

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

САИДОВ АБДУСАЛОМ ШОМУРОДОВИЧ

**ИЗОХИНОЛИН АЛКАЛОИДЛАРИ ВА УЛАРНИНГ
АНАЛОГЛАРИНИ БАЪЗИ КАРБОН КИСЛОТАЛАР
АСОСИДА СИНТЕЗИ**

02.00.03- Органик кимё

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

Тошкент – 2017

Фалсафа (PhD) доктори диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Саидов Абдусалом Шомуродович Изохинолин алкалоидлари ва уларнинг аналогларини баъзи карбон кислоталар асосида синтези.....	3
Саидов Абдусалом Шомуродович Синтез изохинолиновых алкалоидов и их аналогов на основе некоторых карбоновых кислот.....	21
Saidov Abdusalom Shomurodovich Synthesis of isoquinoline alkaloids and their analogues based on some carbonic acids.....	41
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	44

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

САИДОВ АБДУСАЛОМ ШОМУРОДОВИЧ

**ИЗОХИНОЛИН АЛКАЛОИДЛАРИ ВА УЛАРНИНГ
АНАЛОГЛАРИНИ БАЪЗИ КАРБОН КИСЛОТАЛАР
АСОСИДА СИНТЕЗИ**

02.00.03- Органик кимё

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

Тошкент - 2017

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/K10 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифси (www.ik-kimyo.nuuz.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Мухамадиев Нурали Курбоналиевич
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Абдугофуров Ибрагимджан Азизович
кимё фанлари доктори

Абдуллаев Шавкат Воҳидович
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент фармацевтика институти

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc27.06.2017.K.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил «**24**» **ноябрь** соат **11⁰⁰** даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел:(99871)227-12-24, факс(99824)246-53-21; 246-02-24. e-mail: chem0102@mail.ru).

Диссертацияси билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел:(99871)227-12-24, факс (99824)246-53-21; 246-02-24. e-mail: nauka@nuu.uz).

Диссертация автореферати 2017 йил «09» ноябрь куни тарқатилди.

(2017 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Х.Т. Шарипов

Илмий даражасини берувчи илмий кенгаш раиси к.ф.д., профессор

Д.А. Гафурова

Илмий даражасини берувчи илмий кенгаш котиби к.ф.д.

А. К. Абдушукуров

Илмий даражасини берувчи илмий семинар раиси к.ф.д., профессор

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда жаҳонда ўсимликлар таркибидан юқори самарали моддаларни ажратиб олиш ва улар асосида янги дори воситаларини яратиш жадал суратда ривожланиб келмоқда. Ўсимликлардан ажратиб олинган бундай бирикмалар орасида алкалоидлар ва уларнинг аналоглари алоҳида ўрин эгаллайди. Улар асосида фақат кейинги 8-10 йил ичида дунёда 30 дан зиёд юқори самарали ноёб препаратлар яратилди.

Жаҳонда тетрагидроизохинолиннинг янги ҳосилаларини синтез қилиш, биологик фаолликларини аниқлаш ва улар асосида фармакологик фаолликка эга бўлган дори воситаларини яратиш долзарб вазифалардан ҳисобланади. Дунёда ва республикамизда изохинолин асосида яллиғланишга қарши, спазмолитик, оғриқ қолдирувчи ва шокка қарши дори воситаларини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотларни амалга ошириш, дори препаратларни яратиш учун алкалоидларнинг турли хил моно- ва бис- тетрагидроизохинолин ҳосилаларини синтез қилиш ва юқори самара берадиган усулларини ишлаб чиқиш ҳамда олинган бирикмаларнинг тузилиши, хоссаларини замонавий физик-кимёвий усулларда аниқлаш долзарб масалалардан ҳисобланади.

Мамлакатимиз мустақилликка эришгач маҳаллий хомашёлар асосида дори воситаларини яратишни ривожлантириш йўналишида илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва миллий фармацевтика бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилди. Мазкур йўналишда амалга оширилган чора-тадбирлар асосида рақобатбардош препаратларни ҳам табиий ҳом-ашё, ҳам органик синтез маҳсулотларидан олиш, ишлаб чиқишни ташкиллаштириш борасида муҳим натижаларга эришилди. Таъкидлаш керакки, янги тетрагидроизохинолин ҳосилаларининг синтез усулларини ишлаб чиқиш, уларнинг тузилишини ўзига хослигини аниқлаш, ҳамда таркибида тетрагидроизохинолин билан бирга бошқа фармакофор гуруҳлари бўлган янги биологик фаол моддаларни яратиш ҳамда улардан ишлаб чиқаришда фойдаланишга етарлича эътибор қаратилмаган. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, изохинолин алкалоидлари ва улар аналогларининг баъзи карбон кислоталар асосидаги синтези ва тузилишини ўзига хослигини аниқлаш, ҳамда бошқа фармакофор гуруҳлари бўлган янги биологик фаол моддаларни яратишга йўналтирилган илмий-тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2006 йил 14 июлдаги ПҚ-416-сон «Маҳаллий дори-дармон ва тиббиёт буюмлари ишлаб

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

чиқарувчиларни қўллаб-қувватлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2010 йил 15 декабрдаги ПҚ-1442-сон «2011-2015 йилларда Ўзбекистон Республикаси саноатини ривожлантиришнинг устувор йўналишлари тўғрисида»ги, 2016 йил 31 октябрда қабул қилинган «Аҳолини дори-дармон воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни янада яхшилашга доир чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2017 йил 2 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида»ги Фармонида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меърий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. Тиббиёт ва фармакология, VII. Кимё технологиялари ва нанотехнологиялар устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Изохинолин алкалоидларини ўрганиш 200 йил аввал бошланган. Дунёда биринчи бўлиб ажратиб олинган алкалоид морфин изохинолин гуруҳига тегишлидир. Дунёнинг барча саноати ривожланган мамлакатларида изохинолин асосидаги синтезларни қамраб олган тадқиқотлар жадал олиб борилмоқда. Чет эл олимлари хусусан, хорижлик олимлар – Krupa H. Shukla, Mukund K. Gurjar, Z. M. A. Judeh, W.M. Seganish, S. Arai, R. Quevedo, B. Kundu, Ch. Kuhakarn, A. Saito, Su-Dong Cho, Michael J. E. Hewlins, R. Alonso, A.A. Ахрем, Ю.В. Шкляев, В.С. Шкляев, В.Г. Карцев, А.Г. Михайловский изохинолиннинг турли ҳосилаларини синтези, физик-кимёвий ҳамда биологик фаолликларини ўрганиш билан шуғулланган. Республикамизда мазкур йўналиш ривожига С.Ю. Юнусов, М.С. Юнусов, И.А. Исраилов, В.И. Виноградова, М. Алимова, Т. Голоднюк, Н. Баратов, Ш.Б. Рахимов, Ш.Н. Журакулов ва бошқалар ўзларининг илмий излаишлари билан изохинолин ҳосилаларини синтез қилиш ва биологик фаоллигини аниқлаш муаммоларини ҳал этишга катта ҳисса қўшган.

Адабиётларда 1-алкил-тетрагидроизохинолин (1-метил, - этил, - пропил, -бутил) ларнинг айрим вакиллари синтези ва фаоллиги бўйича маълумотлар келтирилган, лекин тетрагидроизохинолиннинг баъзи 1-алкил (C₇-C₂₂) ҳосилалари синтези ва улар фаолликларининг углерод занжири узунлигига боғлиқлиги бўйича маълумотлар келтирилмаган. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда қайд этиш мумкинки, тетрагидроизохинолиннинг қатор ҳосилаларини мақсадли синтез қилиш ва уларнинг хоссаларини ўрганиш янги ва самарали биологик фаол моддаларни яратиш долзарб, илмий-амалий аҳамиятга эга муаммо ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги: Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалар кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-Ф-7-Т-197 «Ўзбекистон флораси ёввойи ўсимликлари алкалоидларининг кимёси, тузилиши, модификацияси, синтези ва биологик фао-

ллиги. Янги доривор препаратлар ва биореактивлар учун замин яратиш» (2012-2016 йй.) лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади янги моно- ва бис- молекуляр тетрагидроизохинолинларнинг синтез усуллари ишлаб чиқиш ҳамда уларнинг физик-кимёвий хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

1-алкилтетрагидроизохинолиннинг янги қатор синтез усуллари ишлаб чиқиш;

1-пиридинил ва 1-индолил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинлар олишнинг самарали усуллари аниқлаш;

гомовератриламиннинг икки асосли (оксалат, дигликол, изотроп) кислоталар билан ўзаро таъсирлашиш реакцияларини тадқиқ қилиш;

синтез қилинган моддаларнинг физик-кимёвий хоссаларини тадқиқ этиш ва уларнинг тузилишини ИҚ- ва ЯМР- спектроскопия ҳамда рентгеноструктур таҳлил усуллари ёрдамида ўрнатиш;

реакция маҳсулотларини ЮССХ усулида таҳлил қилиш методикасини ишлаб чиқиш;

гомовератриламин билан карбон кислоталарнинг конденсатланиш ва циклланиш реакцияларини квант-кимёвий баҳолаш.

Тадқиқот объекти. Гомовератриламин, органик кислоталар, ишлаб чиқилган усуллар ёрдамида олинган, алмашинган тетрагидроизохинолинлар ва уларнинг янги ҳосилалари танланган.

Тадқиқот предмети. Мақсадли маҳсулотлар олишнинг шароитлари, уларнинг физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

гомовератриламин ва қатор кислоталар асосида биологик фаолликка эга бўлган янги бирикмаларни мақсадли синтезини ўзида мужассамлаштирилган алмашинган 1,2,3,4 - тетрагидроизохинолинларнинг моно- ва бис- ҳосилаларини олишнинг янги усуллари ишлаб чиқилган;

илк бор гомовератриламиннинг қатор бир асосли карбон кислоталар ($C_7 - C_{22}$, $C_{18} \Delta 9$ *цис* ва *транс* ёғ кислоталари, 3-индолсирка, гликол ва *о*-, *м*-, *п*- пиридин кислоталари) билан ўзаро таъсиридан 32 та янги ҳосилалар синтез қилинган;

гликол кислота билан реакция ноодатий уч халқали маҳсулот-азиридинбораннинг ҳосил бўлиши билан бориши аниқланган;

6,7- диметокси-1-(1Н-индол-3-ил)- 1,2,3,4- тетрагидроизохинолиннинг формалин билан Манних ва Крейг реакцияси натижасида битта беш халқали ҳосилани олиниши исботланган;

илк бор табиий изотроп кислота асосида бис-изохинолин ҳосиласини ва коридалдин алкалоидининг синтез қилишнинг янги усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

амидларни дастлабки туз ҳосил бўлиш билан олинишнинг модифицирланган усули таклиф этилган;

1-алкил алмашинган тетрагидроизохинолинларни синтез қилишнинг аввал маълум бўлмаган препаратив усуллари ишлаб чиқилган;

изохинолин ҳалқасига пиридин ёки индол ядроси боғланган нисбатан мураккаб структурани олиш йўли таклиф этилган;

янги усулда коридалдин алкалоиди олинган;

олиб борилган изланишлар натижасида самарали цитотоксик, замбурғга қарши ва гипоосмаляр фаолликка эга бўлган моддалар аниқланган;

ЮССХ усулида гомовератриламиннинг карбон кислоталари билан конденсатланиш ва циклланиш маҳсулотларини анализ қилиш методикаси ишлаб чиқилган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Бишлер-Напиральский реакцияси бўйича гомовератриламин ва қатор карбон кислоталар асосида биологик фаолликка эга бўлган янги бирикмаларни мақсадли синтезини ўзида мужассамлаштирган алмашинган 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинларнинг моно- ва бис- ҳосилаларини олишнинг истиқболли йўллари таклиф этилган. Олинган бирикмаларнинг физик-кимёвий хоссалари таснифланган, баъзи реакцияларнинг боришини квант-кимёвий асослаш ҳамда баъзи маҳсулотларнинг биологик фаоллиги тадқиқ этиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган баъзи ҳосилаларнинг цитотоксик, замбурғга қарши ва гипоосмаляр фаолликлари аниқланди, ЮССХ усулида 1-алкил-, 1-пиридинил- ва 1-индол-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинларни ажратиш ва миқдорий аниқлаш методикаси ишлаб чиқилди, булар эса тетрагидроизохинолинлар асосида янги экологик ҳафвсиз препаратларни яратиш учун хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: Изохинолин алкалоидлари ва уларнинг аналогларини баъзи карбон кислоталар асосида синтезини тадқиқ қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

синтез қилинган ҳамда тузилиши аниқланган 2,3-диметокси-5,6,7,8,13,13а-гексагидро-6а,8-диазоиндено[2,1-*b*]фенантреннинг кристаллик структураси Кембриж марказининг маълумотлар базасига киритилган (*Cambridge Crystallographic Data Centre* нинг 2017 йил 11 январдаги 1412105-сон маълумотномаси). Илмий натижалар изихинолин синфга мансуб бўлган янги моддалар яратиш имкониятларини берган;

гиликол кислота ва гомовератриламиннинг конденсатланиш ва циклланиш реакциялари натижасида олинган моддаларнинг кимёвий тузилиши рентгин тузилиш таҳлили асосида аниқланган N,N'-(3,4-диметокси-

β -фенилэтил)оксалат кислота диамиди ва 6,7-диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазириин[2,1a]-изохинолин-N-боранларнинг кристаллик структуралари халқаро Кембриж марказининг структур маълумотлар базасига киритилган (*Cambridge Crystallographic Data Centre* нинг 2017 йил 11 январдаги 1014600, 1014601- сон маълумотномаси). Илмий натижалар асосида турли хил хоссага эга бўлган янги моддаларни мақсадли синтез қилиш имкониятини берган;

тетрагидроизохинолин ҳосилаларини синтез қилиш усуллари «Қўқон Суперфосфат заводи» АЖда амалиётга жорий этилган («Қўқон Суперфосфат заводи» АЖнинг 2017 йил 22 февралдаги 03-231-сон маълумотномаси). Ишлаб чиқилган усул асосида янги моно- ва бис- молекуляр тетрагидроизохинолин бирикмаларни синтез қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 та, жумладан 4 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола республика ва 5 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

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

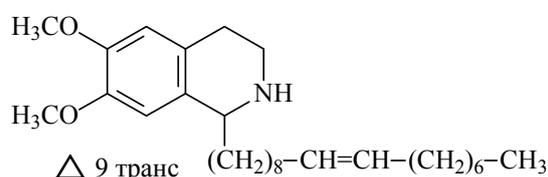
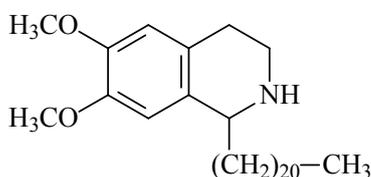
Диссертациянинг «**Изохинолин алкалоидлари ва уларнинг аналогларини баъзи карбон кислоталар асосида синтези**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот натижалари келтирилган.

Тадқиқотнинг мақсади ва вазифаларидан келиб чиққан ҳолда керакли углеводород занжирли тетрагидроизохинолиннинг циклик фрагментлари билан олинган моддалар фармакологик нуқтаи назаридан ўзига хос қизиқиш уйғотади. Чунки, PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) дастурида компьютер башоратлаш юқори даражадаги эҳтимолият билан ушбу қатордаги моддаларда қон суюлтирувчи хосса, гипотензив фаоллик, Паркинсон касаллигига қарши ва бошқа фаолликлар (75 дан 90 % гача) аниқланди.

Мисол тариқасида синтез қилинган 1-Генэйкозан-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин ва 1-(Гептадекен-8)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (транс) ҳосилаларининг PASS маълумотлари 1-жадвалда келтиридик, бу ерда, Pa – прогноз қилинаётган фаолликнинг мавжудлик эҳтимолини, Pi – мавжуд эмаслик эҳтимолини билдиради.

1-жадвал

PASS усулида олинган 4и ва 4к бирикмаларнинг биологик фаолликлари

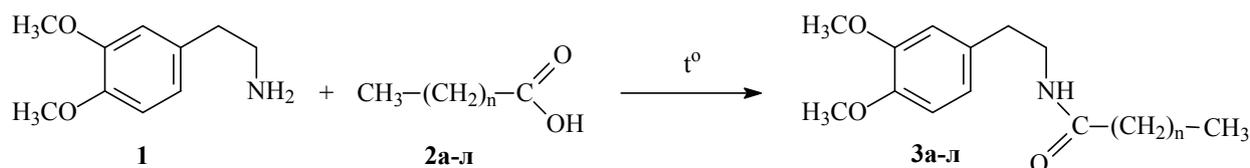


Pa	Pi	Activity
0,935	0,003	Fibrinolytic
0,935	0,004	5 Hydroxytryptamine release stimulant
0,875	0,002	Histamine release stimulant
0,846	0,002	Shivering

Pa	Pi	Activity
0,887	0,006	5 Hydroxytryptamine release stimulant
0,861	0,004	Fibrinolytic
0,830	0,002	Histamine release stimulant
0,802	0,018	Antieczematic

Ушбу бирикмаларнинг синтези гомовератриламиннинг карбон кислоталар билан конденсатланиш ва кейин Бишлер-Напиральский бўйича циклланиш реакциялари асосида амалга оширилди.

Амидларининг синтези гомовератриламинни (**1**) бир асосли карбон кислоталари **2** (7:0, 9:0, 10:0, 12:0, 14:0, 16:0, 17:0, 18:0, 22:0, цис 18:1n9, транс 18:1n9) билан аралашмасини (ёки тузларини) 178°C гача қиздириш билан амалга оширилди. **3а-л** амидларининг унуми 63-92% ни ташкил этади, (ЮССХ да 86-96%). Дастлабки туз ҳосил бўлиши **3а-л** амидлар унумини оширмади:



а: n=5, б: n=7, в: n=8, г: n=10, д: n=12, е: n=14, ж: n=15, з: n=16,
и: n=20, к: n=16, Δ 9 транс, л: n=16, Δ 9 цис

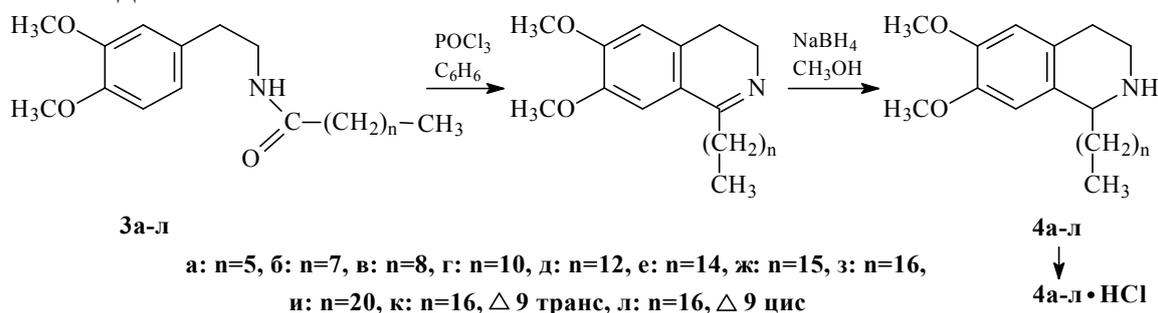
1- Схема. N-(3,4-диметокси-β-фенилэтил)-алкиламидлар синтези

Синтез қилинган амидларнинг физик-кимёвий катталиклари ва
ЯМР ^1H - спектроскопик характеристикалари

Модданинг номи	Бошланғич кислотга пс	Т. суюқ., °С	Унум (ВЭЖХ) %	ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц):
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-гептанамид $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$	7:0	55-57	84 (86)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.45 (1H, м, NH); 6.65 (1H, д, J=2, H-2); 6.67 (1H, дд, J=2, 6.7, H-6); 6.74 (1H, д, J=8.7, H-5).
N-(3,4- Диметокси- β -фенилэтил)-нонанамид $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}$	9:0	69-71	92 (96)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.37 (1H, м, NH); 6.68 (1H, д, J=1.8, H-2); 6.70 (1H, дд, J=1.8, 7, H-6); 6.76 (1H, д, J=8.7, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-деканамид $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}$	10:0	81-82	83 (92)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.36 (1H, м, NH); 6.65 (1H, д, J=2, H-2); 6.70 (1H, дд, J=2, 7, H-6); 6.76 (1H, д, J=8.3, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-дидеканамид $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{N}$	12:0	88-90	88 (92)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.33 (1H, м, NH); 6.65 (1H, H-2); 6.70 (1H, дд, J=2, 7, H-6); 6.76 (1H, д, J=8.4, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-тетрадекан-амид $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{N}$	14:0	94-95	71 (90)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.44 (2H, к, J=7, H β); 5.32 (1H, м, NH); 6.65 (1H, д, J=1.8, H-2); 6.70 (1H, дд, J=1.8, 7.3, H-6); 6.76 (1H, д, J=8.4, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-гексадекан-амид $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{N}$	16:0	102-103	84,5 (89)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.35 (1H, м, NH); 6.65 (1H, д, J=2.1, H-2); 6.70 (1H, дд, J=2.1, 7, H-6); 6.76 (1H, д, J=8.4, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-гептадекан-амид $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{N}$	17:0	99-101	82 (88)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.32 (1H, м, NH); 6.65 (1H, д, J=2, H-2); 6.70 (1H, дд, J=2, 7.7, H-6); 6.76 (1H, д, J=7, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-октадекан-амид. $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{N}$	18:0	103-104	82 (86)	2.70 (2H, т, J=6.8, H α); 3.43 (2H, к, J=6.1, H β); 5.35 (1H, м, NH); 6.65 (1H, д, J=2.1, H-2); 6.70 (1H, дд, J=2.1, 7, H-6); 6.76 (1H, д, J=8.6, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-докозанамид $\text{C}_{32}\text{H}_{57}\text{O}_3\text{N}$	22:0	105-107	83	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.35 (1H, м, NH); 6.65 (1H, H-2); 6.70 (1H, H-6); 6.76 (1H, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-октадекен-9-амид. $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{N}$ транс	18:1 n9 Тра нс	105-107	70 (84)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.31 (2H, м, CH); 6.65 (1H, д, J=2, H-2); 6.67 (1H, дд, J=2, 7, H-6); 6.75 (1H, д, J=8.6, H-5).
N-(3,4- Диметокси- β -фенилэтил)-октадекен-9-амид. $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{N}$ цис	18:1 n9 цис	105-107	63	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.28 (2H, м, CH=CH); 6.66 (1H, H-2); 6.67 (1H, H-6); 6.75 (1H, H-5).

Олинган натижалар занжирда R (>NCOR) углерод атомлари сонининг ошиши амидларнинг суюқланиши температурасини ошишига олиб келишини, R—C₁₅ (кислота 16:0) дан бошлаб эса бундай боғлиқликнинг кузатилмаслигини кўрсатди. Амидларнинг унуми юқори (ЮССХ) ва амалда кислоталардаги атомлар сонига боғлиқ эмас, лекин кўшбоғнинг бўлиши (**3к**, **3л**) мақсадли маҳсулот унумни 63-70% гача пасайтиради (ЮССХ 84-96%).

1-алкилтетрагидроизохинолинлар синтези. Тетрагидроизохинолинлар олишнинг иккинчи босқичи олинган амидларни **3а-л** цикллашдан иборат. Циклланиш абсолют бензол муҳитида сувни тортиб олувчи реагент POCl₃ иштирокида қайнатиш билан олиб борилади. 3,4-Дигидроизохинолинларни ажратиб олмасдан метанолдаги NaBH₄ билан қайтариб занжир узунлигига боғлиқ бўлмаган ҳолда, юқори унумда мақсадли тетрагидроизохинолинлар **4а-л** олинди.



2-Схема. 1-алкилтетрагидроизохинолинларнинг олиниши

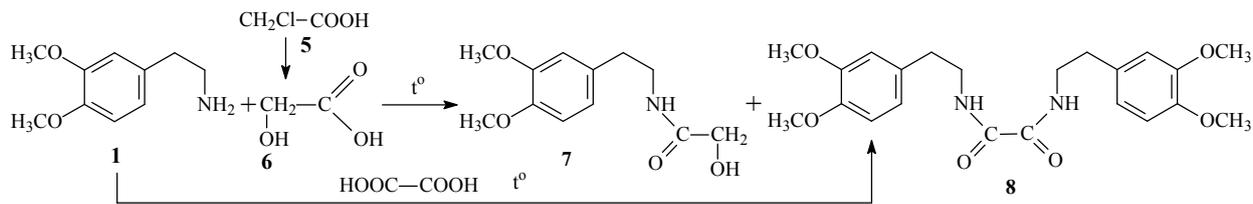
Кўшимча моддалардан маҳсулотни тозалаш мақсадида ва фармакологик тадқиқотлар учун уларнинг гидрохлоридлари олинди.

4 а-л маҳсулотлар тузилиши ИҚ- ва ЯМР - спектрлари маълумотлари орқали исботланди. **4а-л** бирикмалар ИҚ - спектрида карбонил амидига тегишли чизиқлар мавжуд эмас. Циклланиш жараёни ва 1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг ҳосил бўлганлигини ПМР спектрлари маълумотлари тасдиқлайди. ПМР спектрида Н-1 протонга тегишли сигнал триплет кўринишида J=6-7 Гц 4.35 м.у. соҳада кузатилади (**4а-4е**, **4з**, **4к**, **4л** бирикмалар) ва тушунарсиз сабабларга кўра **4ж** (3,92 м.у.) ва **4и** (3,82 м.у.) спектрлари кучли майдонда аралашган. Метилен гуруҳи протонлари кенг сигналлар кўринишида 1.2 м.у. дан 2.58 м.у. гача кузатилади, кўш боғ протонлари - СН=СН- эса 5.23-5.33 м.у. да резонанслашган. Н-3 ва Н-4 лар сигналлари кватрет ва триплет ҳолатда 2.90-3.50 ҳамда 2.34-3.10 м.у. ларда кузатилади. Изохинолин фрагментдаги Н-5 ва Н-8 ароматик протонлари характерли сигналлари 6.49-6.74 м.у. ларда иккита синглет кўринишида резонанслашган.

Юқорида қайд этилганидек занжир узунлигининг ошиши билан амидларнинг суюқланиш температурасини ошиши ҳамда шу қатордаги тетрагидроизохинолин хлоргидратлар суюқланиш температурасини пасайиши қайд этилди. Умумий қонуниятларга қарши ўлароқ **4а-л** бирикмаларининг гидрохлоридлари сувда ёмон, хлороформда эса яхши эриши кузатилди.

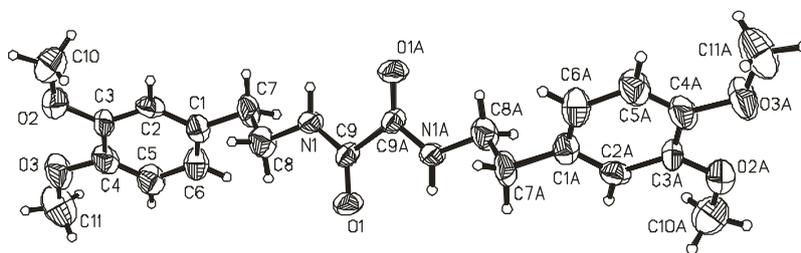
6,7-диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазирино[2,1-а]изохинолин-N-боранинг олиниши. Янги биологик фаол бирикмаларни излаш мақсадида ушбу реакцияни ўргандик. Ушбу усул бўйича гомовератриламин (**1**) нинг

монохлор сирка кислотадан олинган гликол кислота (**6**) билан конденсатланишидан иккита маҳсулот: оксалат кислотанинг диамиди (**8**, унум 10%), ва гликол кислотанинг амиди (**7**, унум 80%) ҳосил бўлади.



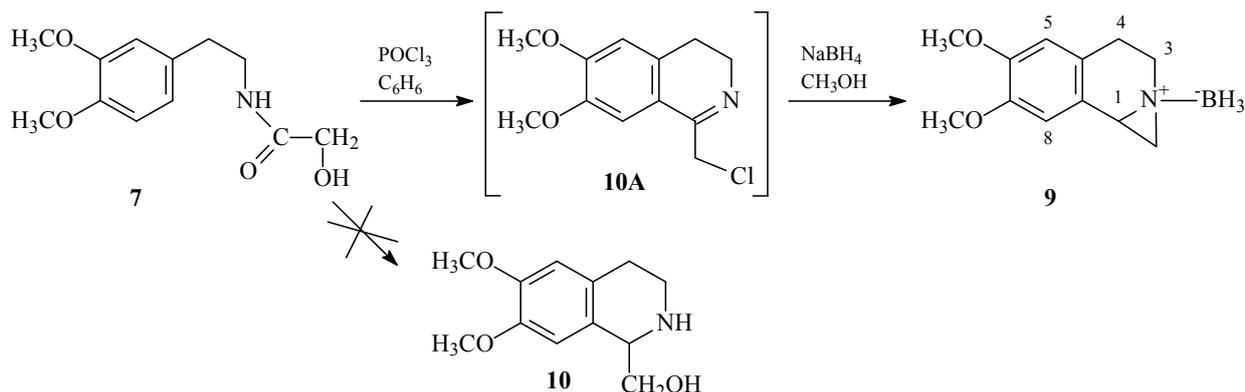
3-Схема. N-(3,4-диметокси-β-фенилэтил)-гликоламид синтези

Оксалат кислота ва гомовератриламидан диамид **8** нинг ҳосил бўлиши-ни рентгеноструктур анализ (РСА) маълумотлари тасдиқлайди. (ушбу ишда келтирилган барча РСА лар ЎЗР ФА ЎМКИ физикавий тадқиқот усуллари лабораторияси ходимлари к.ф.д. Ташходжаев Б., к.ф.н. Тургунов Қ.К., к.ф.н. Окманов Р.Я ва Адизов Ш.М лар томонидан бажарилган).



1-Расм. **8** молекуланинг фазовий тузилиши

Амид **7** нинг POCl_3 билан Бишлер-Напиральский усули бўйича абсолют бензол муҳитида циклланишидан ҳосил бўлган дигидроизохинолинни («one-pot») (ажратиб олмасдан) NaBH_4 билан қайтаришдан иккита маҳсулот аралашмаси олинди. Тоза ҳолда янги модда – азиридин ҳосиласи **9** ажратиб олинди, унинг тузилиши ИҚ-, ПМР- спектр маълумотлари асосида исботланди.



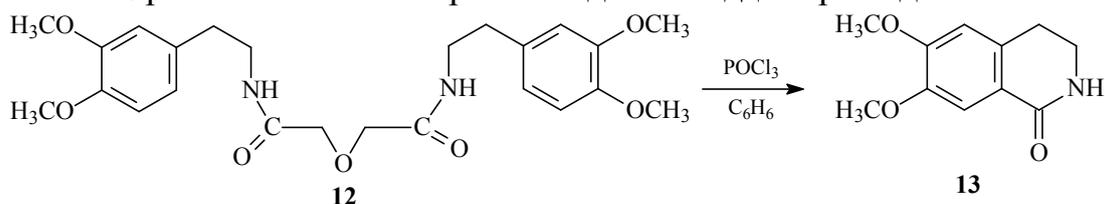
4-Схема. Тетрагидроазирино[2,1-а]изохинолин-N-боран синтези

9 бирикма ИҚ-спектрида 3418 см^{-1} да тўртламчи азот атомига ва $2307, 2267 \text{ см}^{-1}$ да BH_3 га тегишли ютилиш сигналлари мавжуд. Унинг ПМР спектрида эса 3.35 м.у. (триплет, Н-1), $2.49\text{-}2.56 \text{ м.у.}$ да метилен протонлари (дд, $J=4, 8, \text{CH}_2$), $3.87, 3.89 \text{ м.у.}$ да метоксил гуруҳи протонлари ва $6.63 \text{ (Н-8)}, 6.84 \text{ м.у.}$ (Н-5) ларда синглет кўринишдаги ароматик протонларга тегишли характерли сигналлар мавжуд.

Диамиднинг **12** ИҚ-спектри 1680 см^{-1} да амид карбонили, 1141 (C-O-C) , 1464 (CH=CH) , ва 1261 (C-N) интенсив ютилиш полосаларига эга.

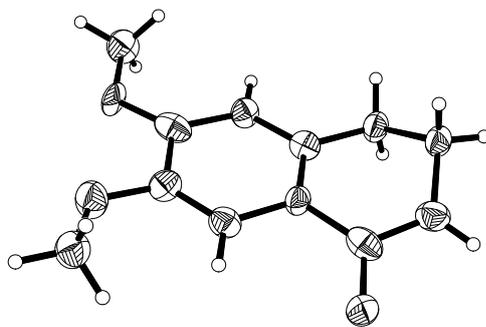
2,2'-окси-бис[N-(3,4-диметоксифенилэтил)ацетамид] нинг ПМР-спектр (**12**) метилен протонларнинг (H_α , H_β) 2.75 ва 3.44 м.у. да иккита триплет кўринишидаги спектрлари билан таснифланади. $\text{O=C-CH}_2\text{-O}$ -гурух метилен протонлари синглет 3.96 м.у. да кучсиз майдонда кузатилди. Метоксил гурухларнинг протонлари δ 3.77 (6H, с), 3.80 м.у. (6H, с), да, ҳамда ароматик протонлар δ 6.74 (2H, д, $J=8.2$, H-6,6'), 6.83 (2H, с, H-2,2'), 6.84 м.д. (2H, д, $J=8.2$, H-5,5') да резонансга учрайди.

Олинган диамид **12** нинг абсолют бензол муҳитида сувни тортиб олувчи POCl_3 реагенти билан таъсирлашишидан **13** модда ажратилди.



6 -Схема. 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (**13**) ни синтези

3,4-дигидро-6,7-диметокси-1(2-Н)-изохинолинон (**13**) нинг тузилиши ПМР-спектри маълумотларининг анализи асосида исботланди. ПМР-спектр куйидаги сигналларнинг бўлиши билан таснифланди: 2.9 и 3.5 м.д. ($\text{ArCH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.86 ($2 \times \text{OMe}$), 6.61 (8-Н), 7.50 (5-Н), 6.42 м.у. (NH). **13** модда *Berberis baluchistanica* ўсимлигидан ажратилган маълум коридалдин алкалоиди билан идентифицирланди. **13** кристалларини PCA усулида ўрганишда *Corydalis solida subs. brachyloba* дан ажратилган ва S Ide, B Şener, H Temizer ларнинг коридалдин кристалл структураси билан бир хиллиги аниқланди.



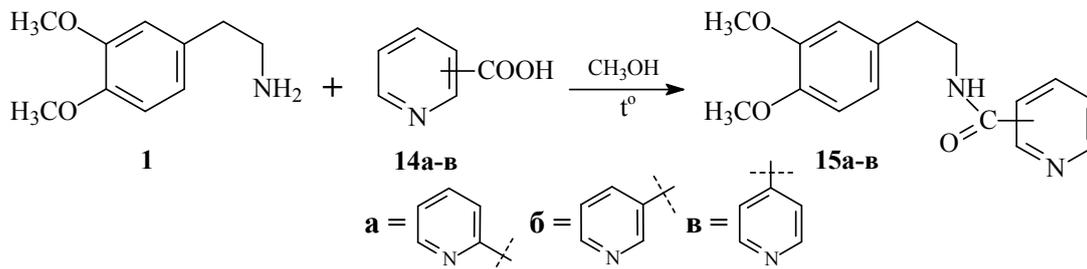
3-Расм. Коридалдин молекуласининг тузилиши (**13**)

Гомовератриламиннинг пиридин кислоталари билан реакцияси

Битта молекулада иккита гетероциклик система (изохинолин ва пиридин халқалари), кам маълум бўлган бирикмаларнинг синтези тадқиқотлар учун янги имкониятларни очади.

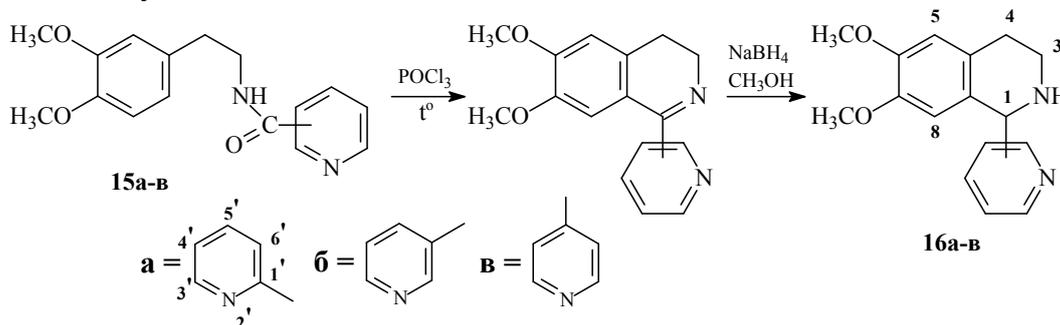
Биринчи босқичда гомовератриламинни (**1**) орто-, ёки мета-, ёки пара-пиридинкарбон кислота **14а-в** билан 178°C да 2-4 соат давомида қиздиришдан 67-78% (ЮССХ 91-96%) унум билан амидлар **14а-в** олинди. Биз реакция маҳсулотларини тозалашда куйидаги қийинчиликларга дуч келдик. **15а** дан фарқ қилиб **15б,в** амидларни бошланғич амин **1** дан 3% HCl билан ювиб

тозалашнинг имкони йўқ, чунки пиридин азоти (гидрохлорид) бўйича кислота билан ҳосил бўлган туз **15б,в** амидларни сувда эрувчан ҳолатга ўтказди. Шунинг учун кейинги цикллаш реакцияларида маҳсулотлар аралашмаси тозаланмасдан фойдаланилади.



7-Схема. N-(3,4-диметокси-β-фенилэтил)-пиридинамидлар синтези

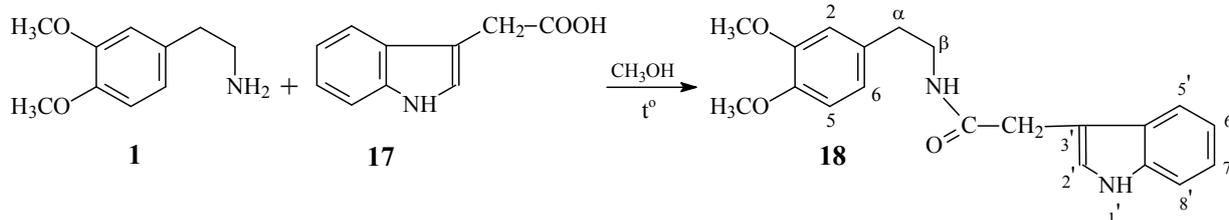
Пиридин-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинлар синтези. **15а-в** амидларни Бишлера-Напиральский реакцияси бўйича бензол эритмасидаги POCl_3 билан цикллашга уринишлар натижа бермади. Ҳосил бўлган хлоргидрат чўкмага тушди. Шунинг учун **15а-в** ларни цикллашда эритувчи ва реагент сифатида POCl_3 дан фойдаланган ҳолда олиб борилди. 3,4-дигидроизохинолинларни NaBH_4 билан қайтариб мақсадли тетрагидроизохинолинлар **16а-в** олинди. Шундай қилиб, оралиқ дигидроизохинолинларни қайтариш 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинларга нисбатан қийин кечди ва реакция вақтининг узайишига сабаб бўлди.



8-Схема. Пиридин-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин синтези

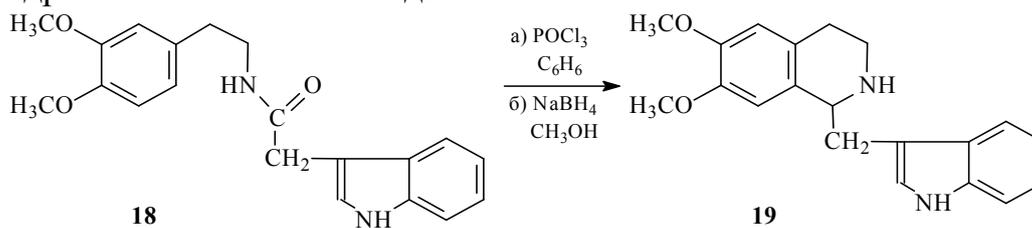
Шундай қилиб, **16а** дан **16в** га ўтганда, углерод ҳалқасида *орто*-, *мета*- ва *пара*-ҳолатларда азот атомининг бўлиши **16а-в** изохинолин хлоргидратлари суюқланиш температурасини оширади.

Гомовератриламиннинг 3-индолсирка кислота билан реакцияси. Тетрагидроизохинолин молекуласига индол гуруҳини киритиш ҳисобига синтетик изохинолин ҳосилалари қаторини кенгайтирилди. Биринчи босқичда, гомовератриламин (**1**) ва 3-индолсирка кислота (**17**) дан 4 соат давомида 178°C гача температурада қиздириб 70% унум билан амид **18** олинди.



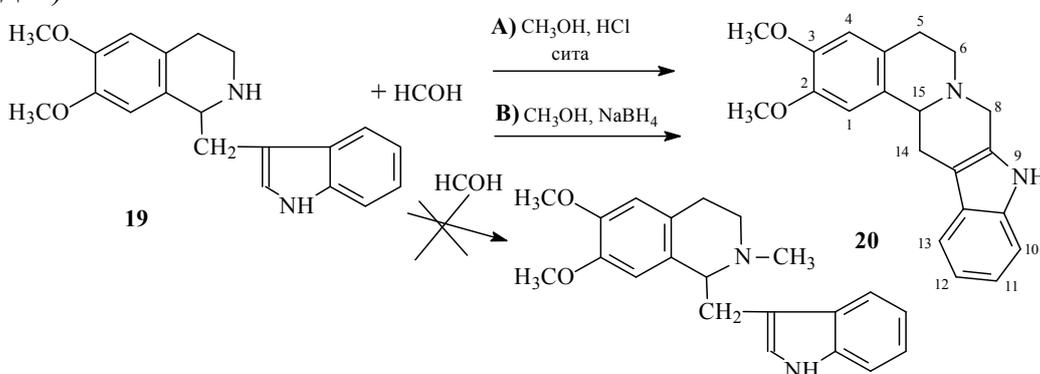
9-Схема. 18 Индолсирка кислота амидининг олиниши

Амид **18** нинг циклланиши POCl_3 билан бензол эритмасида олиб борилди. 3,4-дигидроизохинолинни NaBH_4 билан қайтариб 73% унумда мақсадли тетрагидроизохинолин **19** олинди.



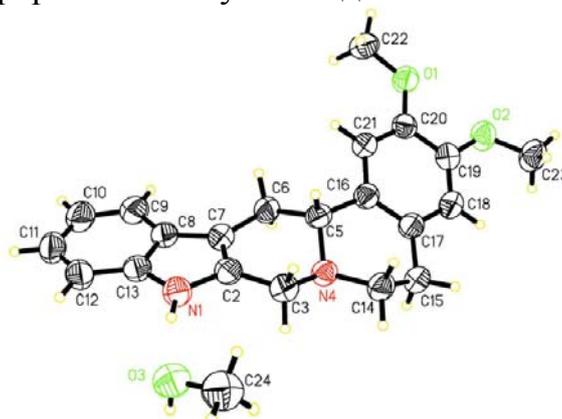
10-Схема. **19** маҳсулотни олиниши

19 бирикманинг формалин ва концентрланган HCl билан конденсацияси сув тортиб олувчи молекуляр сит (4\AA) дан фойдаланиб олиб борилганда 67% унум билан маҳсулот **20** олинди (Метод А). **19** ни Крейг бўйича метиллаш кутилган натижани бермади, бунда у 44% унум билан **20** маҳсулотга айланди (Метод Б).



11-Схема. **20** маҳсулотнинг олиниши

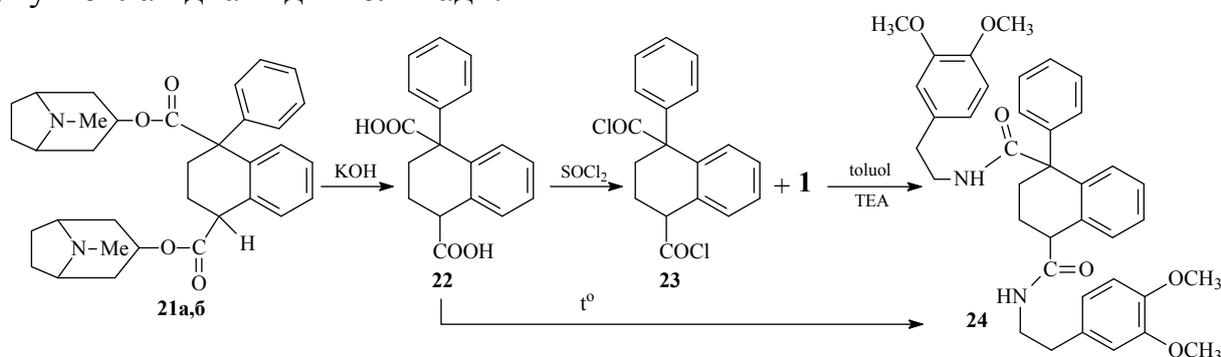
20 бирикманинг тузилиши РСА (рентген структура анализи) маълумотлари асосида тасдиқланган. Молекула бешта конденсирланган ҳалқалардан ташкил топган бўлиб, улардан биттаси беш аъзоли ва тўрттаси олти аъзоли-дир. Тўлиқ молекула иккита ясси фрагментлар: индол (N1/C2/C7-C13) фрагменти ($\pm 0.0134 \text{\AA}$ аниқликда) ва C5, C15 атомларини ($\pm 0.0285 \text{\AA}$ аниқликда) ўз ичига олган бензол ҳалқаларидан ташкил топган. Фрагментлар текисликлари орасидаги бурчак $38.25 (5)^\circ$ ни ташкил этади. N1—N1A...O3 ва O3—N3...N4 типдаги кристалл тузилишида метанол молекуласи иштирок этадиган молекулалараро Н-боғи кузатилади.



4-расм. **20** молекуланинг фазовий тузилиши

Изатроп кислота N¹,N⁴-бис(3,4-диметоксифенилэтил)-диамиди синтези. Турли хил структуралар олинган бўлса-да, табиатда изатроп кислотаси ва изохинолин фрагментлари тутган бирикмалар топилмади. Изохинолин ва тропан алкалоидларининг кўп томонли биологик фаоллиги изохинолиннинг иккита молекуласини сақловчи бирикмаларнинг синтезини ўтказишга ундади. 3 соат қиздириш орқали α- и β-изатроп кислоталарининг (**22**) аралашмаси беллоданидан (**21**) (*Datura stramonium*, *D. inoxia*, *Physochlaina alaica* ўсимликларидан ажратиб олинган) ишқорий гидролиз ёрдамида синтез қилинди. Изатроп кислота хлорангидриди (**23**) хона температурасида **22** га тионилхлорид таъсиридан олинди. Гомовератриламин (**1**) ни изатроп кислота хлорангидриди (**23**) ва триэтиламин билан 3 соат давомида аралаштиришдан 89.6% унум билан диамид **24** ҳосил бўлди.

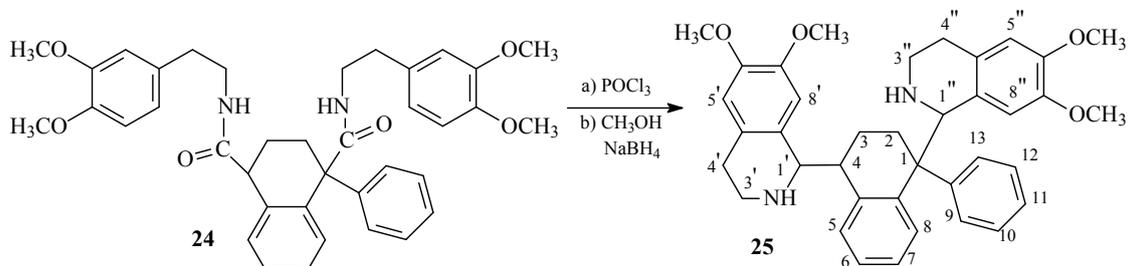
Кислота **22** амин **1** билан қиздирилгандаги конденсатланишдан паст унум билан диамид **24** олинади.



12-Схема. Изатроп кислоталар диамиди (**24**) синтези

24 диамид структураси ИҚ-, ПМР спектрлари маълумотлари ёрдамида исботланган. ИҚ-спектри 1645, 2836-2936, 3115-3417 см⁻¹ ютилиш соҳаларда СО, Ar- -СН, ОН ва NH-гуруҳларнинг валент тебранишларига тегишли интенсив ютилиш сигналларига кузатилади. COSY спектрлари ёрдамида протон спектри сигналлари текширилган ва **24** структураси тасдиқланди.

Тетрагидроизохинолин-фенил-тетрагидронафталин 25 нинг олиниши. Диамидларнинг **24** циклланиши POCl₃ билан 6 соат давомида қиздириш орқали олиб борилди. 3,4-дигидроизохинолинни NaBH₄ билан қайтаришдан қуйидаги схема бўйича мақсадли бис-тетрагидроизохинолин **25** олинди:



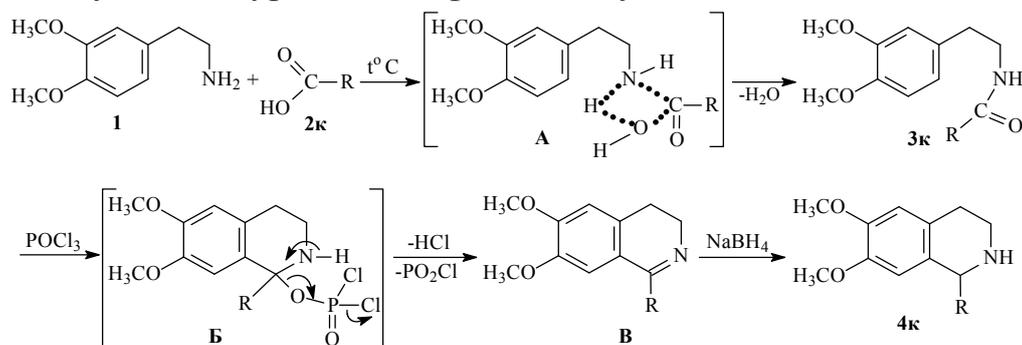
13-Схема. **25** маҳсулотни синтези

25 бирикманнинг тузилиши ПМР-спектр маълумотлари асосида ўрнатилган. **25** нинг ПМР-спектрида Н-1' сигналлари дублет дублет кўринишда 4.07 м.у.да, Н-1'' сигналлари синглет кўринишда 5.10 м.у. да, Н-5', 5'' ва Н-8', 8'' ароматик протон сигналлари мос равишда δ 6.50, 6.58 ва 6.42, 6.49 м.у.,

соҳаларда кузатилиши молекуласида тетрагидроизохинолин фрагменти тутган бис-бирирма **25** нинг ҳосил бўлганлигини тасдиқлайди.

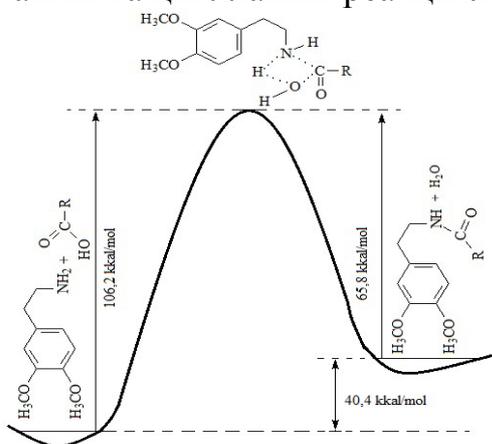
Гомовератриламиннинг карбон кислоталар билан конденсатланиш (амидлар) ва циклланиш (тетрагидроизохинолинлар) реакциялари маҳсулотларининг ЮССХ да ушланиш қонуниятлари ўрганилган. Амидлар ва тетрагидроизохинолинлар учун: $lgt_x = 0,04734 n_C - 0,1792$ аналитик боғлиқлик ўрнатилган ва ўрнатилган аналитик боғлиқликнинг чизиқлилиқ даражаси $lgt_x = 0,04832 n_C - 0,0531$ дан иборат (амидлар учун $r = 0,983$, тетрагидроизохинолинлар учун $r = 0,986$). Амидлар ва тетрагидроизо-хинолинлар аралашмасини ажратиш учун маъқбул шароит аниқланди. Гомовератриламиннинг карбон кислоталар билан конденсатланиш ва циклланиш реакциялари кинетикасини ўрганиш учун ЮССХ дан фойдаланиш имкониятлари келтирилган. Олинган натижалар асосида реакциянинг тартиби, тезлик константаси ва фаолланиш энергияси каби кинетик характеристикалари ўрганилди.

Мисол сифатида гомовератриламиннинг бир асосли карбон кислоталар билан конденсация ва циклланиш реакциялари кўриб чиқилган. Реакция механизмини қуйидаги кўринишда ифодалаш мумкин:

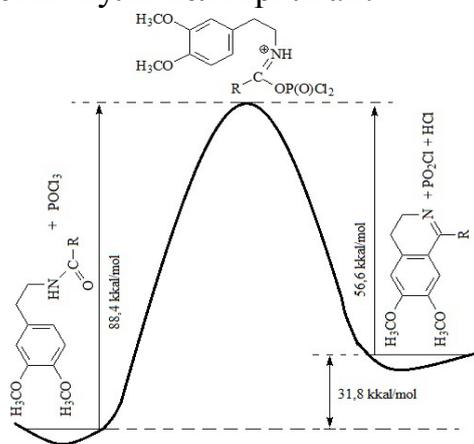


Квант-кимёвий ҳисоблашлар валент бўлиниш VZLYP/6-31G(d,v) базисдан фойдаланиб функциональ зичлик усулида бажарилди. Квант-кимёвий ҳисоблашлар натижаларини таққослаш мақсадида реагентлар ва реакция маҳсулотларининг ИҚ-спектрлари қайд этилди.

Реакция механизмини квант-кимёвий ўрганишда TS усулида энергетик йўлни тадқиқ этиш муҳимдир. Шунинг учун 5- ва 6-расмларда конденсатланиш ва циклланиш реакциялари энергетик йўли келтирилган.



5-расм. Конденсатланиш реакцияси энергетик йўли



6-расм. Циклланиш реакцияси энергетик йўли

Реакциянинг энергетик йўлидан фаолланиш энергияси қийматини аниқлаш мумкин. Конденсатланиш ва циклланиш реакциялари фаолланиш энергиялари мос равишда 65,8 ккал/мол ва 56,6 ккал/мол га тенг, гомовератриламнининг бошқа карбон кислоталар билан конденсатланиш ва циклланиш реакцияларини ўрганишда ҳам фойдаланилган.

Тетрагидроизохинолин ҳосилаларидан айримларининг фармакологик фаоликлари текширилган. ЎзР ФА ЎМКИ генетика лабораториясида фармакологик фаоликлари ўрганилган (проф. Азимова Ш. С., Терентьева Е.О., Цеомашко Н.Е., Абдурахманов Д.М.). **4a** бирикмаси гипоосмотик стресс шароитида тимоцит ҳажмининг регуляциясига ўртача ингибирловчи таъсирини кўрсатади. **4a** бирикмаси 100 мкг/мл концентрацияда HeLa, HBL-100, HEp-2 саратон хужайраларининг юқори цитотоксик фаоликларини намоён қилиши аниқланган. 1 мкг/мл да эса фақат HBL-100 сут безларининг аденокарцин муносабатида фаолдир. Тажриба маълумотлари PASS ёрдамида олинган маълумотларга мос келади.

Диссертациянинг **III бобида** тажрибавий қисм, фойдаланилган реактивлар тавсифи берилган, тадқиқот ҳамда кимёвий ўзгаришларни олиб бориш усули келтирилган.

Хулосалар

1. Биринчи маротаба гомовератриламнининг айрим бир асосли (C₇-C₂₂, C₁₈ Δ⁹ *цис, транс*, пиридин ва индолсирка) кислоталари билан ўзаро таъсирлашиши натижасида янги тетрагидроизохинолинларнинг синтези амалга ошириш натижасида уларнинг препаратив олиш усуллари таклиф этилган.

2. Илк бора гомовератриламнининг гликол кислота билан реакциясининг боришидан ноодатий азиридин-бораннинг ҳосил бўлиши ва унинг кимёвий тузилиши ИҚ-, ПМР-спектроскопия ва РТТ усуллари ёрдамида исботланган ва адабиётларда қайд этилмаган янги модда эканлиги кўрсатиб берилган.

3. 2,2'-окси-бис[N-(3,4-диметоксифенил)-ацетамид ва коридалдин алкалоидлари синтез қилишнинг янги усули таклиф этилган.

4. 6,7-диметокси-1-(1Н-индол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинни формалин билан Крейг ва Манних реакциялари бўйича метиллаш битта беш ҳалқали бирикма ҳосил бўлиш билан бориши кўрсатиб берилган.

5. Биринчи марта табиий изотроп кислота асосида иккита изохинолин фрагментини сақловчи маҳсулот олинган ва синтез усули тавсия этилган.

6. Функционал зичлик усулида фаолланиш энергияси ҳамда конденсация ва циклланиш реакцияларининг тезлик константаси, шунингдек синтез қилинган моддалар ҳамда ИҚ- спектрларининг мослиги баҳоланган. ЮССХ усулида реакция маҳсулотларини ажратиб олиш ҳамда мақбул шароитларини ишлаб чиқиш таклиф этилган.

7. Олиб борилган изланишлар натижасида 37 та модда синтез қилинган бўлиб, шу жумладан 1-гексил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг цитотоксик, замбуруғга қарши ва гепоосмоляр фаоликлари эга эканлиги кўрсатилган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc27.06.2017.K.01.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ
НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА**

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

САИДОВ АБДУСАЛОМ ШОМУРОДОВИЧ

**СИНТЕЗ ИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ
И ИХ АНАЛОГОВ НА ОСНОВЕ НЕКОТОРЫХ
КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

02.00.03 - Органическая химия

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

Ташкент – 2017

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2017.1.PhD/K10

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета www.ik-kimyو.nuuz.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

Научный консультант: **Мухамадиев Нурали Курбоналиевич**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Абдугофуров Ибрагимджан Азизович**
доктор химических наук

Абдуллаев Шавкат Вохидович
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация: Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится **«24» ноябрь 2017 г. в 11⁰⁰** часов на заседании Научного совета DSc27.06.2017.K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел.: (99871) 227-12-24; факс: (99824) 246-53-21; 246-02-24. e-mail: chem0102@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана за №_____, с которой можно ознакомиться в ИРЦ. (100174, Ташкент, ВУЗ городок, Фундаментальная библиотека НУУз. Тел.:(99871) 246-67-71).

Автореферат диссертации разослан «09» ноябрь 2017 года.

(реестр протокол рассылки №_____от _____2017 года).

Х.Т. Шарипов

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

Д.А. Гафурова

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

А. К. Абдушукуров

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире быстрыми темпами развивается выделение высокоэффективных соединений из растений и создание на их основе новых лекарственных средств. Среди таких соединений, выделенных из растений, особое место занимают алкалоиды и их аналоги. Только за последние 10 лет на основе алкалоидов в мире создано более 30 новых высокоэффективных препаратов.

В мире синтез новых производных тетрагидроизохинолинов, исследование их биологической активности и разработка на их основе лекарственных препаратов, обладающих фармакологической активностью, является актуальной задачей. Проведение в мире и республике исследований, посвященных разработке лекарственных препаратов, проявляющих противовоспалительную, спазмолитическую, болеутоляющую, противошоковую и противогрибковую активности на основе изохинолина, синтез производных моно- и бис- тетрагидроизохинолиновых алкалоидов и разработка эффективных методов их получения, а также определение структур и свойств современными физико-химическими методами является актуальной задачей.

После приобретения независимости Республики осуществлены широкомасштабные мероприятия, уделяя особое внимание развитию научно-исследовательских работ в области создания лекарственных препаратов из местного растительного сырья и обеспечению национального фармацевтического рынка отечественными препаратами. Разработанные мероприятия, направленные на организацию производства конкурентоспособных препаратов из местного сырья и органического синтеза, дали существенные результаты. Необходимо отметить, что разработке новых методов синтеза производных тетрагидроизохинолина, изучению особенностей их структур, а также созданию новых биологически активных веществ, содержащих фармакофорные группы наряду с тетрагидроизохинолином, не уделено должного внимания. В Стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан¹, намечены задачи по «развития фармацевтической промышленности по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами». Для решения этих задач особое значение имеет синтез новых производных тетрагидроизохинолина, определение их биологической активности и получение на их основе лекарственных препаратов, проявляющих фармакологическую активность.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-416 от 14 июля 2006 г. «О мерах по поддержке отечественных производителей лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-1442 от 15 декабря 2010 г. «О приоритетах развития про-

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

мышленности Республики Узбекистан в 2011-2015 годах», ПП-2647 от 31 октября 2016 г. «О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» и №УП-4947 от 07 февраля 2017 г. «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология», VII. «Химическая технология и нанотехнология».

Степень изученности проблемы. Исследование изохинолиновых алкалоидов начато 200 лет назад. Первый выделенный в мире алкалоид морфин относится к изохинолиновой группе. Интенсивные исследования, включая синтез, изохинолиновых оснований ведутся во всех промышленно развитых странах мира. Ряд зарубежных ученых – Krupa H. Shukla, Mukund K. Gurjar, Z. M. A. Judeh, W.M. Seganish, S. Arai, R. Quevedo, B. Kundu, Ch. Kuhakarn, A. Saito, Su-Dong Cho, Michael J. E. Hewlins, R. Alonso, A.A. Ахрем, Ю.В. Шкляев, В.С. Шкляев, В.Г. Карцев, А.Г. Михайловский занимались синтезом различных производных изохинолина, исследованием их физико-химических свойств и биологической активности. В нашей республике в развитии данного направления большой вклад внесли С.Ю. Юнусов, М.С. Юнусов, И.А. Исраилов, В.И. Виноградова, М. Алимова, Т. Голоднюк, Н. Баратов, Ш.Б. Рахимов, Ш.Н. Журакулов и др. своими исследованиями внесли весомый вклад в разработку синтеза различных производных изохинолина и исследование их биологической активности.

В литературе приведены сведения по синтезу и активности отдельных представителей 1-алкил-тетрагидроизохинолина (1-метил-, -этил, -пропил, -бутил), однако нет сведений по синтезу ряда 1-алкил(C7-C22)-производных тетрагидроизохинолина и зависимости их биологической активности от длины углеводородной цепи. Исходя из вышеизложенного очевидно, что целенаправленный синтез ряда производных тетрагидроизохинолина и изучение их свойств целесообразно с точки зрения разработки новых и эффективных биологически активных соединений.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ фундаментальных проектов Института химии растительных веществ АН РУз № ФА-Ф7-Т197 «Химия алкалоидов дикорастущих растений отечественной флоры: структура, модификация, синтез и биологическая активность. Создание базы для новых лекарственных препаратов и биореактивов» (2012-2016 гг.).

Целью исследования является разработка методов синтеза новых моно- и бис-молекулярных тетрагидроизохинолинов, а также определение физико-химических свойств.

Задачи исследования:

разработка методов синтеза ряда новых 1-алкил-тетрагидроизохинолинов;

определение рациональных путей получения 1-пиридинил- и 1-индолил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов;

исследование реакции взаимодействия гомовератриламина с двухосновными (щавелевая, дигликолевая, изатроповая) кислотами;

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

разработка методики анализа продуктов реакций методом ВЭЖХ;

оценки квантово-химических реакций конденсации и циклизации гомовератриламина с карбоновыми кислотами.

Объектами исследования является гомовератриламин, органические кислоты, избранные замещенные тетрагидроизохинолины и их новые производные, полученные с помощью разработанных методов.

Предметом исследования условия получения целевых продуктов, выявление их физико-химических и биологических свойств.

Методы исследования. Экспериментальные методы органической химии, ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, РСА, хроматография (ТСХ, колоночная, ВЭЖХ), квантово-химические и биологические методы исследования. Для предварительной оценки биологической активности использована программа PASS.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработано новая методика получения моно- и бис- производных замещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов на основе гомовератриламина и ряда кислот, включающих целенаправленный синтез новых биологически активных соединений:

впервые синтезировано 32 новых производных соединений на основе взаимодействия гомовератриламина с рядом одноосновных кислот ($C_{7:0}$ – $C_{22:0}$, $C_{18:1}$ Δ^9 *цис* и *транс* жирные кислоты, 3-индолилуксусная, гликолевая кислота и *о*-, *м*-, *п*- пиридиновые кислоты);

выявлено образования необычного трехциклического продукта - азиридин-борана в реакции с гликолевой кислотой;

доказано получению одного пятициклического производного в реакции Манниха и Крейга протекающей между 6,7-диметокси-1-(1H-индол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и формалином;

впервые разработаны новые методы синтеза бис-изохинолинового производного на основе природной изатроповой кислоты и алкалоида коридалдина.

Практические результаты исследования:

предложена модифицированная методика получения амидов предварительным солеобразованием;

разработаны препаративные методы синтеза ранее неизвестных 1-алкилзамещенных тетрагидроизохинолинов;

предложены пути конструирования более сложных структур, в которых изохинолиновый цикл соединен с ядром пиридина или индола;

получен алкалоид коридалдин по новому методу;

в результате проведенных исследований выявлено вещество, обладающее эффективной цитотоксической, противогрибковой и гипоосмолярной активностью;

разработана методика анализа продуктов конденсации и циклизации гомовератриламина с карбоновыми кислотами методом ВЭЖХ.

Достоверность результатов исследования. Полученные экспериментальные данные подтверждены современными методами исследования на основе обработки экспериментальных данных методами математической статистики: ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, хроматографическими методами (ТСХ, ВЭЖХ), методами компьютерной химии, биологическими методами и др.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования состоит в использовании перспективных путей синтеза биологически активных моно- и бис- производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов на основе гомовератриламина и ряда карбоновых кислот по реакции Бишлера-Напиральского, включающие целенаправленный синтез новых соединений. Охарактеризованы физико-химические свойства полученных соединений, представлено квантово-химическое обоснование хода некоторых изучаемых реакций, а также проведено исследование биологической активности отдельных продуктов.

Практическая значимость результатов исследований состоит в выявлении цитотоксической, противогрибковой и гипоосмолярной активности ряда производных тетрагидроизохинолина, разработке методики разделения и количественного определения 1-алкил-, 1-пиридинил- и 1-индолил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновых оснований методом ВЭЖХ и создания новых экологически безопасных препаратов, на основе изученных тетрагидроизохинолинов.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных по изучению синтеза изохинолиновых алкалоидов и их аналогов на основе некоторых карбоновых кислот:

установлена кристаллическая структура синтезированного 2,3-диметокси-5,6,7,8,13,13а-гексагидро-6а,8-диазоиндено[2,1-*b*]фенантрена, которая введена в международный Кембриджский центр структурных данных (*Cambridge Crystallographic Data Centre* справка №1412105 от 11 января 2017 года). Научные результаты позволяют синтезировать новые вещества, входящие в класс изохинолинов;

кристаллические структуры N,N'-(3,4-диметокси-β-фенилэтил)диамида щавелевой кислоты и 6,7-диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазириин[2,1a]-изохинолин-N-борана, полученные на основе реакции конденсации и циклизации гликолевой кислоты и гомовератриламина, введены в международный Кембриджский центр структурных данных (*Cambridge Crystallographic Data Centre* справки №1014600 и 1014601 от 11 января 2017 года). Научные

результаты позволяют целенаправленно синтезировать новые вещества с различными свойствами;

внедрена методика синтеза изохинолиновых алкалоидов и их аналогов в практику АО «Кокандский суперфосфатный завод» (справка № 03-231 АО «Кокандский суперфосфатный завод» от 22 февраля 2017 года). Разработанный способ позволяет синтезировать новые соединения на основе моно- и бис-молекулярного тетрагидроизохинолина.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 8 конференциях, в том числе на 4 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 16 научных работ, из них 8 научных статей, в том числе 3 в республиканских и 5 в международных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 110 страниц компьютерного текста.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации “**Современное состояние синтеза производных изохинолина и их ВЭЖХ**” подробно изложены результаты проведенных исследований из иностранной и отечественной литературы. Данные объединены и сделаны научно-аналитические выводы, а также на основе анализа данных литературы определены цели, задачи, актуальность и важность диссертационной работы.

Вторая глава диссертации посвящена **Синтезу изохинолиновых алкалоидов и их аналогов на основе некоторых карбоновых кислот.**

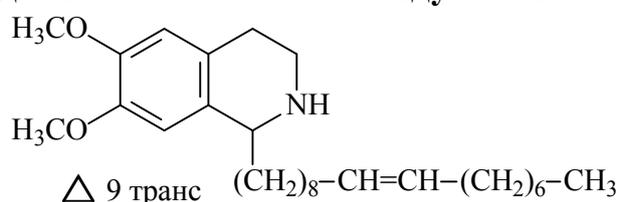
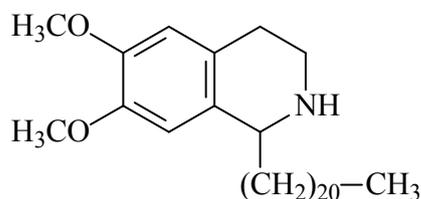
В главе представлены результаты собственных исследований.

Исходя из цели и задач исследования, особый интерес с фармакологической точки зрения представляло получение соединений, сочетающих достаточно длинные углеводородные цепи с циклическим фрагментом тетрагидроизохинолина. Компьютерное прогнозирование PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) предполагает с высокой степенью вероятности (от 75 до 90 %) обнаружение у соединений этого ряда кроворазжижающих свойств, гипотензивной активности, а также активности против болезни Паркинсона и др.

В качестве примера приводим данные PASS для двух синтезированных производных 1-генэйкозан-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и 1-(Гептадекен-8)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (транс), где Pa – означает вероятность наличия, а Pi – вероятность отсутствия прогнозируемой активности (см. табл.1.).

Таблица 1.

Биологическая активность соединений 4и и 4к по методу PASS

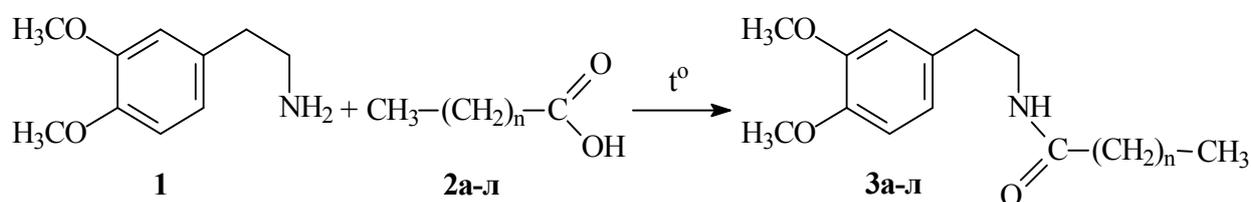


Pa	Pi	Activity
0,935	0,003	Fibrinolytic
0,935	0,004	5 Hydroxytryptamine release stimulant
0,875	0,002	Histamine release stimulant
0,846	0,002	Shivering

Pa	Pi	Activity
0,887	0,006	5 Hydroxytryptamine release stimulant
0,861	0,004	Fibrinolytic
0,830	0,002	Histamine release stimulant
0,802	0,018	Antieczematic

Синтез таких соединений осуществлен на основе конденсации гомовератриламина с карбоновыми кислотами и последующей циклизации амидов по реакции Бишлера-Напиральского.

Синтез амидов. Синтез амидов проводили при нагревании до 178°C смеси (или соли) гомовератриламина (**1**) с одноосновной жирной кислотой **2** (7:0, 9:0, 10:0, 12:0, 14:0, 16:0, 17:0, 18:0, 22:0, цис 18:1n9, транс 18:1n9). Выход амидов **3а-л** составлял 63-92%, (ВЭЖХ 86-96%). Предварительное солеобразование практически не увеличивало выход амидов **3а-л**.



а: n=5, б: n=7, в: n=8, г: n=10, д: n=12, е: n=14, ж: n=15, з: n=16,

и: n=20, к: n=16, Δ 9 транс, л: n=16, Δ 9 цис

Схема 1. Синтез N-(3,4-диметокси-β-фенилэтил)-алкиламидов

Таблица 2.

Физико-химические константы синтезированных амидов и ЯМР ^1H спектроскопические характеристики

Соединение	Исходная кислота пс	Т. пл., °С	Выход (ВЭЖХ) %	ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц):
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-гептанамид $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$	7:0	55-57	84 (86)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.45 (1H, м, NH); 6.65 (1H, д, J=2, H-2); 6.67 (1H, дд, J=2, 6.7, H-6); 6.74 (1H, д, J=8.7, H-5).
N-(3,4- Диметокси- β -фенилэтил)-нонанамид $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}$	9:0	69-71	92 (96)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.37 (1H, м, NH); 6.68 (1H, д, J=1.8, H-2); 6.70 (1H, дд, J=1.8, 7, H-6); 6.76 (1H, д, J=8.7, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-деканамид $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}$	10:0	81-82	83 (92)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.36 (1H, м, NH); 6.65 (1H, д, J=2, H-2); 6.70 (1H, дд, J=2, 7, H-6); 6.76 (1H, д, J=8.3, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-дидеканамид $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{N}$	12:0	88-90	88 (92)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.33 (1H, м, NH); 6.65 (1H, H-2); 6.70 (1H, дд, J=2, 7, H-6); 6.76 (1H, д, J=8.4, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-тетрадеканамид $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{N}$	14:0	94-95	71 (90)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.44 (2H, к, J=7, H β); 5.32 (1H, м, NH); 6.65 (1H, д, J=1.8, H-2); 6.70 (1H, дд, J=1.8, 7.3, H-6); 6.76 (1H, д, J=8.4, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-гексадеканамид $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{N}$	16:0	102-103	84,5 (89)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.35 (1H, м, NH); 6.65 (1H, д, J=2.1, H-2); 6.70 (1H, дд, J=2.1, 7, H-6); 6.76 (1H, д, J=8.4, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-гептадеканамид $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{N}$	17:0	99-101	82 (88)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.32 (1H, м, NH); 6.65 (1H, д, J=2, H-2); 6.70 (1H, дд, J=2, 7.7, H-6); 6.76 (1H, д, J=7, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-октадеканамид $\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{N}$	18:0	103-104	82 (86)	2.70 (2H, т, J=6.8, H α); 3.43 (2H, к, J=6.1, H β); 5.35 (1H, м, NH); 6.65 (1H, д, J=2.1, H-2); 6.70 (1H, дд, J=2.1, 7, H-6); 6.76 (1H, д, J=8.6, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-докозанамид $\text{C}_{32}\text{H}_{57}\text{O}_3\text{N}$	22:0	105-107	83	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.35 (1H, м, NH); 6.65 (1H, H-2); 6.70 (1H, H-6); 6.76 (1H, H-5).
N-(3,4-Диметокси- β -фенилэтил)-октадекен-9-амид $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{N}$ транс	18:1 n9 транс	105-107	70 (84)	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.31 (2H, м, CH); 6.65 (1H, д, J=2, H-2); 6.67 (1H, дд, J=2, 7, H-6); 6.75 (1H, д, J=8.6, H-5).
N-(3,4- Диметокси- β -фенилэтил)-октадекен-9-амид $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{N}$ цис	18:1 n9 цис	105-107	63	2.70 (2H, т, J=7, H α); 3.43 (2H, к, J=7, H β); 5.28 (2H, м, CH=CH); 6.66 (1H, H-2); 6.67 (1H, H-6); 6.75 (1H, H-5).

Строение полученных амидов подтверждено данными ИК- и ЯМР спектров. Данные табл.2. показывают, что увеличение числа атомов углерода цепочки R ($>NCOR$) приводит к возрастанию температуры плавления амидов, а начиная с R-C₁₅ (кислота 16:0) такой зависимости не наблюдается. Выход амидов высокий (ВЭЖХ) и практически не зависит от числа атомов кислоты, однако наличие двойной связи (**3к**, **3л**) снижает выход целевых продуктов до 63-70% (ВЭЖХ 84-96%).

Синтез 1-алкилтетрагидроизохинолинов. Вторая стадия получения тетрагидроизохинолинов состояла в циклизации полученных амидов **3а-л**. Циклизацию проводили в среде абсолютного бензола с водоотнимающим реагентом POCl₃ при кипячении. 3,4-Дигидроизохинолины без выделения восстанавливали NaBH₄ в метаноле и получали целевые тетрагидроизохинолины **4а-л** с высокими выходами, практически независимыми от длины цепи.

С целью очистки продуктов от сопутствующих веществ и для фармакологических исследований получены их гидрохлориды.

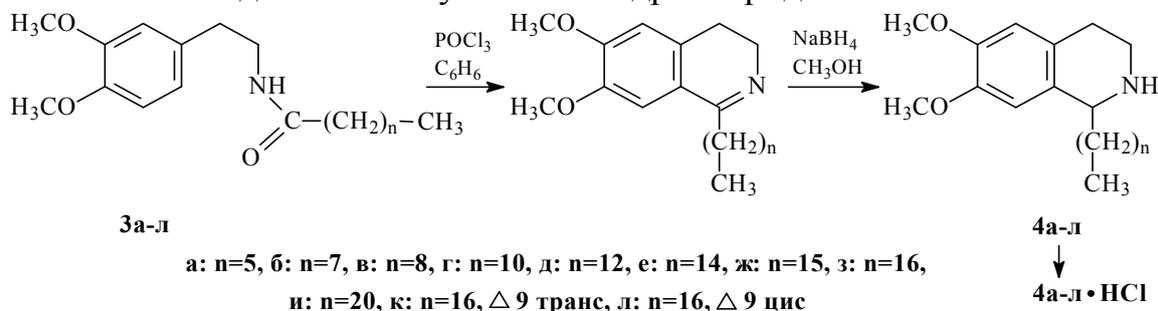


Схема 2. Получение 1-алкилтетрагидроизохинолинов

Строение продуктов **4а-л** доказано данными ИК- и ЯМР спектров.

В ИК-спектрах соединений **4а-л** отсутствовала полоса поглощения амидного карбонила. Процесс циклизации и образования 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина подтверждается данными ПМР спектров. В ПМР спектре появился сигнал протона Н-1 при 4.35 м.д. в виде триплета с J=6-7 Гц (соединения **4а-4е**, **4з**, **4к**, **4л**) и по совершенно непонятной причине этот сигнал смещается в сильное поле в спектре **4ж** (3,92 м.д.) и **4и** (3,82 м.д.). Метиленовые протоны проявляются в виде уширенных сигналов от 1.2 м.д. до 2.58 м.д., протоны двойной связи -CH=CH- резонируют при 5.23-5.33 м.д. Сигналы Н-3 и Н-4 проявляются в виде квартета и триплета при 2.90-3.50 и 2.34-3.10 м.д. Изменяется характер сигналов ароматических протонов Н-5 и Н-8 изохинолинового фрагмента: они резонируют в виде двух синглетов при 6.49-6.74 м.д.

Как было отмечено выше, температура плавления амидов с удлинением цепочки повышается, тогда как температура плавления хлоргидратов тетрагидроизохинолинов в этом ряду снижается. Вопреки ожиданиям гидрохлориды соединений **4а-л** плохо растворимы в воде и хорошо растворимы в хлороформе.

Получение 6,7-диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазирино[2,1-a]изохинолин-N-борана. В плане поиска новых потенциально биологически активных соединений нами изучена реакция конденсации гомовератриламина (**1**) с

гликолевой кислотой (6), полученной из монохлор-уксусной кислоты (5). В результате данной реакции выделено два продукта: амид гликолевой кислоты (7, выход 80%) и диамид щавелевой кислоты (8, выход 10%).

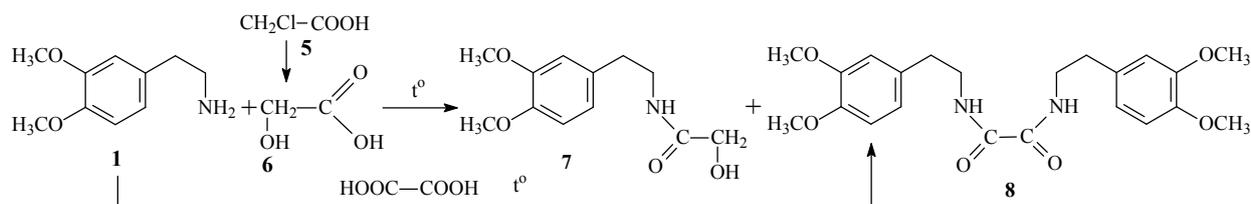


Схема 3. Синтез N-(3,4-диметокси-β-фенилэтил)-гликоламида

Образование диамида **8** подтвердили встречным синтезом, исходя из щавелевой кислоты и гомовератриламина, и данными рентгеноструктурного анализа (все РСА, приведенные в данной работе, выполнены сотрудниками лаборатории физических методов исследований ИХРВ АН РУз д.х.н. Ташходжаевым Б., к.х.н. Тургуновым К.К., к.х.н. Окмановым Р.Я и Адизовым Ш.М.).

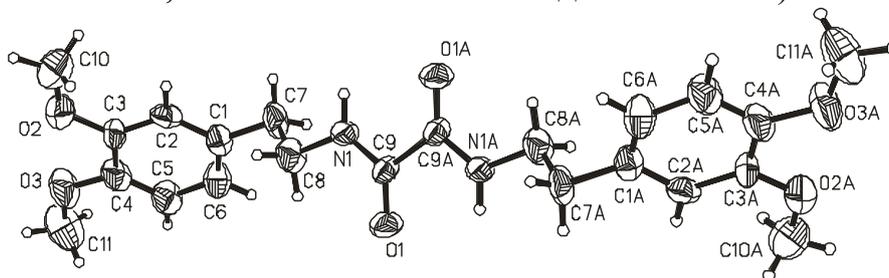


Рис.1. Пространственное строение молекулы **8**

Циклизация амида **7** с POCl_3 по методу Бишлера-Напиральского в среде абсолютного бензола с последующим восстановлением NaBH_4 образовавшегося дигидроизохинолина («one-pot») дала смесь двух продуктов. В чистом виде было выделено одно новое вещество - азиридин **9**, строение которого было доказано на основании данных ИК-, ПМР спектров.

В ИК-спектре **9** имеются полосы поглощения четвертичного азота при 3418 см^{-1} и BH_3 при $2307, 2267 \text{ см}^{-1}$. ПМР спектр **9** характеризуется присутствием сигналов в области 3.35 м.д. (триплет, Н-1), метиленовых протонов при 2.49-2.56 м.д. (дд, $J=4, 8$, CH_2), метоксильных групп при 3.87, 3.89 м.д. и ароматических протонов в виде синглетов при 6.63 (Н-8), 6.84 м.д. (Н-5).

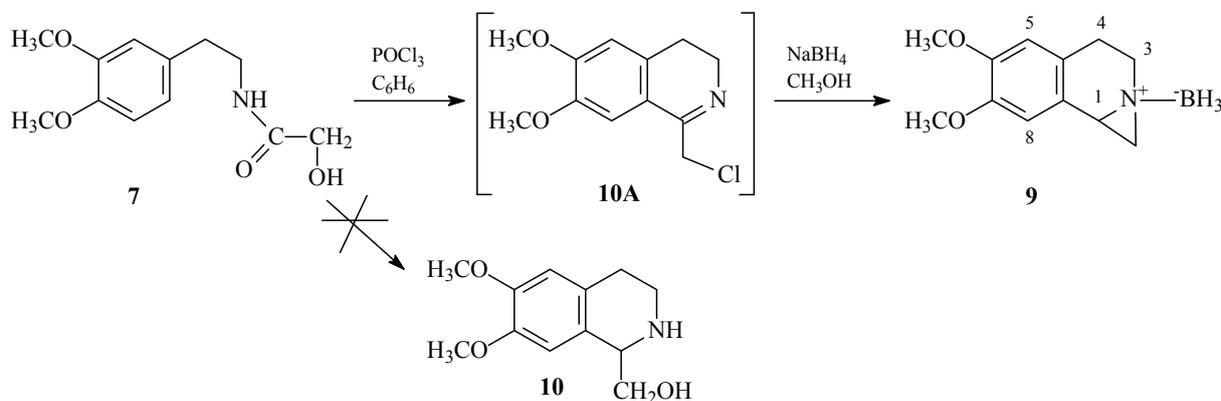


Схема 4. Синтез тетрагидроазирино[2,1-а]изохинолин-N-борана

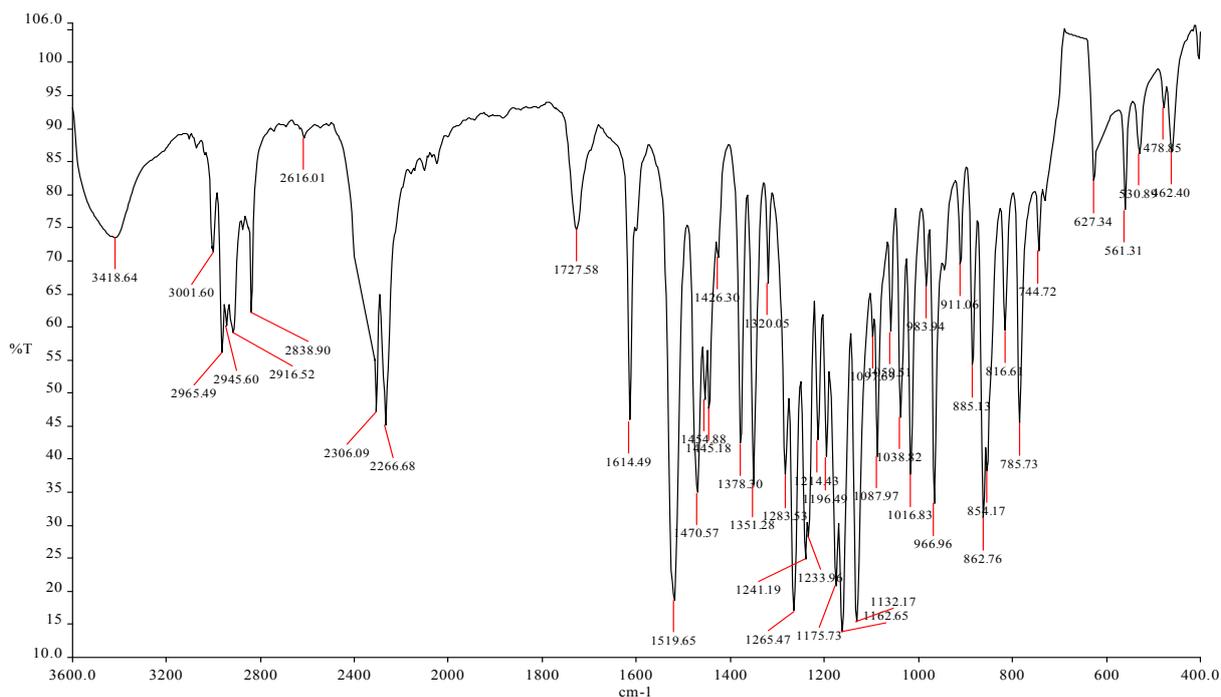
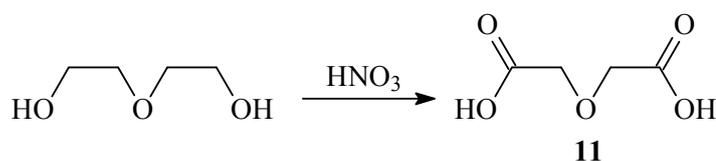


Рис.2. ИК-спектр 6,7-диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазирин[2,1-a]изохинолин-N-борана

Реакция гомовератриламина с дигликолевой кислотой

Нами была исследована возможность синтеза изохинолинов с использованием дигликолевой кислоты (**11**). Все попытки получить с хорошим выходом кислоту **11** из монохлоруксусной кислоты не увенчались успехом.

Синтез дигликолевой кислоты был осуществлен окислением диэтиленгликоля азотной кислотой. Анализ методик показал, что с возрастанием концентрации азотной кислоты выход целевого продукта возрастает. Нами были выбрана концентрация азотной кислоты 86%, что привело к 90% выходу продукта **11**.



Получение диамида **12** проводили нагреванием предварительно полученной соли кислоты **11** с гомовератриламином, тогда как авторы получают диамид дигликолевой кислоты в несколько этапов. На первом этапе получают циклический ангидрид дигликолевой кислоты, которым ацилируют амин с образованием моноамида. Далее диамид получают через хлорангидрид по второй карбоксильной группе. Получение диамида в несколько этапов значительно снижает выход. Предложенный нами метод синтеза диамида осуществляется в одной колбе («one-pot») в два этапа (1 этап-солеобразование, 2 – конденсация) с выходом 86% (**12**).

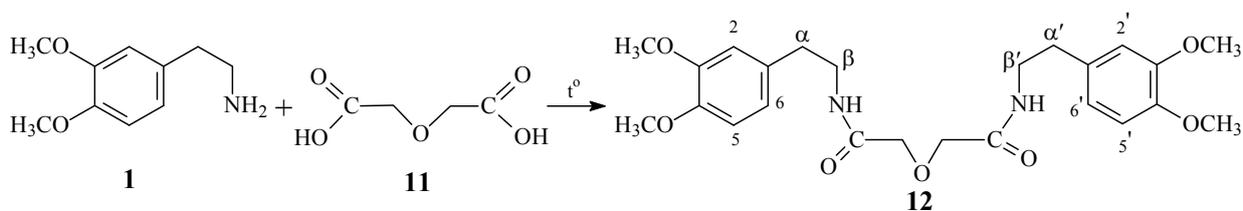


Схема 5. Получение 2,2'-окси-бис[N-(3,4-диметоксифенил)-ацетамида (**12**)

В ИК-спектре диамида **12** имеются интенсивные полосы поглощения амидного карбонила при 1680 см^{-1} , 1141 (C-O-C), 1464 (CH=CH), и 1261 (C-N). ПМР-спектр 2,2'-окси-бис[N-(3,4-диметоксифенилэтил)ацетамида] (**12**) характеризуется присутствием метиленовых протонов (H α , H β) в виде двух триплетов при 2.75 и 3.44 м.д. Синглет метиленовых протонов O=C-CH $_2$ -O-группы наблюдается в более слабом поле при 3.96 м.д. Протоны метоксильных групп резонируют при δ 3.77 (6H, с), 3.80 м.д. (6H, с), а ароматических протонов - при δ 6.74 (2H, д, J=8.2, H-6, 6'), 6.83 (2H, с, H-2, 2'), 6.84 м.д. (2H, д, J=8.2, H-5, 5').

При циклизации полученного диамида **12** в среде абсолютного бензола с водоотнимающим реагентом POCl $_3$ было выделено вещество **13**.

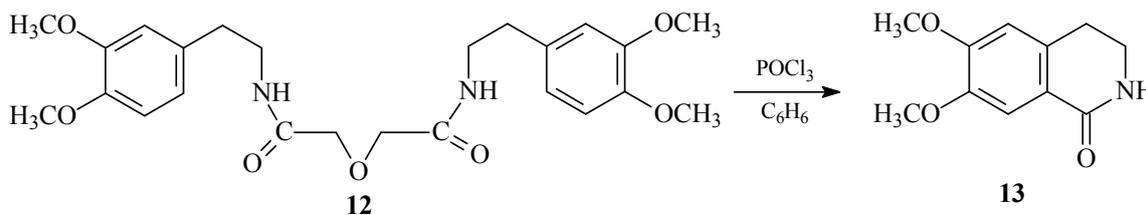


Схема 6. Синтез 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (**13**)

Строение 3,4-дигидро-6,7-диметокси-1(2H)-изохинолинона (**13**) было доказано на основании анализа данных ПМР-спектров. ПМР-спектр характеризуется присутствием следующих сигналов: при 2.9 и 3.5 м.д. (ArCH $_2$ -CH $_2$ -N), 3.86 (2 \times OMe), 6.61 (8-H), 7.50 (5-H), 6.42 м.д. (NH). Вещество **13** было идентифицировано с известным алкалоидом коридалдином, выделенным из растения *Berberis baluchistanica*. При изучении кристалла **13** методом РСА (рис.3) была выявлена идентичность его с кристаллической структурой коридалдина, выделенного из *Corydalis solida subs. Brachyloba*.

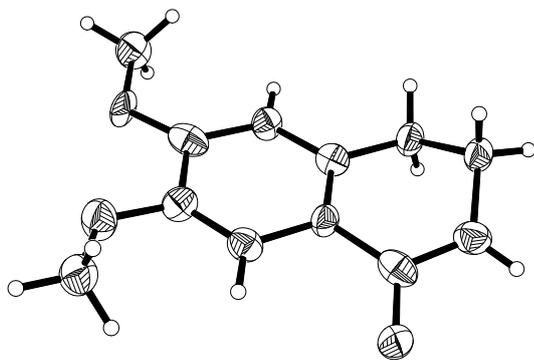


Рис.3. Строение молекулы коридалдина (**13**)

Реакция гомовератриламина с пиридиновыми кислотами

Синтез малоизвестных соединений, содержащих в одной молекуле две гетероциклические системы (изохинолиновый и пиридиновый циклы), открывает новые возможности для исследований.

На первой стадии нагреванием гомовератриламина (**1**) с *орто*-, *мета*-, или *пара*-пиридинкарбоновой кислотой **14а-в** при 178°C в течение 2-4 часов получены амиды **14а-в** с выходом 67-78% (ВЭЖХ 91-96%). При очистке продуктов реакции мы столкнулись со следующей трудностью. Амиды **15б,в** в отличие от **15а** нельзя было очистить от исходного амина **1** промыванием 3% HCl, т.к. образовавшаяся соль по пиридиновому азоту (гидрохлорид) приводила к растворению амидов **15б,в** в воде, поэтому в последующей реакции циклизации использовали смесь продуктов без очистки.

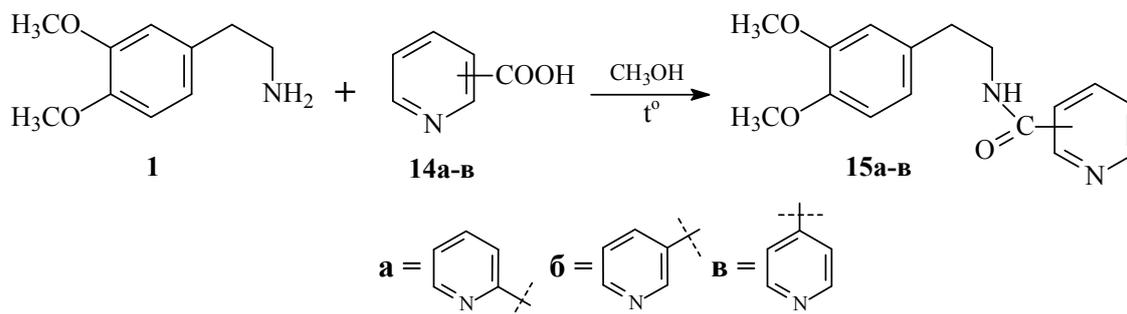


Схема 7. Синтез N-(3,4-диметокси-β-фенилэтил)-пиридинамидов

Синтез пиридин-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов. Попытка циклизации амидов **15а-в** по реакции Бишлера-Напиральского с POCl₃ в растворе бензола не дала результата из-за выпадения в осадок образовавшегося хлоргидрата. Поэтому реакции циклизации **15а-в** проводили в POCl₃, используя его и как реагент и как растворитель. Восстановлением NaBH₄ 3,4-дигидроизохинолинов получены целевые тетрагидроизохинолины **16а-в**. Следует отметить, что восстановление промежуточных дигидроизохинолинов проходило труднее, чем 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов, что потребовало значительного увеличения времени реакции.

Установлено, что при переходе от **16а** к **16в**, имеющих атом азота в кольце С соответственно в *орто*-, *мета*- и *пара*-положении, температура плавления хлоргидратов изохинолинов **16а-в** увеличивается.

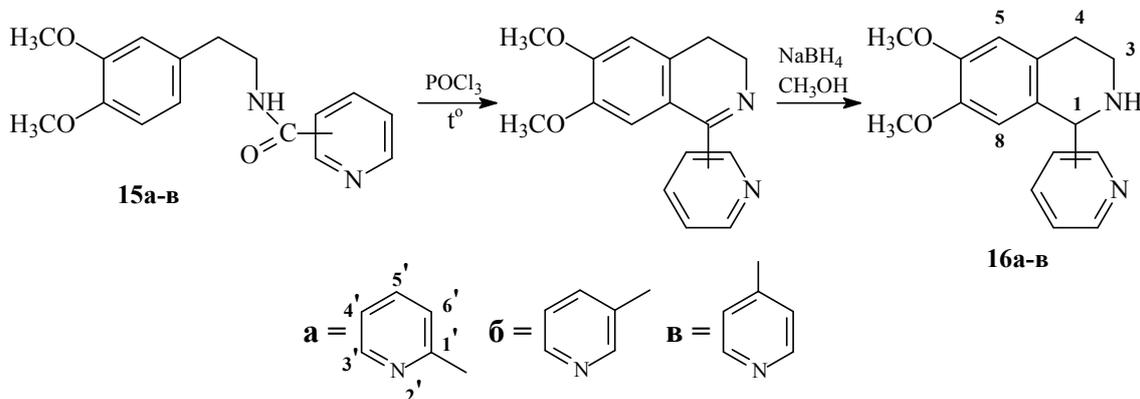


Схема 8. Синтез пиридин-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов **16а-в**

Реакция гомовератриламина с 3-индолуксусной кислотой. Синтетический ряд производных изохинолинов мы расширили за счет введения структурной группы индола в молекулу тетрагидроизохинолина. На первой стадии, исходя из гомовератриламина (**1**) и 3-индолуксусной кислоты (**17**), при нагревании до 178°C в течение 4 ч. получили амид **18** с выходом 70%.

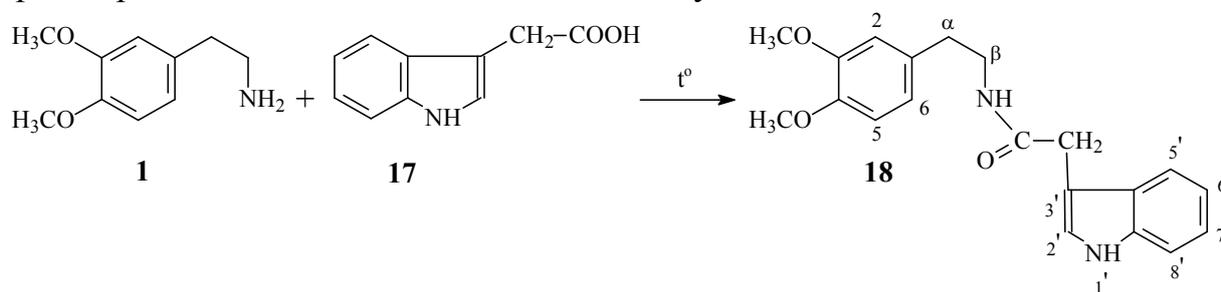


Схема 9. Получение N-(3,4- диметокси-β-фенилэтил)-2-(1H-индол-3-ил)-ацетамида (**18**)

Циклизацию амида **18** проводили с POCl₃ в растворе бензола. Восстановлением 3,4-дигидроизохинолина NaBH₄ получен целевой тетрагидроизохинолин **19** с 73% выходом.

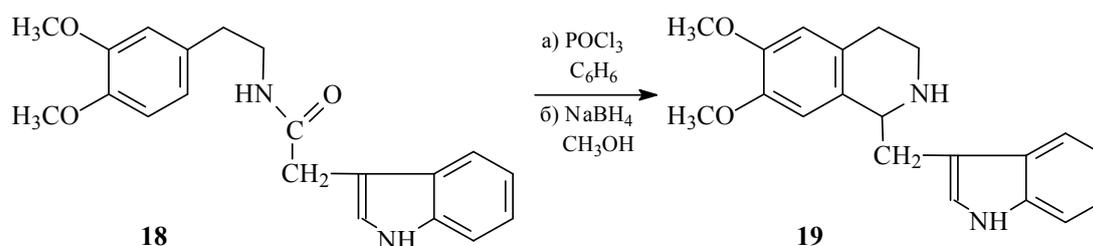


Схема 10. Получение продуктов **19**

Конденсация соединения **19** по Манниху с формалином и конц. HCl с использованием водоотнимающих молекулярных сит (4Å) дает продукт **20** с выходом 67% (Метод А). Реакция метилирования **19** по Крейгу не дает ожидаемого результата, а приводит также к продукту **20** с выходом 44% (Метод Б).

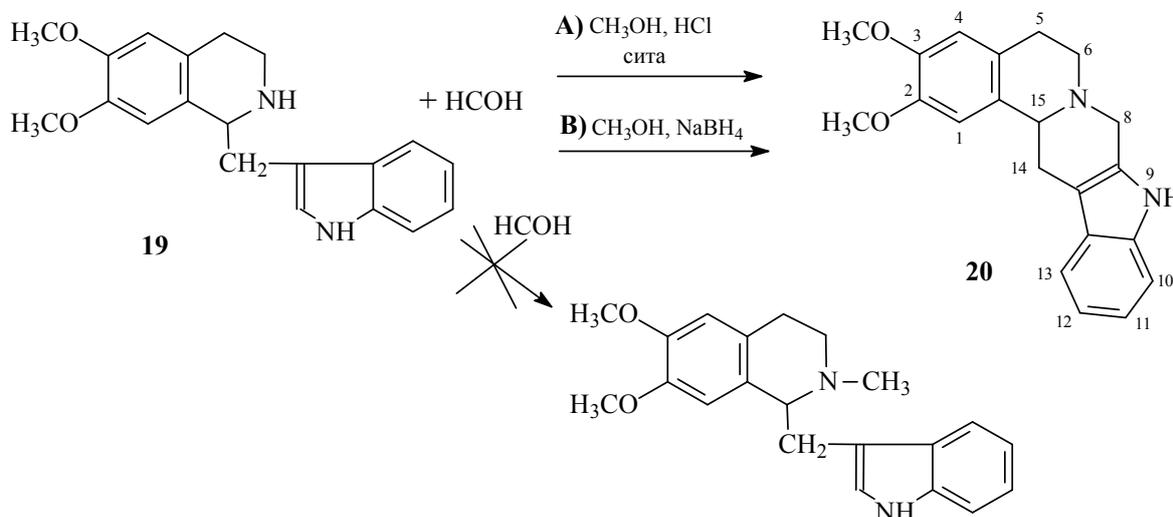


Схема 11. Получение 2,3-Диметокси-5,6,7,8,13,13а-гексагидро-6а,8-дизаиндено [2,1-*b*]фенантрена (**20**)

Строение соединения **20** подтвердили данными РСА. Молекула состоит из пяти конденсированных колец, из них одно пятичленное и четыре шести-членные кольца. В целом молекула состоит из двух плоских фрагментов: индольный (N1/C2/C7-C13) фрагмент (с точностью $\pm 0.0134 \text{ \AA}$) и бензольное кольцо с включением атомов C5, C15 (с точностью $\pm 0.0285 \text{ \AA}$). Угол между плоскими фрагментами составляет $38.25(5)^\circ$. В кристаллической структуре наблюдается межмолекулярная Н-связь типа N1—H1A...O3 и O3—H3...N4, в которой участвует молекула метанола.

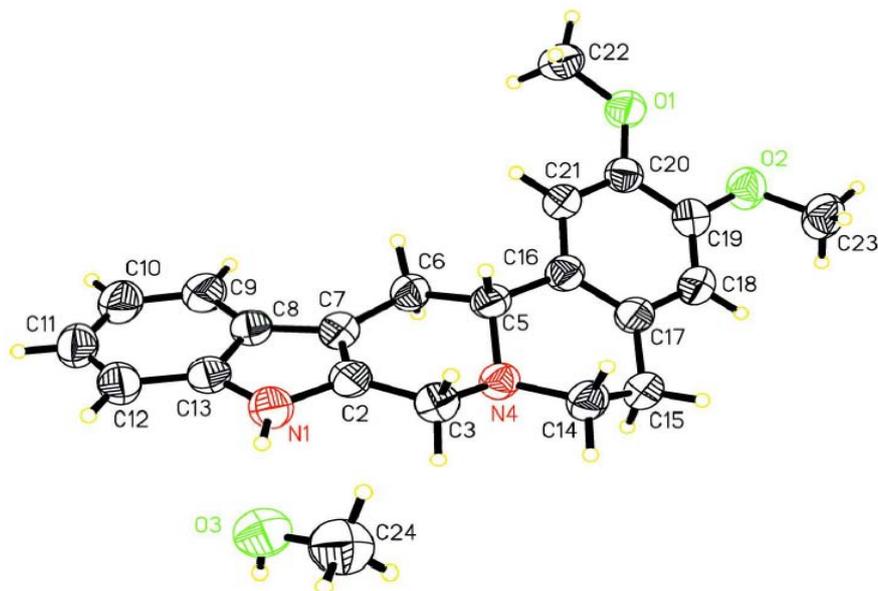


Рис.4. Строение молекулы **20**

Синтез N¹,N⁴-бис-(3,4-диметоксифенилэтил)-диамида изатроповой кислоты. Несмотря на многообразие полученных структур, в природе не найдены соединения, содержащие фрагменты изатроповой кислоты и изохинолина. Разноплановая биологическая активность изохинолиновых и тропановых алкалоидов стимулирует синтез соединений, содержащих две молекулы изохинолина. Смесь α - и β - изатроповых кислот (**22**) синтезировали из беллоданнина (**21**) (выделенного из *Datura stramonium*, *D. inoxia*, *Physochlaina alatica*) щелочным гидролизом при нагревании течение 3 часов. Хлорангидрид изатроповой кислоты (**23**) получали при действии тионилхлорида на **22** при комнатной температуре. Диамид **24** образуется с 89.6% выходом при перемешивании в течение 3 ч гомовератриламина (**1**) с хлорангидридом изатроповой кислоты (**23**) и триэтиламино. Конденсация кислот **22** с амином **1** при нагревании дает диамид **24** с низким выходом (15 %).

Структуру диамида **24** доказали по данным ИК-, ПМР спектров. В ИК-спектре имеются интенсивные полосы поглощения при 1645 см^{-1} , $2836\text{-}2936$, $3115\text{-}3417 \text{ см}^{-1}$, которые соответствуют валентным колебаниям CO, Ar-CH, OH и NH-групп. С помощью спектров COSY провели отнесение сигналов в протонном спектре и подтвердили структуру **24**.

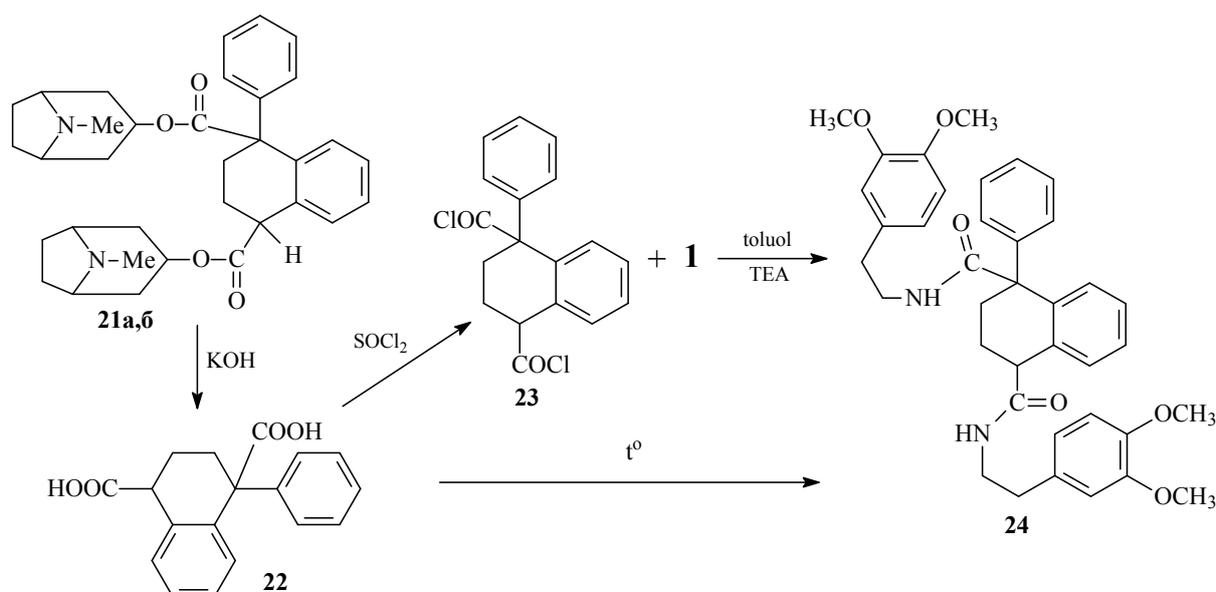


Схема 12. Синтез диамида изатроповой кислоты **24**

Получение тетрагидроизохинолин-фенил-тетрагидронафталина 25. Последующую циклизацию диамидов **24** проводили с POCl_3 при нагревании в течение 6 часов. Восстановлением 3,4-дигидроизохинолина NaBH_4 синтезирован целевой бис-тетрагидроизохинолин **25** по схеме:

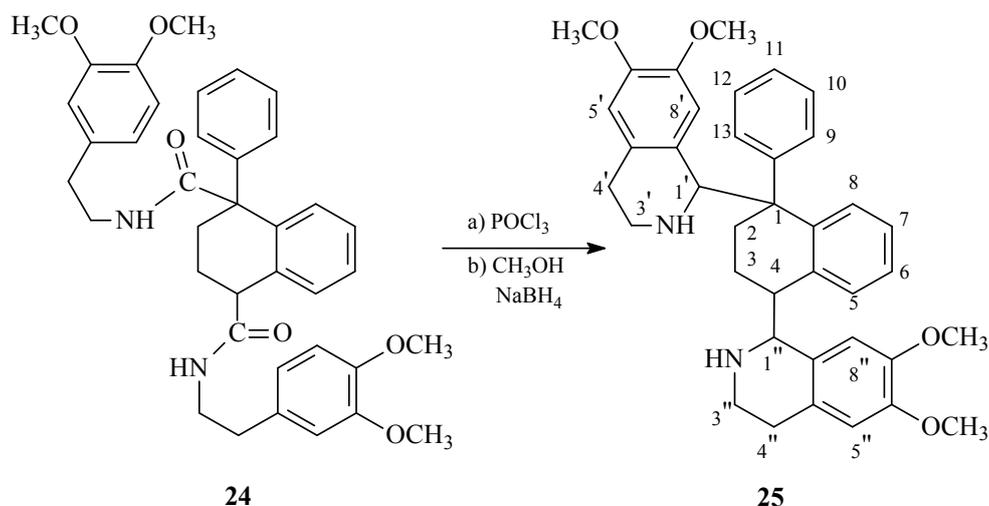


Схема 13. Синтез 1,4-[бис(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталина **25**

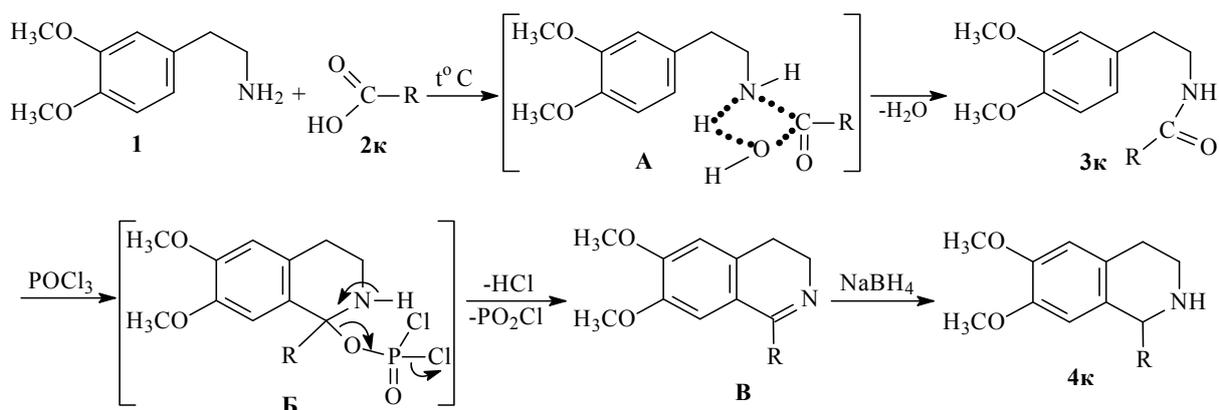
Строение основания **25** установили на основании анализа данных спектров ПМР. В спектре **25** появляются сигналы Н-1' в виде дублет дублета (квадруплет) при 4,07 м.д., Н-1'' в виде синглета при 5.10 м.д., сигналы ароматических протонов Н-5', 5'' и Н-8', 8'' в виде синглетов при δ 6.50, 6.58 и 6.42, 6.49 м.д., что свидетельствует об образовании тетрагидроизохинолиновых фрагментов в молекуле бис-соединения **25**.

Изучены закономерности удерживания продуктов реакции конденсации (амидов) и циклизации (тетрагидроизохинолинов) гомовератриламина с карбоновыми кислотами в ВЭЖХ. Установлены аналитические зависимости для амидов $lgt_x = 0,04734 n_c - 0,1792$ и для тетрагидроизохинолинов $lgt_x = 0,04832$

n_C - 0,0531 с оценкой степени линейности расчетом коэффициента корреляции ($r = 0,983$ для амидов, $r = 0,986$ для тетрагидроизохинолинаов). Выявлены оптимальные условия для разделения смеси амидов и тетрагидроизохинолинов. Показана возможность использования ВЭЖХ для изучения кинетики реакции конденсации и циклизации гомовератриламина с карбоновыми кислотами. На основе полученных результатов изучены кинетические характеристики реакции: определены порядок, константы скоростей и энергии активации.

Дальнейшая работа посвящена квантово-химическому изучению реакции конденсации и циклизации гомовератриламина с карбоновыми кислотами.

Механизм реакций можно представить в следующем виде:



Квантово-химические расчеты проводили методом функциональной плотности (*ab initio*) с использованием валентрасщепленного VZLYP/6-31G(d,v) базиса. С целью сравнения результатов квантово-химических расчетов сняты ИК-спектры реагентов и продуктов реакций. При квантово-химическом изучении механизма реакций важно исследование энергетического профиля методом TS. Поэтому на рис.5 и 6 приведены энергетические профили реакции конденсации и циклизации.

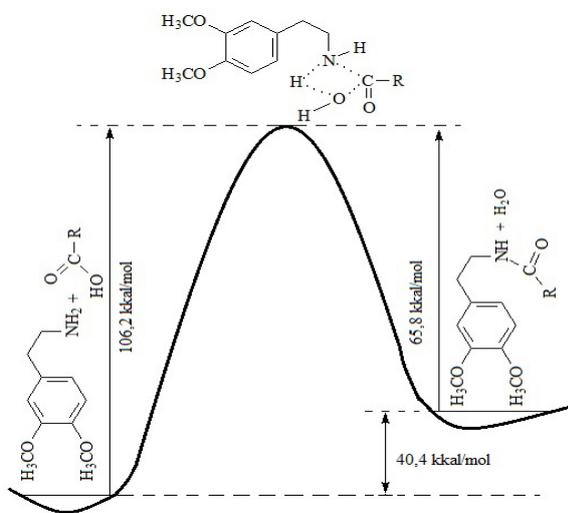


Рис.5. Энергетический профиль реакция конденсации

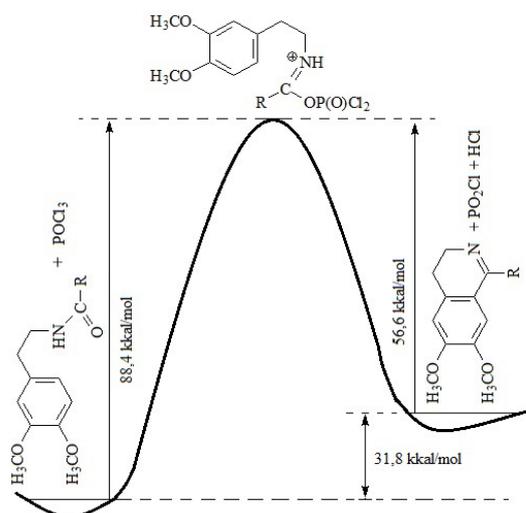


Рис.6. Энергетический профиль реакция циклизации

Из приведенных энергетических профилей реакций можно определить значение энергии активации. Значения энергии активации конденсации и циклизации соответственно равны 65,8 и 56,6 ккал/мол. Полученные данные также подтверждают, что лимитирующим этапом последовательной реакции является реакция конденсации.

Используя приведенный подход, нами изучены реакции конденсации и циклизации гомовератриламина с другими карбоновыми кислотами.

Была исследована биологическая активность некоторых производных тетрагидроизохинолинов. Фармакологическая активность изучена в лаборатории генетики ИХРВ АН РУз (проф. Азимова Ш. С., Терентьева Е.О., Цеомашко Н.Е., Сасмаков С.А., Абдурахманов Д.М.). Обнаружено, что соединение **4a** оказывает умеренное ингибирующее действие на регуляцию объема тимоцитов в условиях гипоосмотического стресса. Установлено, что соединение **4a** в концентрации 100 мкг/мл проявляло высокую (100%) цитотоксическую активность на раковых клетках HeLa, HBL-100, HEP-2, а при 1 мкг/мл активно лишь в отношении аденокарциномы молочной железы HBL-100. Экспериментальные данные согласуются с данным, полученными с помощью PASS.

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

Заключение

1. Впервые осуществлен синтез новых тетрагидроизохинолинов на основе взаимодействия гомовератриламина с некоторыми одноосновными ($C_{7:0}$ – $C_{22:0}$, $C_{18:1}$ Δ^9 *цис*, *транс*, пиридиновыми и индолуксусной) кислотами, предложены препаративная методика их синтеза.

2. Впервые обнаружен необычный продукт азиридин-боран в синтезе тетрагидроизохинолина с гликолевой кислотой, структура которого установлена методами ИК-, ПМР-спектроскопией и РСА, и доказано, что полученный продукт новый и в литературе не встречается.

3. Предложены новый метод синтеза 2,2'-окси-бис[N-(3,4-диметоксифенил)-ацетамида и алкалоида коридалдина.

4. Обнаружено, что метилирование по Крейгу и реакция по Манниху 6,7-диметокси-1-(1H-индол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с формалином идет с образованием одного нового пятициклического производного.

5. На основе природной изатроповой кислоты впервые получен продукт, содержащий два изохинолиновых фрагмента и предложена методика его синтеза.

6. Методом функциональной плотности определены энергии активации и константы скоростей конденсации и циклизации реакций, а также оценено

соответствие экспериментально полученных и расчетных ИК-спектров синтезированных веществ. Предложены закономерности и выявлены оптимальные условия для разделения продуктов реакций методом ВЭЖХ.

7. В результате проведенных исследований синтезировано 37 соединений, в том числе показано, что 1-гексил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин обладает цитотоксической, противогрибковой и гипоосмолярной активностью.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc27.06.2017.K.01.03 AT NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

SAMARKAND STATE UNIVERSITY

SAIDOV ABDUSALOM SHOMURODOVICH

**SYNTHESIS OF ISOQUINOLINE ALKALOIDS
AND THEIR ANALOGUES BASED ON SOME
CARBONIC ACIDS**

02.00.03 - Organic chemistry

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

Tashkent – 2017

The title of the doctoral of philosophy (PhD) dissertation has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.1.PhD/K10

The dissertation has been prepared at the Samarkand State University.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available online of the Scientific Council www.ik-kimyo.nuuz.uz. and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal www.ziyo.net.

Scientific supervisor: **Mukhamadiyev Nurali Kurbonaliyevich**
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Official opponents: **Abdugafurov Ibragimdjan Azizovich**
Doctor of Chemical Sciences,

Abdullayev Shavkat Vaxidovich
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Leading organization: Tashkent Pharmaceutical Institute

The defense of the dissertation will take place on «24» **november** 2017 in «11⁰⁰» at the meeting of Scientific council DSc 27.06.2017.K.01.03 at the National University of Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, street Universitetical 4. Ph.: (99871)227-12-24, Fax: (99824) 246-53-21; 246-02-24. e-mail:chem0102@mail.ru).

The dissertation has been registered at the Informational Resource Centre of National University of Uzbekistan under №_____ (Address: 100174, 4 University street, Tashkent, Administrative Building of the National University of Uzbekistan, tel.: (99871) 246-67-71).

The abstract of the dissertation has been distributed on «09» november 2017 year

Protocol at the register № _____ dated «_____» _____ 2017 year

X. Sharipov
Chairman of the Scientific Council for
awarding of the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

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

A. Abdushukurov
Chairman of the 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 to develop methods for the synthesis of new mono- and bis- molecular tetrahydroisoquinolines, as well as to determine the physicochemical properties.

The objects of the research work are homoveratrilamine, organic acids, selected substituted tetrahydroisoquinolines and their new derivatives, obtained using the developed methods.

The scientific novelty of the study is as follows:

new method has been developed for obtaining mono- and bis-derivatives of substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines based on homoveratrilamine and a number of acids, including the targeted synthesis of new biologically active compounds:

the synthesis of 32 new derivatives based on the interaction of homoveratrilamine with a number of mono-basic acids ($C_{7:0}$ – $C_{22:0}$, $C_{18:1}$ Δ^9 *cis* and *trans* fatty acids, 3-indolylacetic, glycolic acid, and *o*-, *m*-, *p*- pyridinic acids) had been done for the first time;

it was found the reaction with glycolic acid proceeds with the formation of an unusual tricyclic product, aziridine-borane;

it has been proved that the Mannich and Craig reactions of 6,7-dimethoxy-1-(1H-indol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline with formalin yield one five-cyclic derivative;

the synthesis of the bis- isoquinoline derivative based on natural and anthropic acid was first carried out and new methods for the synthesis of the alkaloid corydaldin were found;

Implementation of the research results: On the basis of scientific results obtained on the synthesis of isoquinoline alkaloids and their analogues based on certain carboxylic acids:

the crystalline structure of the synthesized 2,3-dimethoxy-5,6,7,8,13,13a-hexahydro-6a,8-diazoindeno[2,1-b]phenanthrene and introduced into the *International Cambridge Center for Structural Data* (Cambridge Crystallographic Data Center reference No. 1412105 of January 11, 2017). Scientific results allow synthesizing new substances that are part isoquinoline classes;

crystalline structures of N, N' - (3,4-dimethoxy- β -phenylethyl) diamide oxalic acid and 6,7-dimethoxy-1,3,4,8b-tetrahydroazirin[2,1a]isoquinoline-N-borane, on the basis of the condensation and cyclization reaction of glycolic acid and homoveratrilamine, are introduced into the *Cambridge Crystallographic Data Center* international reference No. 1014600 and 1014601 of 11 January 2017. Scientific results allow to synthesize purposefully new substances with different properties;

a methodology for the synthesis of isoquinoline alkaloids and their analogues in the JSC Kokand superphosphate plant (reference 03-231 of February 22, 2017). The developed method allows the synthesis of new compounds based on mono- and bis-molecular tetrahydroisoquinoline.

The structure and volume of the thesis. The structure of the dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusion, a list of references and an appendix. The volume of the dissertation is 110 pages of computer text.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of publication

I бўлим (I часть; I part)

1. Saidov A.Sh., Levkovich M. G., Vinogradova V. I. Synthesis of 1-Alkyltetrahydroisoquinolines //Chemistry of natural compounds. – 2013. – Т. 49. – №. 5. – С. 897–901 (02.00.00, №1)
2. Saidov A.Sh. Turgunov K. K., Tashkhodjaev B., Vinogradova V. I. Synthesis of 6, 7-Dimethoxy-1, 3, 4, 8b-Tetrahydroazirino [2, 1-a] Isoquinoline-N-Borane and bis-(6, 7-Dimethoxy-1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline)-1, 1'-Ene //Chemistry of Natural Compounds. – 2014. – Т. 50. – №. 5. – С. 892–896. (02.00.00, №1)
3. Саидов А.Ш., Виноградова В.И. Синтез тетрагидроизохинолинов на основе гомовератриламина и пиридиновых кислот // Узб.хим.журн. – 2014. – №2. – С. 16-19. (02.00.00, №6)
4. Saidov A.Sh., Alimova M., Vinogradova V. I. Synthesis of Tetrahydroisoquinolines Based on Homoveratrilamine and 3-Indolylacetic Acid // International Journal of Chemical and Physical Sciences. – 2014. – Vol. 3. – №6. – P. 9-12. (№22. ISRA; IF-1.815).
5. Саидов А.Ш., Виноградова В.И., Мукаррамов Н.И., Мухаммадиев Н.Қ. Гомовератрилиннинг бир асосли карбон кислоталар билан конденсатланish va sikllanish reaksiyalari mahsulotlarining ushlanish qonuniyatlari // SamDU Ilmiy axborotnoma. – 2015. – №1. – С. 130-133. (02.00.00, №9)
6. Saidov A.Sh., Vinogradova V.I., Aripova S.F. Synthesis of tetrahydroisoquinolines based on homoveratrilamine and isotropic acid // International Journal of Chemical and Physical Sciences. – 2015. – Vol. 4. – №5. – P. 76-79. (№22. ISRA; IF-1.815).
7. Saidov A.Sh., Uzoqov J.R., Muxamadiev N.Q., Astanova D., Vinogradova V.I. Гомовератрилин билан олеин кислота о'rtasidagi kondensatlanish va sikllanish reaksiyalarining borishini kvant-kimyoviy o'rganish // SamDU Ilmiy axborotnoma. – 2016. – № 3. – С. 147-151. (02.00.00, №9)
8. Adizov Sh.M., Saidov A.Sh., Turgunov K. K., Okmanov R. Ya., Tashkhodjaev B. Crystal structure of 2,3-dimethoxy-5,6,7,8,13,13a-hexahydro-6a,8-diazaindeno [2,1-b] phenanthrene methanol monosolvate //Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications. – 2015. – Т. 71. – №. 8. – С. o574-o575. (№40 Research Gate. IF-0,21).

II бўлим (II часть; II part)

9. Saidov A.Sh., Urinboeva Z. E., Vinogradova V. I. Condensation of homoveratrilamine to glycolic acid // Xth International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. November 21-23, 2013 Tashkent-Bukhara republic of Uzbekistan. – С. 15

10. Adizov Sh.M., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I., Okmanov Ya.R., Tashkodjaev B. The structure of the 2,3-dimethoxy-5,6,7,8,13,13a-hexahydro-6a,8-diaza-indeno[2,1-b]phenanthrene // 1st European Crystallography School Pavia, Italy 28 Aug-6 Sep, 2014
11. Саидов А.Ш., Мухамадиев А. Н., Худайбердиева А. Изучение закономерностей удерживания одноосновных амидов и тетрагидроизохинолинов // Материалы 53-й международной научной студенческой конференции МНСК–2015 11–17 апреля 2015 г. Химия, Новосибирск. – С. 84
12. Саидов А.Ш., Узоков Ж.Р., Али-Ахунов А., Мухамадиев Н.К. Изучение кинетики реакции образования 1-(гептадекен-8)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина методом ВЭЖХ // XXXIII Всероссийского симпозиума молодых ученых по химической кинетике Московская область 16-19 ноября 2015 года. – С. 79
13. Saidov A.Sh., Faxriddinova G., Alimova M. Alkaloidlar dorivor preparatlar sifatida // «Kimyoning dolzarb muammolari» Respublika ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. - 26 sentyabr 2009 yil. Samarqand, 2009. – С. 66-67
14. Саидов А.Ш., Юсупов А.Б., Урунбоева З.Э., Худойбердиева А., Алимова М., Виноградова В.И. Синтез простых изохинолинов // «Биоорганик кимё фани муаммолари" VIII республика ёош кимёгарлар анжумани материаллари. III-том. 21-22 ноябр 2014 йил. Наманган. – С. 31
15. Саидов А.Ш., Н.И. Мукаррамов, В.И. Виноградова, Н.К. Мухамадиев. Гомовератриламинни олеин кислота билан конденсатланиш ва циклланиш реакцияларини ЮССХ усулида ўрганиш // «Биоорганик кимё фани муаммолари" VIII республика ёош кимёгарлар анжумани материаллари. III-том. 21-22 ноябр 2014 йил. Наманган.– С. 75-76
16. Саидов А.Ш., Узоков Ж.Р., Али-Ахунов А., Мухамадиев Н.К. Квантово-химическое изучение реакции конденсации и циклизации гомовератриламина с олеиновой кислотой // «Кимё фанининг долзарб муаммолари ва уни ўқитишда инновацион технологиялар» 30-31 март 2016 йил, Тошкент,– С. 136.

Автореферат “СамДУ илмий ахборотномаси” журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитура рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100. Буюртма № 38.

«ЎзР Фанлар академияси Асосий кутубхонаси» босмахонасида чоп этилди.
100170, Тошкент, Зиёлилар кўчаси, 13-уй.