

**CHIRCHIQ DAVLAT PEDAGOGIKA UNIVERSITETI HUZURIDAGI
ILMIY DARAJALAR BERUVCHI DSc.03/30.09.2020.K.82.02
RAQAMLI ILMIY KENGASH**

SAMARQAND DAVLAT UNIVERSITETI

URUNBAYEVA ZIROAT ERKINOVNA

**BIR QATOR ALMASHINGAN 3,4-DIGIDRO VA 1,2,3,4-
TETRAGIDROIZOXINOLINLARNING SINTEZI**

02.00.03-Organik kimyo

**KIMYO FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

**Kimyo fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
avtoreferati mundarijasi**

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

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

Urunbayeva Ziroat Erkinovna

“Bir qator almashingan 3,4-digidro va 1,2,3,4-tetrahidroizoxinolinlarning
sintezi”..... 3

Урунбаева Зироат Эркиновна

Синтез ряда замещенных 3,4-дигидро и 1,2,3,4-
тетрагидроизохинолинов 23

Urunbayeva Ziroat Erkinovna

Synthesis of a series of substituted 3,4-dihydro and 1,2,3,4-
tetrahydroisoquinolines 43

E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati

Список опубликованных работ
List of published works..... 47

**CHIRCHIQ DAVLAT PEDAGOGIKA UNIVERSITETI HUZURIDAGI
ILMIY DARAJALAR BERUVCHI DSc.03/30.09.2020.K.82.02
RAQAMLI ILMIY KENGASH**

SAMARQAND DAVLAT UNIVERSITETI

URUNBAYEVA ZIROAT ERKINOVNA

**BIR QATOR ALMASHINGAN 3,4-DIGIDRO VA 1,2,3,4-
TETRAGIDROIZOXINOLINLARNING SINTEZI**

02.00.03-Organik kimyo

**KIMYO FANLARI BO'YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

Kimyo fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2022.2.PhD/K484 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya Samarqand davlat universitetida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasi (www.cspi.uz.ilmiy kengash) hamda "ZiyoNET" axborot ta'lim portaliga (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Vinogradova Valentina Ivanovna
kimyo fanlari nomzodi, katta ilmiy xodim

Rasmiy opponentlar:

Turgunov Erxon
kimyo fanlari doktori, professor
Jurakulov Sherzod Niyatkabulovich
kimyo fanlari doktori, katta ilmiy xodim

Yetakchi tashkilot:

Toshkent farmatsevtika instituti

Dissertatsiya himoyasi Chirchiq davlat pedagogika universiteti huzuridagi DSc.03/30.09.2020.K.82.02 raqamli ilmiy kengashning 2025 yil « 18 » 08 soat 11⁰⁰ da majlisida bo'lib o'tadi. (Manzil: 111720, Toshkent viloyati, Chirchiq shahri, Amir Temur ko'chasi, 104-uy. Tel: (+998) 70-716-68-05, faks (0370) 716-68-11; e-mail: tvchdpi_k.kengash@umail.uz).

Dissertatsiya bilan Chirchiq davlat pedagogika universitetining Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (381 raqami bilan ro'yxatga olingan). Manzil: 111720, Toshkent viloyati, Chirchiq shahri, Amir Temur ko'chasi, 104-uy. Tel: (+998) 70-716-68-05, faks (0370) 716-68-11; e-mail: tvchdpi_k.kengash@umail.uz.

Dissertatsiya avtoreferati 2025 yil « 30 » 07 kuni tarqatildi.
(2025 yil « 30 » 07 daqi 28 -raqamli restr bayonnomasi).



O.E. Ziyadullayev
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi, k.f.d., professor

G.Q. Otamuxamedova
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash ilmiy kotibi, k.f.d.

A.G. Maxsumov
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash qoshidagi ilmiy seminar raisi, k.f.d., professor

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurligi. Hozirgi vaqtda jahonda zamonaviy organik va tibbiy kimyoning eng dolzarb hamda ustuvor vazifalaridan biri ko'p qirrali ta'sirga ega bo'lgan yangi samarali dori vositalarga bo'lgan qiziqish tobora kuchayib bormoqda. Tabiiy birikmalar ichida izoxinolin alkaloidlari va ularning sintetik analoglari asosida yangi dori vositalari ishlab chiqish yildan yilga ortib bormoqda, bu esa nozik organik sintez asosida yangi avlod organik moddalar olish, ularning qo'llanish sohasini keng ko'lamda o'rganishni taqozo qilmoqda. Jumladan yuqori faollikga ega bo'lgan izoxinolin hosilalarini sintez qilishning yangi usullarini topish, fizik-kimyoviy xususiyatlarini tadqiq qilish hamda maqsadli qo'llanish sohasini aniqlash dolzarb hisoblanadi. Ayniqsa izoxinolin alkaloidlari va ularning hosilalari asosida yurak-qon tomir, xavfli o'smalar, yuqumli va virusli kasalliklarni davolash imkonini beruvchi bir qator dori vositalari ishlab chiqilgan va farmatsevtika sanoatida yuqori sifatli preparatlar sifatida foydalanish dolzarb ilmiy masalalardan biri bo'lib qolmoqda.

Dunyoda izoxinolin qatori alkaloidlarini organik kimyoning zamonaviy usullaridan foydalanib izoxinolinning yangi hosilalarini sintez qilish usullarini ishlab chiqish, ularning fizik-kimyoviy, farmakologik va biologik faolligini tadqiq etish, ularning antimikrob, antioksidant va boshqa farmakologik xususiyatlarini o'rganish, tarkibi va tuzilishini aniqlash, xususiy va kvant-kimyoviy tavsiflari, texnik shartlari va talablarini ishlab chiqish bo'yicha keng qamrovli tadqiqotlar bajarilmoqda. Bu boradagi izoxinolin hosilalarining bir qator almashingan 3,4-digidro va 1,2,3,4-tetragidroizoxinolinlarning sintez qilish usullari va ishlab chiqarish texnologiyalarini yaratish, ularning fizik-kimyoviy va mexanik xossalarini, kimyoviy o'zgarishlari va faolliklarini tadqiq qilish, ulardan yangi avlod antimikrob, antioksidant, sitotoksik va boshqa farmakologik xususiyatlarini o'rganishga alohida e'tibor berilmoqda.

Respublikamizda dunyo bozorini raqobatbardosh yangi turdagi izoxinolin birikmalarini kondensatlanish va sikllanish reaksiyalari asosida sintez qilish va biologik faolligini aniqlash bo'yicha keng qamrovli islohotlar amalga oshirilmoqda. Bu borada, izoxinolin va ularning turli hosilalarini olishning muqobil usullarini aniqlash va ularni joriy etish bo'yicha qator ilmiy-tadqiqot ishlari olib borilib, muayyan natijalarga erishilmoqda. 2022-2026 yillarga mo'ljallangan yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida¹ «Kimyo va gaz-kimyosi sohasini rivojlantirish va tabiiy gazni qayta ishlash» hamda «O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasida «mutlaqo yangi turdagi mahsulotlar va texnologiyalarni ishlab chiqarishni o'zlashtirish, shu asosda tashqi va ichki bozorlarda raqobatbardosh mahalliy mahsulotlarni ishlab

¹O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi PF-60-son "2022-2026 yillarga mo'ljallangan yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida"gi Farmoni.

chiqarishni ta'minlash»² ga yo'naltirilgan muhim vazifalar belgilab berilgan. Bu borada gomoveratrilamin va bir qator kislotalar asosida amidlar hamda izoxinolinlarning yangi hosilalarini sintez usullarini ishlab chiqish va tuzilishini tadqiq qilish, ularni identifikatsiyalash, texnik hamda texnologik parametrlarini ishlab chiqish va ulardan samarali biologik faol moddalarni yaratishga yo'naltirilgan ilmiy-amaliy tadqiqotlar muhim amaliy ahamiyatga ega hisoblanadi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2021 yil 13 fevraldagi PQ-4992-sonli «Kimyo sanoati korxonalarini yanada isloh qilish va moliyaviy sog'lomlashtirish, yuqori qo'shilgan qiymatli kimyoviy mahsulotlar ishlab chiqarishni rivojlantirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi Qarori, 2018 yil 25 oktabrdagi PQ-3983-sonli «O'zbekiston Respublikasi kimyo sanoatini jadal rivojlantirish chora-tadbirlari to'g'risida», 2019 yil 3 apreldagi PQ-4265-sonli «Kimyo sanoatini yanada isloh qilish va uning investitsiyaviy jozibadorligini oshirish chora-tadbirlar to'g'risida»gi Qarorlari ijrosini ta'minlashda hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya tadqiqoti natijalari muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi. Mazkur tadqiqot O'zbekiston Respublikasining fan va texnologiyalar rivojlanishining VI. Tibbiyot va farmakologiya, VII. Kimyo, kimyoviy texnologiya va nanotexnologiya yo'nalishlariga muvofiq bajarilgan.

Muammoning o'rganilganlik darajasi. Bugungi kunda dunyoning barcha sanoati rivojlangan mamlakatlarda amidlar va izoxinolinlar sintezining yangi usullarini ishlab chiqish bo'yicha tadqiqotlar jadal olib borilmoqda. Xorijlik olimlar, xususan A.K. Goze, D.J. K. Konsteb, J.S. Keri, I. Indryus, L. Amarnat, R. Bandixor, J. de M. Munos, J. Fraga-Lyubrey karbon kislotalarini tegishli katalizatorlarsiz termik amidlash reaksiyalarini o'rganishgan. A. Xalafi-Nejat, X.J. Van, L. Perryo, E. Gelens, S.D. Jagtap, A. Leggio, Xyu Lunberg erituvchilarsiz muhitda mikroto'liqinli (MT) qizdirish orqali amidlarning to'g'ridan-to'g'ri sintezini amalga oshirishgan. Grisova L., R.D. Teylor, X. Yunkan, M. Lebyof, R. Tomar, S. Ruchirava, A. Nesh, A.B.Dj. Brakka, M.M. Xeravi, Yu. Xan, S. Doy, Kitson, S.L, Maykl Dj.E. Xyulins, R. Alonso, A.A. Axrem, Yu.V. Shklyayev, V.S. Shklyayev, V.G. Karsev, A.G. Mixaylovskiy izoxinolinning turli xil hosilalarini sintez qilish, ularning fizik-kimyoviy xususiyatlari va biologik faolligini o'rganish bilan shug'ullanmoqdalar.

Respublikamizda ham bu yo'nalishlarga S.Yu. Yunusov, M.S. Yunusov, V.I. Vinogradova, M. Alimova, T. Golodnyuk, N. Baratov, Sh.N. Jo'raqulov, A.Sh. Saidov, D.B. To'xtayevlar rivojlantirganlar. Ular o'z ilmiy izlanishlari bilan amid va izoxinolin hosilalari sintezi muammolarini hal qilish va ularning biologik faolligini aniqlashga salmoqli hissa qo'shganlar.

²O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017 yil 7 fevraldagi PF-4947-son "O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasi to'g'risida"gi Farmoni.

Shunga qaramasdan, amidlar va izoxinolinlarning olinishi va xossalari ko'p yillardan buyon o'rganib kelinayotgan bo'lsa-da, bu sohada hali ko'plab yechimini topmagan muammolar mavjud. Xususan, izoxinolin hosilalari va ularning oraliq mahsulotlari tuzilishining biologik faollikka ta'siri masalalari hanuzgacha to'liq hal etilmagan. Bundan tashqari, faol xromoforlar saqlagan bir qator amid va izoxinolin hosilalarini maqsadli sintez qilish bo'yicha ilmiy tadqiqotlar olib borilmagan.

Shu sababli butun dunyoda yangi tetragidroizoxinolinlar va ularning hosilalarini sintez qilish, ularni modifikatsiyalash hamda «tuzilma – biologik faollik» o'zaro bog'liqligini aniqlash bo'yicha izchil ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Jumladan, quyidagi ustuvor yo'nalishlar bo'yicha: yuqori samarali birikmalarni maqsadli sintez qilish, samarali bir reaktorda olib boriladigan sintez usullaridan foydalanish, reaksiyalar mexanizmini o'rganish, moddalar biologik faolligini dasturiy ta'minotlar yordamida oldindan baholash. Bularning barchasi ularni xalq xo'jaligiga tadbiiq etishga xizmat qiladi.

Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan muassasining ilmiy-tadqiqot ishlari bilan bog'liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti Sharof Rashidov nomidagi Samarqand davlat universiteti ilmiy tadqiqotlar rejasining "Biologik faol geterotsiklik birikmalarning analoglari sintezi va xususiyatlari" mavzusidagi ilmiy-tadqiqot ishlariga muvofiq bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi gomoveratrilamin va bir qator kislotalar asosida amidlar hamda izoxinolinlarning yangi hosilalarini sintez usullarini ishlab chiqish, ularning tuzilishini fizik-kimyoviy va biologik xossalari aniqlashdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

mikroto'liqinli nurlanish sharoitida almashinuvchi aromatik karbon kislotalar asosida 1,2-digidroizoxinolinlarni ilk bor sintez qilishning optimal shartlarini ishlab chiqish va an'anaviy ko'p bosqichli usulni samarali bir bosqichli (one-pot) sintez yo'nalishiga aylantirish.

gomoveratrilamin va turli karbon kislotalar asosida yangi amidlar hamda izoxinolin hosilalarini sintez qilish jarayonlarini takomillashtirish, ularning reaksiyon yo'nalishlarini chuqur o'rganish va natijalarni o'zaro qiyosiy tahlil qilish.

itakon kislotaning gomoveratrilamin bilan to'g'ridan-to'g'ri va bilvosita amidlanish reaksiyalarini o'tkazib, hosil bo'ladigan oksopirrolidinkarboksiamidning shakllanish dinamikasini aniqlash.

oksopirrol halqasini saqlagan amidning halqalanish reaksiyasini amalga oshirib, tarkibida 1,2-digidroizoxinolin va pirroloizoxinolin fragmentlari mavjud bo'lgan yangi noyob tuzilishga ega birikmani sintez qilish hamda ushbu jarayon uchun ehtimoliy reaksiya mexanizmini asoslab berish.

sintez qilingan yangi izoxinolin hosilalarining sitotoksik faolligini o'rganish, ularning biologik ta'sir xususiyatlarini baholash va potensial farmakologik ahamiyatini aniqlash.

Tadqiqotning obyekti sifatida gomoveratrilamin, alifatik va aromatik karbon kislotalar, ularning amidlash mahsulotlari va almashgan izoxinolinlar olingan.

Tadqiqotning predmetini gomoveratrilamin va kislotalardan maqsadli va yoʻldosh mahsulotlar olish sharoitlari hamda ularning fizik-kimyoviy va biologik xususiyatlari tashkil etgan.

Tadqiqot usullari. Organik kimyoning eksperimental usullari, infraqizil, ^1H va ^{13}C yadro-magnit rezonans spektroskopiyasi (jumladan HMBC, COSY, NOESY), mass-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlil, xromatografiya (yupqa qatlam xromatografiyasi) va biologik tadqiqot usullari qoʻllanildi. Biologik faollikni dastlabki baholash uchun PASS dasturi qoʻllanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

ilk bor almashingan aromatik karbon kislotalar asosida 1,2-digidroizoxinolinlar sintezi mikrotoʻlqinli nurlanish sharoitida oʻtkazilib, jarayonda anʼanaviy koʻp bosqichli sintez yoʻlidan bir reaktorli (one-pot) usuli samarali ekanligi asoslangan;

gomoveratrilamin va bir qator karbon kislotalar asosida yangi amidlar hamda izoxinolin hosilalarini sintez qilish usullari maqbullashtirilgan;

itakon kislotaning gomoveratrilamin bilan toʻgʻridan-toʻgʻri va bilvosita amidlanish reaksiyalari amalga oshirilib, oksopirrolidinkarboksiamid hosil boʻlish dinamikasi aniqlangan;

oksopirrol halqasini saqlovchi amidning halqalanish reaksiyalari asosida 1,2-digidroizoxinolin va pirroloizoxinolin halqalarini oʻz ichiga olgan izoxinolinlar sintez qilingan va ularning xususiy kattaliklari aniqlangan, tozaligi xromatografik, tuzilishi spektroskopik, elektron tuzilishi kvant-kimyoviy usullarida isbotlangan;

sintez qilingan izoxinolin hosilalarining sitotoksik faolliklari oʻrganilgan va ularning biologik taʼsir xususiyatlari va potensial farmakologik faolligi yuqori ekanligi aniqlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

1-(fenil)-6,7-dimetoksi-3,4-digidroizoxinolin hosilalarini sintez qilishning samarali bir bosqichli usuli ishlab chiqilgan va amidlash bosqichsiz digidroizoxinolinning bir qator hosilalarini olish metodikasi ishlab chiqilgan;

aromatik toʻyingan, toʻyinmagan, alifatik toʻyingan, toʻyinmagan, gidroksi- va ikki asosli toʻyinmagan mono- va bis-amidlarni sintez qilishning preparativ usullari maqbullashtirilgan;

fosfor (V) xlor kislotasidan foydalanib itakon kislotasidan N-almashingan pirrolidin va diamid hamda bis-izoxinolin olish sharoitlari topilgan va ularning tuzilishi spektral xarakteristikalar asosida aniqlangan;

2-(6,7-dimetoksi-3,4-digidroizoxinolin-1-yl)-8,9-dimetoksi-5,6-digidro-pirrol-[2,1- α]-izoxinolin sitotoksik faolligi hamda ularning biologik taʼsiri va potensial farmakologik xossalari aniqlangan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi infraqizil, ^1H va ^{13}C yadro-magnit rezonans spektroskopiyasi, mass-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlili (RTT), birikmalarning tarkibi va tuzilishini aniqlash, yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YuSSX), biologik va boshqa tadqiqot usullari maʼlumotlari asosida tasdiqlangan.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.

Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati gomoveratrilamin va bir qator karbon kislotalar asosida amidlar hamda izoxinolinlarning yangi hosilalarini sintez qilish usullarini ishlab chiqilganligi, ularining tuzilishini IQ- va YaMR-spektroskopiyasi, mass hamda rentgen tuzilish tahlil usullari yordamida isbotlanganligi va sintez qilingan izoxinolinlar hosilalarining fiziologik faolliklarini baholanganligi bilan izohlanadi hamda geterotsiklik birikmalar kimyosini nazariy va amaliy ma'lumotlar bilan boyitishga xizmat qiladi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati struktura-xossa o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikdan foydalanib sintez qilinadigan moddalarning fiziologik faolligini baholash metodikasi ishlab chiqilganligi, izoxinolinlarning yangi hosilalarini sintez qilish metodikasi ishlab chiqilganligi va sintezning maqbul sharoitlarini aniqlanganligi, 2-(6,7-Dimetoksi-3,4-digidroizoxinolin-1-yl)-8,9-dimetoksi-5,6-digidropirrol-[2,1- α]-izoxinolin sitotoksik faolligining baholanganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Bir qator almashingan 3,4-digidro va 1,2,3,4-tetragidroizoxinolinlarning sintezi bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

izoxinolinlarning yangi hosilalarini sintez qilish metodikasidan VA-FA-F-6-009 raqamli "Tabiiy birikmalar va ularning sintetik hosilalarining sitotoksik, antibakterial, zamburug'ga qarshi va antioksidant faolliklarini o'rganish" mavzusidagi amaliy loyihada izoxinolinlarning transformatsiyalanmagan normal teri hujayralari – fibroblastlarga nisbatan kam toksiklikka ega bo'lgan bachadon bo'yni saratoni (HeLa) va qizil o'ngach saratoni (HEp-2) hujayralari ingibitorini aniqlashda foydalanilgan (O'zbekiston Fanlar akademiyasining 2024-yil 7-oktyabrdagi 4/1255-2218-sonli ma'lumotnomasi). Natijada, olingan moddalar orasidan bachadon bo'yni saratoni (HeLa) va qizil o'ngach saratoni (HEp-2) hujayralariga nisbatan ingibitorligini aniqlash imkonini bergan;

sintez qilingan 1- (1-xloretil) -6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin, gomoveratrilaminning ratsemat sut kislotasi bilan kondensatlanish va sikllanish reaksiyasi natijasida olingan moddaning kimyoviy tuzilishi, rentgen tuzilish tahlili asosida aniqlangan va kristall strukturasi xalqaro Kembridj markazining struktur ma'lumotlar bazasiga kiritilgan (Cambridge Crystallographic Data Centre 2024 yil 3-dekabrda <https://www.ccdc.cam>, CCDC:800579 son ma'lumotnomasi). Natijada turli xil xossaga ega bo'lgan yangi moddalarni maqsadli sintez qilish imkoniyatini bergan;

sintez qilingan N,1-bis- (3,4-dimetoksifeniletil) -1-okspipirrolidin-3-karboksiamid va N- (3,4-dimetoksifeniletil) -3-yodbenzamidlardan "Samarqand-England Eco-Medical" MCHJda in vitro sharoitida antibakterial vosita sifatida foydalanilgan (Samarqand viloyati hokimligining 2024-yil 21-avgustdagi 07-07/139-sonli ma'lumotnomasi). Natijada, patogen mikroorganizm Escherchia coli (gramm (-) bakteriya) ga nisbatan 90 mm li sinov maydonida faollikka ega

ekanligini aniqlangan va shu turdagi mikroorganizmlarni zararsizlantirish imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Mazkur tadqiqot natijalari bo'yicha jami 17 ta, shundan 8 ta xalqaro va 9 ta respublika miqyosidagi ilmiy-amaliy anjumanlarida ma'ruzalar qilingan va muhokamadan o'tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 5 ta ilmiy ish, O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) dissertatsiyalari asosida ilmiy natijalarini chop etishga tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 3 ta maqola respublika, 2 ta maqola xorijiy jurnallarda nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya tarkibi kirish, uchta bob, xulosa, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 104 betni tashkil etadi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va ahamiyati, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, obyekti va predmeti asoslab berilgan. Mavzuning O'zbekiston Respublikasida fan va texnologiyalarni rivojlantirishning asosiy yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, dissertatsiyada olingan ilmiy ma'lumotlarning ilmiy yangiligi va amaliy ahamiyati bayon etilgan. Erishilgan ishonchli natijalarga asoslanib, ularning amaliy qo'llanilishi keltirilgan, ushbu ish yuzasidan ilmiy nashrlar haqida ma'lumot berilgan.

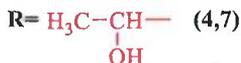
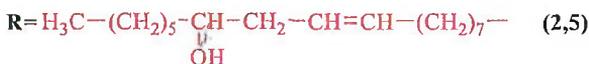
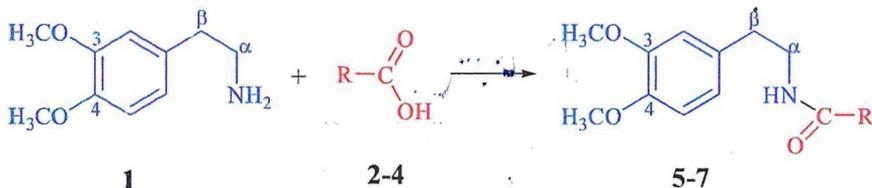
Dissertatsiyaning "**Bir qator almashingan 3,4-digidro- va 1,2,3,4-tetragidroizoxinolinlarning sintezi**" nomli birinchi bobida gomoveratrilamindan mono- va di- karbon kislotalarining amidlarini hamda olingan amidlar asosida digidro- va tetragidroizoxinolinlarni sintez qilish usullari haqidagi adabiyot ma'lumotlari tahlili keltirilgan. Taqdim etilgan adabiyot ma'lumotlari asosida dissertatsiya ishining maqsadi, vazifalari va dolzarbligi belgilangan.

Dissertatsiyaning "**Alifatik va aromatik amidlar hamda 3,4-digidro- va 1,2,3,4-tetragidroizoxinolinlar sintezi**" deb nomlangan ikkinchi bobi gomoveratrilamin va bir qator kislotalar hamda sintez qilingan amidlar asosida yangi digidro- va tetragidroizoxinolinlar hamda pirroloizoxinolin olishning muqobil usullarini tadqiq qilishning xususiy natijalari muhokamasiga bag'ishlangan.

Dissertatsiyaning "**Alifatik va aromatik amidlar hamda 3,4-digidro- va 1,2,3,4-tetragidroizoxinolinlarning sintezi**" deb nomlangan ikkinchi bobida gomoveratrilamin va bir qator alifatik hamda aromatik kislotalardan olingan amidlar asosida yangi digidro- va tetragidroizoxinolinlar, shuningdek pirroloizoxinolinlarni sintez qilinishi tadqiqotni natijalar muhokamasida keltirilgan.

Alifatik karbon kislotalar asosida amidlash reaksiyalari. Amidlar sintezida qo'llaniladigan an'anaviy usullardan biri bu termik amidlanish usulidir. Amidlanishning yangi usullari doimiy ravishda ishlab chiqilyotganiga qaramay, biz reaksiyani modifikatsiyalangan Bishler-Napiralskiy usuli asosida olib bordik.

Bunda modda aralashmasi o'rniga gomoveratrilamin va alifatik kislotalardan tayyorlangan tuz ishlatildi. Gomoveratrilamin — bu tabiiy birikma bo'lib, u *Desmodium tiliaefolium*, *Pachycereus pecten-aboriginum*, *Trichocereus peruvianus* kabi o'simliklardan ajratib olingan yoki sintetik yo'l bilan ham olingan.



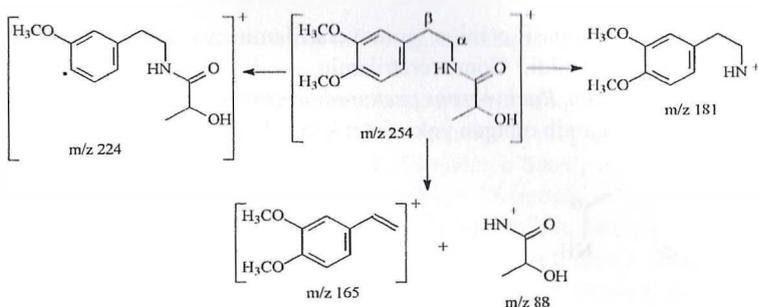
Ritsinol (2), sut (3) va sorbin (4) kislotalari bilan reaksiyalarda maqsadli (5-7) Olingan tuz 180 °C haroratda 2 soat davomida qizdirildi (bir reaktorda – one-pot sharoitida), natijada mos keluvchi amidlar (5-7) sintez qilindi.

Gomoveratrilaminning ritsinol (2), sut (3) va sorbin (4) kislotalari bilan kondensatsiyalanish reaksiyalarida maqsadli amidlar (5-7) oson hosil bo'ldi. Mos ravishda qayta ishlov berilgandan so'ng, maqsadli birikmalar quyidagi unmlar bilan ajratib olindi: 5 – 86%, 6 – 82%, 7 – 70%.

Olingan amidlar (5-7) tuzilishi IQ- va ¹H YaMR-spektroskopiya usullari yordamida tasdiqlandi. IQ-spektrlarda quyidagi xarakterli yutilish chiziqlari kuzatildi: 3649, 3289 cm⁻¹ (NH), 3016, 2939, 2837 cm⁻¹ (C-H), 1656 cm⁻¹ (C=O), 1629, 1542, 1518 cm⁻¹ (Ar), 1465, 1337, 1261, 1232 cm⁻¹ (C-N), 3050-2919 cm⁻¹ (Ar-H).

¹H YaMR spektrida gomoveratrilaminning aromatik yadrosiga tegishli protonlarning quyidagi signallari qayd etildi: δ 6.70 (1H, d, J = 2.0, H-2), 6.72 (2H, dd, J = 7.9; 2.0, H-6), 6.79 (1H, d, J = 8.0, H-5), 7.17 (1H, dd, J = 15.0; 15.0, H-3').

N-(3,4-dimetoksifeniletill)-2-gidroksiopropanamid (7) ning tuzilishini aniqlash uchun mass-spektrometrik tahlil o'tkazildi. Quyidagi (7) birikmaning mass-spektrida m/z 254 [M]⁺ molekulyar ionining cho'qqisi eng yuqori (100%) intensivlikka ega. Molekulyar ionning parchalanishi bir necha yo'nalishda sodir bo'ladi: 1. Metoksil radikalining yo'qolishi [M-30]⁺; 2. Azotdagi o'rinbosarning ajralib chiqishi, natijasida m/z 181 barqaror ion hosil bo'lishi; 3. α-NH bog'ining uzilishidan esa m/z 165 va m/z 88 fragmentlarini hosil qiladi.



Amidlash reaksiyasida bir asosli kislotalar (2-4) bilan bir qatorda ikki asosli itakon kislota (8) dan ham foydalandik.

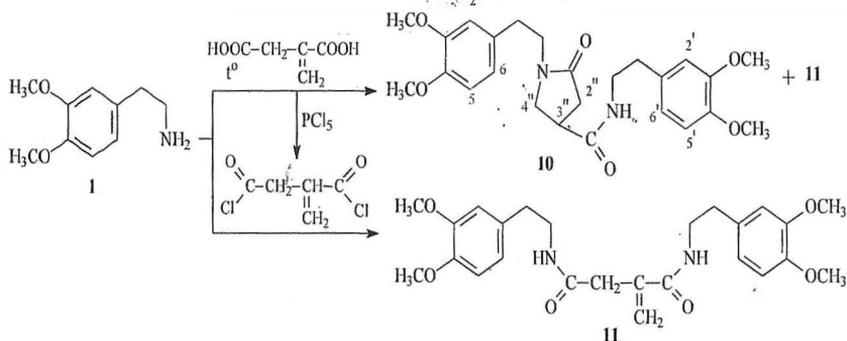
Ma'lumki, itakon kislota (8) qizdirish natijasida uning erish haroratidan yuqori haroratda sitrakon angidridga aylanishi mumkin, shuningdek, kislota (8) aminlar bilan reaksiyada N-almashgan pirrolidinlar hosil bo'lishiga olib keladi. Itakon kislota tuzini gomoveratrilamin bilan 1:2 nisbatda 2 soat davomida 180 °C haroratda qizdirilganda 2 ta amidlar aralashmasi (10), $R_f = 0,73$, unumi 87% va (11), $R_f = 0,71$, 10% unum bilan hosil bo'ldi. Shuni ta'kidlash kerakki, itakon kislotasining gomoveratrilamin bilan reaksiyasida ikkita karboksil guruhi va metilen bog'i hisobiga amidlanish mahsulotining ichki molekulyar siklikondensatsiyasi sodir bo'ladi.

1-jadval

Sintez qilingan alifatik amidlarning fizik-kimyoviy kattaliklari hamda ^1H YaMR spektral tahlil natijalari (kislota qoldig'i qismi)

Kislota №	Amid	Brutto formulasi	T. suv., °C	U num, %	YaMR ^1H (400 MGs, CDCl_3 , δ , m.u., J/Gs):
2	5	$\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_4$	88-90	86	0.80 (3H, t, J =7.0, H-17'), 1.17 (24H, m, 12 CH_2), 1.51 (2H, t, J =7.1, H-3'), 2.04 (2H, t, J-7.7, H-2')
3	6	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	moysimon	82	1.81 (3H, d, J=6.0, H-6'), 5.49 (1H, m, NH), 5.65 (1H, d, J=15.0, H-2'), 6.08 (2H, m, H-4',5') 7.17(1H, dd, J=15.0, 15.0, H-3')
4	7	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	70-71	70	1.34 (3H, d, J =6.7, H-3'), 4.10 (1H, keng s, OH), 4.17 (1H, kv, J=6.8 H-2'), 6.69 (2H, ustma-ust, H-2,6), 6.90 (1H, keng s, NH).
8	10	$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$	87-88	87	2.58 (2H, m, Ha-2''), 2.96 (1H, m, J=7.7, H-3''), 3.33 (1H, t, J=9.4, H-4''), 3.56 (1H, dd, J=6.8, 9.6, H-4''), 6.25 (1H, s, NH)
9	11	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	113-114	82	5.46 (1Ha, s, Ha-1''), 5.64 (1H, s, Hb-1''), 6.49 (1H, keng,s, NH), 6.56 (1H, keng, s, NH)

Natijada 87% unum bilan oksopirrolidinkarboksamid (**10**) hosil bo'ladi. Ikkinchi mahsulot - diamid (**11**) dastlabki itakon kislotasidan ikki mol suvni ajralib chishi natijasida hosil bo'ladi. Itakon kislotasi dixlorangidrididan foydalanib, 82% unum bilan diamid (**11**) olindi. Itakon kislotasi o'z izomerlariga (sitrakon va mezakon kislotalarga) nisbatan



faolroq, chunki, itakon kislotasi molekulasida qo'shbog' joylashgan. Kislotasi molekulasidagi qo'shbog' elektron juftlarining zichligi va uning qayta taqsimlanishi hisobiga amin ishtirokida siklik mahsulot hosil bo'lish ehtimoli ortadi. Reaksiyon aralashma 180 °C gacha qizdirilganda (**10**) qo'shbog'ning uzilishi hisobiga olinadi, (**11**) esa asosan xona haroratida itakon kislotasi dixlorangidridi ishtirokida hosil bo'ladi.

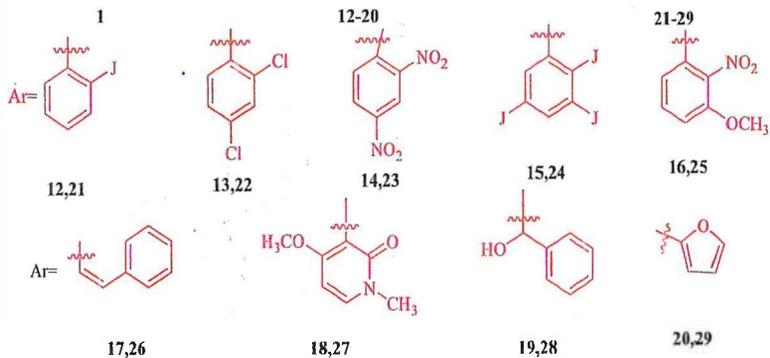
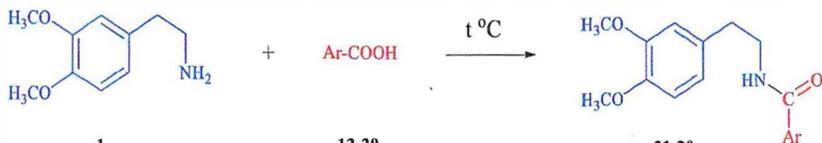
Olingan amidlar (**10**) va (**11**) tuzilishi IR- va ¹H YaMR-spektroskopiyasi usullari yordamida tasdiqlandi. IR-spektrlarda quyidagi 3649, 3334 sm⁻¹ (N-H), 3297 sm⁻¹ (N-H), 3059, 2999 sm⁻¹ (C-H), 2955, 2931 sm⁻¹, 1644 sm⁻¹ (NH-C=O guruhi), 1607 sm⁻¹ (Ar), 1536, 1518, 1264, 1235 sm⁻¹ (C-N) sohalarda xarakterli yutilish chiziqlari qayd etildi.

¹H YaMR spektrida (**10**) va (**11**) amidlar uchun β-feniletilamin qoldig'i protonlarining signallari quyidagi kimyoviy siljishlarda δ 2.68–2.78 m.d. (2H, triplet, J = 7.0, H-β), 3.42–3.51 m.d. (2H, kvartet, J = 6.7–7.0, H-α), 3.75–3.85 m.d. (OCH₃ guruhi), 6.67–6.74 m.d. (2H, H-2,6), 6.73–6.79 m.d. (1H, dublet, J = 8.6, H-5) rezonanslashgan. Qolgan protonlarning signallari esa hosil bo'lgan tuzilmaning xususiyatlariga mos kimyoviy siljish sohasida joylashgan (1-Jadval).

(**10**) birikmaning ¹H YaMR spektrida 6,25 m.u. sohada bitta NH guruhining signali mavjud bo'lib, =CH₂ guruhining signali yo'q. 2,6–3,6 m.u. soha oralig'ida oksopirrolidin halqasining 2"-metilen guruh protonlari (**10**) moddaning α- va β-protonlari bilan birga 2,58 m.u. da multiplet ko'rinishida namoyon bo'ladi. Metin protoni H-3" 2,96 m.u. da, 4"-metilen guruhining protonlari esa 3,33 m.u. (H-aks) va 3,56 m.u. (H-ekv) sohada rezonanslashgan.

Olingan barcha eksperimental ma'lumotlar (10) birikmasi uchun taklif etilgan N¹N⁴-bis(3,4-dimetoksifeniletil)-2-metilensuksinamid tuzilishini to'g'riligini tasdiqlaydi.

Gomoveratrilamining aromatik karbon kislotalari bilan reaksiyasi. Amidlar sintezining keng tarqalgan usullaridan biri termik amidlanishdir. Biz ham termik usulda ba'zi aromatik karbon kislotalarini (12-20) amidlash reaksiyalarini amalga oshirdik. (21-29) amidlar gomoveratrilamin (1) va aromatik karbon kislotalari tuzlarining (12-20) aralashmasini 178-180 °C haroratda qizdirish orqali sintez qilindi. Reaksiya 2-4 soat davomida olib borildi. Reaksiyaning borishi har 30



daqiqada yupqa qatlam xromatografiyasi (YuQX) yordamida nazorat qilindi. Reaksiyalar natijasida quyidagi amid mahsulotlari olindi. Olingan (21-29) amidlarning tuzilishi IQ, YaMR-spektrlari ma'lumotlari bilan tasdiqlangan. IQ-spektrlarda NH ($\approx 3260 \text{ cm}^{-1}$) va amid (N-C=O, $\approx 1650 \text{ cm}^{-1}$) karbonil guruhining o'ziga xos yutilish chiziqlari mavjud.

Amidlar (21-29) ning ¹H YaMR spektrlari tahlilida 3,4-dimetoksi-β-feniletilamin fragmentiga tegishli protonlar (10) va (11) birikmalaridagi singari δ 6.55-6.68 (1H, d, J = 8.0, H-6), 6.61 (1H, s, H-2), 6.71-6.73 (1H, d, J = 8.1, H-5) kimyoviy siljish soharlarida namoyon bo'ldi. Kislotali qoldiqlarga tegishli barcha protonlarning signallari ularning kimyoviy siljishlari va spin-spin o'zaro ta'sirlari bilan birga amid molekularidagi joylashuvlariga to'la mos keladi (2-jadval).

2-jadval

Ayrim amidlarning fizik-kimyoviy kattaliklari va kislota qoldig'i fragmentining ¹H YaMR ma'lumotlari

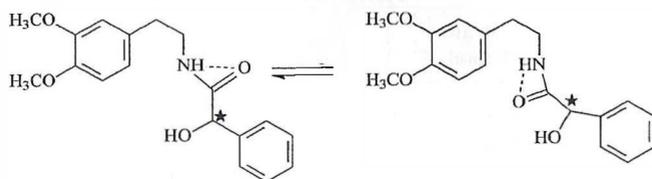
Kislota №	Amid №	Brutto formulasi	T. ^{suy.} , °C	Unum %	YaMR ¹ H (400 MGs, CDCl ₃ , δ, m.u., J/Gs):
12	21	C ₁₇ H ₁₈ NO ₃	90-92	56	6.06 (1H, keng s, NH), 7.14 (1H, t, J=7.8, H-5'), 7.62 (1H, dd, J=7.8, 1.7, H-4'), 7.80 (1H, dd, J=7.8, 1.8, H-6'), 8.02 (1H, d, J=1.4, H-2').
13	22	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ NO ₃	147	51	6.24 (1H, keng s, NH); 7.27 (1H, dd, J=2.0: 8.3, H-5'); 7.37 (1H, d, J=2.0, H-3'); 7.56 (1H, d, J=8.3, H-6').
14	23	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₇	moysimon	49	8.23 (1H, d, J=8.0, H-6'), 8.53 (1H, keng s, NH), 8.71 (1H, d, J=8.0, 2.0, H-5'), 8.88 (1H, d, J=2.0, H-3').
15	24	C ₁₇ H ₁₆ I ₃ NO ₃	168-171	46	5.68 (1H, keng s, NH); 6.76 (1H, d, J=1.8, H-2); 6.77 (1H, dd, J=1.9; 8.0, H-6); 6.82 (1H, d, J=8.1, H-5); 7.41 (1H, t, J=2.0, H-4'); 8.18 (1H, d, J=2.0, H-6').
16	25	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆	97-98	60	7.47 (1H, d, J=8.0, H-6'), 8.03 (2H, m, H-4',5').
18	27	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃	121-122	81	6.20 (1H, keng s, NH); 6.36 (1H, d, J=15.6 H-8'); 7.27 (3H, m, H-3', 4', 5'); 7.40 (2H, m, H-2', 6'); 7.59 (1H, d, J=15.6, H-7').
19	28	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄	105-106	75	4.91 va 4.93 (umumiy 1H, keng s, H-7); 6.21 va 6.31 (umumiy 1H, ikki keng s, NH); 7.30 (5H, m, H-2'', 3'', 4'', 5'', 6'').
20	29	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	moysimon	30	2.78 (2H, t, J=6.3; H-7), 3.60 (2H, kv, J=6.2, H-8).

Olingan natijalarning tahlili shuni ko'rsatadiki, amidlarning hosil bo'lish unumi aromatik halqadagi o'rinbosarlarning tabiati, miqdori va joylashuviga bog'liq. Eng yuqori unum 2-nitro-3-metoksibenzoy (16, 60%) va bodom (19, 75%) kislotalari uchun olingan bo'lib, dolchin kislota uchun esa bu ko'rsatkich 80,4% ni tashkil etdi.

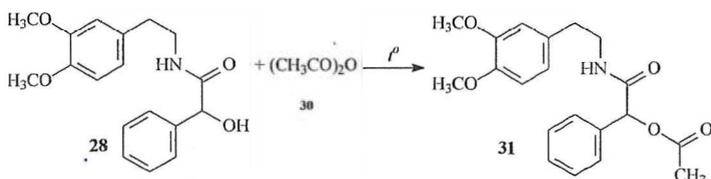
(12-17) -aromatik karbon kislotalar bilan bir qatorda DL (±) -bodom kislota (19) termik sharoitda amidlash reaksiyasi o'rganildi. Kondensatsiya reaksiyasi 178-180 °C da 4 soat davomida olib borildi. Natijada 75% unum bilan amid epimerlari aralashmasi olindi.

Bodom kislota amidining (28) ¹H YaMR spektrida OCH₃ guruhlar uchun δ 3.77 va 3.79 (umumiy 3H, singlet), OCH₃ guruhlar uchun: 3.81 va 3.83 (umumiy 3H, singlet); H-7 δ 4.91 va 4.93 (1H, keng singlet) va NH guruhlariga tegishli δ 6.21 va 6.31 (umumiy 1H, keng singlet) ikki xil signal to'plami kuzatildi. Bu signallar

1:1 nisbatda bo'lib, molekula ichidagi vodorod bog'lari hosil bo'lishi natijasida yuzaga kelish ehtimoli mavjud. Bunday bog'lanish NH-C=O bog'i atrofiga erkin aylanishni cheklaydi va natijada E- va Z-turdagi izomerlar hosil bo'ladi.



2-gidroksi-2-feniletilamidning (28) gidroksil guruhini sirka angidridi bilan atsilash yo'li bilan atsil mahsulotiga (31) aylantirildi.



2-((3,4-dimetoksifeniletil) amin) -2-okso-1-feniletilatsetat (31) ning ^1H YaMR spektrida OH-guruh protoniga mos signal mavjud emas, uning o'rniga atsetil guruhiga tegishli protonlarning singlet signali δ 2.10 m.u. (3H, s, C(O)CH₃) mavjud.

Bishler-Napiralskiy reaksiyasi bo'yicha digidroizoxinolinlarning olinishi. Olingan amidlarni (5-7), (10), (11), (21-29) asosiy birikmalar sifatida biologik faolligi jihatidan alohida qiziqish uyg'otgan digidroizoxinolinlarni sintezi uchun Bishler-Napiralskiy reaksiyasidan foydalandik.

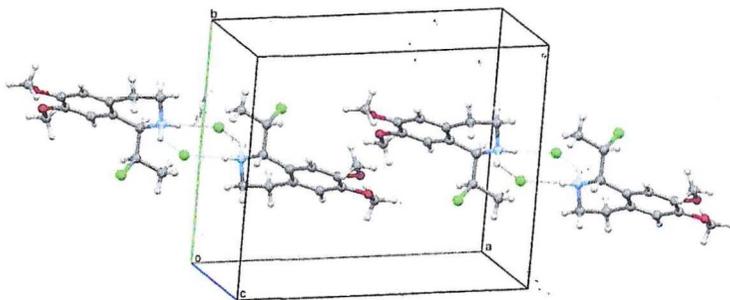
N-(3,4-dimetoksifeniletil)-2-gidroksipropanamidning (7) ichki sikllanish reaksiyasi Bishler-Napiralskiy usuli bo'yicha suv hammomida qizdirish orqali amalga oshirildi. Bunda sikllovchi agent sifatida POCl₃ qo'llanildi. Reaksiya erituvchida ya'ni benzol va POCl₃ da 4 soat hamda 2-usul erituvchisiz POCl₃ da bunda erituvchi ham reagent ham fosforoksi xloriddan foydalanib 6 soat qizdirish bilan olib borildi.

Olingan 3,4-digidroizoxinolin tozalanmasdan ("one-pot" usulida) metanolda NaBH₄ yordamida qaytarildi. Natijada, 59% unum bilan 1-(1-xloretil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin (32) hosil qilindi.



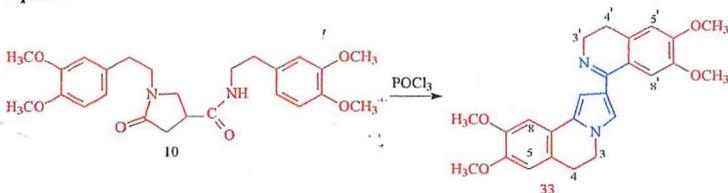
Rentgen tuzilish tahlili (RTT) shuni ko'rsatadiki, sut kislotasi qoldig'ining gidroksil guruhi amid (32) ichki halqa hosil bo'lish jarayonida Cl atomiga nukleofil o'rin almashinishga uchraydi. Shu tarzda, reaksiya natijasida 1-(1-xloretil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin hosil bo'ladi. U RTT ma'lumotlariga ko'ra

P21/c monoklin fazoviy guruhida kristallanadi (1-Rasm). Asimmetrik kristall birlik IR, 11R konfiguratsiyali xiral uglerod atomlariga ega bo'lgan bitta mustaqil molekulani o'z ichiga oladi. Shu sababli, kristall RR va SS enantiomerlaridan tashkil topgan. C4a-C8a aromatik halqasi biroz buralgan bo'lib; tegishli atomlar halqaning o'rtacha tekisligidan og'ishi 0,0271 Å ni tashkil etadi. Aromatik halqa va C6, O1, C9 hamda C7, O2, C10 atomlari bilan aniqlangan tekisliklar mos ravishda 13,4° va 5,2° ni tashkil qiladi. C4a-C4 va C8a-C1 bog'larini biroz notekis, C1 va C4 ning aromatik halqaning o'rta tekisligidan og'ishi mos ravishda -0,219 va 0,146 Å ga teng. Tetragidroizoxinolinning geterotsiklik halqasi yarim kreslo shakliga ega.



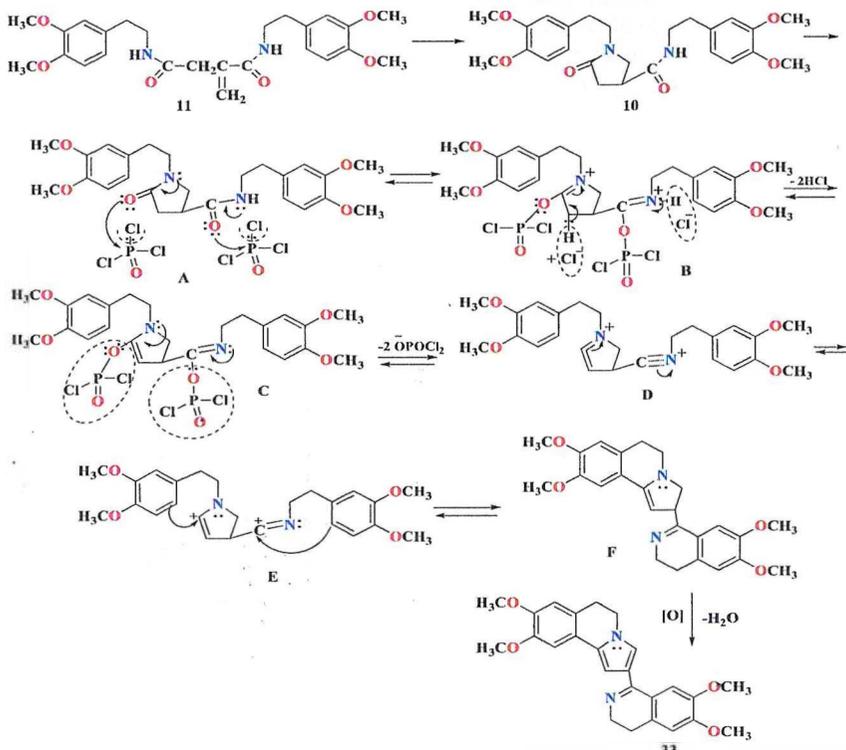
1-Rasm. 1-(1-xloretil) -6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin kristalidagi vodorod bog'i.

2-(6,7-dimetoksi-3,4-digidroizoxinolin-1-il)-8,9-dimetoksi-5,6-digidro pirrolo[2,1-a]izoxinolin sintezi. Murakkab tuzilishga ega izoxinolin alkaloidlariga bo'lgan qiziqishning ortishi yangi moddalarni ajratib olish va ularning analgetik, yallig'lanishga, tutqanoqqa, saratonga, bezgakka qarshi hamda sitotoksik faolliklari haqidagi ma'lumotlarning to'planishi bilan bog'liq. Xususan, Bishler-Napiralskiy reaksiyasi orqali itakon kislotasi (10) monoamididan ikkita izoxinolin fragmentini o'z ichiga olgan izoxinolin qatoridagi bimolekulyar hosilaning sintezi katta qiziqish uyg'otmoqda.



Itakon kislotasining siklik amidi (10) ning POCl₃ bilan reaksiyasi natijasida digidroizoxinolin (33) hosil bo'ladi. (33) ning ¹H YaMR-spektrida H-β' signali pastroq maydonga siljigan (4,22, triplet J = 6,6, H-3'), NH guruhidan signal yo'qolgan, aromatik protonlar 5, 5' va 8, 8', shuningdek, H-9,11 singletlar shaklida namoyon bo'ladi, bu esa 2-(6,7-dimetoksi-3,4-digidroizoxinolin-1-il)-8,9-dimetoksi-5,6-digidropirrolo[2,1-a]izoxinolin hosil bo'lganini tasdiqlaydi.

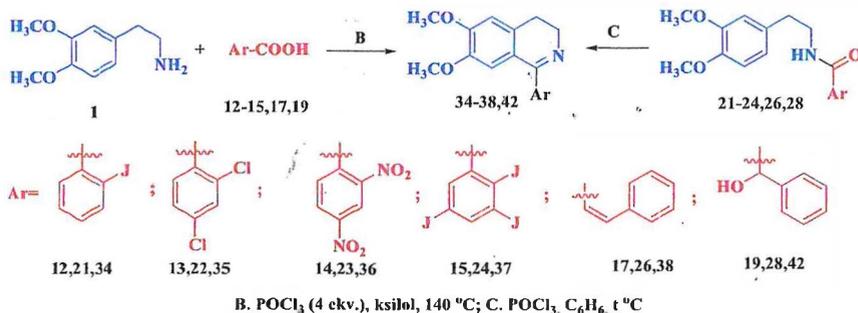
(33) –brikmaning hosil bo'lish reaksiya mexanizmi adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlarga asosan taklif etilmoqda.



Shunga ko'ra, diamidli birikma (10) ning molekula ichki tsikllanishi natijasida tsiklik amid — oksopirrolidinkarboksiamid (11) hosil bo'ladi. Hosil bo'lgan oksopirrolidinkarboksiamid (11) molekulasidagi amid guruhi kislorodning juftlanmagan elektron juftlari POCl₃ molekulasidagi fosfor atomi bilan o'zaro ta'sirlashishi natijasida oraliq birikmalar (A) va (B) hosil bo'ladi. Bunda azot atomi tashqi qobig'ida juftlanmagan elektronlar hisobiga ikki bog'li sistemaning shakllanishi yuz beradi. Keyingi bosqichda oraliq birikma (B) dan vodorod kationi (H⁺) ning HCl shaklida ajralib chiqishi orqali oraliq birikma (C) hosil bo'ladi. So'ngra oksixlorid fosforning chiqib ketishi natijasida birikma (C) dan birikma (D) olinadi. Ushbu birikma esa birikma (E) ning sinteziga olib keladi. Oraliq birikma (E) ning sikllanishi orqali birikma (F) hosil bo'ladi. Reaksiyaning yakuniy bosqichida esa F mahsuloti oksidlanishi hisobiga birikma (33) olinadi. Bu jarayon ACS Omeda, 7, 37050–37060 (2022) maqolasida keltirilgan mexanizmga o'xshash tarzda sodir bo'ladi.

Digidroizoxinolinlar sintezining maqbul sharoitlarini tanlash. Izoxinolin hosilalariga bo'lgan talab ularni sintez qilishning iqtisodiy samarali usullarini ishlab chiqishni taqazo qilmoqda. Buning uchun biz 3 ta usuldan foydalandik.

Bir bosqichli sintezda dastlabki moddalar sifatida amin (1) va bir qator kislotalar (12-15), (19) qoʻllanildi (B usuli). Turli erituvchilarni sinab koʻrish natijasida maʼlum boʻldiki, maqsadli digidroidiozoxinolinlar (34-38) faqat ksilolda 4-6 soat davomida qaynatilgandagina 63-70% unum bilan hosil boʻlishi aniqlandi (benzolda tegishli amidlar paydo boʻlsa, toluolda esa moddalarning ajratish qiyin boʻlgan aralashmasi hosil boʻladi).



Bir bosqichli sintezda boshlangʻich modda sifatida amin (1) va bir qator kislotalar (12-15), (19) ishlatildi (B usuli). Turli erituvchilardan foydalanish shuni koʻrsatdiki, maqsadli digidroidiozoxinolinlar (34-38) faqat ksilolda 4-6 soat davomida qaynash sharoitida 63-70% hosil bilan olinadi. Boshqa erituvchilarda esa, xususan, benzolda mos amidlar, toluolda esa ajratish qiyin boʻlgan aralashma hosil boʻladi. Ushbu usul oraliq amidlarni ajratib olish bosqichsiz maqsadli digidroidiozoxinolinlarni olish imkonini beradi.

Shuningdek benzol va POCl_3 dan foydalangan holda, (21-24) amidlardan Bishler-Napiralskiy reaksiyasi orqali ham digidroidiozoxinolinlar (34-38) olinishi mumkin (C usuli).

3-jadvalda keltirilgan reaksiya unumlari bir bosqichli (B usuli) ikki bosqichli (C usuli) ga nisbatan ustun ekanligini yaqqol koʻrsatadi.

Anʼanaviy digidroidiozoxinolinlar sintez usullari bilan solishtirganda, mikrotoʻlqinli nurlanish yordamida olib boriladigan sintez reaksiyaning qisqa davomiyligi, mahsulotlarni oson ajratish, yuqori selektivlik kabi afzalliklarga ega.

3-jadval

Ayrim digidroidiozoxinolinlarning B (ksilol, 140°C) usulida va C (amidlarni ajratib olish bosqichi) usulida hosil boʻlish unumlari

Birikma	B-usul. Unum, %	C-usul. Unum, % (umumiy)*
34	68	60
35	65	60
36	63	39
37	70	57

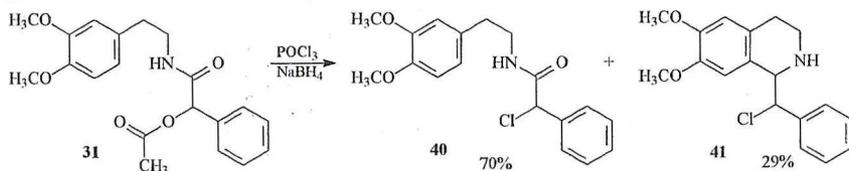
*digidroidiozoxinolinlarning unumi dastlabki amin (1) ga nisbatan hisoblandi.

Bishler-Napiralskiy reaksiyasida ushbu usulning samaradorligi amin (1) va kislota (12) misolida o'rganildi. 950-1050 Vt quvvatli maishiy mikroto'lqinli pechda toluol va POCl_3 muhitidagi amin va kislota aralashmasini mikroto'lqinli qizdirish amid va digidroizoxinolin aralashmasining hosil bo'lishiga olib keldi. Quvvatni 1050 Vt gacha ko'tarish va reaksiya vaqtini 20-30 daqiqagacha uzaytirish natijasida maqsadli mahsulot bo'lgan digidroizoxinolin hosil bo'lishi kuzatildi.

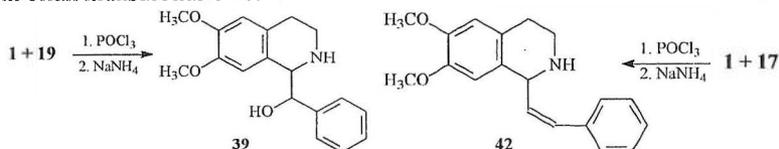
Moddalarning tuzilishi ^1H va ^{13}C YaMR-spektrlari asosida isbotlangan. (34-37) sikllash mahsulotlarining ^1H YaMR-spektrida aromatik halqaning H-6 holatidagi proton va amin (1) fragmentining NH-guruhiga mos keladigan signallar yo'q. H-5 va H-8 protonlari esa δ 6.64 - 7.43 va 6.23 - 6.87 m.u. oralig'ida singletlar ko'rinishida rezonanslashgan hamda kislota qoldig'i protonlarining tegishli signallari ham mavjud. Bu esa sikllash jarayoni va digidroizoxinolin hosil bo'lganini tasdiqlaydi.

Tarkibida O-atsetil guruhi bo'lgan amid (31) asosida tetragidroizoxinolin olish reaksiyasida O-atsetil guruhini saqlab qolish imkoni bo'linadi.

Toluolning POCl_3 bilan va NaBH_4 ning keyingi qaytarilishida ikki mahsulot aralashmasi hosil bo'ladi: 70% unum bilan (R) -2-xlor-N- (3,4-dimetoksifenetil) -2-fenilatsetamid (40) va 29% unum bilan. 1-((R) -xlor (fenil)) metil -6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin (41).



(39) va (42) tetragidroizoxinolinlar gomoveratrilamin (1) va (17) hamda (19) kislotalar asosida ksilol muhitda qizdirish va NaBH_4 bilan qaytarish orqali 70% unum bilan mahsulotlar olindi.



N- (3,4-dimetoksifenetil) sinnamamid asosida sintez qilingan digidro- va 6,7-dimetoksi-1-stiril-1,2,3,4-tetragidroizoxinolinning tuzilishi ^1H YaMR-spektroskopiya ma'lumotlari bilan to'liq tasdiqlandi.

Izoxinolin hosilalarining sitotoksik faolligi. Olingan birikmalarning ayrim vakillarining farmakologik faolligi O'zR FA O'simlik moddalari kimyosi institutining genetika laboratoriyasida (prof. Sh.S. Azimova boshchiligidagi ilmiy guruh) o'rganildi.

Itakon kislotadan sintez qilingan izoxinolin (33) yaqqol sitotoksik ta'sir ko'rsatdi: sut bezi adenokarsinomasini HBL-100 hujayralari uchun uning IC_{50} 13,1

mkM (12,5 mkM), bachadon bo'yni karsinomasi HeLa hujayralari uchun 24,9 mkM (38,3 mkM), hiqildoq adenokarsinomasi uchun 27,1 mkM (68,6 mkM) ni tashkil etdi. T-limfoblast leykozning CCRF-CEM liniyasi ushbu hosila ta'siriga sezgir emas edi - IC₅₀ qiymati 95,9 mkM ni tashkil etdi. Taqqoslash uchun sisplatin ishlatilgan. (34-37) birikmalari ushbu hujayralarga nisbatan sitotoksik faolligni namoyon qilmadi.

4-jadval

Saraton hujayralari liniyalaridagi birikmalarning sitotoksikligi (100 mkM) (hujayra o'sishini to'xtatish, %)

Birikma	CCRF-SEM	HeLa	HBL-100	HEp-2
8	18.5 ± 1.1	12.7 ± 0.5	5.0 ± 0.7	3.2 ± 0.3
11	51.6 ± 1.6 (IC ₅₀ =95.9)**	94.9 ± 3.2 (IC ₅₀ =24.9)**	98.9 ± 2.8 (IC ₅₀ =13.1)**	97.3 ± 1.7 (IC ₅₀ =27.1)**
20	7.2 ± 0.6	0.0 ± 0.0 (8%)*	14.9 ± 0.9	7.0 ± 0.6
29	14.1 ± 0.5	4.4 ± 0.4	12.7 ± 1.1	0.4 ± 0.0
30	9.2 ± 0.2	10.8 ± 1.1	18.8 ± 0.5	2.7 ± 0.0
32	14.2 ± 0.3	12.5 ± 1.4	23.7 ± 1.4	12.0 ± 1.2
33	13.6 ± 0.8	0.0 ± 0.0 (3%)*	18.8 ± 1.1	3.0 ± 0.0
34	22.4 ± 1.5	0.0 ± 0.0 (15%)*	0.0 ± 0.0 (2%)*	0.0 ± 0.0 (7%)*
35	18.0 ± 0.8	0.0 ± 0.0 (9%)*	0.0 ± 0.0 (11%)*	0.0 ± 0.0 (8%)*
38	12.6 ± 0.9	0.0 ± 0.0 (18%)*	0.0 ± 0.0 (3%)*	11.9 ± 1.1
Sisplatin	51.6 ± 1.9 (IC ₅₀ =96.7 M)**	92.4 ± 2.7 (IC ₅₀ =38,3 µM)**	100.0 ± 0.0 (IC ₅₀ =12.3 µM)**	45.7 ± 2.1 (IC ₅₀ =68,6 µM)**

*hujayra proliferatsiyasining foizi qavs ichida ko'rsatilgan

** IC₅₀ qiymati qavs ichida ko'rsatilgan

5-jadval

Sog'lom hujayra liniyalarida (100 mkM) birikma 6 ning sitotoksikligi

Birikma, 100 µM	Hujayra o'sishini to'xtatish, %, %		
	Vero B	Fibroblastlar	Gepatotsidlar
Birikma 33	51.6 ± 1.4 (IC ₅₀ =95.9)**	94.3 ± 2.3 (IC ₅₀ =12.6)**	50.0 ± 1.3 (IC ₅₀ =100.0)**
Sisplatin	78.6 ± 2.1 (IC ₅₀ =29,9 µM)**	43.4 ± 0.8 (IC ₅₀ >100 µM)**	32.6 ± 1.2 (IC ₅₀ >100 µM)**

** IC₅₀ qiymati qavs ichida ko'rsatilgan

Dissertatsiyaning “Tajribaviy qism” deb nomlangan uchinchi bobida qo‘llanilgan reagentlar tavsifi, tadqiqotlarni o‘tkazish va kimyoviy o‘zgarishlar metodikasi, shuningdek sintez qilingan birikmalarning fizik-kimyoviy va spektral tavsiflari keltirilgan.

XULOSALAR

1. Ilk bor aromatik to‘yingan, to‘yinmagan, alifatik to‘yingan, to‘yinmagan, gidroksi- va ikki asosli to‘yinmagan karbon kislotalarning gomoveratrilamin bilan Bishler-Napiralskiy reaksiyasi qiyosiy o‘rganildi va uning tuzilishi va unumiga ta’sir etuvchi asosiy omillar (erituvchi, harorat, usul) aniqlandi. 3,4-digidroizoxinolin va 1- (1-xloretil) -6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolinning yangi hosilalarini sintez qilishning o‘ziga xos yo‘llari va sharoitlari hamda oraliq va yakuniy mahsulotlarning fizik xossalari izohlangan.

2. Ilk bor gomoveratrilamin va aromatik karbon kislotalar asosida 1-(fenil)-6,7-dimetoksi-3,4-digidroizoxinolin hosilalarining samarali bir bosqichli sintez usullari amalga oshirildi; ularning sitotoksik faolligi aniqlandi.

3. N,1-bis (3,4-dimetoksi-fenilet) -2-oksopirrolidin-3-karboksiamid asosida yangi digidropirroloizoxinolin (2- (6,7-dimetoksi-3,4-digidroizoxinolin-1-il) - (8,9-dimetoksi-5,6-digidro-pirrolo[2,1-a]izoxinolin) hosilasi olingan va uning sitotoksik faolligi in vitro (IC50 sut bezi adenokarsinomasi HBL-100 hujayralari uchun - 13,1 mkM, bachadon bo‘yni karsinomasi HeLa hujayralari uchun - 24,9 mkM, hiqildoq adenokarsinomasi uchun - 27,1 mkM) aniqlangan.

4. Tarkibida N-C (O) -CH (OH yoki OAc) - fragmenti bo‘lgan amidlarda fosfor oksoxlorid bilan reaksiyalarda gidroksil guruhi xlor atomiga oson almashinishi aniqlangan.

5. Olib borilgan tadqiqotlar natijasida 39 ta modda sintez qilindi; 22 ta yangi birikmalar olindi va ularning kimyoviy tuzilishi IQ, YaMR-spektroskopiya, mass-spektrometriya va RTT usullari yordamida tasdiqlangan.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2020.К.82.02. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ЧИРЧИКСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
ПЕДАГОГИЧЕСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

САМАРКАНДКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УРУНБАЕВА ЗИРОАТ ЭРКИНОВНА

**СИНТЕЗ РЯДА ЗАМЕЩЕННЫХ 3,4-ДИГИДРО- И 1,2,3,4-
ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ**

02.00.03-Органическая химия

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

Чирчик-2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2022.2.PhD/K484

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном университете.

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

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Тургунов Эрхон
доктор химических наук, профессор
Журакулов Щерзод Нияткабулович
доктор химических наук, с.н.с.

Ведущая организация:

Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится **18** **08** 2025 г в **11⁰⁰** часов на заседании Научного совета DSc.03/30.09.2020.K.82.02 по присуждению ученых степеней при Чирчикском государственном педагогическом университете. (Адрес: 111720, Ташкентская область, г.Чирчик, ул. Амира Темура 104, Тел.: (+998) 70-716-68-05, факс: (0370) 716-68-11, e-mail: tvchdpi_k.kengash@umail.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Чирчикского государственного педагогического университета. Адрес: 111720, Ташкентская область, г.Чирчик, ул. Амира Темура 104, Тел.: (+998) 70-716-68-05, факс: (0370) 716-68-11, e-mail: tvchdpi_k.kengash@umail.uz (зарегистрирована за № **381**).

Автореферат диссертации разослан « **30** » **07** 2025 года.
(реестр протокол рассылки № **28** от « **30** » **07** 2025 года).



О. Э. Зиядуллаев
Председатель научного совета по
присуждению учёных степеней,
д.х.н., профессор

Г. К. Отамухамедова
Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, д.х.н.

А. Г. Махсумов
Председатель научного семинара
при научном совете по присуждению учёных
степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ аннотация диссертации доктора философии (PhD)

В настоящее время одной из наиболее актуальных и приоритетных задач современной органической и медицинской химии в мире является растущий интерес к новым эффективным лекарственным препаратам с многогранным действием. Разработка новых лекарственных препаратов на основе изохинолиновых алкалоидов и их синтетических аналогов среди природных соединений с каждым годом увеличивается, что требует создания нового поколения органических веществ на основе тонкого органического синтеза и широкого изучения их применения. В частности, актуальным является поиск новых методов синтеза высокоактивных производных изохинолина, изучение их физико-химических свойств и выявление целевых областей применения. В частности, на основе изохинолиновых алкалоидов и их производных разработан ряд препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей, инфекционных и вирусных заболеваний, и их использование в качестве высококачественных лекарственных средств в фармацевтической промышленности имеет большое значение.

В мире ведутся обширные исследования по разработке методов синтеза новых производных изохинолина с использованием современных методов органической химии, изучению их физико-химической, фармакологической и биологической активности, изучению их антимикробных, антиоксидантных и других фармакологических свойств, определению их состава и структуры, разработке их видовых и квантово-химических характеристик, технических условий и требований. В связи с этим особое внимание уделяется разработке методов синтеза и технологий получения ряда замещенных 3,4-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов производных изохинолина, изучению их физико-химических и механических свойств, химических превращений и активности, а также изучению их новых поколений антимикробных, антиоксидантных, цитотоксических и других фармакологических свойств.

В нашей республике реализуются масштабные реформы по синтезу новых видов конкурентоспособных на мировом рынке изохинолиновых соединений на основе реакций конденсации и циклизации, определению их биологической активности. В новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы³ под названием «Развитие химической, газохимической отраслей и переработки природного газа» и в «Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистана, направленные на освоение производства совершенно новых видов продукции и технологий и на этой основе обеспечение выпуска конкурентоспособной на внешнем и внутреннем рынках отечественной продукции»⁴ обозначены важные задачи. В этой связи большое практическое значение имеют научные и практические исследования,

³ Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

направленные на разработку методов синтеза новых производных амидов и изохинолинов на основе гомовератрилами́на и ряда кислот, изучение их структуры, идентификацию, разработку технико-технологических показателей и создание на их основе эффективных биологически активных веществ.

Результаты диссертационного исследования в определенной мере послужат обеспечению реализации постановлений Президента Республики Узбекистан от 13 февраля 2021 года № ПП-4992 «О мерах по дальнейшему реформированию и финансовому оздоровлению предприятий химической промышленности, развитию производства химической продукции с высокой добавленной стоимостью», от 25 декабря 2018 года №ПП-3983 «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности Республики Узбекистан», от 3 апреля 2019 года №ПП-4265 «О мерах по дальнейшему реформированию химической промышленности и повышению ее инвестиционной привлекательности», а также реализации задач, предусмотренных в других нормативно-правовых актах, касающихся данной деятельности.

Соответствие данных исследований с направлением развития науки и технологий в республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. "Медицина и фармакология," VII. "Химия, химическая технология и нанотехнология."

Степень изученности проблемы. В настоящее время во всех промышленно развитых странах мира активно ведутся исследования по разработке новых методов синтеза амидов и изохинолинов. Зарубежные ученые, в частности А.К. Goze, D.J. K. Konstebl, J.S. Keri, I. Indryus, L. Amarnat, R. Bandixor, J. de M. Munos, J. Fraga-Lyubrey изучали реакции термического амидирования карбоновых кислот без соответствующих катализаторов. А. Xalafi-Nejat, X.J. Van, L. Perryo, E. Gelens, S.D. Jagtap, A. Leggio, Xyu Lunberg осуществили прямой синтез амидов путем микроволнового (МВ) нагрева в бессолVENTной среде. Grisova L., R.D. Teylor, X. Yunkan, M. Lebyof, R. Tomar, S. Ruchirava, A. Nesh, A.B.Dj. Brakka, M.M. Xeravi, Yu. Xan, S. Doy, Kitson, S.L, Maykl Dj.E. Xyulins, R. Alonso, A.A. Axrem, Ю.В. Шкляев, В.С. Шкляев, В.Г. Карцев, А.Г. Михайловский занимаются синтезом различных производных изохинолина, изучением их физико-химических свойств и биологической активности. Бракка, М.М. Херави, Ю. Хан, С. Дой, Китсон, С.Л, Майкл Дж.Э. Хюлинс, Р. Алонсо, А.А. Ахрем, Ю.В. Шкляев, В.С. Шкляев, В.Г. Карцев, А.Г. Михайловский занимаются синтезом различных производных изохинолина, изучением их физико-химических свойств и биологической активности.

В нашей республике данное направление также было развито С.Ю. Юнусовым, М.С. Юнусовым, В.И. Виноградовой, М. Алимовой, Т. Голоднюком, Н. Баратовым, Ш.Н. Журакуловым, А.Ш. Саидовым и Д.Б. Тухтаевым. Они внесли значительный вклад в решение задач по синтезу

амидов и производных изохинолина, а также в установление их биологической активности.

Несмотря на то, что получение и свойства амидов и изохинолинов изучаются на протяжении многих лет, в этой области до сих пор существует множество нерешённых проблем. В частности, вопросы влияния строения производных изохинолина и их промежуточных продуктов на биологическую активность остаются полностью не раскрытыми. Кроме того, до настоящего времени не проводились научные исследования, направленные на целенаправленный синтез ряда амидов и производных изохинолина, содержащих активные хромофоры.

Поэтому в мире проводятся целенаправленные исследования по синтезу, модификации и выявлению взаимосвязи «структура – биологическая активность» новых производных тетрагидроизохинолинов и трициклических хиназолонов, в том числе по следующим приоритетным направлениям: таргетный синтез высокоэффективных соединений, использование эффективных способов одnoreакторного синтеза, изучение механизма реакций, предварительная оценка биологической активности веществ на основе компьютерных программ, что способствует их внедрению в народное хозяйство.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ высшего образовательного заведения. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Самаркандского государственного университета имени Ш.Шарофа Рашидова по теме «Синтез и свойства аналогов биологически активных гетероциклических соединений».

Целью исследования является разработка методов синтеза новых производных амидов и изохинолинов на основе гомовератрилламина и ряда кислот, а также определение физико-химических и биологических свойств их структуры.

Задачи исследования:

разработка оптимальных условий впервые проведённого синтеза 1,2-дигидроизохинолинов на основе замещённых ароматических карбоновых кислот в условиях микроволнового излучения и преобразование традиционного многостадийного метода в эффективное одностадийное (one-pot) направление синтеза.

совершенствование процессов синтеза новых амидов и производных изохинолина на основе гомовератриллаламина и различных карбоновых кислот, а также углублённое изучение их реакционных направлений и сравнительный анализ полученных результатов.

проведение реакций амидации итаконовой кислоты с гомовератриллаламином как прямым, так и промежуточным путём с целью определения динамики образования оксопирролидинкарбоксамидов.

осуществление реакции циклизации амида, содержащего оксопиррольное кольцо, с синтезом нового соединения уникальной структуры, включающей

фрагменты 1,2-дигидроизохинолина и пирролоизохинолина, а также обоснование предполагаемого механизма данной реакции.

изучение цитотоксической активности синтезированных новых производных изохинолина, оценка их биологической активности и определение потенциального фармакологического значения.

Объектами исследования являются гомовератриламин, алифатические и ароматические карбоновые кислоты, продукты их амидирования и замещенные изохинолины.

Предметом исследования являются условия получения целевых и сопутствующих продуктов из гомовератриламина и кислот, а также их физико-химические и биологические свойства.

Методы исследования. Применялись экспериментальные методы органической химии, инфракрасная спектроскопия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса ^1H и ^{13}C (включая HMBC, COSY, NOESY), масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, хроматография (тонкослойная хроматография) и биологические методы исследования. Для предварительной оценки биологической активности использовалась программа PASS.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые синтез 1,2-дигидроизохинолинов на основе замещенных ароматических карбоновых кислот был проведен в условиях микроволнового излучения, и в процессе обоснована эффективность одnoreакторного (one-pot) метода по сравнению с традиционным многостадийным синтезом;

методы синтеза новых амидов и производных изохинолина на основе гомовератриламина и ряда карбоновых кислот были оптимизированы;

проведены прямые и непрямые реакции амидирования итаконовой кислоты с гомовератриламином, в результате чего была определена динамика образования оксопирролидинкарбоксамидов;

на основе реакций циклизации амида, содержащего оксопиррольное кольцо, синтезированы изохинолины, содержащие 1,2-дигидроизохинолиновые и пирролоизохинолиновые кольца, определены их собственные параметры, доказана чистота хроматографическим, спектроскопическим, электронная структура квантово-химическими методами;

цитотоксическая активность синтезированных производных изохинолина была исследована, и установлено, что они обладают биологическими свойствами и потенциальным фармакологическим эффектом;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработан эффективный одностадийный метод синтеза производных 1-фенил-6,7-диметокс-3,4-дигидроизохинолина, при котором были получены ряд производных дигидроизохинолина без стадии аминирования;

оптимизированы препаративные методы синтеза ароматических насыщенных, ненасыщенных, алифатических насыщенных, ненасыщенных, гидрокси- и двухосновных ненасыщенных моно- и бис-амидов;

установлены условия получения N-замещённого пирролидина, диамида и бис-изохинолина из итаконовой кислоты с использованием хлорокиси фосфора (V), и их структура подтверждена спектральными характеристиками; определены цитотоксическая активность, биологические свойства и потенциальная фармакологическая значимость 2-(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-8,9-диметокси-5,6-дигидро-пиррол[2,1- α] изохинолина.

Достоверность результатов исследования подтверждена данными инфракрасной спектроскопии, ^1H и ^{13}C ядерно-магнитного резонанса, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), определения состава и структуры соединений, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а также биологических и других методов исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в разработке методов синтеза новых производных амидов и изохинолинов на основе гомовератриламина и ряда карбоновых кислот, доказательстве их структуры методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа, а также в оценке физиологической активности синтезированных производных изохинолинов. Это способствует обогащению химии гетероциклических соединений теоретическими и практическими данными.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке методики оценки физиологической активности синтезируемых веществ с использованием взаимосвязи структура-свойство, разработке методики синтеза новых производных изохинолинов и определении оптимальных условий синтеза. 2-(6,7-Диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-8,9-диметокси-5,6-дигидро-пиррол-[2,1- α]-изохинолин объясняется оценкой цитотоксической активности.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по синтезу ряда замещённых 3,4-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов:

методика синтеза новых производных изохинолина была использована в прикладном проекте под номером VA-FA-F-6-009 на тему «Изучение цитотоксической, антибактериальной, противогрибковой и антиоксидантной активности природных соединений и их синтетических производных». В рамках данного проекта было установлено, что синтезированные соединения обладают ингибирующей активностью против клеток рака шейки матки (HeLa) и рака пищевода (HEp-2), при этом демонстрируя низкую токсичность по отношению к неизменённым нормальным клеткам кожи — фибробластам (справка № 4/1255-2218 Академии наук Узбекистана от 7 октября 2024 года). В результате была определена ингибиторная активность ряда синтезированных соединений в отношении клеток HeLa и HEp-2.

Химическая структура синтезированного 1-(1-хлорэтил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, полученного в результате реакции

конденсации и циклизации гомовератриламина с рацемической молочной кислотой, была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа, а кристаллическая структура внесена в международную базу структурных данных Кембриджского центра кристаллографических данных (Cambridge Crystallographic Data Centre, справка № CCDC:800579 от 3 декабря 2024 года, <https://www.ccdc.cam>). Это позволило целенаправленно синтезировать новые соединения с различными свойствами.

Синтезированные соединения N,1-бис-(3,4-диметоксифенилэтила)-1-оксопирролидин-3-карбоксамид и N-(3,4-диметоксифенилэтил)-3-йодбензамид были использованы в условиях *in vitro* в качестве антибактериального средства в ООО «Samarqand-England Eco-Medical» (справка № 07-07/139 хокимията Самаркандской области от 21 августа 2024 года). В результате было установлено, что данные соединения проявляют активность в зоне роста диаметром 90 мм против патогенного микроорганизма *Escherichia coli* (грамотрицательная бактерия), что указывает на их потенциал для нейтрализации данного типа микроорганизмов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 17 конференциях, в том числе на 8 международных и 9 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 научных статей в республиканских, 2 научные статьи в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 104 страниц.

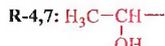
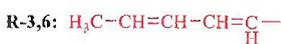
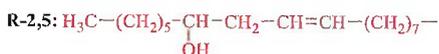
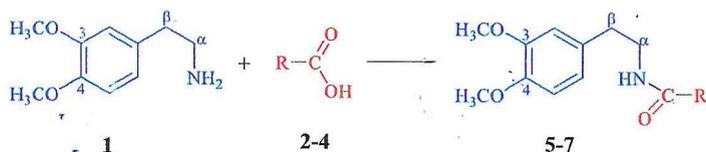
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи, объект и предмет исследования. Показано соответствие темы с основным направлением развития науки и техники в Республике Узбекистан, изложена новизна и практическое значение полученных научных данных диссертации. Основываясь на полученных достоверных результатах, приведено практическое применение, дана информация о научных публикациях по данной работе.

В первой главе диссертации “Синтез ряда замещенных 3,4-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов” приведено обсуждение литературных данных по способам синтеза как амидов моно- и дикарбоновых кислот из гомовератриламина, так дигидро- и тетрагидроизохинолинов на основе полученных амидов. На основании приведенных литературных данных определены цели, задачи и актуальность диссертационной работы.

Вторая глава диссертации под названием «Синтез алифатических и ароматических амидов и 3,4-дигидро- и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов» посвящена обсуждению собственных результатов исследования альтернативных способов получения новых дигидро- и тетрагидроизохинолинов и пирролоизохинолина на основе гомовератриламина и ряда кислот, а также синтезированных амидов.

Реакция амидирования на основе алифатических карбоновых кислот. Одним из традиционных методов, используемых в синтезе амидов — это термические амидирование. Несмотря на постоянное создание новых методов амидирования, мы провели реакцию по модифицируемому нами методу Бишлера-Напиральского, используя не смесь веществ, а соль, приготовленную из гомовератриламина с алифатическими кислотами. Гомовератриламин является природным соединением, выделенным из *Desmodium tiliaefolium*, *Pachycereus pecten-aboriginum*, *Trichocereus peruvianus* и др., а также полученным синтетически. Полученную соль нагревали при 180 °С в течение 2 ч. (one-pot), получая соответствующие амиды (5-7).

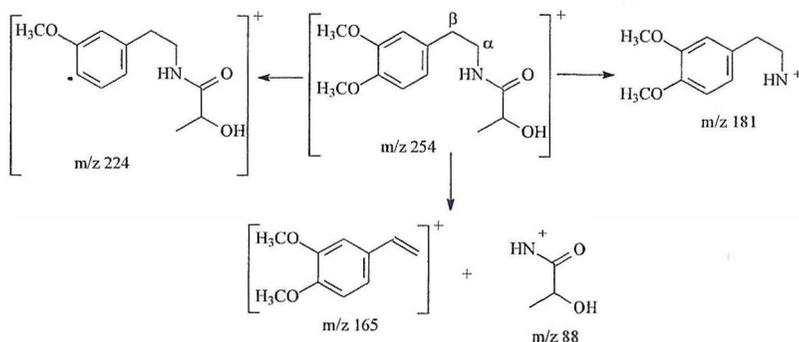


В реакциях конденсации гомовератриламина с рицинолевой (2), молочной (3) и сорбиновой (4) кислотами образование целевых амидов (5-7) проходило легко. Выход целевых соединений после соответствующей обработки составил: 5 - 86%, 6 - 82%, 7 - 70%.

Строение полученных амидов (5-7) подтверждено методами ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопии. В ИК-спектрах появляются характеристические полосы поглощения при 3649, 3289 см⁻¹ (NH), 3016, 2939, 2837 (C-H), 1656 (C=O), 1629, 1542, 1518 (Ar), 1465, 1337, 1261, 1232 (C-N), 3050-2919 см⁻¹ (Ar-H).

В ЯМР спектре имеются сигналы протонов ароматического ядра гомовератриламина при δ 6.70 (1H, d, J=2.0, H-2), 6.72 (2H, d.d, J=7.9, 2.0, H-6), 6.79 (1H, d, J=8.0, H-5), 7.17(1H, dd, J=15.0, 15.0, H-3')

Для определения структуры N-(3,4-диметоксифенилэтил)-2-гидроксипропаноамида (7) был проведен масс-спектрометрический анализ вещества (7). В масс-спектре соединения (7) пик молекулярного иона с m/z 254 [M]⁺ имеет максимальную интенсивность (100%). Распад молекулярного иона идет по нескольким направлениям: 1. потеря метоксильного радикала [M-30]⁺. 2. Выброс заместителя у азота, с образованием устойчивого иона с m/z 181. 3. Разрыв α-NH связи, дающий фрагменты с m/z 165 и m/z 88.



Наряду с одноосновными кислотами (2-4) в реакции амидирования мы использовали двухосновную итаконовую кислоту (8).

Известно, что итаконовая кислота (8) в результате нагревания может превращаться в цитраконовый ангидрид при температуре, превышающей температуру ее плавления, а также кислота (8) в реакции с аминами приводит к образованию N-замещенных пирролидинов. При нагревании до 180 °С соли итаконовой кислоты с гомовератриламином в соотношении 1:2 в течение 2 часов образуется смесь 2 амидов (10), $R_f = 0,73$, выход 87% и (11), $R_f = 0,71$, 10%).

Таблица-1

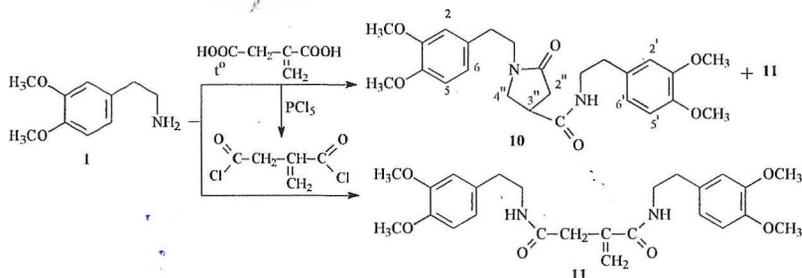
Физико-химические константы алифатических амидов и результаты спектрального анализа ЯМР ^1H (фрагмент кислотного остатка)

Кислота	Амид	Брутто формула	Т. пл., °С	Выход, %	ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): \checkmark
2	5	$\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_4$	88-90	86	0.80 (3H, t, J=7.0, H-17'), 1.17 (24H, m, 12 CH_2), 1.51 (2H, t, J=7.1, H-3'), 2.04 (2H, t, J=7.7, H-2')
3	6	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	масло	82	1.81 (3H, d, J=6.0, H-6'), 5.49 (1H, m, NH), 5.65 (1H, d, J=15.0, H-2'), 6.08 (2H, m, H-4',5') 7.17(1H, dd, J=15.0, 15.0, H-3')
4	7	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	70-71	70	1.34 (3H, d, J=6.7, H-3'), 4.10 (1H, keng s, OH), 4.17 (1H, kv, J=6.8 H-2'), 6.69 (2H, ustma-ust, H-2,6), 6.90 (1H, yш. s, NH).
8	10	$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$	87-88	87	2.58 (2H, m, Ha-2''), 2.96 (1H, m, J=7.7, H-3''), 3.33 (1H, t, J=9.4, H-4''), 3.56 (1H, dd, J=6.8, 9.6, H-4''), 6.25 (1H, s, NH)
9	11	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	масло	82	1.81 (3H, d, J=6.0, H-6'), 5.49 (1H, m, NH), 5.65 (1H, d, J=15.0, H-2'), 6.08 (2H, m, H-4',5') 7.17(1H, dd, J=15.0, 15.0, H-3')

Следует отметить, что при реакции итаконовой кислоты с гомовератриламином происходит внутримолекулярная циклоконденсация

продукта амидирования за счет двух карбоксильных групп и метиленовой связи. В результате образуется оксопирролидинкарбоксамид (10) с выходом 87%. Второй продукт – диамид (11) образуется за счет удаления двух молей воды из исходной итаконовой кислоты. Диамид (11) был получен с выходом 82% с использованием дихлорангидрида итаконовой кислоты.

Итаконовая кислота более активна, чем ее изомеры (цитраконовая и мезаконовая кислоты) благодаря расположению двойной связи в молекуле итаконовой кислоты. За счет плотности электронных пар двойной связи в молекуле кислоты и ее перераспределения увеличивается вероятность образования циклического продукта в присутствии амина. При нагревании реакционной смеси до 180 °С продукт (10) получается за счет разрыва двойной связи, а продукт (11) образуется преимущественно при комнатной температуре в присутствии дихлорангидрида итаконовой кислоты.



Строение полученных амидов (10), (11) подтверждено методами ИК- и ¹Н ЯМР-спектроскопии. ИК-спектры включают характеристические полосы поглощения при 3649, 3334 (N-H), 3297(N-H), 3059, 2999 (C-H), 2955, 2931, 1644 (NH-C=O), 1607 (Ar), 1536, 1518, 1264, 1235 (C-N). В масс-спектре (10) имеется пик молекулярного иона с m/z 456 [M]⁺ и другие пики ионов с m/z 346; 219; 165.

В ЯМР ¹Н амидов (10), (11) сигналы протонов остатка β-фенилэтиламина резонируют при δ 2.68-2.78 м.д. (2Н, т, J=7.0 Гц, Н-β) 3.42-3.51 (2Н, кв, J=6.7-7.0 Гц, Н-α), 3.75-3.85 (ОСН₃), 6.67-6.74 (2Н, Н-2,6), 6.73-6.79 м.д. (1Н, д, J=8.6 Гц, Н-5). Сигналы остальных протонов появляются в области, соответствующей образующейся структуре (Табл.1)

Спектр ЯМР ¹Н соединения (10) содержит сигнал одной группы NH при 6.25 м.д. и нет сигнала =СН₂ группы. В области 2.6-3.6 м.д. протоны 2''-метиленовой группы оксопирролидинового кольца вместе с α-, β-протонами вещества (10) появляются в виде мультиплета при δ 2.58 м.д., метиновый протон Н-3'' при 2.96 м.д., а при δ 3.33 (Н-акс) и 3.56 м.д. (Н-эков) резонируют протоны 4''-метиленовой группы.

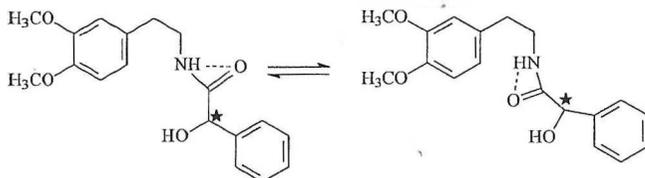
Все эти данные подтверждают приведенную структуру (10) для моноамида итаконовой кислоты как N¹N⁴-бис (3, 4 – диметоксифенилэтил) – 2 – метиленсукцинамид.

Таблица 2

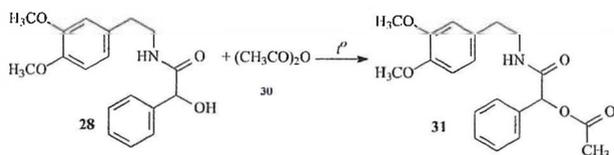
Физико-химические константы некоторых амидов и данные ^1H ЯМР фрагментов кислотного остатка

Кислота	Амид	Брутто формула	Т. пл., °C	Выход, %	ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl ₃ , δ , м.д. J/Гц):
12	21	C ₁₇ H ₁₈ INO ₃	90-92	556	6.06 (1H, уш.с, NH), 7.14 (1H, t, J=7.8, H-5'), 7.62 (1H, dd, J=7.8, 1.7, H-4'), 7.80 (1H, dd, J=7.8, 1.8, H-6'), 8.02 (1H, d, J=1.4, H-2').
13	22	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ NO ₃	147	551	6.24 (1H, уш.с, NH); 7.27 (1H, dd, J=2.0, 8.3, H-5'); 7.37 (1H, d, J=2.0, H-3'); 7.56 (1H, d, J=8.3, H-6').
14	23	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₇	масло	449	8.23 (1H, d, J=8.0, H-6'), 8.53 (1H, уш.с, NH), 8.71 (1H, d, J=8.0, 2.0, H-5'), 8.88 (1H, d, J=2.0, H-3').
15	24	C ₁₇ H ₁₆ I ₃ NO ₃	168-171	446	5.68 (1H, уш.с, NH); 6.76 (1H, d, J=1.8, H-2); 6.77 (1H, dd, J=1.9, 8.0, H-6); 6.82 (1H, d, J=8.1, H-5); 7.41 (1H, t, J=2.0, H-4'); 8.18 (1H, d, J=2.0, H-6').
16	25	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆	97-98	660	7.47 (1H, d, J=8.0, H-6'), 8.03 (2H, m, H-4', 5').
18	27	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃	121-122	881	6.20 (1H, уш.с, NH); 6.36 (1H, d, J=15.6, H-8'); 7.27 (3H, m, H-3', 4', 5'); 7.40 (2H, m, H-2', 6'); 7.59 (1H, d, J=15.6, H-7').
19	28	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄	105-106	775	4.91 и 4.93 (каждый 1H, уш.с, H-7); 6.21 и 6.31 (каждый 1H, уш.с, NH); 7.30 (5H, m, H-2'', 3'', 4'', 5'', 6'').
20	29	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	масло	330	2.78 (2H, t, J=6.3, H-7), 3.60 (2H, kv, J=6.2, H-8), 6.40 (2H, m, H-11, 12), 7.03 (1H, d, J=3.4, H-13).

^1H ЯМР спектр амида миндальной кислоты (**28**) дал два набора сигналов от групп OCH₃ (3.77 и 3.79 (общий 3H, с, OCH₃); 3.81 и 3.83 (общий 3H, с, OCH₃), H-7 (общий 4.91 и 4.93 (1H, уш.с., H-7) и NH (6.21 и 6.31 (общий 1H, уш.с., NH) групп в соотношении 1:1, вероятно, из-за внутримолекулярной водородной связи, которая тормозит свободное вращение вокруг NH-C=O связи, что приводит к образованию, изомеров типа E и Z.



Гидроксильную группу 2-гидрокси-2-фенилэтиламида (**28**) превращали в ацильный продукт (**31**) путем ацилирования уксусным ангидридом.

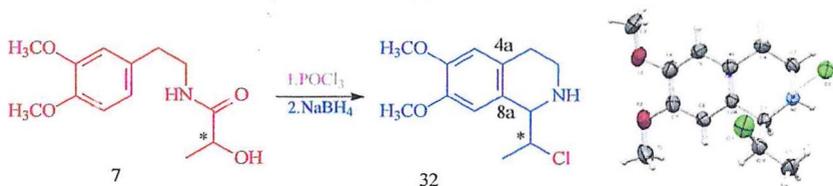


В спектре ^1H ЯМР 2-((3,4-диметоксифенилэтил)амин)-2-оксо-1-фенилэтилацетата (31) отсутствует сигнал, соответствующий протону ОН-группы, а вместо него присутствует синглетный сигнал протонов, принадлежащих ацетильной группе при δ 2.10 м.д. (3H, с, С(О)СН₃).

Получение дигидроизохинолинов по реакции Бишлера-Напиральского. Полученные амиды (5-7), (10), (11), (21-29) как ключевые соединения мы использовали в реакции Бишлера-Напиральского для получения дигидроизохинолинов, которые представляли особый интерес с точки зрения биологической активности.

Реакцию внутренней циклизации N-(3,4-диметоксифенилэтил)-2-гидроксипропанамида (7) проводили по методу Бишлера-Напиральского при нагревании на водяной бане, используя в качестве конденсирующего агента POCl₃ как в растворителе (бензол, 4 час), так и в 2-методе POCl₃ (реагент и растворитель 6 час).

Полученный 3,4-дигидроизохинолин без очистки ("one-pot") восстанавливали NaBH₄ в метаноле. Получили 1-(1-хлорэтил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (32) с выходом 59%.



Рентгеноструктурный анализ (РСА) (32) показывает, что гидроксигруппа остатка молочной кислоты амида в процессе внутреннего циклообразования претерпевает нуклеофильное замещение на атом Cl. Таким образом, в результате реакции был синтезирован 1-(1-хлорэтил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, который по данным РСА кристаллизуется в моноклинной пространственной группе P21/c (рис. 1). Асимметричная кристаллическая единица содержит одну независимую молекулу с 1R, 11R конфигурацией хиральных атомов углерода, поэтому кристалл состоит из энантиомеров RR и SS. Ароматическое кольцо C4a-C8a слегка скручено. Отклонение соответствующих атомов от средней плоскости кольца (0,0271 Å). Плоскости, определяемые ароматическим кольцом и атомами C6, O1, C9 и C7, O2, C10, составляют 13,4° и 5,2°, соответственно. Связи C4a-C4 и C8a-Cl слегка неплоскостны, отклонения C1 и C4 от средней плоскости ароматического кольца составляют -0,219 и 0,146 Å соответственно.

Гетероциклическое кольцо тетрагидроизохинолина принимает конформацию полукресла.

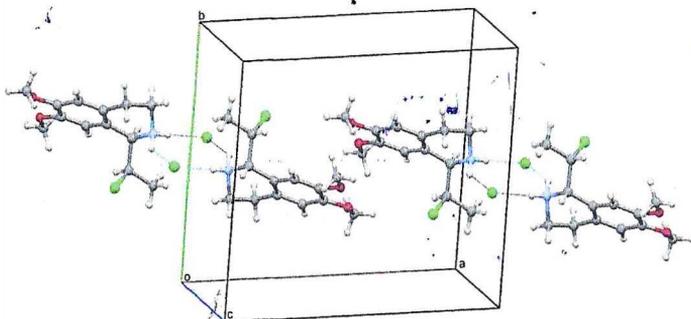
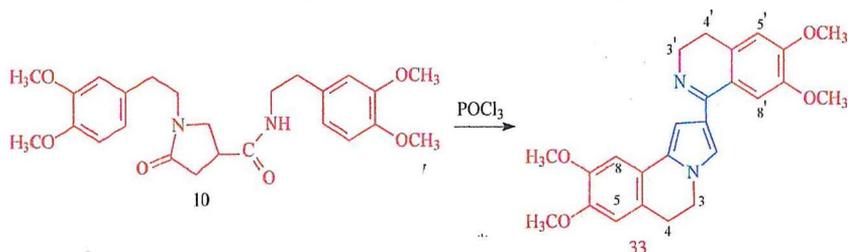


Рисунок 1. Водородная связь в кристалле 1-(1-хлорэтил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина (32).

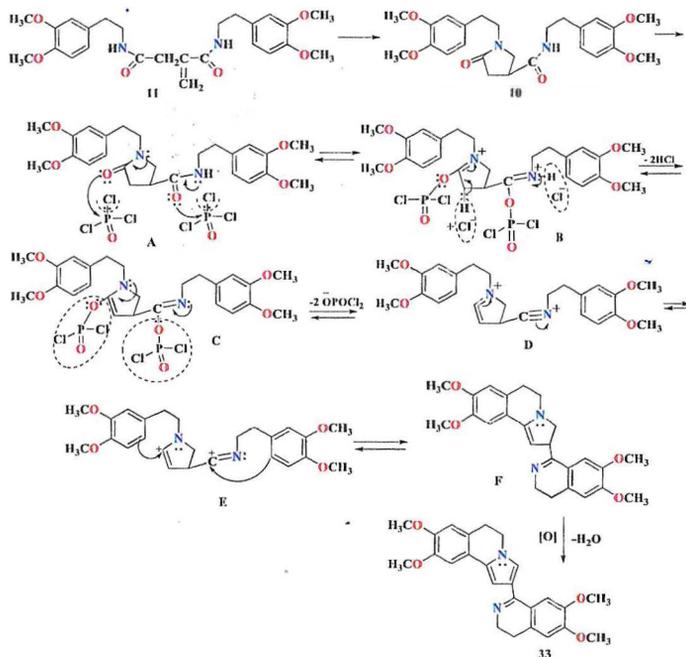
Синтез 2-(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-(8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолина. Возросший интерес к изохинолиновым алкалоидам сложной структуры связан с выделением новых веществ и накоплением информации об их анальгетической, противовоспалительной, противосудорожной, противораковой, противомаларийной, цитотоксической активности. В частности, большой интерес представляет синтез бимолекулярного производного изохинолинового ряда из моноамида итаконовой кислоты (10) по реакции Бишлера-Напиральского, содержащего два изохинолиновых фрагмента.



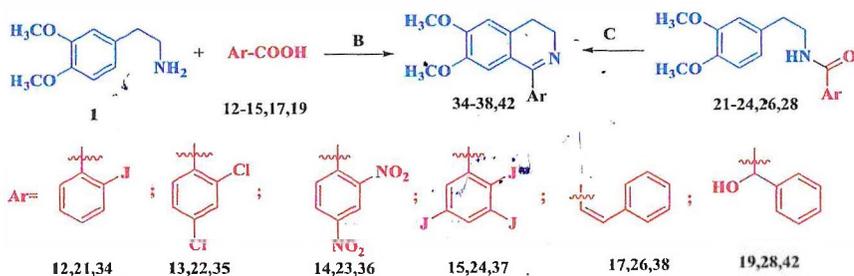
Циклический амид итаконовой кислоты (10) в реакции с POCl_3 дал дигидроизохинолин (33). В ^1H ЯМР спектре (33) сигнал $\text{H-}\alpha'$ сдвинут в более низкое поле (4.22, триплет $J = 6.6$, $\text{H-}3'$), отсутствует сигнал от группы NH , ароматические протоны 5, 5' и 8, 8', а также $\text{H-}9,11$ появляются в виде синглетов, что подтверждает образование 2-(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-(8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолина.

Механизм реакции получения соединения (33) предложен на основе литературных данных. Согласно этому, в результате внутренней

молекулярной циклизации диамидного соединения (10) образуется циклический амид оксопирролидинкарбоксиамид (11). Промежуточные соединения (A) и (B) синтезируются в результате взаимодействия неподеленных электронных пар кислорода амидной группы в образовавшейся (11) - оксопирролидинкарбоксиамидной молекуле с атомом фосфора в молекуле POCl_3 и возникновения двойной связи неподеленных электронных пар на внешней оболочке атома азота. На следующем этапе в результате отщепления катиона водорода (H^+) в виде HCl от промежуточного соединения (B) образуется промежуточное соединение (C). В результате выделения оксохлорида фосфора из соединения (C) получается соединение (D), которое приводит к синтезу соединения (E). В результате циклизации промежуточного соединения (E) образуется соединение (F). На заключительном этапе за счет окисления продукта F реакции получается соединение (33) по аналогии с *ACS Omeda*, 7, 37050-37060 (2022).



Подбор оптимальных условий синтеза дигидроизохинолинов. Потребность в изохинолиновых соединениях стимулирует разработку экономически выгодных методов их синтеза. Для этого мы исследовали 3 метода.



В. POCl_3 (4 экв.), ксилол, 140°C ; С. POCl_3 , C_6H_6 , $t^\circ\text{C}$.

В одностадийном синтезе в качестве исходных веществ использовали амин (1) и ряд кислот (12-15), (19) (метод В). Применение различных растворителей показало, что целевые дигидроизохинолины (34-38) получены с выходами 63-70% только при кипячении в течение 4-6 час в ксилоле (в бензоле образуются соответствующие амиды, а в толуоле трудно разделяемая смесь веществ). Этот метод позволяет получать целевые дигидроизохинолины без промежуточной стадии выделения амидов.

Дигидроизохинолины (34-38) были получены также из амидов (21-24) по реакции Бишлера-Напиральского в бензоле с POCl_3 (метод С).

Выходы, приведенные в табл. 3, однозначно указывают на преимущество одностадийного метода (В) над двухстадийным методом (С).

По сравнению с традиционными способами синтеза дигидроизохинолинов метод микроволнового облучения имеет ряд особенностей, таких как короткое время реакции, легкое разделение продуктов и хорошая селективность.

Таблица 3

Выходы некоторых дигидроизохинолинов по методу В (ксилол, 140°C) и методу С (через стадию выделения амидов).

Вещество	Метод В. Выход, %	Метод С. Выход, % (общий)*
34	68	60
35	65	60
36	63	39
37	70	57

*Выход дигидроизохинолинов рассчитан на исходный амин (1).

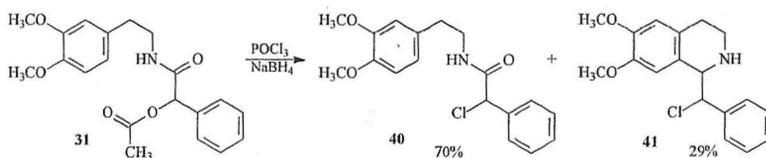
Эффективность этого метода в реакции Бишлера-Напиральского изучена на примере амина (1) и кислоты (12). Применение СВЧ-нагрева, в диапазоне 950-1050 Вт (бытовая микроволновая печь) смеси амина и кислоты в среде толуола с POCl_3 приводит к образованию смеси амида и дигидроизохинолина. Увеличение мощности до 1050 Вт и времени реакции до 20-30 минут способствовало образованию целевого продукта дигидроизохинолина.

Строение веществ подтверждено на основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектре ЯМР ^1H продуктов циклизации (34-37) отсутствуют сигналы, соответствующие протону в положении Н-6 ароматического кольца и NH-

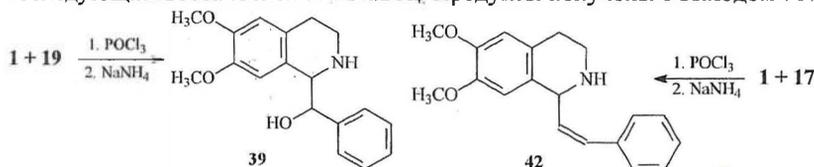
группы фрагмента амина (1), а протоны Н-5 и Н-8 резонируют при δ 6.64 – 7.43 и 6.23 – 6.87 м.д. в виде синглетов и присутствуют соответствующие сигналы протонов остатка кислоты, что подтверждает процесс циклизации и образование дигидроизохинолина.

В реакции получения тетрагидроизохинолина исходя из амида (31), содержащего О-ацетильную группу, сохранить последнюю не удалось.

В среде толуола с POCl_3 и последующего восстановления NaBH_4 образуется смесь двух продуктов: амида (R)-2-хлор-N-(3,4-диметоксифенил)-2-фенилацетамида (40) с выходом 70% и 1-фенилтетрагидроизохинолина 1-((R)-хлор(фенил)метил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (41) с выходом 29%.



Тетрагидроизохинолины (39) и (42) были получены исходя из гомовератриламины (1) и кислот (17) и (19) при кипячении в ксилоле с последующим восстановлением NaBH_4 . Продукты получены с выходом 70%.



Строение дигидро- и 6,7-диметокси-1-стирил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, синтезированного на основе N-(3,4-диметоксифенилэтил)циннамида, полностью подтверждено данными ^1H ЯМР спектроскопии.

Цитотоксическая активность производных изохинолина.

Фармакологическая активность некоторых представителей полученных соединений, представленная в таблице 4, изучалась в лаборатории генетики Института химии растительных веществ АН РУЗ (научной группой под руководством проф. Ш.С. Азимовой).

Синтезированный из итаконовой кислоты изохинолин (33) проявил явную цитотоксичность: для клеток аденокарциномы молочной железы HBL-100 его IC_{50} составляло 13,1 мкМ (12,5 мкМ), для клеток карциномы шейки матки HeLa - 24,9 мкМ (38,3 мкМ), для аденокарциномы гортани - 27,1 мкМ (68,6 мкМ). Линия Т-лимфобластного лейкоза CCRF-CEM была нечувствительна к действию этого производного - значение IC_{50} составило 95,9 мкМ. Соединения (34-37) не проявили цитотоксическую активность по отношению к данным клеткам. Препарат сравнения - цисплатин.

4-Таблица

Цитотоксичность соединений в линиях раковых клеток (100 мкМ)
(подавление роста клеток, %)

Соединение	CCRF-SEM	HeLa	HBL-100	HEp-2
8	9.2 ± 0.2	10.8 ± 1.1	18.8 ± 0.5	2.7 ± 0.0
11	18.5 ± 1.1	12.7 ± 0.5	5.0 ± 0.7	3.2 ± 0.3
20	22.4 ± 1.5	0.0 ± 0.0 (15%)*	0.0 ± 0.0 (2%)*	1.0 ± 0.0 (7%)*
29	7.2 ± 0.6	0.0 ± 0.0 (8%)*	14.9 ± 0.9	2.07.0 ± 0.6
30	14.1 ± 0.5	4.4 ± 0.4	12.7 ± 1.1	3.00.4 ± 0.0
32	14.2 ± 0.3	12.5 ± 1.4	23.7 ± 1.4	4.012.0 ± 1.2
33	51.6 ± 1.6 (IC ₅₀ =95.9)**	94.9 ± 3.2 (IC ₅₀ =24.9)**	98.9 ± 2.8 (IC ₅₀ =13.1)**	97.3 ± 1.7 (IC ₅₀ =27.1)**
34	13.6 ± 0.8	0.0 ± 0.0 (3%)*	18.8 ± 1.1	3.0 ± 0.0
35	18.0 ± 0.8	0.0 ± 0.0 (9%)*	0.0 ± 0.0 (11%)*	1.0 ± 0.0 (8%)*
38	12.6 ± 0.9	0.0 ± 0.0 (18%)*	0.0 ± 0.0 (3%)*	11.9 ± 1.1
Цисплатин	51.6 ± 1.9 (IC ₅₀ =96.7 М)**	92.4 ± 2.7 (IC ₅₀ =38,3 μМ)**	100.0 ± 0.0 (IC ₅₀ =12.3 μМ)**	45.7 ± 2.1 (IC ₅₀ =68.6 μМ)**

* процент пролиферации клеток указан в скобках

** в скобках указано значение IC₅₀

5-Таблица

Цитотоксичность соединения в здоровых клеточных линиях (100 мкМ).

Соединение, 100 μМ	Линия клеток		
	Подавление роста клеток, %		
	Веро В	Фибробласты	Гепатоциты
Соединение 33	51.6 ± 1.4 (IC ₅₀ =95.9)**	94.3 ± 2.3 (IC ₅₀ =12.6)**	50.0 ± 1.3 (IC ₅₀ =100.0)**
Цисплатин	78.6 ± 2.1 (IC ₅₀ =29.9 μМ)**	43.4 ± 0.8 (IC ₅₀ >100 μМ)**	32.6 ± 1.2 (IC ₅₀ >100 μМ)**

** в скобках указано значение IC₅₀

В третьей главе диссертации, называемой «Экспериментальная часть», дано описание использованных реагентов, дана методика проведения исследований и химических превращений, а также приведены физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений.

Выводы

1. Впервые было проведено сравнительное изучение реакции Бишлера-Напиральского ароматических насыщенных, ненасыщенных, алифатических насыщенных, ненасыщенных, гидрокси- и двухосновных ненасыщенных карбоновых кислот с гомовератриламином, а также выявлены основные факторы (растворитель, температура, метод), влияющие на строение и выход продуктов. Описаны особенности условий и путей синтеза новых производных 3,4-дигидроизохинолина и 1-(1-хлорэтил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, а также приведены физические свойства промежуточных и конечных продуктов.

2. Впервые разработаны эффективные одностадийные методы синтеза производных 1-(фенил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина на основе гомовератриламина и ароматических карбоновых кислот; установлена их цитотоксическая активность.

3. Получено новое производное дигидропирролоизохинолина (2-(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-(8,9-диметокси-5,6-дигидропирроло[2,1-а]изохинолин) на основе N,1-бис(3,4-диметокси-фенилэтил)-2-оксопирролидин-3-карбоксамид и определена его цитотоксическая активность *in vitro* (IC50 для клеток аденокарциномы молочной железы HBL-100 - 13,1 мкМ, для клеток карциномы шейки матки HeLa - 24,9 мкМ, для аденокарциномы гортани - 27,1 мкМ).

4. Установлено, что в амидах, содержащих N-C(O)-CH(OH или OAc)-фрагмент, легко замещается гидроксильная группа на атом хлора в реакциях с хлорокисью фосфора.

5. В результате проведенных исследований синтезировано 39 веществ, получено 22 новых соединения и определена их химическая структура методами ИК, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и РСА.

**SCIENTIFIC COUNCIL ONAWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREES DSc.03/30.09.2024.K.82.02 AT CHIRCHIK STATE
PEDAGOGICAL UNIVERSITY**

SAMARKAND STATE UNIVERSITY

URUNBAYEVA ZIROAT ERKINOVNA

**SYNTHESIS OF A SERIES OF SUBSTITUED 3,4-DIHYDRO AND 1,2,3,4-
TETRAHYDROISOQUINOLINES**

02.00.03-Organic chemistry

**ABSTRACT OF DISSERTATION FOR THE DEGREE OF (PhD)
IN CHEMICAL SCIENCES**

Chirchik 2025

The theme of dissertation of doctor of Philosophy (PhD) on chemical sciences was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of the Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under number B2022.2.PhD/K484.

The dissertation work was performed at the Samarkand State University.

Abstract of the dissertation in three languages (uzbek, russian, english (summary)) posted on the website of the scientific council (www.cspi.uz, ilmiy-kengash) and on the information and educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:

Vinogradova Valentina
Candidate of chemical sciences,
Senior Researcher

Official opponents:

Turgunov Erxon
Doctor of Chemical Sciences, professor

Jurakulov Sherzod Niyatkabulovich
Doctor of Chemical Sciences,
Senior Researcher

Leading organization:

Tashkent Pharmaceutical Institute

The defence will take place «18» 08 2025 at 11⁰⁰ o'clock the meeting of the time scientific council DSc.03/30.09.2020.K.82.02 at Chirchik state pedagogical university (Address: 111720, Tashkent region, Chirchik city, Amir Temur street, 104. Phone.: (+998) 70-716-68-05, fax: (0370) 716-68-11; e-mail: tvchdpi_k.kengash@umail.uz).

The dissertation can be reviewed at the information resource center of the Chirchik state pedagogical university, (is registered under № 38 Address: 111720, Tashkent region, Chirchik city, Amir Temur street, 104. Phone.: (+998) 70-716-68-05, fax: (0370) 716-68-11; e-mail: tvchdpi_k.kengash@umail.uz).

Abstract of dissertation sent out on has been distributed on «30» 07 2025 y.
(mailing report № 28 dated «30» 07 2025 y.



O.E. Ziyadullaev

Member of the Scientific Council for awarding the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

G.O. Otamuxamedova

Scientific Secretary of the Scientific Council for awarding the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences

A.G. Makhsumov
Chairman of Scientific Seminar under Scientific Council for awarding the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is the development of methods for the synthesis of new derivatives of amides and isoquinolines based on homoveratrylamine and a number of acids, as well as the determination of the physicochemical and biological properties of their structure.

The objects of the research work are homoveratrylamine, aliphatic and aromatic carboxylic acids, their amidation products and substituted isoquinolines.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, the synthesis of 1,2-dihydroisoquinolines based on substituted aromatic carboxylic acids was carried out under microwave radiation conditions, and during the process, the effectiveness of the single-reactor (one-pot) method compared to the traditional multi-stage synthesis was substantiated;

methods for the synthesis of new amides and isoquinoline derivatives based on homoveratrylamine and a number of carboxylic acids were optimized;

direct and indirect amidation reactions of itaconic acid with homoveratrylamine were carried out, as a result of which the dynamics of oxopyrrolidine carboxamide formation were determined;

based on the cyclization reactions of an amide containing an oxopyrrole ring, isoquinolines containing 1,2-dihydroisoquinoline and pyrroloisoquinoline rings were synthesized, their specific parameters were determined, and their purity was proven by chromatographic, spectroscopic, and quantum-chemical methods;

the cytotoxic activity of the synthesized isoquinoline derivatives was investigated, and it was established that they possess biological properties and potential pharmacological effects;

Implementation of the research results: Based on the scientific results obtained from the synthesis of a number of substituted 3,4-dihydro- and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines:

The methodology for the synthesis of new isoquinoline derivatives was applied in the practical project No. VA-FA-F-6-009, entitled "Investigation of the cytotoxic, antibacterial, antifungal, and antioxidant activities of natural compounds and their synthetic derivatives." In this project, the isoquinoline derivatives were used to identify inhibitors of cervical cancer (HeLa) and esophageal cancer (HEp-2) cell lines, showing low toxicity toward non-transformed normal skin cells – fibroblasts (according to Certificate No. 4/1255-2218 of the Academy of Sciences of Uzbekistan, dated October 7, 2024). As a result, several compounds were identified that exhibit inhibitory activity against HeLa and HEp-2 cancer cell lines.

The chemical structure of the synthesized compound 1-(1-chloroethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, obtained via condensation and cyclization of homoveratrylamine with racemic lactic acid, was determined by X-ray structural analysis. Its crystal structure was deposited in the international Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) database (Reference No. CCDC:800579, dated December 3, 2024, <https://www.ccdc.cam>). This provided an opportunity for the targeted synthesis of new compounds with diverse properties.

The synthesized compounds N,1-bis-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-1-oxopyrrolidine-3-carboxamide and N-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-3-iodobenzamide were used in vitro as antibacterial agents by "Samarkand-England Eco-Medical" LLC (according to Certificate No. 07-07/139 of the Samarkand Regional Government, dated August 21, 2024). As a result, they were found to exhibit activity against the pathogenic microorganism *Escherichia coli* (Gram-negative bacteria) within a 90 mm inhibition zone, indicating their potential to neutralize such microorganisms.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of an introduction, three chapters, a conclusion, a list of references and an appendix. The dissertation is 104 pages long.

E'OLON QILINGAN ILMIY ISHLAR RO'YXATI

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I bo'lim (I часть; I part)

1. Urunbaeva Z.E., Turgunov K.K., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Crystal structure of 1-(1-chloroethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium chloride // *Acta Cryst.* 2024. E80, pp. 1322-1325. (№3; Scopus; F=1.1)
2. Urunbayeva Z.E., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Synthesis of aromatic amides and isoquinolines based on homoveratrylamine // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science* 2024, 5(4), pp. 935-939. (№23; SJIF; F=7.88)
3. Urunbayeva Z.E., Saidov A.Sh., Alimova M., Vinogradova V.I. Синтез амидов итаконовой кислоты на основе гомовератрилами́на. // *SamDU Ilmiy axborotnoma.* 2020. №1. 8-11 b. (02.00.00, №9)
4. Urunbayeva Z.E., Xudoyberdiyeva A.A., Alimova M., Xolmirzayev M. Синтез амидов салициловой и пироксизево́й кислоты на основе гомовератрилами́на. // *SamDU Ilmiy axborotnoma.* 2020. №3. 92-94 b. (02.00.00, №9).
5. Urunbayeva Z.E., Shakarov S.N., Xudoyberdiyeva A.A., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Gomoveratrilaminning bodom kislotla bilan kondensatlanishi va sikllanish reaksiyasini o'rganish. // *SamDU Ilmiy axborotnoma.* 2023. №5. 56-60 b. (02.00.00, №9).

II bo'lim (II часть; II part)

6. Urunbayeva Z.E., Saidov A.Sh., Alimova M., Vinogradova V.I. Amides Of Ricinoleik, Lactik, Sorbic, Cinnamic, And Itaconic Acids Based On Homoveratrylamine // *Evropen Journal of Molekulyar and Clinical Medicine.* 2020. № 7 (7-tom) .pp. 661-665.
7. Urunbayeva Z.E., Alimova M., Vinogradova V.I. For the preparation of acid amides using homoveratrilamine / XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 16-19, 2019 y. Shanghai. – P. 232.
8. Urunbayeva Z.E., Jumayeva L.O., O'sarova S.N., Saidov A.SH., Vinogradova V.I. Synthesis of N-(3,4-dimethoxyphenylethyl)- benzamide and 3,4-dihydroisoquinoline derivatives / *Advances in synthesis and complexing book of abstracts The Sixth International Scientific Conference* 26-30 September 2022 Moscow.-P. 259
9. Urunbayeva Z.E., Usarova S.N., Saidov A.SH. Synthesis of pharmacologically active isoquinoline derivatives / *International Scientific Conference Actual Problems of The Chemistry of Natural Compounds* March 15-16, 2023 Tashkent.-P. 285
10. Urunbayeva Z.E., Saidov A.SH., Vinogradova V.I. Gomoveratrilamin va sut kislotasi ta'sirlashish reaksiyasini o'rganish / *Women in STEM" International festival* February 13-15, 2024 y.-Tashkent-P. 141-142.

11. Урунбаева З.Э., Худойбердиева А.А., Алимова М., Виноградова В.И. Синтез синтетических аналогов растительных алкалоидов. / XI Нумановские чтения Академик Н.И.Нуманов и развитие химической науки в Таджикистане. 24-25 октября 2019 . Таджикистан – С. 85.

12. З.Э.Урунбаева, А.Ш.Саидов, В.И.Виноградова. Конденсатланиш реакцияси асосида N-(3.4-диметоксифенилэтил)-2-гидрокси-2-фенилацетамид синтези. / Актуальные проблемы инновационных технологий в развитии химической, нефте-газовой и пищевой промышленности. // Международная научно-техническая конференция. 25-26-мая. Ташкент-2021. С. 75

13. Urunbayeva Z.E., Jumayeva L.O., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Synthesis of dihydroisoquinolines basis of homoveratrilamine and aromatic carbonic acids. / Actual problems of the chemistry of natural compounds. Scientific conference of young scientists March-17, 2022-Tashkent - P. 184.

14. Урунбаева З.Э., Худойбердиева А.А., Алимова М., Виноградова В.И. Получения амидов непредельных кислот с использованием гомовератрилами́на. / Биоорганик кимё фани долзарб муаммолари. 26-27-апрел 2019. Наманган – С. 195-197.

15. Урунбаева З.Э., Худойбердиева А.А. / Материалы XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020» – Москва, 2020. – С. 703

16. Urunbayeva Z.E., Xudoyberdiyeva A.A., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. N-(3.4-dimetoksifeniletıl)-2-gidroksi-2-fenilatsetamidning sintezi va IQ-spektroskopiyasi. / Zamonaviy kimyoning dolzarb muammolari. 1-may. 2019. Qarshi. 31-32 b.

17. Urunbayeva Z.E., Xudoyberdiyeva A.A., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Gomoveratrilamin va galogen saqlagan aromatik karbon kislotalarni o‘zaro ta’sirlashish reaksiyasini o‘rganish / “Kompleks birikmalar kimyosi va analitik kimyo fanlarining dolzarb muammolari” Respublika ilmiy-amaliy anjumani 19-21-may 2022-yil. Termiz. – 364-365 b.

Avtoreferat “SamDU xabarlari” ilmiy jurnali tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi.



№ 10-3279

Bosishga ruxsat etildi: 24.07.2025 y.

Bichimi: 60x84 ^{1/16} «Times New Roman»
garniturada raqamli bosma usulda bosildi.

Shartli bosma tabog‘i 3. Adadi 100. Buyurtma: № 109

Tel: (99) 832 99 79; (77) 300 99 09

Guvohnoma reestr № 10-3279

“IMPRESS MEDIA” MCHJ bosmaxonasida chop etildi.

Manzil: Toshkent sh., Yakkasaroy tumani, Qushbegi ko‘chasi, 6 uy.