

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ЖЎРАҚУЛОВ ШЕРЗОД НИЯТҚОБУЛОВИЧ

**ФИЗИОЛОГИК АКТИВЛИККА ЭГА БЎЛГАН 1-АРИЛ-1,2,3,4-
ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИН ҚАТОРИ МОДДАЛАРИ ВА УЛАРНИНГ
ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ**

02.00.10 - Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
химическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on chemical
sciences**

Жўракулов Шерзод Ниятқобулович

Физиологик активликка эга бўлган 1-арил-1,2,3,4-тетрагидро-
изохинолин қатори моддалари ва уларнинг ҳосилалари синтези..... 3

Журакулов Шерзод Ниятқобулович

Синтез физиологически активных соединений 1-арил-1,2,3,4-
тетрагидро-изохинолинового ряда и их производных..... 25

Jurakulov Sherzod Niyatkabulovich

Synthesis of physiologically active 1-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-
isoquinoline substances and their derivatives..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 48

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ, ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ, ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ЖЎРАҚУЛОВ ШЕРЗОД НИЯТҚОБУЛОВИЧ

**ФИЗИОЛОГИК АКТИВЛИККА ЭГА БЎЛГАН 1-АРИЛ-1,2,3,4-
ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИН ҚАТОРИ МОДДАЛАРИ ВА УЛАРНИНГ
ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ**

02.00.10 - Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.PhD/К40 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.biohsem.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Виноградова Валентина Ивановна
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар:

Бобоев Баҳром Нуриллаевич
кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

Рахимов Дилшод Аҳмедович
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон Миллий университети, Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.К/В/Т.37.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «26» апрел соат 10⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: 262 35 40, факс :(99871) 262 70 63).

Диссертация билан Биоорганик кимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ 200 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83. Тел.: 262 35 40, факс (99871) 262 70 63, e-mail: asrarov54@mail.ru).

Диссертация автореферати 2018 йил «12» апрел куни тарқатилди.
(2018 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш.И.Салихов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, б.ф.д., академик

М.И.Асраров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, б.ф.д., профессор

А.А.Ахунов

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси, б.ф.д., профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда дунёда ўсимликлардан ажратиб олинган ва улар асосида ишлаб чиқарилаётган дори воситалари 50-60% ни ташкил қилади, шулардан 30% алкалоидлар ёки азот сақлаган бирикмалардан иборат. Хилма-хил алкалоидлар орасида изохинолин ҳосилалари алоҳида қизиқиш уйғотиб, улардан кўпчилиги қатор дори воситалари (булар папаверин, морфин, кодеин, берберин, пальматин, эметин, глауцин, сангвинарин, α,β -бикукунин ва бошқалар) таркибига киради.

Изохинолин бирикмаларининг кенг миқёсда қўлланилиши бутун дунёда янги изохинолин ҳосилаларини модификация ва синтез қилиш, улар асосида дори препаратларини ишлаб чиқиш бўйича изланишларни жадаллаштиришга ундайди. Изохинолин қаторининг синтетик ҳосилаларини олиш бўйича изланишлар олиб бориш, улар асосида оғриқ қолдирувчи, яллиғланишга, ракка, замбуруғларга қарши фаолликларга ва юрак-қон томир системаси касалликларига қарши дори воситалари яратиш долзарб вазифа ҳисобланади.

Республикамизда аҳолини ҳавфсиз, самарали ва сифатли маҳаллий дори воситалари билан таъминлаш бўйича чора-тадбирлар амалга оширилиб, ижобий натижаларга эришилди. Жумладан, Ўсимлик моддалари кимёси институти олимлари томонидан маҳаллий ўсимлик хомашёлари асосида «Галантамин», «Ликорин», «Экдистен», цитизин ва бошқа самарали дори воситалари яратилган. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» вазифалари белгилаб берилган. Бу вазифаларни амалга оширишда маҳаллий ўсимликларда учрамайдиган тетрагидроизохинолинларни мақсадли синтезини амалга ошириш, уларнинг биологик фаолликларини аниқлаш ва улар асосида фаоллиги бўйича хорижий аналогларидан қолишмайдиган янги самарали маҳаллий дори воситалари яратиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 16 сентябрдаги ПҚ–2595-сон «2016-2020 йилларда республика фармацевтика саноатини янада ривожлантириш чора-тадбирлари дастури тўғрисида»ги Қарори ва 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистонни ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Президент Фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши асосий устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг барча саноати ривожланган мамлакатларида юқори самарага эга, янги

тетрагидроизохинолин бирикмаларини яратиш ва ишлаб чиқариш йўналишида илмий изланишлар олиб борилмоқда. Чет эл олимлари хусусан, хорижлик олимлар – R. Gitto, J. W. Seo, G. Xu, U. Kazuteru, A. Mercedes, K. Leander, S. Ruchirawat, Sh. H. Krupa, R. Alonso, A.A. Ахрем, Ю.В. Шкляев, В.С. Шкляев, В.Г. Карцев изохинолинларнинг турли ҳосилаларини синтези, физик-кимёвий ҳамда биологик фаолликларини аниқлаш билан шуғулланган. Республикамизда мазкур йўналиш ривожига С.Ю. Юнусов, М.С. Юнусов, В.И. Виноградова, М. Алимова, Н. Баратов, А.Ш. Саидов ва бошқалар ҳисса қўшган бўлиб, улар томонидан гомовератриламин ва қатор дифенил эфирлар, альдегидлар ва органик кислоталар асосида моно- ва бис-тетрагидроизохинолин ҳосилалари синтез усуллари яратилган.

Адабиётларда тетрагидроизохинолинларнинг алоҳида вакилларининг синтези ва фаолликлари тўғрисида маълумотлар учрайди, лекин адабиётларда қатор 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинлар ва улар ҳосилаларининг самарали синтези ва улар тузилишининг фаолликларига боғлиқликлари тўғрисида маълумотлар йўқ. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда амалий жиҳатдан фойдали бирикмалар олиш нуқтаи назаридан қатор моно- ва бис- 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин ҳосилаларини мақсадли синтез қилиш ва ҳоссаларини тадқиқ қилиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-Ф7-Т-197 «Ўзбекистон флораси ёввойи ўсимликлари алкалоидларининг кимёси, тузилиши, модификацияси, синтези ва биологик фаоллиги. Янги доривор препаратлар ва биореактивлар учун замин яратиш» фундаментал лойиҳаси (2012-2016), ФА-А11-Т036 «*Arundo donax*, *Narthosium perforatum*, *Peganium Harmala* ўсимликлари ва фенилизохинолин қатори яримсинтетик алкалоидлари асосида янги нейро ва психотроп воситаларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги амалий лойиҳаси (2015-2017) доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади янги физиологик фаол моно- ва бис- 1-арил-тетрагидроизохинолин қатори ҳосилаларини синтез қилиш, уларнинг физик-кимёвий хоссаларини тавсифлаш ва улар орасидан истиқболли биологик фаол бирикмаларни аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

янги 1-арилтетрагидроизохинолинларнинг мономолекуляр ҳосилаларини синтез қилиш усулини ишлаб чиқиш;

гидроксиэтил ҳосилалар синтези;

Ar-Ar ва >N-CH₂-N< боғи орқали боғланган тетрагидроизохинолинларнинг бимолекуляр ҳосилалари синтез усуллари ишлаб чиқиш;

1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинларнинг формальдегид билан турли шароитларда ўзаро таъсирлашиш реакциясини тадқиқ қилиш;

синтез қилинган моддаларнинг физик-кимёвий хоссаларини ва тузилишини ИК-, ЯМР спектроскопия ҳамда рентген тузилиш таҳлили усулларида аниқлаш;

синтез қилинган моддалар тузилишининг биологик фаолликларига боғлиқлигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида гомовератриламин, алмашинган бензальдегидлар, ишлаб чиқилган усуллар ёрдамида янги синтез қилинган 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинлар ва уларнинг ҳосилалари танланган.

Тадқиқотнинг предмети мақсадли маҳсулотлар олишнинг шароитлари, уларнинг физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Органик кимёнинг тажрибавий усуллари, ИҚ-, УБ-, ЯМР- спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктур анализ, хроматография (ЮҚХ, колонкали, ЮССХ), биологик тадқиқот усуллари. Биологик фаолликни дастлабки баҳоланиши учун PASS дастури қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

янги 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинлар моно-ҳосилалари синтезининг самарали усули ишлаб чиқилган;

илк бор Ag-Ag ва $>N-CH_2-N<$ боғ тутган қатор бис-тетрагидроизохинолинларнинг синтез усуллари ишлаб чиқилган;

1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинларнинг параформ билан ўзаро таъсирини микротўлқинли нур таъсирида ва одатдаги шароитда қатор кутбли эритувчиларга ва изохинолинларнинг тузилишига боғлиқлиги аниқланган;

синтез қилинган қирқ битта янги бирикмалар орасидан седатив-транквилизирик, антиаритмик фаолликка эга моддалар аниқланган ва қатор моддаларнинг цитотоксик фаолликларининг тузилишига боғлиқлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

янги 1-арилтетрагидроизохинолинларнинг моно- ва бис- ҳосилаларини олинишининг модифицирланган усуллари таклиф этилган бўлиб, охириги маҳсулотларнинг юқори унум билан тавсифланиши, амалга оширишнинг оддийлиги технологик шароитда ишлаб чиқаришга тавсия этилган;

олдин маълум бўлмаган 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинларнинг N-метил, N-гидроксиэтил и N-нитроэтил ҳосилаларининг синтез усули ишлаб чиқилган;

микротўлқинли нурланиш шароитида аминометиллашнинг препаратив усули ишлаб чиқилган;

синтез қилинган бирикмаларнинг структуралари PubChem кимёвий моддалар Халқаро маълумотлар базасига киритилган;

бирламчи нормал хужайралар - фибробластларга нисбатан кам заҳарли ва HeLa, HEp-2 хужайраларга нисбатан самарали таъсирга эга бўлган бирикмалар аниқланган, ҳамда антиаритмик фаолликка эга ҳосилалар аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий ИҚ-, УБ-, ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили, хроматографик (ЮҚХ, ЮССХ), компьютер кимёси, биологик ва бошқа тадқиқот усулларида олинган натижалар билан изоҳланади ҳамда тажриба натижаларини математик статистик усулларида қайта ишлаш асосида таҳлил қилинди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти янги бирикмаларнинг мақсадли синтезини

ўз ичига олган 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинларнинг 3,4-диметокси-фенилэтиламин ва қатор алмашинган бензальдегидлар асосида Пикте-Шпинглер реакцияси бўйича бир реакторли олиниш усуллари қўлландан иборат. 1-Арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинларнинг параформ билан ўзаро таъсирининг оддий шароитда ва микротўлқинли нур таъсирида янги бис-, N-нитроэтил-1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинлар ва хинолизидин-9-хроман олишнинг самарали йўллари яратиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қўлланилаётган ускуналарнинг оддийлиги ва мақсадли маҳсулотлар унумининг юқорилиги билан характерланадиган қатор янги биологик фаол 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин ҳосилалари синтезининг препаратив усуллари ишлаб чиқилган. Синтез қилинган ҳосилалар орасидан янги биологик хавфсиз препаратлар яратишга асос бўлиб хизмат қиладиган цитотоксик, седатив-транквилизирловчи ва антиаритмик фаолликка эга бўлган моддаларни яратиш учун хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. 1-Арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг моно-, бис-, N-метил ва N-гидроксиэтилли ҳосилаларни синтез қилишда олинган илмий натижалар асосида:

1-(2'-гидроксифенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг, 1-(2'-бром-5'-гидрокси-4'-метоксифенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг, 1-(3',4'-метилендиокси-2'-хлорфенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинларнинг кристалл тузилиши аниқланган ва структура маълумотлари Кембридж марказининг маълумотлар базасига киритилган (Cambridge Crystallographic Data Centre 2016 йил 4 июндаги 1489810-сон, 2017 йил 13 октябрдаги 1579965-сон ва 2017 йил 8 февралдаги 1531620-сон маълумотномалар). Натижада базага критилган маълумотлар ушбу синф бирикмалари таркибига кирувчи янги моддаларнинг тузилишини аниқлаш имконини берган;

1-арилтетрагидроизохинолинлар ва уларнинг метилли ҳосилаларининг синтез усулларида хорижий илмий журналларда ушбу синф бирикмаларини синтез қилишда ва тузилишини исботлашда фойдаланилган (Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly, 2015, V. 146, ResearchGate, IF 1.04; Tetrahedron Letters, 2017, V. 58, Scijournal, IF 2.193 ва Tetrahedron Letters, 2017, V. 58, Scijournal, IF 2.193). Натижада янги 1-арилтетрагидроизохинолинлар синтезини амалга ошириш ва идентификация қилиш имконини берган;

синтез қилинган 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинлар ФА-Ф7-Т-197 рақамли «Хужайра метаболизмига биологик фаол моддаларнинг таъсирини ўрганиш» мавзусидаги лойиҳада моддаларнинг цитотоксик фаоллигини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фан ва технологиялар агентлигининг 2017 йил 27 октябрдаги ФТА-02-11-/960-сон маълумотномаси). Натижада 1-арилтетрагидроизохинолин бирикмалари орасидан нормал хужайралар - фибробластларга нисбатан кам захарли ва

HeLa, HEp-2 хужайраларга нисбатан самарали таъсирга эга 1-арил-тетрагидроизохинолинларни аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та, жумладан 5 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 5 та, жумладан, 3 таси халқаро ва 2 таси республика журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 108 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш асослари келтирилган, нашр қилинган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Табий ва синтетик изохинолин ҳосилалари**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотларнинг натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Маълумотлар умумлаштирилган ва илмий-таҳлилий хулосалар чиқарилган ҳамда илмий адабиётлардаги маълумотлардан келиб чиққан ҳолда диссертация ишининг мақсади, вазифалари, долзарблиги ва муҳимлиги белгилаб берилган.

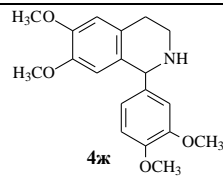
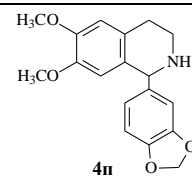
Диссертациянинг «1-арилтетрагидроизохинолин қаторининг янги моно- ва бис- ҳосилалари синтези» деб номланган иккинчи боби қатор моно- ва бис-1-арилтетрагидроизохинолин ҳосилалари синтезига бағишланган. Ушбу бобда тадқиқот натижалари келтирилган бўлиб, 1-арилтетрагидроизохинолин қаторининг янги моно- ва бис- ҳосилалари синтези ва уларнинг хоссаларига бағишланган. 1-Арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин қатори ва улар ҳосилаларининг кимёвий тузилишини аниқлашда хроматография, спектроскопик (ИК-, ^1H , ^{13}C ЯМР ҳамда масс-) ва РТТ усуллари ёрдамида олинган натижалар муҳокама қилинган.

Тадқиқотнинг мақсади ва вазифасидан келиб чиққан ҳолда, 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин қатори бирикмалари ва унинг ҳосилаларини олиш фармакологик нуқтаи назардан катта қизиқиш уйғотди. Бу қатор

бирикмаларнинг биологик фаолликларини прогноз қилиш учун биз PASS компьютер тизими натижаларидан фойдаландик.

1-жадвал

PASS прогнозда олинган **4а** ва **4п** бирикмаларнинг биологик фаолликлари

 4а			 4п		
Pa	Pi	Activity	Pa	Pi	Activity
0,943	0,003	5 Hydroxytryptamine release stimulant	0,879	0,003	Antidyskinetic
0,879	0,004	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist	0,853	0,004	MAP kinase stimulant
0,818	0,004	Antidyskinetic	0,845	0,009	Antineoplastic (brain cancer)
0,776	0,004	MAP kinase simulant	0,826	0,013	Antineurotic
0,078	0,02	Antineurotic	0822	0,012	5 Hydroxytryptamine release stimulant
0,770	0,014	Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist	0,808	0,006	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist
0,763	0,015	Hypotonia	0,775	0,004	Leukopoiesis stimulant
			0,731	0,004	Sigma receptor agonist

Pa – мавжудликнинг эҳтимоллиги, **Pi** – прогноз қилинаётган фаолликнинг мавжуд эмаслик эҳтимоллиги

PASS дастури маълумотларига бўйича синтез қилинаётган 1-арилтетрагидроизохинолинлар ва уларнинг ҳосилалари турли йўналишдаги фаолликларда прогноз қилинади: цитотоксик, антинеуротик (неврозни даволашда), гипотензив. Ушбу бирикмалар серотониннинг ажралишини кўчайтиради (нейромедиатор) ва допамин рецепторларига агонизмни намоён қилишини жадаллаштиради (Паркинсон касаллигига қарши потенциал восита).

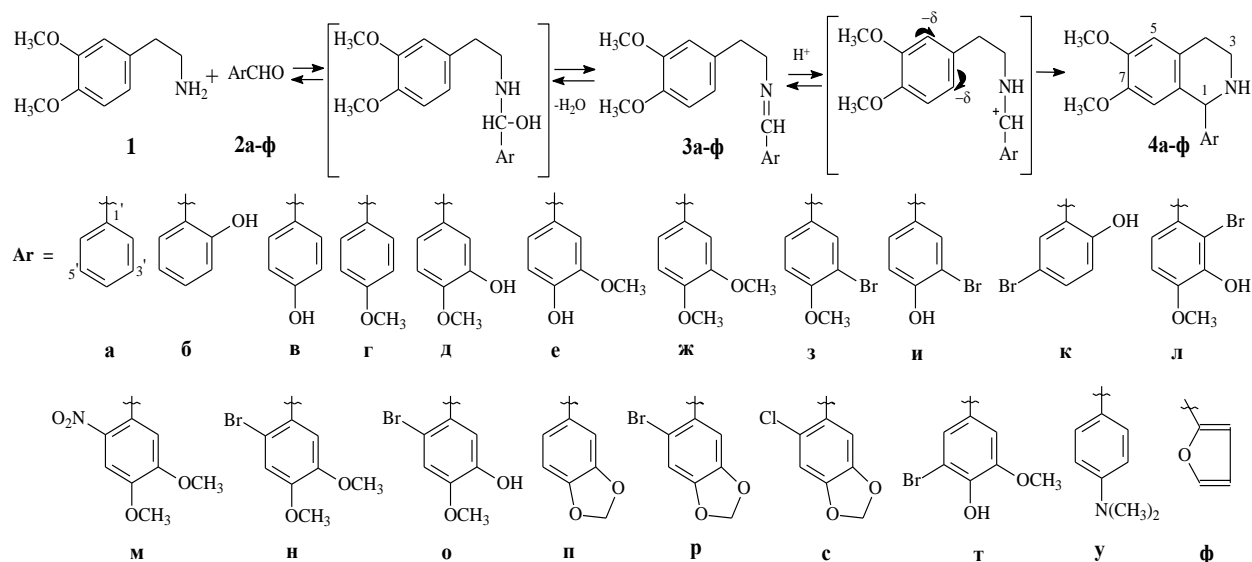
Адабиёт маълумотлари таҳлилининг кўрсатишича, табиий 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоидлари гуруҳи энг кам сонли бўлиб, Марказий Осиёда ўсмайдиган 2 турдаги *Cryptostylis fulva*, *C. erythroglossa* ва *Adhatoda vasica* ўсимликларидан 7 та вакили ажратиб олинган. Ушбу йўналишда иш олиб боришдан аввал, биз қуйидагиларни ҳисобга олдик: биринчидан, ушбу қаторнинг синтез схемасининг оддийлигини, иккинчидан айрим намоёндаларида ноёб хоссалари мавжудлигининг эҳтимоллигини. Табиий манбаларнинг етишмаслиги ва биологик фаолликларнинг кенг миқёсдалиги иқтисодий жиҳатдан самарали, арзон фармацевтик препаратларни яратиш мақсадида изохинолин ҳосилаларининг мақсадли синтезини ишлаб чиқишни тақозо этади.

1-Арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинлар (4а-ф) синтези

Потенциал биологик фаол бирикмаларни аниқлаш ва фаоллигини тузилишига боғлиқлигини тадқиқ қилиш учун гомовератриламин (1) асосида Пикте-Шпенглер реакцияси бўйича қатор 1-арилтетрагидроизохинолин ҳосилалари синтез қилинган.

1 Аминнинг альдегидлар **2а-ф** билан конденсация реакцияси икки босқичда боради. Шифф асослари **3а-ф** бензолда сувни азеотроп ҳайдаб 1-1,5 соат давомида қайнатилганда ҳамма альдегидлар учун амалда осон олинади.

Иккинчи босқичда конденсирловчи агент сифатида CF_3COOH дан фойдаланилади, HCl ёки H_2SO_4 қўлланилганда 1-арилтетрагидроизохинолинларнинг анча кам унумини беради.



1-Схема. 1-Арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин ҳосилалари синтези **4а-ф**

Амин компоненти сифатида гомовератриламин **1** ва алмашинган альдегидлар сифатида эса **2а-ф** қўлланилганда 20 та 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинлар **4а-ф** сериясини олишга олиб келди. Ушбу бирикмаларнинг хилма-хиллиги молекуланинг арил қисмидаги ўринбосарнинг табиати билан аниқланади. Синтезнинг оптимал шароитини танлаш (эритувчи, ҳарорат режими ва конденсирловчи агент) юқори унум билан (50-90%) **4а-ф** бирикмаларни олишнинг имконини берди.

Бензальдегиднинг барча *n*-ҳолатидаги (OCH_3 , OH) биринчи тур ўринбосарлар карбкатионда электронлар етишмаслигини камайтиради, *орто*-ҳолатидаги иккинчи тур NO_2 -гуруҳи (**2м**), *орто*- ва *мета*-ҳолатидаги бром (**2к**) эса циклизация маҳсулотларининг унумини оширади, шунинг учун ҳам 6-бромпиперонал (**4р**, 90%), 6-нитровератрил альдегид билан (**4м**, 87%), бензальдегид (**4а**, 81%) ва 5-бромсалицил альдегиди билан (**4к**, 80%) юқори унумда, фурфурол билан эса паст унумда (**4ф**, 35%) 1-арилтетрагидроизохинолинлар олинди. *n*-Ҳолатида OH -гуруҳи сақлаган бензальдегиддан олинган маҳсулот **2в** nisbatan паст унум (41%) **4в**, ванилин билан **2е** дан эса 82% унум билан маҳсулот **4е** ҳосил бўлади.

Синтез қилинган бирикмалар масс-, ИК- ва ЯМР-спектрлари маълумотлари асосида характерланди. **4а-ф** Бирикмаларининг спектрал характеристикаси айнан ИК-спектрларида имин гуруҳининг мавжуд эмаслиги, ЯМР ^1H спектрларида δ 6.43-6.82 м.у. Н-5 ва δ 6.12-6.45 м.у. ларда Н-8 ароматик протонлар синглетларининг, бундан ташқари δ 4.73-5.78 м.у. ларда Н-1 метин протони ҳамда метоксил гуруҳи 6,7- OCH_3 δ 3.42-3.94 м.у.

синглетлар кўринишида эканлиги алмашинган 1-арил-1,2,3,4,-тетрагидро-изохинолинларнинг ҳосил бўлишини исботлайди.

4а-ф Бирикмаларнинг ЯМР ^1H спектрида протонлар сигналлари **4п** модданинг ЯМР Diff-NOE ва COSY спектрлари мисолида батафсил ўрганилди. Шуни эътиборга олиш керакки, Н-5 протонларига нисбатан Н-8 протонлари анча кучли майдонда резонанс ҳосил қилади ва бу протонларнинг кимёвий силжиши С халқадаги ўринбосарларнинг характериға камроқ боғлиқ (фақат нитрогуруҳнинг иштирок этиши ~ 0.2 м.у. да Н-5 кучсиз майдонга силжишиға олиб келади). Шундай экан, иккинчи тур ўринбосарлари, айниқса *o*-ўринбосарлар биринчи ҳолатдаги Н-1 протонларнинг кимёвий силжишиға муҳим таъсир этади (2-жадвалға қаранг).

2-жадвал

4а-ф Ҳосилаларнинг физик-кимёвий кўрсаткичлари

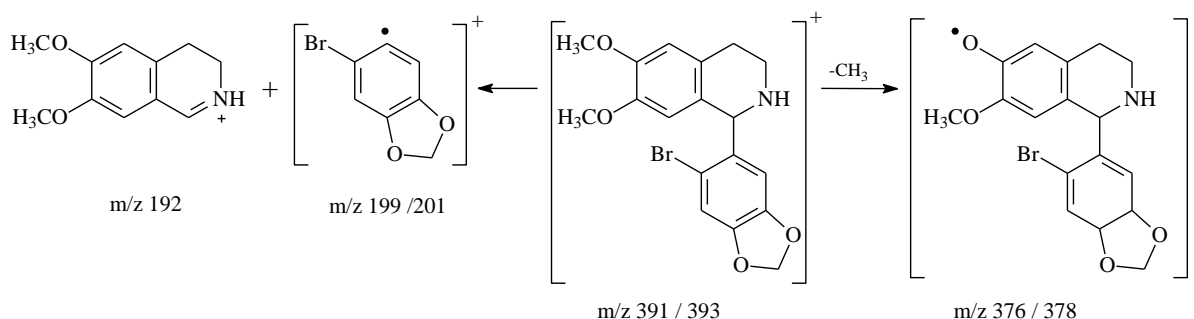
Бирикма	Суюқ. харор., °С	Унум, %	ЯМР ^1H (100 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д., J/Гц) (молекуланинг фақат изохинолин қисмининг сигналлари келтирилган)
4а $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$	118-121	81	2.68(1H, м, Н-4), 2.85(2H, м, Н-3, 4), 3.25(1H, м, Н-3), 4.85(1H, с, Н-1), 6.14(1H, с, Н-8), 6.67(1H, с, Н-5). Растворитель - CDCl_3
4б $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$	159-162	70	2.73(2H, м, Н-4), 2.87(2H, м, Н-3), 5.05(1H, м, Н-1), 6.31(1H, с, Н-8), 6.66(1H, с, Н-5).
4в* $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$	216-218 4в ·HCl	41	2.77, 2.96 и 3.15(4H, м, Н-3, 4), 4.92(1H, с, Н-1), 6.26(1H, с, Н-8), 6.71(1H, с, Н-5). Растворитель - CD_3OD .
4г $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$	101-102	62	2.70(1H, м, H_a -4), 2.85(2H, м, H_a -3, H_a -4), 3.27(1H, м, H_e -3), 4.82(1H, с, Н-1), 6.16(1H, с, Н-8), 6.63(1H, с, Н-5).
4д $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$	183-184	73	2.65 и 2.80-3.16(4H, 2м, Н-3, 4), 4.73(1H, с, Н-1), 6.19(1H, с, Н-8), 6.61(1H, с, Н-5).
4е $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$	199-203 4е ·HCl	82	2.90 - 3.29(4H, м, Н-3,4), 5.15(1H, с, Н-1), 6.22(1H, с, Н-8), 6.72(1H, с, Н-5).
4ж $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$	72-74	72	2.60, 3.00(3H, 2м, 2Н-4, Н-3), 3.24(1H, м, Н-3), 4.78(1H, с, Н-1), 6.18(1H, с, Н-8), 6.62(1H, с, Н-5).
4з $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{NBr}$	262-264 4з ·HCl	59	2.69(2H, м, Н-4), 2.83(1H, м, H_a -3), 3.20(1H, м, H_e -3), 4.85(1H, с, Н-1), 6.17(1H, с, Н-8), 6.64(1H, с, Н-5).
4и $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NBr}$	205-207 4и ·HCl	51	2.64 и 2.80 (каждый 1H, м, Н-4), 3.26(2H, м, Н-3), 4.78(1H, с, Н-1), 6.15(1H, с, Н-8), 6.62(1H, с, Н-5).
4к $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NBr}$	189-192 4к ·HCl	82	2.70(2H, м, Н-4), 2.86(2H, м, Н-3), 5.08(1H, с, Н-1), 6.37(1H, с, Н-8), 6.67(1H, с, Н-5).
4л $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NBr}$	199-200 4л ·HCl	66	2.65(2H, м, Н-4), 2.78(2H, м, Н-3), 5.22(1H, с, Н-1), 6.18(1H, с, Н-8), 6.64(1H, с, Н-5).
4м $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2$	224-225 4м ·HCl	87	2.80(2H, м, Н-4), 2.92(2H, м, Н-3), 5.51(1H, с, Н-1), 6.27(1H, с, Н-8), 6.65(1H, с, Н-5).
4н $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{NBr}$	144-146	61	2.56-2.76(2H, м, Н-4), 2.86-3.04(2H, м, Н-3), 5.14(1H, с, Н-1), 6.12(1H, с, Н-8), 6.65(2H, с, Н-5).
4о $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NBr}$	181-183	64	2.80-3.20(4H, м, Н-3, 4), 5.48(1H, с, Н-1), 6.15(1H, с, Н-8), 6.76(1H, с, Н-5).
4п* $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$	137-138	72	2.65(1H, дт, J=4.6, 15.9, H_a -4), 2.84(1H, м, H_e -4), 2.96(1H, м, H_a -3), 3.15(1H, дт, J= 5.2, 12.1, H_e -3), 4.90(1H, с, Н-1), 6.20(1H, с, Н-8), 6.54(1H, с, Н-5).

			Растворитель - CDCl ₃
4p C ₁₈ H ₁₈ O ₄ NBr	201-203 4p ·HCl	90	2.85 и 3.12(2H, м, H-4), 3.31 и 3.43(2H, м, H-3), 5.78(1H, с, H-1), 6.15(1H, с, H-8), 6.82(1H, с, H-5).
4c* C ₁₈ H ₁₈ O ₄ NCl	107-108	76	2.80(1H, дт, J=, 5.9, 16.4, H _a -4), 2.87(1H, дт, J=5.5, 16.1, H _e -4), 3.01 и 3.12(2H, м, H-3), 5.48(1H, с, H-1), 6.27(1H, с, H-8), 6.43(1H, с, H-5). Растворитель - CDCl ₃
4r C ₁₈ H ₂₀ O ₄ NBr	193-194	48	2.68 (2H, м, H-4), 2.81 (2H, м, H-3) 4.75(1H, с, H-1), 6.21(1H, с, H-8), 6.64(1H, с, H-5).
4y* C ₁₉ H ₂₄ O ₂ N ₂	241-243 4y ·HCl	64	2.93 и 3.11(каждый 2H, м, H-3, 4), 5.29(1H, с, H-1), 6.22(1H, с, H-8), 6.55(1H, с, H-5). Растворитель - CDCl ₃ .
4ф C ₁₅ H ₁₇ O ₃ N	221-224 4ф ·HCl	35	2.5-3.0(2H, м, H-4), 3.16(2H, м, H-3), 4.97(1H, с, H-1), 6.45(1H, с, H-8), 6.61(1H, с, H-5).

*ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц).

4a-ф Бирикмалар масс-спектрларининг ўзига хослиги молекуляр ионнинг максимал интенсив чўққиси ҳисобланади. 1-Арилтетрагидроизохинолин асослари фрагментацияси йўлининг асоси бўлган C-1-Ar боғларининг узилиши, *m/z* 192 бўлган (6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолиннинг барқарор иони) фрагментларнинг ҳосил бўлиши ва фенил қолдиғига парчаланишига сабаб бўлади (2 схема).

Масс-спектрида (70eV) **4p** бирикманинг электрон зарбасида *m/z* (I_{отн.}, %) молекуляр ион ва ионлар чўққиси: 391/393 (M⁺, 100), 376/378 (24), 360/362 (14/13), 199/201 (66), 193 (22), 192 (165).

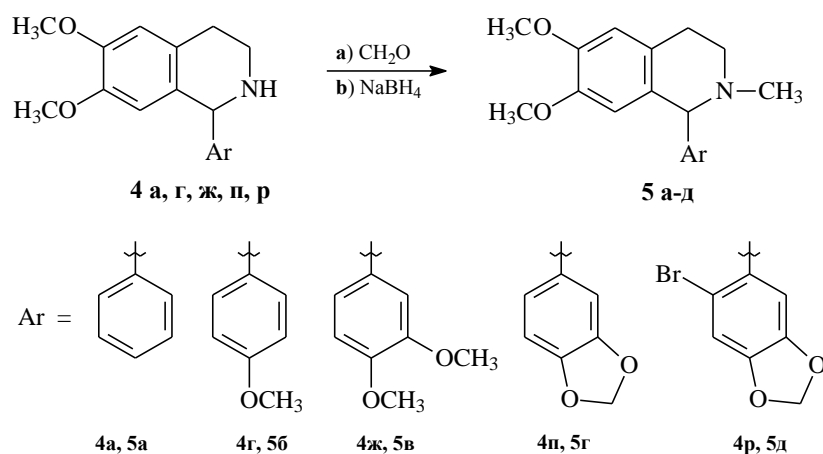


2-Схема. 4p Бирикманинг электронлар зарбаси таъсирида фрагментларга парчаланиши

1-(2'-Бром-3'-гидрокси-4'-метоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг (**4л**) молекуляр массаси +ESI-масс-спектрида *m/z* 394/396 бўлган бромнинг 79 ва 81 изотоплари билан исботланган.

Криптостилинлар I, II ва 1-арилтетрагидроизохинларнинг N-метил ҳосилалар 5a, б, д олишниши

Табиий криптостилин алкалоидлар I, II (**5в, г**) ва N-метил ҳосилалар **5a, б, д** олиш учун қатор **4** бирикмаларни Крейг усули бўйича метилладик. Реакцияни икки босқичда “one-pot” (икки босқични кетма-кет бир қолбада) амалга оширдик. Маҳсулотлар ажратиб олинган моддалар **5a-д** ҳисобида 64% дан 93% гача бўлган унумларни ташкил этди.



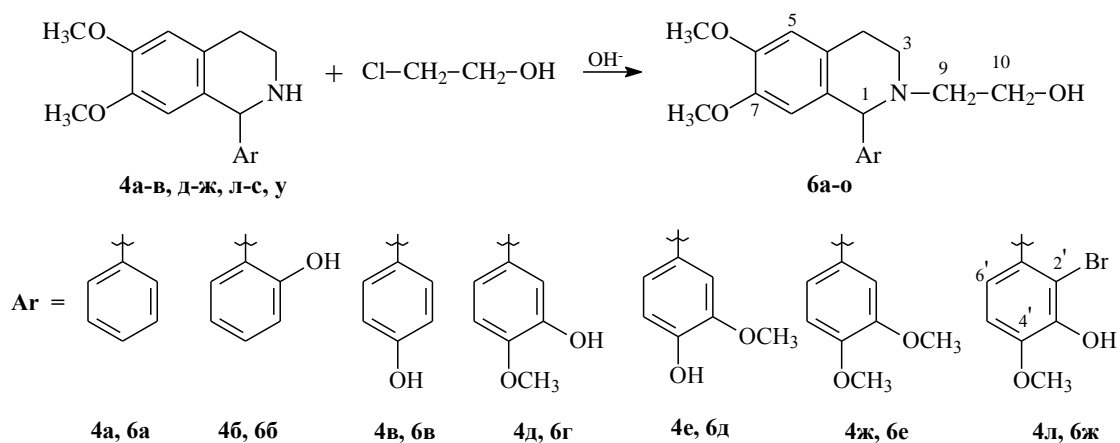
3-Схема. Криптостилинлар I, II ва N-метил ҳосилалар **5а, б, д** олиниши

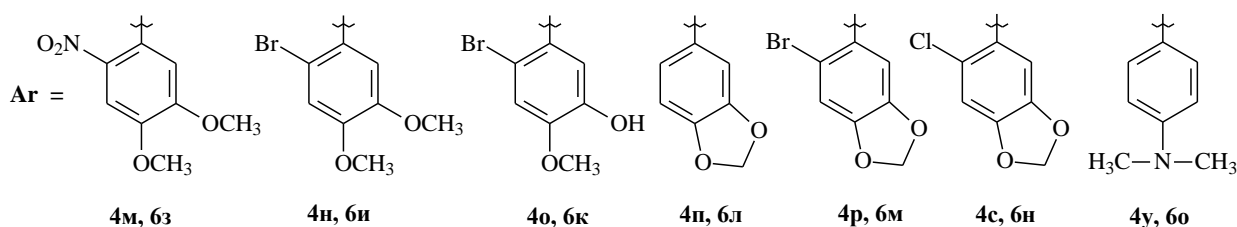
4а-ф Моддалардан фарқли равишда, N-метилли ҳосилаларнинг масс-спектрида максимал интенсивлиги m/z 206 бўлган ион чўкки намоён бўлади. Криптостилин алкалоидларининг I, II ва **5д** N-метилли ҳосиласининг электрон зарба таъсири остида парчаланиши C-6 даги метил радикалининг m/z M^+ , $[M-15]^+$ ҳамда метокси гуруҳларининг $[M-31]^+$ (80%) элюмирланиши билан бошланади.

5д Бирикманинг масс-спектри (70eV) m/z ($I_{\text{отн}}\%$): 405/407 $[M]^+$, 34), 390/392 ($[M-15]^+$), 359/361 ($[M-31-\text{OCH}_3]^+$, 80), 283 (31), 252, 207 (43), 206 (100), 199/201 (62), 191, 190 (24.8), 163 (22).

1-Арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинлар (**6а-о**) гидроксиэтил ҳосилаларининг олиниши

1-(4'-Метоксифенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинни фармакологик изланишлар шуни кўрсатадики, ушбу бирикма юқори анальгетик ва маҳаллий оғриқ қолдирувчи фаолликка эга. Олинган маълумотлар шу гуруҳнинг қатор моддаларини **6а-о** синтез қилишга ундади. Аминларнинг гидроксиэтилли ҳосилаларини олиш учун **4** изохинолинларни этиленхлоргидрин билан алкиладик. Реакцияда K_2CO_3 ўрнига KOH ва 70% ли $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ қўлланилганда маҳсулотлар **6а-о** (**6а** учун 50% дан 94% гача) унумини ошириш имконини берди (4-схема).





4-Схема. 1-Арилтетрагидроизохинолинларнинг **ба-о** гидроксиэтил ҳосилаларини олиниши

Синтез қилинган моддаларнинг тузилиши ИҚ-, ЯМР ^1H , ^{13}C ва масс-спектрлар ҳамда рентген тузилиш таҳлили усуллари ёрдамида исботланди.

б Бирикманинг ЯМР спектрида изохинолин халқасининг Н-3 ва Н-4 протонлари ва дастлабки **4** бирикмага мос келувчи протонлари тахминан ўша соҳада резонанслар ҳосил қилади. С халқада метилендиокси гуруҳга эга бўлган **бл, м, н** ҳосилалардаги Н-1 протоннинг сигнали кучли мойдонга 0.7 м.у. гача бўлган соҳага силжийди. **ба-о** Моддаларнинг ЯМР ^1H спектрларида протонлар сигналларига нисбат бериш 1-(4',5'-метилендиокси-2'-хлорфенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг (**бн**) ЯМР COSY ва NOESY спектрлари мисолида батафсил ўрганилди. Синтез қилинган моддаларнинг ЯМР ^1H спектрида кимёвий силжишларни ва Н-9, 10 протонларнинг табиатини таҳлил қилиш натижасида бирикмаларда гидроксиэтил гуруҳи протонлари сигнали турлича кўринишда эканлиги кузатилди. ЯМР ^1H спектрида қатор моддаларда **бб, ж-и, м, н** гидроксиэтил гуруҳи протонлари кутилаётган иккита триплет ўрнига, циклик ҳолатга хос бўлган тўртта алоҳида сигналлар кўзатилди (3-жадвал). Бу бирикмаларда янги халқа ҳосил бўлишига ҳамда гидроксиэтил гуруҳнинг эркин айланишини тўхтатишга олиб келувчи ичкимолекуляр водород боғи мавжуд эканлигини **бн** модда мисолида кўриш мумкин (ИҚ-спектридаги 3159 см^{-1} да ютилиш чизиғи).

3-жадвал

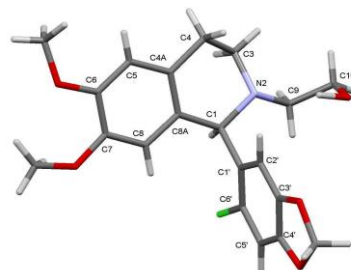
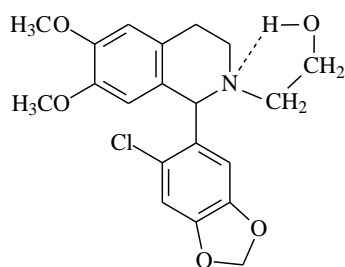
ба-о Гидроксиэтил ҳосилаларнинг физик-кимёвий кўрсаткичлари

Бирикма	Суюқ. харор., °С	Унум, %	ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц) (молекуланинг фақат Н-1, 9, 10 сигналлари келтирилган)
ба $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$	182-184 ба·HCl	94	2.85-3.00(2H, м, Н-9), 3.60, 3.78 (каждый 1H, м, Н-10), 4.91(1H, с, Н-1)
бб* $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$	149-151	86	2.65(1H, дт, J=4.5, 13.6, H _b -9), 2.99(1H, м, H _a -9), 3.77(1H, дт, J=4.8, 11.6, H _b -10), 3.85(1H, м, H _a -10), 4.70(1H, с, Н-1)
бв $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$	ёғсимон	70	2.52 (1H, дт, J=3.7, 12.7, H _b -9), 2.82 (1H, м, H _a -9), 3.48 (1H, дт, J=4.3, 10.9, H _b -10), 3.68 (1H, дт, J=3.4, 11.4, H _a -10), 4.78 (1H, с, Н-1)
бг $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$	167-169 бг·HCl	84	3.0(2H, м, Н-9), 3.89(2H, м, Н-10), 5.24(1H, с, Н-1)
бд* $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$	ёғсимон	61	2.51(1H, дт, J=4.8, 12.8, H _b -9) 2.64(1H, ддд, J=4.3, 8.4, 12.5, H _a -9), 3.48(1H, дт, J=5.0, 11.0, H _b -10), 3.68(1H, м, H _a -10), 4.53(1H, с, Н-1)
бе $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5$	201-203 бе·HCl	91	2.63(1H, м, H _b -9), 2.71(1H, м, H _a -9), 3.55 и 3.70(каждый 1H, м, Н-10), 4.69(1H, с, Н-1)

бж C ₂₀ H ₂₄ BrNO ₅	168-169 бж -HCl	69	2.53(1H, дт, J=3.5, 12.7, H _b -9), 2.84(1H, ддд, J=4.6, 7.9, 12.7, H _a -9), 3.62(1H, дт, J=4.4, 11.0 H _b -10), 3.69(1H, ддд, J=3.5, 7.5, 11.0, H _a -10), 5.01(1H, с, H-1)
бз C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₇	158-161	79	1.6(OH), 2.53(1H, дт, J=3.4, 13.0 H _b -9), 2.74(1H, м, H _a -9), 3.46(1H, м, H _b -10), 3.65-3.70(1H, м, H _a -10), 5.40(1H, с, H-1)
би C ₂₁ H ₂₆ BrNO ₅	166-168	56	1.6(OH), 2.52(1H, дт, J=3.2, 13.4 H _b -9), 2.79(1H м, H _a -9), 3.44(1H, м, H _b -10), 3.69(1H, м, H _a -10), 5.03(1H, с, H-1)
бк C ₂₀ H ₂₄ BrNO ₅	179-182 бк -HCl	55	2.66-2.78(2H, м, H-9), 3.75(2H, м, H-10), 5.10(1H, с, H-1)
бл C ₂₀ H ₂₃ NO ₅	149-152	78	2.56(1H, дт, J=4.4, 12.9, H _b -9), 2.90(1H, ддд, J=4.4, 8.3, 12.9, H _a -9), 3.48(1H, ддд, J=4.4, 9.4, 11.1, H _b -10), 3.64(1H, ддд, J=4.4, 8.3, 11.1, H _a -10), 4.57(1H, с, H-1)
бм C ₂₀ H ₂₂ BrNO ₅	143-144	77	2.47(1H, дт, J=3.5, 12.7, H _b -9), 2.76(1H, ддд, J=4.8, 9.8, 12.8, H _a -9), 3.39(1H, ддд, J=3.6, 4.8, 11.0, H _b -10), 3.64(1H, ддд, J=3.5, 9.8, 11.0, H _a -10), 4.99(1H, с, H-1)
бн C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₅	157-159	87	2.49(1H, дт, J=3.7, 13.0, H _b -9), 2.73(1H, ддд, J=4.9, 9.6, 13.0, H _a -9), 3.41(1H, ддд, J=3.7, 4.9, 11.1, H _b -10), 3.63(1H, ддд, J=3.7, 9.6, 11.1, H _a -10), 5.02(1H, с, H-1)
бо C ₂₁ H ₂₈ O ₃ N ₂	167-169 бо -HCl	89	3.41-3.47(2H, м, H-9), 4.00(2H, м, H-10), 6.02(1H, с, H-1)

* ЯМР ¹H (600 МГц, δ, м.д., J/Гц).

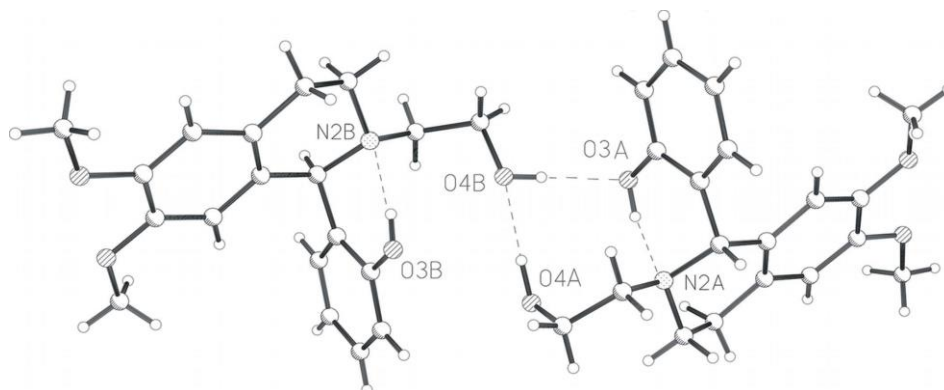
Буни исботлаш учун **бб**, **к**, **н**. бирикмаларнинг РТТ таҳлили олиб борилган. Ушбу ишда келтирилган РТТ лар Ўсимлик моддалари кимёси институти, физикавий тадқиқот усуллари лабораторияси ходимлари к.ф.д. Ташходжаев Б., к.ф.н. Тургунов К.К. томонидан бажарилган. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, **бн** молекуласида азот атоми ва гидроксил гуруҳи орасида ичкимолекуляр водород боғи мавжуд. N...H ва N...O орасидаги масофа тегишлича 2.292 ҳамда 2.848 Å ни ташкил этади. РТТ бўйича 1-(4',5'-метилендиокси-2'-хлорфенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-нинг (**бн**) кристалл тузилиши 1-расмда келтирилган.



1-Расм. 1-(4',5'-метилендиокси-2'-хлорфенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг (**бн**) тузилишининг ЯМР ¹H спектри ва РТТ маълумотлари

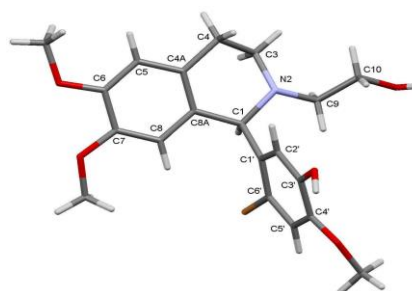
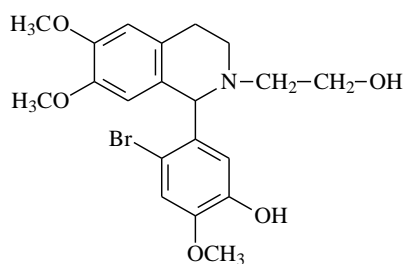
Кристалл ҳолидаги 1-(2'-гидроксифенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг (**бб**) тузилиши 2-расмда берилган. Элементар ячейканинг боғлиқ бўлмаган қисми **бб** бирикманинг 2β-гидроксиэтил гуруҳи турлича ориентирланган яъни иккита молекула орасида молекулалараро водород боғи юзага келишига қодир бўлган иккита

молекуласидан ҳосил бўлган. С халқанинг орто-ҳолатида гидроксил гуруҳининг мавжудлиги ҳам ичкимолекуляр водород боғи ҳосил бўлишига олиб келади.



2-Расм. Кристалл ҳолидаги 1-(2'-гидроксифенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолиннинг (**6б**) РТТ маълумотлари

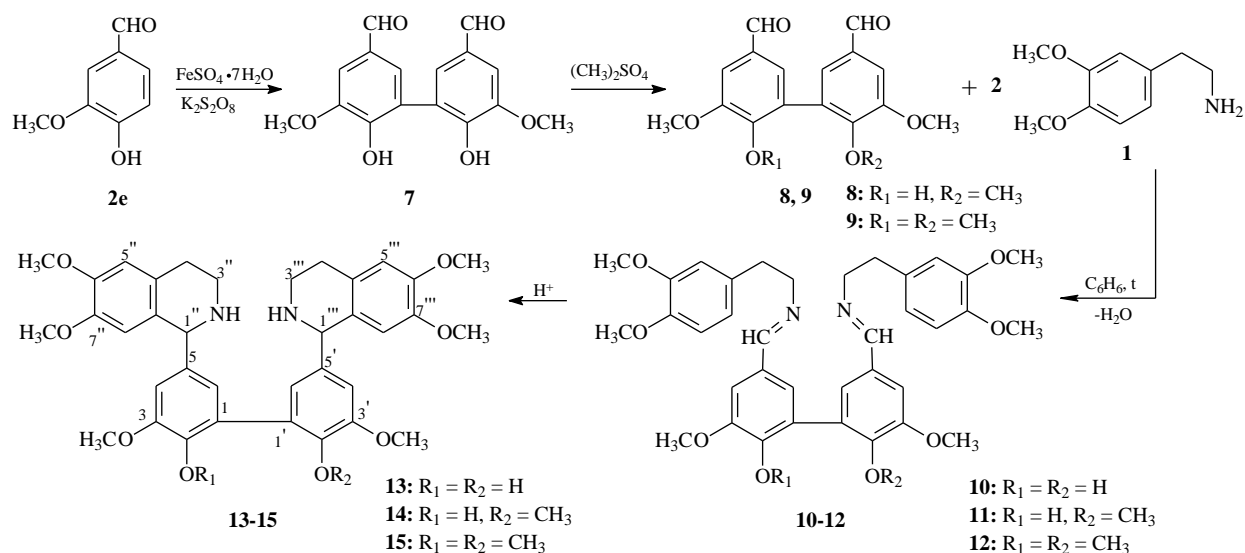
РТТ маълумотлари бўйича **6к** бирикманинг молекуляр структураси 3-расмда кўрсатилган. **6б** ва **6н** лардан фарқли равишда бу молекуланинг кристаллида ичкимолекуляр водород боғи кузатилмайди яъни ЯМР ¹Н спектри маълумотларига тулиғича мос келади.



3-Расм. 1-(2'-Бром-5'-гидрокси-4'-метоксифенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (**6к**) молекуласининг тузилиши

5,5'-Бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-1-ил)-бифенилларнинг 13-15 синтези

Биологик фаол изохиолинлар орасида бимолекуляр алкалоидлар ва уларнинг ҳосилалари алоҳида ўрин эгаллайди. Масалан, циклеапелтин ва метилтелобин-Нлар цитостатик, секоцефарантин ва норбербамин-2 лар вирусга қарши самарани намоён этади, тубокурарин хлорид миорелаксант хоссасини намоён қилади, 1,11-бис-(6,7-метилендиокси-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-1-ил)ундекан синтетик ҳосила эса яққол цитотоксик ва замбруғга қарши фаолликка эга. Бимолекуляр бирикмалар ичида изохиолин фрагментлари Ar-Ag ёки >N-CH₂-N< боғи билан боғланган бис-маҳсулотлар катта қизиқиш ўйғотди. Ar-Ag боғи тутган бис-изохиолинларни синтез қилишнинг қулай усулларидан бири, биринчи босқичда алмашинган бифенилларни олиш ҳисобланади. Дастлабки дегидродиванилинни (**7**) синтез қилиш учун ванилинни оксидлаш реакциясидан фойдаланилди (**2e**), уни метиллаб диальдегидлар **8** ва **9** олинди (5 схема).



5-Схема. Бимолекуляр бирикмаларнинг 13-15 олиниши

1-Арилтетрагидроизохинолинлар **4а-ф** синтез қилиш схемасига асосан бимолекуляр бирикмалар **13-15** синтези амалга оширилди. Диальдегидларнинг амин **1** билан конденсацияси яхши унум билан бис-бирикмаларни **14** ва **15** беради. Тезда оксидланишга қодир бўлган **13** бирикмада фенол гуруҳининг мавжудлиги реакция маҳсулотини симолаланишига олиб келади, яъни уни ажратиб олишни қийинлаштиради ва аниқ мақсадли бирикмаларнинг унумини пасайтиради (5 схема).

4-жадвал

Бимолекуляр бирикмаларнинг 13-15 физик-кимёвий кўрсаткичлари

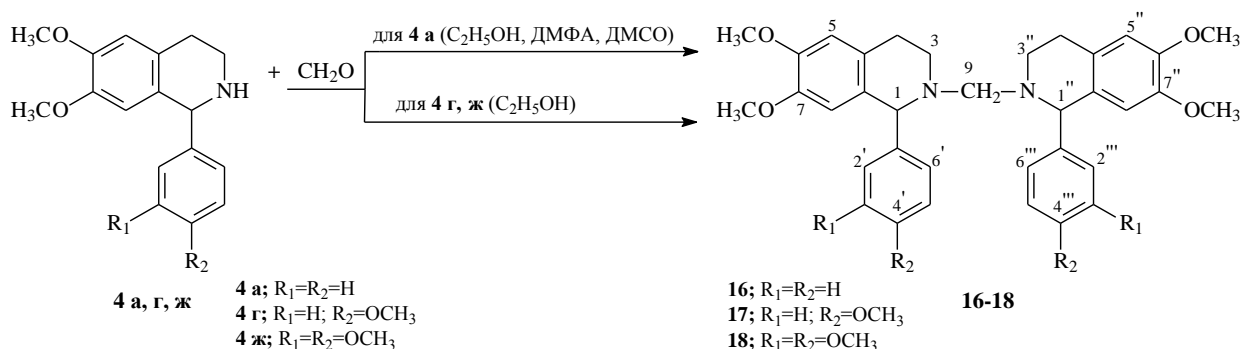
Бирикма	Суюқ. ҳарор., °С	Унум, %	ЯМР ¹ Н (100 МГц, DMSO-d ₆ , δ, м.д., J/Гц)
13 C ₃₆ H ₄₀ N ₂ O ₈	178-185	35	2.0 (2H, с, H-2'', 2'''), 2.78 и 2.99 (8H, м, H-3'', 3''', 4'', 4'''), 3.45* (3H, с, 7'' -OCH ₃), 3.49* (3H, с, 6'' -OCH ₃), 3.65* (6H, с, 6''', 7'''-OCH ₃), 3.69* (6H, с, 3, 3'-OCH ₃), 5.03 (2H, с, H-1'', 1'''), 6.27 (2H, с, H-8'', 8'''), 6.54 (2H, с, H-5'', 5'''), 6.63 и 6.74 (4H, 2с, H-2, 2', 6, 6').
14 C ₃₇ H ₄₂ N ₂ O ₈	198-203	71	
15 C ₃₈ H ₄₄ N ₂ O ₈	242-245	79	2.03(2H, с, H-2'', 2'''), 2.68 и 2.79 (8H, м, H-3'', 3''', 4'', 4'''), 3.33*(9H, с, 6'', 7'', 7'''-OCH ₃), 3.46*(6H, с, 6''', 2-OCH ₃), 3.71*(6H, с, 3, 2'-OCH ₃), 3.81*(3H, с, 3'-OCH ₃), 5.59(2H, с, H-1'', 1'''), 6.29(1H, с, H-8'') 6.31(1H, с, H-8'''), 6.45(1H, с, H-5''), 6.51(1H, с, H-5'''), 6.79(2H, с, H-6, 6'), 7.3(2H, с, H-2, 2').

Микротўлқинли нурлантириш ва оддий шароитда 16-18 бис-[1-арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил]-метанларнинг олиниши

Аввалдан олинган иккиламчи аминлар мисолида N-аминометиллаш реакциясини оддий усулда ва микротўлқинли нурлантиришда тадқиқ қилиш қизиқиш уйғотди. 1-Фенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг

(4a) параформ билан спиртдаги ўзаро таъсирини қиёсий ўрганиш шуни кўрсатдики, МТН реакция вақтини 6 соатдан 2-4 минутгача қисқартирар экан. Микротўлқинли қиздириш хоссасини ҳисобга олиб фақат реакцияга киришувчи қутбלי бирикмаларни сарф қилиб қатор қутбלי эритувчиларни таъсирини, самарали ютилувчи нурланишни, микротўлқинли нурлантириш шароитида 4a нинг параформ билан ўзаро таъсирини ўргандик.

Ацетонитрил қўлланилганда аминометиллаш реакциясига киришмайдиган ва дастлабки 4a га қайтадиган дастлабки 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг тузини берди, бу ЯМР-спектрининг маълумотларига асосан исботланди. Эритувчилар сифатида спирт, ДМФА ва ДМСО қўлланилганда юқори унум билан бис-изохинолин 16 ҳосил бўлади. Диизохинолиннинг 16 синтез усулини ишлаб чиқиб аналог бўйича схемага асосан эритувчи сифатида спиртни қўллаб бимолекуляр 17 ва 18 бирикмаларни олдик:



6-Схема. Бис-тетрагидроизохинолинларнинг 16-18 олиниши

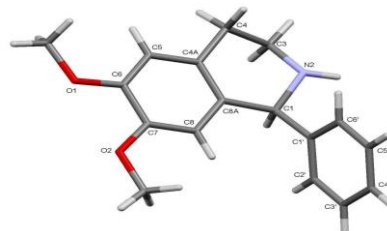
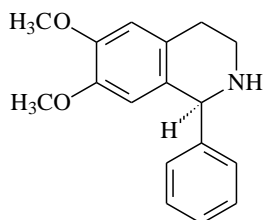
Олинган бис-[1-фенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил]-метан (16) ва дастлабки изохинолин 4a ЮҚХ ҳамда ЮСЮҚХ ларда ажралмайди, бу эса реакция боришини назорат қилишга қийинчилик туғдирди фақат ЮССХ усули ёрдамида ажралиши кузатилди.

Моддаларнинг метанолда турлича эрувчанлиги натижасида 16 маҳсулотни дастлабки 4a дан тозалашнинг имкони бўлди (16 дастлабки моддадан фарқли равишда метанолда эрмайди). 17, 18 Бис-маҳсулотларни дастлабки мономерлардан хлоргидратлари орқали тозаладик.

ИК-, масс- ва ЯМР ¹H спектрал маълумотлари бимолекуляр 16-18 бирикмалар ҳосил бўлишини тасдиқлайди. Бис-изохинолиннинг 16 ИК спектрида 4a модда (3325 см⁻¹) учун характерли бўлган NH-гуруҳининг ютилиш чизиғи мавжуд эмас. +ESI-МС усули бис-тетрагидроизохинолиннинг 16 ҳосил бўлишини тасдиқловчи C₃₅H₃₈N₂O₄ таркибга мос келадиган мусбат ионланиш шароитида молекуляр ионлар m/z 573.27 [M+Na]⁺, 589.25 [M+K]⁺ қийматлари олинди.

16 Модданинг ЯМР ¹H спектрида δ 3.02 м.у. да иккита синглет кўринишидаги метилен протонлари, тўртта метоксил гуруҳи δ 3.55, 3.59, 3.78, 3.79 м.у., иккита метин протонлари (4.55 да Н-1 ва 4.77 да Н-1') ҳамда тўртта синглет кўринишидаги ароматик протонлар 6.14 (Н-8), 6.15 (Н-8'), 6.52 (Н-5, 5') сигналлари мавжуд.

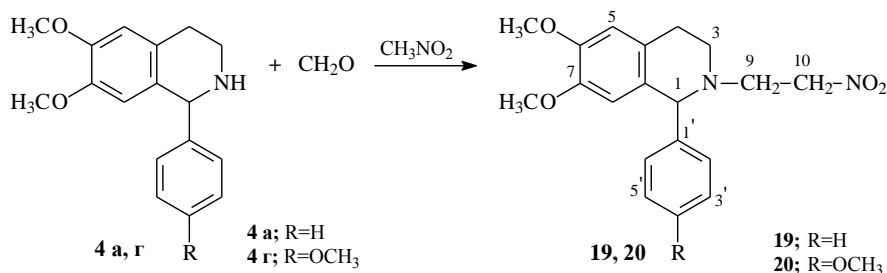
Ушбу реакцияни ДМСО да олиб борганимизда қизиқарли фактга дуч келдик: маточникдан димерни ажратиб олганимиздан сўнг рацемат кўринишидаги эмас, балки энантиомер кўринишидаги изохинолин **4a** ни олдик. 1-Фенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг кристалл тузилиши РСА да исботланди. **4a** Бирикма фазовий $P2_12_12_1$ ромбик сингонияда кристалланади, бу эса кристалл тузилишда фақат битта энантиомер мавжудлигини кўрсатади. **4a** Молекуласининг фазовий тузилиши 4-расмда келтирилган.



4-Расм. 1-Фенил-6,7-диметоки-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг (**4a**) структураси

1-Арилтетрагидроизохинолиннинг **19, 20** нитроэтилли ҳосилаларини олиш

4a ва **4г** Моддаларнинг параформ билан реакцияларни микротўлқинли нур таъсирида нитрометанда олиб борилганда эритувчи иштирокида Манних реакцияси содир бўлиб, 1-арилтетрагидроизохинолиннинг **19, 20** нитроэтил ҳосилалар ҳосил бўлади.



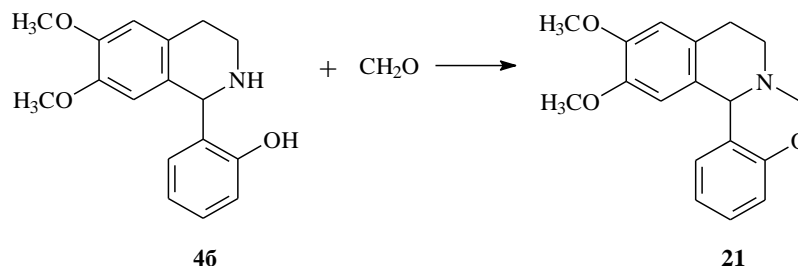
7-Схема. 1-Арил-2-нитроэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинларнинг **19, 20** олиниши

Бирикмаларнинг **6a, в** ва **19, 20** ПМР спектрларини таққослаш N-алмашинган ҳосилалар ($N-CH_2-CH_2-OH$ ва $N-CH_2-CH_2-NO_2$) спектридаги фарқни аниқлаш имконини берди. Хусусан, C-1 даги метин протони нитрогуруҳ тутган (**19** ва **20**) ҳосилада гидроксиэтилли ҳосилаларга (δ 4.91-4.78) қараганда нисбатан кучли бўлган майдонда (δ 4.52 ва 4.54 м.у.), Н-10 даги метилен гуруҳи сигнали эса, нитрогуруҳнинг анизотроп таъсири сабабли кучсиз майдонда (δ 4.25-4.34 м.у) намоён бўлади.

2,3-Диметокси-5,6,8,9-тетрагидро-13bH-дибензо[*a,h*]хинолизидин-9-хроман (**21**) синтези

4 Моддаларнинг формалин билан реакциясида ҳосил бўладиган маҳсулотларнинг тузилиши нафақат эритувчининг табиатига, балки дастлабки модданинг тузилишига ҳам боғлиқ эканлиги исботланди. Демак **4b** нинг тузилишидаги C халкада *орто*-гидроксил гуруҳининг бўлиши конденсация йўналишини ўзгартиради. Таъкидлаб ўтиш керакки, бундай

ҳолатда димер маҳсулот олиш ўрнига микротўлқинли нурлантиришсиз мустаҳкам тўрт халқали циклик маҳсулот ҳосил бўлиши билан бирга ичкимолекуляр циклизация ҳам кузатилди. **46** нинг спиртдаги эритмасига формалин кўшилганида бирданига циклизация маҳсулоти бўлган хинолизидин-9-хромон (**21**) маҳсулоти чўкмага тушди.



8-Схема. 1-(2'-Гидроксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг (**46**) формалин билан таъсирлашиши

Мусбат ионланиш шароитида ЮССХ/МС усули билан m/z 298 $[M+H]^+$ ион чўкқисидан келиб чиққан ҳолда **21** бирикманинг молекуляр ион 297 $[M]^+$ қиймати аниқланди.

2,3-Диметокси-5,6,8,9-тетрагидро-13bH-добензо[*a,h*]хинолизидин-9-хроманинг ЯМР 1H спектрида дастлабки молекуланинг сигналларига кўшимча равишда N-CH₂-O гуруҳи протонлари сигнали дублет кўринишида (δ 5.26 м.у., $J=11$ Гц) намоён бўлади.

учинчи боб айрим 1-арилтетрагидроизохинолин ҳосилаларининг биологик фаолликларига бағишланган. Фармакологик тадқиқотлар Ўсимлик моддалари кимёси институти, Молекуляр генетика лабораторияси (проф. Азимова Ш.С. раҳбарлиги остида Терентьева Е.О., б.ф.д. Цеомашко Н.Е., Хашимова З.С.) ҳамда Фармакология ва токсикология бўлимида (т.ф.д. Жахонгиров Ф.Н., б.ф.н. Турсунходжаева Ф.М.) бундан ташқари, ЎзР ФА Биоорганик кимё институти, Тўқималар физикаси лабораториясида (Усманов П.Б. раҳбарлиги остида Жумаев И.З., Хушматов Ш.С.) бажарилган (иловалардаги актларга қаранг).

Цитотоксик фаоллик

Изохинолин қаторининг (**4а, ж, п, р, с, 5в, г, бе, л, м, н**) HeLa, HEp-2 саратон хужайралари культурасида 11 бирикмасининг цитотоксик фаолликлари ва бирламчи культураларда нормал хужайра гепатоцитлари ўрганилди. Такқослаш препарати сифатида аввалдан маълум бўлган шишга қарши препарат «Цисплатин» қўлланилди.

PASS прогнози маълумотларига кўра С халқада метилендиокси (-OCH₂O-) гуруҳи бўлган модда самарали цитотоксик фаолликка эга бўлиш эҳтимоллиги юқори. С халқасида ўринбосари бўлмаган бирикма (**4а**) HEp-2 хужайрасига (10-15%) қараганда HeLa тўқимасига нисбатан юқори (42%) фаолликни намоён этди. Метоксил гуруҳи бўлган моддалар, азот атомидаги ўринбосар табиатидан қатъий назар, HeLa хужайрасига нисбатан паст фаоллик намоён қилди: **4ж** (19-23%) > **6е** (6%) > **5в** (фаол эмас) ёки умуман цитотоксик фаолликка эга эмаслиги (**4ж, 5в, 6е**) аниқланди.

С халқада метилендиокси гуруҳига ва азот атомида ўринбосарларга (Н, CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) эга бўлган бирикмаларнинг **4п** ва **5г**, **6л** фаолликларини таққослаш шуни кўрсатдики, метил гуруҳини (**5г**) гидроксил гуруҳига (**6л**) алмаштириш фаолликни камайишига олиб келади: **5г** (67-70%) > **4п** (37%) > **6л** (16%) (HEp-2 хужайрасида). **4п** Модда терининг нормал хужайрасига нисбатан заҳарли эканлиги аниқланди.

Қатор **4ж-4с** моддаларнинг С халқасига галогеннинг киритилиши ва иккита метоксил гуруҳини метилендиокси гуруҳига алмашиниши цитотоксиклик самарасини оширди. Олинган натижалар уларни фаолликлари бўйича қуйидаги қаторда жойлаштиришга имкон берди: **4с** (89%) > **4р** (42%) > **4п** (23%) ≥ **4ж** (19-23%) (HeLa хужайрасида) ва **4с** (57%) > **4п** (37%) ≥ **4р** (33%) > **4ж** (8%) (HEp-2 хужайрасида).

Янги 1-(3',4'-метилендиоксифенил)-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**5г**) ва 1-(3',4'-метилендиокси-2'-хлорфенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**4с**) синтезига патент олишга талабнома берилган. Талабнома “Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги расмий ахборотнома” сида рўйхатга олинди.

1-Арилтетрагидроизохинолинларнинг гидроксиэтилли ҳосилаларининг анальгетик, седатив-транквилизит ва антиаритмик фаолликлари

Тажриба олиб борилганда **6г**, **е**, **и**, **к** моддаларнинг анальгетик фаолликлари хайвонларда аниқланди, **6з**, **м**, **н** бирикмаларда анальгетик фаоллик аниқланмади, моддалар аниқ анальгетик фаолликни намоён қилди.

Қуёнлар кўзининг шох пардаси анестезиясини терминали моделида маҳаллий оғриқ қолдирувчи фаоллигини аниқлаш шуни кўрсатдики, **би**, **л**, **м**, **н** бирикмалар маҳаллий қичиштирувчи таъсирга эга экан, **6к**, **з** моддалар эса бундай таъсир намоён қилмади.

Бирикма (**6м**) 5-20 мг/кг миқдорда каламушлар юраги аритмиясига а, фибриляцияга қарши ҳамда антиоксидант таъсирига эга эканлиги аниқланди. У вена ичига кальций хлорид (250 мг/кг) ва барий хлорид (20 мг/кг) киритилиши билан индуцирлайдиган аритмияга қарши таъсири кенглиги бўйича хинидин ва новокаинамиддан қолишмайди.

Модда (**6м**) 50-200 мг/кг (LD_{50} 280 мг/кг) миқдорда седатив-транквилизирловчи таъсирини намоён қилади – ориентирловчи реакцияни қийинлаштиради, ташқи таъсирга нисбатан реакцияни, тана ҳароратини пасайтиради, мускуллар қувватсизлигини келтириб чиқаради, нафас йўллари бўғади. Резорбтив таъсири 2-3 соат давом этади.

Каламушлар ингичка ичагининг изолирланган кесимида **6м** 0,001-0,005 мг/кг концентрацияда *in vitro* шароитида ацетилхолин, гистамин ва барий хлорид келтириб чиқарган тонусни пасайтиради ва спонтан қисқариш амплитудасини, ичаклар спазмини камайтиради. Бирикма **6м** папаверинга нисбатан икки марта кам заҳарли, спазмолитик фаоллиги бўйича ундан қолишмайди.

Шундай қилиб, дастлабки олинган маълумотларга асосан, **4с** ва **5г** ни организмнинг соғлом хужайраси - фибробластларга нисбатан кам заҳарли,

HeLa ва HEp-2 га нисбатан самарали таъсирга эга эканлиги ҳамда бм ҳосиланинг седатив-транквилизитик ва антиаритмик фаолликларига асосланиб, уларни доривор препаратлар яратиш мақсадида кейинги фармакологик тадқиқотларга тавсия қилиш мумкин.

Диссертациянинг **IV бобида** тажрибавий қисм, фойдаланилган реактивларга характеристика берилган, кимёвий ўзгаришларни олиб бориш услубияти ва синтез қилинган бирикмаларнинг физик-кимёвий характеристикалари келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Янги мономеруляр 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинлар синтезининг оддий ва самарали бир реакторли усуллари ишлаб чиқилди. Ишлаб чиқилган усулда охириги маҳсулотнинг юқори унумда ҳосил бўлиши, ишлатиладиган ускуналарнинг оддийлиги, ишлаб чиқаришга қулайлиги, ушбу моддалар синтезининг технологик шароитларда ишлаб чиқаришга тавсия этилади.
2. Янги биологик фаол 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинларнинг N-метил ва N-гидроксиэтил ҳосилалари синтез қилинди.
3. Ar-Ar ва >N-CH₂-N< боғ сақлаган янги бис-тетрагидроизохинолин ҳосилаларни олиш усуллари яратилди.
4. Оддий шароитда ва микротўлқинли нур таъсирида 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинларнинг параформ билан ўзаро бирикишига қатор кутбли эритувчиларнинг таъсири аниқланди. Реакциянинг йўналиши ва унуми қўлланилаётган эритувчининг табиатига ва изохинолинларнинг тузилишига боғлиқ экалиги исботланди. Микротўлқинли усулни қўллаш реакцияни тезлаштириши (2-4 минутда бориши) аниқланди.
5. Барча замонавий физик-кимёвий усуллар ёрдамида 41 та янги ҳосиланинг тузилишлари аниқланган ва уларнинг структура маълумотлари PubChem кимёвий моддалар Халқаро базасига ва 4 та модда Кембридж маркази маълумотлар базасига киритилди.
6. Синтез қилинган моддаларнинг фаолликларининг тузилишига боғлиқликлари тадқиқ қилинган. Нормал хужайраларга–фибробластларга нисбатан кам захарли бўлган бачадон бўйни саратони (HeLa) ва қизил ўнгач саратони (HEp-2) хужайраларига нисбатан самарали таъсирга ва антиаритмик фаолликка эга бўлган ҳосила аниқланди. Бу моддалардан янги дори воситалари яратиш мақсадида кейинги фармакологик изланишларга тавсия этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИООРГАНИЧЕСКОЙ
ХИМИИ, НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА,
ИНСТИТУТЕ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ЖУРАКУЛОВ ШЕРЗОД НИЯТКОБУЛОВИЧ

**СИНТЕЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
1-АРИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВОГО РЯДА И ИХ
ПРОИЗВОДНЫХ**

02.00.10 - Биоорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент - 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2017.2.PhD/К40

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.biohsem.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель

Виноградова Валентина Ивановна
кандидат химических наук., с.н.с.

Официальные оппоненты

Бобоев Бахром Нуриллаевич
доктор химических наук, с.н.с.

Рахимов Дилшод Ахмедович
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация

Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «26» апреля 2018 г. в 10⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017. К/В/Т. 37.01 при Институте биоорганической химии, Национальном университете Узбекистана, Институте химии растительных веществ (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83, Тел. 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института биоорганической химии (регистрационный номер № 200). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: asrarov54@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «12» апреля 2018 года.

(реестр протокола рассылки ___ от _____ 2018 года).

Ш.И.Салихов

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, д.б.н., академик

М.И.Асраров

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

А.А.Ахунов

Председатель Научного семинара при Научном Совете по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в мире доля выделенных из растений и производимых на их основе лекарственных средств составляет 50-60%, из которых около 30% являются алкалоиды или азотсодержащие соединения. Среди всего разнообразия алкалоидов производные изохинолина вызывают особый интерес, т.к. многие из них входят в состав лекарственных средств (это папаверин, морфин, кодеин, берберин, пальматин, эметин, глауцин, сангвинарин, α , β -бикукулин и т.д.).

Многогранность применения изохинолиновых соединений стимулирует во всем мире модификацию и синтез новых изохинолиновых производных и разработку на их основе лекарственных препаратов. В этом плане актуальной задачей является исследование синтетических производных изохинолинового ряда, направленное на получение на их основе препаратов, проявляющих обезболивающую, противовоспалительную, противораковую, противогрибковую активность и оказывающих действие на сердечно-сосудистую систему.

Принятые в Республике меры по обеспечению населения эффективными, качественными и безопасными отечественными лекарственными средствами дали положительные результаты, в том числе учеными Института химии растительных веществ получены высокоэффективные препараты из местного растительного сырья («Галантамин», «Ликорин», «Экдистен», цитизин и др.). В стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан намечены задачи по «развитию фармацевтической промышленности и по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами». Для реализации данных задач важное значение имеет дальнейшее ускорение работ по целенаправленному синтезу не продуцируемых местными растениями тетрагидроизохинолинов, определению их биологической активности и созданию новых эффективных отечественных лекарственных средств, не уступающих по активности зарубежным аналогам.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-2595 от 16 сентября 2016 года «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности на 2016-2020 годы» и Указе Президента № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Узбекистана в 2017-2021 годах», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетными направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Научные исследования, направленные на поиск и разработку новых перспективных тетрагидроизохинолиновых соединений, включая синтез изохинолиновых оснований, ведутся во всех

промышленно развитых странах мира. Ряд зарубежных ученых – R. Gitto, J. Seo, G. Xu, U. Kazuteru, A. Mercedes, K. Leander, S. Ruchirawat, Sh. H. Krupa, R. Alonso, A.A. Ахрем, Ю.В. Шкляев, В.С. Шкляев, В.Г. Карцев занимались синтезом различных производных изохинолина, исследованием их физико-химических свойств и биологической активности. В нашей республике в развитие данного направления большой вклад внесли С.Ю. Юнусов, М.С. Юнусов, В.И. Виноградова, М. Алимova, Н. Баратов, А.Ш. Саидов и др., разработав методы синтеза моно- и бис-производных тетрагидроизохинолинов на основе гомовератриламина и ряда дифениловых эфиров, альдегидов и органических кислот.

В литературе приведены сведения по синтезу и активности отдельных представителей тетрагидроизохинолинов, но нет сведений по синтезу ряда перспективных 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и их производных и зависимости их биологической активности от структуры. Исходя из выше изложенного очевидно, что целенаправленный синтез ряда моно- и бис-производных 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и изучение их свойств целесообразно с точки зрения получения практически полезных соединений.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ фундаментального проекта ФА-Ф7-Т197 «Химия алкалоидов дикорастущих растений отечественной флоры: структура, модификация, синтез и биологическая активность. Создание базы для новых лекарственных препаратов и биореактивов» (2012-2016) и прикладного проекта ФА-А11-Т036 «Разработка оригинальных нейро- и психотропных средств на основе алкалоидов родов растений *Arundo donax*, *Harplophyllum perforatum*, *Peganum Harmala* и полусинтетических алкалоидов фенилизохинолинового ряда» (2015-2017).

Целью исследования является синтез новых физиологически активных моно- и бис-производных 1-арилтетрагидроизохинолинового ряда, определение их физико-химических свойств и выявление среди них перспективных биологически активных соединений.

Задачи исследования:

разработка метода синтеза новых мономолекулярных производных 1-арил-тетрагидроизохинолина;

синтез гидроксиэтильных производных;

разработка метода синтеза бимолекулярных производных тетрагидроизохинолина с Ar-Ar и >N-CH₂-N< связями;

изучение реакции взаимодействия 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинонов с формальдегидом в различных условиях;

определение физико-химических свойств и структуры синтезируемых соединений методами ИК-, ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа;

установление зависимости активности синтезированных веществ от структуры.

Объектами исследования являются гомовератриламин, ряд замещенных бензальдегидов и синтезированные новые 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины и их производные.

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

Методы исследования при выполнении работы использовались экспериментальные методы органической химии, ИК-, УФ-, ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ (РСА), хроматография (ТСХ, ВЭТСХ, колоночная, ВЭЖХ). Для предварительной оценки биологической активности использована программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) и биологические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработан эффективный метод синтеза новых монопроизводных 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина;

впервые разработаны методы синтеза ряда бис-тетрагидроизохинолинов с Ar-Ar и >N-CH₂-N< связями;

установлено, что взаимодействие 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов с параформом в обычных условиях и при микроволновом облучении зависит от природы используемого растворителя и структуры изохинолина;

синтезировано сорок одно новое соединение, среди которых найдены вещества, обладающие седативно-транквилизирующей, антиаритмической активностью, а также доказана зависимость цитотоксической активности ряда веществ от структуры.

Практические результаты исследования:

предложены модифицированные методики получения новых моно- и бис-производных 1-арилтетрагидроизохинолина, характеризующиеся высокими выходами конечных продуктов, воспроизводимостью и простотой выполнения в технологических условиях;

разработаны методы синтеза ранее неизвестных N-метильных, N-гидроксиэтильных и N-нитроэтильных производных 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов;

разработан препаративный метод аминометилирования в условиях микроволнового облучения;

структуры синтезированных соединений введены в международную базу химических веществ PubChem;

выявлены соединения с низкой токсичностью в отношении первичной культуры нормальных клеток – фибробластов и эффективные в отношении культур клеток HeLa, HEp-2 и производные, обладающие антиаритмической активностью.

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных экспериментальных данных подтверждена современными методами исследования: ИК-, УФ-, ЯМР спектроскопией, масс-спектрометрией, рентгеноструктурным анализом, хроматографическими методами (ТСХ, ВЭЖХ), методами компьютерной химии, биологическими методами и др.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования состоит в использовании однореакторных методов получения моно- и бис-производных 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов на основе 3,4-диметоксифенилэтиламина и ряда замещенных бензальдегидов по реакции Пикте-Шпенглера, включающих целенаправленный синтез новых соединений. Найдены эффективные пути взаимодействия 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов с параформом в обычных условиях и при микроволновом облучении, приводящие к новым бис-, N-нитроэтил-1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинам и хинолизидин-9-хроману.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке препаративных методов синтеза ряда новых биологически активных производных 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов, которые характеризуются простотой используемого оборудования и высокими выходами целевых продуктов. Среди синтезированных производных найдены вещества, обладающие цитотоксической, седативно-транквилизирующей и антиаритмической активностью, что может служить основанием для создания новых экологически безопасных препаратов.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных при синтезе моно-, бис-, N-метильных и N-гидроксиэтильных производных 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов:

установлены кристаллические структуры 1-(2'-гидроксифенил)-2 β -гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, 1-(2'-бром-5'-гидрокси-4'-метоксифенил)-2 β -гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, 1-(3',4'-метилендиокси-2'-хлорфенил)-2 β -гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и депонированы в Кембриджский банк структурных данных (*Cambridge Crystallographic Data Centre* справки 1489810 от 4 июня 2016 года, 1579965 от 13 октября 2017 года, 1531620 от 8 февраля 2017 года). Результаты, введенные в базу данных, позволяют устанавливать строение новых веществ, входящих в состав данного класса соединений;

использованы методы синтеза 1-арилтетрагидроизохинолинов и их метильных производных в зарубежных научных журналах, что способствует синтезу и доказательству структур данного класса соединений (*Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 2015, V. 146, ResearchGate, IF 1.04; *Tetrahedron Letters*, 2017, V. 58, Scijournal, IF 2.193 и *Tetrahedron Letters*, 2017, V. 58, Scijournal, IF 2.193). Результаты дали возможность проводить синтез и идентификацию новых 1-арилтетрагидроизохинолинов;

использованы синтезированные 1-арилтетрагидроизохинолины в ходе выполнения фундаментального гранта ФА-Ф7-Т197 «Изучение влияния биологически активных веществ на метаболизм клеток» при установлении их цитотоксической активности (справка ФТА-02-11/960 Агентства науки и технологий от 27 октября 2017 г.). Результаты позволили выявить среди 1-арилтетрагидроизохинолинов соединения с низкой токсичностью в отношении первичной культуры нормальных клеток – фибробластов и эффективные в отношении культур клеток HeLa, Нер-2.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 10 конференциях, в том числе на 5 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, 5 научных статей, в том числе 3 в международных и 2 в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание научной степени доктора философии (PhD).

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации составляет 108 страниц компьютерного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность, цель и задачи темы диссертации, а также характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна, практические результаты исследования и обоснование достоверности полученных результатов, теоретическая и практическая значимость, внедрение результатов исследования в практику, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

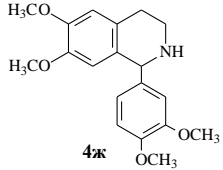
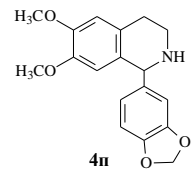
В первой главе диссертации «**Природные и синтетические производные изохинолина**» подробно изложены результаты проведённых исследований из иностранной и отечественной литературы. Данные объединены и сделаны научно-аналитические выводы, а также на основе анализа данных литературы определены цели, задачи, актуальность и важность диссертационной работы.

Вторая глава диссертации посвящена «**Синтезу ряда моно- и бис-производных 1-арилтетрагидроизохинолинов**». В главе представлены результаты собственных исследований, синтез ряда новых моно- и бис-производных 1-арилтетрагидроизохинолина и изучение их свойств. В анализе химических структур 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинового ряда и их производных приведены хроматографические методы, спектроскопические методы ИК-, ^1H , ^{13}C ЯМР, а также масс-спектрометрия и результаты РСА.

Исходя из цели и задач исследования, особый интерес с фармакологической точки зрения представляло получение соединений 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинового ряда и их производных. Для прогнозирования биологической активности этого ряда соединений мы воспользовались данными компьютерной системы PASS.

По данным PASS у синтезируемых 1-арилтетрагидроизохинолинов и их производных прогнозируется разнонаправленная активность: цитотоксическая, антиневротическая (для лечения невроза), гипотензивная. Данные соединения могут усиливать выделение серотонина (нейромедиаторы) и проявлять агонизм к допаминовым рецепторам (потенциальные средства против болезни Паркинсона).

Биологическая активность соединений **4ж**, **4п**, прогнозируемая PASS

 4ж			 4п		
Pa	Pi	Активность	Pa	Pi	Активность
0,943	0,003	5 Hydroxytryptamine release stimulant	0,879	0,003	Antidyskinetic
0,879	0,004	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist	0,853	0,004	MAP kinase stimulant
0,818	0,004	Antidyskinetic	0,845	0,009	Antineoplastic (brain cancer)
0,776	0,004	MAP kinase simulant	0,826	0,013	Antineurotic
0,078	0,02	Antineurotic	0822	0,012	5 Hydroxytryptamine release stimulant
0,770	0,014	Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist	0,808	0,006	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist
0,763	0,015	Hypotonia	0,775	0,004	Leukopoiesis stimulant
			0,731	0,004	Sigma receptor agonist

Pa – вероятность наличия, **Pi** – вероятность отсутствия прогнозируемой активности

Анализ литературных данных показал, что группа 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновых алкалоидов самая малочисленная, выделено семь представителей из 2 видов *Cryptostylis fulva*, *C. Erythroglossa* и *Adhatoda vasica*, не произрастающих в Центральной Азии. Приступая к работе в данном направлении, мы учитывали следующее: во-первых, простоту схем синтеза данного ряда, а во-вторых, вероятность существования уникальных свойств у отдельных представителей. Дефицит природных источников и разнонаправленная биологическая активность стимулировали целенаправленный синтез изохинолиновых производных с целью создания экономически выгодных, доступных фармацевтических препаратов.

Синтез 1-арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов(**4а-ф**)

Для изучения зависимости активности от структуры и выявления потенциально биологически активных соединений был синтезирован ряд производных 1-арилтетрагидроизохинолина по реакции Пикте-Шпенглера.

Конденсация амина **1** с альдегидами **2а-ф** протекает в 2 стадии («one-pot»). Основания Шиффа **3а-ф** получали практически легко для всех альдегидов при кипячении в течение 1-1,5 часов в бензоле с азеотропной отгонкой воды.

На второй стадии в качестве конденсирующего агента использовали CF_3COOH , применение HCl или H_2SO_4 дает более низкие выходы целевых 1-арилтетрагидроизохинолинов.

Использование в качестве аминного компонента гомовератриламина (**1**) и замещенных альдегидов **2а-ф** привело к получению серии из двадцати 1-арил-1,2,3,4-тетраизохинолинов **4а-ф**. Разнообразие данных соединений определяется природой заместителя в арильной части молекулы. Подбор оптимальных условий синтеза (растворитель, температурный режим и конденсирующий агент) позволил получить соединения **4а-ф** с высокими выходами (50 - 90 %).

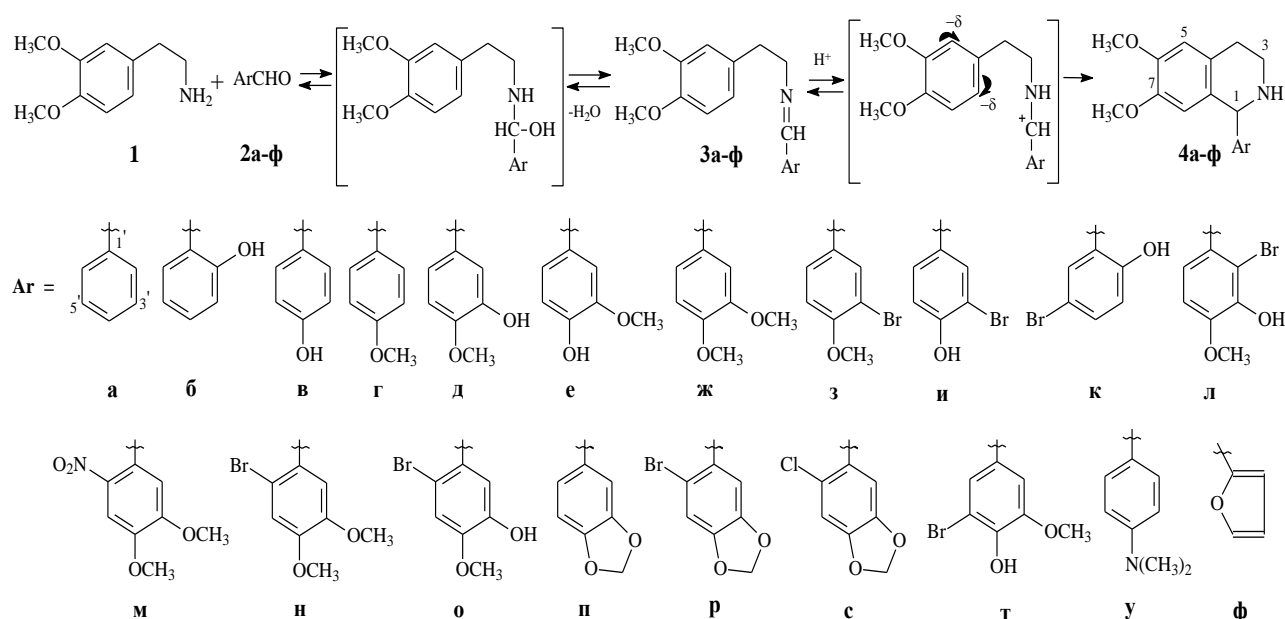


Схема 1. Синтез 1-арил-6,7-диметоксид-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновых производных **4а-ф**

Все заместители первого рода в *para*-положении бензальдегида (OCH₃, OH) уменьшают дефицит электронов на карбокатионе, а заместители второго рода: NO₂ группа в *ortho*-положении (**2м**), бром в *ortho*- и *meta*-положении (**2к**) увеличивают выход продуктов циклизации, поэтому лучшие выходы 1-арилтетрагидроизохинолинов получены с 6-бромпипероналем (**4р**, 90%), 6-нитровератровым альдегидом (**4м**, 87%), бензальдегидом (**4а**, 81%), и 5-бромсалициловым альдегидом (**4к**, 80%), низкий выход получен с фурфуролом (**4ф**, 35%). Продукт из бензальдегида **2в**, содержащего в *para*-положении OH-группу, дает относительно невысокий выход **4в** (41%), тогда как **2е** преобразуется в **4е** с 82% выходом.

Синтезированные соединения охарактеризованы данными масс-, ИК- и ЯМР спектров. Спектральные характеристики соединений **4а-ф**, а именно отсутствие полосы поглощения иминной группы в ИК-спектрах и присутствие в спектрах ЯМР ¹H синглетов ароматических протонов Н-5 при δ 6.43 – 6.82 м.д. и Н-8 при δ 6.12 – 6.45 м.д., а также синглетов метинового протона Н-1 при δ 4.73 – 5.78 м.д. и метоксильных групп 6,7-OCH₃ при δ 3.42-3.94 м.д., подтверждают образование замещенных 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов.

Таблица 2

Физико-химические параметры производных **4а-ф**

Соединение	Т. пл., °С	Выход, %	ЯМР ¹ H (100 МГц, DMSO-d ₆ , δ, м.д., J/Гц) (приведены сигналы только изохинолиновой части молекулы)
4а C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N	118-121	81	2.68(1H, м, Н-4), 2.85(2H, м, Н-3, 4), 3.25(1H, м, Н-3), 4.85(1H, с, Н-1), 6.14(1H, с, Н-8), 6.67(1H, с, Н-5). Растворитель - CDCl ₃
4б C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N	159-162	70	2.73(2H, м, Н-4), 2.87(2H, м, Н-3), 5.05(1H, м, Н-1), 6.31(1H, с, Н-8), 6.66(1H, с, Н-5).
4в* C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N	216-218 4в ·HCl	41	2.77, 2.96 и 3.15(4H, м, Н-3, 4), 4.92(1H, с, Н-1), 6.26(1H, с, Н-8), 6.71(1H, с, Н-5). Растворитель - CD ₃ OD.

4г C ₁₈ H ₂₁ O ₃ N	101-102	62	2.70(1H, м, H _a -4), 2.85(2H, м, H _a -3, H _a -4), 3.27(1H, м, H _e -3), 4.82(1H, с, H-1), 6.16(1H с, H-8), 6.63(1H с, H-5).
4д C ₁₈ H ₂₁ O ₄ N	183-184	73	2.65 и 2.80-3.16(4H, 2м, H-3, 4), 4.73(1H, с, H-1), 6.19(1H, с, H-8), 6.61(1H, с, H-5).
4е C ₁₈ H ₂₁ O ₄ N	199-203	82	2.90 - 3.29(4H, м, H-3,4), 5.15(1H, с, H-1), 6.22(1H, с, H-8), 6.72(1H, с, H-5).
4ж C ₁₉ H ₂₃ O ₄ N	72-74	72	2.60, 3.00(3H, 2м, 2H-4, H-3), 3.24(1H, м, H-3), 4.78(1H, с, H-1), 6.18(1H, с, H-8), 6.62(1H, с, H-5).
4з C ₁₈ H ₂₀ O ₃ NBr	262-264	59	2.69(2H, м, H-4), 2.83(1H, м, H _a -3), 3.20(1H, м, H _e -3), 4.85(1H, с, H-1), 6.17(1H, с, H-8), 6.64(1H, с, H-5).
4и C ₁₇ H ₁₈ O ₃ NBr	205-207	51	2.64 и 2.80 (каждый 1H, м, H-4), 3.26(2H, м, H-3), 4.78(1H, с, H-1), 6.15(1H с, H-8), 6.62(1H с, H-5).
4к C ₁₇ H ₁₈ O ₃ NBr	189-192	82	2.70(2H, м, H-4), 2.86(2H, м, H-3), 5.08(1H, с, H-1), 6.37(1H с, H-8), 6.67(1H с, H-5).
4л C ₁₈ H ₂₀ O ₄ NBr	199-200	66	2.65(2H, м, H-4), 2.78(2H, м, H-3), 5.22(1H, с, H-1), 6.18(1H, с, H-8), 6.64(1H, с, H-5).
4м C ₁₉ H ₂₂ O ₆ N ₂	224-225	87	2.80(2H, м, H-4), 2.92(2H, м, H-3), 5.51(1H, с, H-1), 6.27(1H, с, H-8), 6.65(1H, с, H-5).
4н C ₁₉ H ₂₂ O ₄ NBr	144-146	61	2.56-2.76(2H, м, H-4), 2.86-3.04(2H, м, H-3), 5.14(1H, с, H-1), 6.12(1H, с, H-8), 6.65(2H, с, H-5).
4о C ₁₈ H ₂₀ O ₄ NBr	181-183	64	2.80-3.20(4H, м, H-3, 4), 5.48(1H, с, H-1), 6.15(1H, с, H-8), 6.76(1H, с, H-5).
4п* C ₁₈ H ₁₉ O ₄ N	137-138	72	2.65(1H, дт, J=4.6, 15.9, H _a -4), 2.84(1H, м, H _e -4), 2.96(1H, м, H _a -3), 3.15(1H, дт, J= 5.2, 12.1, H _e -3), 4.90(1H, с, H-1), 6.20(1H, с, H-8), 6.54(1H, с, H-5). Растворитель - CDCl ₃
4р C ₁₈ H ₁₈ O ₄ NBr	201-203	90	2.85 и 3.12(2H, м, H-4), 3.31 и 3.43(2H, м, H-3), 5.78(1H, с, H-1), 6.15(1H, с, H-8), 6.82(1H, с, H-5).
4с* C ₁₈ H ₁₈ O ₄ NCl	107-108	76	2.80(1H, дт, J=, 5.9, 16.4, H _a -4), 2.87(1H, дт, J=5.5, 16.1, H _e -4), 3.01 и 3.12(2H, м, H-3), 5.48(1H, с, H-1), 6.27(1H, с, H-8), 6.43(1H, с, H-5). Растворитель - CDCl ₃
4г C ₁₈ H ₂₀ O ₄ NBr	193-194	48	2.68 (2H, м, H-4), 2.81 (2H, м, H-3) 4.75(1H, с, H-1), 6.21(1H, с, H-8), 6.64(1H, с, H-5).
4у* C ₁₉ H ₂₄ O ₂ N ₂	241-243	64	2.93 и 3.11(каждый 2H, м, H-3, 4), 5.29(1H, с, H-1), 6.22(1H, с, H-8), 6.55(1H, с, H-5). Растворитель - CDCl ₃
4ф C ₁₅ H ₁₇ O ₃ N	221-224	35	2.5-3.0(2H, м, H-4), 3.16(2H, м, H-3), 4.97(1H, с, H-1), 6.45(1H, с, H-8), 6.61(1H с, H-5).

*ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц).

Отнесение сигналов протонов в ЯМР ¹H спектрах соединений **4а-ф** сделаны на основании детального изучения спектров ЯМР Diff-NOE и COSY на примере соединения **4п**. Следует отметить, что протоны H-8 резонируют в более сильном поле, чем H-5, и химический сдвиг этих протонов мало зависит от характера заместителей в кольце С (только присутствие нитрогруппы вызывает слабopольный сдвиг H-5 на ~0.2 м.д.). Тогда как заместители второго рода, а также *орто*-заместители существенно влияют на химсдвиг протона в первом положении H-1 (см. табл. 2).

Особенностью масс-спектров соединений **4а-ф** является максимальная интенсивность пика молекулярного иона. Основной путь фрагментации 1-арилтетрагидроизохинолиновых оснований обусловлен разрывом C-1-Ar-

связей с образованием фрагментов с m/z 192 (устойчивый ион 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина) и фенильного остатка (схема 2).

В масс-спектре (70eV) электронного удара соединения **4p** имеются пики молекулярного иона и ионов с m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 391/393 (M^+ , 100), 376/378 (24), 360/362 (14/13), 199/201 (66), 193 (22), 192 (65).

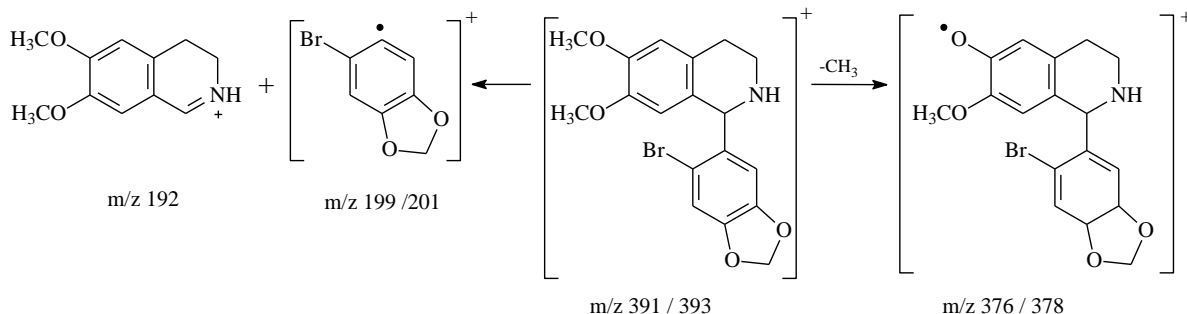


Схема 2. Распад соединения **4p** под электронным ударом

Молекулярная масса 1-(2'-бром-3'-гидрокси-4'-метоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**4л**) подтверждена наличием в +ESI-масс-спектре пиков ионов $[M+H]^+$ с m/z 394/396 с изотопами брома 79 и 81.

Получение криптостилинов I, II и N-метильных производных 1-арилтетрагидроизохинолинов **5a, б, д**

Для получения рацематов природных алкалоидов криптостилинов I, II (**5в, г**) и N-метильных производных **5a, б, д** мы метилировали ряд соединений **4** по Крейгу. Реакции проводили в две стадии («one-pot») с выходами от 64% до 93% в расчете на выделенные вещества **5a-д**.

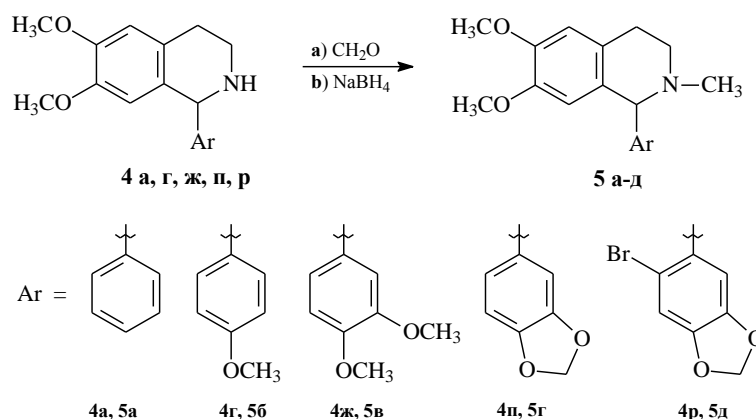


Схема 3. Получение криптостилинов I, II (**5в, г**) и N-метильных производных **5a, б, д**

В отличие от **4a-ф** в масс-спектре N-метильных производных с максимальной интенсивностью проявляется пик иона с m/z 206. Распад алкалоидов криптостилинов I, II и N-метильного производного **5д** под электронным ударом начинается с потери метильного радикала и последующего элюминирования метоксильной группы при C-6 с образованием пиков ионов с m/z M^+ , $[M-15]^+$ и $[M-31]^+$ (80%).

Масс-спектр соединения **5д** (70eV) m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 405/407 $[M]^+$, 34), 390/392 ($[M-15]^+$), 359/361 ($[M-31-OCH_3]^+$, 80), 283 (31), 252, 207 (43), 206 (100), 199/201 (62), 191, 190 (24.8), 163 (22).

Получение гидроксиэтильных производных 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (6а-о)

Фармакологическое исследование 1-(4'-метоксифенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина показало, что данное соединение обладает высокой анальгетической и местноанестезирующей активностью. Полученные данные инициировали синтез ряда веществ **6а-о** этой группы.

Для получения гидроксиэтильных производных аминов мы алкилировали изохинолины **4** этиленхлоргидрином. Применение в реакции КОН и 70 % C₂H₅ОН вместо K₂CO₃ позволило увеличить выход продуктов **6а-о** (с 50% до 94% для **6а**) (схема 4).

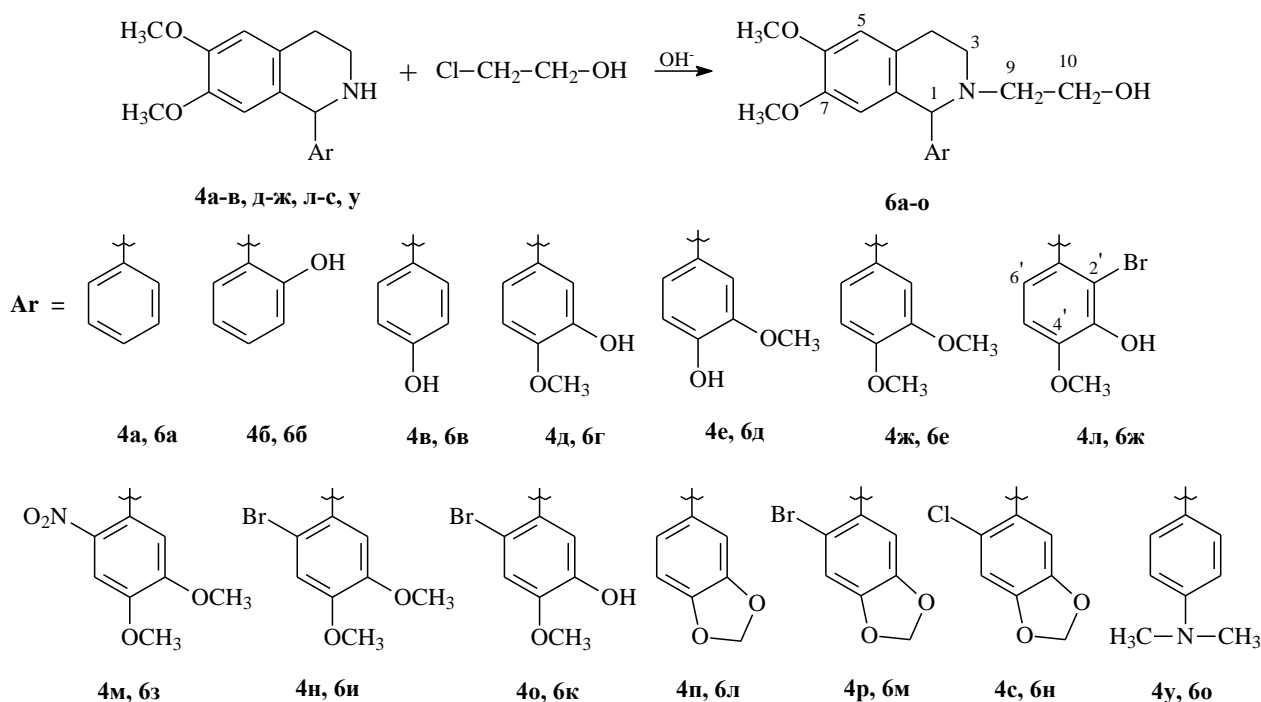


Схема 4. Получение гидроксиэтильных производных 1-арилтетра гидроизохинолинов **6а-о**

Структура полученных веществ доказана на основании данных ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектров, а также РСА.

В ЯМР спектрах соединений **6** протоны Н-3 и Н-4 изохинолинового кольца резонируют приблизительно в той же области, что и соответствующие протоны исходных соединений **4**. Сигнал протона Н-1 в производных **6л, м, н**, имеющих метилendioксигруппу в кольце С, претерпевает сдвиг в сильное поле до 0.7 м.д.

Отнесение сигналов протонов в ЯМР Н¹ спектрах соединений **6а-о** сделаны на основании детального изучения спектров ЯМР COSY и NOESY на примере 1-(4',5'-метилendioкси-2'-хлорфенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**6н**). Сравнительный анализ значений химических сдвигов и характер сигналов Н-9, 10 синтезированных соединений показал, что в полученных веществах **6а-о** протоны гидроксиэтильной группы проявляются по-разному. Примечательным является то, что эти протоны в ЯМР ¹H спектрах **6б, ж-и, м, н** вместо ожидаемых двух триплетов образовали четыре самостоятельных сигнала, характерные для циклического состояния. В этих соединениях существует внутримолекулярная

водородная связь (сильная полоса поглощения при 3159 см⁻¹ в ИК-спектре), которая приводит к торможению свободного вращения гидроксиэтильной группы и образованию нового цикла, как например в **бн** (табл. 3).

Таблица 3

Физико-химические параметры гидроксиэтильных производных **ба-о**

Соединение	Т. пл., °С	Выход, %	ЯМР ¹ H (400 МГц, CDCl ₃ , δ, м.д., J/Гц) (приведены сигналы только H-1, 9, 10 молекулы)
ба C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N	182-184 ба ·HCl	94	2.85-3.00(2H, м, H-9), 3.60, 3.78 (каждый 1H, м, H-10), 4.91(1H, с, H-1)
бб* C ₁₉ H ₂₃ O ₄ N	149-151	86	2.65(1H, дт, J=4.5, 13.6, H _b -9), 2.99(1H, м, H _a -9), 3.77(1H, дт, J=4.8, 11.6, H _b -10), 3.85(1H, м, H _a -10), 4.70(1H, с, H-1)
бв C ₁₉ H ₂₃ O ₄ N	масло	70	2.52 (1H, дт, J=3.7, 12.7, H _b -9), 2.82 (1H, м, H _a -9), 3.48 (1H, дт, J=4.3, 10.9, H _b -10), 3.68 (1H, дт, J=3.4, 11.4, H _a -10), 4.78 (1H, с, H-1)
бг C ₂₀ H ₂₅ NO ₅	167-169 бг ·HCl	84	3.0(2H, м, H-9), 3.89(2H, м, H-10), 5.24(1H, с, H-1)
бд* C ₂₀ H ₂₅ NO ₅	масло	61	2.51(1H, дт, J=4.8, 12.8, H _b -9) 2.64(1H, ддд, J=4.3, 8.4, 12.5, H _a -9), 3.48(1H, дт, J=5.0, 11.0, H _b -10), 3.68(1H, м, H _a -10), 4.53(1H, с, H-1)
бе C ₂₁ H ₂₇ NO ₅	201-203 бе ·HCl	91	2.63(1H, м, H _b -9), 2.71(1H, м, H _a -9), 3.55 и 3.70(каждый 1H, м, H-10), 4.69(1H, с, H-1)
бж C ₂₀ H ₂₄ BrNO ₅	168-169 бж ·HCl	69	2.53(1H, дт, J=3.5, 12.7, H _b -9), 2.84(1H, ддд, J=4.6, 7.9, 12.7, H _a -9), 3.62(1H, дт, J=4.4, 11.0 H _b -10), 3.69(1H, ддд, J=3.5, 7.5, 11.0, H _a -10), 5.01(1H, с, H-1)
бз C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₇	158-161	79	1.6(OH), 2.53(1H, дт, J=3.4, 13.0 H _b -9), 2.74(1H, м, H _a -9), 3.46(1H, м, H _b -10), 3.65-3.70(1H, м, H _a -10), 5.40(1H, с, H-1)
би C ₂₁ H ₂₆ BrNO ₅	166-168	56	1.6(OH), 2.52(1H, дт, J=3.2, 13.4 H _b -9), 2.79(1H м, H _a -9), 3.44(1H, м, H _b -10), 3.69(1H, м, H _a -10), 5.03(1H, с, H-1)
бк C ₂₀ H ₂₄ BrNO ₅	179-182 бк ·HCl	55	2.66-2.78(2H, м, H-9), 3.75(2H, м, H-10), 5.10(1H, с, H-1)
бл C ₂₀ H ₂₃ NO ₅	149-152	78	2.56(1H, дт, J=4.4, 12.9, H _b -9), 2.90(1H, ддд, J=4.4, 8.3, 12.9, H _a -9), 3.48(1H, ддд, J=4.4, 9.4, 11.1, H _b -10), 3.64(1H, ддд, J=4.4, 8.3, 11.1, H _a -10), 4.57(1H, с, H-1)
бм C ₂₀ H ₂₂ BrNO ₅	143-144	77	2.47(1H, дт, J=3.5, 12.7, H _b -9), 2.76(1H, ддд, J=4.8, 9.8, 12.8, H _a -9), 3.39(1H, ддд, J=3.6, 4.8, 11.0, H _b -10), 3.64(1H, ддд, J=3.5, 9.8, 11.0, H _a -10), 4.99(1H, с, H-1)
бн C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₅	157-159	87	2.49(1H, дт, J=3.7, 13.0, H _b -9), 2.73(1H, ддд, J=4.9, 9.6, 13.0, H _a -9), 3.41(1H, ддд, J=3.7, 4.9, 11.1, H _b -10), 3.63(1H, ддд, J=3.7, 9.6, 11.1, H _a -10), 5.02(1H, с, H-1)
бо C ₂₁ H ₂₈ O ₃ N ₂	167-169 бо ·HCl	89	3.41-3.47(2H, м, H-9), 4.00(2H, м, H-10), 6.02(1H, с, H-1)

* ЯМР ¹H (600 МГц, δ, м.д., J/Гц).

Для подтверждения этого проведен РСА соединений **бб**, **к**, **н**. Все РСА, приведенные в данной работе, выполнены сотрудниками лаборатории физических методов исследований, Института химии растительных веществ д.х.н. Ташходжаевым Б., к.х.н. Тургуновым К.К. Полученные данные показали, что в молекуле **бн** существует внутримолекулярная водородная связь между атомом

азота и гидроксильной группой. Расстояния N...H и N...O составляют 2.292 и 2.848 Å, соответственно. Кристаллическая структура 1-(4',5'-метилendioкси-2'-хлорфенил)-2β-гидрокси-этил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетра-гидроизохинолина (**6н**) по РСА приведена на рисунке 1.

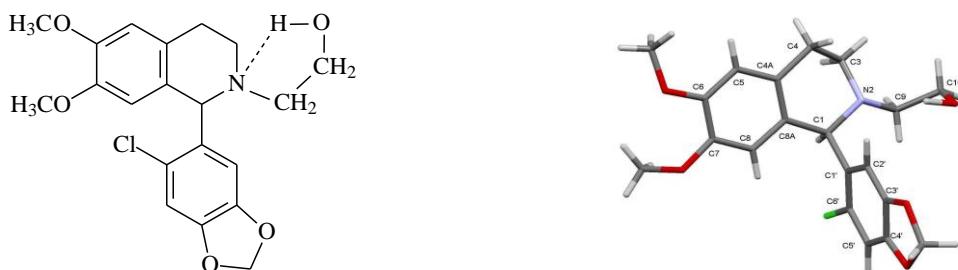


Рис.1. Строение 1-(4',5'-метилendioкси-2'-хлорфенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**6н**) по данным ЯМР ¹Н спектра и РСА

Представление о строении молекулы 1-(2'-гидроксифенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**6б**) в кристалле дает рисунок 2. Независимая часть элементарной ячейки образована из двух молекул соединения **6б**, у которых 2β-гидроксиэтильная группа различно ориентирована, что способствует возникновению межмолекулярной водородной связи между двумя молекулами. Наличие гидроксильной группы в орто-положении кольца С приводит к образованию также внутримолекулярной водородной связи.

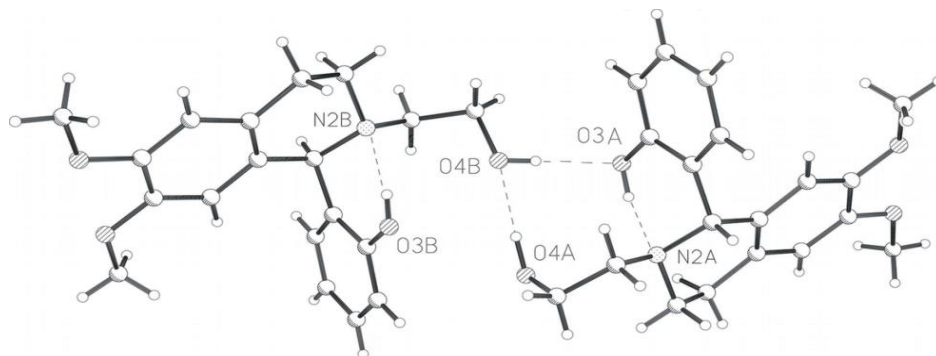


Рис. 2. Строение 1-(2'-гидроксифенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**6б**) в кристалле по данным РСА

Молекулярная структура соединения **6к** по данным РСА показана на рисунке 3. В отличие от **6б** и **6н** в кристалле этой молекулы не наблюдается образование внутримолекулярной водородной связи, что полностью соответствует данным ЯМР ¹Н спектров.

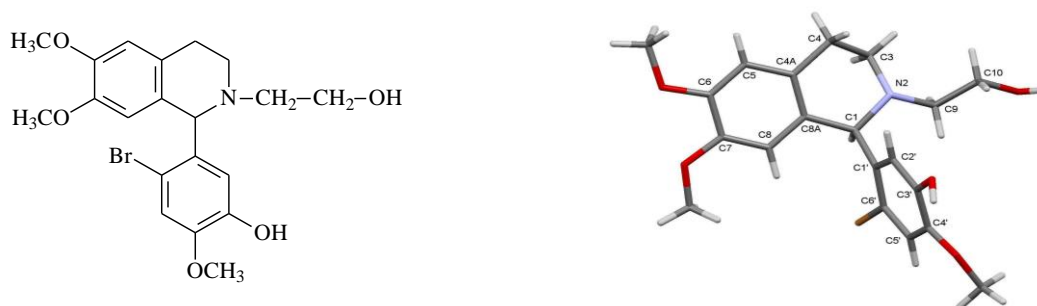


Рис. 3. Строение молекулы 1-(2'-бром-5'-гидрокси-4'-метоксифенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**6к**)

Синтез 5,5'-бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-бифенилов 13-15

Видное место среди биологически активных изохинолинов занимают бимолекулярные алкалоиды и их производные, так например изохинолиновые алкалоиды циклеапелтин и метилтелобин-N обладают цитостатической активностью, а секоцефарантин и норбербамин-2 проявляют высокий противовирусный эффект, тубокурарина хлорид проявляет миорелаксантные свойства, а синтетическое производное 1,11-бис-(6,7-метилendioкси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)ундекан обладает выраженной цитостатической и антигрибковой активностью. Среди бимолекулярных соединений особый интерес представляют бис-продукты, в которых изохинолиновые фрагменты соединены Ar-Ar или >N-CH₂-N< связями. Одним из удобных путей синтеза бис-изохинолинов с Ar-Ar связью является получение на первой стадии замещенных бифенилов. Для синтеза исходного дегидродиванилина (**7**) использовали реакцию окисления ванилина (**2e**), метилированием которого получили диальдегиды **8** и **9** (схема 5).

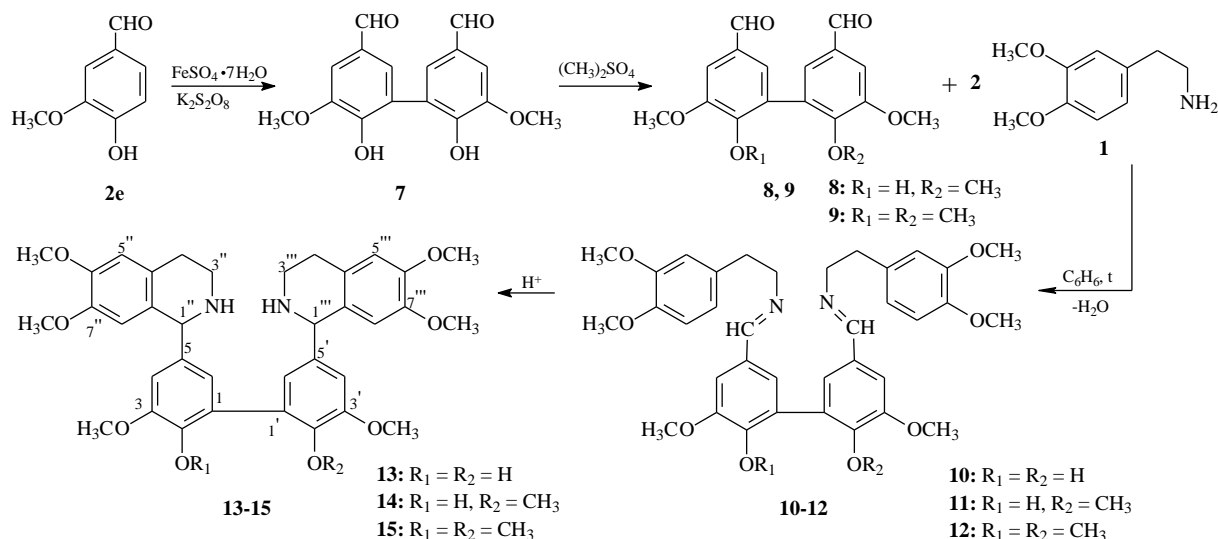


Схема 5. Получение бимолекулярных соединений 13-15

Далее осуществляли синтез бимолекулярных соединений **13-15** по отработанной схеме синтеза 1-арилтетрагидроизохинолинов **4a-f**. Конденсация диальдегидов с амином **1**, дает с хорошим выходом бис-соединения **14** и **15**. Наличие фенольных групп в соединении **13**, способных быстро окисляться, вызывает осмоление продукта реакции, что затрудняет его выделение и снижает выход целевого соединения (см. табл. 4).

Таблица 4

Физико-химические параметры бимолекулярных соединений 13-15

Соединение	Т. пл., °С	Выход, %	ЯМР ¹ H (100 МГц, DMSO-d ₆ , δ, м.д., J/Гц)
13 C ₃₆ H ₄₀ N ₂ O ₈	178-185	35	2.0 (2H, с, H-2'', 2'''), 2.78 и 2.99 (8H, м, H-3'', 3''', 4'', 4'''), 3.45* (3H, с, 7'' -OCH ₃), 3.49* (3H, с, 6'' -OCH ₃), 3.65* (6H, с, 6''', 7'''-OCH ₃), 3.69* (6H, с, 3, 3'-OCH ₃), 5.03 (2H, с, H-1'', 1'''), 6.27 (2H, с, H-8'', 8'''), 6.54 (2H, с, H-5'', 5'''), 6.63 и 6.74 (4H, 2с, H-2, 2', 6, 6').

14 C ₃₇ H ₄₂ N ₂ O ₈	198-203	71	
15 C ₃₈ H ₄₄ N ₂ O ₈	242-245	79	2.03(2H, с, Н-2'', 2'''), 2.68 и 2.79 (8H, м, Н-3'', 3''', 4'', 4'''), 3.33*(9H, с, 6'',7'',7'''-OCH ₃), 3.46*(6H, с, 6''',2-OCH ₃), 3.71*(6H, с, 3,2'-OCH ₃), 3.81*(3H, с, 3'-OCH ₃), 5.59(2H, с, Н-1'',1'''), 6.29(1H, с, Н-8'') 6.31(1H, с, Н-8'''), 6.45(1H, с, Н-5''), 6.51(1H, с, Н-5'''), 6.79(2H, с, Н-6,6'), 7.3(2H, с, Н-2,2').

Получение бис-[1-арил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил]-метанов **16-18** в обычных условиях и при микроволновом облучении

Представлялось интересным исследовать реакцию N-аминометилирования в обычных условиях и при МВ-облучении (МВО) на примере ранее полученных вторичных аминов. Сравнительное изучение взаимодействия 1-фенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**4a**) с параформом в спирте показало, что МВО сокращает время реакции с 6 ч до 2-4 мин. Учитывая свойство микроволнового нагревания затрагивать только полярные молекулы реагирующих соединений, исследовали влияние ряда полярных растворителей, эффективно поглощающих излучение, на взаимодействие **4a** с параформом в условиях микроволнового облучения. Применение ацетонитрила дает соль исходного 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, которая не вступает в реакцию аминметилирования и возвращается исходный **4a**, что было подтверждено данными ЯМР спектров. При использовании в качестве растворителей спирта, ДМФА и ДМСО с высокими выходами образуется бис-изохинолин **16**. Отработав метод синтеза диизохинолина **16**, мы по аналогии получили бимолекулярные соединения **17** и **18**, используя спирт в качестве растворителя по схеме:

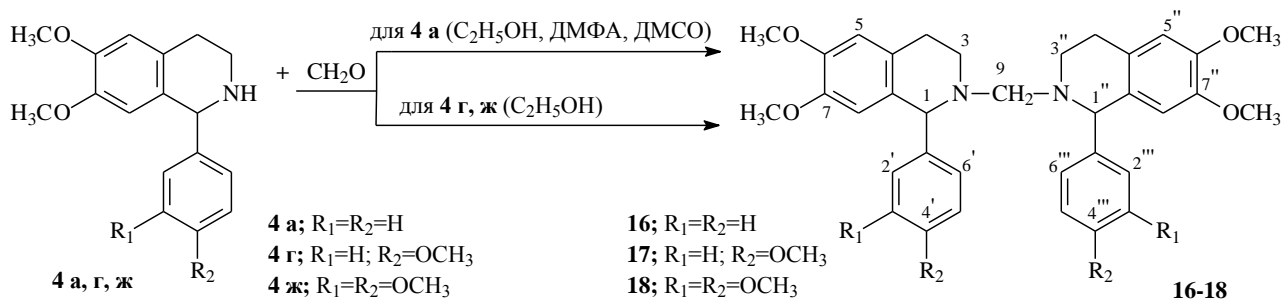


Схема 6. Получение бис-тетрагидроизохинолинов **16-18**

Полученный бис-[1-фенил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил]-метан (**16**) и исходный изохинолин **4a** не разделяются ТСХ и ВЭТСХ, что затрудняло контроль за ходом реакции, а разделяются только ВЭЖХ.

Продукт **16** удалось очистить от исходного **4a**, благодаря различной растворимости веществ в метаноле (**16** не растворяется в метаноле в отличие от исходного). Бис-продукты **17**, **18** очищали от исходных мономеров через получение хлоргидратов.

Данные ИК-, масс- и ЯМР ¹H спектров **16-18** однозначно указывают на образование бимолекулярных соединений. В ИК-спектре бис-изохинолина **16** отсутствует полоса поглощения NH-группы, характерная для вещества **4a**

(3325 см⁻¹). Методом +ESI-МС в условиях положительной ионизации получены соответствующие значения молекулярных ионов с m/z 573.27[M+Na]⁺, 589.25[M+K]⁺, подтверждающие образование бис-тетрагидроизохинолина **16** состава C₃₅H₃₈N₂O₄.

В ЯМР ¹H спектре **16** имеются сигналы двух метиленовых протонов в виде синглета при δ 3.02 м.д., четырех метоксильных групп δ 3.55, 3.59, 3.78, 3.79 м.д., двух метиновых протонов (H-1 при 4.55 и H-1' при 4.77) и четырех ароматических протонов в виде синглетов при δ 6.14 (H-8), 6.15 (H-8'), 6.52 м.д.(H-5, 5').

При проведении данной реакции в ДМСО столкнулись с интересным фактом: после отделения димера из маточника выделили изохинолин **4a** не в виде рацемата, а в виде энантиомера. Кристаллическая структура 1-фенил-6,7-диметоки-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина подтверждена РСА. Соединение **4a** кристаллизуется в пространственной группе P2₁2₁2₁, в ромбической сингонии, что указывает на присутствие только одного энантиомера в кристаллической структуре. Пространственная структура молекулы **4a** показана на рисунке 4.



Рис.4. Структура 1-фенил-6,7-диметоки-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**4a**)

Получение нитроэтильных производных 1-арилтетрагидроизохинолина **19**, **20**

При проведении реакции **4a** и **4г** с параформом при микроволновом облучении в нитрометане происходит реакция Манниха с участием растворителя и образованием нитроэтильных производных 1-арилтетрагидроизохинолина **19**, **20**.

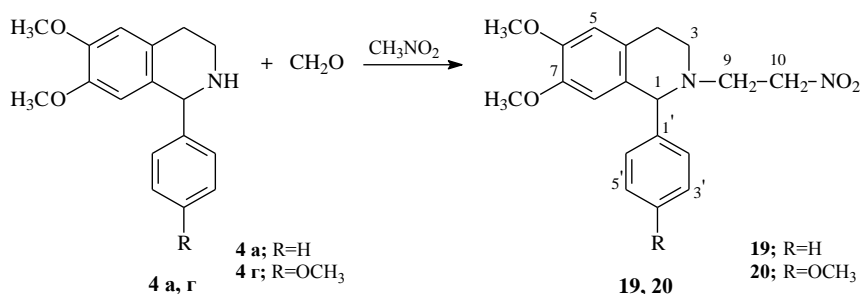


Схема 7. Получение 1-арил-2-нитроэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов **19**, **20**

Сравнение ПМР спектров соединений **6a**, **в** и **19**, **20** позволило выявить различие спектральных характеристик двух N-замещенных (N-CH₂-CH₂-ОН и N-CH₂-CH₂-NO₂) групп этих соединений. Так сигнал метинового протона при С-1 производных **19** и **20** находится в более сильном поле (δ 4.52 и 4.54 м.д.) по сравнению с таковым гидроксиэтильных производных **6a**, **в** (δ 4.91 и 4.78), а сигналы протонов Н-10 вследствие анизотропного влияния нитрогруппы проявляются в слабом поле (δ 4.25 – 4.34 м.д.).

Синтез 2,3-диметокси-5,6,8,9-тетрагидро-13bH-дibenзо[*a,h*]-хинолизин-9-хромана (21)

Структура продукта, образовавшегося при реакции **4** с формалином, определяется не только природой растворителя, но и строением исходного вещества. Так наличие в структуре **46** *орто*-гидроксильной группы в кольце С меняет направление конденсации. Необходимо отметить, что в этом случае вместо получения димерного продукта наблюдалась внутримолекулярная циклизация с образованием устойчивого четырех циклического продукта без микроволнового облучения. При добавлении к спиртовому раствору **46** формалина моментально выпадает продукт циклизации - хинолизин-9-хроман (**21**).

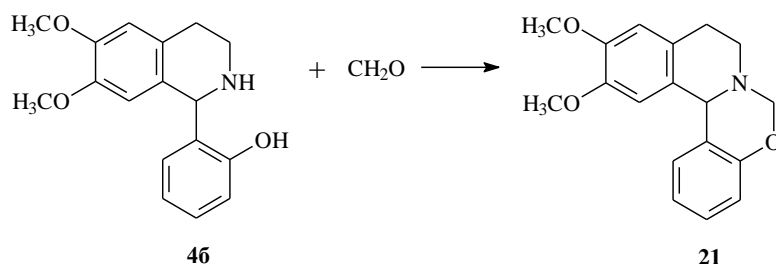


Схема 8. Взаимодействие 1-(2'-гидроксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**46**) с формалином

Методом ВЭЖХ/МС в условиях положительной ионизации определено значение молекулярного иона 297 [M]⁺ соединения **21**, исходя из пика иона с *m/z* 298 [M+H]⁺.

В ЯМР ¹H спектре **21** в дополнение к сигналам исходной молекулы наблюдается сигнал протонов N-CH₂-O-группы при δ 5.26 м. д. в виде дублета с константой спин спинового взаимодействия 11 Гц.

Третья глава посвящена биологической активности некоторых производных 1-арилтетрагидроизохинолинов. Фармакологические исследования выполнены в Институте химии растительных веществ в лаборатории молекулярной генетики (Терентьева Е.О., Цеомашко д.б.н. Н. Е., Хашимова З. С., под руководством проф. Азимовой Ш.С.) и в отделе фармакологии и токсикологии (д.м.н. Джохангиров Ф.Н., к.б.н. Турсунходжаева Ф.М.), а также в лаборатории биофизики клетки ИБОХ АН РУз (Жумаев И.З., Хушматов Ш.С., под руководством проф. Усманова П.Б.) (см. акты в приложении).

Цитотоксическая активность

Исследована цитотоксическая активность 11 соединений изохинолинового ряда (**4а, ж, п, р, с, 5в, г, бе, л, м, н**) на культурах раковых клеток HeLa, HEp-2 и на первичных культурах нормальных клеток гепатоцитов. В качестве препарата сравнения использован известный противоопухолевый препарат – «Цисплатин».

Исходя из данных PASS, выраженной цитотоксической активностью должны обладать вещества, содержащие метилendioкси-группу (-OCH₂O-) в кольце С. Соединение **4а** (отсутствует заместитель в кольце С) проявило активность в отношении HeLa (42%) и незначительную активность на клетках

HEp-2 (10-15%). Исследование активности соединений, имеющих метоксильные группы, на клетках HeLa подтвердило отсутствие (или наличие незначительной) цитотоксической активности у **4ж**, **5в**, **6е** независимо от характера замещения у атома N: **4ж** (19-23%) > **6е** (6%) > **5в** (неактивен).

Сравнение активности соединений **4п** и **5г**, **6л**, имеющих метилendioкси-группу в кольце С и заместители (H, CH₃, CH₂CH₂OH) у атома N, показало, что замена метильной (**5г**) на гидроксиэтильную (**6л**) группу приводит к уменьшению активности: **5г** (67-70%) > **4п** (37%) > **6л** (16%) (на клетках HEp-2). Вещество **4п** оказалось токсичным по отношению к нормальным клеткам кожи.

Введение галоида и замена двух метоксильных групп на метилendioкси-группу в кольце С ряда веществ **4ж-4с** повышало цитотоксический эффект. Полученные результаты позволяют расположить их по активности в следующие ряды: **4с** (89%) > **4р** (42) > **4п** (23) ≥ **4ж** (19-23%) (на клетках HeLa) и **4с** (57%) > **4п** (37) ≥ **4р** (33) > **4ж** (8%) (на клетках HEp-2).

На производные 1-(3',4'-метилendioксифенил)-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**5г**) и 1-(3',4'-метилendioкси-2'-хлорфенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**4с**) поданы заявки на получение патентов. Заявки зарегистрированы в «Вестнике АИС РУз».

Анальгетическая, седативно-транквилизирующая и антиаритмическая активность гидроксиэтильных производных 1-арил-тетрагидроизохинолинов

В экспериментах на животных была выявлена анальгетическая активность у соединений **6г**, **е**, **и**, **к**, тогда как вещества **6з**, **м**, **н** не проявили достоверной анальгетической активности.

Изучение местноанестезирующей активности на модели терминальной анестезии роговицы глаза кролика показало, что соединения **6и**, **л**, **м**, **н** обладают местно-раздражающим действием, а вещества **6к**, **з** не проявили этого действия.

Установлено, что соединение **6м** в дозах 5-20 мг/кг оказывает выраженное противоаритмическое, противофибриляторное и антитоксическое действие при аритмии сердца у крыс, индуцированных внутривенным введением хлорида кальция (250 мг/кг) и хлоридам бария (20 мг/кг) и по активности, эффективности и широте антиаритмического действия не уступает хинидину и новокаинамиду.

Соединение **6м** (LD₅₀ 280 мг/кг) в дозах 50-200 мг/кг оказывает седативно-транквилизирующее действие - угнетает ориентировочную реакцию, реакцию на внешние раздражители, снижает температуру тела, вызывает явление мышечного расслабления, угнетает дыхание. Резорбтивное действие продолжается 2-3 часа.

В опытах *in vitro* на изолированных отрезках тонкого кишечника крыс **6м** в концентрациях 0,001–0,005 мг/мл снижает тонус и уменьшает амплитуду спонтанных сокращений, уменьшает спазм кишечника, вызываемый ацетилхолином, гистамином и хлоридом бария. Соединение **6м** будучи в 2 раза менее токсичным, чем папаверин, не уступает последнему по спазмолитической активности.

Таким образом, на основании предварительно полученных данных выявлены соединения **4с**, **5г** с низкой токсичностью в отношении первичной

культуры нормальных клеток – фибробластов и эффективные в отношении культур клеток HeLa, HEp-2, а также производное **6м**, с седативно-транквилизирующей и антиаритмической активностью, которые можно рекомендовать для дальнейших фармакологических исследований с целью создания лекарственных препаратов.

В IV главе диссертации приведена экспериментальная часть, в которой даны характеристики использованных реактивов, методики проведения химических превращений и физико-химические характеристики синтезированных соединений.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны простые и эффективные одnoreакторные методы синтеза новых мономолекулярных производных 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов, которые характеризуются высокими выходами конечных продуктов, простотой используемого оборудования, воспроизводимостью и могут быть рекомендованы для синтеза описанных соединений в технологических условиях.
2. Синтезированы новые биологически активные N-метильные и N-гидроксиэтильные производные 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов.
3. Созданы способы получения новых бис-тетрагидроизохинолиновых производных с Ar-Ar и >N-CH₂-N< связями.
4. Исследовано влияние ряда полярных растворителей на взаимодействие 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов с параформом в обычных условиях и при микроволновом облучении. Установлено, что направление реакции и выходы зависят от природы используемого растворителя и структуры изохинолина, а применение МВО ускоряет реакцию (2-4 мин.).
5. Совокупностью современных физико-химических методов, установлено строение 41 нового производного, структуры которые пополнили международную базу химических веществ PubChem и 4 вещества в депонированы в Кембриджский центр структурных данных;
6. Изучена зависимость активности синтезированных веществ от структуры. Выявлены соединения с низкой токсичностью в отношении первичной культуры нормальных клеток – фибробластов и эффективные в отношении культур клеток HeLa, HEp-2, а также производные с антиаритмической активностью, которые можно предложить для дальнейших фармакологических исследований с целью создания лекарственных препаратов.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 AT THE INSTITUTE OF BIOORGANIC
CHEMISTRY, THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN AND
INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

JURAKULOV SHERZOD NIYATKABULOVICH

**SYNTHESIS OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE
1-ARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINE SUBSTANCES AND THEIR
DERIVATIVES**

02.00.10 –Bioorganic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
FOR THE DOCTOR OF PHILOSOPHY ON CHEMICAL SCIENCES (PhD)**

Tashkent - 2018

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.2.PhD/K40

The dissertation has been prepared at the Namangan State University and at the Institute of Chemistry of Plant Substances

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.biochem.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:	Vinogradova Valentina Ivanova doctor of philosophy (PhD) of sciences in chemistry
Official opponents:	Boboev Bakhrom Nurillaevich doctor of sciences in chemistry Rakhimov Dilshod Akhmedovich doctor of sciences in chemistry, professor
Leading organisation	Tashkent Pharmaceutical Institute

Defense will take place on 26 april 2018 year 10⁰⁰ at the meeting of the Scientific council DSc.27.06.2017.K/B/T.37.01 of the Institute of Bioorganic Chemistry, the National University of Uzbekistan and the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100125, Tashkent, 83, M.Ulugbek street. Phone: 262-35-40, Fax: (99871) 262-70-63.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Bioorganic Chemistry (Address: 100125, Tashkent, 83, M.Ulugbek street. Phone: 262 35 40, Fax: (99871) 262 70 63., e-mail: asrarov54@mail.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «12» april 2018.

(protocol at the register No _____ dated _____ 2018).

Sh.I.Salikhov

Chairman of scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc., academician

M.I.Asrarov

Scientific secretary of scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc., professor

A.A.Akhunov

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees, D.B.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is the synthesis of new physiological active 1-aryltetrahydroisoquinoline substances mono- and bis-derivatives, study of their physicochemical properties and identification of promising biologically active compounds among them.

The objects of the research work are homoveratrylamine, a series of substituted benzaldehydes and synthesized new 1-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and their derivatives.

Scientific novelty of the research work:

an effective method for the synthesis of new mono-derivatives of 1-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline has been developed;

methods for the synthesis of new bis-tetrahydroisoquinolines with Ar-Ar and >N-CH₂-N< bonds have been developed for the first time;

it was established that the interaction of 1-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines with paraform under normal conditions and microwave irradiation depends on the nature of the used solvent and the structure of isoquinoline;

synthesis of new 41 substances has been carried out and compounds with cytotoxic, sedative-tranquilizing and antiarrhythmic activity were found in the series of synthesized compounds and shown dependence cytotoxic activity on the structure;

Implementation of the research results: on the basis of scientific results obtained on the synthesis of mono-, bis-, N-myethyl and N-hydroxyethyl derivatives of 1-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines:

crystalline structures of 1-(2'-hydroxyphenyl)-2 β -hydroxyethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 1-(2'-bromo-5'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-2 β -hydroxyethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 1-(3',4'-methylene-dioxy-2'-chlorophenyl)-2 β -hydroxyethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (Cambridge Crystallographic Data Center references 1489810 of June 04, 2016, 1579965 of October 13, 2017, 1531620 of February 8, 2017). Scientific results allow establishing the structures of new substances of this class;

the published materials on synthesis methods and structure establishment are scientific journals (Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly, 2015, V. 146, ResearchGate, IF 1.04; Tetrahedron Letters, 2017, V. 58, Scijournal, IF 2.193 and Tetrahedron Letters, 2017, V. 58, Scijournal, IF 2.193). The obtained results of the research made it possible to use the methods of synthesis and identification of the 1-aryl-tetrahydroisoquinolines;

the synthesized 1-aryltetrahydroisoquinolines were used during the implementation of the fundamental grant FA-F7-T197 entitled "Study of the influence of biologically active substances on the cell metabolism" to establish their cytotoxic activity (certificate FTA-02-11/960 of the Agency of Science and Technology of October 27, 2017). The obtained results made it possible to identify, among 1-aryl-tetrahydroisoquinolines, the compounds that were low toxic for the primary culture of normal cells - fibroblasts and cytotoxic for cultures of HeLa and HEP-2 cells;

The structure and volume of the thesis. The structure of the thesis consists of Introduction, four chapters, Conclusion, List of references and Appendix. The volume of the thesis is 108 pages of printed text.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Zhurakulov Sh. N., Vinogradova V. I., Levkovich M. G. Synthesis of 1-aryltetrahydroisoquinoline alkaloids and their analogs // Chemistry of natural compounds. –New York, –2013. –Т. 49. –№1. –С. 70–74 (02.00.00, №1).
2. Zhurakulov Sh. N., Levkovich M. G., Vinogradova V. I., Synthesis of hydroxyethyl perivatives of 1-aryltetrahydroisoquinolinealkaloids // Chemistry of natural compounds. – New York, –2014. –Т. 49. –№6. –р. 1095-1098 (02.00.00, №1).
3. Журакулов Ш.Н., Ташмухамедова А.К., Виноградова В.И. Синтез бис-тетрагидроизохинолинов на основе 1-арил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и параформа при микроволновом облучении // Вестник НУУз. –Ташкент, –2014. –№ 3/1. –С. 227-229 (02.00.00, №12).
4. Терентьева Е.О., Журакулов Ш.Н., Хашимова З.С., Цеомашко Н.Е., Виноградова В.И., Азимова Ш.С. Синтез 1-арилтетрагидроизохинолинов и их биологическая активность // Фармацевтический журнал. –Ташкент, –2015. –№3. –С. 29-34 (02.00.00, №2).
5. Turgunov Kambarali, Zhurakulov Sherzod, Englert Ulli, Vinogradova Valentina, Tashkhodjaev Bakhodir. Synthesis of 1-(2-hydroxyphenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and pseudo-symmetry in its crystal structure // Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry. –2016 –V. 72. –№ 8. –р. 607-611. (02.00.00, Journal Impact Factor-4.09).

II бўлим (II часть; II part)

1. Zhurakulov Sh. N., Vinogradova V.I., Rakhimov Sh. B., Alimova M. Synthesis of the Derivatives of 1-Phenyltetrahydroisoquinoline Alkaloids // 5th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. –Tashkent, –2003. –P.160.
2. Журакулов Ш.Н., Алимова М., Виноградова В.И. Синтез аналогов алкалоидов 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинового ряда // тез. докл. конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. –Ташкент, –2005. –С. 26.
3. Виноградова В.И., Журакулов Ш.Н., Бобобекова Д., Алимова М., Рахимов Ш.Б. Синтез производных 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинового ряда // Азотсодержащие гетероциклы. ICSPF press, –Москва, –2006. –Т. 2. –С. 72-73.
4. Журакулов Ш.Н., Рахимов Ш.Б., Виноградова В.И. Синтез замещенных 1-фенилтетрагидроизохинолинов // тез. докл. конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. –Ташкент, –2012. –С. 24.
5. Sohibova N.B., Azamatov A.A., Zhurakulov Sh. N., Tursunhodzhaeva F.M., Vinogradova V.I. Pharmacological properties of a number of hydroxyethyl derivatives 1-aryltetrahydroisoquinoline // Thesis oral presentations on 10th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. –Tashkent, –2013. –р. 108.

6. Жумаев И.З., Зайнобиддинов А.З., Журакулов Ш.Н., Усманов П.Б., Виноградова В.И. Изучение влияния изохинолиновых алкалоидов на сократительную активность папиллярной мышцы крысы // Международная научная конференция актуальные проблемы развития биоорганической химии. –Ташкент, –2013. –С. 50-51.
7. Terenteva E.O., Khashimova Z.S., Tseomashko N.E., Jurakulov Sh.N., Vinogradova V.I., Azimova Sh.S. PP-110 cytotoxic activity of the 1-aryl tetrahydroisoquinoline derivatives // 11th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. -Antalia, Turkey, –2015. –P. 180.
8. Туляганова Х.Б., Цеомашко Н.Е., Терентьева Е.О., Журакулов Ш.Н., Азимова Ш.С. Цитотоксическая активность алкалоидов изохинолинового ряда // Матералы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. –Ташкент, –2015. –С. 32.
9. Хушматов Ш.С., Журакулов Ш.Н., Саидов А.Ш. Изучение механизма кардиотропного действия изохинолиновых алкалоидов // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы физико-химической биологии». –Ташкент, –2015. –С. 338-340.
10. Сохибова Н., Журакулов Ш.Н. К фармакологии 1-(6'-бром-3',4'-диметоксифенил)-2-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина // Матералы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. –Ташкент, –2015, –С. 86.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» тахририятида тахрирдан
ўтказилди (28. 03. 2018 йил)

Босишга рухсат этилди _____2018 йил
Қоғоз бичими 60x84 ¹/₁₈. Адади: 60 нусха.
Буюртма 11/18. ЎзР ФА ЎМКИ
Матбаа бўлимида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек кўчаси, 77-уй.

