ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc. 02/30.01.2020. K/T.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ҚАРШИ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

МАҲМАДИЁРОВА ЧАРОСХОН ЭРКИНОВНА

АЛМАШИНГАН ДЕЗОКСИПЕГАНИНЛАР ВА УЛАРНИНГ КИСЛОРОДЛИ АНАЛОГЛАРИ СИНТЕЗИ ҲАМДА РЕАКЦИЯЛАРИ

02.00.03-Органик кимё

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2021

УЎТ: 547.944/945+547.856

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

Маҳмадиёрова Чаросхон Эркиновна
Алмашинган дезоксипеганинлар ва уларнинг кислородли аналоглари синтези ҳамда реакциялари ……..……..... 3

Махмадиярова Чаросхон Эркиновна
Синтез и реакции замещенных дезоксипеганинов и их кислородных аналогов 23

Makhmadiyorova Charoskhon
Synthesis and reactions of substituted deoxypeganines and their oxygene analogues …….... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works …… 47

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc. 02/30.01.2020. K/T.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ҚАРШИ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

МАҲМАДИЁРОВА ЧАРОСХОН ЭРКИНОВНА

АЛМАШИНГАН ДЕЗОКСИПЕГАНИНЛАР ВА УЛАРНИНГ КИСЛОРОДЛИ АНАЛОГЛАРИ СИНТЕЗИ ҲАМДА РЕАКЦИЯЛАРИ

02.00.03-Органик кимё

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.2.PhD/K112 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Қарши Давлат университети ва Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, инглиз, рус (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.uzicps.uz) ва “ZiyoNet” ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	**Элмурадов Бурхон Жураевич,** кимё фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	**Махсумов Абдулҳамид Ғофурович,** кимё фанлари доктори, профессор
	Ходжаниязов Хамид Ўткирович, кимё фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	**Ўзбекистон Миллий Университети**

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «_ _»___ _____ соат_ _____ _ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48).

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru.

Диссертация автореферати 2021 йил «_____»_____да тарқатилди.

(2021 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш. Ш. Сагдуллаев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, техника фанлари доктори, профессор

Н. К. Хидирова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, кимё фанлари номзоди,
катта илмий ходим

Э. Х. Ботиров
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги Илмий семинар раиси
кимё фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунёда юқори самарали фармакологик фаол бирикмаларнинг мақсадли синтез усулларини яратиш ва уларни халқ хўжалигининг турли соҳаларида муваффақиятли қўллаш муҳим ҳисобланади. Бу борада арзон ва самарали маҳаллий препаратлар яратиш, уларнинг физик-кимёвий ва биологик хоссаларини янада яхшилаш муҳим аҳамиятга эга.

Жаҳонда қишлоқ хўжалиги ва тиббиёт амалиётида бензол ҳалқаси билан конденсирланган пиримидинлар (хиназолинлар) асосида яратилган препаратлар кенг қўлланилмоқда. Хусусан, мазкур синф бирикмалари асосида яратилган препаратлар вирусларга, микробларга, шамоллашга ва саратонга қарши, шунингдек, стимуляторлар ва пестицидлар сифатида ишлатилмоқда. Бунга охирги йилларда саратон касаллигининг ҳар хил турларига қарши муваффақиятли қўлланилиб келинаётган иматиниб, эрлотиниб ва афатиниб дори воситалари мисол бўлади. Шунинг учун, таркибида мазкур фармакофор - хиназолин ҳалқасини тутган янги, потенциал биологик фаол бирикмаларнинг мақсадли синтезини ва кимёвий модификациясини амалга ошириш, уларнинг физик, кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш, танлаб олинган «номзод» моддалар асосида янги дори воситаларини яратиш жуда долзарб ҳисобланади.

Органик, биоорганик ва тиббий кимё соҳасида олиб борилаётган тадқиқотлар таҳлили молекуласида хиназолин ҳалқасини сақлаган бирикмалар билан жуда кенг илмий-амалий изланишлар олиб борилаётганини ва улар асосида яратилган препаратлар сони кўпайиб бораётганини кўрсатади. Лекин, ўсимлик, ҳайвон ва инсон касалликлари турларининг ортиб бориши ва препаратларга мослашувчанликнинг пайдо бўлиши янги ва янада самарали дори воситаларига зарурат сақланиб қолаётганлигини билдиради. Шунинг учун, бугунги кунда маҳаллий хомашёлар асосида дори воситаларини яратишни ривожлантириш, илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва фармацевтика бозорини янги, сифатли ва рақобатбардош дори воситалари билан таъминлаш устувор вазифалардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида[1] «Фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, хиназолин алкалоидлари ва уларнинг янги ҳосилаларини синтези, тузилиши ва реакцион қобилиятини ўзига хос жиҳатларини аниқлаш, ҳамда таркибида янги фармакофор фрагментлар бўлган биологик фаол моддаларни яратишга йўналтирилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги «Республикамизда 2019-2021 йилларда фармацевтика соҳасини жадал ривожлантиришнинг кейинги чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5707-сон фармони, 2020 йил 12 августдаги “Кимё ва биология йўналишларида узлуксиз

[1]Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

таълим сифатини ва илм-фан натижадорлигини ошириш чора тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-4805 сон қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. Кимё фанлари, кимёвий технологиялар ва нанотехнология устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Трициклик хиназолин алкалоидлари деярли 100 йилдан бери доимий тадқиқ қилиб келинмоқда. Дунёнинг кўпгина мамлакатларида бу синф бирикмалари асосидаги изланишлар жадал олиб борилмоқда. Хусусан, хорижлик олимлар – J.P. Michael, K. Nepali, S. Sharma, S.B. Mhaske, N.P. Argade, M.T. Richers, W.R. Bowman, T. Harayama, S.P. Chavan, C. Zhang ва бошқалар би- ҳамда трициклик хиназолин алкалоидлари синтези, модификацияси ҳамда амалиётда қўлланилишини ўрганиш билан шуғулланишган. Республикамизда мазкур йўналиш ривожига С.Ю. Юнусов, Х.Н. Арипов, Т.С.Туляганов, М.В. Тележенецкая, Н.Т. Туляганов, Ч.Ш. Кадыров, Ф.С. Садритдинов, Х.М. Шахидоятов, Н.Д. Абдуллаев, Ф.Н. Джахангиров, Х.Н. Хашимов, А. Ирисбаев, Э.Орипов, Б.Ж. Элмурадов, Б. Ташходжаев, М.Г. Левкович, Н.И. Мукаррамов, А.Ш. Абдуразаков, А.О.Насруллаев ва бошқалар ўз изланишлари билан хиназолин алкалоидларининг табиатда тарқалиши, уларнинг ҳосилаларини синтези, кимёвий ўзгаришлари ва биологик фаоллигини аниқлашга ўз ҳиссаларини қўшишган.

Ушбу изланишларга қадар адабиётларда асосан (тио)карбонил гуруҳлари тутган би- ва трициклик хиназолин-4-онларнинг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан реакциялари ўрганилган. Лекин, дезоксипеганин, унинг ҳосилалари, ҳамда кислородли аналогларининг синтези ва қиёсий кимёвий ўзгаришлари ҳамда биологик фаолликлари тўғрисидаги маълумотлар адабиётларда кам келтирилган. Шунинг учун, ушбу табиий алкалоид ва унинг синтетик аналогларининг реакцияларини қиёсий ўрганиш, натижаларни кислородли аналоглари билан таққослаш, олинган янги ҳосилаларнинг тузилишини аниқлаш, истиқболли моддаларнинг мақсадли синтезини амалга ошириш, янги биологик фаол бирикмаларни яратиш мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-Ф3-Т047 «Алкалоидлар ва уларнинг синтетик аналоглари қаторида янги С-С боғлар ҳосил қилиш усулларининг назарий асослари» (2007-2011), ФА-Ф7-Т207 «Биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари» (2012-2016) мавзуларидаги фундаментал лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади моно- ва диалмашинган-дезоксипеганинлар, уларни айрим кислородли аналогларининг такомиллашган синтез усулларини ишлаб чиқиш, уларнинг мақсадли кимёвий модификациясини амалга ошириш,

олинган натижаларни ўзаро таққослаш, синтез қилинган бирикмаларнинг тузилишини, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

дезоксипеганин, унинг кислородли аналоги (дезоксивазицинон) ва айрим гомологларини нитролаш натижасида тегишли моно- ва динитро-ҳосилалар синтезини амалга ошириш, реакцияларга таъсир этувчи омилларни аниқлаш;

синтез қилинган мононитро-хиназолинлар, -хиназолонлар ва динитро-хиназолинларни турли шароитда қайтариш орқали олинган амино-ҳосилаларни айрим ацилловчи агентлар (сирка ангидрид, бензоил хлорид) билан реакцияларини амалга ошириш;

синтетик дезоксипеганинни ва унинг гидрохлоридини турли ароматик альдегидлар билан конденсациясини амалга ошириш ва реакциялар йўналишини аниқлаш;

дезоксивазицинон, макиназолинон ва уларнинг ҳосилалари қаторида арилиден-маҳсулотларнинг муқобил синтез усулларини ишлаб чиқиш;

дезоксипеганиннинг молекуляр бром билан таъсирини амалга ошириш;

трициклик хиназолинлар ва хиназолонлар қаторида сульфонамидларнинг бир реакторли синтез усулларини ишлаб чиқиш;

бром-хиназолонлар ва амино-хиназолинлар қаторида бир босқичли кросс-бирикиш ва диазотирлаш/кросс-бирикиш реакцияларини амалга ошириш ва натижаларни қиёсий таҳлил қилиш;

синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида молекуласида амино- ва нитро-гуруҳлар, ҳамда бром атоми сақлаган дезоксипеганинлар, уларнинг кислородли аналоглари ва янги ҳосилалари танланган.

Тадқиқотнинг предмети дезоксипеганин ва дезоксивазицинон қаторида селектив нитролаш, қайтариш, альдегидлар билан конденсация, бромлаш, хлорсульфониллаш, арилиден-ҳосилаларни олишнинг муқобил усуллари, сульфонамидларнинг бир реакторли икки босқичли синтези, кросс-бирикиш ва диазотирлаш/кросс-бирикиш реакциялари, синтез шароитлари, олинган моддаларнинг физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Нозик органик синтез усуллари, ИҚ-, ^{1}H ва ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), Хиршфелд сирт таҳлили, хроматография (юпқа қатламли (ЮҚХ) ва колонкали (КХ)) ҳамда биологик тадқиқот усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

дезоксипеганин, дезоксивазицинон ва унинг айрим гомологларини нитролаш реакциялари субстратлар тузилиши ва нитроловчи аралашма концентрациясига боғлиқ ҳолда кетиб тегишли моно- ёки динитро-ҳосилалар ҳосил бўлиши кўрсатиб берилган;

синтез қилинган моно- ва динитро-хиназолинларнинг турли шароитда қайтариш реакциялари уларнинг кислородли аналоглари - нитро-хиназолонларга нисбатан секин ва қийинроқ кетиши аниқланган;

дезоксипеганинни ароматик альдегидлар билан реакцияси натижасида альдегидларнинг тузилишига қараб арилиден- ёки молекуласида хирал марказ сақлаган бирикмалар ҳосил бўлиши асослаб берилган;

алмашинган дезоксивазицинонлар ва макиназолинонлар қаторида уларнинг альдегидлар билан конденсация реакцияларида асосли (ТЭА) ва ишқорий (NaOH) катализаторлар иштирокида фақат арилиден-маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланган;

дезоксипеганиннинг молекуляр бром билан реакцияси унинг кислородли аналогларига ўхшаш тарзда кетиши исботланган;

илк маротаба бром атоми ва амино гуруҳлари сақлаган хиназолонлар ва хиназолинлар иштирокида кросс-бирикиш ва диазотирлаш/кросс-бирикиш реакциялари бориши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

дезоксипеганин, дезоксивазицинон ва унинг гомологларини моно- ва динитролаш реакцияларининг самарали усуллари ишлаб чиқилган;

олинган нитро-ҳосилаларни селектив тарзда тегишли амино-ҳолилаларгача қайтариш усуллари яратилган;

дезоксипеганинлар ва турли альдегидлар иштирокида арилиден-ҳосилалар ва хирал бирикмаларни синтез қилиш усуллари ишлаб чиқилган;

дезоксипеганинни бромлаш, дезоксивазицинон, макиназолинон ва уларнинг алмашинган ҳосилалари қаторида арилиден-маҳсулотларнинг муқобил синтез усуллари яратилган;

илк маротаба алмашинган трициклик хиназолинлар ва хиназолонлар қаторида сульфонамидларни бир реакторли синтез қилиш ҳамда бир босқичли кросс-бирикиш ва диазотирлаш/кросс-бирикиш усуллари ишлаб чиқилган;

синтез қилинган бирикмалар орасида анальгетиклик, ингибиторлик, ўстирувчилик ва инсектицидлик хоссаларга эга бирикмалар борлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларнинг ишончлилиги замонавий ИҚ-, ^{1}H ва ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хромотография (ЮҚХ, КХ), биологик ва бошқа тадқиқот усулларидан олинган натижалар асосида ишончли тарзда исботланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор қиёсий тарзда дезоксипеганин, дезоксивазицинон ва уларнинг гомологларини синтези, нитролаш, аминлаш, бромлаш, конденсация (альдегидлар иштирокида), хлорсульфониллаш, сульфонамидлаш, кросс-бирикиш, диазотирлаш/кросс-бирикиш реакциялари олиб борилган ва жараёнларга таъсир этувчи асосий омиллар аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти синтез қилинган бирикмалар орасида анальгетиклик, ингибиторлик, ўстирувчилик ва инсектицидлик хоссаларга эга бирикмалар борлиги, шунингдек амино, нитро, арилиден ва хирал бирикмалар, бромли, ацетил, хлорсульфонил, кросс-бирикиш маҳсулотларининг синтез усуллари яратилиши, 3 та бирикманинг РТТ натижалари халқаро Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилганлиги,

ҳамда 60 дан ортиқ бирикмалар синтез қилиниши ва улардан 44 тасининг янги эканлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотлар натижаларининг жорий қилиниши. Алмашинган трициклик хиназолинлар, хиназолонлар ва уларнинг янги ҳосилаларини синтез қилиш, кимёвий ўзгаришларини, олинган бирикмаларнинг тузилишини ва биологик хоссаларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

(4-нитрофенил)(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил) метанол моногидрат, 2-амино-6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-11-он ва 2-нитро-6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-11-онларнинг РТТ натижалари Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, https://www.ccdc.cam, CCDC 834525, 2074781, 2074782). Натижада базага киритилган янги бирикмалар ўхшаш моддаларни тузилишини аниқлаш имконини берган;

аминодезоксипеганинлар синтези ва уларни ациллаш усуллари ВА-ФА-Ф-11-110 рақамли “Ацетиламинобензимидазол асосида юқори самарали антигельминт препарат олиш технологиясини ишлаб чиқиш” мавзусидаги инновацион лойиҳада аминобензимидазолнинг 2-ацетил- ва -бензоил-аминоҳосилаларини синтез қилишда фойдаланилган (Фанлар академиясининг 2021 йил 22 сентябр №4/1255-2597 сон маълумотномаси). Натижада биологик фаол 2-алмашинган-аминобензимидазолларни синтез қилишнинг самарали усулларини яратиш имконини берган;

1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-сульфонамид, 9-оксо-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-сульфонамид, 9-оксо-1,2,3,9-тетрагидро-пирроло[2,1-b]хиназолин-7-сульфонилхлоридларни металл конструкциялар ва қурилмалар биокоррозиясига қарши ингибитор сифатида “Муборак газни қайта ишлаш заводи” МЧЖ да амалиётга жорий этилган (Муборак газни қайта ишлаш заводининг 2021 йил 23 июлдаги №732/GK-07-сон маълумотномаси). Натижада, металл конструкциялари ва қурилмаларининг эксплуатацион хоссаларини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 15 та, жумладан 3 та халқаро ва 12 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола республика, 2 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 123 бетни ташкил этади.

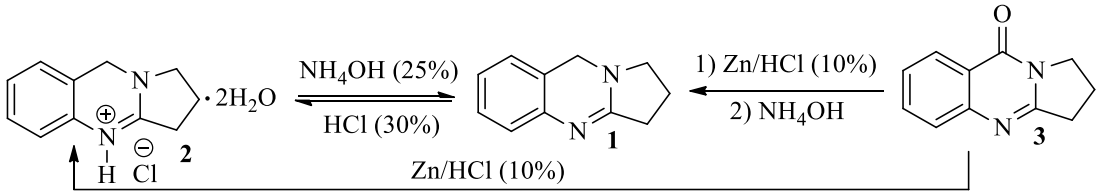
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, натижаларни амалиётга жорий қилиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

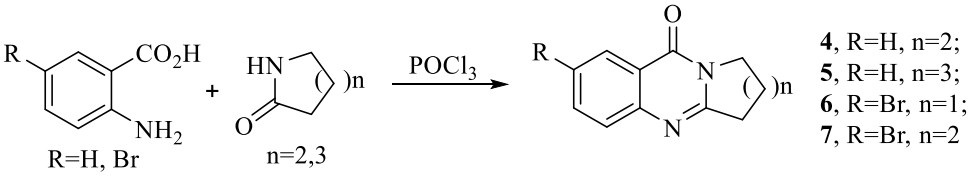
Диссертациянинг **«Табиий ва синтетик трициклик хиназолин алкалоидларининг синтези, кимёвий ўзгаришлари ва биологик фаоллиги»** деб номланган **биринчи бобида** мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотларнинг натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Маълумотлар умумлаштирилган ва илмий-таҳлилий хулосалар чиқарилган ҳамда илмий адабиётлардаги маълумотлар асосида диссертация ишининг мақсади, вазифалари, долзарблиги ва муҳимлиги белгилаб берилган.

Диссертациянинг «**Дезоксипеганин ҳосилалари синтези ва реакциялари»** номли иккинчи бобида тадқиқот натижалари келтирилган.

Алмашинган хиназолинлар ва хиназолонларнинг синтези. Алмашинмаган трициклик хиназолонларни (**1-7**) синтезида асосан анъанавий усулдан фойдаланилди. Хусусан, асосий объектлар - дезоксипеганин (ДОП, **1**), унинг гидрохлориди (**2**) ёки дезоксивазициноннинг (**3**) синтези учун дастлабки хомашёлар сифатида антранил кислота (АК) ва γ-бутиролактам ишлатилди. Мазкур ҳалқаланиш реакцияси фосфороксихлорид ($POCl_3$) иштирокида олиб борилди ва дезоксивазицинон (**3**) 85% унум билан олинди:

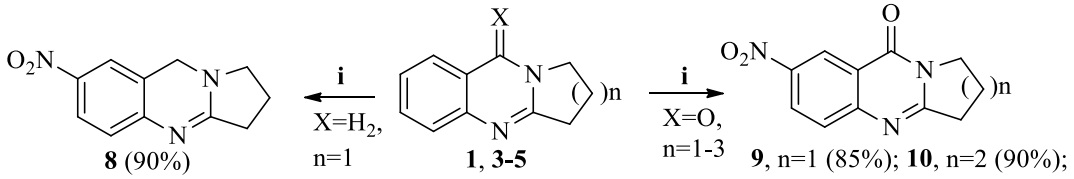


Реакция давомида дастлаб ҳосил бўлган **3** ажратиб олинмасдан, рух кукуни билан HCl (10%) иштирокида қайтарилиб дезоксипеганин (**1**, 40%) олинди. Гидрохлоридни (**2**) олиш учун **3** юқорида келтирилган шароитда қайтарилди. Таъкидлаш керакки, **1** концентрланган HCl (30%) таъсирида осон тузга (**2**, 90%) айланади. Тузни сувда эритиб, эритмага аммиак (25%) қўшилганда **1** миқдорий унум (98%) билан ҳосил бўлади:



АКнинг δ-валеролактам ёки ε-капролактам билан $POCl_3$ иштирокидаги ҳалқаланишидан гомологик қатор трициклик хиназолонлар (**4**, **5**) юқори унум (84-87%) билан олинди. 4-Бром-АК нинг γ-бутиролактам ва δ-валеролактам билан $POCl_3$ иштирокидаги конденсациясидан таркибида Br атоми сақлаган трициклик хиназолонлар (**6**, **7**) юқори унумлар (85-86%) билан синтез қилинди.

Трициклик хиназолонларни нитролаш. Молекуласида электроно-акцептор гуруҳ сақлаган трициклик хиназолин (**8**) ва хиназолонларни (**9-11**) олишда хомашё сифатида алмашинмаган ҳосилалар (**1**, **3-5**) қўлланилди. Молекулага битта нитро-гуруҳ киритиш учун дастлабки бирикмалар ва нитроловчи аралашма (HNO_3+H_2SO_4, НА) ўзаро 1:1 нисбатларда олинади:

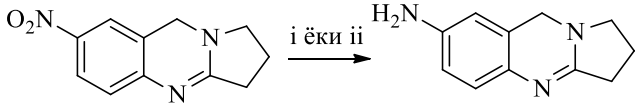


8 (90%) **1**, **3-5** **9**, n=1 (85%); **10**, n=2 (90%); **11**, n=3 (83%)

i) **1**:**НА** = 1:1; 1) 0+2^{0}C, 1-1.5 с; 2) 20-25^{0}C, 1-1.5 с

Масалан, ДОП (**1**) совутилган (0^{0}C) конц. H_2SO_4 да эритилиб, шу ҳароратда НА томчилатиб қўшилади; сўнгра аралашма 0^{0}C да (1-1.5 соат) ва 20-25^{0}C да (1-1.5 соат) аралаштирилди ва маҳсулот (**8**) юқори унум билан олинди. **3-5**-Бирикмаларни нитролаш юқоридек олиб борилди; НА нинг миқдори, реакция ҳарорати ва давомийлиги оширилиши фақат *моно*-нитроҳосилаларга (**9-11**, 83-90%) олиб келади.

Нитро-ҳосилаларни қайтариш. Синтетик потенциали юқори аминобирикмаларни олишда нитро-ҳосилаларни (**8-11**) қалай (**А** усул) ва қалай (II) хлорид (**Б** усул) билан кислотали муҳитда қайтариш реакциялари олиб борилди. Дезоксипеганиннинг *моно*-нитро ҳосиласини (**8**) **А** усулда қайтариш натижасида 1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-амин (**12**) олинди:

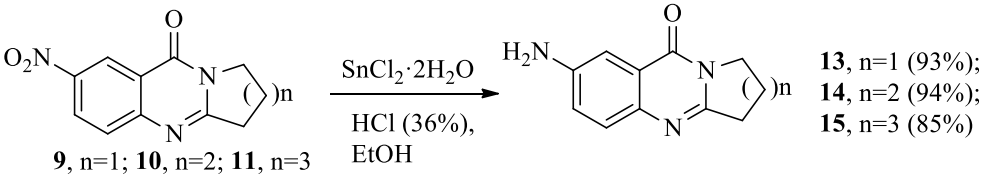


8 **12** (**А**: 50%; **Б**: 57%)

i) А усул: 8: Sn - 1:5.2, HCl (36%), 95-98°C, 2 с. **ii) Б усул: 8:**$SnCl_2$ $2H_2O$ - 1:3, EtOH, HCl (36%), 20-25°C, 0.5 с; 95-98°C, 2 с; 20-25°C, 12 с.

Таъкидлаш керакки, қайтарилиш реакцияси қийин кетади ва ўртача унум билан амино-ҳосила (**12**) олинади. Қайтариш **Б** усулда олиб борилганда тегишли амино-ҳосила (**12**) нисбатан кўпроқ унум билан ҳосил бўлди. Нитро-ҳосилани (**8**) қайтариш учун Fe/AcOH (муз) системаси ҳам қўлланилди, лекин бунда **8** нинг кислородли аналоги (**9**) ҳосил бўлиши кузатилди. Олинган аминнинг (**12**) ^{1}H ЯМР спектрида CH_2 гуруҳлари - 2.96 ва 3.69 м.у.ларда триплет, 2.26 м.у.да мультиплет, ҳамда 4.65 м.у.да (пиримидин ҳалқасидаги CH_2 гуруҳи), ароматик протонлар (H-5,6,8) эса кучсиз соҳаларида – 6.40-6.73 м.у.да кимёвий силжишга эга эканлиги унинг тузилишини тасдиқлайди.

Тадқиқотлар давомида, керакли гомологик қатор амино-ҳосилаларни (**13-15**) синтези такомиллашган қайтариш усули (**Б** усул) асосида олиб борилди:



9, n=1; **10**, n=2; **11**, n=3

13, n=1 (93%); **14**, n=2 (94%); **15**, n=3 (85%)

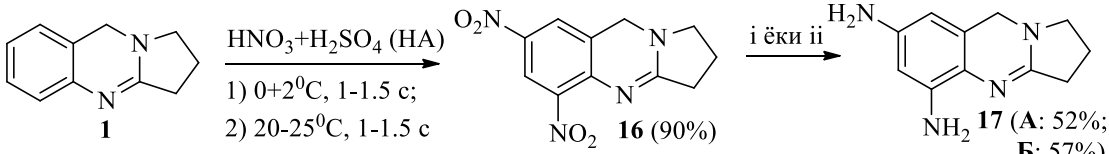
Қайтариш **Б** усулда олиб борилганда реакция осон кетиб тегишли амино-ҳосилалар (**13-15**) юқори унумлар билан ҳосил бўлади, реакция **А** усулда олиб борилганда маҳсулотлар унуми 80% гача камайиши кузатилади.

1-Жадвал. Синтез қилинган бирикмаларнинг унуми ва баъзи физик-кимёвий катталиклари

Бирикма	Брутто формула	Унум, %	R_f (система)	Суюқланиш ҳарорати, ^{0}C
1	$C_{11}H_{12}N_2$	40	0.23 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	87-88
3	$C_{11}H_{10}N_2O$	85	0.75 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	110-111
4	$C_{12}H_{12}N_2O$	84	0.83 (C_6H_6:CH_3OH- 3:1)	99-100
5	$C_{13}H_{14}N_2O$	87	0.66 (C_6H_6:CH_3OH - 5:1)	97-98
6	$C_{11}H_9BrN_2O$	86	0.39 ($CHCl_3$:CH_3OH)	158-160
7	$C_{12}H_{11}BrN_2O$	85	0.34 ($CHCl_3$:CH_3OH)	118-119
8	$C_{11}H_{11}N_3O_2$	90	0.21 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	190-192
9	$C_{11}H_9N_3O_3$	85	0.59 (C_6H_6:CH_3OH - 5:1)	188-189
10	$C_{12}H_{11}N_3O_3$	90	0.52 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	183-184
11	$C_{13}H_{13}N_3O_3$	83	0.68 (C_6H_6:CH_3OH - 5:1)	156-158
12	$C_{11}H_{13}N_3$	50 (А усул) 57 (Б усул)	0.38 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	228-230
13	$C_{11}H_{11}N_3O$	93	0.57 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	253-254
14	$C_{12}H_{13}N_3O$	94	0.49 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1	199-200
15	$C_{13}H_{15}N_3O$	85	0.46 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	221-222
16	$C_{11}H_{10}N_4O_4$	90	0.66 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	214-216
17	$C_{11}H_{14}N_4$	52 (А усул) 57 (Б усул)	0.16 (CH_3OH:C_6H_6 - 2:1)	266-268

Демак, хиназолин қатори нитро-бирикма (**8**) ўзининг кислородли аналогларига (**9-11**) нисбатан қайтарилиш реакцияларига қийинроқ киришади.

Диалмашинган дезоксипеганинлар синтези. Дезоксипеганин алкалоидининг (**1**) диалмашинган ҳосилалари ҳақида адабиётларда маълумотлар жуда кам. Дезоксипеганин (**1**) НА билан 1:2 нисбатдаги реакцияси молекулага иккинчи нитро-гуруҳнинг кириши билан боради:



1

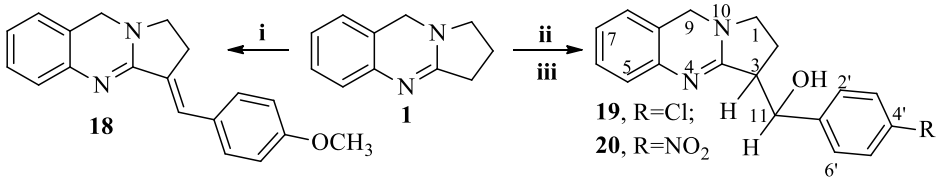
i) А усул: 16: Sn - 1:12.1, HCl (36%), 95-98°C, 2 c

ii) Б усул: 16:$SnCl_2$ $2H_2O$ - 1:6, EtOH, HCl (36%), 20-25°C, 0.5 c; 95-98°C, 2 c; 20-25°C, 12 c.

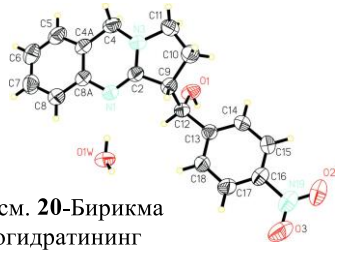
Дезоксипеганин совутилган (0^0C) конц. H_2SO_4 да тўлиқ эритилиб, кейин шу ҳароратда НА (2 эквивалент) томчилатиб қўшилади; сўнгра 0^0C да (1-1.5 соат) ва 20-25^0C да (1-1.5 соат) аралаштирилади ва динитро-маҳсулот (**16**) жуда юқори унум билан синтез қилинади. Уни (**16**) нитро-гуруҳини қайтариш учун **А** ёки **Б** усулдан фойдаланилди. Реакция юқорида келтирилган усулдек амалга оширилди ва диамино-маҳсулот (**17**) ўртача унумлар билан олинди.

Дезоксипеганин ва уни гидрохлоридининг альдегидлар билан конденсацияси. Дезоксипеганин (**1**) ва унинг гидрохлориди дигидратини (ДОП·ГХ ДГ, **2**) ароматик альдегидлар билан конденсацияси ишқорий ёки кислотали муҳитда, турли ҳарорат ва вақтда олиб борилди. Ишқорий шароитдаги реакциялар **1**:альдегид:NaOH – 1:1.1:1.5 нисбатларда олиб борилди, альдегидлар сифатида 4-метокси-, -хлор-, -нитробензальдегидлар қўлланилди. Натижада арилиден маҳсулот - (*E*)-3-(4-метоксибензилиден)-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин (**18**, 68%), ҳамда таркибида иккита хирал марказ тутган (*E*)-3-(4-хлорфенил) (1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил)метанол

(**19**, 59%) ва (4-нитрофенил)(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил)метанол (**20**, 62%) (1-расм) ҳосил бўлди:

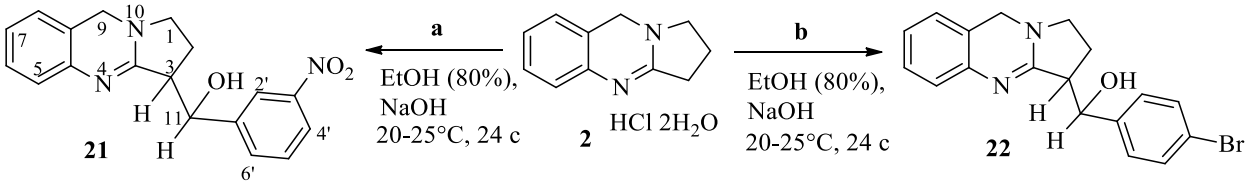


i) **1**:4-OCH_3-C_6H_4-CHO**:**NaOH **-** 1:1.1:1.5, EtOH, 20-25^{0}C, 24 с.
ii) **1**:4-Cl-C_6H_4-CHO**:**NaOH **-** 1:1:1.5, EtOH, 20-25^{0}C, 24 с.
iii) **1**:4-NO_2-C_6H_4-CHO**:**NaOH **-** 1:1:1.5, EtOH, 20-25^{0}C, 24 с.



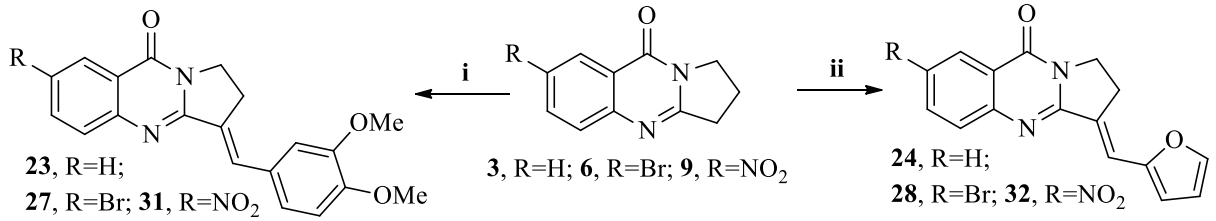
1-Расм. **20**-Бирикма моногидратининг кристалдаги тузилиши

Тадқиқотлар давомида ДОП·ГХ ДГ ни (**2**) *м*-нитробензальдегид (**a**) ва *п*-бромбензальдегид (**b**) билан реакциялари олиб борилди ва тегишли (3-нитрофенил)(1,2,3,9-тетрагидропиррроло[2,1-b]хиназолин-3-ил)метанол (**21**, 64%) ҳамда (4-бромфенил)(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил)метанол (**22**, 63%) яхши унумлар билан синтез қилинди:



Реакциялар реагентларнинг **2**:**a**/**b**–1:1 нисбатларида олиб борилди. Натижалар кўрсатадики, реакция нуклеофил бирикиш билан кетади ва таркибида иккита асимметрик марказ сақлаган хирал моддалар (**21**, **22**) ҳосил бўлади. Лекин, **2** нинг бензальдегид, фурфурол, *п*-диметиламинобензальдегид, *п*-гидроксибензальдегидлар билан реакциялари ишқорий шароитда ёки пропион кислотада олиб борилганда аралашма ҳосил бўлади. Шундай қилиб, **1** нинг альдегидлар билан реакцияси унинг кислородли аналоглари (**3**, **4**) ва алмашинган ҳосилалари сингари кетиб, арилиден (**18**) ёки хирал бирикмалар (**19**-**22**) ҳосил бўлади.

Арилиден ҳосилаларнинг муқобил синтези. Илиден-қолдиғи сақлаган маҳсулотларнинг муқобил синтез усулини яратиш учун, турли трициклик хиназолонлар (**3**, **4**, **6**, **7**, **9**, **10**) танлаб олинди ва уларни альдегидлар билан реакциялари катализаторлар - ТЭА ва NaOH иштирокида абсолют этанолда олиб борилди (2-жадвал). Дезоксивазицинон (**3**) ва уни ҳосилаларини (**6**, **9**) альдегидлар билан конденсацияси олиб борилди ва тегишли илиден-ҳосилалар (**23**, **24**, **27**, **28**, **31**, **32**) синтез қилинди:



i) **3,6,9**:3,4-$(OCH_3)_2$-C_6H_3-CHO**:**ТЭА (NaOH) **-** 1:1:1, EtOH, 20-25^{0}C, 24 с;
ii) **3,6,9**:фурфурол**:**ТЭА (NaOH) **-** 1:1:1, EtOH, 20-25^{0}C, 24 с.

Бунда маҳсулотларнинг унуми бир-биридан сезиларли фарқ қилади, буни ТЭАнинг кучсиз асослиги сабабли депротонланиш қийин кетиши билан тушунтириш мумкин.

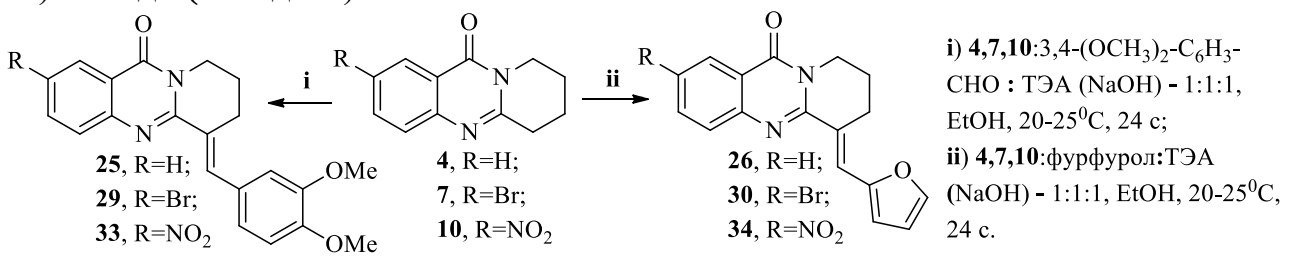
2-Жадвал. Синтез қилинган бирикмаларнинг унуми ва баъзи физик-кимёвий катталиклари

№	Дастлабки модда	Альдегид	Катализатор	Маҳсулот	*R_f	Унум, %
1	**3**	3,4-диметокси-бензальдегид	TEA	**23**	0.70	38
			NaOH			62
2	**3**	фурфурол	TEA	**24**	0.74	36
			NaOH			66
3	**4**	3,4-диметокси-бензальдегид	TEA	**25**	0.75	35
			NaOH			74
4	**4**	фурфурол	TEA	**26**	0.76	40
			NaOH			85
5	**6**	3,4-диметокси-бензальдегид	TEA	**27**	0.80	37
			NaOH			70
6	**6**	фурфурол	TEA	**28**	0.82	41
			NaOH			86
7	**7**	3,4-диметокси-бензальдегид	TEA	**29**	0.76	40
			NaOH			64
8	**7**	фурфурол	TEA	**30**	0.68	44
			NaOH			82.5
9	**9**	3,4-диметокси-бензальдегид	TEA	**31**	0.65	41.5
			NaOH			81
10	**9**	фурфурол	TEA	**32**	0.72	50.4
			NaOH			83
11	**10**	3,4-диметокси-бензальдегид	TEA	**33**	0.63	38
			NaOH			68.4
12	**10**	фурфурол	TEA	**34**	0.70	53
			NaOH			87

*Система: бензол:метанол=5:1.

Дезоксивазицинон қатори илиден ҳосилаларнинг (**23**, **24**, **27**, **28**, **31**, **32**) ^{1}H ЯМР-спектрларида 2-CH_2 гуруҳи протонлари 3.20-3.24 м.у. да (2H, триплет) кимёвий силжишга (КС), 1-ҳолатдаги протонлар эса 4.11-4.26 м.у. да (2H, триплет), (**23, 31**) метокси гуруҳлари OCH_3 мос ҳолда 3.55, 3.64 ва 3.61 м.у. ларда (3H, синглет), ароматик протонлар 6.36-8.83 м.у. ларда намоён бўлади. 1- ва 2-CH_2 гуруҳлари протонларининг триплет ҳолида намоён бўлиши реакциянинг триметилен занжирининг 3-ҳолатига кетганлигини тасдиқлайди.

Макиназолинон (**4**) ва ҳосилаларининг (**7**, **10**) ҳам альдегидлар билан конденсацияси олиб борилди ва тегишли илиден маҳсулотлар (**25**, **26**, **29**, **30**, **33**, **34**) олинди (3-жадвал):



25, R=H; **29**, R=Br; **33**, R=NO_2

4, R=H; **7**, R=Br; **10**, R=NO_2

26, R=H; **30**, R=Br; **34**, R=NO_2

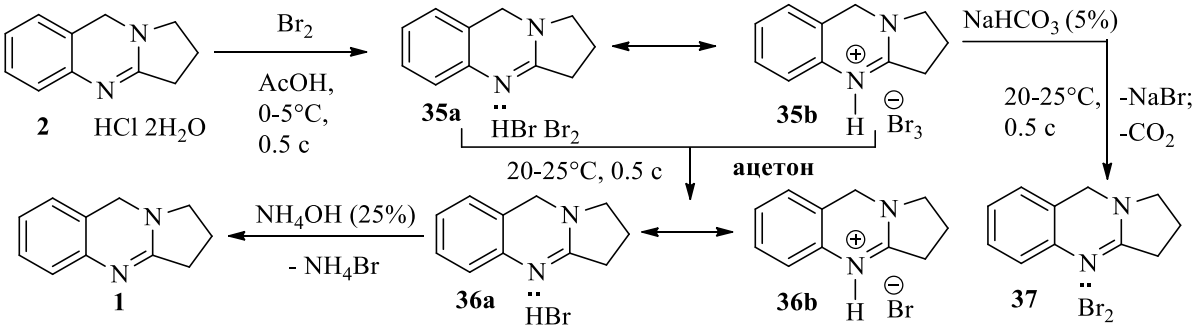
i) **4,7,10**:3,4-$(OCH_3)_2$-C_6H_3-CHO **:** ТЭА (NaOH) **-** 1:1:1, EtOH, 20-25^{0}C, 24 с;

ii) **4,7,10**:фурфурол**:**ТЭА (NaOH) **-** 1:1:1, EtOH, 20-25^{0}C, 24 с.

Синтез қилинган, макиназолинон қатори илиден-ҳосилаларининг (**25**, **26**, **29**, **30**, **33**, **34**) ^{1}H ЯМР-спектрларида 9-CH_2 гуруҳи протонлари 3.90-3.94 м.у. да (2H, триплет) кимёвий силжишга (КС), 7-ҳолатдаги протонлар эса 2.74-2.80 м.у. да (2H, триплет), OCH_3 гуруҳлари (**25, 29, 33**) мос ҳолда 3.56, 3.59 ва 3.58 м.у. ларда

(3H, синглет), ароматик протонлар эса 6.30-8.83 м.у. да намоён бўлади. 9- ва 7-CH_2 гуруҳлари протонларининг триплет ҳолида намоён бўлиши, реакцияни тетраметилен занжирининг 4-ҳолатига кетганлигини исботлайди. Шундай қилиб, реакциялар асосли ва ишқорий шароитларда олиб борилганда илиден-маҳсулотларнинг ҳосил бўлиши, адабиётлардаги (кислотали муҳитда) усулларга нисбатан самарали муқобил синтез усули бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Дезоксипеганиннинг молекуляр бром билан таъсирлашиши. Дезоксипеганин гидрохлоридининг (**2**) молекуляр бром билан реакциялари реагентларнинг **2:**Br_2 – 1:2 нисбатларида, муз AcOH (ёки абс. $CHCl_3$) да 30 дақиқа давомида аралаштириш билан олиб борилди ва ўзаро резонанс шаклда бўладиган пербромид (**35a,b**) яхши унум (65%) билан олинди (3-жадвал):



Олинган пербромид (**35a,b**) - пушти рангли кристалл модда, у оддий шароитда сақланганда Br_2 чиқиб кетиши натижасида тегишли гидробромидга айланади. Шунинг учун, унинг кимёвий ўзгаришлари синтез қилингандан кейин қисқа вақтларда ўрганилди. Пербромид (**35a,b**) ацетон билан ишланганда, ацетоннинг бромланиши туфайли бромацетон ҳосил бўлади ва етарли даражада барқарор, оқ рангли кристалл модда - гидробромид (**36a,b**; 78%) чўкмага тушади. Пербромид 5%-ли $NaHCO_3$ таъсирида оч-сариқ рангли бромли комплексга (**37**, 90%) айланади. Гидробромидга 25%-ли сувли аммиак таъсир эттирилганда миқдорий унумлар (98%) билан дезоксипеганинга (**1**) ўтади. Шундай қилиб, ДОП ГХ нинг (**2**) бром билан реакцияси хиназолонларга мос ҳолда боради.

3-Жадвал. Синтез қилинган моддаларнинг баъзи катталиклари

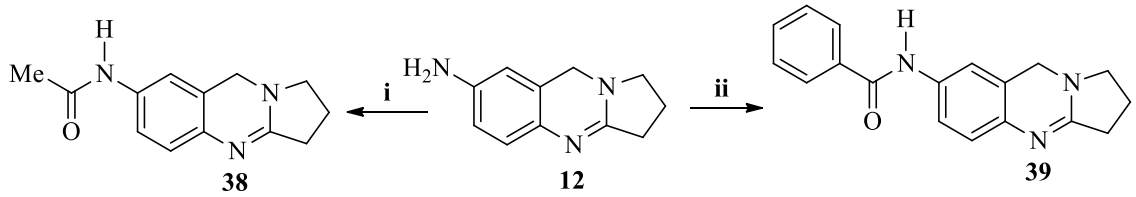
Бирикма	Брутто-формуласи	Суюқланиш ҳарорати, ^{0}C	Унум, %
1	$C_{11}H_{12}N_2$	92-93	98*
35	$C_{11}H_{13}N_2Br_3$	58-60	65
36	$C_{11}H_{13}N_2Br$	250-252	90
37	$C_{11}H_{12}N_2Br_2$	130-132	70

* Гидробромиднинг (**36**) аммиак билан таъсиридан олинган **1** нинг унуми келтирилган.

Бирикмаларнинг тузилиши ИҚ-спектроскопия ва пербромиднинг айрим кимёвий ўзгаришлари – гидробромид ва бромли комплекс ҳосил қилиши билан исботланди. Уларнинг (**35-37**) C=N гуруҳи валент тебранишлари нисбатан кучсиз майдонда - 1564-1578 $см^{-1}$, дастлабки моддада (**2**) эса 1554-1560 $см^{-1}$ соҳада намоён бўлади.

Амино-дезоксипеганинларни ациллаш реакциялари. 7-Амино- (**12**) ва 5,7-диаминодезоксипеганинни (**17**) ациллаш реакцияларини олиб бориш, реакциялар боришига таъсир этувчи омилларни аниқлаш ва натижаларни унинг кислородли аналоги (**13**) натижалари билан таққослаш мақсадида уларни сирка,

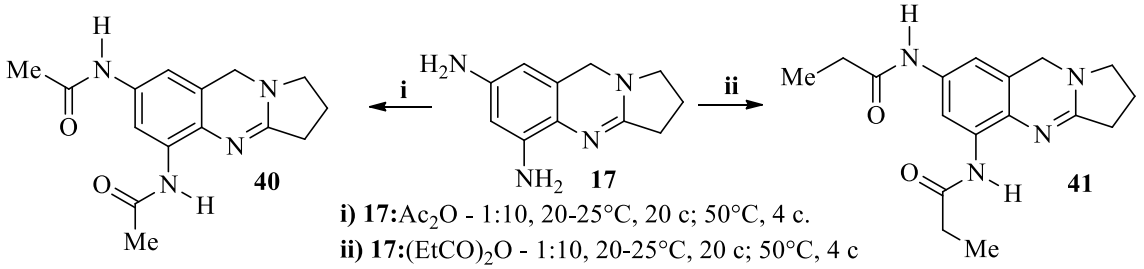
пропион ангидридлари ва бензоил хлорид билан реакциялари олиб борилди. **12** нинг Ac_2O билан реакцияси аввал хона ҳароратида 24 соат қолдириш, кейин 4 соат давомида қиздириш билан олиб борилди:



i) 12:Ac_2O - 1:14, 20-25°C, 24 с, 95-98°C, 4 с. **ii) 12:**BzCl:ТЭА - 1:1.3:1.3, C_6H_6 (абс.), 80°C, 4 с.

Ac_2O нинг ортиқча олиниши, реакцияни узоқроқ вақт ва қиздириб олиб борилганда ҳам **12** ни кислородли аналогига (**13**) нисбатан секинроқ реакцияга киришади ва N-(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-ил)ацетамидни (**38**, 54%) ҳосил қилади. **12** нинг бензоил хлорид билан реакцияси натижасда эса N-(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-ил)бензамид (**39**, 14%) анча паст унум билан олинди. Реакция вақти ва давомийлигини оширилиши маҳсулот унумининг сезиларли ошишига олиб келмайди.

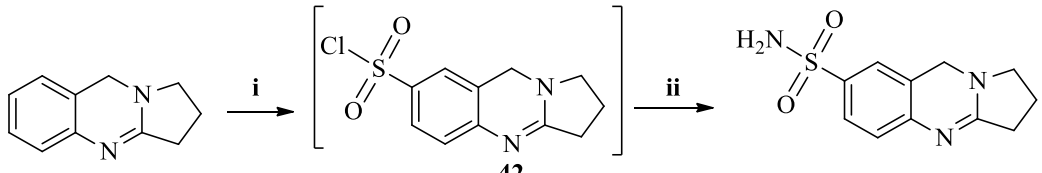
Тадқиқотлар давомида, иккита амино гуруҳ тутган - 5,7-диаминодезоксипеганинни (**17**) сирка ва пропион кислота ангидридлари билан реакциялари реагентларнинг **17**:Ac_2O – 1:14 нисбатда аралашмаси билан олиб борилди:



i) 17:Ac_2O - 1:10, 20-25°C, 20 с; 50°C, 4 с.
ii) 17:$(EtCO)_2O$ - 1:10, 20-25°C, 20 с; 50°C, 4 с

Ацилловчи агентлар ортиқча миқдорда (10 экв.) ишлатилсада, реакция хона ҳароратида секин кетиши кузатилди, шунинг учун аралашма 50^0C ҳароратда 4 соат қиздирилди ва диацил-маҳсулотлар - N,N'-(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-5,7-диил)диацетамид (**40**, 57%) ва N,N'-(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-5,7-диил)-дипропионамид (**41**, 53%) синтез қилинди.

Трициклик хиназолинлар ва хиназолонлар қаторида сульфонамидларнинг бир реакторли синтези. Дастлабки моддалар қаторида сульфонамидларнинг бир реакторли синтезини амалга ошириш ва реакциялар боришига таъсир этувчи омилларни аниқлаш мақсадида дезоксипеганин (**1**) ва дезоксивазицинон (**3**) алкалоидларининг хлорсульфон кислота ва концентрланган аммиак билан бир реакторли икки босқичли реакцияларини амалга оширилди. Юқори синтетик потенциалга эга бўлган дезоксипеганин-7-сульфонилхлорид (**42**) ва дезоксипеганин-7-сульфонамидни (**43**) синтез қилиш учун реакция дастлаб дезоксипеганин (**1**) билан амалга оширилди. Бунинг учун, **1** аввал совуқ шароитда $ClSO_3H$ да эритилади, реакцион эритма мой ҳаммомида 120-130^0C да 4 соатгача қиздирилди. Аралашма 0-2^0C гача совутилиб ортиқча миқдордаги конц. NH_4OH га секин қўшилади ва совутгичда (5+6^0C) 16 соатгача қолдирилди ва дезоксипеганин-7-сульфонамид (**43**, 50%) синтез қилинади:

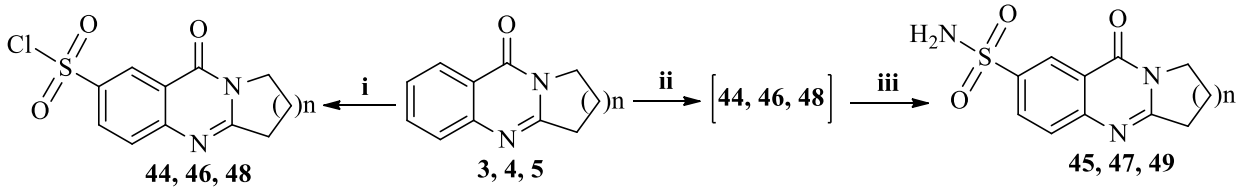


1 **42** **43**

i) $ClSO_3H$, 120-130^{0}C, 3.5-4 с; **ii**) 0-2^{0}C, 25% NH_4OH, 5-6^{0}C, 16 с

Оралиқ маҳсулотни (**42**) индивидуал ҳолда олишнинг имкони бўлмаганлиги (қўшимча моддалар ҳам борлиги) сабабли у ажратилмасдан сульфонамидга айлантирилди ва натижада сульфонамиднинг (**43**) бир реакторли икки босқичли синтез усули ишлаб чиқилди.

Тадқиқотлар давомида, дезоксивазициноннинг (**3**) $ClSO_3H$ билан реакцияси юқоридагидек олиб борилди, фақат, реакция сўнгида аралашма 0-2^{0}C гача совутилгач муз устига қуйилади. Чўкмага тушган 9-оксо-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-сульфонилхлорид (**44**, 69%) яхши унум билан олинади. Дезоксивазицинон (**3**) қатори сульфонамидни (**45**) синтез қилиш учун дезоксипеганин (**1**) учун таклиф этилган усулдан фойдаланилди:



44, 46, 48 **3, 4, 5** **45, 47, 49**

3, 44, 45 n=1; **4, 46, 47** n=2; **5, 48, 49** n=3; **i**) **3/4/5**:$ClSO_3H$ - 1:22.5, 120-130^{0}C, 3.5-4 с; H_2O (муз), 0-2^{0}C, 3.5-4 с; **ii**) **3/4/5**:$ClSO_3H$ - 1:22.5, 120-130^{0}C, 3.5-4 с; **iii**) 0-2^{0}C, 25% NH_4OH, 5-6^{0}C, 16 с.

Усулнинг афзаллиги шундаки, бунда оралиқ сульфохлорид (**44**) ажратилмасдан, конц. NH_4OH билан таъсирлашиб 9-оксо-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-сульфонамидга (**45**, 79%) айланади. Тадқиқотлар макиназолинон (**4**) билан давом эттирилди ва 11-оксо-7,8,9,11-тетрагидро-6H-пиридо[2,1-b]хиназолин-2-сульфонилхлорид (**46**, 58%) ва 11-оксо-7,8,9,11-тетрагидро-6H-пиридо[2,1-b]хиназолин-2-сульфонамид (**47**, 40%) синтез қилинди.

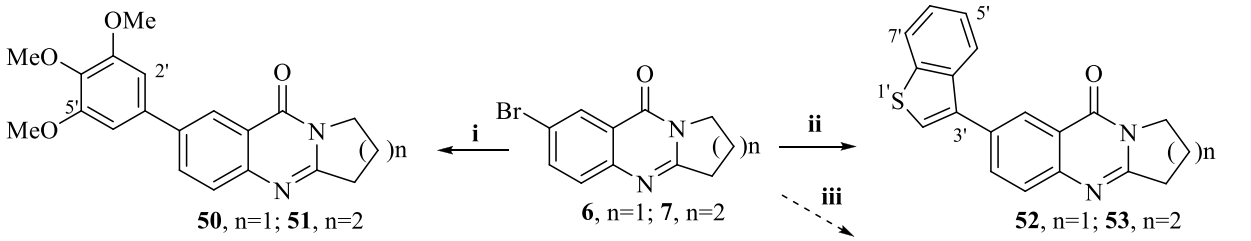
4-Жадвал. Синтез қилинган бирикмаларнинг унуми ва баъзи физик-кимёвий катталиклари

Бирикма	Брутто формула	Унум, %	R_f (система)	Суюқланиш ҳарорати, ^{0}C
43	$C_{11}H_{13}N_3O_2S$	50	0.41 (бензол:метанол - 3:1)	269-270
44	$C_{11}H_9ClN_2O_3S$	69	0.38 (бензол:метанол - 3:1)	200-202
45	$C_{11}H_{11}N_3O_3S$	79	0.56 (бензол:метанол - 3:1)	270-272
46	$C_{12}H_{11}ClN_2O_3S$	58	0.29 (бензол:метанол - 3:1)	248-250
47	$C_{12}H_{13}N_3O_3S$	40	0.24 (бензол:метанол - 3:1)	372-374
48	$C_{13}H_{13}ClN_2O_3S$	94	0.22 (бензол:метанол - 3:1)	380
49	$C_{13}H_{15}N_3O_3S$	90	0.37 (бензол:метанол - 3:1)	379-381

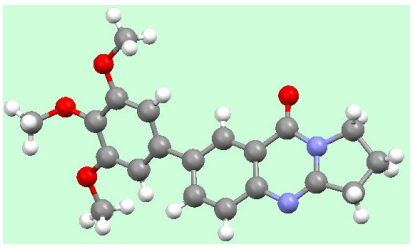
Реакциялар боришига субстратлар тузилишининг таъсирини аниқлаш учун тадқиқотларни пентаметилен занжири тутган 7,8,9,10-тетрагидроазепино[2,1-b]хиназолин-12(6H)-он (**5**) билан юқоридаги усулда олиб борилди. Тажрибалар натижасида реакцияларнинг бошқа гомологик қатор (**1**, **3**, **4**) субстратларига нисбатан осон кетиши ва керакли 12-оксо-6,7,8,9,10,12-гексагидроазепино[2,1-b]хиназолин-2-сульфонилхлорид (**48**, 94%) ва 12-оксо-6,7,8,9,10,12-гексагидроазепино[2,1-b]хиназолин-2-сульфонамид (**49**, 90%) юқори унумлар билан олинди. Натижада, реакцион фаол сульфохлоридлар ва сульфонамидларнинг

самарали бир реакторли икки босқичли синтез усуллари ишлаб чиқилди. Бу бирикмалар ҳам назарий ҳам амалий аҳамиятга эга бўлган билдинг-блоклардир.

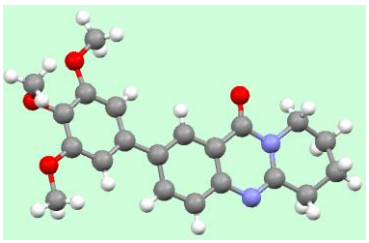
Трициклик хиназолинлар ва хиназолонлар қаторида бир реакторли кросс-бирикиш ва диазотирлаш/кросс-бирикиш реакциялари. Сузуки-Мияура кросс-бирикиш ва диазотирлаш/кросс-бирикиш реакциялари учун таркибида бром атомлари (**6**, **7**) ва амино-гуруҳлар (**12**, **13**) сақлаган дастлабки субстратлар танланди. Мақсад, реакциялар боришига субстратлар тузилиши, реакция ҳарорати ва давомийлиги таъсирини аниқлаш эди. Реакциялар *моно*-бромхиназолонларнинг (**6**, **7**) 3,4,5-триметоксифенил боркислотаси билан ацетон ва сув эритувчилар аралашмасида $Pd(OAc)_2$ катализатори иштирокида нисбатан паст ҳароратда ўтказилди. Эътиборли томони шундаки, реакция жуда қисқа вақт ичида (30 дақиқада) якунланади ва конверсия 100% ни ташкил қилади. Натижада кросс-бирикиш маҳсулотлари - **50** (97%) ва **51** (98%) деярли миқдорий унумлар билан олинди (5-жадвал). Қуйидаги 2,3,4-расмларда маҳсулотларнинг (**50-52**) кристалдаги тузилишлари келтирилган:



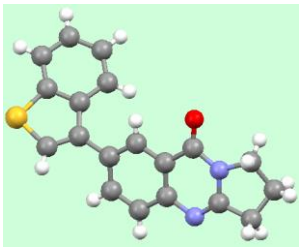
i: $Pd(OAc)_2$ (4.2 моль%), 3,4,5-триметоксифенилбор кислота (1.12 экв.), Na_2CO_3 (1.25 ммоль), Ацетон/H_2O - 4/2 (v:v), 40-45°C, 0.5 с (конверсия 100%).
ii: $Pd(OAc)_2$ (4.2 моль%), Бензотиофен-3-бор кислота (1.12 экв.), Na_2CO_3 (1.25 ммоль), Ацетон/H_2O - 4/2 (v:v), 40-45°C, 3 с; 20-25°C, 12 с.
iii: $Pd(OAc)_2$ (4.2 моль%), 2,4,6-трифторфенилбор кислота (1.12 экв.), Na_2CO_3 (1.25 ммоль), Ацетон/H_2O - 4/2 (v:v), 40-45°C, 15 с, 20-25°C, 12 с.



2-Расм. **50**-бирикманинг кристалдаги тузилиши



3-Расм. **51**-бирикманинг кристалдаги тузилиши



4-Расм. **52**-бирикманинг кристалдаги тузилиши

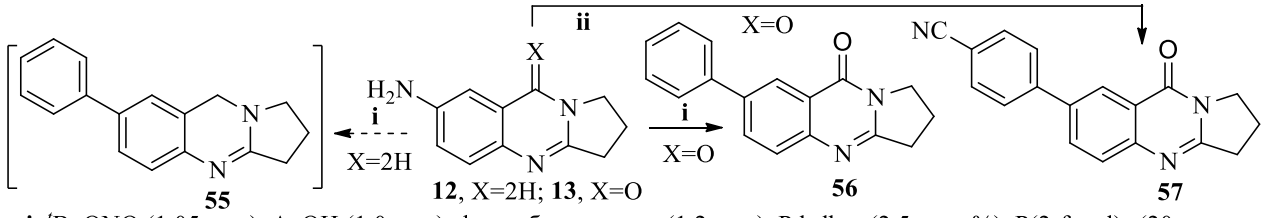
Субстратларнинг (**6**, **7**) бензотиофен-3-боркислотаси билан реакциясини юқоридаги шароитда 3 соат давомида қиздириб олиб борилди ва аралашма бир кечага қолдирилади ва кросс-бирикиш маҳсулотлари (**52** (89%), **53** (95%)) юқори унумлар билан ҳосил бўлиши, лекин реакциялар нисбатан узоқроқ давом этиши кузатилди. Реакциялар таркибида кучли электроноакцептор (фтор атомлари) гуруҳлари бўлган 2,4,6-трифторфенил боркислотаси билан юқоридаги шароитда амалга оширилди, лекин, реакциялар нисбатан узоқ вақт (15 соат) қиздириб олиб борилганда ҳам маҳсулотларни (**54а**, **54б**) индивидуал ажратиб олишнинг имкони бўлмади. Буни электроноакцептор гуруҳли арилбор кислоталарининг катализатор билан кучсиз оралиқ комплекслар ҳосил қилиши билан тушунтириш мумкин.

Амино-бирикмалар (**12**, **13**) ва бромли-субстратларнинг (**6**, **7**) кросс-бирикиш реакциялари натижаларини таққослаш, ҳамда муқобил (альтернатив) кросс-бирикиш маҳсулотларини олиш усулларини ишлаб чиқиш учун амино-гуруҳли субстратлар: 7-аминодезоксипеганин (**12**) ва 7-аминодезоксивазицинон (**13**) мисолида Pd-катализаторлигидаги бир реакторли диазотирлаш/кросс-бирикиш реакциялари татбиқ этилди.

5-Жадвал. Синтез қилинган бирикмаларнинг унуми ва баъзи физик-кимёвий катталиклари

Бирикма	Брутто формула	Унум, %	R_f (система)	Суюқланиш ҳарорати, ^{0}C
50	$C_{20}H_{20}N_2O_4$	97	0.13 (этилацетат)	169-170
51	$C_{21}H_{22}N_2O_4$	98	0.30 (этилацетат)	160-161
52	$C_{19}H_{14}N_2O$	89	0.18 (этилацетат:петролей эфир - 8/1)	340
53	$C_{20}H_{16}N_2OS$	95	0.34 (этилацетат:петролей эфир - 6/1)	320
56	$C_{17}H_{14}N_2O$	54	0.22 (этилацетат)	170-171
57	$C_{18}H_{13}N_3O$	44	0.16 (этилацетат)	240-241

7-Аминодезоксипеганинни (**12**) фенилбор кислота ($Ph\text{-}B(OH)_2$) билан диазотирлаш/кросс-бирикиш реакциясини самарали нитроловчи ва оксидловчи реагент - *трет*-бутил нитрит (^{t}BuONO), палладий (0) катализаторини олишда манбаа - *трис*(дибензилиденацетон) дипалладий (0) ($[Pd_2(dba)_3]$), лиганд ($P(2\text{-furyl})_3$) ва AcOH иштирокида ДМФА да олиб борилди. Реакция аргон атмосферасида ва узоқ вақт олиб борилганда ҳам кутилган 7-фенил-дезоксипеганин (**55**) ҳосил бўлмади:

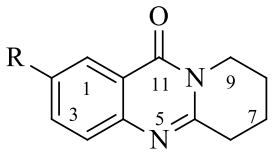


i: ^{t}BuONO (1.05 экв.), AcOH (1.0 экв.), фенилбор кислота (1.2 экв.), Pd_2dba_3 (2.5 моль%), $P(2\text{-furyl})_3$ (20 моль%), ДМФА (3 мл), 90°C, 17 с. **ii**: ^{t}BuONO (1.05 экв.), AcOH (1.0 экв.), 4-цианофенилбор кислота (1.2 экв.), Pd_2dba_3 (2.5 моль%), $P(2\text{-furyl})_3$ (20 моль%), ДМФА (3 мл), 90°C, 17 с.

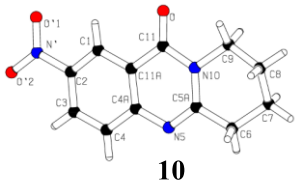
Лекин, 7-аминодезоксивазицинонни (**13**) арилбор кислоталари билан реакциялари олиб борилганда диазотирлаш/кросс-бирикиш маҳсулотлари - 7-фенилдезоксивазицинон (**56**, 54%) ва 4-(9-оксо-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-ил)бензонитрил (**57**, 44%) ҳосил бўлиши аниқланди (5-жадвал). Демак, реакцияда аввал диазотирлаш кетиб, кейин кросс-бирикиш содир бўлади. Натижалар бу реакцияларни нисбатан секинроқ кетишини кўрсатди. Тадқиқотлар натижасида Pd-катализаторлигида борадиган **13** ва арилбор кислоталарини бир реакторли диазотирлаш/кросс-бирикиш усули яратилди.

Хиршфелд сирт таҳлили натижалари. Макиназолинон алкалоидининг (**4**) 2-ҳолатида нитро- (**10**) ёки амино-гуруҳлар (**14**) тутган ҳосилаларининг кристаллари тадқиқ қилинди. Тадқиқотлар ЎзР ФА Биоорганик кимё институтида Xcalibur Ruby (Oxford Diffraction) дифрактометрида бажарилган. Тажрибалар **10** ва **14** бирикмалар учун мос равишда 100 К ва 298 К ҳароратда амалга оширилди. **10** ва **14**-бирикмалар кристалл параметрлари ҳақидаги тўлиқ

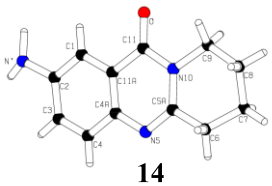
маълумотлар тўплами “Cambridge Structural Database (CSD)” га “Crystallographic Information File (CIF)” файллари кўринишида депозит қилинган (2074781 ва 2074782). **10** ва **14** кристаллар моноклиник $P2_1/n$ фазовий гуруҳида кристалланиб, асимметрик ячейкалари (бирликлари) битта молекуладан иборат (5-расм):



4, R=H; **10**, R=NO_2;
14, R=NH_2



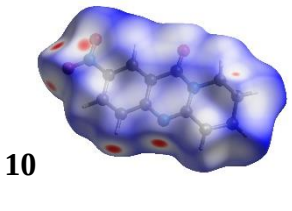
10



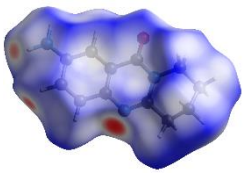
14

5-Расм. **10-**, **14-**бирикмаларнинг кристалл ва молекуляр тузилиши

Ўрганилаётган молекуляр кристалл структуралардаги, яқин ўзаро таъсирлар нуқтаи-назаридан аҳамиятли молекулалараро таъсирларни аниқлаш учун электростатик потенциаллар доирасида уч ўлчовли Хиршфелд сирти таҳлил қилинди. 6, 7- расмлардаги Хиршфелд сиртларида молекуладаги донор (қизил) ва акцептор (кўк) ҳудудларни аниқлашга имкон беради. Ўрганилган **10** ва **14** структураларда O, N ва H атомлари ёнида пайдо бўлган ёркин қизил доғлар уларни тегишли донорлар ва акцепторлар сифатида кўрсатади.

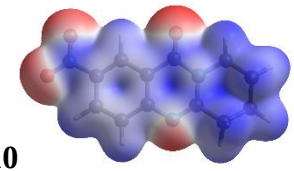


10

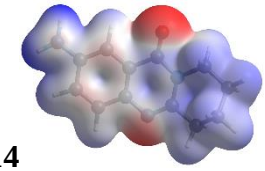


14

6-Расм. Хиршфелд сиртларининг нормал ҳолатда кўриниши



10

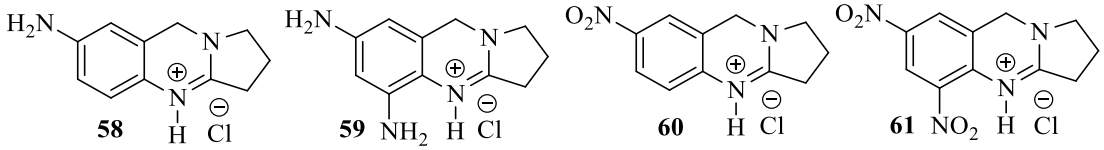


14

7-Расм. Хиршфелд сиртларининг электростатик потенциал нуқтаи назаридан кўриниши

Натижада **10** ва **14** нинг кристалл тузилишлари илк бор аниқланди. РТТ молекулалараро C-H···π ва C-O···π ўзаро таъсирлар мавжудлигини кўрсатди.

Диссертациянинг «**Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги»** деб номланган **учинчи бобида** олинган моддаларнинг биологик хоссаларини текшириш натижалари келтирилган. Лаборатория тадқиқотлари ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтининг “*Фармакология ва токсикология*” ҳамда “*Органик синтез ва ўсимликларни ҳимоялаш*” бўлимларида олиб борилди. Тадқиқот объекти сифатида трициклик хиназолин ва хиназолин-4-он алкалоидлари (**1**, **2**), улар асосида синтез қилинган, таркибида турли хил функционал гуруҳлар (**8**, **12**, **16**, **17**) ёки фрагментлар сақлаган ҳосилалари (**21**, **43**) ва уларнинг баъзи сувда осон эрувчан гидрохлорид тузлари (**58-61**) олинди:



58 **59** **60** **61**

Яллиғланишга қарши ва оғриқ қолдирувчи фаоллик. Яллиғланишга қарши дорилар ва анальгетиклар фармакологиясида сезиларли ютуқларга эришилган бўлсада, лекин янги, юқори самарали ва кам заҳарли дориларни излаш долзарб вазифа сифатида қолмоқда. Мазкур тадқиқотларнинг мақсади, галантамин гидробромиди, дезоксипеганин ГХ (**2**), 7-аминодезоксипеганин ГХ (**58**) ва 5,7-

диаминодезоксипеганин ГХ нинг (**59**) яллиғланишга қарши ва оғриқ қолдирувчи фаоллигини баҳолаш эди. Препаратларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги каламушларда, анальгетиклик фаоллиги сичқонларда кимёвий яллиғланиш пайтида моддаларнинг оғриқ сезувчанликка таъсири ўрганилди. Натижада, бирикмаларни анальгетик фаоллик қаторини қуйидагича тасвирлаш мумкин: *галантамин гидробромид> 7-аминодезоксипеганин гидрохлорид > дезоксипеганин гидрохлорид> 5,7-диаминодезоксипеганин гидрохлорид*. Натижада бирикмаларнинг ўртача оғриқ қолдирувчи фаолликка ва кучсиз яллиғланишга қарши таъсирга эга эканлиги аниқланди.

Ингибиторлик фаоллиги. Синтез қилинган 6 та бирикмани: 7-нитродезоксипеганин **(8)**, 7-аминодезоксипеганин **(12)**, 5,7-динитродезоксипеганин **(16)**, 5,7-диаминодезоксипеганин **(17)**, (3-нитрофенил)(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил)метанол **(21)**, 1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-сульфонамидларнинг **(43)** ингибиторлик фаоллиги Ю.В. Ракитин ва В.Е. Рудник усули ёрдамида аниқланди. Ингибиторлик фаолликни аниқлаш тадқиқотлари буғдойнинг (Татьяна) ва бодрингнинг (Орзу) навида олиб борилди. Эталон сифатида гербицидлар Фюзилад ва Гезагардларнинг 0,001% ли эритмалари ишлатилди. Синтез қилинган бирикмалар орасида юқори ингибиторлик фаолликни сульфонамид **(43)** намоён қилди. Бунда уруғларининг унувчанлиги буғдойда - 60% ни, бодринг уруғларида эса - 36% ни ташкил этди.

Ўстирувчанлик фаоллиги. Бирикмаларни (**1**, **2**, **8**, **12**, **16**, **17**, **21**, **43**) уруғларни ўсиш жараёнларига таъсирини ўрганиш учун уларнинг 0,001% ва 0,0001% концентрацияли эритмалар тайёрланди. Эталон сифатида ўсиш регулятори 0,00001%-концентрацияли Флораксан олинди. Ўстирувчилик фаоллик буғдой ва бодрингни юқорида келтирилган навларида текширилди. Бирикмалардан - 7-нитродезоксипеганин **(8)**, 5,7-динитродезоксипеганин **(16)**, (3-нитрофенил)(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил)метанол **(21)** ўстирувчи фаолликка эга эканлиги аниқланди, улар максимал фаолликни 0,001% концентрацияда кўрсатдилар. Моддалар буғдой илдизи ривожланишига нисбатан кучсиз фаолликни намоён қилди.

Инсектицидлик фаоллик. 7-Нитродезоксипеганин **(8)**, 7-аминодезоксипеганин **(12)**, 5,7-динитродезоксипеганин **(16)**, 5,7-диаминодезоксипеганин **(17)**, (3-нитрофенил)(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил)метанол **(21)**, 1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-сульфонамидларнинг **(43)** 0,001% ва 0,0001% концентрацияли эритмаларини инсектицидлик фаоллиги ўрганилди. Моддаларнинг заҳарлилигини аниқлаш учун бирламчи скрининг атиргул ширасига (*Macrosiphum rosae*) нисбатан олиб борилди. Тадқиқот олиб бориш учун назорат варианти сифатида сувдан, стандарт сифатида эса Имидор (0,0001%) инсектициди қўлланилди. Скрининг натижаларига кўра, 5,7-динитродезоксипеганин (**16**) ва 7-аминодезоксипеганин (**12**) 0,001-0,0001% концентрацияли эритмаларининг заҳарлилиги юқори эканлиги аниқланди. **12-** ва **16**-бирикмаларнинг 0,0001% концентрацияларида контактли таъсир этиш натижасида атиргул ширасига (*Macrosiphum rosae*) нисбатан биологик

самарадорлик 72,0-90,0% ни ташкил этди. Уларнинг самарадорлиги 0,001% концентрацияда бирмунча юқори (78,0%-94,2%) натижани кўрсатди.

Диссертациянинг **тўртинчи бобида** тажрибавий қисм, тадқиқот усуллари, дастлабки бирикмалар синтези, уларни турли кимёвий модификацияларини олиб бориш усуллари келтирилган. Бирикмаларни идентификация қилиш ва тузилишини аниқлаш усуллари: хусусан хроматография (ЮҚХ), спектроскопия (ИҚ-, ^{1}Н- ва ^{13}С ЯМР), масс-спектрометрия натижалари баён қилинган.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор моно- ва диалмашинган дезоксипеганинлар, уларни кислородли аналогларининг бензол ва пиримидин ҳалқалари, фаол метилен гуруҳлари иштирокида борадиган реакциялари қиёсий тарзда олиб борилиб 60 дан ортиқ (44 та янги) ҳосила синтез қилинган ва уларнинг тузилиши замонавий физик-тадқиқот усуллари асосида таклиф этилган.
2. Амалий аҳамияти юқори бўлган хиназолинлар ва хиназолонлар қатори сульфонамидларнинг бир-реакторли синтези, нитролаш, аминлаш, хлорсульфониллаш, асимметрик марказ сақлаган маҳсулотларни олишнинг қулай усуллари тавсия қилинган.
3. Фаол метилен гуруҳи сақлаган дезоксипеганинлар, уларнинг кислородли аналоглари ва гомологларининг ароматик (гетероциклик) альдегидлар билан реакциялари ишқорий шароитда олиб борилганда альдегидлар таркибидаги ўринбосарларнинг табиатига қараб *E*-изомер шаклдаги илиден-ҳосилалар ёки молекуласида асимметрик углерод атоми сақлаган стереоизомерлар ҳосил бўлиши кўрсатиб берилган.
4. Синтез қилинган моно- ва динитро-хиназолинларни турли шароитда қайтариш реакциялари уларнинг кислородли аналоглари - нитро-хиназолонларга нисбатан секин ва қийинроқ кетиши аниқланган.
5. Дезоксивазицинон, макиназолинон ва уларнинг алмашинган ҳосилалари қаторида арилиден-маҳсулотларни олишнинг муқобил (альтернатив) синтез усуллари таклиф этилган.
6. Ароматик ҳалқада C-Br ва C-NH_2 боғлари сақлаган трициклик хиназолонлар ва хиназолинлар қаторида Pd-катализаторлигида Сузуки кросс-бирикиш ва диазотирлаш/кросс-бирикиш реакциялари татбиқ этилган, ҳамда реакциялар боришига ва маҳсулотлар турига таъсир этувчи асосий омиллар аниқланган ва реакциялар механизми тавсия этилган.
7. Синтез қилинган бирикмалар орасида анальгетиклик ва инсектицидлик хоссаларга эга моддалар борлиги аниқланган.
8. Ишлаб чиқилган синтез ва модификация усуллари, реакция механизмлари, шунингдек амалий аҳамиятга эга усуллар, халқаро Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган 3 та янги бирикмаларнинг рентген тузилиши таҳлили натижалари назарий ва амалий органик кимёда қўллаш учун тавсия этилади.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

КАРШИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

МАХМАДИЯРОВА ЧАРОСХОН ЭРКИНОВНА

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕННЫХ ДЕЗОКСИПЕГАНИНОВ И ИХ КИСЛОРОДНЫХ АНАЛОГОВ

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по химическим наукам

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.2.PhD/K112.

Диссертация выполнена в Каршинском Государственном университете и Институте химии растительных веществ.

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

Научный руководитель:	**Элмурадов Бурхон Жураевич,** доктор химических наук, профессор
Официальные оппоненты:	**Махсумов Абдулхамид Гафурович,** доктор химических наук, профессор
	Ходжаниязов Хамид Уткирович, доктор химических наук
Ведущая организация:	**Национальный Университет Узбекистана**

Защита диссертации состоится «_ _ ___»_____ 2021 г. в __ ___ часов на заседании Научного совета DSC.02/30.01.2020.K/T.104.01 при Институте химии растительных веществ (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48), e-mail plant-inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № ____). (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Автореферат диссертации разослан «_ __ __» _____ _____ 2021 года.

(реестр протокола рассылки __ ___ от _____ 2021 года).

Ш. Ш. Сагдуллаев
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор технических наук, профессор

Н.К. Хидирова
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Э.Х. Ботиров
Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор химических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Сегодня в мире актуально создание методов целенаправленного синтеза высокоэффективных фармакологически активных соединений и их успешное применение в различных отраслях экономики. В связи с этим создание дешевых и высокоэффективных местных препаратов, улучшение их физико-химических и биологических свойств имеет особое значение.

Препараты на основе пиримидинов (хиназолинов), конденсированных с бензольным кольцом, широко используются в сельскохозяйственной и медицинской практике во всем мире. В частности, препараты на основе соединений этого класса используются против вирусов, микробов, простуды и рака, а также в качестве стимуляторов и пестицидов. Примеры включают иматиниб, эрлотиниб и афатиниб, которые в последние годы успешно применялись против различных видов рака. Поэтому очень важно проведение целенаправленные синтезы и химические модификации новых, потенциально биологически активных соединений, содержащих это фармакофорное - хиназолиновое кольцо, определить их физико-химических и биологических свойств, создание новых лекарственных препаратов на основе отобранных соединений «кандидатов».

Анализ результатов исследований в области органической, биоорганической и медицинской химии показывает, что обширные научные и практические исследования проводятся с соединениями, содержащими в своей молекуле хиназолиновое кольцо, и увеличивается количество препаратов на их основе. Однако увеличение числа видов болезней растений, животных и людей и появление приспособляемости к лекарствам означает, что потребность в новых и более эффективных лекарствах сохраняется. Поэтому сегодня одним из приоритетов является создание лекарственных препаратов на основе местного сырья, организация высокого уровня научных исследований и обеспечение фармацевтического рынка новыми, качественными и конкурентоспособными препаратами.

В Стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан[1], намечены задачи по «развитию фармацевтической промышленности по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами». В связи с этим важны научные и практические исследования, направленные на выявление специфических аспектов синтеза, структуры и реакционных способностей хиназолиновых алкалоидов и их новых производных, а также создание биологически активных веществ, содержащие новые фармакофорные фрагменты.

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнение задач, затронутых в Указе Президента Республики Узбекистан УП-5707 «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической

[1]Указ Президента Республики Узбекистан за № УП-4947 от 7 февраля «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

отрасли республики в 2019-2021 годах» от 10 апреля 2019 года, ПП-4805 «О мерах по повышению качества непрерывного образования и научной эффективности в области химии и биологии» от 12 августа 2020 года, а также другие нормативно-правовые документы, принятые в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики V. «Химические науки, химическая технология и нанотехнология».

Степень изученности проблемы. Трициклические хиназолиновые алкалоиды непрерывно изучаются в течение почти 100 лет. Во многих странах мира активно проводятся исследования на основе этого класса соединений. В частности, зарубежные ученые - J.P. Michael, K. Nepali, S. Sharma, S.B. Mhaske, N.P. Argade, M.T. Richers, W.R. Bowman, T. Harayama, S.P. Chavan, C. Zhang и другие исследовали синтез, модификации и применение би- и трициклических хиназолиновых алкалоидов. В развитии этого направления в нашей стране внесли свой вклад С.Ю. Юнусов, Х.Н. Арипов, Т.С.Туляганов, М.В. Тележенецкая, Н.Т. Туляганов, Ч.Ш. Кадыров, Ф.С. Садритдинов, Х.М. Шахидоятов, Н.Д. Абдуллаев, Ф.Н. Джахангиров, Х.Н. Хашимов, А. Ирисбаев, Э.Орипов, Б.Ж. Элмурадов, Б. Ташходжаев, М.Г. Левкович, Н.И. Мукаррамов, А.Ш. Абдуразаков, А.О.Насруллаев и другие своими исследованиями в области природных хиназолиновых алкалоидов, синтез их производных, химические превращения и определение биологической активности.

Ранее в литературе изучались реакции с электрофильными и нуклеофильными реагентами би- и трициклических хиназолин-4-онов, содаржащие в основном (тио)карбонильные группы. Однако данные о синтезе и сравнительных химических превращениях и биологической активности дезоксипеганина, его производных и кислородных аналогов в литературе немногочисленны. Поэтому целесообразно сравнительное изучение реакций этого природного алкалоида и его синтетических аналогов, сравнение результатов с кислородными аналогами, определение структуры полученных новых производных, проведение направленного синтеза перспективных веществ, создание новых биологически активных соединений.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ по темам ФА-Ф3-Т047 «Теоретические основы методов образования новых С-С-связей в ряду алкалоидов и их синтетических аналогов» (2007-2011), ФА-Ф7-Т207 «Теоретические проблемы образования асимметрического центра в молекуле биологически активных гетероциклических соединений» (2012-2016).

Целью исследования является разработка усовершенствованных методов синтеза моно- и дизамещенных-дезоксипеганинов и их некоторых кислородных аналогов, проведение их целенаправленных химических модификаций, сравнение полученных результатов, определение структур, физико-химических и биологических свойств синтезированных соединений.

Задачи исследования:

синтез соответствующих моно- и динитропроизводных в результате нитрования дезоксипеганина, его кислородного аналога (дезоксивазицинона) и некоторых гомологов, выявление факторов, влияющих на ход реакций;

осуществление реакций ацилирования аминопроизводных, полученных восстановлением мононитро-хиназолинов, -хиназолонов и динитро-хиназолинов в различных условиях, некоторыми ацилирующими агентами (уксусный ангидрид, бензоилхлорид);

осуществление конденсаций синтетического дезоксипеганина и его гидрохлорида с различными ароматическими альдегидами и определение направления реакций;

разработка альтернативных методов синтеза арилиденовых производных в ряду дезоксивазицинона, макиназолинона и их производных;

осуществление взаимодействия дезоксипеганина с молекулярным бромом;

разработка методов однореакторного синтеза сульфонамидов в ряду трициклических хиназолинов и хиназолонов;

проведение одностадийной реакции кросс-сочетания и диазотирования/ кросс-сочетания с бром-хиназолонами и амино-хиназолинами, и сравнительный анализ результатов;

определение биологической активности синтезированных соединений.

Объектами исследования являются дезоксипеганины, их кислородные аналоги и их новые производные, содержащие амино- и нитрогруппу, а также атом брома.

Предметом исследования являются селективное нитрование, восстановление, конденсация с альдегидами, бромирование, хлорсульфонилирование, альтернативные методы получения арилиден-производных, однореакторный двухстадийный синтез сульфонамидов, кросс-сочетание и диазотирование/кросс-сочетание, определение условий синтеза, а также выявление физико-химических и биологических свойств полученных веществ.

Методы исследования. Тонкий органический синтез, ИК-, ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ (РСА), анализ поверхности Хиршфельда, хроматография (тонкослойная (ТСХ), колоночная (КХ)) и биологические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

показано, что реакции нитрования дезоксипеганина, дезоксивазицинона и некоторых его гомологов в зависимости от структуры субстратов и концентрации нитрующей смеси приводят к образованию соответствующим моно- или динитропроизводным;

установлено, что восстановление моно- и динитро-хиназолинов в различных условиях протекает медленнее и труднее, чем их кислородные аналоги - нитро-хиназолоны;

обосновано, что в реакциях дезоксипеганина с ароматическими альдегидами в зависимости от структуры альдегидов образуются арилиден-производные или соединения с хиральным центром;

выявлено, что в реакциях замещенных дезоксивазицинонов и макиназолинонов с альдегидами в присутствии основных (ТЭА) и щелочных (NaOH) катализаторов образуются только арилиденовые производные;

показано, что реакция дезоксипеганина с молекулярным бромом идет аналогично его кислородных аналогов;

впервые обнаружено реакции кросс-сочетания и диазотирование/кросс-сочетание в присутствии хиназолонов и хиназолинов, содержащие атом брома и аминогруппы.

Практические результаты исследования:

разработаны эффективные методы моно- и динитрования дезоксипеганина, дезоксивазицинона и его гомологов;

разработаны способы селективного восстановления полученных нитро-продуктов до соответствующих аминопроизводных;

разработаны методы синтеза арилиденпроизводных и хиральных соединений в присутствии дезоксипеганинов и различных альдегидов;

разработаны бромирование дезоксипеганина, альтернативные методы синтеза арилиденовых продуктов в ряду дезоксивазицинона, макиназолинона и их замещенных производных;

впервые разработаны методы одностадийного синтеза сульфонамидов, а также однореакторные методы кросс-сочетания и диазотирования/кросс-сочетания в ряду замещенных трициклических хиназолинов и хиназолонов;

среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие болеутоляющей, ингибирующей, ростостимулирующей и инсектицидной активностями.

Достоверность результатов исследования. Полученные экспериментальные данные подтверждены современными методами исследования на основе: ИК-, ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографическими методами (ТСХ, КХ), биологическими методами и др.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые осуществлены сравнительный синтез дезоксипеганина, дезоксивазицинона и их гомологов, нитрование, аминирование, бромирование, конденсация (в присутствии альдегидов), хлорсульфонилирование, сульфонамидирование, кросс-сочетание и диазотирование/кросс-сочетание и определены основные факторы, влияющие на процесс.

Практическая значимость результатов исследований состоит в выявлении веществ с анальгетической, ингибирующей, ростостимулирующей и инсектицидной активностями, а также в разработке методов синтеза амино, нитро, арилиденовых и хиральных соединений, бромных, ацетильных, хлорсульфонильных производных, и продуктов кросс-сочетания, внесение результатов РСА анализа в центральную кристаллографическую базу данных Кембриджа, а также синтезированы более 60 соединений, 44 из которых являются новыми.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных по синтезу замещенных трициклических хиназолинов, хиназолонов

и их новых производных, проведения химических превращений, определения структуры и биологических свойств полученных соединений:

результаты рентгеноструктурного анализа моногидрата (4-нитрофенил) (1,2,3,9-тетрагидропирроло [2,1-b]хиназолин-3-ил)метанола, 2-амино-6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-11-она и 2-нитро-6,7,8,9-тетрагидро-11H-пиридо[2,1-b]хиназолин-11-она включены в базу кристаллографических данных Кембриджа (The Cambridge Structural Database, https://www.ccdc.cam, CCDC 834525, 2074781, 2074782). В результате введения новых соединений в базу данных позволило определить структуру подобных веществ;

синтез аминодезоксипеганинов и методы их ацилирования использованы в инновационном проекте ВА-ФА-Ф-11-110 «Разработка технологии получения высокоэффективных антигельминтных препаратов на основе ацетиламинобензимидазола» для синтеза 2-ацетил- и -бензоиламино-производных (Справка 4/1255-2597 Академии наук Республики Узбекистан от 22 сентября 2021 года). Результаты позволили разработать эффективные методы синтеза биологически активных 2-замещенных аминобензимидазолов;

1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b] хиназолин-7-сульфонамид, 9-оксо-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-сульфонамид, 9-оксо-1,2,3,9-тетрагидро-пирроло[2,1-b]хиназолин-7-сульфонилхлорид внедрены в качестве ингибитора биокоррозии металлических конструкций и устройств в ООО «Мубарекский газоперерабатывающий завод» (Справка №732/ГК-07 Мубарекского газоперерабатывающего завода от 23 июля 2021 года). В результате удалось повысить эксплуатационные свойства металлических конструкций и устройств.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 15 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 12 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 21 научных работ, из них 6 научных статей, в том числе 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 123 страниц.

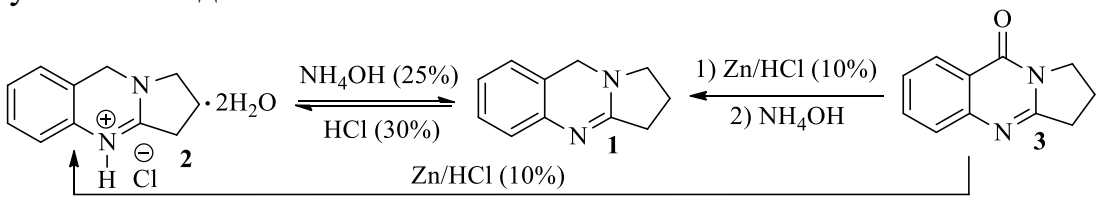
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объекты и предметы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

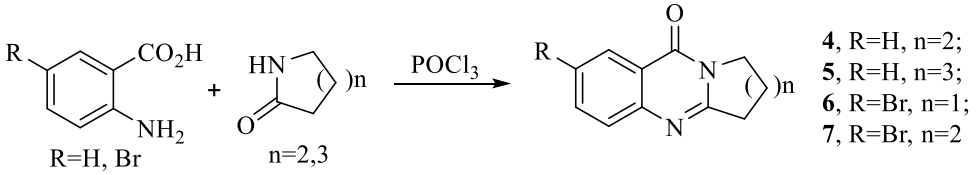
В первой главе диссертации **«Синтез, химические превращения и биологическая активность природных и синтетических трициклических хиназолиновых алкалоидов»** изложены результаты проведённых исследований из иностранной и отечественной литературы. Данные объединены и сделаны научные выводы, а также на основе анализа данных литературы определены цели, задачи, актуальность и важность диссертационной работы.

Во второй главе диссертации «**Синтез и реакции производных дезоксипеганина»** представлены результаты собственных исследований.

Синтез замещенных хиназолинов и хиназолонов. При синтезе незамещенных трициклических хиназолинов (**1-7**) использован традиционный метод. В частности, антраниловая кислота (АК) и γ-бутиролактам использованы в качестве исходного сырья для синтеза основных объектов - дезоксипеганина (ДОП, **1**), его гидрохлорида (**2**) и дезоксивазицинона (**3**). Реакция циклизации осуществлена в присутствии хлорокиси фосфора ($POCl_3$), и дезоксивазицинон (**3**) получен с выходом 85%:

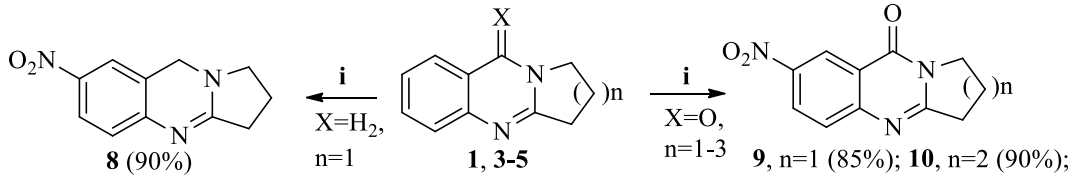


Дезоксипеганин (**1**, 40%) получен восстановлением первоначально образовавшегося **3** без выделения с порошкообразным цинком в присутствии HCl (10%). Для получения гидрохлорида (**2**) восстановили **3** в вышеуказанных условиях. Следует отметить, что **1** легко превращается в соль (**2**, 90%) под действием концентрированной HCl (30%), а при добавлении раствора аммиака (25%) водному раствору соли образуется **1** с количественным выходом (98%). При циклизации АК с δ-валеролактамом или ε-капролактамом в присутствии $POCl_3$, гомологические ряды трициклических хиназолонов (**4**, **5**) были получены с высокими выходами (84–87%):



В результате конденсации 4-бром-АК с γ-бутиролактамом и δ-валеролактамом в присутствии $POCl_3$ с высокими выходами (85–86%) получены трициклические хиназолоны (**6**, **7**), содержащие атом брома.

Нитрование трициклических хиназолонов. Незамещенные производные (**1**, **3-5**) использованы в качестве сырья при получении трициклических хиназолинов (**8**) и хиназолонов (**9-11**), содержащие в своей молекуле электроноакцепторные группы. Чтобы ввести в молекулу одну нитрогруппу, исходные соединения и нитрующую смесь (HNO_3+H_2SO_4, **НС**) берут в соотношении 1:1:

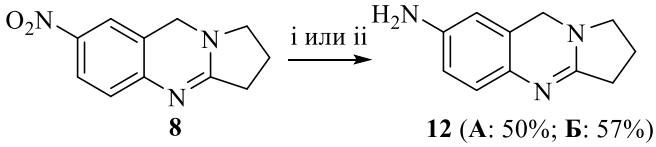


8 (90%) **1**, **3-5** **9**, n=1 (85%); **10**, n=2 (90%); **11**, n=3 (83%)

i) **1**:**НС** = 1:1; 1) 0+2^{0}C, 1-1.5 ч; 2) 20-25^{0}C, 1-1.5 ч

Например, ДОП (**1**) растворяют в охлажденной (0^{0}C) конц. H_2SO_4, и при этой температуре по каплям добавляют НС; затем смесь перемешивают при 0^{0}C (1–1.5 ч) и 20–25^{0}C (1–1.5 ч) и при этом продукт **8** получен с высоким выходом. Нитрование соединений **3-5** проведено, как указано выше: несмотря на увеличение количества **НС**, температуры и продолжительности реакции образуются только мононитро-продукты (**9–11**, 83–90%).

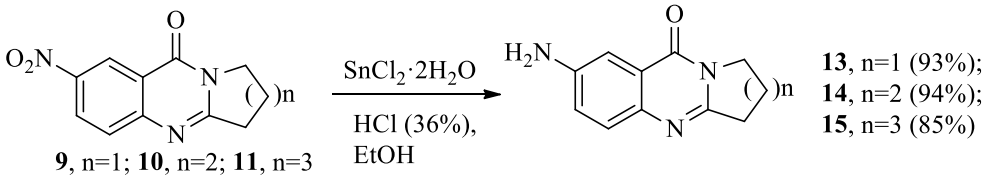
Восстановление нитро-продуктов. Синтез амино-продуктов, с высоким синтетическим потенциалом осуществлен восстановлением нитро-производных (**8-11**) оловом (метод **А**) и хлоридом олова (II) (метод **Б**) в кислой среде. В результате восстановления *моно*-нитропроизводного дезоксипеганина (**8**) по методу **А** был получен соответствующий продукт - 1,2,3,9-тетрагидро-пирроло[2,1-b]хиназолин-7-амин (**12**):



8 **12** (**А**: 50%; **Б**: 57%)

i) Метод А: 8: Sn - 1:5.2, HCl (36%), 95-98°C, 2 ч. **ii) Метод Б: 8:**$SnCl_2$ $2H_2O$ - 1:3, EtOH, HCl (36%), 20-25°C, 0.5 ч; 95-98°C, 2 ч; 20-25°C, 12 ч.

Следует отметить, что реакции восстановления идут труднее и аминопродукт (**12**) образуется со средним выходом. При восстановлении **8** методом **Б**, амин (**12**) образуется с относительно более высоким выходом. Использована также система Fe/AcOH (лед.) для восстановления **8**, но при этом выделено соединение **9** - кислородный аналог **8**. В спектре ^{1}H ЯМР амина (**12**) протоны CH_2 группы проявляются как триплеты при – 2.96 и 3.69 м.д., мультиплет при – 2.26 м.д., синглет - при 4.65 м.д. (9-CH_2), ароматические протоны (H-5,6,8) в слабом поле – 6.40-6.73 м.д., что подтверждает его структуру. Далее осуществлен синтез необходимых аминопроизводных (**13-15**) гомологического ряда с помощью усовершенствованного метода восстановления (метод **Б**):



9, n=1; **10**, n=2; **11**, n=3 **13**, n=1 (93%); **14**, n=2 (94%); **15**, n=3 (85%)

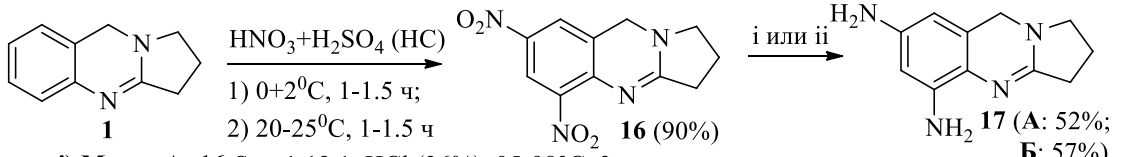
Восстановление протекает легко и аминопроизводные (**13-15**) образуются с высокими выходами, а при использовании метода **А**, выход снижается до 80 %.

Таблица 1. Некоторые физико-химические характеристики полученных веществ (**1, 3-17**)

Соединение	Брутто формула	Выход, %	R_f (система)	Температура плавления, ^{0}C
1	$C_{11}H_{12}N_2$	40	0.23 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	87-88
3	$C_{11}H_{10}N_2O$	85	0.75 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	110-111
4	$C_{12}H_{12}N_2O$	84	0.83 (C_6H_6:CH_3OH- 3:1)	99-100
5	$C_{13}H_{14}N_2O$	87	0.66 (C_6H_6:CH_3OH - 5:1)	97-98
6	$C_{11}H_9BrN_2O$	86	0.39 ($CHCl_3$:CH_3OH)	158-160
7	$C_{12}H_{11}BrN_2O$	85	0.34 ($CHCl_3$:CH_3OH)	118-119
8	$C_{11}H_{11}N_3O_2$	90	0.21 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	190-192
9	$C_{11}H_9N_3O_3$	85	0.59 (C_6H_6:CH_3OH - 5:1)	188-189
10	$C_{12}H_{11}N_3O_3$	90	0.52 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	183-184
11	$C_{13}H_{13}N_3O_3$	83	0.68 (C_6H_6:CH_3OH - 5:1)	156-158
12	$C_{11}H_{13}N_3$	50 (Метод А) 57 (Метод Б)	0.38 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	228-230
13	$C_{11}H_{11}N_3O$	93	0.57 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	253-254
14	$C_{12}H_{13}N_3O$	94	0.49 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1	199-200
15	$C_{13}H_{15}N_3O$	85	0.46 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	221-222
16	$C_{11}H_{10}N_4O_4$	90	0.66 (C_6H_6:CH_3OH - 3:1)	214-216
17	$C_{11}H_{14}N_4$	52 (Метод А) 57 (Метод Б)	0.16 (CH_3OH:C_6H_6 - 2:1)	266-268

Следовательно, нитросоединение (**8**) хиназолинового ряда труднее подвергается восстановлению, чем его кислородные аналоги (**9-11**).

Синтез дизамещенных дезоксипеганинов. В литературе очень мало данных о дизамещенных производных алкалоида дезоксипеганина (**1**). Реакция **1** с НС в соотношении 1:2 протекает одновременно введением двух нитрогрупп:



1

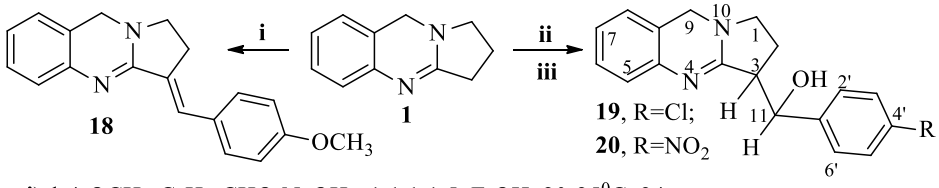
i) Метод А: 16: Sn - 1:12.1, HCl (36%), 95-98°C, 2 ч

ii) Метод Б: 16:$SnCl_2$ $2H_2O$ - 1:6, EtOH, HCl (36%), 20-25°C, 0.5 ч; 95-98°C, 2 с; 20-25°C, 12 ч.

Дезоксипеганин полностью растворяют в охлажденной (0°C) конц. H_2SO_4, затем по каплям добавляют **НС** (2 эквивалента) при 0°C; затем смесь перемешивают при 0°C (1-1.5 ч) и 20-25°C (1-1.5 ч), и динитропродукт (**16**) синтезируют с высоким выходом. Для восстановления **16** использован метод **А** или **Б**. Реакции проведены аналогично, и диаминопродукт (**17**) получен со средними выходами.

Конденсация дезоксипеганина и его гидрохлорида с альдегидами Конденсация дезоксипеганина (**1**) и его дигидрата гидрохлорида (ДОП·ГХ ДГ, **2**) с альдегидами проведена в щелочной или кислой среде, при различных температурах и времени. Реакция в щелочной среде осуществлена в соотношении реагентов - **1**:альдегид:NaOH - 1:1.1:1.5, в качестве альдегидов использовали 4-метокси-, -хлор-, -нитробензальдегиды. В результате получены арилиденовое производное - (*E*)-3-(4-метоксибензилиден)-1,2,3,9-тетрагидро-пирроло[2,1-b]хиназолина (**18**, 68%), а также продукты, с двумя хиральными

центрами - (*E*)-3-(4-хлорфенил)(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил)метанол (**19**, 59%) и (4-нитрофенил) (1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил) метанол (**20**, 62%) (рис. 1):



i) **1**:4-OCH_3-C_6H_4-CHO**:**NaOH **-** 1:1.1:1.5, EtOH, 20-25^{0}C, 24 ч.
ii) **1**:4-Cl-C_6H_4-CHO**:**NaOH **-** 1:1:1.5, EtOH, 20-25^{0}C, 24 ч.
iii) **1**:4-NO_2-C_6H_4-CHO**:**NaOH **-** 1:1:1.5, EtOH, 20-25^{0}C, 24 ч.

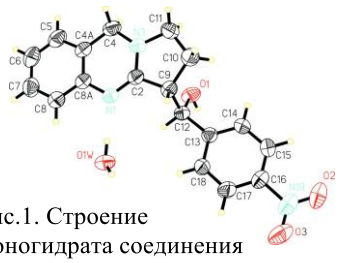
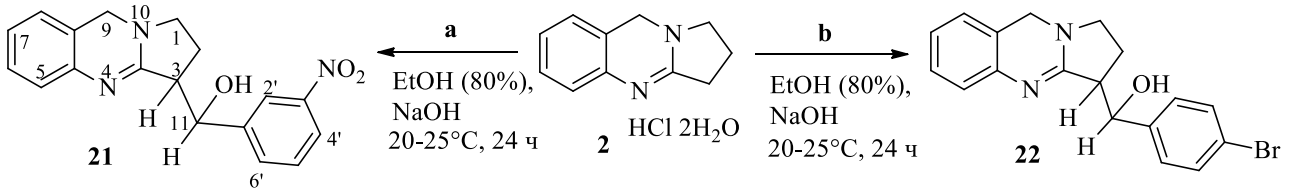


Рис.1. Строение моногидрата соединения **20** в кристалле

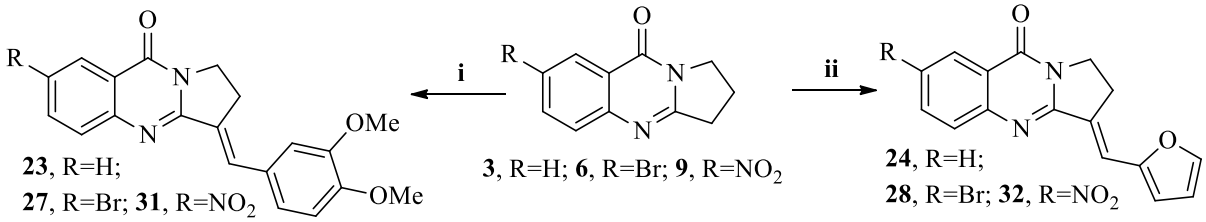
Далее исследованы взаимодействия **2** с *м*-нитро- (**a**) и *п*-бромбензальдегидами (**b**) и получены (3-нитрофенил)(1,2,3,9-тетрагидропиррроло-[2,1-b)]хиназолин-3-ил)метанол (**21**, 64%) и (4-бромфенил)(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил)метанол (**22**, 63%) с хорошими выходами:



Реакции проведены в соотношении реагентов **2**:a/b-1:1. Результаты показали, что реакция протекает путем нуклеофильного присоединения и образуются хиральные соединения (**21**, **22**) с двумя асимметрическим центром. Однако, реакция **2** с бензальдегидом, фурфуролом, *п*-диметиламино- и *п*-гидроксибензальдегидами в щелочных условиях или в пропионовой кислоте приводит к смеси продуктов.

Таким образом, реакция **1** с альдегидами, как и его кислородные аналоги (**3**, **4**) и замещенные производные, протекает с образованием арилиден (**18**) или хиральных производных (**19-22**).

Альтернативный синтез арилиденовых производных. Для разработки альтернативного метода синтеза илиденовых производных были выбраны различные исходные трициклические хиназолоны (**3**, **4**, **6**, **7**, **9**, **10**) и реакции их с альдегидами проведены в абсолютном этаноле в присутствии катализаторов - ТЭА и NaOH (таблица 2). Осуществлена конденсация дезоксивазицинона (**3**) и его производных (**6**, **9**) с альдегидами и получены соответствующие илиденовые-производные (**23**, **24**, **27**, **28**, **31**, **32**):



i) **3,6,9**:3,4-$(OCH_3)_2$-C_6H_3-CHO**:**ТЭА (NaOH) **-** 1:1:1, EtOH, 20-25^{0}C, 24 ч;
ii) **3,6,9**:фурфурол**:**ТЭА (NaOH) **-** 1:1:1, EtOH, 20-25^{0}C, 24 ч.

Выходы продуктов существенно отличаются друг от друга, что можно объяснить затруднением депротонирования из-за слабой основности ТЭА.

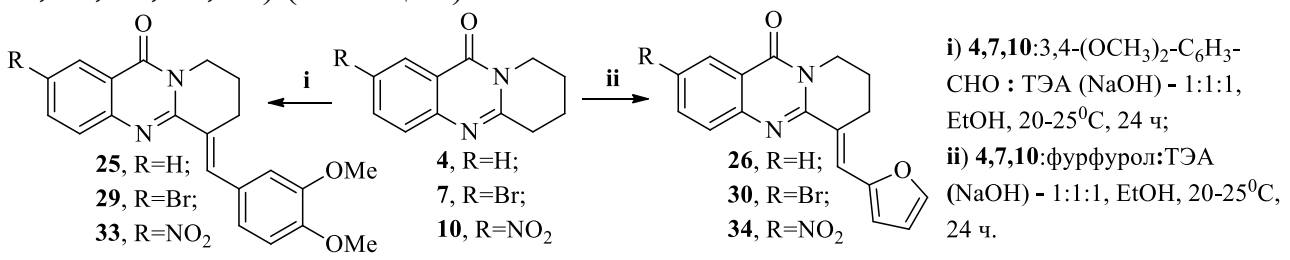
Таблица 2. Некоторые физико-химические характеристики полученных веществ (**23-34**)

№	Исходное соединение	Альдегид	Катализатор	Продукт	*R_f	Выход, %
1	**3**	3,4-диметокси-бензальдегид	TEA	**23**	0.70	38
			NaOH			62
2	**3**	фурфурол	TEA	**24**	0.74	36
			NaOH			66
3	**4**	3,4-диметокси-бензальдегид	TEA	**25**	0.75	35
			NaOH			74
4	**4**	фурфурол	TEA	**26**	0.76	40
			NaOH			85
5	**6**	3,4-диметокси-бензальдегид	TEA	**27**	0.80	37
			NaOH			70
6	**6**	фурфурол	TEA	**28**	0.82	41
			NaOH			86
7	**7**	3,4-диметокси-бензальдегид	TEA	**29**	0.76	40
			NaOH			64
8	**7**	фурфурол	TEA	**30**	0.68	44
			NaOH			82.5
9	**9**	3,4-диметокси-бензальдегид	TEA	**31**	0.65	41.5
			NaOH			81
10	**9**	фурфурол	TEA	**32**	0.72	50.4
			NaOH			83
11	**10**	3,4-диметокси-бензальдегид	TEA	**33**	0.63	38
			NaOH			68.4
12	**10**	фурфурол	TEA	**34**	0.70	53
			NaOH			87

*Система: бензол:метанол=5:1.

В спектрах ^{1}H ЯМР илиденовых-производных дезоксивазицинона (**23**, **24**, **27**, **28**, **31**, **32**) сигналы протонов 2-CH_2 групп обнаружены при - 3.20-3.24 м.д. (2H, триплет), а сигналы протонов в положении 1 – при 4.11–4.26 м.д. (2H, триплет), OCH_3 группы (**23**, **31**) – при 3.55, 3.64 и 3.61 м.д. (3H, синглет), ароматические протоны проявляются в интервале 6.36–8.83 м.д. Появление протонов 1-CH_2 и 2-CH_2 групп в виде триплетов подтверждает, что реакция идет по положению 3 триметиленовой цепочки.

Также проведена конденсация макиназолинона (**4**) и его производных (**7**, **10**) с альдегидами, и получены соответствующие илиденовые-производные (**25**, **26**, **29**, **30**, **33**, **34**) (таблица 3):

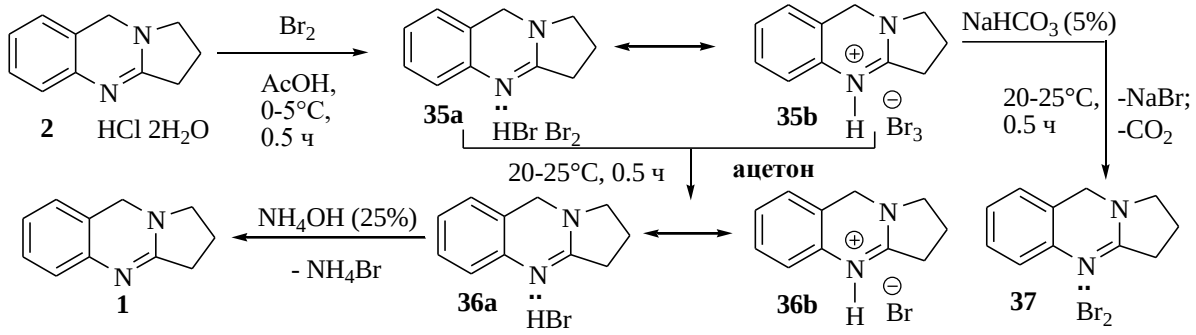


i) **4,7,10**:3,4-$(OCH_3)_2$-C_6H_3-CHO **:** ТЭА (NaOH) **-** 1:1:1, EtOH, 20-25^{0}C, 24 ч;
ii) **4,7,10**:фурфурол**:**ТЭА (NaOH) **-** 1:1:1, EtOH, 20-25^{0}C, 24 ч.

В спектрах ^{1}H ЯМР синтезированных производных макиназолинона (**25**, **26**, **29**, **30**, **33**, **34**) сигналы протонов 9-CH_2 группы обнаружены – при 3.90–3.94 м.д. (2H, триплет), а протонов в положении 7 – при 2.74–2.80 м.д. (2H, триплет), OCH_3 группы (**25**, **29**, **33**) – при 3.56, 3.59 и 3.58 м.д. (3H, синглет), а ароматические

протоны обнаружены в области 6.30–8.83 м.д. Появление протонов 7-CH_2 и 9-CH_2 групп в виде триплетов свидетельствует о том, что реакция идет по положению 4 тетраметиленовой цепочки. Можно заключить, что проведение реакций в основной и щелочной средах с образованием илиденовых-производных, может служить эффективным альтернативным способом синтеза, чем приведенные в литературе (в кислой среде) методам.

Взаимодействие дезоксипеганина с молекулярным бромом. Реакции гидрохлорида дезоксипеганина (**2**) с молекулярным бромом проведены путем перемешивания реагентов в соотношении **2**:Br_2 - 1:2 в ледяной AcOH (или абс. $CHCl_3$) в течение 30 мин и с хорошим выходом (65%) выделен пербромид, который может находится в резонансной форме (**35**a,b):



Образовавщий пербромид (**35**a,b) представляет собой розовое кристаллическое вещество, которое при хранении в нормальных условиях в результате выделения Br_2 превращается в соответствующий гидробромид. Поэтому его химические превращения были изучены вскоре после синтеза. При обработке пербромида (**35**a,b) ацетоном образуется бромацетон за счет бромирования ацетона, и выпадает в осадок достаточно стабильное белое кристаллическое вещество - гидробромид (**36**a,b; 78%). Пербромид превращается в светло-желтый бромовый комплекс (**37**, 90%) под действием 5%-ного $NaHCO_3$ (таблица 3).

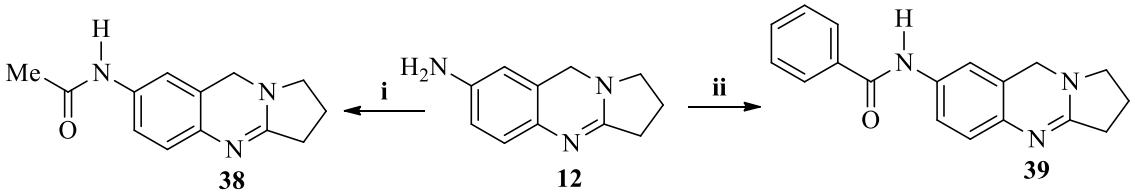
Таблица 3. Некоторые физико-химические характеристики полученных веществ

Бирикма	Брутто-формуласи	Суюқланиш ҳарорати, ^{0}C	Унум, %
1	$C_{11}H_{12}N_2$	92-93	98*
35	$C_{11}H_{13}N_2Br_3$	58-60	65
36	$C_{11}H_{13}N_2Br$	250-252	90
37	$C_{11}H_{12}N_2Br_2$	130-132	70

*Приведен выход **1**, полученного при действии гидробромида (**36**) с аммиаком.

При воздействии аммиака (25%) на гидробромид, он превращается в дезоксипеганин (**1**) почти с количественным выходом (98%). Таким образом, реакция ДОП ГХ (**2**) с бромом протекает аналогично хиназолонам. Строение соединений подтверждено с помощью результатов ИК-спектроскопии и некоторых химических превращений пербромида - образование гидробромида и бромового комплекса. Валентные колебания C=N группы (**35**-**37**) проявляются в относительно слабой области - 1564-1578 $см^{-1}$, а в исходном веществе (**2**) - в области 1554-1560 $см^{-1}$.

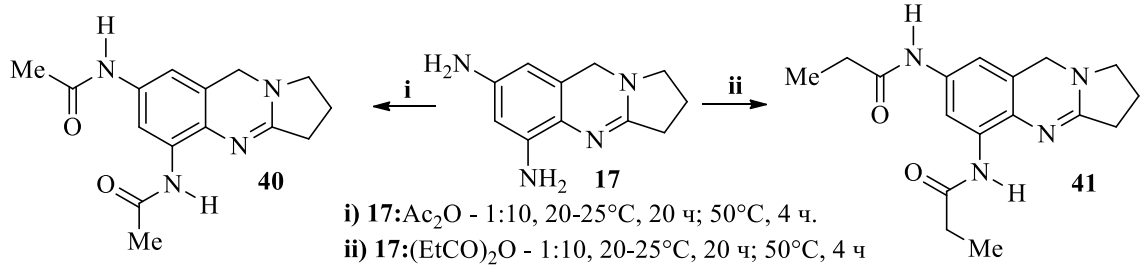
Реакции ацилирования амино-дезоксипеганинов. С целью определения факторов, влияющих на ход реакций, и сравнения результатов с результатами его кислородного аналога (**13**) проведено ацилирование 7-амино- (**12**) и 5,7-диаминодезоксипеганинов (**17**) с уксусным, пропионовым ангидридами и бензоилхлоридом. Реакция **12** с Ac_2O проведена вначале при комнатной температуре в течение 24 ч, затем продолжали при нагревании в течение 4 ч:



38 **12** **39**

i) 12: Ac_2O - 1:14, 20-25°C, 24 ч, 95-98°C, 4 ч. **ii) 12:** BzCl:ТЭА - 1:1.3:1.3, C_6H_6 (абс.), 80°C, 4 ч.

Несмотря на избыточное количество Ac_2O и проведение реакции в течение более длительное время и при нагревании, ацилирование **12** идет медленнее, чем в случае его кислородного аналога (**13**), и образуется N-(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-ил)ацетамид (**38**, 54%). Реакция **12** с бензоилхлоридом приводит к относительно более низкому выходу N-(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-ил)бензамида (**39**, 14%). Увеличение продолжительности реакции не приводит к значительному повышению выхода продукта. Далее, исследованы реакции 5,7-диаминодезоксипеганина (**17**), содержащего две аминогруппы с ангидридами уксусной и пропионовой кислот в соотношении реагентов **17**:Ac_2O - 1:14:



40 **17** **41**

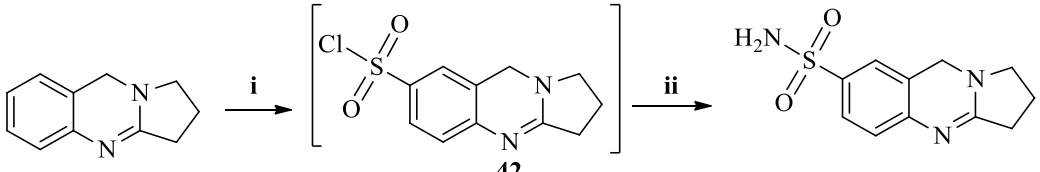
i) 17: Ac_2O - 1:10, 20-25°C, 20 ч; 50°C, 4 ч.

ii) 17: $(EtCO)_2O$ - 1:10, 20-25°C, 20 ч; 50°C, 4 ч

Как на примере ацилирования **12** с Ac_2O, при использовании избытка ацилирующих агентов (10 экв.), реакции также идут медленно при 20^0C. Поэтому смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч и получили диацильные производные - N,N'-(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-5,7-диил)диацетамид (**40**, 57%) и N,N'-(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-5,7-диил)-дипропионамид (**41**, 53%).

Однореакторный синтез сульфонамидов в ряду трициклических хиназолинов и хиназолонов. С целью осуществления однореакторного синтеза сульфонамидов и определения факторов, влияющих на протекание реакций проведены однореакторные двухстадийные реакции алкалоидов дезоксипеганина (**1**) и дезоксивазицинона (**3**) с хлорсульфоновой кислотой и концентрированным раствором аммиака. Для синтеза дезоксипеганин-7-сульфонил-хлорида (**42**) и дезоксипеганин-7-сульфонамида (**43**), обладающие высокий синтетический потенциал, дезоксипеганина (**1**) растворили в $ClSO_3H$ при охлаждении, и затем смесь нагревали на масляной бане при 120–130^0C в течение 4 ч. После охлаждения реакционной смеси до 0-2°C её медленно добавляют к избытку концентрированной NH_4OH и оставляют в холодильнике

(5+6^{0}C) на 16 ч, и в результате получили дезоксипеганин-7-сульфонамид (**43**, 50%):

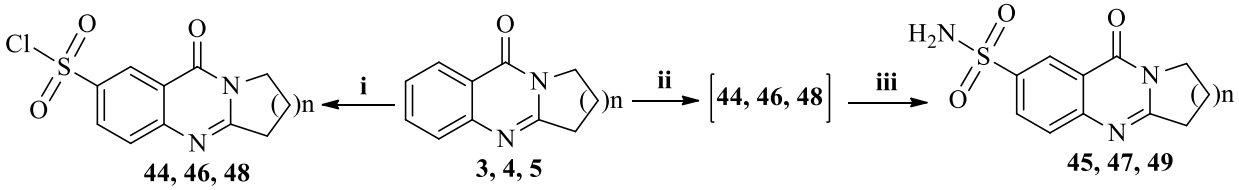


1 **42** **43**

i) $ClSO_3H$, 120-130^{0}C, 3.5-4 ч; **ii**) 0-2^{0}C, 25% NH_4OH, 5-6^{0}C, 16 ч

Получение промежуточного сульфохлорида (**42**) в индивидуальном виде не увенчалось успехом (присутствие примеси), и поэтому его без выделения превратили в сульфонамид. Таким образом, в результате реакции разработан однореакторный двухстадийный метод синтеза сульфонамида (**43**).

Аналогичная реакция дезоксивазицинона (**3**) с $ClSO_3H$ проведена как указано выше. Однако, в конце реакции смесь после охлаждения до 0-2°C вылили на лед и выпавший в осадок 9-оксо-1,2,3,9-тетрагидропирроло [2,1-b]хиназолин-7-сульфонилхлорид (**44**) получили с хорошим (69%) выходом. Предложенный для синтеза (**43**) метод также применен для получения сульфонамида дезоксивазицинона (**45**):



44, 46, 48 **3, 4, 5** **45, 47, 49**

3, 44, 45 n=1; **4, 46, 47** n=2; **5, 48, 49** n=3; **i**) **3/4/5**:$ClSO_3H$ - 1:22.5, 120-130^{0}C, 3.5-4 ч; H_2O (лед), 0-2^{0}C, 3.5-4 ч; **ii**) **3/4/5**:$ClSO_3H$ - 1:22.5, 120-130^{0}C, 3.5-4 ч; **iii**) 0-2^{0}C, 25% NH_4OH, 5-6^{0}C, 16 ч.

Преимущество метода заключается в том, что промежуточный сульфохлорид (**44**) взаимодействует с конц. NH_4OH без его выделения, и превращается в 9-оксо-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-сульфонамид (**45**, 79%).

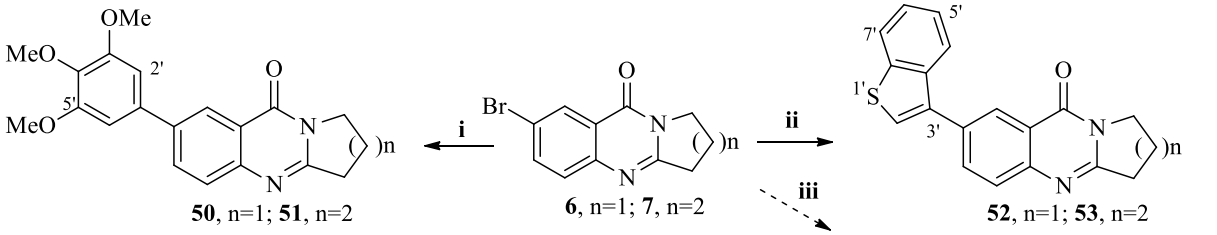
Таблица 4. Некоторые физико-химические характеристики полученных веществ

Соединение	Брутто формула	Выход, %	R_f (система)	Температура плавления, ^{0}C
43	$C_{11}H_{13}N_3O_2S$	50	0.41 (бензол:метанол - 3:1)	269-270
44	$C_{11}H_9ClN_2O_3S$	69	0.38 (бензол:метанол - 3:1)	200-202
45	$C_{11}H_{11}N_3O_3S$	79	0.56 (бензол:метанол - 3:1)	270-272
46	$C_{12}H_{11}ClN_2O_3S$	58	0.29 (бензол:метанол - 3:1)	248-250
47	$C_{12}H_{13}N_3O_3S$	40	0.24 (бензол:метанол - 3:1)	372-374
48	$C_{13}H_{13}ClN_2O_3S$	94	0.22 (бензол:метанол - 3:1)	380
49	$C_{13}H_{15}N_3O_3S$	90	0.37 (бензол:метанол - 3:1)	379-381

Исследования продолжены на примере макиназолинона (**4**) и синтезированы 11-оксо-7,8,9,11-тетрагидро-6H-пиридо[2,1-b]хиназолин-2-сульфонилхлорид (**46**, 58%) и 11-оксо-7,8,9,11-тетрагидро-6H-пиридо[2,1-b]хиназолин-2-сульфонамид (**47**, 40%). С целью изучения влияния структуры субстрата на ход реакции, продолжены исследования с 7,8,9,10-тетрагидроазепино[2,1-b]хиназолин-12(6H)-оном (**5**), содержащего пентаметиленовой цепочки, с использованием вышеуказанного метода. Показано, что реакции протекают легче, чем другой гомологический ряд субстратов (**1**,**3**,**4**) и необходимые 12-оксо-6,7,8,9,10,12-

гексагидроазепино[2,1-b]хиназолин-2-сульфонилхлорид (**48**, 94%) и 12-оксо-6,7,8,9,10,12-гексагидроазепино[2,1-b]хиназолин-2-сульфонамид (**49**, 90%) получены с высокими выходами. В результате разработаны эффективные однореакторные методы синтеза реакционно-способных сульфохлоридов и сульфонамидов, которые представляют собой билдинг-блоки, имеющие как теоретическое, так и практическое значение.

Однореакторные реакции кросс-сочетания и диазотирования/кросс-сочетания в ряду трициклических хиназолинов и хиназолонов. Для изучения реакций Сузуки-Мияуры кросс-сочетания и диазотирования/кросс-сочетания были выбраны исходные субстраты, содержащие атом брома (**6**,**7**) и аминогруппы (**12**,**13**). Цель состояла в определении влияния структуры субстрата, температуры и продолжительности процесса на ход реакций. Реакции *моно*-бромхиназолонов (**6**,**7**) и 3,4,5-триметоксифенилборной кислоты проведены при относительно низкой температуре в присутствии катализатора $Pd(OAc)_2$, в смеси растворителей - ацетон и вода (таблица 5):



50, n=1; **51**, n=2 — **6**, n=1; **7**, n=2 — **52**, n=1; **53**, n=2

54a, n=1; **54b**, n=2

i: $Pd(OAc)_2$ (4.2 моль%), 3,4,5-триметоксифенилборная кислота (1.12 экв.), Na_2CO_3 (1.25 ммоля), Ацетон/H_2O - 4/2 (v:v), 40-45°C, 0.5 ч (конверсия 100%).
ii: $Pd(OAc)_2$ (4.2 моль%), Бензотиофен-3-борная кислота (1.12 экв.), Na_2CO_3 (1.25 ммоля), Ацетон/H_2O - 4/2 (v:v), 40-45°C, 3 ч; 20-25°C, 12 ч.
iii: $Pd(OAc)_2$ (4.2 моль%), 2,4,6-трифторфенилборная кислота (1.12 экв.), Na_2CO_3 (1.25 ммоля), Ацетон/H_2O - 4/2 (v:v), 40-45°C, 15 ч, 20-25°C, 12 ч.

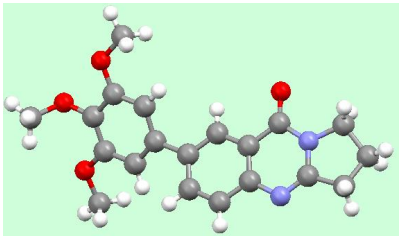


Рис.2. Структура соединения **50** в кристалле

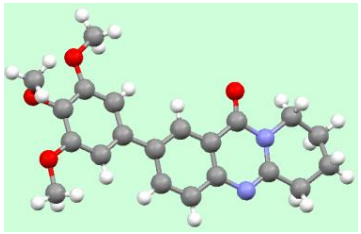


Рис.3. Структура соединения **51** в кристалле

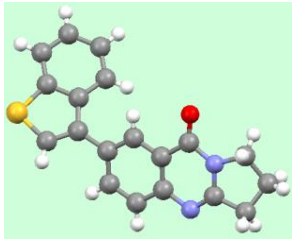


Рис.4. Структура соединения **52** в кристалле

Следует отметить, что реакции завершаются за очень короткое время (30 минут) и конверсия составляет 100%. В результате были получены продукты кросс-сочетания - **50** (97%) и **51** (98%) с почти количественными выходами. На рисунках 2,3,4 показаны структуры продуктов (**50**-**52**) в кристаллах. Реакции субстратов (**6**, **7**) с бензотиофен-3-борной кислотой проведены при нагревании в течение 3 ч в указанных выше условиях, и смесь оставляли на ночь. В результате было обнаружено, что продукты (**52**, 89%; **53**, 95%) образовывались с высокими выходами, но реакции длились дольше. Исследования продолжены в тех же условиях 2,4,6-трифторофенилборной кислотой, содержащей электроноакцепторные группы (атомы фтора); но даже при длительном нагревании (15 часов) реакции невозможно было выделить продукты (**54**a, **54**b) в индивидуальном виде. Это можно объяснить образованием слабых

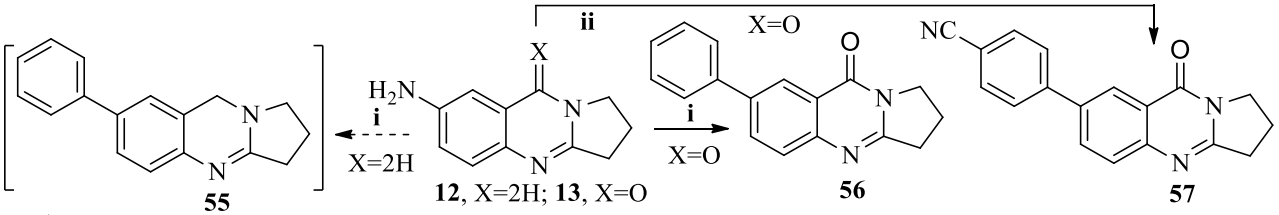
промежуточных комплексов катализатора с арилборными кислотами, содержащие электроноакцепторные группы.

Для сравнения результатов реакций кросс-сочетания амино- (**12**, **13**) и бром-производных (**6**, **7**), а также для разработки альтернативных методов получения продуктов, осуществлено Pd-катализируемое однореакторное диазотирование/кросс-сочетание на примере субстратов с аминогруппой: 7-аминодезоксипеганина (**12**) и 7-аминодезоксивазицинона (**13**).

Таблица 5. Некоторые физико-химические характеристики полученных веществ

Соединение	Брутто формула	Выход, %	R_f (система)	Температура плавления, ^{0}C
50	$C_{20}H_{20}N_2O_4$	97	0.13 (этилацетат)	169-170
51	$C_{21}H_{22}N_2O_4$	98	0.30 (этилацетат)	160-161
52	$C_{19}H_{14}N_2O$	89	0.18 (этилацетат:петролей эфир - 8/1)	340
53	$C_{20}H_{16}N_2OS$	95	0.34 (этилацетат:петролей эфир - 6/1)	320
56	$C_{17}H_{14}N_2O$	54	0.22 (этилацетат)	170-171
57	$C_{18}H_{13}N_3O$	44	0.16 (этилацетат)	240-241

Реакция диазотирования/кросс-сочетания 7-аминодезоксипеганина (**12**) с фенилборной кислотой ($Ph\text{-}B(OH)_2$) изучена в присутствии эффективного нитрирующего и окисляющего реагента - *трет*-бутил нитрита (^{t}BuONO), источника синтеза катализатора палладий (0) - *трис*(дибензилиденацетон) дипалладия (0) ($[Pd_2(dba)_3]$), лиганда ($P(2\text{-furyl})_3$) и AcOH в ДМФА. Однако, ожидаемый 7-фенилдезоксипеганин (**55**) не образовывался даже при проведении реакции в атмосфере аргона и в течение длительного времени:

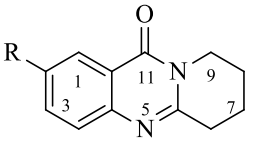


i: ^{t}BuONO (1.05 экв.), AcOH (1.0 экв.), фенилборная кислота (1.2 экв.), Pd_2dba_3 (2.5 моль%), $P(2\text{-furyl})_3$ (20 моль%), ДМФА (3 мл), 90°C, 17 ч. **ii**: ^{t}BuONO (1.05 экв.), AcOH (1.0 экв.), 4-цианофенилборная кислота (1.2 экв.), Pd_2dba_3 (2.5 моль%), $P(2\text{-furyl})_3$ (20 моль%), ДМФА (3 мл), 90°C, 17 ч.

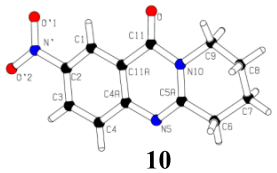
Однако, при взаимодействии 7-аминодезоксивазицинона (**13**) с арилборными кислотами образуются продукты диазотирования/кросс-сочетания - 7-фенилдезоксивазицинон (**56**, 54%) и 4-(9-оксо-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-ил)бензонитрил (**57**, 44%) (таблица 5). Следовательно, в реакции сначала идет диазотирование, а затем происходит кросс-сочетание. Исследования показали, что реакции идут относительно медленно. В результате реакций разработано Pd-катализируемое однореакторное диазотирование/ кросс-сочетание дезоксивазицинона (**13**) и арилборных кислот.

Результаты анализа поверхности по Хиршфельду. Изучены кристаллы алкалоида макиназолинона (**4**) и его производных, содержащих нитро (**10**) или аминогруппу (**14**) в положении 2. Исследования выполнены на дифрактометре Xcalibur Ruby (Oxford Diffraction) в Институте биоорганической химии АН РУз. Эксперименты проводились при 100К и 298К для соединений **10** и **14**,

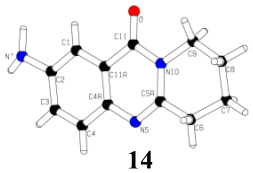
соответственно. Полный набор данных о кристаллических параметрах соединений **10** и **14** депонированы в “Cambridge Structural Database (CSD)” в виде “Crystallographic Information File (CIF)” файлы (2074781 и 2074782). Соединения **10** и **14** кристаллизуются в моноклинной пространственной группе $P2_1/n$, а асимметрические ячейки (единицы) состоят из одной молекулы (рисунок 5):



4, R=H; **10**, R=NO_2;
14, R=NH_2



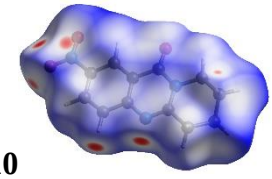
10



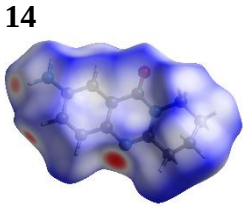
14

Рис.5. Кристаллическая и молекулярная структура соединений **10** и **14**

Трехмерная поверхность Хиршфельда была проанализирована в контексте электростатических потенциалов для определения значимых межмолекулярных взаимодействий с точки зрения тесных взаимодействий в исследуемых молекулярных кристаллических структурах. Поверхности Хиршфельда на рисунках 6 и 7 позволяют идентифицировать донорные (красные) и акцепторные (синие) области в молекуле. В исследованных структурах **10** и **14** ярко-красные пятна, появляющиеся рядом с атомами O, N и H, показывает их как подходящих доноров и акцепторов.

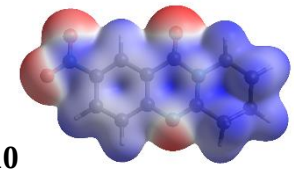


10

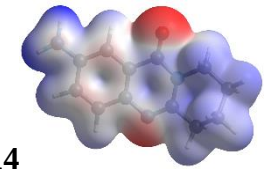


14

Рис.6 Нормальный внешний вид поверхностей Хиршфельда



10

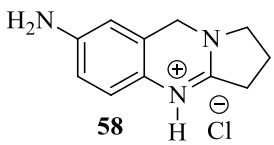


14

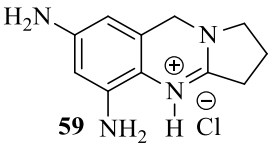
Рис.7 Вид поверхностей Хиршфельда с точки зрения электростатического потенциала

В результате впервые идентифицированы кристаллические структуры **10** и **14**. РСА показал наличие межмолекулярных взаимодействий C-H···π ва C-O···π.

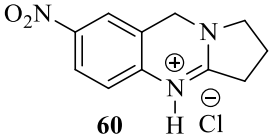
В **третьей главе** диссертации «**Биологическая активность синтезированных соединений**», представлены результаты биологических испытаний синтезированных веществ. Исследования проводились в отделах «Фармакология и токсикология» и «Органический синтез и защита растений» Института химии растительных веществ АН РУз. Объектом исследования являются трициклические хиназолиновые и хиназолоновые алкалоиды (**1**, **2**), на основе которых синтезируются продукты, содержащие различные функциональные группы (**8**, **12**, **16**, **17**) или фрагменты (**21**, **43**) и их некоторые легкорастворимые в воде гидрохлоридные соли (**58-61**):



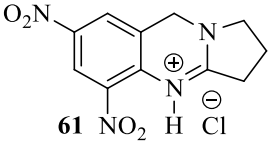
58



59



60



61

Противовоспалительное и обезболивающее действие. Хотя в фармакологии противовоспалительных препаратов и анальгетиков были достигнуты значительные успехи, поиск новых, высокоэффективных и менее токсичных лекарств остается актуальной задачей. Целью этих исследований было оценить противовоспалительную и обезболивающую активности

галантамина гидробромида, гидрохлоридов (ГХ) дезоксипеганина (**2**), 7-аминодезоксипеганина (**58**) и 5,7-диаминодезоксипеганина (**59**). Изучены противовоспалительные свойства соединений у крыс, анальгетическая активность у мышей, влияние веществ на болевую чувствительность при химическом воспалении. В результате ряд анальгетической активности соединений можно описать следующим образом: *гидробромид галантамина> ГХ 7-аминодезоксипеганина> ГХ дезоксипеганина> ГХ 5,7-диаминодезоксипеганина.* Выявлено, что соединения обладают умеренной обезболивающей активностью и слабым противовоспалительным действием.

Ингибирующая активность. Шесть соединений: 7-нитродезоксипеганин (**8**), 7-аминодезоксипеганин (**12**), 5,7-динитродезоксипеганин (**16**), 5,7-диаминодезоксипеганин (**17**), (3-нитрофенил)(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил)метанола (**21**), 1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-сульфонамида (**43**) тестированы на ингибирующую активность по методу Ю.В. Ракитина и В.Е. Рудника. Исследования по определению указанной активности проводились на сортах пшеницы (Татьяна) и огурца (Орзу). В качестве эталона использовали 0,001%-ные растворы гербицидов Фюзилад и Гезагард. Среди синтезированных соединений сравнительную высокую ингибирующую активность проявил сульфонамид (**43**); при этом всхожесть семян пшеницы составила 60%, а семян огурцов - 36%.

Ростостимулирующая активность. Для изучения влияния соединений (**1**, **2**, **8**, **12**, **16**, **17**, **21**, **43**) на процесс роста семян были приготовлены растворы с концентрациями 0,001% и 0,0001%. В качестве эталона использовали Флораксан, регулятор роста с концентрацией 0,00001%. Ростостимулирующая активность была проверена на указанных выше сортах пшеницы и огурца. Было обнаружено, что соединения - 7-нитродезоксипеганин (**8**), 5,7-динитродезоксипеганин (**16**), (3-нитрофенил)(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил)метанол (**21**) проявляют максимальную активность при концентрации 0,001%. Обнаружено, что вещества проявляют слабую активность в отношении развития корней пшеницы.

Инсектицидная активность. Изучена инсектицидная активность 7-нитродезоксипеганина (**8**), 7-аминодезоксипеганина (**12**), 5,7-динитродезоксипеганина (**16**), 5,7-диаминодезоксипеганина (**17**), (3-нитрофенил)(1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-3-ил)метанола (**21**), 1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]хиназолин-7-сульфонамида (**43**) в концентрациях 0,001% и 0,0001%. Для определения токсичности веществ первичный скрининг был проведен против розового тля (*Macrosiphum rosae*). В качестве контрольного варианта для исследования использовалась вода, а в качестве стандарта - инсектицид Имидор (0,0001%). Результаты скрининга показали высокую токсичность растворов 5,7-динитродезоксипеганина (**16**) и 7-аминодезоксипеганина (**12**) с концентрацией 0,001–0,0001%. Биологическая эффективность против розового тля (*Macrosiphum rosae*) составила 72,0–90,0% в результате контактного воздействия соединений **12** и **16** при концентрациях 0,0001%. Их эффективность показала более высокие результаты (78,0% -94,2%) при концентрации 0,001%.

В **четвертой главе** диссертации представлена экспериментальная часть, методы исследования, синтез исходных соединений, методы их различных химических модификаций. Методы идентификации и определения структуры соединений: в частности, описаны результаты хроматографии (ТСХ), спектроскопии (ИК-, ^{1}H- и ^{13}C ЯМР), масс-спектрометрии.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведены сравнительные реакции моно- и дизамещенных дезоксипеганинов, их кислородных аналогов, протекающие с участием бензольных и пиримидиновых колец, активированных метиленовых групп и синтезирован более 60 (44 новых) производных, предложено их строение на основе современных физических методов исследования.
2. Рекомендован однореакторный синтез сульфонамидов в ряду хиназолинов и хиназолонов с высокой практической ценностью, удобные методы нитрования, аминирования, хлорсульфонилирования и получения продуктов с асимметрическим центром.
3. Показано, что реакции дезоксипеганинов, их кислородных аналогов и гомологов, содержащие активированные метиленовые группы с ароматическими (гетероциклическими) альдегидами в щелочных средах, в зависимости от природы заместителей альдегидов образуются *E*-изомерные илиденовые-производные или стереоизомеры, содержащие в молекуле асимметрический атом углерода.
4. Выявлено, что реакция восстановления синтезированных моно- и динитро-хиназолинов в различных условиях, идет медленнее и труднее, чем в случае их кислородных аналогов - нитро-хиназолоны;
5. Предложены альтернативные методы синтеза арилиденовых производных в ряду дезоксивазицинона, макиназолинона и их замещенных производных;
6. Исследованы Pd-катализируемые Сузуки кросс-сочетания и диазотирование/кросс-сочетание в ряду трициклических хиназолонов и хиназолинов, содержащие C-Br и C-NH_2 связи в ароматическом кольце, и определены основные факторы, влияющие на течение реакции и тип продукта, а также рекомендованы механизмы реакций.
7. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие обезболивающим и инсектицидным свойствами.
8. Разработанные методы синтеза и модификации, механизмы реакций, а также методы, имеющие практическое значение, результаты рентгеноструктурного анализа 3 новых соединений, включенных в Международную Кембриджскую центральную кристаллографическую базу данных, рекомендованы для применения в теоретической и прикладной органической химии.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 02/30.01.2020. K/T.104.01
ON AWARDING SCIENCIFIC DEGREES
AT THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**KARSHI STATE UNIVERSITY
INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

MAKHMADIYOROVA CHAROSKHON

SYNTHESIS AND REACTIONS OF SUBSTITUTED DEOXYPEGANINES AND THEIR OXYGENE ANALOGUES

02.00.03-Organic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
of the doctor of philosophy (PhD) on chemical sciences**

Tashkent – 2021

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 B2021.2.PhD/K112

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

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Counsil (www.uzicps.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:	**Elmuradov Burkhon,** doctor of chemical sciences, professor
Official opponents:	**Makhsumov Abdulkhamid,** doctor of chemical sciences, professor
	Khodjaniyazov Khamid, doctor of chemical sciences
Leading organization:	**National University of Uzbekistan**

The defense of the dissertation will take place on "____" _____ 2021 year at _____at the Meeting of the Scientific council DSc.02/3001.2020.K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances (registered for № ____). (Address: 100170, Tashkent, 77 Mirzo-Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48). e-mail plant_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of the Chemistry of Plant Substances (Address: 100170, Tashkent, 77 Mirzo-Ulugbek street. Phone: (99871) 262-59-13, Fax: (99871) 262 73 48), e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «_ __ __» _____ 2021.

(Protocol at the register № _____ dated _____ 2021)

Sh. Sagdullayev
Chairman of Scientific Council on awarding of scientific degrees, doctor of technical sciences, professor

N. Khidirova
Secretary scientific of Scientific Council on awarding of Scientific degrees, candidate of chemical sciences, senior researcher

E. Botirov
Chairman of Scientific seminar under Scientific Council on awarding of scientific degrees, doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is developing improved methods for the synthesis of mono- and disubstituted-deoxypeganines and some of their oxygen analogs, to carry out their targeted chemical modifications, to compare the results obtained, to determine the structures, physicochemical and biological properties of the synthesized compounds.

The objects of the research work are deoxypeganines, their oxygen analogues and new derivatives, containing amino and nitro groups, as well as a bromine atom.

The scientific novelty of the study is as follows:

it was shown that the reactions of nitration of deoxypeganine, deoxyvasicinone and some of its homologues form the corresponding mono- or dinitro derivatives, depending on the structure of the substrates and the concentration of the nitrating mixture;

it was found that the reduction of the synthesized mono- and dinitro-quinazolines under various conditions proceed more slowly and more difficult than their oxygen analogues - nitro-quinazolones;

the formation of arylidene derivatives or compounds with a chiral center in the reactions of deoxypeganine with aromatic aldehydes depending on the structure of aldehydes has been justified;

determined the formation of only arylidene products in the reactions of substituted deoxyvasicinones and mackinazolinones with aldehydes, in the presence of basic (TEA) and alkaline (NaOH) catalysts;

it was shown that the interaction of deoxypeganine with molecular bromine proceeds similarly to its oxygen analogs;

for the first time, cross-coupling and diazotization/cross-coupling of quinazolones and quinazolines, containing a bromine atom and an amino group were discovered.

Implementation of the research results. Based on scientific results obtained on the synthesis of substituted tricyclic quinazolines, quinazolones and their new derivatives, determination of chemical transformations, structure and biological properties of the obtained compounds:

results of X-ray structural analysis of (4-nitrophenyl)(1,2,3,9-tetrahydropyrrolo [2,1-b]quinazolin-3-yl)methanol monohydrate, 2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazolin-11-one and 2-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-11H-pyrido[2,1-b] quinazolin-11-one are included to the Cambridge Structural Database (https://www.ccdc.cam, CCDC 834525, 2074781, 2074782). As a result, the introduction of new compounds into the database made it possible to determine the structure of such substances;

synthesis of aminodeoxypeganines and methods of their acylation were used in the innovative project VA-FA-F-11-110 "Development of technology for obtaining highly effective anthelmintic drugs based on acetylaminobenzimidazole" for the

synthesis of 2-acetyl- and -benzoylamino derivatives (Reference 4 / 1255-2597 of the Academy of Sciences Republic of Uzbekistan dated September 22, 2021). The results allowed the development of effective methods for the synthesis of biologically active 2-substituted aminobenzimidazoles;

1,2,3,9-tetrahydropyrrolo[2,1-b]quinazoline-7-sulfonamide, 9-oxo-1,2,3,9-tetrahydropyrrolo[2,1-b]quinazoline-7-sulfonamide, 9-oxo-1,2,3,9-tetrahydro-pyrrolo [2,1-b]quinazoline-7-sulfonyl chloride have been introduced as an inhibitor of biocorrosion of metal constructions and devices at LLC "Mubarek Gas Processing Plant" (Reference No. 732/GK-07 of Mubarek gas processing plant dated July 23, 2021). As a result, it was possible to improve the operational properties of metal constructions and devices.

The structure and scope of the thesis. The dissertation consists an introduction, four chapters, conclusion, a list of references and an appendix. The volume of the thesis is 123 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (часть I; part I)

1. Elmuradov B.Zh., Makhmadiyarova Ch.E.,Turgunov K. K., Tashkhodjaev B., Shakhidoyatov Kh.M. (4-Nitrophenyl) (1,2,3,9-tetrahydropyrrolo [2,1-b]quinazolin- 3-yl)methanol monohydrate // Acta Crystallographica. -2011. -E67.- o1680 (№40, RG, IF - 0.32).
2. Насруллаев А.О., Махмадиярова Ч.Э., Бобакулов Х.М., Шахидоятов Х.М. Взаимодействие 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона с электрофильными реагентами // Химия и химическая технология. -2011. -№4. -С.30-34 (02.00.00, №3).
3. Махмадиёрова Ч.Э., Насруллаев А.О., Элмурадов Б.Ж.. Шахидоятов Х. М. Синтез и химические превращения пербромидов 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолина и 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона // Узбекский химический журнал. -2011. -Спецвыпуск. -С.48-50. (02.00.00, № 6).
4. Сохибова Н.Б., Турсунходжаева Ф.М., Джахангиров Ф.Н., Режепов Ж., Махмадиёрова Ч.Э., Элмурадов Б.Ж. Исследование противовоспалительной и анальгезирующей активности галантамина гидробромида, дезоксипеганина гидрохлорида, гидрохлорида 6-аминодезоксипеганина и гидрохлорида 6,8-диаминодезоксипеганина // Инфекция, иммунитет и фармакология. -2013. -№1. -С.78-80. (15.00.00, № 6).
5. Маҳмадиёрова Ч.Э., Бобоқулов Х.М., Элмурадов Б.Ж. Дезоксипеганин алкалоиди асосидаги мақсадли синтезлар // Композицион материаллар. -2020. -№ 3. -Б.3-10. (02.00.00, №4).
6. Tojiboev A.G., Elmuradov B.Zh., Halima Mouhib., Turgunov K.K., Abdurazakov A.Sh., Makhmadiyarova Ch.E., Tashkhodjaev B., Mirzaev S. Z. Structural insight from intermolecular interaction and energy framework analysis on 2-substituted 6,7,8,9-tetrahydro-11H-pyrido [2,1-b]quinazolin-11-ones // Acta Crystallographica. Section B. Structural Sciences, Crystal Engineering and Materials. -2021. -B77.- P.416–426 (№3, Scopus, IF-4.596).

II бўлим (часть II; part II)

7. Элмурадов Б.Ж., Бозоров Х.А., Абдуразаков А.Ш., Турдибаев Ж.Э., Насруллаев А.О., Махмадиёрова Ч.Э., Шахидоятов Х.М. Химический дизайн хиназолиновых алкалоидов и их аналогов // Химия и полная переработка биомассы леса. Разработка лекарственных и физиологически активных соединений на основе природных веществ Симпозиум некоммерческого партнерства институтов РАН ОрХиМед. -Санкт-Петербург.- 2010. –С.346-347.

8. Маҳмадиёрова Ч.Э., Элмурадов Б.Ж., Шахидоятов Х.М. Конденсация 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин гидрохлорида с альдегидами // Актуальные проблемы химии природных соединений. Конференция молодых ученых посвященная памяти академика С.Ю. Юнусова. –Ташкент. -2011. -С.13.
9. Nasrullaev A.O., Elmuradov B.Zh., Makhmadiyorova Ch.E., Davronov M.D., Shakhidoyatov Kh.M. Interaction of 2,3-trimethylene-3,4-dihydroquinazoline and 2,3-trimethylene-3,4-dihydroquinazolin-4-thione with bromine // V International Conference devoted to Twenty years creation of scientific and technical society of Uzbekistan TINBO. - Tashkent. - 2011. -P.196.
10. Турдибаев Ж.Э., Маҳмадиёрова Ч.Э., Насруллаев А.О., Элмурадов Б.Ж., Джалилов М.У., Шахидоятов Х.М. Применение методов современной органической химии в учебном процессе // Перспективы развития техники и технологии и достижения горно-металлургической отрасли за годы независимости республики Узбекистан. Материалы республиканской научно-технической конференции. -Навои. - 2011. -С.488-489.
11. Elmuradov B.Zh., Shakhidoyatov Kh.M., Makhmadiyarova Ch.E., Khodjaniyazov Kh.U. Condensed pyrimidines with activated methylene groups in the electrophile substitution reactions // 3rd International Conference on Heterocyclic Compounds, Jaipur. India. -2011. -P. 80.
12. Махмадиёрова Ч.Э., Элмурадов Б.Ж., Шахидоятов Х.М. Высокоэффективный метод синтеза аминопроизводных дезоксипеганина // Яшил кимё - Барқарор ривожланиш омилларидан бири. Республика илмий-амалий анжумани. -Самарканд.- 2012.-Б. 231.
13. Махмадиёрова Ч.Э., Элмурадов Б.Ж., Шахидоятов Х.М. Синтез и изучение структуры 6-замещенных дезоксипеганинов // Табиий бирикмалар ва полимерларнинг спектроскопик тадқиқотларини ташкил этиш масалалари. Республика илмий ва илмий-техник анжумани мақолалар тўплами. -Қарши. - 2013. -Б.120-121.
14. Turdibaev Zh.E., Ortikov I.S., Makhmadiyorova Ch.E., Zakhidov K.A., Elmuradov B.Zh. Targeted synthesis, modifications and application of benzo- and thienopyrimidines // Ўзбекистоннинг иқтисодий ривожланишида кимёнинг ўрни. Республика миқёсидаги конференция. – Самарқанд. -2018.
15. Elmuradov B.Zh., Makhmadiyarova Ch.E., Turdibaev Zh.E. Synthesis, modifications and biological activity of condenced pyrimidens // Актуальные проблемы очистки нефти и газа от примесей различными физико-химическими методами. Материалы Республиканской научно-практ. конф. - Карши. -2019. -С.415-416.
16. Makhmadiyarova Ch.E., Elmuradov B.Zh. Targeted synthesis of 2-amino-7,8,9,10-tetrahydroazepino[2,1-b]quinazolin-12(6h)-one // Актуальные проблемы очистки нефти и газа от примесей различными физико-химическими методами. Материалы Республиканской научно-практ. конф.- Карши. -2019. -С.416-417.
17. Makhmadiyarova Ch.E., Abdireymov K.B., Elmuradov B.Zh. From classical to modern synthesis of perspective sulfonylureas and orgonometallic compounds //

Материалы VI республиканской научно-практ. конф. Проблемы и перспективы химии и химии товаров.- Андижан. -2019. -С. 176-177.
18. Маҳмадиёрова Ч.Э., Хакимова Ф.Э., Элмурадов Б.Ж. 1,2,3,9-Тетрагидропирроло [2,1-b] хиназолин-7-амин синтези // Материалы научно-практической конференции профессорско-преподовательского состова и молодых ученых современное состояние и перспективы о науки.-Тошкент.-2020. -С.106.
19. Махмадиярова Ч.Э., Элмурадов Б.Ж. 1,2,3,9-Тетрагидропирроло [2,1-b] хиназолин-7-сульфонамиднинг бир реакторли икки босқичли синтези // Кимё-технология фанларининг долзарб муаммолари мавзусидаги халқаро олимлар иштирокидаги республика илмий- амалий анжумани материаллари. – Тошкент. -2021. -Б.573-574.
20. Маҳмадиёрова Ч.Э., Элмурадов Б.Ж. Дезоксивазицинон алкалоиди қаторида сульфохлорид ва сульфонамид синтези // Замонавий органик кимёнинг муаммолари мавзусидаги республика миқёсида олимлар иштирокидаги илмий амалий конференция.- Қарши.-2021.-Б.22.
21. Маҳмадиёрова Ч.Э., Элмурадов Б.Ж. 11-оксо-7,8,9,11-тетрагидро-6Н-пиридо[2,1-b]хиназолин-2-сульфонамиднинг бир реакторли икки босқичли синтези // Замонавий органик кимёнинг муаммолари мавзусидаги республика миқёсида олимлар иштирокидаги илмий амалий конференция.- Қарши. -2021. -Б.23.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 11.12.2021 йил.
Қоғоз бичими 60x84 1/16. Адади 100 нусха.
Буюртма №23.

“Go To Print” хусусий корхонасида чоп этилди.
Тошкент ш., Широқ кўчаси, 100