/кг в/б.

По влиянию на прямую мышцу живота лягушки часть соединений (**4, 6, 13, 15, 25**) как и карбахолин вызывают сокращение, т.е. являются агонистами Н-холинорецепторов и их активность достигала 10-33% от активности карбахолина.

Соединения по выраженности Н-холинолитической активности можно расположить в следующем порядке: **16>11≥3>7>24≥17>25> 20>13>8>12≥4**. Их активности колеблется от 1 до 30% от активности тубокурарина.

Высокая спазмолитическая активность веществ **12, 13, 18, 22** согласуется с данными PASS, тогда как активность **5** и **24** оказалась выше прогнозируемой.

Влияние производных цитизина на систему свертывания крови, изучены в опытах *in vitro* методом тромбозластографии, а также *in vivo* на крысах. Исходя из результатов опытов *in vitro*, производные цитизина, имеющие в структуре метоксильные группы, обладают выраженными кровоостанавливающими свойствами. Наличие одной фенольной гидроксильной группы, снижает процесс свертывания крови, тогда как присутствие гидроксильной и метоксильной групп может приводить к гипо- и гиперкоагуляции и зависит от дозы вещества.

Тирозиназа ингибирующая активность N-бензилпроизводных цитизина** (**6, 11, 12, 16, 25**) связана с природой и расположением заместителей в ароматическом кольце. Ингибирующая активность **16** IC₅₀ = 13.55 μM сравнима с таковой койевой кислоты и в четыре раза меньше, чем у L-мимозина.

* Исследования выполнены к.м.н. Мирзаевым Ю.Р., Выповой Н.Л. и Казанцевой Д.С.

** Исследования проводились Rakhimov Sh.B., Sultankhodzhaev M.N., Choudhary Iqbal M., Mahmud Tareq Hassan Khan, Atta-ur-Rahman, Пакистан.

Острая токсичность, Н-холинолитическая и спазмолитическая активности N-бензильных производных цитизина

| Соединение | ЛД ₅₀ , мг/кг, в/б, белые мыши | Данные PASS, Ра | Активность, ЭК ₅₀ , г/мл | | | Данные PASS, Ра |
|-------------|---|-----------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| | | 1 | холинотропная | | спазмолитическая | 2 |
| 3 | 162 (140 ÷ 180) | 0,766 | - | 2.5·10 ⁻⁶ | 6·10 ⁻⁶ | 0,623 |
| 4 | 112 (97 ÷ 128) | 0,692 | 5·10 ⁻⁶ | 5·10 ⁻⁵ | 7·10 ⁻⁶ | 0,581 |
| 5 | - | 0,623 | - | - | 3·10 ⁻⁶ | 0,526 |
| 6 | 102 (91 ÷ 115) | 0,682 | 6·10 ⁻⁵ | - | 1,3·10 ⁻⁵ | 0,603 |
| 7 | 162 (140 ÷ 180) | 0,612 | - | 3.3·10 ⁻⁶ | 6·10 ⁻⁶ | 0,533 |
| 8 | 120 (90 ÷ 160) | 0,675 | - | 4·10 ⁻⁵ | 8·10 ⁻⁶ | 0,599 |
| 11 | 224 (200 -:- 250) | 0,627 | - | 2.5·10 ⁻⁶ | 1·10 ⁻⁵ | 0,546 |
| 12 | 350 (270 ÷ 450) | 0,589 | - | 5·10 ⁻⁵ | 2·10 ⁻⁶ | 0,791 |
| 13 | 286 (220 ÷ 360) | 0,640 | 10 ⁻⁶ | 1.5·10 ⁻⁵ | 4·10 ⁻⁶ | 0,862 ^a |
| 15 | 180 (140 ÷ 230) | 0,627 | 2·10 ⁻⁶ | - | 7·10 ⁻⁶ | 0,546 |
| 16 | 224 (180 -:- 250) | 0,574 | - | 1.3·10 ⁻⁶ | 5·10 ⁻⁶ | 0,522 |
| 17 | 171 (150 ÷ 200) | 0,665 | - | 4·10 ⁻⁶ | 3·10 ⁻⁵ | 0,603 |
| 18 | - | 0,676 | - | - | 2·10 ⁻⁶ | 0,880 ^a |
| 20 | 129 (110 ÷ 150) | 0,643 | - | 7·10 ⁻⁶ | 7·10 ⁻⁶ | 0,406 |
| 22 | - | 0,661 | - | - | 3·10 ⁻⁶ | 0,823 ^a |
| 24 | 129 (110 ÷ 150) | 0,623 | - | 4·10 ⁻⁶ | 2·10 ⁻⁶ | 0,593 |
| 25 | 282 (200 ÷ 390) | 0,658 | 10 ⁻⁶ | 5·10 ⁻⁶ | 8·10 ⁻⁶ | 0,408 |
| Карбахолин | - | - | 3·10 ⁻⁷ | - | - | - |
| Тубокурарин | - | - | - | 6·10 ⁻⁷ | - | - |
| Папаверин | - | - | - | - | 3·10 ⁻⁶ | - |

1 – Агонисты никотиновых рецепторов; 2 – Спазмолитическая активность (мочевой пузырь);

^aПрогнозируемая спазмолитическая, папавериноподобная активность (Ра от 0,426 до 0,480).

Поиск лекарственных средств, обладающих антигипоксической активностью, проведен на 10 веществах[†]. На модели гистотоксической гипоксии, вызванной нитропруссидом натрия, наиболее активными были соединения **6** > **4** ≥ **20** > **45** > **8** > **12**, которые удлиняли продолжительность жизни мышей после интоксикации на 118,2, 98,6, 98,1 63,6%, 53%, 18,2%. При гемической гипоксии из изученных соединений наиболее активными были соединения **12** и **20**, которые увеличивали жизнь мышей на 42,5 - 47,9%.

Таким образом, среди производных цитизина выявлены перспективные антигипоксические вещества (**6**, **4**, **20**, **45**), представляющие практический интерес.

Исследовано 16 производных цитизина в опытах *in vitro* на активность против *Leishmania donovani*^{**} в присутствии стандартного антилейшманиозного агента пентамидина. Соединения **7**, **9**, **12**, **13**, **18**, **19**, **21** и **22** ингибировали рост паразитов (табл. 6). Среди них соединения **12** и **21** являются более активными против лейшманиоза с IC₅₀ 8,7 мкг/мл и 12 мкг/мл, соответственно. Эти данные показывают, что производные,

[†] Исследования выполнены к.м.н. Набиевым А.

^{**} Антипаразитарная активность *in vitro* против *Leishmania donovani* выполнена К. Werbovets, University Columbus, USA.

содержащие бром и хлор атомы, более активным, чем соединения, имеющие гидроксильную или метоксильную группы (**3, 4, 6, 17**) $IC_{50} > 100 \mu\text{г/мл}$.

Таблица 6

Активность производных цитизина против *Leishmania donovani*

| Соединение | IC_{50} , $\mu\text{г/мл}$ | Соединение | IC_{50} , $\mu\text{г/мл}$ |
|----------------|------------------------------|------------|------------------------------|
| 7 | 58 | 18 | 45 |
| 9 | 64 | 19 | 77 |
| 12 | 12 | 21 | 8.7 |
| 13 | 21 | 22 | 44 |
| Пентамидин (М) | 1.4 | | |

Проведены компьютерный биоскрининг PASS и предварительные фармакологические исследования изохинолиновых производных **35** и **47** (табл. 7).

Таблица 7

Компьютерное прогнозирование PASS биологической активности соединений **35, 47**

| 35. Possible activities at $Pa > 30\%$ | | | 47. Possible activities at $Pa > 30\%$ | | |
|---|-------|---------------------------------------|---|-------|------------------------------------|
| Pa | Pi | for Activity: | Pa | Pi | for Activity: |
| 0,835 | 0,012 | CC chemokine 2 receptor antagonist | 0,869 | 0,007 | Dopamine D4 agonist |
| 0,822 | 0,018 | 5 Hydroxytryptamine release stimulant | 0,790 | 0,021 | Cardiovascular analeptic |
| 0,850 | 0,051 | Fibrinogen receptor antagonist | 0,727 | 0,004 | Antismoking |
| 0,780 | 0,021 | Dopamine D4 agonist | 0,737 | 0,018 | Psychosexual dysfunction treatment |
| 0,744 | 0,032 | Convulsant | 0,704 | 0,006 | Respiratory analeptic |
| 0,701 | 0,015 | Antidyskinetic | 0,664 | 0,007 | Analeptic |
| 0,703 | 0,022 | GABA A receptor antagonist | 0,662 | 0,025 | Antidyskinetic |
| 0,665 | 0,015 | Acute neurologic disorders treatment | | | |

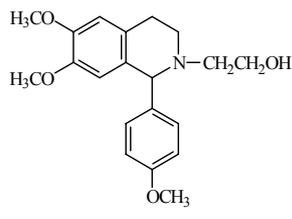
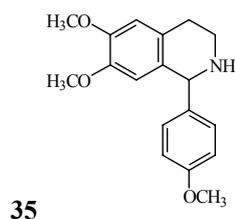
LD_{50} при в/в введении вещества **35** – **47** ($40 \div 56$) мг/кг ($P=0.05$). При введении внутрь LD_{50} **35** составила – $205(171 \div 246)$ мг/кг.

LD_{50} вещества **47** составляет $260,4(226,4 \div 299,4)$ мг/кг.

Два образца изохинолиновых производных **35, 47** изучались на антиноцицептивную (анальгетическую и местноанестезирующую) активность.* Показано, что соединение **47** в дозе 5 мг/кг уменьшает количество болевых корчей у мышей в среднем на 56%.

Тест “горячей пластики” показал, что введение препарата **47** в дозе 10 мг/кг пролонгирует время появления реакции до 60 мин, что в значительной степени превосходит анальгетическую активность анальгина в этом тесте.

Соединение **35** по действию несколько уступало **47**, которое по анальгетической активности превосходит активность анальгина и по длительности анестезии в два раза превосходит кокаин, при этом является менее токсичным.



* Исследования проводились к.б.н., с.н.с. Турсунходжаевой Ф.М., д.м.н., в.н.с. Джахангировым Ф.Н.

Подана заявка на патент на вещество 1-(4'-метоксифенил)-2 β -гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин гидрохлорид (НСІ·47) с местноанестезирующим действием и разработан метод его получения.

Регистрационный номер заявки: № ІАР 20100136 от 05.04.2010.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые проведена и изучена реакция восстановительного алкилирования цитизина ароматическими альдегидами. Структура 30 новых соединений доказана данными масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Показано, что выход соединений зависит от природы заместителя в арильном фрагменте. Установлено, что введение атомов Br, Cl и NO₂-группы увеличивает выход продуктов реакции, а введение электронодонорных заместителей (–ОН, –ОСН₃, –ОСН₂О–) снижает выход.

2. Впервые систематически изучена реакция цитизина с формалином в различных растворителях. Показано, что единственным продуктом реакции является N,N-метилден-бис-цитизин, проведение реакции в эфире способствует образованию кристаллогидрата N,N-метилден-бис-цитизина.

3. Предложен новый способ получения N-(3-оксобутил)цитизина с количественным выходом взаимодействием цитизина с формалином в ацетоне.

4. Обнаружена необычная реакция взаимодействия 1-(4'-метоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с формалином, приводящая к N-метильному производному.

5. При взаимодействии замещенных 1-фенилтетрагидроизохинолинов с этиленхлоргидрином и последующем хлорировании впервые получены замещенные β -гидроксиэтил- и β -хлорэтил-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины.

6. Разработан метод получения несимметричного бимолекулярного соединения – 1-(4'-метоксифенил)-2-цитизиноэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

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

В результате фармакологических испытаний обнаружены практически важные свойства новых производных: для N-бензильных производных цитизина – N-холинолитическая, гемостатическая, спазмолитическая (папавериноподобная), антигипоксическая и противовоспалительная активность; для производных 1-фенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина – анальгетическое и местноанестезирующее действие, что делает данные соединения перспективными в качестве лекарственных препаратов.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Рахимов Ш.Б., Алимова М., Виноградова В.И. Синтез N-бензильных производных цитизина // Конференция молодых ученых, посвященная памяти акад. С. Ю. Юнусова.- Ташкент, 2003.- 17-19 марта.- С.24.
2. Есимбетов А.Т., Носыров К.Э., Джолдасева К., Усманов П.Б., Рахимов Ш.Б., Салимов Б. Действие растительных алкалоидов гермерина, зеравшанизина и N-бензильного производного цитизина (Ц-2-Вг-ИВ) на сократительную активность гладкомышечных клеток аорты крыс // Узбекский биол. журн.- Ташкент, 2005.- № 1.- С. 24-27.
3. Нуриллаев З.И., Рахимов Ш.Б., Шаймарданов Р.А. Реакция цитизина с ароматическими альдегидами // Акад. С.Ю. Юнусов хотирасига бағишланган ёш олимлар илмий анжумани.- Тошкент, 2005.- 81 б.
4. Mirzaev Yu.R., Kazantsova D.S., Vypova N.L., Rakhimov Sh.B., Vinogradova V.I. About pharmacological profile of new benzyl derivatives cytisine // 6th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC).- Ankara, Turkey.- 28-29 June 2005.- P. 119.
5. Vinogradova V.I., Rakhimov Sh.B. and Shashkov A.S. Reaction of cytisine with formaline // 6th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds.- Ankara, Turkey, 28-29 June, 2005.- P. 86.
6. Vinogradova V.I., Rakhimov Sh.B., Sultankhodzhaev M.N., Choudhary M. Iqbal, Mahmud Tareq Hassan Khan, and Atta-ur-Rahman. Search for Tyrosinase Inhibitors Among the Derivatives of N-Benzyl-Cytisine and 1-Phenyltetrahydroisoquinoline // 4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry.- Thessaloniki, Greece.- 27-31 august, 2006.- P. 264.
7. Мирзаев Ю.Р., Казанцева Д.С., Рахимов Ш.Б., Виноградова В.И. Новые N-бензильные производные цитизина и их предварительные фармакологические исследования // “Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений”, Азотистые гетероциклы. под. ред. Карцева В.Г. - Москва, ICSPF-PRESS, 2006.- Том 2.- С. 379-382.
8. Виноградова В.И., Журакулов Ш.Н., Бобобекова Д., Алимова М., Рахимов Ш.Б. Синтез производных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинового ряда // “Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений”, Азотистые гетероциклы. под. ред. Карцева В.Г. - Москва, ICSPF-PRESS, 2006.- Том 2.- С. 72-73.
9. Выпова Н.Л., Казанцева Д.С., Рахимов Ш.Б., Виноградова В.И. Гемостатические свойства N-бензилпроизводных цитизина // “Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений”, Азотистые гетероциклы. под. ред. Карцева В.Г. - Москва, ICSPF-PRESS, 2006.- Том 2.- С. 77-79.
10. Рахимов Ш.Б., Алимова М., Виноградова В.И. Изучение реакций взаимодействия цитизина с замещенными бензальдегидами // “Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений”,

Азотистые гетероциклы. под. ред. Карцева В.Г. - Москва, ICSPF-PRESS, 2006.- Том 2.- С. 224-225.

11. Рахимов Ш.Б., Виноградова В.И., Мирзаев Ю.Р., Выпова Н.Л., Казанцева Д.С. Синтез и биологическая активность N-бензильных производных цитизина // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2006.- № 4.- С. 373-378.

12. Рахимов Ш.Б., Шашков А.С., Виноградова В.И. Исследование реакции цитизина с формалином // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2006.- № 6.- С. 579-580.

13. Тургунов К.К., Ташходжаев Б., Ибрагимов Т.Ф., Рахимов Ш.Б. Строение метилен-*бис*-цитизина // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2006.- № 4.- С. 402-403.

14. Turabekova M.A., Vinogradova V.I., Levkovich M.G., Rasulev B.F., Werbovetz K., Rakhimov Sh.B., Abdullaev N.D. Practical aspects of quantitative ^1H NMR spectroscopy application for the control of chemical preparations of agricultural purposes // 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds.- Tashkent, Uzbekistan.- October 16-18, 2007.- Conference Proceedings, P. 191.

15. Махмудов У.С., Рахимов Ш.Б., Ташходжаев Б., Левкович М.Г., Виноградова В.И. Пространственное строение N-(*o*-, *n*-оксибензил) цитизинов // Химия природ. соедин.- Ташкент, 2008.- № 4.- С. 165-168.

16. 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.

17. Левкович М.Г., Рахимов Ш.Б. Спектры ^1H ЯМР цитизина и некоторых его производных // Материалы конференций “Актуальных проблемы химии природных соединений”.- Узбекистан, Ташкент, 18-19 март, 2009.- С. 382.

18. 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.

19. Набиев А.Н., Рахимов Ш.Б., Виноградова В.И. Антигипоксическая активность N-бензильных производных (-)-цитизина // Химия и медицина. VIII всероссийской конференции с международным участием.- Россия, Уфа, 6-8 апреля 2010.- С. 262.

Кимё фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Рахимов Шухрат Бердикуловичнинг 02.00.10 – Биоорганик кимё ихтисослиги бўйича “Хинолизидин ва изохинолин катори физиологик фаол бирикмаларини синтези” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: *Thermopsis alterniflora*, цитизин, альдегидлар, қайтарилиш-аминлаш реакцияси, 1-фенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, формалин, конденсация, PCA, PASS, “тузилиш-фаоллик” ўзаро боғлиқлиги.

Тадқиқот объектлари: цитизин алкалоиди ва 1-фенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин ҳосилалари.

Ишнинг мақсади: биологик фаол моддалар излаб топиш мақсадида цитизин ва алмашинган 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинлар асосида янги N-бензилли цитизин ҳосилалари ва носимметрик бимолекуляр бирикмалар синтези усулини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот методлари: органик синтез усуллари, масс-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия, PCA, хроматография (ЮҚХ, колонкали), компьютер кимёси усулида ҳисоблашлар, биологик таҳлил усуллари.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: ароматик альдегидлар таъсирида цитизиннинг N-бензил ҳосилаларини мақсадга йўналтирилган синтези амалга оширилди. Пикте-Шпенглер реакцияси асосида 1-фенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин ҳосилаларини олиш шароитлари аниқланди ва улар асосида цитизин иштирокида биринчи марта бимолекуляр бирикмалар синтез қилинди. Бу реакцияларни ўтказишнинг оптимал шароитлари ишлаб чиқилди. 38 та янги модда синтез қилинган.

Амалий аҳамияти: цитизиннинг N-бензил ҳосилалари ва N-(3-оксобутил)цитизин олишнинг оддий усули тавсия этилди.

Фармакологик тадқиқотлар натижасига кўра, цитизин асосида олинган бирикмалар кам захарли бўлиб, N-холиностимулловчи, N-холинолитик, яллиғланишга, шишга қарши ва спазмолитик (папаверинга хос) таъсирларни намоён қилади, бу шу бирикмалар асосида янги доривор воситаларни излаб топишнинг имкониятларини беради.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: изланишлар натижасига кўра 1-(4'-метоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин маҳаллий оғриқ қолдирувчи препарат сифатида таклиф этилди. Моддани олиш усули бўйича патентга ариза берилди.

Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси: органик кимё, биоорганик кимё, табиий бирикмалар ва физиологик фаол моддалар кимёси, тиббиёт.

РЕЗЮМЕ

диссертации Рахимова Шухрата Бердикуловича на тему “Синтез физиологически активных соединений хинолизинового и изохинолинового ряда” на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.10 – Биоорганическая химия

Ключевые слова: *Thermopsis alterniflora*, цитизин, альдегиды, реакция восстановительного аминирования, 1-фенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, формалин, конденсация, PCA, PASS, взаимосвязь “структура-активность”.

Объекты исследования: производные алкалоида цитизина и 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Цель работы: разработка методов синтеза новых N-бензильных производных цитизина и несимметричных бимолекулярных соединений на основе цитизина и замещенных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов с целью получения биологически активных веществ.

Методы исследования: методы органического синтеза, масс-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия, PCA, хроматография (ТСХ, колоночная), расчетные методы компьютерной химии, а также биологические методы анализа.

Полученные результаты и их новизна: осуществлен целенаправленный синтез N-бензильных производных цитизина взаимодействием с ароматическими альдегидами. Выявлены условия получения производных 1-фенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина по реакции Пикте-Шпенглера и на основе этих производных впервые проведен синтез бимолекулярных соединений с использованием цитизина. Разработаны оптимальные условия проведения этих реакций. Синтезировано 38 новых веществ.

Практическая значимость: предложен простой способ получения N-бензильных производных цитизина и N-(3-оксобутил)цитизина.

По результатам фармакологических исследований, соединения, полученные на основе цитизина является малотоксичными и обладают N-холиностимулирующим, N-холинолитическим, противовоспалительным, противоотечным и спазмолитическим (папавериноподобным) действием, что открывает новые возможности по поиску лекарственных препаратов на основе этих соединений.

Степень внедрения и экономическая эффективность: в результате исследований 1-(4'-метоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин предложен в качестве местноанестезирующего препарата. Подана заявка на патент на способ получения вещества.

Область применения: органическая химия, биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ, медицина.

RESUME

Thesis of Rakhimov Shukhrat Berdiqulovich on the scientific degree competition of the doctor of philosophy in chemistry on speciality 02.00.10 – Bioorganic chemistry, subject: “Synthesis of physiologically active compounds of quinolizidine and quinoline types”

Key words: *Thermopsis alterniflora*, cytosine, aldehydes, reaction of reductive amination, 1-phenyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, formaline, condensation, RSA, PASS, “structure-activity” relationship.

Subjects of research: derivatives of alkaloid cytosine and 1-phenyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

Purpose of work: development of methods for synthesis of new N-benzyl derivatives of cytosine and asymmetric bimolecular compounds on the basis of cytosine and substituted 1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines with the purpose to obtain biologically perspective substances.

Methods of research: methods of organic synthesis, mass spectrometry, NMR spectroscopy, RSA, chromatography (TLC, column), computational methods of computer chemistry, and biological analysis methods.

The results obtained and their novelty: targeted synthesis of N-benzyl derivatives of cytosine by reaction with aromatic aldehydes has been carried out. The conditions of obtaining 1-phenyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives by Pictet-Spengler reaction have been found. Synthesis of bimolecular compounds using the derivatives and cytosine has been carried out for the first time. Conditions of these reactions were developed. 38 new substances have been synthesized.

Practical value: a simple method of obtaining N-benzyl derivatives of cytosine and N-(3-oxobutyl)cytosine has been suggested.

As a result of pharmacological investigations, compounds with N-cholinestimulating, N-cholinolytic, anti-inflammatory, anti-edema and spasmolytic (papaverine like) action have been found among derivatives obtained from cytosine. All the obtained compounds are low toxic. It shows new possibilities for search of medicinal preparations on the basis of these compounds.

Degree of embed and economic effectivity: as a result of the investigations, 1-(4'-methoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline has been suggested as a local anaesthetic preparation. An application for patent for compound obtaining method has been handed in.

Field of application: Organic Chemistry, Bioorganic Chemistry, Chemistry of natural compounds and physiologically active compounds, Medicine.