

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA O‘RTA MAXSUS  
TA‘LIM VAZIRLIGI**

**SAMARQAND DAVLAT UNIVERSITETI**

**BIOLOGIYA VA KIMYO FAKULTETI KIMYO BO‘LIMI**

**ORGANIK VA NOORGANIK KIMYO KAFEDRASI**

**“1-OKTIL-6,7-DIMETOKSI-1,2,3,4-TETRAGIDROIZOXINOLINNI  
FLAVONOIDLAR BILAN REAKSIYASINI O‘RGANISH”**

**BITIRUV MALAKAVIY ISHI**

Bajardi: “Kimyo” ta’lim yo‘nalishi  
bitiruvchisi Xomidov F.O.

ILMIY RAHBAR:  
k.f.n. Saidov A.Sh.

Bitiruv malakaviy ishi kafedradan dastlabki himoyadan o‘tdi.

\_\_\_\_\_ sonli bayonnomasi “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2018 yil

**Samarqand – 2018**

## MUNDARIJA

<b>I. KIRISH</b> .....	3
<b>II. ADABIYOTLAR SHARHI</b>	5
2.1.1. Flavonoidlar va izoflavonoidlar to‘g‘risida umumiy tushinchalar.....	5
2.1.2. Flavonoidlarni klassifikatsiyalanishi.....	6
2.1.3. Flavonoidlar tuzilishini aniqlashning kimyoviy usullari.....	12
2.1.4. Flavonoidlarni tahlil qilish reaksiyalari.....	13
2.1.5. Flavonoidlarning biologik faolliklari.....	17
2.1.6. Flavonoid moddalarning bo‘yoqli xususiyatlari.....	20
2.2. Izoxinolin yadrosi sintez usullari.....	23
2.2.1. Izokumorin hosilalari va benzo[c]piriliiy tuzlaridagi geteroatomni almashtirish sistemalari.....	23
2.2.2. Izindolo[1,2- <i>a</i> ]izoxinolin qatori alkaloidlari.....	26
2.2.3. Almashgan izoxinolinlardan izindolo[1,2- <i>a</i> ]izoxinolinlar sintezi....	27
2.2.4. Izindolo [1,2 – <i>a</i> ] izoxinolinlar sintizining boshqa usullari .....	33
<b>III. NATIJALAR MUHOKAMASI</b> .....	36
3.1. N-(3,4-Dimetoksi-β-fenilettil)-nonanamidning olinishi .....	38
3.2. 1-Oktil-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolinning olinishi.....	39
3.3. 2-(3,4-Dimetoksifenil)-6-(6,7-dimetoksi-1-oktil-1,2,3,4-tetragidro-izoxinolin-2(1H)-il)metil)-3,5,7-trigidroksixroman-4-onning olishi.....	41
<b>IV. TAJRIBAVIY QISM</b> .....	43
4.1. N-(3,4-Dimetoksi-β-fenilettil)-nonanamid sintezi.....	45
4.2. 1-Oktil-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin sintezi.....	46
4.3. 2-(3,4-Dimetoksifenil)-6-(6,7-dimetoksi-1-oktil-1,2,3,4-tetragidro-izoxinolin-2(1H)-il)metil)-3,5,7-trigidroksixroman-4-onni sintezi.....	47
<b>V. XULOSA</b> .....	48
<b>FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR</b> .....	49
<b>ILOVALAR</b> .....	56

## KIRISH

**Bitiruv ishi mavzusining dolzarbligi.** XXI asrga kelib kasalliklarni davolashda qo`llaniladigan dorivor preparatlar ko`proq tabiatda uchraydigan biologik faol moddalarga xos tuzilishlariga ega bo`lmoqda, chunki ular sun`iy preparatlarga qaraganda organizmga qo`shimcha ta`sirlarga ega bo`lmaydi. Bugungi kunda dorivor o`simliklar dori-darmon sifatida yurtimizning ulkan xazinasidir. Yurtimiz xududlarida 4448 o`simlik turi o`sib, ulardan 577 turi shifobaxsh xisoblanadi.

Flavonoidlar, asosan, vitamin P ta'siriga ega bo`lib, qon tomirlarining o`tkazuvchanligi va mo`rtligini kamaytiradi. Ba'zi o`simliklarning flavonoidlari meditsinasida turli hastaliklarga, yani yurak xastaliklarini davolash, markaziy nerv sistemalarini tinchlantiruvchi vosita sifatida, qon bosimini tushiruvchi gepertoniya va uyqisizlik kasalliklarini davolashga, oshqozon-ichak kasalliklarini davolashda surinkali ich ketish va sil kasalliklarini davolashda, revmatizm, genikologik kasalliklar, hamda turli xil xronik kasalliklarga qarshi davolovchi vosita sifatida ishlatib kelingan. Flavonoidlar asosida yaratilgan dorivor vositalarga bo`lgan talab yil sayin oshib bormoqda.

Ma'lumki, izoxinolinning juda ko`p hosilalari turli biologik faollikni namoyon etadi. Ularning ayrimlari turli kilinik sinov bosqichlariga kiritilgan yoki dorilar ko`rinishida foydalaniladi. Yuqorida keltirilgan ma'lumotlardan kelib chiqqan holda flavonoidlarni izoxinolin hosilasi bilan bog`lash kimyoviy va biologik jihatdan keng qamrovli tadqiq qilish yangi birikmalar izlash asosiy maqsadlarimizdan hisoblanadi.

### **Bitiruv malakaviy ishi mavzusining maqsadi.**

- ❖ 1-oktil-6,7-dimetoksi-1,2,3,4- tetragidroizoxinolinni flavonoidlar bilan reaksiyasini o`rganish;
- ❖ olingan birikmalarning tuzilishini fizik – kimyoviy usullar hamda xromatografik usullar yordamida tahlil qilish;
- ❖ reaksiya mahsulotini toza holda ajratib olib spektral analiz va farmakologik tekshiruvlar uchun na`munalar tayyorlash.

### **Tadqiqot vazifalari.**

- yangi 2-(3,4-dimetoksifenil)-6-(6,7-dimetoksi-1-oktil-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin-2(1H)-il)metil)-3,5,7-trigidroksixroman-4-on sintez usulini ishlab chiqish va ularni olishning maq'bul yo'llarini izlash;
- reaksiya mahsulotlarini ajratish va tozalash;
- sintez qilingan birikmalarning fizik-kimyoviy xossalarini o'rganish va ularning tuzilishini IQ- va YaMR spektroskopiya yordamida o'rnatish;

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi.** Ilk marotaba 1-oktil-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolini flavanoidlar bilan reaksiyasini muqobil sharoitlari topildi. Reaksiyalar yo'nalishi va qonuniyatlari aniqlandi.

**Tadqiqotning amaliy ahamiyati.** Bitiruv malakaviy ishining ahamiyati shundan iboratki, 1-oktil-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolini flavonoidlar bilan reaksiyasi asosida sintezi to'g'risida adabiyotlarda ma'lumotlar yo'q. Shu tufayli bu reaksiyalardan olingan har bir natija nazariy organik kimyo fani uchun yangi ma'lumot hisoblanadi. Olingan mahsulot PASS dasturiga asosan, muhim farmakologik faollikka egaligi aniqlandi. Bu esa olib borilgan sintezning ham nazariy, ham amaliy jihatdan muhimligini bildiradi.

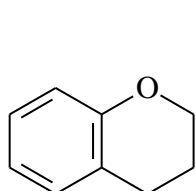
Bajarilgan ishlar "Organik va noorganik kimyo" kafedrasida hamda O'zFA O'simlik moddalar kimyosi institutining (Toshkent) "Alkaloidlar kimyosi" laboratoriyasida katta ilmiy xodim k.f.n. V.I.Vinogradova rahbarligida olib borildi.

## II. ADABIYOTLAR SHARHI

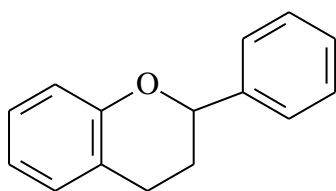
### 2.1.1. Flavonoidlar va izoflavonoidlar to‘g‘risida umumiy tushinchalar.

O‘simlik o‘zida asosan, uning turiga muhitga, oilasiga va boshqa xususiyatlariga qarab bir necha xildagi dorivor moddalarni saqlaydi. Shu dorivor moddalardan biri flavonoidlardir.

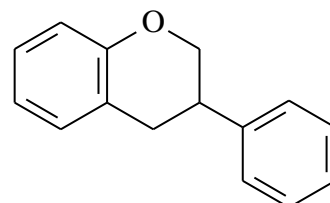
Flavonoidlarni benzo -y- piron (xromon) hosilasi asosidagi C<sub>6</sub> – C<sub>3</sub> – C<sub>6</sub> uglerod atomlaridan tashkil topgan, fenilpropan skeleti bo‘lgan tabiiy birikmalarning katta guruhi deb qarash mumkin. Flavonoidlar fenol birikmalar qatoriga kirib, ularning nomi lotincha “flavum” - sariq degan ma’noga ega. Bunga sabab o‘simlikdan olingan birinchi flavonoid sariq rangda bo‘lgan va ko‘pchilik flavonoidlar har xil tovlanadigan sariq ranglar qatorini hosil qiladi [1,2-7,10,23].



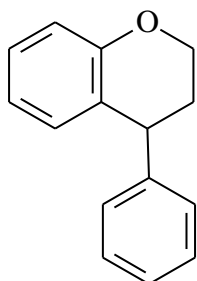
xroman (1)



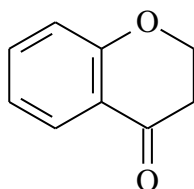
2 fenil xroman (flavan) (2)



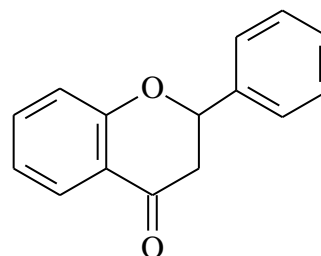
3 fenil xroman (izoflavan) (3)



4 fenil xroman (neoflavan) (4)



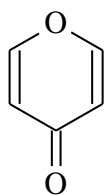
xromon (5)



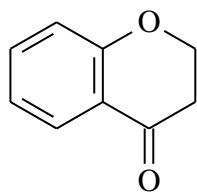
2 fenil xromon (flavanon) (6)

#### *Flavonoidlarning benzo -y-piron (Xromon) hosilasi asosida klassifikatsiyalanishi*

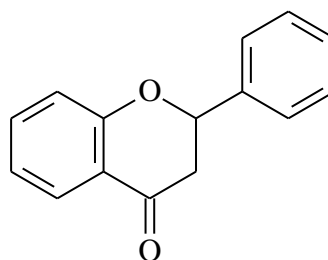
Flavonoidlar y – piron, benzo -y-piron (Xromon) va C<sub>6</sub> – C<sub>3</sub> – C<sub>6</sub> uglerod atomlaridan tashkil topgan skelet flavon misolida quyidagi ifodaga ega.



y-piron



benz-y-piron (xromon) (8).



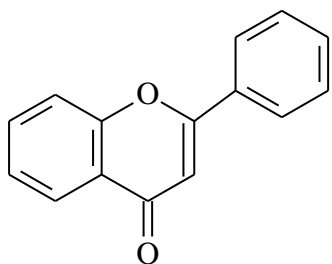
2-fenilxromon (flavon) (9)

*Flavonoidlar y – piron, benzo -y-piron (Xromon) va C6 – C3 – C6 uglerod atomlaridan tashkil topgan*

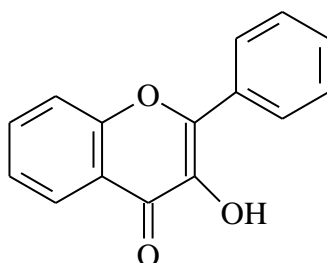
### 2.1.2. Flavonoidlarni klassifikatsiyalanishi.

Flavonoidlarni tuzulishi benzo-y-piron halqasidagi benzol halqasi **A**, y-piron halqasi **C** va 2- fenil halqasi **B** harflari bilan belgilanadi.

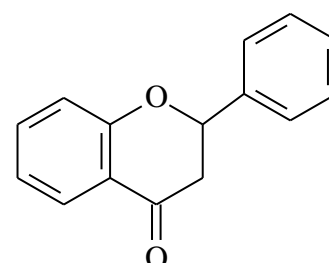
Flavonoidlar **C** halqaning oksidlanish darajasiga ko'ra quyidagi guruhlariga bo'linadi(1.3-rasm): flavonlar (10), flavonol (11), flavonon (12), flavononol (digidroflavonol) (13), antosianidin (14), leykoantosianidin (15), katexin (16), xalkon (17), digidroxalkon (18), auron (19) [1,2-7,10,22,23,]



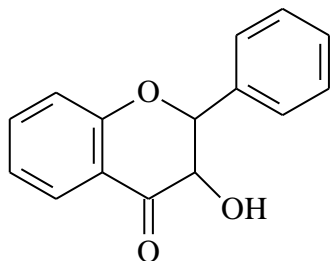
10



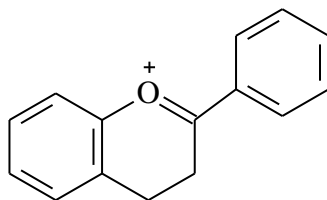
11



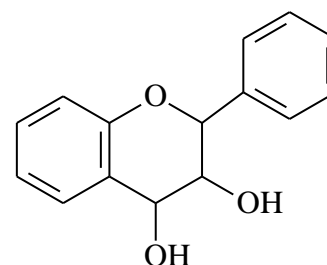
12



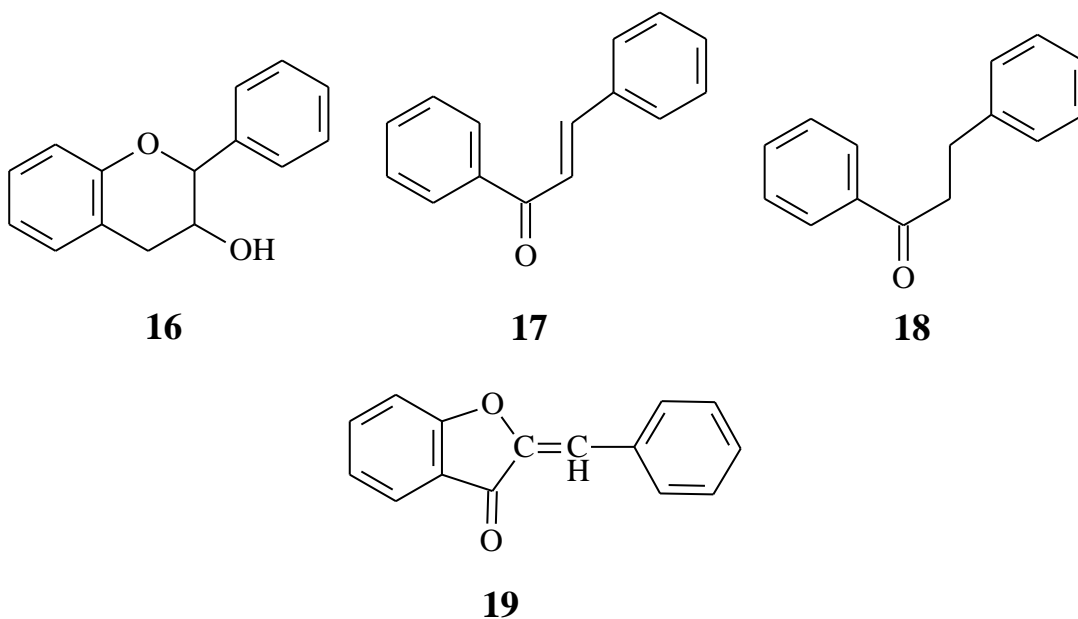
13



14



15



*Flavonoidlar C halqaning oksidlanish darajasiga ko‘ra guruhlarga bo‘linishi*

**Flavonlar (10)**- flavonoidlarning eng ko‘p tarqalgan guruhi bo‘lib, C- halqadagi (3-uglerod fragmentidagi) 2 - va 3 – uglerod atomlari orasida qo‘shbog‘ bo‘lishi bilan xarakterlanadi. Ular eng ko‘p tarqalgan birikmalar bo‘lib, molekulasining tuzilishida 1 dan 7 tagacha o‘rinbosarlarga almashingan bo‘ladi. O‘rinbosarlar to‘g‘ridan – to‘g‘ri halqa bilan yoki kislorod orqali bog‘langan bo‘ladi. Flavonlar qatoriga apigenin, lyuteolin, norvogonin, skutellarein, trisin, baykalein va ko‘plab shu qator flavonoidlarini kiritish mumkin (1.1-jadval) [1,2,5,10,22,23].

**Flavonollar (11)** – 3 – gidroksiflavon hosilalaridir. O‘simliklarda tarqalgan flavonollarning 50 % dan ortig‘ini kempferol va kversetin aglikonlari tashkil etadi. Ulardagi o‘rinbosarlar har xil, ya‘ni mono-dan okta-metoksillangan, C – alkil – (C1-C5), mono – va dimetilendioksi hamda atsillangan hosilalari bo‘ladi. Flavonollar qatoriga kempferol, kversetin, mirisetin, galangin, izoramnetin, rutin va shu qator flavonoidlar kiradi [1,2,5,10,22,23].

**Flavononlar (12)**- flavonon hosilalari bo‘lib, C- halqadagi 2- va 3- uglerod atomlari orasida qo‘sh bog‘ bo‘lmagan holat bilan ifodalanadi. Ularni digidroflavonlar ham deyish mumkin. Hozirga qadar 50 dan ortiq aglikon va glikozidlar ajratilgan. Flavononlar tuzilishi asosida barqaror bo‘lmagan digidro-y-piron halqasi yotadi. Flavononlarda 2 – uglerod atomi optik faol bo‘lib, ularning

optik faol izomerlari bo'radi. Flavononlar qatoriga naringenin, pinotsinbin, 7,4-dioksiflavanon (likviritigenin), gesperetin, naringin va shu kabi flavonoidlar kiradi [1,2,5,10,22,23].

**Flavononollar (13)** 3-gidroksiflavonon hosilalari bo'lib, ular molekulasida flavonon molekulasining 3-uglerod atomida – OH (gidroksil) guruh bo'radi. Flavonol molekulasida C2 va C3 atomlarining assimetrik markaz ekanligi hisobiga, o'simliklarda o'ngga buruvchi izomerlar ko'p tarqalgan. Bular jumlasiga taksifolin, digidromorin, digidrokempferol flavonoidlarni kiritish mumkin [1,2,5,10,22,23].

**Antosianidinlar (14)** va ularning glikozidlari – **antosianlar (5)**-flavil kationining hosilalari. Antosian molekulari musbat zaryadga ega bo'lib, kislotali sharoitda suvda eruvchanligi oshadi. O'simlik to'qimalarida glikozid shakllarda uchrovchi antosianlarning suvda eruvchanligi yuqoridir. Ular o'simliklar tarkibida bo'yoqli moddalar hisoblanadi. J. Xarborn ma'lumotiga ko'ra bunday glikozidlar bog'lanish o'rniga va uglevod fragmentiga asosan guruhlarga bo'linadi. Ulardan 3-mono-, bi- va triozidlar, 3,5- va 3,7-diglikozidlar jumlasiga sianidin, pelargonidin, delfinidin, robinetinidin, aurantinidin siandiol va shu kabi flavonoidlarni kiritish mumkin [1-3,5,10,22,23].

**Leykoantosianidinlar (15)**- bu qator flavonoidlar katexinlarga yaqin bo'lib, ularni 3,4-flavondiollar deyish mumkin. Ular antosianidinlarning qaytarilgan shakli hisoblanib, kislotalar bilan qizdirilganda rangli birikmalarga aylanadi. Bu flavonoidlar tarkibida C2,C3,C4 assimetrik bo'lib, har bir molekulaga 8 ta izomer va 4 ta ratsemta to'g'ri kelib, o'simliklarda sof holda uchraydi. Ular qatoriga leykosianidin, leykodelfinidin, leykofizotenidin, terakatsidin, leykopelargonidinlarni kiritish mumkin [1-3,5,10,22,23].

**Katexinlar (16)**- qaytarilgan benzo-y-piron – flavonning hosilalari bo'lib, C halqada doimo gidroksil-OH guruhi mavjud bo'radi. Katexinlar molekulasida C2 va C3 atomlari assimetrik bo'lib, har bir molekulaga 4 ta izomer va 2 ta ratsemta to'g'ri keladi va o'simliklarda (+)-katexinlar, (-)-epikatexinlar ko'p tarqalgan.

Katexinlar jumlasiga katexin, gallokatexin, fizitinidol, robitinidol va shu qator flavonoidlarni kiritish mumkin [1-3,5,10,31].

**Xalkonlar (17)** – xalkon hosilalari. Xalkonlarda piron halqasi bo‘lmasdan ularni flavonollar izomeri deb qarash mumkin. **A** halqada asosan 5,7-dioksialmashigan, kam hollarda 5,6,7- va 5,7,8-oksi yoki metoksi- hosilalari bo‘ladi. Xalkonlarga butein, 2-gidroksixalkon, 3,4-digidroksixalkon, 2,3,4-trigidroksixalkon, okanin, stilloksidin va shular qatori flavonoidlar kiradi [1-3,5,10,22,23].

**Digidroxalkon (18)**- digidroxalkon hosilalari bo‘lib, **C** halqa ochiq asiklik holati va C1 hamda C2 atomlari o‘rtasida qo‘sh bog‘ bo‘lmasligi bilan harakterlanadi. Ularni xalkonlarni digidratlangan holati deb qarash mumkin. Bular qatoriga floretin, gidroksifloretin va shu qator flavonoidlarni kiritish mumkin [1-3,5,10,23].

**Auronlar (19)**- auron hosilalari, bular **C** halqasi 5 a‘zoli bo‘lishi bilan harakterlanadi. Auronlar ba‘zan o‘simliklarning gullarida, kam hollarda ildiz va barglarida uchraydigan tiniq-sariq modda. Ularning 6,3,4-trioksi va 4,6,3,4- va 6,7,3,4-tetraoksi- hosilalari bo‘ladi. Auronlarga sulfuretin, aureuzidin, gispidol, maritemitin kabilar kiradi [1,3,5,10,22,23].

Barcha flavonoidlar molekulasida bir nechta gidroksil guruh bo‘lib, ular ko‘pincha **A** halqaning 5- va 7-hamda **B** halqaning 3- va 4- uglerod atomlarida joylashadi. **A** halqaning 6- va 8-hamda **B** halqaning 2- va 5- uglerod atomlarida ham gidroksil guruhlari bo‘lishi mumkin, ammo bunday hosilalar tabiatda kam uchraydi. Ba‘zan flavonoidlarning gidroksil guruhlari metil efir holida bo‘ladi [1-6,8,10].

O‘simlik tarkibidagi flavonoidlar sof aglikon va birlashgan glikozid holida uchraydi. Faqat antosianidlar o‘simliklar tarkibida doimo glikozidlar holida bo‘ladi.

Glikozidlarni hosil qilishda ko‘pincha flavonoidlar **C** halqasidagi 3- uglerod atomi hamda **A** halqadagi 5- va 7- uglerod atomlariga birikkan gidroksil guruhlari ishtirok etadi. Odatda glikozid hosil qilishda bitta (monoglikozid) yoki bir vaqtning o‘zida ikkita qand molekulasini (diglikozid) gidroksil guruh bilan birikishi mumkin. Diglikozidlar tarkibida birlashgan qandlar bir xil qandning ikki molekulasini yoki ikki xil qandning molekulasini qoldig‘lari tashkil topgan bo‘lishi mumkin. Glikozidlar hosil qilishda D-glukoza, L-ramnoza, L-arabinoza, D-galaktoza, D-ksiloza va boshqa

qandlar hamda D-glukuron kislota, rutinoza, soforoza kabi spetsifik disaxaritlar, baʼzan trisaxaridlar ishtirok etadi. Glikozid tarkibida aytib oʻtilgan qandlar piranoza (faqat L-arabinoza-furanoza) shaklida uchrab, flavonoid molekulasidagi fenol gidroksiliga B-bogʻlanish orqali birikadi.

Oʻsimlik tarkibida aksariyat flavonoidlarning O-glikozidlar (qand molekulasida aglikon bilan gidroksil guruhning kislorodi orqali efir tipida birikadi) va qisman C-glikozidlari (qand molekulasida aglikon bilan toʻgʻridan-toʻgʻri flavon molekulasidagi uglerod atomiga birikadi) holida boʻladi [1-6,8,10].

Masalan: *Lamiaceae* oilasiga mansub *Dracocephalum multifulum* Montbr. Et Auch. ex Benth. oʻsimligi yer ustki qismidan kosmosiin, apigenin-7-O-B-D-glukozid va sinarozid kabi O-glikozidlar ajratib olingan. *Lomatogonium rotatum* (L.) Fries ex Fern (*Gentianaceae* oilasiga mansub) oʻsimliklarning yer ustki qismidan (xloroform va etilatsetatli fraksiyalar) flavonoidlar ajratib olingan va bular orasida etilatsetatli fraksiyasidan izoorientin Izoorientin-5,7,3,4-OH-6-C- (6-C-B-D-glukopironozil lyuteolin) kabi C-glikozid ham ajratib olinganligi toʻgʻrisida maʼlumotlar keltirilgan. Oʻsimlikning, guli, bargi va mevalari tarkibida flavonoidlar koʻpincha glikozid holida, poʻstloq hamda ildizlarning toʻqimalari tarkibida sof aglikon holida uchraydi. Masalan: *Thermopsis dolichocarpa* V. *Niritin* oʻsimligi yer ustki qismidan flavonoidlar ajratib olingan va bu flavonoidlar ichida genistin glikozidlari borligi hamda *Rhapontikum carthamoides* (Willd) Iljin oʻsimligi ildizidan aksariyat aglikon flavonoidlari, kversitin, lyuteolin, kversitagetin, kempferol, izoramnetin, sianin aglikonlari ajratib olinganligi haqida adabiyotlarda keltirib oʻtilgan [1-6,8,10].

1-jadval

### Flavonoidlarning klassifikatsiyalanishi

Flavonoidlar	Flavonoid birikmalari	Funksional guruhlarni tutgan uglerod atomi raqami		Qand moddasi holati va turi
		OH	OCH	
1	2	3	4	5

<b>Flavon</b>	Apigenin	5,7,4'		
	Lyuteolin	5,7,3',4'		
	Norvogonin	5,7,8		
	Skutellarein	5,6,7,4'		
	Trisin	5,7,4	3',5'	
	Baykalein va boshqalar	5,6,7		7-O-glyukuronid
<b>Flavonol</b>	Kempferol	5,7,4'		
	Kversitin	5,7,3',4'		
	Merisitin	5,7,3',4',5'		
	Galangin	5,7.		
	Izorametin	5,7,4'		
	Rutin va boshqalar	5,7,3',4'		3-O-rutinozid
<b>Flovonon</b>	Naringenin	5,7,4'		
	Pinotsembrin	5,7		
	Likviritigenin	7,4'		
	Gesperetin	5,7,4'		
	Naringin va boshqalar	5,7,4'		7-O-neogesperidozid
<b>Flavanonol</b>	Taksifolin	5,7,3',4'		
	Digidrokempfermol	5,7,4'		
	Fustin	5,3',4'		
	Gapbonzol	5,4'		
	Pinobaksin va boshqalar	5,7'		
<b>Antitsianidinlar</b>	Pelargonidin	5,7,4'		
	Sianidin	5,7,3',4',5'		
	Delfinidin	5,7,3'		
	Robinetinidin	3,7,3',4',5'		
	Aurantininidin	3,5,6,7,4'		

	Siandiol va boshqalar	3,4,5,7,3',4'		
<b>Leykoitsianidin</b>	Leykosianidin	5,7,3',4'		
	Leykodelfinidin	5,7,3',4'		
	Leykofizetnidin	7,3',4'		
	Gviboo'rtakasidin va boshqalar	7,4'		
<b>Katexin</b>	Katexin	5,7,3',4'		
	Gallokatexin	5,7,3',4',5'		
	Fizetinidol	3,7,3',4'		
	Robenitinidol	3,7,3',4',5'		
<b>Xalkon</b>	Butein	2',4',3,4		
	2-Gidroksixalkon	2		
	Neoizolikviritin3,4-	4,2,4'		4-O-glyukozid
<b>Auron</b>	Sulfuretin	6,3',4'		
	Aureuzidin	4,6,3',4'		
	Gispidol	6,4'		
	Maritemitin	6,7,3',4'		
	Brakteatin va boshqalar	4,6,3',4',5'		
<b>Digidroxakon</b>	Floretin	4,2',4',6'		
	Gidroksifloretin va boshqalar	3,4,2',4',6'		

### 2.1.3. Flavonoidlar tuzilishini aniqlashning kimyoviy usullari.

Flavonoidlar har xil tuzilishga ega bo'lishiga qaramasdan hamma tiplar polifenol guruhlar qatoriga kiradi.

Ularning kimyoviy xossalari A va B aromatik halqalarning xossalari, ulardagi funksional guruhlar va uchinchi uglerod zvenosini C2-3-4 oksidlanish darajasiga ko'ra o'rganiladi. Flavonoidlar o'simlik tarkibida ko'p uchraydigan fiziologik faol

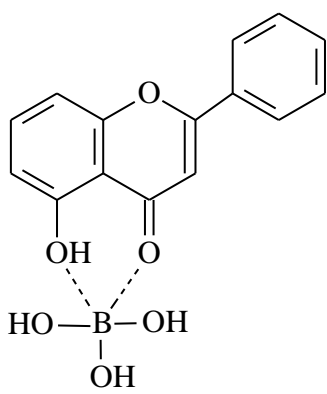
moddalar bo‘lib, o‘simliklarning dorivor xususiyatlarining asosini tashkil etadi. Flavonoidlarni xromatografik usullar va sifat reaksiyalar yordamida aniqlanadi. Flavonoidlarni aniqlashning YuQX, QX, GSX usullari ishlab chiqilgan.

Qog‘oz va yupqa qatlam xromatogrammalarida flavonoidlarning tuzilishidagi gidroksil guruhlar holatini aniqlash uchun har xil rangli reaksiyalardan foydalaniladi [7,15].

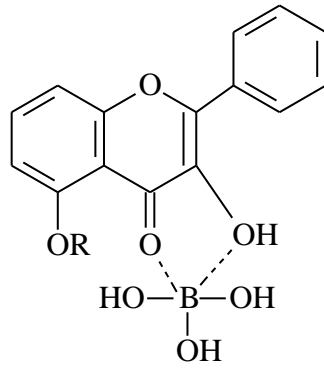
#### **2.1.4. Flavonoidlarni tahlil qilish reaksiyalari**

Ammiak va ishqor eritmalari bilan o‘zaro ta’sirlashganda flavonlar, flavononlar, flavonollar, flavononollar sariq rang hosil qiladi. Qizdirilganda bu rang apelsin yoki qizil rangga o‘tadi. Xalkonlar va auronlarda esa qizil yoki purpur rangga bo‘yaladi. Toza katexinlar rang bermaydi, lekin tarkibida oksidlanish mahsulotlari bo‘lsa sariq rangga bo‘yalib ketadi. Bu reaksiya bilan flavonon va xalkonlar tahlil qilinadi, chunki ishqorlar ta’sirida flavononlar xalkonlarga aylanadi [1,2,7,10,11-13,15].

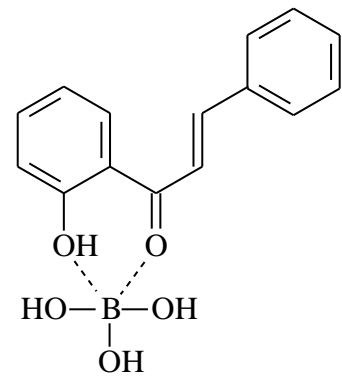
Dimrot reaktivi (bor kislotasining sirka anhidrididagi to‘yingan eritmasi) o‘simlik ekstraktiga 100-110<sup>0</sup>C da ta’sir ettirilsa, eritmaning sariq, to‘q sariq ranglarga bo‘yalishi 5-oksiflavonollar va ularning metil efirlari borligini bildiradi. Bor kislotasini 3-5% li suvdagi eritmasi xona haroratida o‘simlik ekstraktiga ta’sir ettirilsa, hamma flavonoidlar va dioksi guruhi bo‘lgan boshqa polifenollar oqish yoki sarg‘ish cho‘kma hosil qiladi [15]. Bor kislotasini asetondagi eritmasi xona haroratida o‘simlik ekstraktiga ta’sir ettirilsa, eritma sariq rangga bo‘yalishi 5-oksiflavonlar borligini ifodalaydi. Bu vaqtda flavonoidlar bor kislotasi bilan kompleks birikmalarni hosil qiladi:



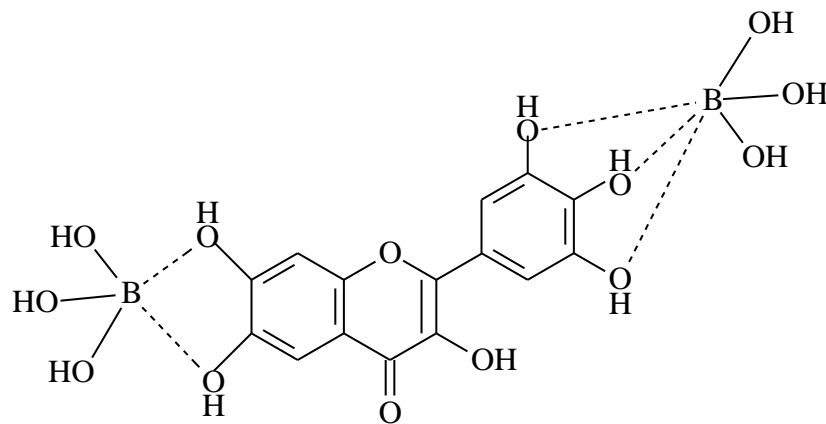
20



21



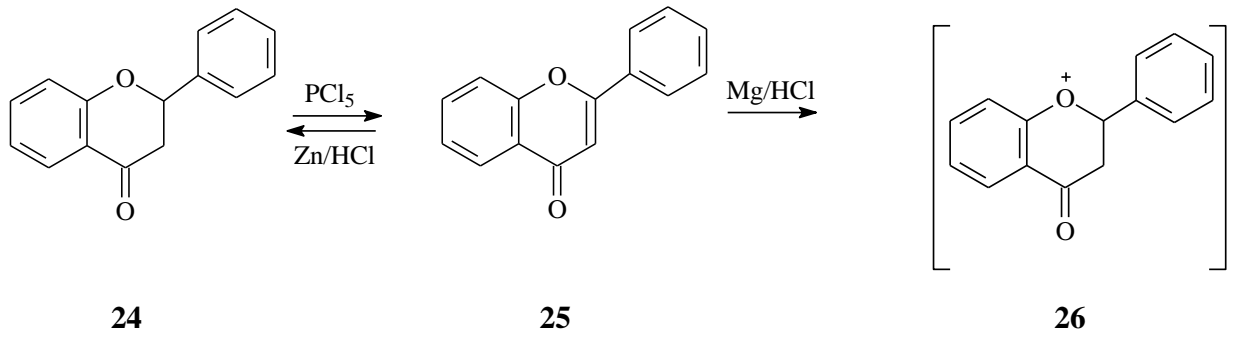
22



23

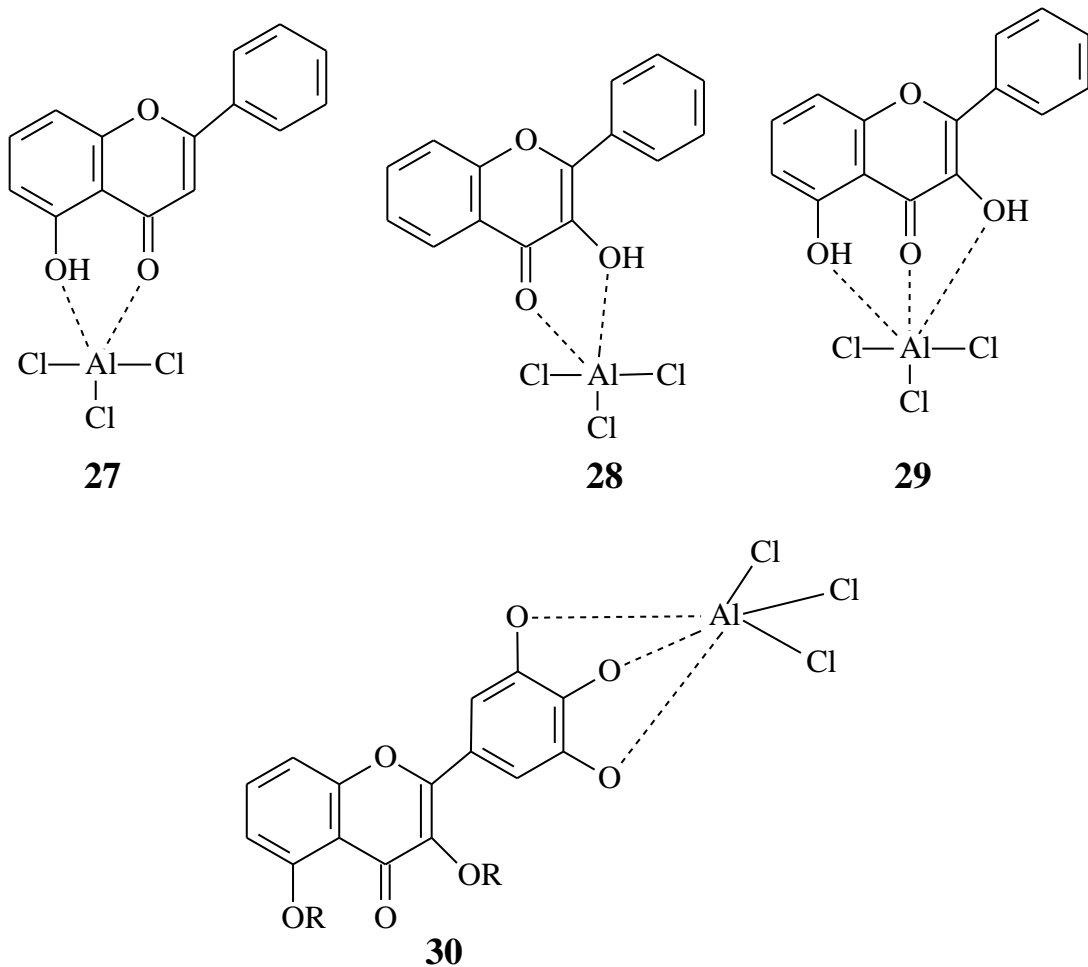
*Flavonoidlarning bor kislotasi bilan hosil qilgan komplekslari.*

Rux kukuni va 18% li HCl eritmasi o‘simlik ekstraktiga ta’sir ettirilsa flavonlar, digidroflavonollar qizil, yorqin-to‘q sariq rangga, flavonollar, flavanonollar, flavon 3-glikozidlar pushti rangga bo‘yaladi. Magniy kukuni va konsentrlangan HCl eritmasi (“sianidin na’munasi”) kislotali sharoitda o‘simlik ekstraktiga ta’sir ettirilsa flavonlar, flavononlar, flavononollar qizil, to‘q sariq rangga bo‘yaydi. Ikkinchi reaksiya flavononlarni aniqlash uchun qo‘llaniladi. Reaksiya tenglamasi umumiy holda quyidagicha ko‘rinishda ifodalanadi:[1,2,7,10,11-13].



*Flavonoidlarning kimyoviy o'zgarishi.*

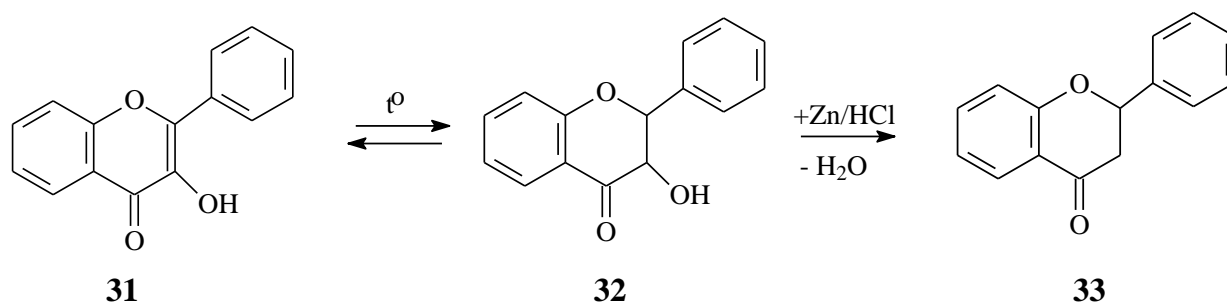
NaBH<sub>4</sub> ni etil spirt yoki izopropil spirtdagi 1 % li eritmasi va AlCl<sub>3</sub> dan iborat sistemaga flavonoidlar yig'indisi qo'shilganda flavonon, izoflavonlar reaksiya natijasida ko'rinadigan sohada qizil rang namoyon qiladi [15]. AlCl<sub>3</sub> ning spirtdagi 1-3% eritmasi ta'sirida ko'rinadigan sohada flavonlar yorqin-sariq, flavonollar, xalkonlar, auronlar sariq ranglarni namoyon qiladi [15] Bu vaqtda flavonoidlar AlCl<sub>3</sub> bilan kompleks birikmalarni hosil qiladi:



*Flavonoidlarning AlCl<sub>3</sub> bilan hosil qilgan komplekslari*

**A**, **B** va **C** halqalari gidroksillangan harakterdagi flavonoidlarga HCl qo‘shilganda har xil barqarorlikga ega bo‘lgan mahsulotlar hosil bo‘ladi.

Penaboksin (3,5,7-OH), alnustinol (3,5,7-OH-6-OCH<sub>3</sub>), garbanzol (3,7,4-OH), digidrokempferol (aromadendrin; 3,7,4-OH), digidrokversitin (toksifolin; 3,5,7,3,4-OH) 6-metildigidrokversitin (seodorin; 3,5,7,3,4-OH-6-OCH<sub>3</sub>) larning suvli eritmalari qizdirilganda, osonlik bilan xos flavonollarga o‘zgaradi. Ular rux kukuni va HCl kislota bilan ishlov berilganda flavononlargacha qaytariladi [15,31].



*Flavonoidlarni rux –kukuni va xlorid kislota ta’sirida kimyoviy o‘zgarishi.*

Katalitik gidridlanish reaksiyasida flavonoidlarning unumi 95% ga yetadi [1,2,7,10,11-13].

Arendiazoniy tuzlari bilan o‘zaro ta’sirlashish reaksiyasi. Bu reaksiya natijasida flavonoidlarni 7-uglerod atomida erkin gidroksil bor ekanligi aniqlanadi. Flavonoidning eruvchanligi ularning tuzulishiga bog‘liqdir. Agar flavonoidning metoksillanganlik darajasi yuqori bo‘lsa efirlarda, qutblilik darajasi kam bo‘lgan erituvchilarda, ko‘p gidroksillangan va ularning glikozidlari esa spirtlarda hamda suvda yaxshi eriydi. Shuning uchun flavonoid moddalarini o‘simlik xomashyosidan ekstraksiyalab olishda bir necha erituvchilar ishlatiladi: yani uglevodorodlar, galogen hosilalari, spirtlar, suv va boshqalar [1,2,7,10,11-13].

Erituvchilarda olingan ekstraktlar quyidagi usullar yordamida tahlil qilinadi:

- a) To‘yintirilgan ekstraktdan kristallga tushirish usuli;
- b) Qo‘rg‘oshin va qalay tuzlari ishtirokida cho‘ktirish. Bunda olingan komplekslar vodorod sulfid yoki kislotalar bilan parchalanadi. Bu reaksiyalarda antosianlar pikratlar holiga o‘tadi;
- c) Bir birida aralashmaydigan erituvchilar yordamida ekstraksiyalash;

d) Xromotografik usullar: preparative, YuQX, QX ustunli, YuSSX(yuqori samarali suyuqlik xromotografiyasi) [1,7].

Fizik doimiylar – suyuqlanish harorati, molekulyar massasi, optik faolliklari aniqlangandan keyin ularning molekulyar tarkibini fizik-kimyoviy usullar yordamida aniqlanadi.

Flavonoid aglikonlarining tuzulishi va ularning element tarkibi aniqlangandan so‘ng, gidroksil va metoksil guruhlar soni aniqlanadi. Ishqoriy muhitda oddiy fenol birikmalargacha parchalanish reaksiyalarini o‘tkazib, ularni fizik va kimyoviy xossalari o‘rganiladi [9].

Flavonoid tarkibidagi gidroksil guruh va ularning soni alkillash, atsillash, benzoillash reaksiyalari orqali murakkab efirlar ko‘rinishida aniqlanadi. Atsillash reaksiyalari bir necha usulda: sirka angidridining piridin bilan aralashmasi, ba‘zan suyultirilgan natriy asetat ishtirokida sirka angidrid bilan katalizator sifatida magniy perxlorat yoki konsentrlangan sulfat kislotalar aralashmasida olib boriladi. Benzoillash reaksiyasi benzoilxlorid bilan potash (kaliy karbonat) ishtirokida olib boriladi [1,7-10,14].

Flavonoid glikozidlarini tahlil qilishda aglikon qismining tuzulishi aniqlanadi, unda tarkibi, holati, oksidlanganlik darajasi va qand qismining konfiguratsiyasi aniqlanadi. Ulardan tashqari biozid va trioizidlarda qand qismlar o‘zaro bog‘lanish tartibi ko‘rsatiladi. Buning uchun molekulyar burilishining farqlanishi, fermentlar ta‘sirida parchalanishi, bosqichma-bosqich gidroliz, peryodat ta‘sirida oksidlanish kabi usullardan foydalanib aniqlanadi [7,9,13,15].

Metillash reaksiyalari asetonli muhitda dimetilsulfoksid ishtirokida [7,15], metil yodid bilan Xakomori usuli bo‘yicha, dimetil formamid muhitida natriy gidrid ishtirokida, dimetil sulfoksid muhitida bariy oksid va gidroksidlar ishtirokida olib boriladi [7,16-18] Eng qulay reagent diazometan bo‘lib, uni qo‘llanilganda ishqor talab etilmaydi, lekin bu usulning kamchiligi C-5 metillanmaydi [7,9,13,19-23,31].

### 2.1.5. Flavonoidlarning biologik faolliklari

O‘simliklar turli-tuman kimyoviy tuzilishga va yuqori biologik faollikga ega bo‘lgan tabiiy birikmalarning bitmas-tuganmas manbayidir.

Bugungi kunda kasalliklarni davolashda qo‘llaniluvchi tabiiy dorivor vositalarning organizmga deyarli salbiy ta‘siri kuzatilmaydi [30]. Glikozid va aglikon shakllarda flavonoidlar asosan po‘stloq qavat hujayralarda to‘planadi, ular suvda erimasligi sababli yog‘ tomchilari va parafin qavatida to‘planadi. Masalan, shuvoq yoki tarxun yer ustki qismidan olingan estragon oziqa mahsulotlari, xushbo‘y xomashyo va ichimlik komponentidir, ular tarkibiga har xil yangi flavonoidlar – ekstragenozid (8-O-a-L-ramnopirazid-5,6,7,8,4‘-pentaoksi-3`-metoksiflavon) va annagenin (5,6,7,8,4‘-pentaoksi-3`-metoksiflavon) kirib, ular antimikrob va antibakterial xossalarini namoyon qilgani uchun tibbiyotda qo‘llaniladi.

Izoramnetin, kversitin va kompferol-3-glikozidlarning kardiovaskulyar effekti borligi aniqlangan. Preparatlar so‘mmasi va individual flavonoidlar (kversitin, kompferol-3-glikozid) oqsil almashinuvi ta‘sir qiladi (oqsil sintezi stimulyatsiyalanadi va parchalanishi tezlashadi). Kversitin, rutin, katexin va malvidin-3-glikozidning 0.3% bikarbonat eritmaları gipofizning bosh qismi gonodotrol funksiyasini stimullaydi, buyrak usti bez qavatida o‘zgarishlar sodir bo‘ladi, bu esa preparat yoki dorivor shaklda qo‘shimcha ta‘sirini keltirib chiqaradi [7,10,22-29].

Baykal ko‘kamaroni flavonol glyukuronidi va baykalein damlamasi gipotensiv ta‘sirga ega. Uning tarkibida flavonoidlardan kversitin va kompferol-3-O-B-D-galakto – va glyukopiranozid, izoramnetin-3-glyukozid va galaktozidi hamda skutellarin uchraydi.

40 dan ortiq dukkakli oila o‘simliklari kimyoviy va biologik jihatdan tekshirilgan bo‘lib, ulardagi izoflavonlar, izoflavononlar, pterokarpanlar, flavonlar va flavanollar ma‘lum nisbatta xolestirik, diuretik va gipoglikemik faollikni namoyon qiladi. Bo‘ymadaron, zargush, qariqiz, arnika, shuvoq, astra, qushqo‘nmas o‘simliklari preparatlari xoleretik, oshqozon ichak yaralariga qarshi, yara tuzatuvchi, sedative va shamollashni oldini oluvchi faollikni namoyon qilgan [29,30].

50 ta individual flavonoidlarning herpes virusi shtammiga nisbatan virus ingibirlash xossalari tekshirilgan, ulardan 25 tasi gepatitga qarshi faollik ko'rsatgan, bunda C halqa oksidlanish darajasiga bog'liqligi isbotlangan (agar bu halqa flavanongacha qaytarilsa faollik kamaygan, flavanolgacha oksidlanish faollikni to'la yo'qotgan): naringenin, apigenin, kempferoldagi maksimal faollik halqada 7-OH guruhi borligidandir. Trifoli gibrididan olingan so'mma preparati tarkibida kversitin, izokversitin va nopulning mavjud bo'lishi jinsiy siklga, tana og'irligi va ichki organlarga ta'sir qilgan [29,30].

O'simlik flavonoidlari: viteksin, izoviteksin, lyuteolin, kemferol-3-arabinoza va 3-ramnitin galaktozidning qon preparatlarida kollagen, ADF va araxidon kislotalar ta'siridagi trombosit agregatsiyaga ta'siri o'rganilgan. Hamma holatlarda ham agregatsiyalanish viteksin va 3-ramnetin galaktozid ingibirlangan, lyueolin va kempferol-3-arabinozidlar sharoitga qarab jarayonni susaytirgan yoki kuchaytirgan.

Organizmga insulin kiritilganda miya, to'qimalar, o'pka, jigar va buyrakda gisto-genetik barberning o'tkazuvchanligining pasayishini katexinlar keltirib chiqaradi, tutqanoq yuzaga kelishini kamaytiradi. 15 ga yaqin ma'lum flavonoid moddalar P-vitamin faollikni namoyon qiladi. Ularga katexinlar, flavon, xalkon, flavanonlar kiradi hamda infeksiyon kasalliklar kompleks terapiyasida qo'llash taklif etiladi [29,30].

Flavonoidlarning himoyaviy xususiyatini ochiq tashqi muhitga o'sgan o'simliklarga nisbatan issiqxonalarda o'stirilayotgan o'simliklarda polifenollar miqdori kamligidan bilish mumkin. Quyosh nuri tushgan barglarga soyadagilariga nisbatan rutin ko'proqdir, yani radiatsiya va UF-nurlar ham polifenol moddalar biosintezini stimullaydi. Eng qizig'i kasal o'simliklarda flavonoidlar miqdori sog'lom o'simliklardan ko'proq uchraydi [29]. Flavonoidlarning antioksidant va antisklerotik faolligi ularning o't haydash samarasi bilan bog'liq, bu esa lipid almashinishiga yaxshi ta'sir qiladi va organizmdan xolesterin ajratishni ko'paytiradi [27].

Antioksidant faollikni tuzilish bilan bog'liqligini 27 ta flavonoidlar misolida tekshirilgan. Eng faoli flavonollar ekanligi aniqlangan. Lipidlarning oksidlanishini

ingibirlash foizini quyidagi ketma-ketlikda joylashtirish mumkin: kversitin-78.1%, morin-80.6%, mirisetin-83.4%, galangin (3,5,7-OH)-86,3%. Bynda maksimal antioksidant faollik gossipetin va robinetinda aniqlangan [7,10,22-28].

O't haydash ta'siri o'simlik ekstraktlar yig'masining individual flavonoidlarga nisbatan yuqoriligi tasdiqlandi, o't haydash bilan ular barbituratlar, mishyak (As), og'ir metallar, alkaloidlarni detoksirlash xususiyatini ham namoyon qiladi [30].

Flavonoidlar har xil metal ionlari bilan mustahkam xelat komplekslar hosil qiladi, erkin radikallar bilan ta'sirlashadi, elektronlar tashishda qatnashadi va fermentlar bilan bog'lanib, ularning birlamchi faolligini o'zgartiradi.

13 ta flavonoidlarning Mg, Na, K-ATF-azalar miya qatlami hujayralar mikrosonol fraksiyasiga ingibirlash xossalari o'rganildi, bunda OH-guruhi soni ta'siri va molekulada orto- dioksi guruh mavjudligi amaliy ahamiyati isbotlandi.

Konversitin asosida O-alkil hosilalar olinib miya va yurak siklik nukleotidlar, fosforli efirlarga kuchli ingibitor ta'siri ko'rsatadi va o'ziga xos ayrim izoinzimatik formalariga selektivligini 3,7,3',4'-tetro-O-etil [3,4]-5-O-etil kvirsetin flavonoidi isbotlaydi.

Flavonoid tuzilishlari molekulada C=O guruh bo'lishi ularni radioprotektor xossalarni namoyon qiladi, nurga qarshi preparatlarda qo'llash yangi hosil bo'layotgan o'smalar, shishlarni davolash vaqtida qo'llanilsa foydali bo'ladi, chunki ular toksik emas va metastazani limfosarkomaning ayrim turlarida oldini olish mumkin. Bu tajribalarda flavonoidlar shishga qarshi faolligi kamayishi tartibi quyidagicha: leykoantosian (sarkozadan yuqori)>xalkonlar>flavononlar>(bunda aglikonlar katta shishishlarda ta'siri aniqlangan)>katexinlar tartibda yozish mumkin. Sitotoksiklik shishayotgan hujayralar molekulyar og'irligini ortishi flavonoidlar tarkibidagi OH-guruh miqdoriga bog'liq [7,10,22-30].

#### **2.1.6. Flavonoid moddalarning bo'yoqli xususiyatlari.**

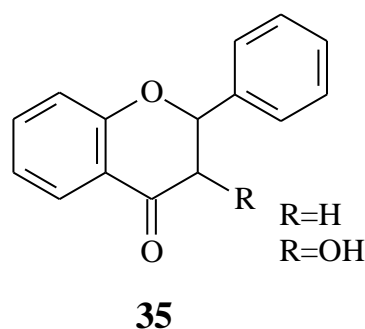
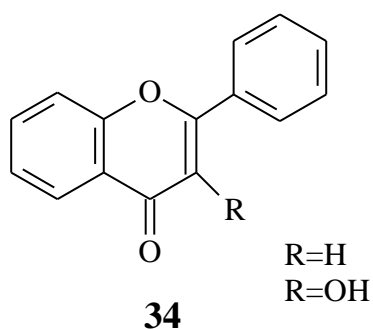
O'simlik va tirik organizmlar hujayralari to'qimalarida sintezlanadigan organik birikmalar ularni turli xil rangda bo'yalishga olib keladi. Bular asosan sariq, jigarrang, qaora va qizil ranglarda bo'lib, kam hollarda ko'k, binafsha va yashil

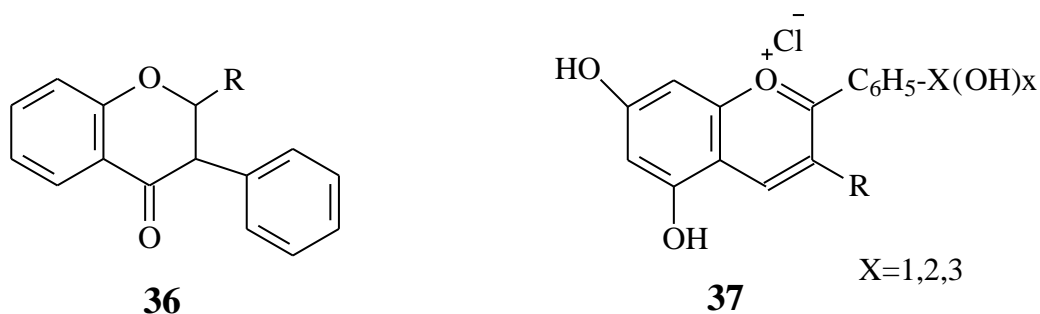
tovlanadigan birikmalarni hosil qiladi. XIX asrning ikkinchi yarmigacha bo‘lgan davrgacha to‘qimachilik, charm, qog‘oz, oziq-ovqat va boshqa sanoat mahsulotlarini tabiiy bo‘yoqlar asosida bo‘yab kelingan. Organik sintez sanoatini, asosan anilin asosidagi bo‘yoqlar sanoatlarini paydo bo‘lishi tabiiy va suniy bo‘yoqlar o‘rtasida raqobat kchayib ketdi. Shungga qaramasdan hozirgi kunga qadar tabiiy bo‘yoqlarga bo‘lgan e‘tibor o‘z kuchini saqlab qolmoqda. Tabiiy bo‘yoqlarni ma’lum qismi qayta tamirlash ishlarida qo‘llaniladi. Shu bilan birgalikda oziq-ovqat sanoatining ma’lum sohalarida, optik va elektron mikroskopik tekshirish usullarida, sitologiya va gistokimyoda hamda analitik kimyoda ishlatilib kelinadi. Ko‘pgina tabiiy bo‘yoq moddalar fiziologik va antibiotik faolligiga ko‘ra dorivor moddalar sifatida qo‘llanilmoqda [5].

Tarkibida kislorod tutgan sariq rangli tabiiy buyoq moddalari ichida keng tarqalganlari 4-xromon va xromening gidroksi-, metoksi-, metilendigidroksi hosilalari eng muhim vakillari hisoblanadi.

Ularga flavonoidlar- flavon-, flavonol, flavonon, flavanonol, izoflavonolar va antosian hosilalari kiradi. Bu moddalar o‘simlikning poya, barg, gul, mevasi va boshqa sabzavodlarni sariq, qizil, binafsha, qora ranglarga kiritadi.

Tabiatda flavonoidlar aglikon va glikozidlar holida uchraydi. Faqat antosianlar aglikon holida uchraydi. Ularning ko‘pchiliklari antimikrob ta’sirga ega. Kversitin va uning 3-O-ramnozidi (Kversitrin) hamda 3-O-ramnoglikozidi (rutin) P vitaminlar guruhiga kiradi. Glikozid datistisit (2,3,5,7-tetragidroksiflavon) moddasi eritrotsit va tromboteitlarni bo‘yashda, shu bilan birgalikda turli kasalliklarni davolashda ishlatiladi.





*Asosiy bo‘yoqli xususiyatga ega flavonoidlar*

Flavonoidlar kumarin hosilalari olishda ham ishlatiladi. Qo‘sh bog‘li molekulalar zanjirining uzayishi ranglar intensivligini orttiradi. Ularga karoyinoidlar, spirtlar, ketonlar, aldegidlar, ketospirtlar va boshqalar kiradi. Aromatik bo‘yoq moddalarga gidrokso- va alkoksi o‘rinbosarlariga almashingan to‘yinmagan ketonlar dolchin va ferul kislotalarining hosilalari, xalkonlarning hosilalari benzoxinon, naftaxinon, antroxinonlar kabi moddalarning hosilalari kiradi.

Flavonoid moddalarini tarkibidagi xromofor guruhlar bo‘yaladigan materiallar bilan vodorod bog‘, molekulalararo Van-der-Vals kuchlari ta’sirida kompleks bog‘lar hosil qiladi. Bog‘ning mustahkamligi bo‘yoq molekulasining tarkibiga, tuzilishiga, qo‘shiladigan singdiruvchi moddaning (yani qo‘shilayotgan tuzlarning tarkibiga) tuzilishiga, tabiatiga olib borilayotgan shart-sharoitiga, bo‘yoq moddasining eruvchanligiga va boshqa omillarga bog‘liq bo‘ladi. Bo‘yaladigan na’muna bo‘yalish shart-sharoitiga tayyorlanishi kerak. Suvli muhitda olib boriladigan bo‘yash jarayoni suvning qattiqligi juda kichik, bo‘yoq vannasining moduli 10 dan 20 gacha (yani bo‘yaladigan na’muna massasiga nisbatan erituvchi miqdori 10 yoki 20 marta katta) bo‘lishi lozim. Na’muna bir xilda bo‘yalishi uchun eritma suyultirilgan holda hajmi ko‘proq bo‘ladi [7,31].

Yuqorida keltirilgan ma’lumotlar asosida flavonoidlar o‘simlik dunyosi olamida keng tarqalgan fenol birikmalar bo‘lib, ular o‘simlik metabolizimida faol ishtirok etuvchi moddalardan biri hisoblanadi. Flavonoidlar o‘simlik to‘qimalaridan sof holatida oson ajratiladi va tahlil etilishi yengildir. O‘simlikda ularning biosentiz usullari har xil, ko‘pgina biogenetik va ekologik faktorlarga bog‘liq.

Hozirgacha bunday dorivor moddalar banki juda ozdir, bunga sabab dorivor o'simliklar keng qamrovli tekshirilmagan, hamda flavonoidlarning keng qamrovli ta'sirlar ham sistematik to'la o'rganilmagan. Manashu masalalarni tekshirish, yangi o'simliklarni toppish, ulardan flavonoidlarni ajratib olish, kimyoviy tuzilishi va fiziologik ta'sirini o'rganish hamda ular asosida dorivor moddalar yaratish bioorganik kimyoning muhim va dolzarb vazifalaridan hisoblanadi.

Biologik faol birikmalarning kiyoviy tabiatini o'rganish, bu tirik organizmning paydo bo'lishi va rivojlanishini tushinish uchun asosdir. Flavonoidlarning o'simlik hayotidagi muhim ahamiyatga ega bo'lib, quyidagi fikrlar aniqlangan.

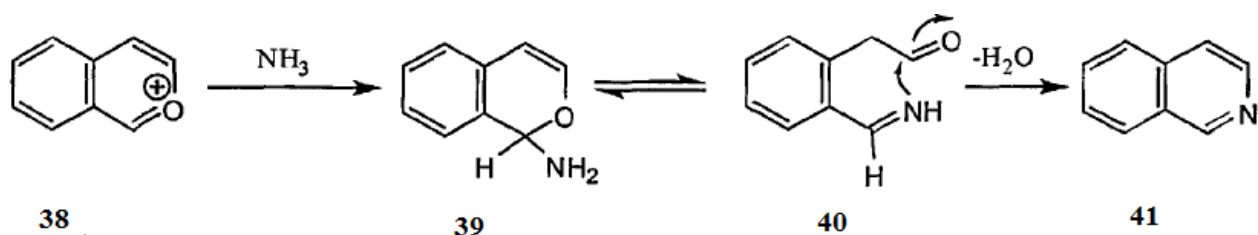
Flavonoidlar o'simliklarning o'sishida, kasallikka chidamli bo'lishida, hashoratlarni o'ziga jalb qilib va gullarni changlanishida hamda mevalar shakllanishida ishtirok etadi.

Ko'kamaron flavonoidlarga boy o'simlik va dorivor xususiyatlarga ega. Ulardan olingan dori vositalari meditsinasida turli hastaliklarga, yani yurak xastaliklarini davolash, markaziy nerv sistemalarini tinchlantiruvchi vosita sifatida, qon bosimini tushiruvchi gepertoniya va uyqisizlik kasalliklarini davolashga, oshqozon-ichak kasalliklarini davolashda surinkali ich ketish va sil kasalliklarini davolashda, revmatizm, genikologik kasalliklar, hamda turli xil xronik kasalliklarga qarshi davolovchi vosita sifatida ishlatib kelingan. Flavonoidlar asosida yaratilgan dorivor vositalarga bo'lgan talab yil sayin oshib bormoqda. Yuqorida keltirilgan ma'lumotlar flavonoidlarni kimyoviy va biologik jihatdan keng qamrovli tadqiq qilish dolzarb ahamiyatga ega hisoblanadi.

## **2.2. Izoxinolin yadrosi sintez usullari**

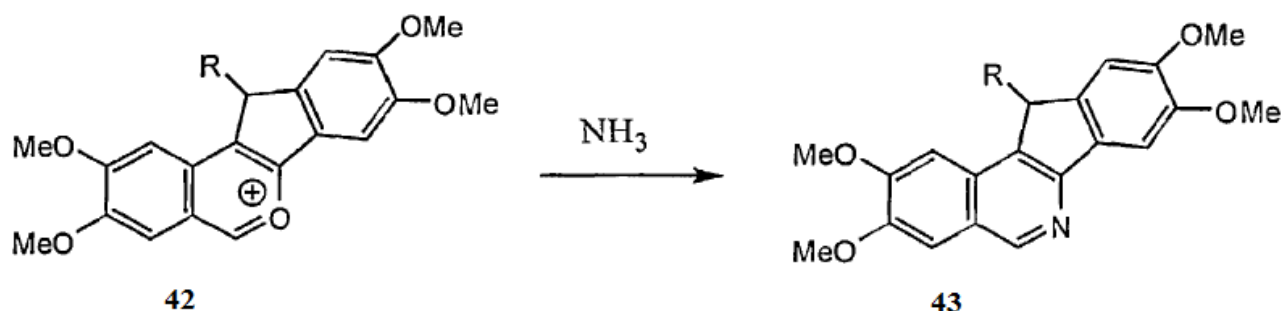
### **2.2.1. Izokumorin hosilalari va benzo[c]piriliy tuzlaridagi geteroatomni almashtirish sistemalari**

Piriliy tuzlari geteroaril sistemalar sintezida muhim ro'l o'ynaydi. Bunga ikkinchi benzopiriliy molekulasida kislorod atomini azotga aylantirib izoxinolin olish reaksiyasiga misol bo'la oladi [32]. Reaksiya ANRORC-mexanizimida boradi.

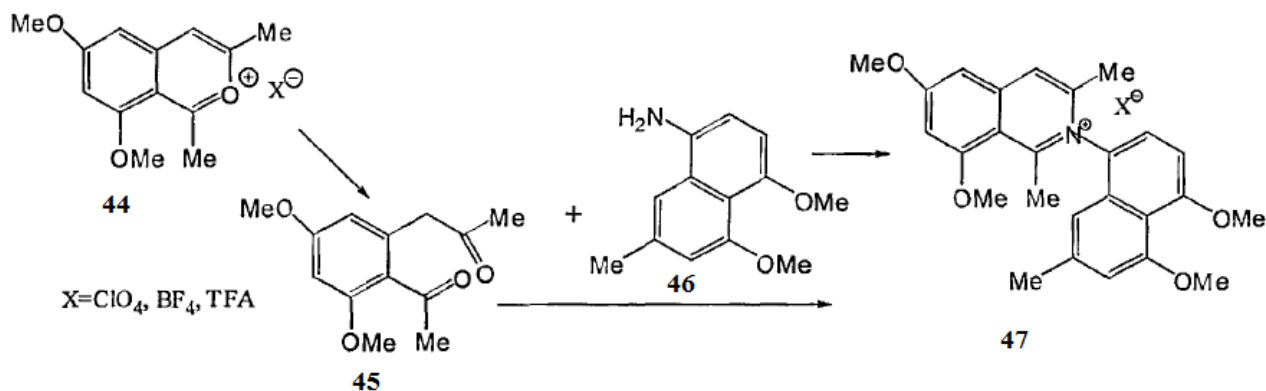


Reksiyada geterosiklik fragment holati bo'yicha qo'shni manfiy zaryadli kislorod atomiga nukleofil agent birikadi.

Shunga o'xshash usulda 4,5,8,9-tatrametoksi-11-aril-H-indeno[1,2-c]-2-benzopiriliy tuziga ammiak ta'sir ettirib indeno[1,2-c] izoxinolin olingan [33].

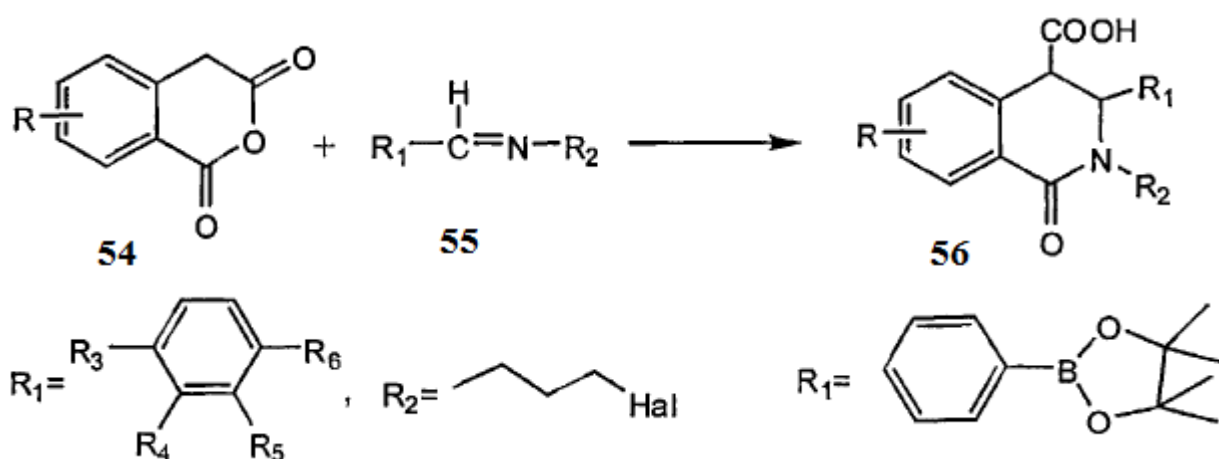


Mos benzopiriliy tuzi yoki siklik diketonning suvli ammiak bilan reaksiyasidan N-almashinmagan izoxinolin strukturasi hosil bo'ladi. Bunda aminning ta'siri bilan bir vaqtda azot atomiga o'rinbosar kiritiladi [34].

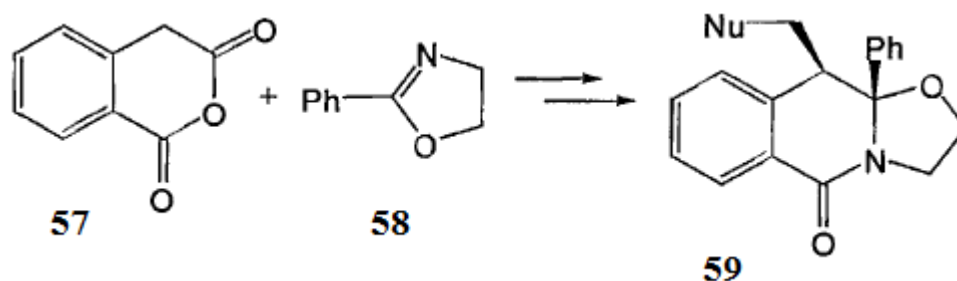


Maqolada noodatiy N/O ga O/N qo'sh ichkimolekulyar resikilizatsiyasi o'tkazilgan. Natijada pirrol piriliy perxloratlaridan furo[2,3-c]izoxinolinlar hosil bo'lishi kuzatilgan [35].

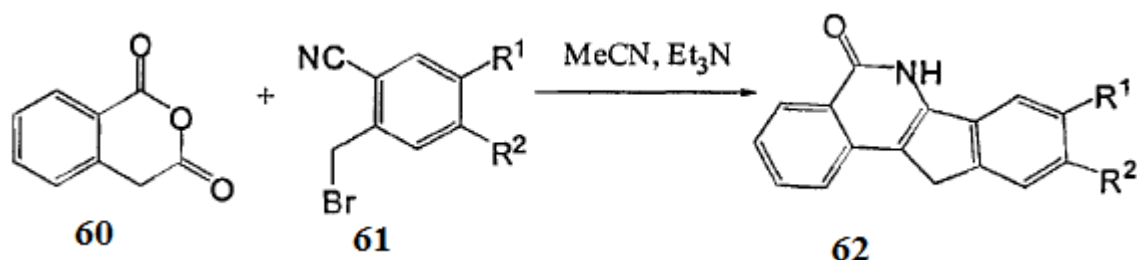




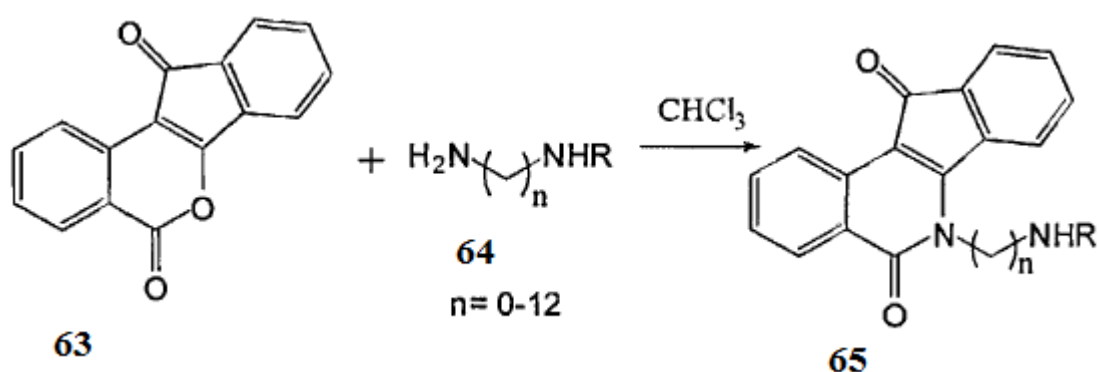
Siklik Schiff asosi 4,5-digidro-2-fenil-1,3-oksazol furan halqasi bilan \_\_\_\_\_ tetrogidroizoxinolinni hosil qiladi [39].



Gomoftalar anhidridning 2-brommetilbenzonitril bilan ta'sirlashuvidan indeno [1,2-c] izoxinolin-5-on-lar olingan [40].

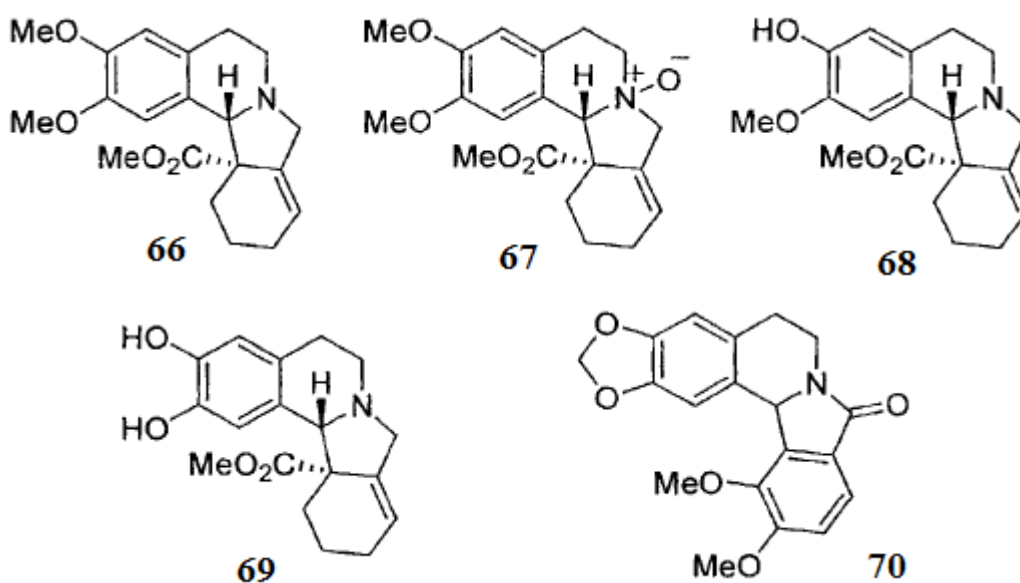


Diaminoalkanlarning benzindeno [1,2-c] piran-5-11-dionlar bilan reaksiyada N-almashingan indeno-izoxinolinlar olinadi [41].

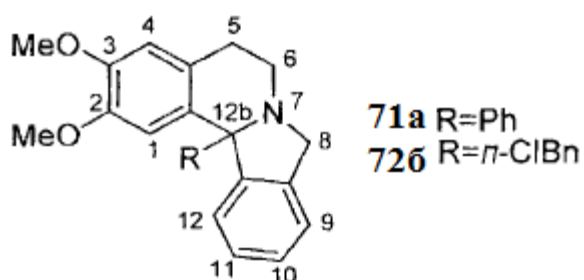


### 2.2.2. Izoindolo[1,2-*a*]izoxinolin qatori alkaloidlari

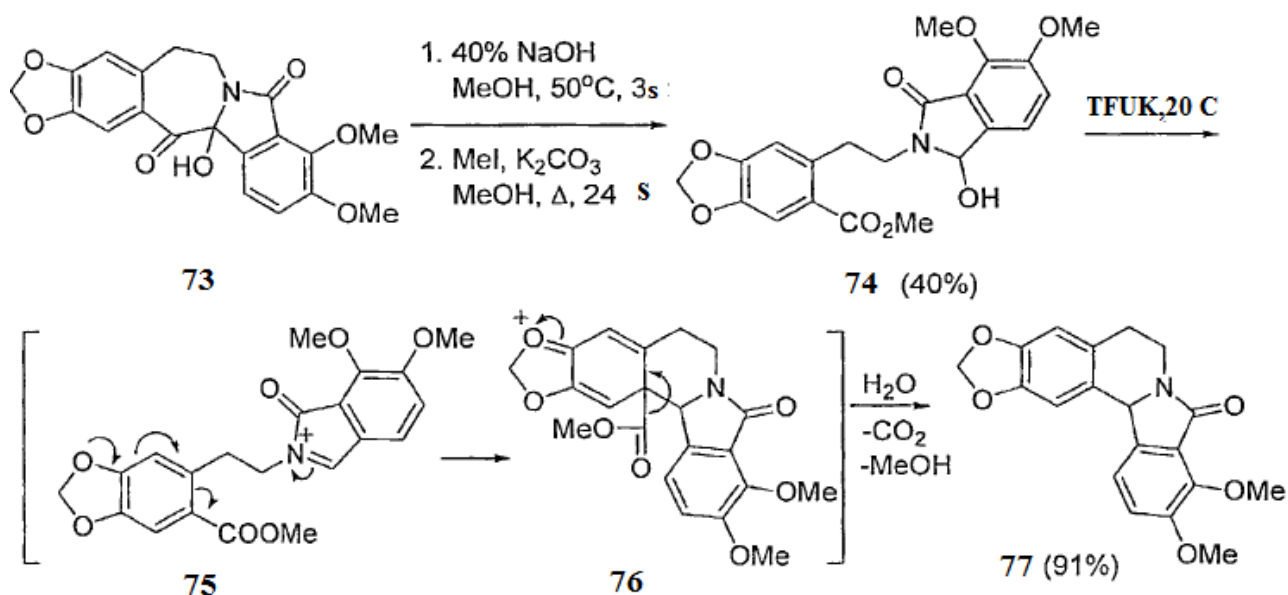
Tarkibida izoidolo[1,2-*a*]izoxinolin skleti bo‘lgan birikmalar tabiatda keng tarqalgan. Shu jumladan Pokistonda o‘sadigan *Cocculus Hirsutus* o‘simligidan bir qator izoindolo izoxinolin alkaloidlar ajratib olindi: *Jamtine* [42] (jamtin) **66**, *jamtine-N-oxide* [43] (N-oksidi jamtina) **67**, *Hirsutine* (xirsutin) **68**, *Hoiderine* [44] (xayderin) **69**. Chilida o‘sadigan *Barberis darwinii* Hook, o‘simligidan *Nuevamine* (novamin) **70** alkaloid.



Izoindoloizoxinolin MNS stimulyatori bo‘lib yallig‘lanishga qarshi aktivlik namoyan qiladi [45].



Novamin biosintezining taxminiy yo‘lini amerikalik olimlar [46] *in vitro* modellashtirganlar. Ular barbaris oilasiga mansun o‘simliklardan olingan chilenin tsiklini novoamingacha qisqartirishga erishdilar.



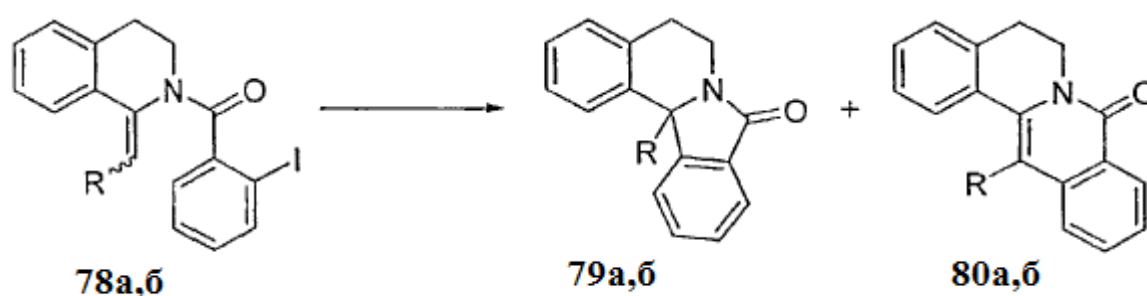
Jarayon asos ta'siri ostida chileninning azepin fragmentini ajratib ftalimid **73** hosil qilish va keyinchalik kislotaliy muhitda novamin **77** hosil qilishdan iborat.

### Izoindolo[1,2-*a*]izoxinolinlar sintezi usuli

Izoindolo[1,2-*a*]izoxinolinlar sintezining ikki asosiy usulni ajratish mumkin, boshlang'ich birikmalar sifatida izoxinolin hosilalari yoki izoindol hosilalari olinishi mumkin.

#### 2.2.3. Almashgan izoxinolinlardan izoindolo[1,2-*a*]izoxinolinlar sintezi

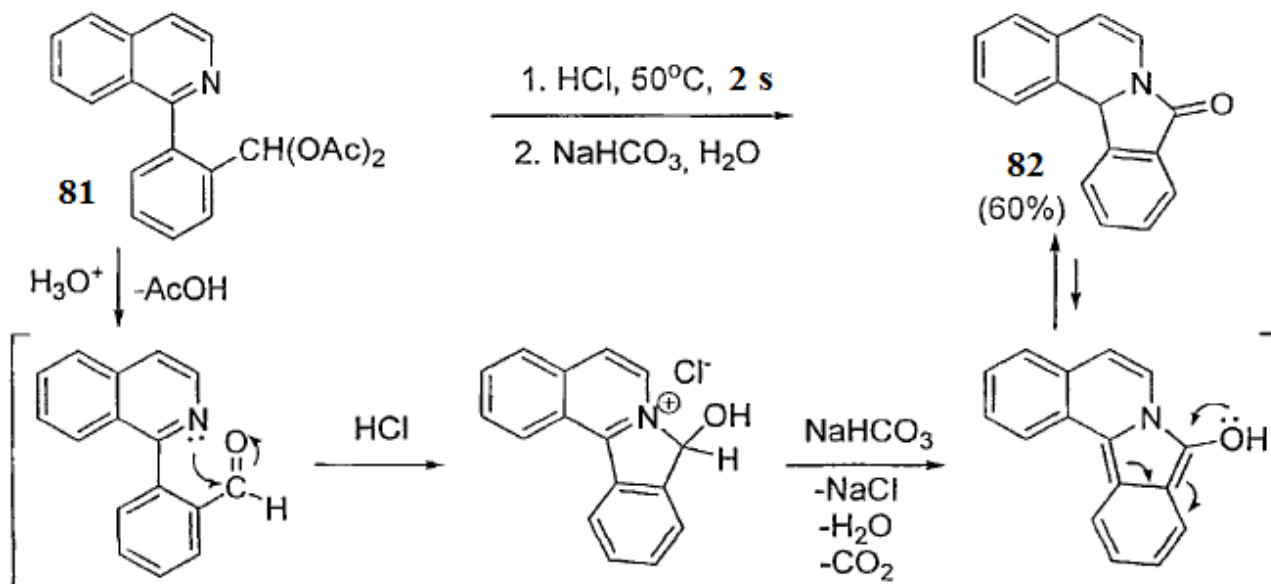
Enamidlar **78a,b** larning palladiy atsetat (II) ta'sirida *Xek* ichki molekulyar reaksiyasida ikkita modda aralashmasi muvofiq ravishda *5-ekzo-trig-* va *6-ekzo-trig-* siklizatsiya mahsulotlari **79a,b** va **80a,b** hosil bo'ladi [47]. Reaksiya sharoitini o'zgartirib mahsulotlar nisbatini 2:1 dan 13:1 gacha o'zgartirish mumkin.



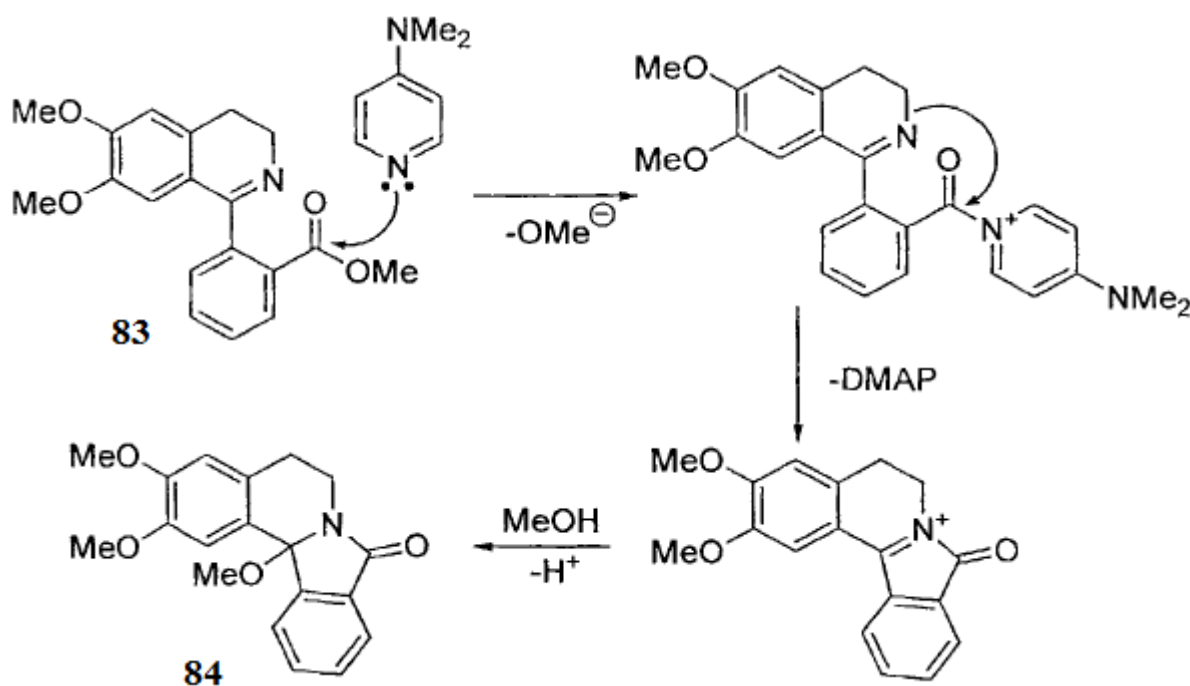
**78a** R=Me; **78б** R=H; **79a** R=-CH=CH<sub>2</sub>; **79б** R=Me; **80a** R=Me; **80б** R=H

Dastlabki enomidlar **78a,b** 1-alkiliden-3,4-digidroizoxinolin 2-yodbenzoilxlorid bilan atsellash usulida olinadi.

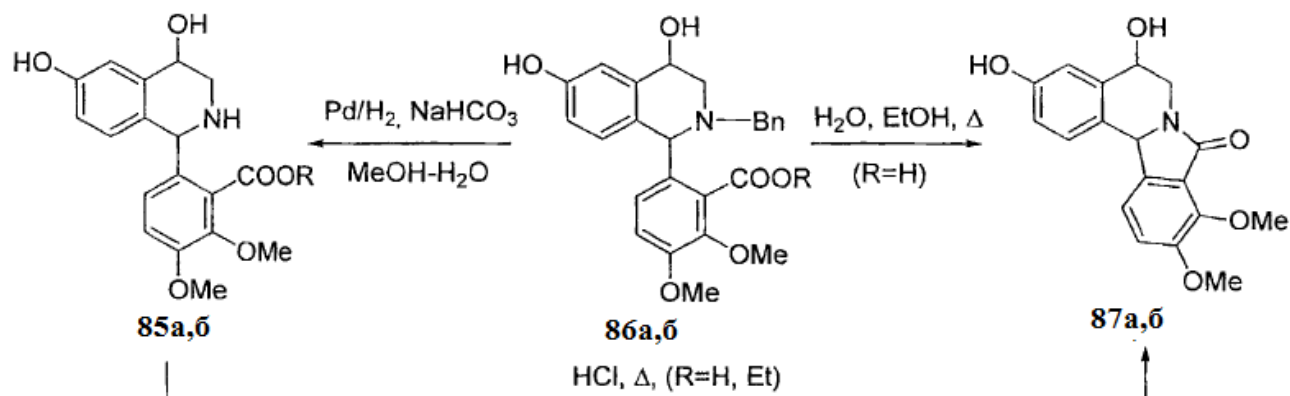
*o*-(1-izoxinolil) benzaldiatsetat **81** ga suyultirilgan xlarid kislata bilan ishlov berilganda izoindolo[1,2-*a*] izoxinolin-12*bH*-8-on **82** hosil bo'ladi [48]. Reaksiya sexemada ko'rsatilgan mexanizm asosida boradi.



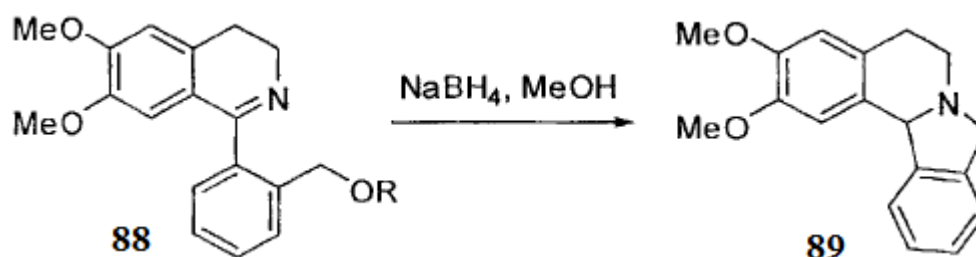
Almashingan 1-aril-3,4-digidroizoxinolin **83** lar metanolda ertilgan DMAP ta'sirlashganda izoindoloizoxinolin **84** ga aylanadi.



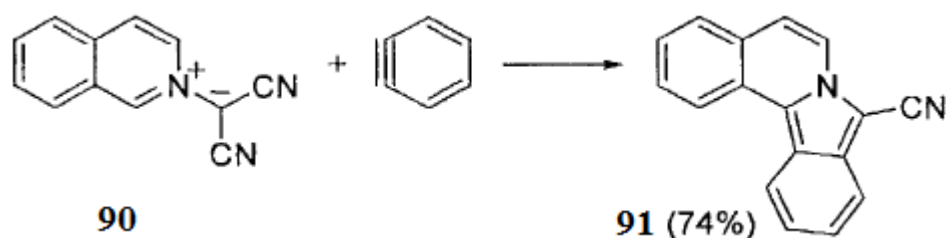
2-benzil-6-[4,6-dioksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolil-1-il]-2,3-dimetoksifenil-karbon kislata [49] **85a** ning suv spirtli eritmasi qizdirilganda 78% unumi bilan izoindolo[1,2-*a*]izoxinolin **86a** hosil bo‘ladi. U benzil hosilalari **85a,b** dan katalitik debenzillash usulida olingan izoxinolin **87a,b** lar xlorid kislota bilan qizdirilgan tegishli izoindoloizoxinolin **86a,b** larga aylanadi.



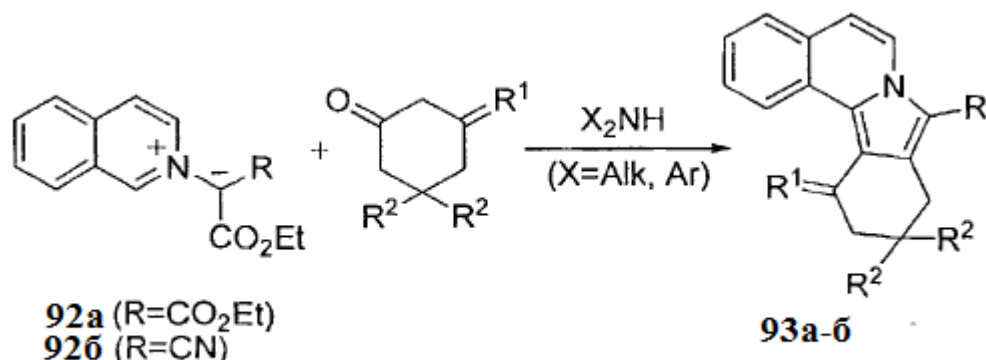
Digidroizoxinolin **88a,b** lar metanoldagi natriy borgidrid bilan qaytarilganga ikki holatda ham yuqori unum bilan dimetoksiizoindolo[1,2]izoxinolin **89** hosil bo‘lishi aniqlangan [50].



Afsuski mualliflar shu jarayon mexanizimi to‘g‘risida biror fikr bildirmagan. 8-ionalmashgan izoindolo[1,2-*a*]izoxinolin **90** disianometililid izoxinolin **91** ning (izoxinolin va tetrasianoetilil oksiddan olingan) digedrobenzol bilan ta‘sirlashganda hosil bo‘ladi.

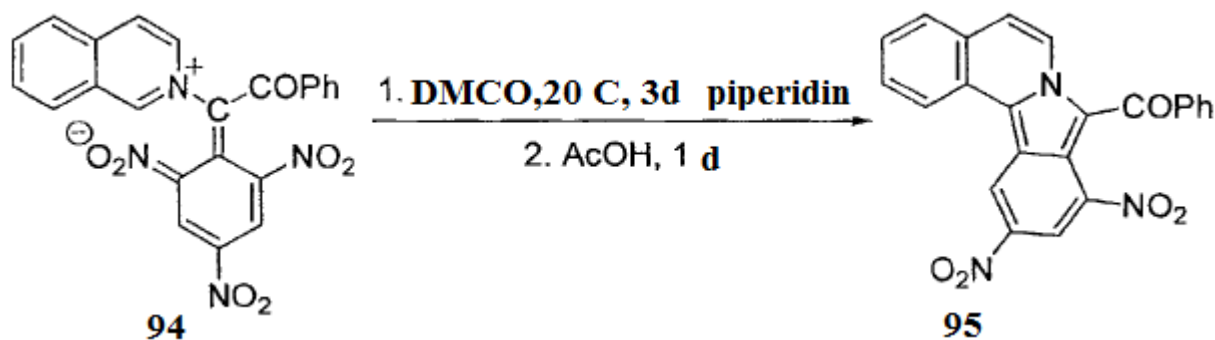


Imidizoxinoliniy **92a,b** larning siklogeksin yoki dimedon bilan ikkilamchiaminlar ishtirokida siklobirikishi 8-almashingan tetrogedroizoindolo [1,2-*a*]izoxinolin **93a-b** lar hosil qilinishiga yul ochadi [51].

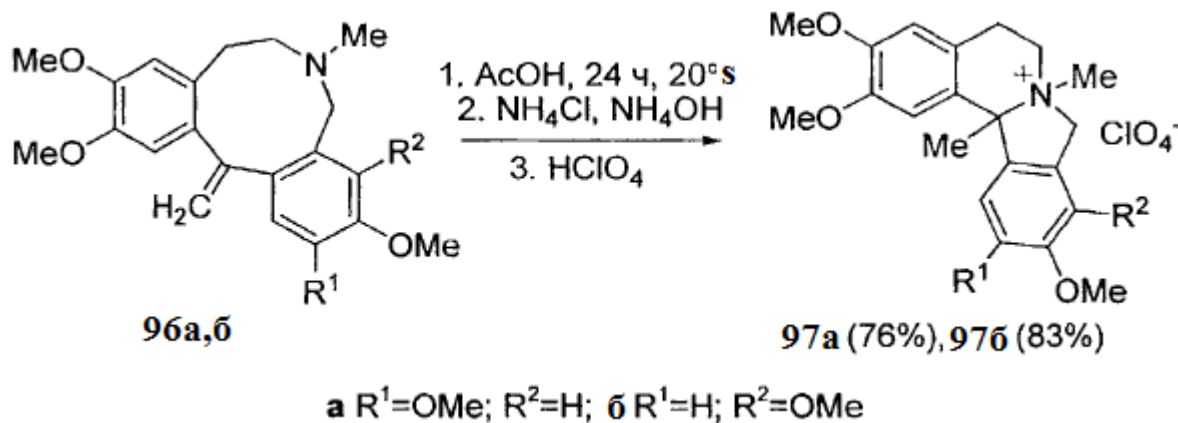


**92a** R=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H; **92b** R=CN, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H; **92a** R=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>1</sup>=O, R<sup>2</sup>=Me

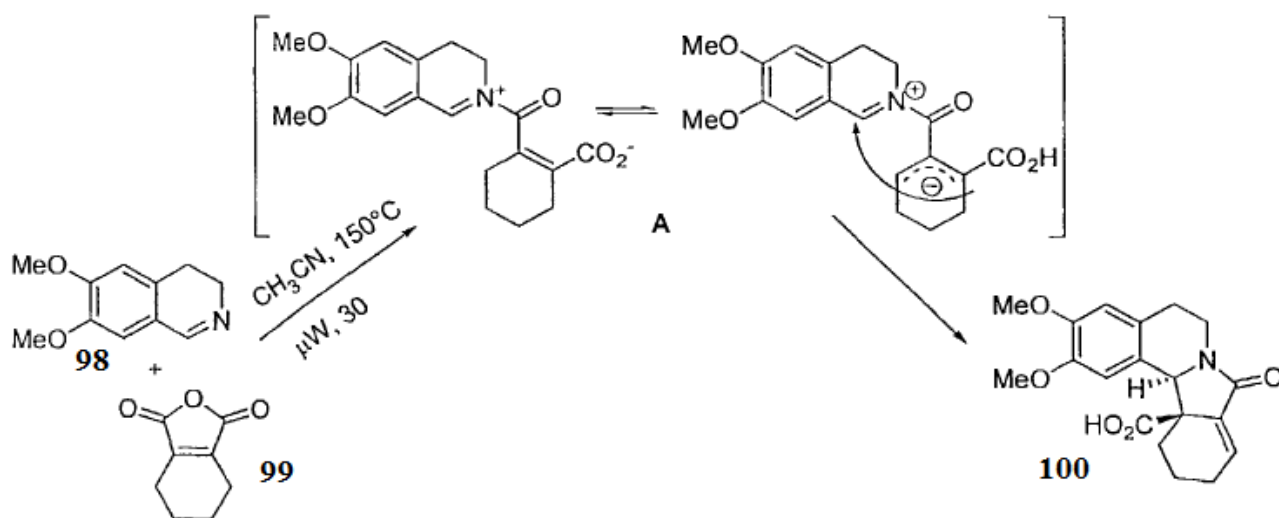
Betain asos ta'siri ostida izoindolo izoxinolin **95** ga aylanadi.



Dibenzoozonin **96a,b** lar sirka kislata ta'sirida ionoguruppa metillarni ekzosiklik metilen fragmentlariga transannulyar birikishi natijasida metilizoinalo[1,2-*a*]izoxinolin **97a,b** hosil qiladilar [52]. Oxirgi moddalar perxloratlar ko'rinishida ajratilgan.

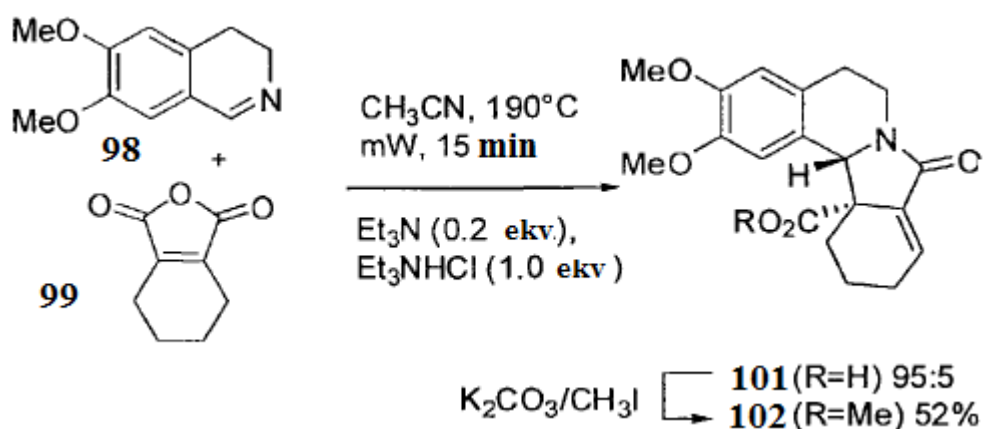


Tetragidroftal angidrid **98** mikroto‘lqin aktivlanish sharoitida 6,7-dimetoksiizoxinolin **99** bilan reaksiyaga kirishib siklobirikma **100** maxsulotini hosil qiladi [53].

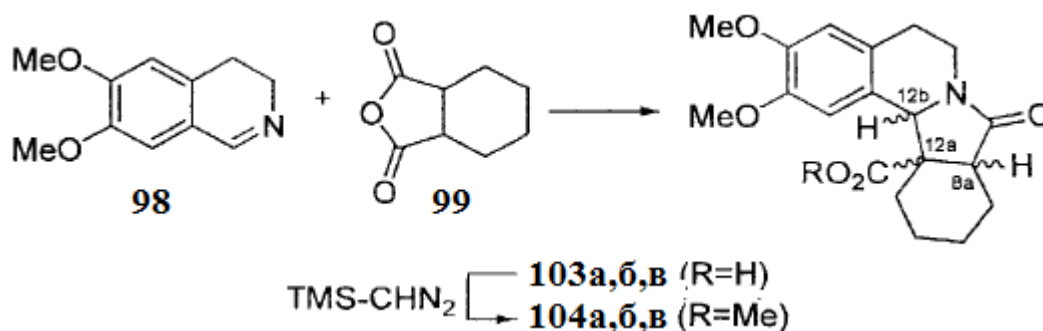


Taxmin qilinadiki reaksiya dienolyat **A** hosil bo‘lishi orqali o‘tib unda imin uglerodga nuklyofil ataka natijasida maqsadli mahsulot izoindoloizoxinolin **66** hosil bo‘ladi. Jarayon yuqori diayotereoselektivlik va yuqori unum, bilan xarakterlanadi, buni hosil bo‘ladigan kislotaning tegishli metil efiriga aylanishi ko‘rsatadi.

Angidrid **99** va digidroizoxinolin **98** bilan tasirlashuv diastereoselektivligi o‘zgaradi, agar reaksiya trietilamin va trietilamoniyxlorid ishtirokida o‘tkazilsa, Mumkin bo‘lgan ikki, diastereoizomer strukturalar uchun DFT hisoblar ko‘rsatadiki birikmaning sin- izomeri 1,4 kkal/mol ga barqaroroq va muqobil sharoitlar jarayon muvozanatini termodinamik jixatdan barqaror bo‘lgan stil- isomer **99** tomonga siljitishi taxmin qilinadi.

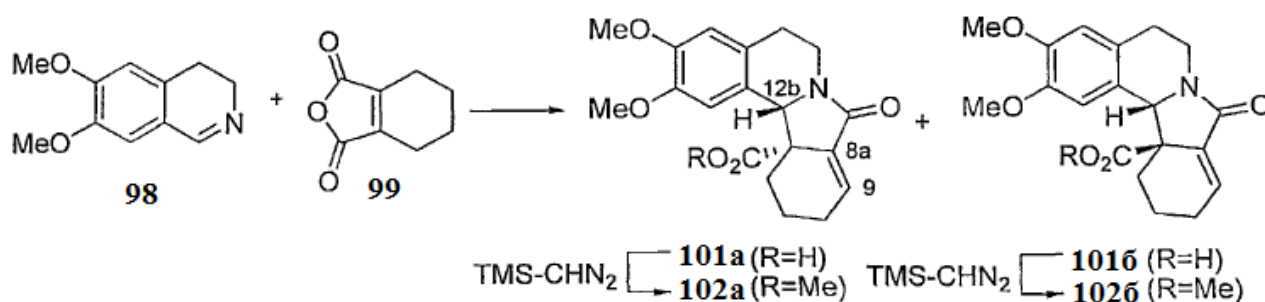


2010 yilda metodikadan foydalanib *jamtin* alkaloidini digidroizoxinolin va sklik angidridlar kondensatsiyasi natijasida sentizi uchun bosqichli usuli yoritilgan [54].



Karbon kislata 69 diastereoizomerlar (a,b va v) aralashmasi ko‘rinishida 29% unum bilan ajratilgan. Mikroto‘lqinli nurlanishi (45 minut , temperatura 150°C ) ning qo‘llanilishi maxsulot unumi 70% -gacha ko‘taradi. Toluol yoki atsetonitril erituvchi sifatida ishlatilganda izoindoloizoxinolinlar maksimal unum bilan hosil qilinishi mumkun .Bunda jarayon diasbereoselektivlik diarli o‘zgarmaydi. Xamma holatlarda xiral markazlar konfiguratitsiyasi farq qiladigan **104a**, **104b**, **104B**, uchta izomer ajratib olingan.

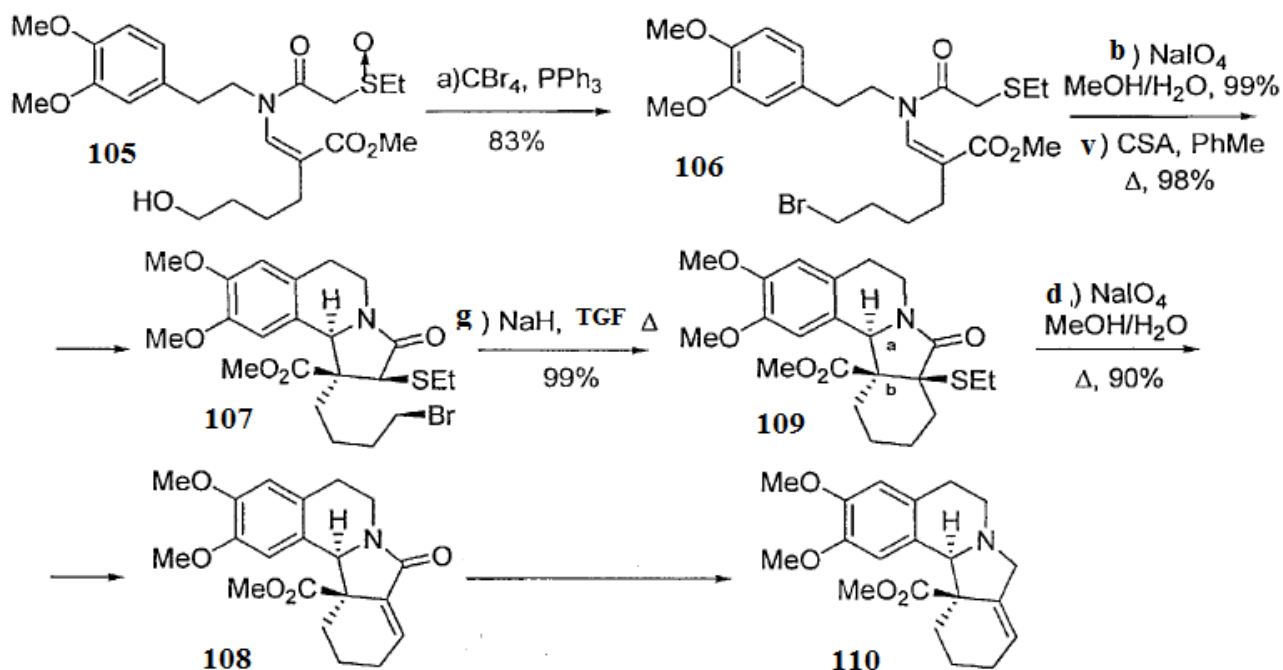
O‘sha jarayonda to‘yinmagan angidrid 99 dan 78% unum bilan C 8a C9 holatda qo‘shbog‘lar bo‘lgan izoindoloizoxinolin 66 olingan. Birikma 66 diastereoizomerlar 66a va 66b aralashmasidan iborat bo‘lib ular proton 12b ga nisbatan karboksil ( yoki murakkab efirli ) gruppalarni joylashishi bilan farq qiladi.



#### 2.2.4. Izoindolo [1,2 –a] izoxinolinlar sintizining boshqa usullari .

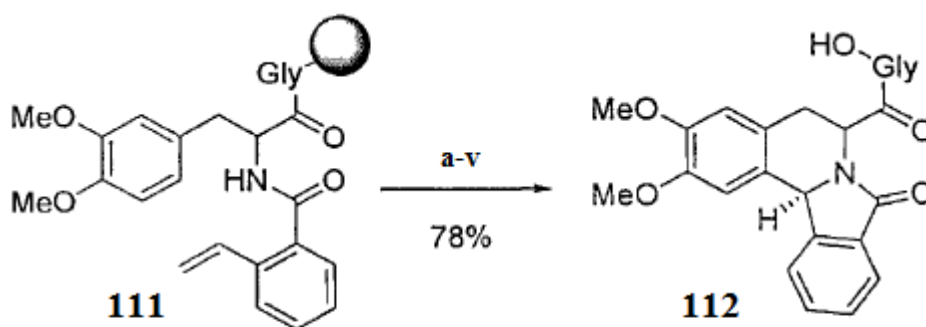
Professor Padvi rahbarligida izoindoloizoxinolinlarning sulfoksid **106** sklizatsiyasi usulida sintez qilish taklif etildi; sulfoksid **106** ko‘p topiladigan kaprolaktamdan hosil bo‘ladigan aldevido efirning 3,4 – dimetaoksifeniletamin bilan kondensatsiyasi natijasida olingan [55]. Izoindoloizoxinolin sklitini tuzish

jarayoning asosiy bosqichi avvalgi tadqiqotlardagiday komforsulfokislota taʼsirida ichkimolekulyar sklizatsiya. Bu usulda olingan jamtin toʻliq sintezi sxemada koʻrsatilgan .



#### 2,4-bis-(4-metokifenil)-[1,2,3,4]-ditiadifosfet-2,4-disulfid

Trietiloksoniy tetraftorborat N-atsilimin ionlar sklizatsiyasicha boshqa misol 2-vinilbenzalimid **111** hosilalarining, qattiq peptid fazoda **112** kuchsiz kislotali sharoitda sklizatsiyasi.



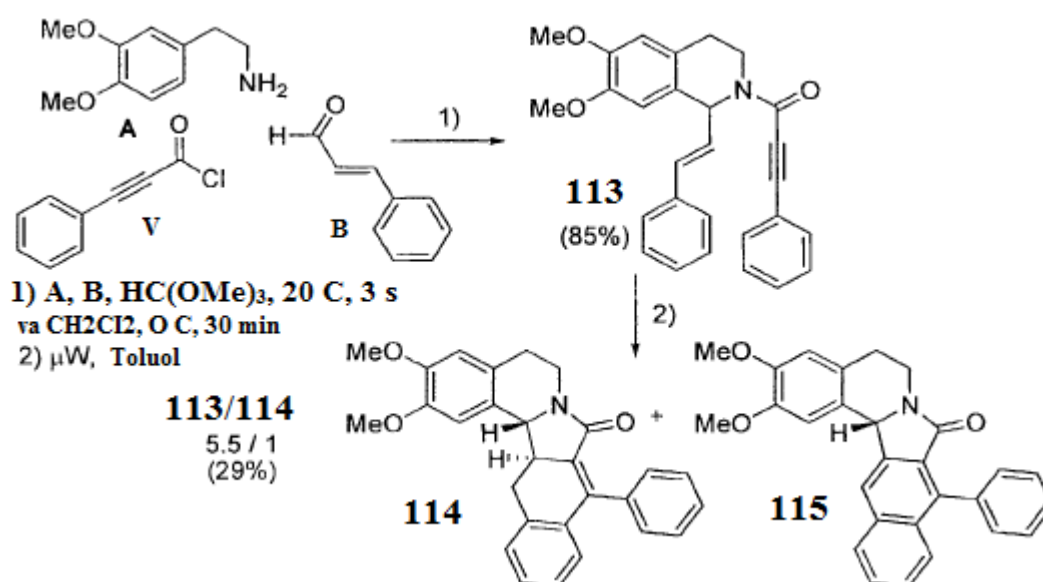
(a) OsO<sub>4</sub> / NaJO<sub>4</sub> / DAVKO, TGF/H<sub>2</sub>O (1:1);

(b) 50% TFUK (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

(a) 0.1 M NaOH (aq)

2008 yilda Hindiston bir guruh olimlari 6- bosqichda tabiiy alkaloid navman 55% unum bilan chiqadigan sintez usulini taklif etdi [56]. Piperonolamin va 1 YA-izoxirolin -1,3 – diondan olingan amid **111** metanolda natriy borgidrid bilan qaytariladi. Spiktral malumotlar tahlili izoindol **112** hosil boʻlishini tasdiqladi.

Protsess ximizlen esa, taxmin qilinadiki bu o‘zgarish metilendagi uglerod atomini havo kislarodi bilan oksidlanishi va keying metillash va ichkimolekulyar sklizatsiyaga bog‘liq, *in situ* NaOMe *in situ* hosil bo‘ladi. Mualliflar o‘z gepotezasini asoslaydi – reaksiya natijasi o‘zgarmaydi agar reaksiya metanolda o‘tkazilib asos sifatida trietilamin ishtirok etsa ham. Afsuski protsses sxemasi berilmagan. Keyin gidroksi efir **112** sirka kislota tarkibida katalitik miqdorda sulfonil bo‘lgan sharoitda sklizatsiya o‘tadi. Natijada 84 % unum bilan 12b holatda karbemetoksil gruppaga bo‘lgan izoindolizoxinolin **113** hosil bo‘ladi, **113** ni dekarboksillash tarkibida xngulyar giroksil gruppaga bo‘lgan **114** birikmani beradi. Agar **114** natriy borgidrid bilan triflor sirka kislotada qaytarilsa izoindolo izoxinolin **115** hosil bo‘ladi [57].



Ko‘rsatilganki, 3,4–dimetaoksifeniletilamin korichniy aldegid va fenilpropionilxlarid bilan *in situ* ta’sirlashib tetragidroizoxinolin **113** hosil qiladi; bu esa mikroto‘lqinli nurlanish ta’sirida 29% unum bilan tegishli izoindoloizoxinolin **114**, **115** larga skilanadi [58].

### III. NATIJALAR MUHOKAMASI

Adabiyotlar sharxida keltirilgan ma'lumotlar asosida flavonoidlar o'simlik dunyosida keng tarqalgan fenol birikmalar bo'lib, ular o'simlik metabolizimida faol ishtirok etuvchi moddalardan biri hisoblanadi. Flavonoidlar o'simlik to'qimalaridan sof holatida oson ajratiladi va tahlil etilishi yengildir. O'simlikda ularning biosentiz usullari har xil, ko'pgina biogenetik va ekologik faktorlarga bog'liq.

Hozirgacha bunday dorivor moddalar banki juda ozdir, bunga sabab dorivor o'simliklar keng qamrovli tekshirilmagan, hamda flavonoidlarning keng qamrovli ta'sirlar ham sistematik to'la o'rganilmagan. Manashu masalalarni tekshirish, yangi o'simliklarni topish, ulardan flavonoidlarni ajratib olish, kimyoviy tuzilishi va fiziologik ta'sirini o'rganish hamda ular asosida dorivor moddalar yaratish bioorganik va organik kimyoning muhim va dolzarb vazifalaridan hisoblanadi.

Ko'kamaron flavonoidlarga boy o'simlik va dorivor xususiyatlarga ega. Ulardan olingan dori vositalari meditsinasida turli hastaliklarga, yani yurak xastaliklarini davolash, markaziy nerv sistemalarini tinchlantiruvchi vosita sifatida, qon bosimini tushiruvchi gepertoniya va uyqisizlik kasalliklarini davolashga, oshqozon-ichak kasalliklarini davolashda surinkali ich ketish va sil kasalliklarini davolashda, revmatizm, genikologik kasalliklar, hamda turli xil xronik kasalliklarga qarshi davolovchi vosita sifatida ishlatib kelingan.

Tarkibida geteroatomlar saqlagan tabiiy va sintetik geterosiklik birikmalar asosida tadqiqotlar olib borish keng tarqalmoqda. Buni so'nggi yillarda chop qilinayotgan ilmiy maqolalar va dissertatsiya ishlarida ham ko'rishimiz mumkin.

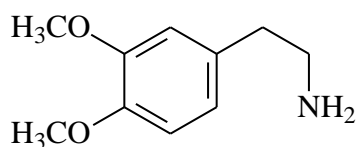
Hozirgi vaqtda asosiy e'tibor zarur farmakologik xossali birikmalar olish maqsadida izoxinolin hosilalarining struktur modifikatsiyasi hamda sinteziga qaratilgan. Faollik turlarini o'rganishning asosiy yo'nalishlari bevosita birikma tuzilishi bilan to'liq bo'lib, molekula tuzilishi murakkablashishi tartibida o'rganish ancha o'rinli hisoblanadi. Birinchi holatda almashingan izoxnolinlar hosilalari keng tarqalgan va turli-tuman biologik faolliklarni namoyon etadi. Ular o'smaga qarshi, viruslarga qarshi, antigement, malyariyaga qarshi, shuningdek spazmalitik va b.q. xossali moddalar uchraydi [59-61].

Mazkur yoʻnalishda olib borilayotgan tadqiqotlar ham nazariy ham amaliy jihatdan muhimdir. Bunga misol qilib qator yillar davomida Organik va noorganik kimyo kafedrası va Oʻsimlik moddalari kimyosi institutida izoxinolin alkaloidlari va ularning turli hosilalari asosida keng miqyosidagi ilmiy-amaliy tadqiqotlar olib borilmoqda va natijada juda muhim qonuniyatlar topilishi bilan bir qatorda sintez qilingan birikmalar asosida turli biologik faolliklar topilmoqda.

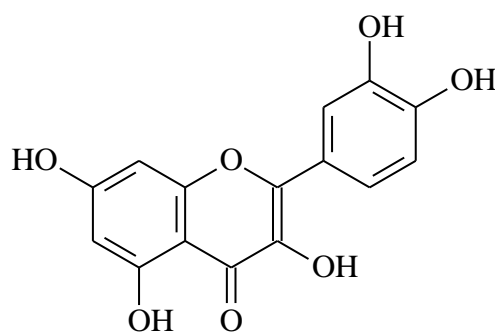
Biz olib borayotgan sintezlarimizda boshlangʻich mahsulot sifatida izoxinolin hosilasi va flavonoidni olgan edik.

Biz yanada biologik faolligi kuchliroq ifodalangan yaʼni turli farmakologik taʼsirga ega boʻlgan preparatlarni olish maqsadida molekulasida flavonoid va izoxinolin hosilasini asosida sintezlarni amalga oshirdik.

Izoxinolin hosilasi va flavonoid boshlangʻich mahsulot sifatida olingan. Bu sintezlar OʻMKI xodimlari bilan birgalikda amalga oshirildi.

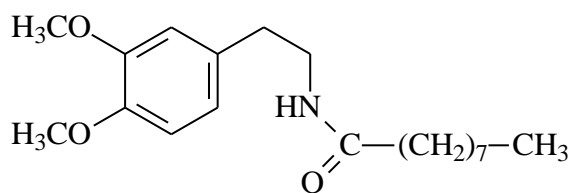


**Gomoveratrilamin**



**Kversetin Kv**

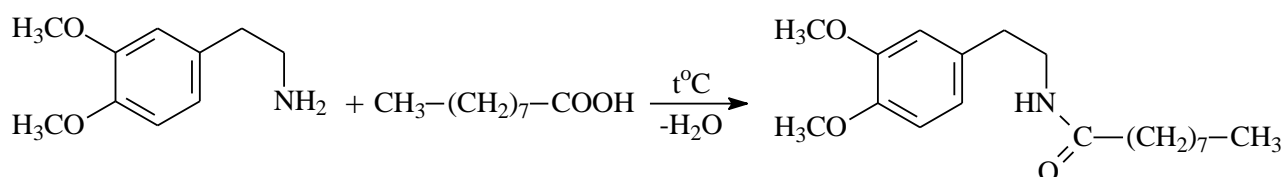
### 3.1. N-(3,4-Dimetoksi-β-fenilettil)-nonanamidning olinishi



Kolbaga gomoveratrilaminni metanolda eritib ustiga nonan kislota qo‘shib aralashtirildi. Aralashma moy hammomida 180°C da 2 soat qizdirildi. Reaksiyani borishi YuQX yordamida tekshirib borildi. Qizdirish tugagach xloroformda eritilib dastlab HCl eritmasi bilan yuvildi. Reaksiyaga kirishmay qolgan aminni reaksiyon aralashmadan chiqarib yuborish uchun neytral muhitga o‘tguncha distillangan suvda, so‘ngra NaOH eritmasi bilan yuvildi. Reaksiyadan ortib qolgan kislotani reaksiyon aralashmadan chiqarib yuborish uchun, qaytadan neytral muhitga o‘tguncha distillangan suvda yuvildi. Kislota bilan yuvilganda bizga kerakli bo‘lgan izonikatin amid kislota qavatiga o‘tib ketdi bunga sabab piridin halqasidagi azot atomining juft elektronlar xisobiga HCl bilan ta’sirlashib tuz hosil qilib qoldi. Kislota qavatiga o‘tib ketgan izonikatin amidni aralashma tarkibidan qaytadan organik erituvchiga o‘tkazib olish uchun kislotali aralashma NH<sub>4</sub>OH qushib ishqoriy muhitga o‘tkazildi va ajratish varonkasida xloroformda yuvib olindi. Xloroform haydaldi, asetonda quritilib, kristal tushgunga qadar asetonda qoldirildi, kristallandi va kristall filtrlab olindi.

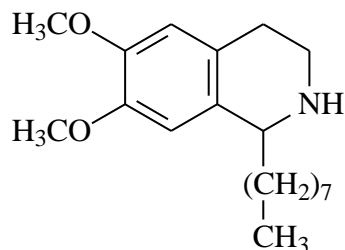
Amidning strukturasi IQ- va PMR- spektrlari orqali isbotlandi.

Reaksiya quyidagi sxemada olib borildi:



Izonikatinamidning IQ- spektrida xarakterli signallari 1648  $\text{cm}^{-1}$ , 2935  $\text{cm}^{-1}$  va 3319  $\text{cm}^{-1}$  sohada yutilish chiziqlariga ega bo‘lib, ular quyidagi guruhlarning CO, Ar-C va NH- valent tebranishi hisobiga yuzaga chiqadi.

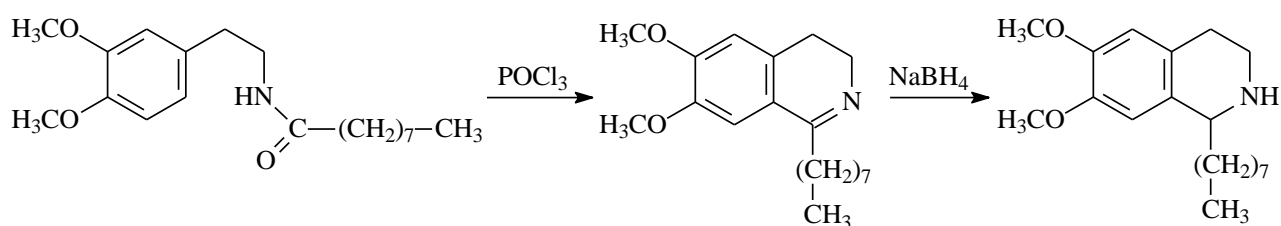
### 3.2. 1-Oktil-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolinning olinishi



Kolbaga nonanamid ustidan  $\text{POCl}_3$  qo‘shildi va reaksiyon aralashma suvli hammomda qaynatildi. Reaksiyani borishini YQX yordamida tekshirib borildi. Qizdirish tugagach reaksiyon aralashma muzda eritilib temperatura  $0-5^\circ\text{C}$  da ushlagan holda ishqoriy muhitga utgunga qadar 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  eritmasidan qushildi, so‘ng ajratish varonkasida xloroform qavatga utkazildi va qurutildi, metanolda eritilib  $\text{NaBH}_4$  ishtirokida temperatura  $0-5^\circ\text{C}$  da ushlagan holda qaytariladi ya’ni 3,4-digidroizoxinolindan, tetragidroizoxinolingacha. Suvda eritilib xloroformda yuvib olindi so‘ng xloroform haydaladi va quritildi. Reaksiya mahsuloti atsetonda kristallga tushirildi va filtrlab olindi.

Olingan tetragidroizoxinolin tozalanib, uning tozaligi YuQX yordamida tekshirib ko‘rildi. Tetragidroizoxinolinning strukturasi IQ- va YaMR- spektrlari orqali isbotlandi..

Reaksiya quyidagi sxemada olib borildi:

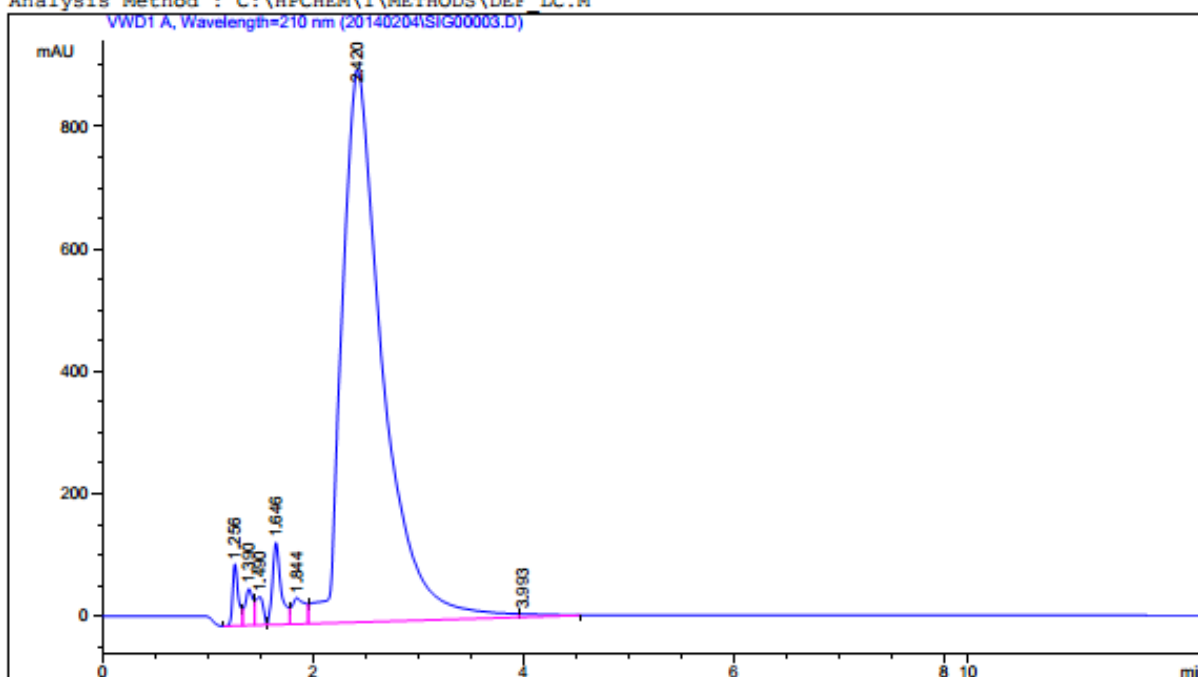


Geptan kislota tetragidroizoxinolinining IQ- spektrida xarakterli signallari  $1610\text{ cm}^{-1}$ ,  $2916$ ,  $2816$ ,  $2586$ ,  $2516\text{ cm}^{-1}$  va  $3346\text{ cm}^{-1}$  sohada yutilish chiziqlariga ega bo‘lib, ular quyidagi guruhlarning  $\text{ArC}=\text{N}$ ,  $\text{Ar-C}$  va  $\text{NH-}$  valent tebranishi hisobiga yuzaga chiqadi.

**1-Oktil-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolinning tozaligi YuSSX  
yordamida tekshirib ushlanish vaqti 2.42 min tashkil etdi va tozaligi esa 92% ni  
tashkil etishi isbotlandi**

9:0 Izo  
Eluent: Methanol:Atseton 50:50  
sample: 3  
210 nm 0.500 ml/min 0.2 mg/ml

-----  
Injection Date : 04.04.2018 4 9:09:36  
Sample Name : 9:0 Izo Location : Vial 3  
Acq. Operator : Saidov  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF\_LC.M  
Last changed : 04.04.2018 8:28:58 by Saidov  
(modified after loading)  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF\_LC.M



-----  
Area Percent Report  
-----

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000  
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=210 nm

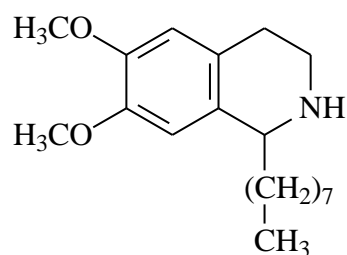
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU *s	Height [mAU]	Area %
1	1.256	PV	0.0561	385.45966	101.13751	1.4692
2	1.390	VV	0.0731	308.47574	59.95827	1.1758
3	1.490	VV	0.0785	235.65062	46.15835	0.8982
4	1.646	VV	0.0825	762.76373	133.89748	2.9074
5	1.844	VV	0.1159	371.50119	42.76756	1.4160
6	2.420	VV	0.4159	2.40793e4	903.20593	91.7823
7	3.993	VB	0.2266	92.08535	5.28374	0.3510

Totals : 2.62352e4 1292.40884

Results obtained with enhanced integrator!

-----  
\*\*\* End of Report \*\*\*

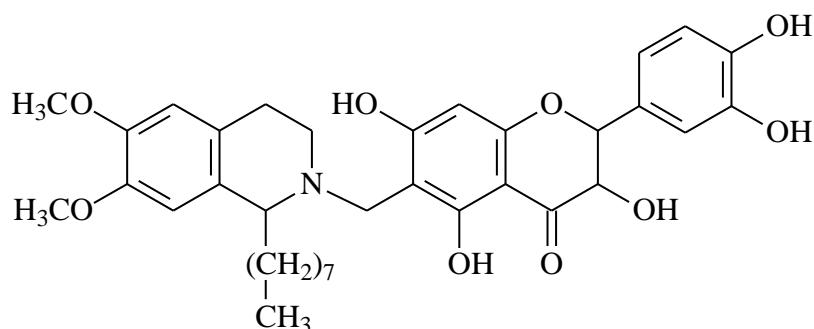
Olingan tadqiqot natijalarininh farmakologik aktivligi PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) dasturida kompyuter bashoratlash natijasi



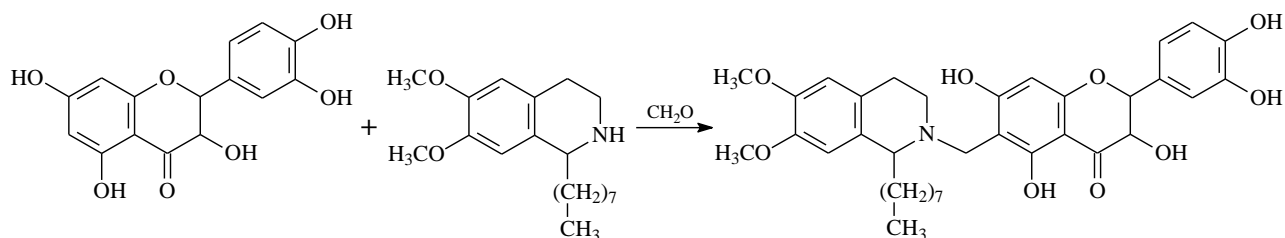
All
  Pa>Pi
  Pa>0,3
  Pa>0,7

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

### 3.3. 2-(3,4-Dimetoksifenil)-6-(6,7-dimetoksi-1-oktil-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin-2(1H-il)metil)-3,5,7-trigidroksixroman-4-onning olinishi

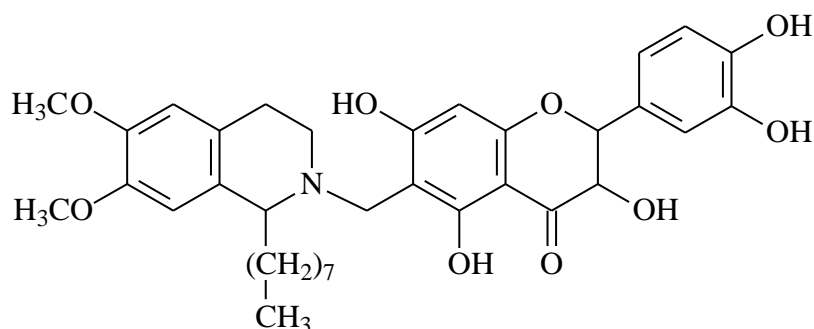


1-Oktil-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin izopropil spirtida eritib aralshtirgan holda digidrokvirsitenni izopropil spirtida eritib tomchilatib qushib aralashtrildi natijada sirazi kristal hosil bo'ldi. Krisalni filtrlandi va etil spirti hamda aralash xloroform/metanolda yuvildi. Kristal izopropil spirtida eritilib magnitniy aralashtirgichda aralashtirgan holda formalin eritmasi tomchilatib qushildi. Reaksiyon aralashma 2 soat aralashtirgichda aralashtrildi va 10 soat xona temperaturasida qoldirildi. So'ng kristall izopropil spirtida filtrlandi va xloroform/metanol aralashmasida yuvildi. Reaksiya YuQX yordamida nazorat qilib borildi.



2-(3,4-Dimetoksifenil)-6-(6,7-dimetoksi-1-oktil-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin-2(1H-il)metil)-3,5,7-trigidroksixroman-4-onning IQ- spektrida xarakterli signallari  $3418\text{ cm}^{-1}$ ,  $1639\text{ cm}^{-1}$ ,  $1519$ ,  $1446$  va  $1281\text{ cm}^{-1}$  sohada yutilish chiziqlariga ega bo'lib, ular quyidagi guruhlarning OH, C=O, C=C va C-O - valent tebranishi hisobiga yuzaga chiqadi.

Olingan tadqiqot natijalarininh farmakologik aktivligi PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) dasturida kompyuter bashoratlash natijasi



All
  Pa>Pi
  Pa>0,3
  Pa>0,7

0,866	0,003	APOA1 expression enhancer
0,757	0,004	Lipid peroxidase inhibitor
0,749	0,009	Fibrinolytic
0,738	0,004	Histamine release stimulant
0,665	0,012	HMOX1 expression enhancer
0,648	0,012	Histidine kinase inhibitor
0,646	0,037	TP53 expression enhancer
0,591	0,004	Hemostatic
0,582	0,017	Platelet adhesion inhibitor
0,572	0,007	Free radical scavenger
0,575	0,022	UDP-glucuronosyltransferase substrate
0,579	0,030	General pump inhibitor
0,567	0,022	CYP3A4 inducer
0,547	0,007	Chemoprotective
0,551	0,012	Chemosensitizer
0,555	0,022	CYP3A inducer
0,570	0,046	Anaphylatoxin receptor antagonist
0,506	0,006	Antioxidant

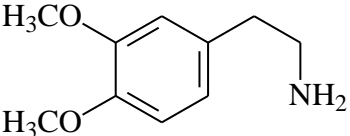
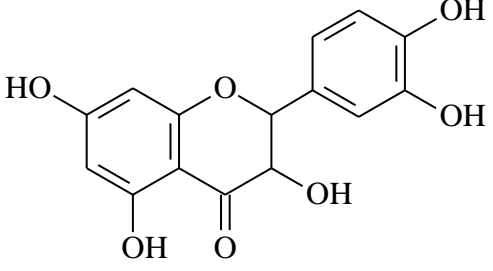
#### IV. TAJRIBAVIY QISM

Olingan reaksiya mahsulotlari birinchi bosqichda kislota amidi va ikkinchi bosqichda siklizatsiya va degidrogenlanish mahsulotlari hamda qaytarilish mahsulotlarining ham fizik–kimyoviy konstantalari va spektral tahlili o‘rganildi. Olib borilayotgan sintez va sintez mahsulotlari yupqa qatlamli xromatografiyada nazorat qilib turildi. Erituvchilar sistemasi sifatida xloroform – metanolni har xil nisbatlarda olindi. Adsorbent sifatida silikogelning L5/40 markasini (13% li gips) suvda tayyorlab shisha plastinkalarda maxsus qurilma yordamida yotqizib chiqildi. Erituvchilar sistemasi sifatida quyidagilar olindi: sistema (xloroform/metanol 4:1).

Reaksiya mahsulotlarini xromatogrammada aniqlash uchun ochuvchi reagent sifatida UB lampa, yodli kamera va Dragendorf eritmasidan foydalanildi.

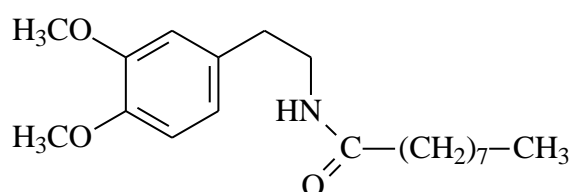
Natijalar muhokamasi qismida ularning PMR spektrlari o‘rganildi. Bunda barcha tozalash, qayta kristallashlardan keyin qolgan reaksiya mahsuloti individual bo‘lgani uchun spektral tahlil uchun ishlatildi. Ayrim reaksiya mahsulotlaridan farmakologik tekshiruvlar uchun namunalar tayyorlandi.

### Reaksiya uchun olingan reaktivlar fizik–kimyoviy konstantalari

Strukturasi	Tarkibi	Molyar massasi	Kimyoviy nomlari
	$C_{10}H_{15}O_2N$	181	3,4-dimetoksi- $\beta$ -feniletilamin (gomoveratrilamin)
$CH_3-(CH_2)_7-COOH$	$C_9H_{18}O_2$	158	Nonan kislota
	$C_{15}H_{12}O_7$	304	Digidrokversetin
$CHCl_3$	$CHCl_3$	119,5	Xloroform
$CH_3OH$	$CH_4O$	32	Metanol
$CH_3-CO-CH_3$	$C_3H_6O$	58	Atseton
$POCl_3$	$POCl_3$	153,5	Fosforoksixlorid
$HCl$	$HCl$	36,5	Xlorid kislota
$NaOH$	$NaOH$	40	Natriy gidroksid
$NaBH_4$	$NaBH_4$	38	Natriyborgidrid
Silikogel	-	-	Silikogel
Dragendorf eritmasi	-	-	Dragendorf eritmasi

#### 4.1. N-(3,4-Dimetoksi-β-fenilettil)-nonanamid, C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> sintezi.

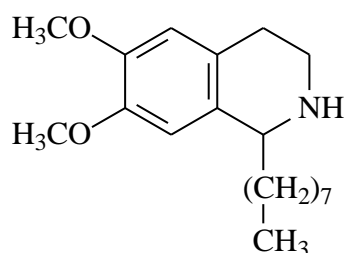
Kolbaga 2 g (0,011 mol) gomaveratrilaminni 5 ml metanolda eritib ustidan 1.32 g (0,008 mol) nonan kislota solib aralashtirildi natijada kolba bir oz qiziydi so'ng aralashma 180°C da 2 soat qizdirildi. Reaksiyaning borishini YuQX usulida tekshirib borildi. Reaksiya tugagach aralashma xloroformda eritilib 3% HCl eritmasida yuvildi, so'ng 2% NaOH eritmasida yuvildi neytral muhitga o'tgunga qadar distillanga suvda yuvildi va quritildi. Asetonda eritilib kristall tushirildi va feltrlab olindi. Unumi 92% (2,47 g), T<sub>s</sub>. 69-71°C, R<sub>f</sub> 0,6 (sistema xloroform/metanol 15:1).



IQ-spektr (pilyonka,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3310 (NH), 2925 (Ar-CH), 1639 (N-C=O). <sup>1</sup>H YaMR spektr (400 MΓц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Γц): 0.81 (3H, т, J=7.5, CH<sub>3</sub>); 1.20 (10H, уш.с, 5CH<sub>2</sub>); 1.52 (2H, м, H-2'); 2.05 (2H, т, J=7.5, H-1'); 2.70 (2H, т, J=7, Hα); 3.43 (2H, κ, J=7, Hβ); 3.799 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.805 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.37 (1H, м, NH); 6.68 (1H, H-2); 6.70 (1H, H-6); 6.76 (1H, H-5).

#### 4.2. 1-Oktil-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin, C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sintezi.

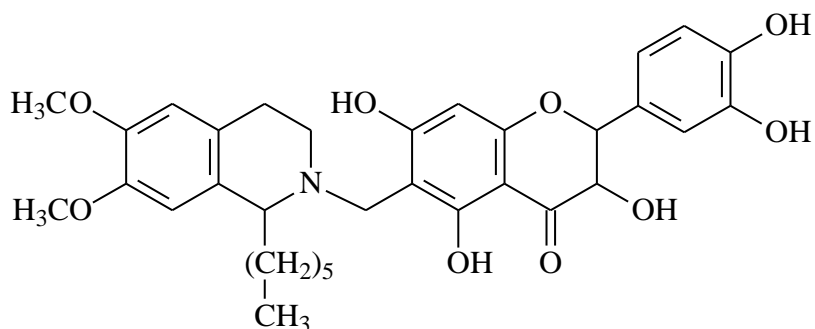
Kolbaga 0,26 g (0,8 mmol) nonanamid 30 ml benzolda eritilib 0,25 ml POCl<sub>3</sub> qoʻshib aralashtirildi va reaksiya aralashma 1 soat teskari sovutgichga oʻrnatilgan holda suv hammomida qaynatildi. Reaksiyani borishini YuQX yordamida nazorat qilib borildi. Reaksiya tugagach benzol haydab olindi va reaksiya aralashma qoʻshildi, soʻng 50 ml metanolda eritib temperaturani 0-5°C da ushlagan holda 0,02 mol NaBH<sub>4</sub> bilan qaytarildi yaʼni 3,4-digidroizoxinolindan tetragidroizoxinolingacha. Metanol haydaldi, quritildi va suvda eritilib, xloroform qavatiga oʻtkazildi. Xloroform qavati haydaldi va quritildi. Reaksiya mahsuloti asetonda kristall tushirildi va filtrlab olindi. Unumi 80% (0,2 g), <sup>0</sup>t.suy. xlorhidrat 173-176°C (aseton), R<sub>f</sub> 0,51 (sistema xloroform/metanol 6:1).



IR-spektr (KBr  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3749, 2926, 1611, 1519, 1449, 1265. <sup>1</sup>H YaMR spektr (400 MГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , m.d., J/Гц): xlorhidrata: 0.81 (3H, t, J=7.0, CH<sub>3</sub>); 1.20 (12H, уш.с, 6CH<sub>2</sub>); 1.57 (4H, кв, J=8, H-1', 2'); 2.99-3.10 (каждый 1H, т, J=6, H-4); 3.26 (1H, кв, J=6, H-3a); 3.50 (1H, кв, J=6, H-3b); 3.78 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.79 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4,35 (1H, т, J=6, H-1); 6.50 (1H, с, H-8); 6.53 (1H, с, H-5).

**4.3. 2-(3,4-Dimetoksifenil)-6-(6,7-dimetoksi-1-oktil-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin-2(1H-il)metil)-3,5,7-trigidroksixroman-4-on, C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>9</sub> sintezi.**

Kolbaga 0.13 g 1-Oktil-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolini 5 ml izopropil spirtida eritib solinib aralshtirgan holda 0.2 g digidrokvirsitenni 5 ml izopropil spirtida eritib tomchilatib qo`shib aralashtrildi natijada birdaniga (darhol) kristall hosil bo`ldi, aralashma 05 soat xona tempiraturasida aralashtrigichda aralashtrildi. Kristall filtrlandi va etil spirti hamda aralash xloroform/metanolida yuvildi. Kristal izopropil spirtida eritilib magnitniy aralashtrigichda aralashtrigan holda 0.06 ml formalin eritmasi tomchilatib qo`shildi. Reaksiyon aralashma 2 soat aralashtrigichda aralashtrildi va 10 soat xona temperaturasida qoldirildi. So`ng kristall izopropil spirtida filtrlandi va xloroform/metanol aralashmasida yuvildi. Reaksiya YuQX yordamida nazorat qilib borildi. Reaksiya unumi 0.32 g (81%), T<sub>c</sub>=187-190°C, R<sub>f</sub>0.57 (Sistema xloroform/metanol 6:1)



## XULOSALAR

1. Adabiyotlar sharhida flavonoid va izoxinolin alkaloidlarining sintezining an'anaviy va zamonaviy usullari qiyosiy tahlili, ayrim hosilalarning biologik faolliklari o'rganildi.

2. Reaksiyaning borish sharoitlari nazariy tahlil etildi.

3. Ilk bor izoxinolin va flavonoid o'rtasidagi reaksiyasi natijasida 2-(3,4-Dimetoksifenil)-6-(6,7-dimetoksi-1-oktil-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin-2(1H)-il)metil)-3,5,7-trigidroksixroman-4-onni sintez qilindi.

4. Olingan mahsulotning farmakologik faoligi PASS dasturi asosida baholandi.

**FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR**

1. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Основы химии природных соединений. Алматы: Қазақ университеті – 2010. – 564с.
2. Абдурахимова Й.Р., Валиева А. И. Вторичные метаболиты растений: физиологические и биохимические аспекты (Часть 3. Фенольные соединения): Учебно-методическое пособие /Казань: Казанский университет – 2012. – 40с.
3. Борисова Г.Г., Ермошин А.А., Малева М.Г., Чукина Н.В.; Основы биохимии вторичного обмена растений: [учеб – метод. пособие, под общ. ред. Г.Г Борисовой]; М-во образования и науки Рос. Федератции, Урал. федер. Ун-т – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та – 2014. – 128с.
4. Носова Э.В., Мочульская Н.Н. Химия карбоциклических биологически активных веществ: [учеб. пособие] / М-во образования и науки Рос. Федератции, Урал. федер. Ун-т – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та 2015. – 156с.
5. Гудвин Т., Мерсер Э. Введение в биохимию растений. – М. Мир. 1986. Т.2. – С. – 167-202с.
6. Запрометов М.Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функции в растениях. М.: Наука – 1993. – 272с.
7. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды. Новосибирск: Академическое изд-во “Тео” 2007. – 232с.
8. Vetich N.S., Gray R.J. Flavonoids and their Glycosides, including anthocyanins // Natur. Prod. Reports – 2008. – Vol. – 25. P. 555-611.
9. Белобородов В.Л., Зурабян С.Э., Лузин А.П., Тюкавкина Н.А. Органическая химия /-М.: Дрофа, кн. – 2: Специальный курс – 2008. – С. 415-492.
10. Каримов А.М., Ботиров Э.Х., Маматханов А.У., Сагдуллаев Ш.Ш. /Флавоноиды растений рода *Scutellaria* L. Ташкент- <<Fan va texnologiya>> - 2016. – С.179.

11. Чирикова Н.К., Оленников Д.Н., Танхаева Л.М. Определение количественного содержания флавоноидов в надземной части шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*) химия растит. сырья.- 2009. №4. – С.99-105.
12. Курник В.А. Фармакогнозия. Самара: ООО <<Офорт>>. – 2007. 1239 с.
13. Запрометов М.Н. Фенольные соединения растений и их биогениз. М.: ВИНТИ. – 1988. –Т. 27 – 186с.
14. Marston A., Hostettmann K. Separation and Quantification of Flavonoids. // Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Application – New-York. – 2006 – P. 1-36.
15. Markham K.R. Techniques of flavonoid identification-London: Academic Press. 1982-113p.
16. Комиссаренко Н.Ф., Чернобай В.Т., Деркач А.И. Флавоноиды соцветий *Calendula officinalis* // Химия природ. соедин – Ташкент. – 1988 - №6 – С. 795 – 801.
17. Батиров Э.Х., Юлдаше М.П., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Маликов В.М. Флавоноиды *Hoplophyllum perforatum* Строение и гипозотемическая активность хаплозида С // Химия природ. соедин – Ташкент. -1978 - №1 – С. 66-70.
18. Юлдашев М.П., Батиров Э.Х., Маликов В.М. Флавоноиды *Hoplophyllum perforatum* новые гликозиды лимонитрина // Химия природ. соедин – Ташкент. – 1985 - №2 – С. 192-196.
19. Минаева В.Г. Флавоноиды в онтогенезе растений и их практическое использование – Новосибирск: Наука. – 1978 – С. – 9-181.
20. Клышев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. Флавоноиды растений – Алма-Ата: Наука. – 1978 – С. – 22-32.
21. Гринкевич М.И., Сафронич Л.Н. Химический анализ лекарственных растений – М.: Высшая школа. – 1983 – 176с.

- 22.Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдирасулов Б.С., Музаффаров Е.Н.Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronobook. – 2013. – 310 с.
- 23.Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине: Строение, свойства, механизмы действия / LAMBERT Academic Publishing Saarbrucken, Deutschland. – 2012 – 495 s.
- 24.To Dao Cuong, Tran Manh Hung, joo-Sang Lee, Kwon-Yeon Weon, Mi Hee Whoo, Byung Sun Min. Anti-inflammatory activity of phenolic compouns from the whole plant of *Scutellaria indica* // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2015. V. – 25.P. 1129-1134.
- 25.Shang X., He X., He X., Li M., Zhang R., Fan P., Zhang Q., Jia Z.The genus *Scutellaria* an ethnopharmacological and phytochemical review. // J. Ethnopharmacol. – 2010. V – 128. – P. – 279-313.
- 26.Чирикова Н.К., Оленников Д.Н., Танхаева Л.М. Фармокогностическое исследование надземной части шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis*. Georgi.) // Химия растит сырья. – 2009. №1. – С.73-78
- 27.Цыдендамбаев П.Б., Хышиктуев Б.С., Николаев С.М. Биологические эффекты флавоноидов // Бюллетень вснц со рамн. – 2006. - №6 (52) – С. 229-233
- 28.Brajesh N. Vaidya, Terri A. Brearley, Nirmal Joshee. Antioxidant Capacity of Fresh and Dry Leaf Extracts of Sixteen *Scutellaria Species* // Journal of Medicinally Active Plants. October. – 2014. – Vol 2. Issues 3-4.
- 29.Маняхин А.Ю. Шлемник байкальский (*Scutellaria beacalensis* Georgi) на юге Приморского края (интродукция, состав флавоноидов, биологическая активность) // Автореферат. Владивосток. – 2010. – 21 с.
- 30.Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия // Химия растительного сырья. – 2012. - №4. – С.61-78.

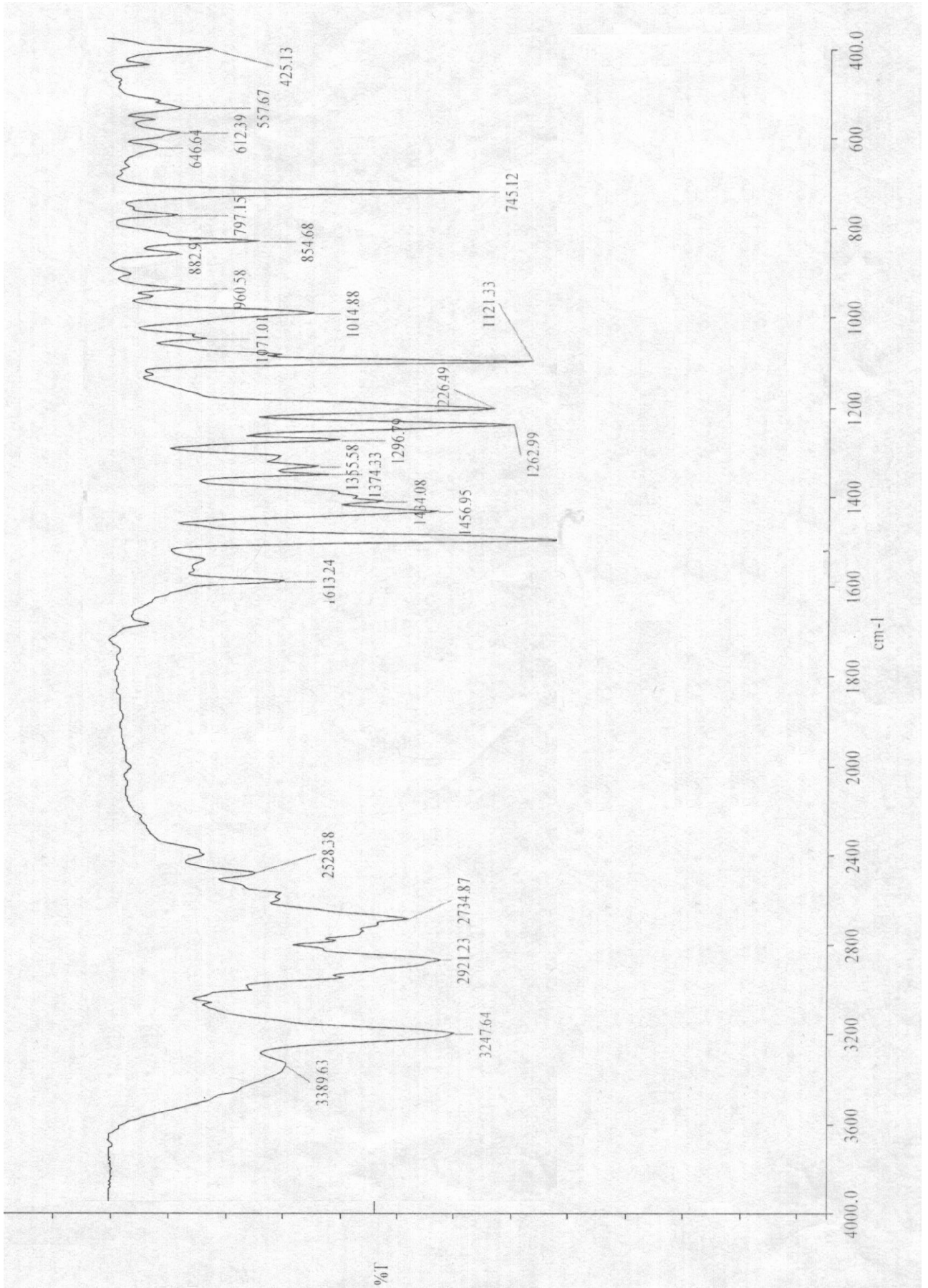
31. Kosakowska O., Baczek K., Przybly JL., Pioro-Jabrucka E., Weglarz Z. Chemical variability of common skullcap (*Scutellaria galericulata* L.) wild growing in the area of eastern Poland // herla polonica From Botanical to Medical Research. – 2016. – Vol.62 №3 DOI: 10.1515/hepo – 2016-0013.
32. Cappelli A., Mohr G. P., Giuliani G., Galeazzi S., Anzini M., Mennuni L., Ferrari F., Makovec F., Kleinrath E.M., Langer T., Valoti M., Giorgi G., Vomero S. Further Studies on Imidazo[4,5-6]pyridine ATI Angiotensin II Receptor Antagonists. Effects of the Transformation of the 4-Phenylquinoline Backbone into 4-Phenylisoquinolinone or 1-Phenylindene Scaffolds.//J. Med. Chem.- 2006,-V.49.-P.6451-6464.
33. Cheng C, Tsai H., Lin M. Synthetic approaches to 2-substituted 1-oxo- and 3-oxotetrahydroisoquinolines. //J. Het. Chem.-1995.-32.- 73.- P. 1108-1112. 65. Xiao X., Cushman M. A Facile Method To Transform trans-4-Carboxy-3,4-dihydro-3-phenyl-1(2H)-isoquinolines to Indeno(1,2-c)isoquinolines.// J.Org.Chem.-2005.-70.-P.6496-6498.
34. Morrell A., Antony S., Kohlhagen G., Pommier Y., Cushman M. A Systematic Study of Nitrated Indenoisoquinolines Reveals a Potent Topoisomerase I Inhibitor.//J.Med. Chem.- 2006,- 49.-P.7740-7753.
35. Christov P.P., Kozekov I.D., Palamareva M.D. New trans/cis Tetrahydroisoquinolines. 3,[1,3]-Oxazolo-(3,2-b)-tetrahydroisoquinolines Having an Angular Aryl Substituent.// J.Heterocyclic Chemistry.-2006.-V.43.-P.1015- 1019.
36. Jagtap P. G., Baloglu E., Southan G., Williams W., Roy A., Nivorozhkin A., Landrau N., Desisto K., Salzman A. L., Szabo C. Facile and Convenient Syntheses of 6,11-Dihydro-5H-indeno[1,2-c]isoquinolin-5-ones and 6,11-Dihydro-5H-indolo[3,2-c]isoquinolin-5-one.//Org.Lett.-2005.-V.7.-N°9.- P.1753- 1756.
37. Morrell A., Placzek M. S., Steffen J. D., Antony S., Agama K., Pommier Y., Cushman M. Investigation of the Lactam Side Chain Length Necessary for

- Optimal Indenoisoquinoline Topoisomerase I inhibition and Cytotoxicity in Human Cancer Cell Cultures. // *J. Med. Chem.*-2007.-V.50.-P.2040-2048.
- 38.Roesch K. R., Larock R. C. Synthesis of Isoquinolines and Pyridines by the Palladium/Copper-Catalyzed Coupling and Cyclization of Terminal Acetylenes and Unsaturated Imines: The Total Synthesis of Decumbenine B. // *J. Org. Chem.*- 2002.- V. 67.- № 1.- P. 86-94.
- 39.Konno T., Chae Ju., Miyabe T., Ishihara T. Regioselective One- Step Synthesis of 4- Fluoroalkylated Isoquinolines via Carbopalladation Reaction of Fluorine-Containing Alkynes.//*J. Org. Chem.*-2005.-V. 70.-P. 10172-10174.
- 40.Dai G., Larock R.C. Synthesis of 3,4-Disubstituted Isoquinolines via Palladium- Catalyzed Cross-Coupling of 2-(1-Alkynyl)benzaldimines and Organic Halides.// *J. Org.Chem.*-2003.- Vol. 68.-№ 3.- P. 920 - 928.
- 41.Beccalli E. M., Broggin G., Martinelli M., Masciocchi N., Sottocomola S. New 4-Spiroannulated Tetrahydroisoquinolines by a One-Pot Sequential Procedure. Isolation and Characterization of  $\alpha$ -Alkylpalladium Heck Intermediates. // *Org. Lett.*-2006.-V.8.-N°20.-P.4521-4524.
- 42.Durrani S., Rasheed T. Jamtine, a New Alkaloid from *Cocculus Hirsutus*. // *Fitoterapia*- 1995 -Vol. 66 (2) - P . 172-174.
- 43.Ahmad V. U., Atta-ur-Rahman, Rasheed T., Habib-ur-Rehman. Jamtine-Noxide - a New Isoquinoline Alkaloid from *Cocculus Hirsutus*. // *Heterocycles* -987-Vol. 26 (5)-P. 1251-1255.
- 44.Ahmad V. U., Iqbal S. Haiderine, a New Isoquinoline Alkaloid from *Cocculus Hirsutus*. // *Nat. Prod. Lett.* - 1993 - Vol. 2 (2) - P. 105-109. [Chem. Abstr. – 1994 -Vol. 120 (21)-P. 581,265790k].
- 45.Valencia E., Freyer A. J., Shamma M., Fajardo V. ( $\pm$ )-Nuevamine, an Isoindoloisoquinolme Alkaloid, and (+)-Lennoxamine, an Isoindolobenzazepine. // *Tetrahedron Lett.* - 1984 - Vol. 25 (6) - P. 599-602.
- 46.Houlihan W. J., Manning R. E. Isoindolo[1,2-a]isoquinoline-8-ones. // Патент, номер US 3644369, опубликован 22.02.72. [Chem. Abstr. - 1972 - Vol. 77 (5) - P. 509, 34376g].

47. Ruchirawat S., Lertwanawatana W., Thianpatanagul S., Cashaw J. L., Davis V. E. A Novel Synthesis of Aporphoadanes. // *Tetrahedron Lett.* - 1984 - Vol. 25 (32). - P. 3485-3488.
48. Grigg R., Sridharan V., Stevenson P., Sukirthalingam S., Worakun T. The Synthesis of Fused Ring Nitrogen Heterocycles via Regiospecific Intramolecular Heck Reactions. // *Tetrahedron* - 1990 - Vol. 46 (11) - P. 4003-4018.
49. Burns B., Grigg R., Ratananukul P., Sridharan V., Stevenson P., Worakun T. Palladium Catalysed Tandem Cyclisation-Anion Capture Processes. Hydride Ion Capture by Alkyl- and p-Allyl-Palladium Species. // *Tetrahedron Lett.* — 1988 - Vol. 29 (34) - P. 4329-4332.
50. Heaney H., Shuhaibar K. F. Acyliminium Ions Derived from the Rearrangement of Bischler-Napieralski Cyclisation Products. // *Tetrahedron Lett.* - 1994 - Vol. 35 (17) - P. 2751-2752.
51. Алпатова Т. В., Яшунский В. Г. Использование бензильной защиты в синтезе производных тетрагидроизохинолина. // *Химия Гетероциклических Соединений* - 1981 - №8 - С. 1084-1087.
52. Eduardo Sobarzo-Sanchez, Eugenio Uriarte, Lourdes Santana, Ricardo A. Tapia, and Paulo Perez Lourido. New Approaches to 6-Oxoisoaporphine and Tetrahydroisoquinoline Derivatives. // *Helvetica Chim. Acta* - 2010 - Vol. 93 - P. 1385-1394.
53. Kato T., Chiba T., Sasaki T. Reaction of Isoquinolinium Methylides with Ketones. // *Jakugaku Zasshi (Japan)* - 1979 - Vol. 99 (10) - P. 1051-1054. [Chem. Abstr. - 1980 - Vol. 2 (19) - P. 590, 163827p].
54. Tang Yuchen, Fettinger James C, and Shaw Jared T. One-Step Synthesis of Complex Nitrogen Heterocycles from Imines and Alkyl-Substituted Maleic Anhydrides. // *Org. Lett.* - 2009 - Vol. 11 (17) - P. 3802-3805.
55. Joelle Perard-Viret, Florence Souquet, Marie-Line Manisse, Jacques Royer. An expeditious total synthesis of (±)-jamtine using condensation between imine and acid anhydride. // *Tetrahedron Lett.* - 2010 - Vol. 51 - P. 96-98.

56. Christopher D. Gill, Daniel A. Greenhalgh and Nigel S. Simpkins. Application of the chiral base desymmetrisation of imides to the synthesis of the alkaloid jantine and the antidepressant paroxetine. // *Tetrahedron* — 2003 - Vof. 59 - P. 9213-9230.
57. Raja Ben Othman, Radouane Affani, Marie-Jos Tranchant, Sylvain Antoniotti, Vincent Dalla and Elisabet Duach. N-Acyliiminium Ion Chemistry: Highly Efficient and Versatile Carbon-Carbon Bond Formation by Nucleophilic Substitution of Hydroxy Groups Catalyzed by Sn(NTf<sub>2</sub>)<sub>4</sub>. // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2010-Vol. 49 - P. 776-780.
58. Scott K. Bur, Albert Padwa. The Pummerer Reaction: Methodology and Strategy for the Synthesis of Heterocyclic Compounds. // *Chem. Rev.* - 2004 - Vol. 104-P. 2401-2432.
59. Saidov A.Sh., Aripova S.F., Vinogradova V.I. Synthesis of tetrahydroisoquinolines based on homoveratrilamine and isotropic acid // *International Journal of Chemical and Physical Sciences.* – 2015. – Vol. 4. – № 5. – C. 76-79.
60. Saidov A.Sh., Faxriddinova G., Alimova M. Alkaloidlar dorivor preparatlar sifatida // “Kimyoning dolzarb muammolari” Respublika ilmiy-amaliy konferensiya materiallari.- Samarqand, 2009. – C. 66-67
61. Saidov A.Sh., Vinogradova V. I. Synthesis of amides, imides and isoquinolines on the base of homoveratrylamine and natural acids // 11<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. 1-4 October 2015 Antalya, Turkey. – C. 126

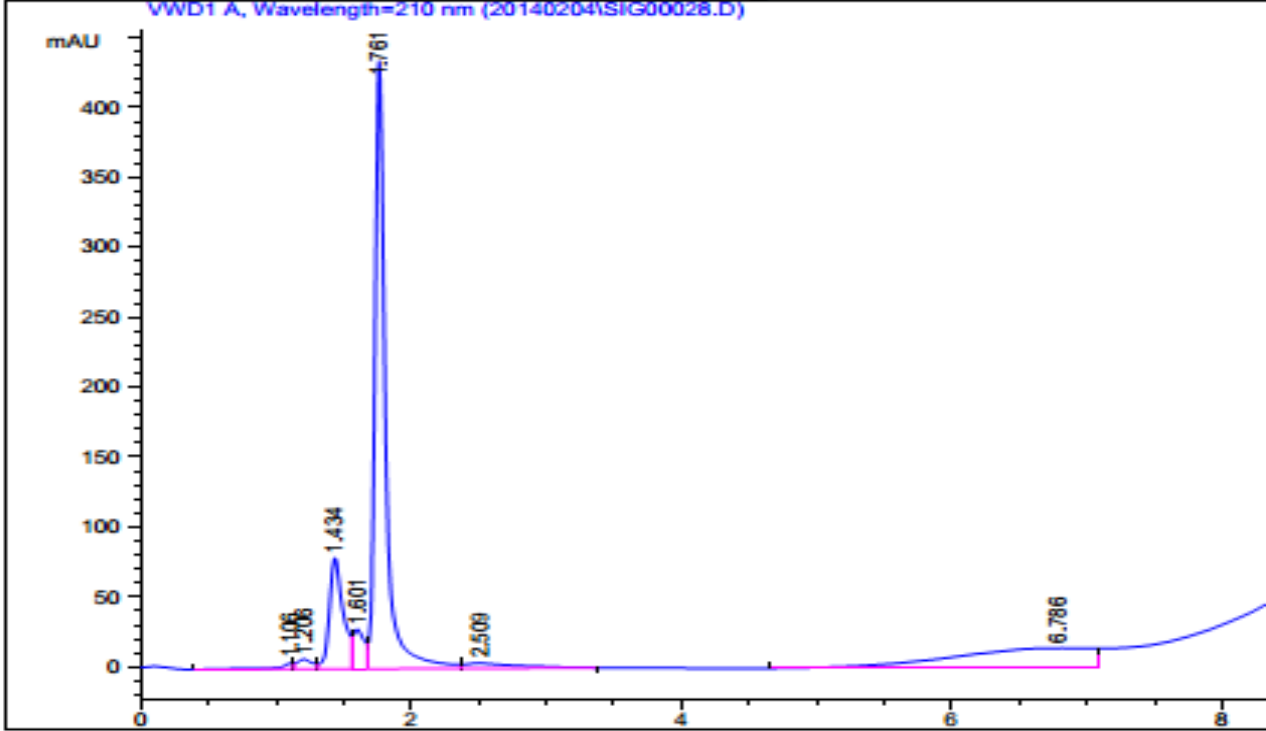
# ILOVALAR



2-(3,4-Dimetoksifenil)-6-(6,7-dimetoksi-1-oktil-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin-2(1H)-il)metil)-3,5,7-trigidroksixroman-4-onning IQ spektri

9:0 Amid  
Eluent: Methanol:Atseton 50:50  
sample: 28  
210 nm 0.500 ml/min 0.05 mg/ml

-----  
Injection Date : 04.04.2018 16:49:33  
Sample Name : 9:0 Amid Location : Vial 28  
Acq. Operator : Saidov  
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF\_LC.M  
Last changed : 04.04.2018 16:31:32 by Saidov  
(modified after loading)  
Analysis Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\DEF\_LC.M  
-----



-----  
Area Percent Report  
-----

Sorted By : Signal  
Multiplier : 1.0000  
Dilution : 1.0000  
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=210 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU*s	Height [mAU]	Area %
1	1.106	BV	0.1223	37.76129	4.14422	0.8664
2	1.206	VV	0.1097	56.03583	7.20187	1.2857
3	1.434	VV	0.1031	562.97351	79.42992	12.9173
4	1.601	VV	0.0810	165.45804	28.41454	3.7964
5	1.761	VV	0.0814	2382.45801	434.65485	54.6648
6	2.509	VB	0.3568	106.31464	3.90691	2.4394
7	6.786	BV	0.8814	1047.30530	14.56038	24.0301

Totals : 4358.30662 572.31268

Results obtained with enhanced integrator!

-----  
\*\*\* End of Report \*\*\*  
-----

1-Oktil-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolinning YuSSX sidagi xromatogrammasi