Юсов Алексей Сергеевич Синтез и биологическая активность енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производных

ОГЛАВЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

кандидат наук Юсов Алексей Сергеевич

Содержание

Введение

Глава 1 Синтез и биологическая активность производных изохинолина

1.1. Производные изохинолина в природе и медицине

1.2. Классические методы построения изохинолинового цикла

1.3. Реакция Риттера в синтезе изохинолинов

1.4. Свойства енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производных

1.5. Современные исследования в области биологической активности изохинолинов

1.6. Заключение 25 Глава 2 Синтез, строение и свойства енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их функциональных производных

2.1. Синтез (3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Я)-илиден)-Ы-алкил-ацетамидов

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

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

2.4. К-замещённые цианацетилгидразиды в синтезе 3,3-диалкил-1,2,3,4-

36

тетрагидроизохинолинов по реакции Риттера

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

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

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

2.5.3. Синтез 1-замещённых 3-метил-6-метокси-7-(н-бутокси)-3,4-дигидроизохинолинов

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

27

27

30

40

45

48

53

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

58

тетрагидроизохинолина

2.7.2. Реакция (2)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1 (2Я)-илиден)-Ы-

61

(2,4-диметилфенил)-ацетамидов с нингидрином

2.7.3. Реакция енаминопирролидида и пиперидида ряда 2,2-диметил-1,2,3,4-

64

тетрагидробензо[/]изохинолина с нингидрином

2.7.4. Реакции аннелирования енаминоуреидов ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-

66

тетрагидроизохинолина действием оксалилхлорида и нингидрина

2.8. Свойства производных 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолина

2.8.1. Синтез и свойства 1-ароил-5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-

71

а] изохинолин-2,3-дионов

2.8.2. Реакции этил 6,6-диалкил-8,9-диоксо-5,6,8,9-тетрагидро-

73

бензо[/]пирроло[2,1-а]изохинолин-10-карбоксилатов с К-нуклеофилами

Глава 3 Материалы и методы исследования

3.1. Объекты исследования, аналитические методы, оборудование и

77

реактивы

3.2. Методы исследования биологической активности 78 Глава 4 Экспериментальная химическая часть 82 Глава 5 Биологическая активность

5.1. Анальгетическая активность

5.2. Противовоспалительная активность

5.3. Антигельминтная и инсектицидная активность

5.4. Антиаритмическая и коагулянтная активность

5.5. Острая токсичность 105 Выводы 107 Список литературы 109 Приложение

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

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

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

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