

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.03/30.2019.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

ТУХТАЕВ ДАВЛАТ БОБОМУРОДОВИЧ

**АМИНОКИСЛОТАЛАР ВА ГОМОВЕРАТРИЛАМИН АСОСИДА АЗОТ
САҚЛАГАН ГЕТЕРОЦИКЛИК БИРИКМАЛАР СИНТЕЗИ**

02.00.03-Органик кимё

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

Тошкент – 2021

**Кимё фанлари бўйича фалсафа (PhD) доктори диссертацияси
автореферати мундарижаси**

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

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

Тухтаев Давлат Бобомуродович

Аминокислоталар ва гомовератриламин асосида азот сақлаган
гетероциклик бирикмалар синтези..... 3

Тухтаев Давлат Бобомуродович

Синтез азот содeржащих гетероциклических соединений на
основе аминокислот и гомовератриламина..... 21

Tukhtaev Davlat Bobomurodovich

Synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds based on
amino acids and homoveratrylamine. 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 43

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН
ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
DSc.03/30.12.2019.К.01.03.РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

ТУХТАЕВ ДАВЛАТ БОБОМУРОДОВИЧ

**АМИНОКИСЛОТАЛАР ВА ГОМОВЕРАТРИЛАМИН АСОСИДА АЗОТ
САҚЛАГАН ГЕТЕРОЦИКЛИК БИРИКМАЛАР СИНТЕЗИ**

02.00.03-Органик кимё

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

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий атестация комиссиясида B2019.3.PhD/K231 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарканд давлат университетида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.ik-kimyo.nuuuz.uz) манзилига ҳамда "ZiyoNET" ахборот таълим портали www.ziynet.uz манзилига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Виноградова Валентина Ивановна
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар:

Ходжаниязов Хамид Уткирович
кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

Холиқов Турсунали Суёнович
кимё фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент кимё технология институти

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети хузуридаги DSc.03/30.12.2019.K.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «21» 10 соат 15⁰⁰ 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).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (97- 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 2021 йил «9» 10 куни тарқатилди.
(2020 йил «9» 10 даги 12- рақамли реестр баённомаси).



З. А. Сманова

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

Д. А. Гафурова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, к.ф.д.,

А. К. Абдушукуров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда инсон саломатлигига жиддий хавф туғдирувчи касалликларнинг келиб чиқиши ёки ривожланишига сабаб бўладиган замбуруғлар, патоген бактериялар, ҳамда вирусларнинг мутацияга учраши ва адаптацияланиши мунтазам равишда янги биофаол кимёвий структураларни излашни тақозо этади. Табиий биофаол препаратларни қўллаш инсон саломатлиги учун хавфсизроқ бўлса ҳам, бу бирикмаларни табиий манбалардаги миқдорининг камлиги, ажратиш ва тозалаш ҳамда sanoat миқёсида кенг ишлаб чиқариш билан боғлиқ муаммолар сабабли янги кимёвий синтез усуллари ишлаб чиқиш катта аҳамият касб этади.

Бугунги кунда дунёда имидазо[5,1-*a*]изохинолин ва изохинолин склетига эга бирикмаларнинг саратон хужайраларини ингибирловчи, шезофрения касаллигини олдини олувчи, оғриқни қолдирувчи, яллиғланишга қарши ва бошқа фармакологик хусусиятларининг аниқланганлиги алоҳида аҳамият касб этиб, улар билан боғлиқ тадқиқотлар масшабини ортишига сабаб бўлмоқда. Бу эса, имидазо[5,1-*a*]изохинолин ва изохинолин ҳосилаларини муҳим бирикмалар сирасига киришини ҳамда уларнинг синтез усуллари янгича ёндашувлар асосида ишлаб чиқиш муҳим масалалардан ҳисобланади.

Мамлакатимизда фармацевтика sanoatини қўллаб-қувватлаш чора-тадбирлари негизида маҳаллий хомашёлар ва органик синтез маҳсулотлари асосида сифатли дори воситаларини яратиш ва ички бозорни зарурий дори воситалари билан тўлдириш ҳамда импорт даражасини камайтириш учун илмий тадқиқотлар ташкил этиган бўлиб, бу борада қатор натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ «фармацевтика sanoatини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, 8,9-диметокси-3-фенил(-1-алкил)-5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолинлар ва 1-(алкиламино)изохинолинларнинг янги ҳосилаларини муқобил синтезини амалга ошириш, тузилишини замонавий тадқиқотлар асосида аниқлаш, ҳамда улар орасидан биологик фаол моддаларни излашга йўналтирилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим саналади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси»¹ тўғрисидаги Фармони, 2018 йил 17 январдаги ПҚ-3479-сон “Мамлакат иқтисодиёти тармоқларининг талаб юқори бўлган маҳсулот ва хомашё турлари билан барқарор таъминлаш чора-тадбирлари тўғрисида”ги, 2020 йил 12 августдаги ПҚ-4805-сон “Кимё ва биология йўналишларида узлуксиз таълим сифатини ва илм-фан натижадорлигини

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

ошириш чора-тадбирлари тўғрисида” ги ва 2021 йил 13 февралдаги ПҚ-4992-сонли «Кимё саноати корхоналарини янада ислоҳ қилиш ва молиявий соғломлаштириш, юқори кўшилган қийматли кимёвий маҳсулотларни ишлаб чиқаришни ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарорлари, шунингдек мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-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 VII. Кимё, кимёвий технологиялар ва нанотехнологиялар устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Изохинолин ҳосилаларини синтез қилиш ва уларнинг биологик хусусиятларини ўрганиш бутун дунё илмий мактабларида интенсив тадқиқод мавзуларидан бирига айланган (M. Shamma, T. Kametani, A. Axrem va boshqalar). *Cribrochalina sp* таркибидан ажратиб олинган крибрастатин 6 ва имидазо[5,1-*a*]изохинолинлар бўйича олиб борилаётган илмий тадқиқотлар янги йўналиш бўлишига қарамасдан, сўнги 20 йил ичида кенг аудиториядаги олимлар жамоасини жалб этиб, истиқболга эга илмий натижаларни бермоқда. Хусусан, хорижлик олимлар – G.R. Pettit ва унинг жамоаси крибрастатин 6 нинг қатор биологик фаолликларини аниқлашда, S. Nakahara, M.D. Markey, S. F. Martin, V. Chang лар крибрастатин 6 нинг умумий синтез усулларини ишлаб чиқишда ва биологик хусусиятларини ўрганиш борасида, D.C. Harrowven, F. Jafarouq, A. Shaabani, F. Rahmani, Ginny D. Но лар имидазо[5,1-*a*]изохинолин ҳосилаларини ўзига хос синтез услубларини яратишда, Ю.В. Шкляев, В.Г. Карцев ва бошқалар изохинолин ҳосилаларини синтези, модификацияси ва биологик фаолликларини ўрганишда амалий изланишлар олиб боришган.

Республикада мазкур йўналиш ривожига С.Ю. Юнусов, М.С. Юнусов, В.И. Виноградова, М. Алимова, Н. Баратов, Ш.Н. Журақулов, ва А.Ш. Саидовлар изохинолин ҳосилалари синтези, уларнинг модификациялари ҳамда биологик фаоллигини аниқлаш муаммоларини ўрганишда илмий изланишлари билан ўз хиссаларини кўшишган. Мазкур тадқиқотларга қадар *N*-бензоил- α -аминокислоталарни гомовератриламин билан термик шароитдаги конденсация реакциялари, α -бензоиламино-*N*-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-ациламидларининг ички ва каскадли ҳалқаланиш реакциялари, *N*-фталоил- α -аминокислоталарни термик ва бошқа муқобил шароитлардаги амидланиш ҳамда трансамидланиш реакциялари, шунингдек, *N*-фталоил- α -аминокислоталардан псевдопротеин типдаги маҳсулотларнинг ҳосил бўлиш реакциялари ўрганилмаган. Шунинг учун, ушбу реакцияларни қиёсий ўрганиш ва маҳсулотлар тузилишини қатор физик тадқиқот усуллари ёрдамида аниқлаш, истиқболли моддаларнинг мақсадли синтезини амалга ошириш янги ва биологик фаол бирикмалар яратиш нуктаи-назаридан мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат университети илмий-тадқиқот ишлари режасининг № ВА-ФА-Ф-7-004 “Икки гетероатомли биологик фаол гетероҳалқали бирикмалар синтези” мавзусидаги (2017-2020 йй.) фундаментал лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аминокислоталар ва гомовератриламин асосида азот сақлаган гетероциклик бирикмалар синтези, тузилиши ва физик-кимёвий катталикларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

субстрат сифатида олинган турли типдаги α -аминокислоталарнинг *N*-бензоил ва *N*-фталоил ҳосилалари синтезини амалга ошириш;

N-бензоил ва *N*-фталоил- α -аминокислоталарни турли шароитларда гомовератрил-амин билан амидланиш реакцияларини ўрганиш;

синтез қилинган амидлар тузилишини замонавий физик-тадқиқод усуллари ёрдамида тасдиқлаш ҳамда улар орасидан биологик фаолликка эга бирикмаларни излаш;

иккита карбамид гуруҳига эга *N*-бензоил- α -аминокислота амидларини, шунингдек, *N*-фталоил- α -аминокислота амидларини ҳалқаланиш реакцияларини турли шароитларда қиёсий ўрганиш асосида амалга ошириш;

баъзи 1-(алкиламино)изохинолин ҳосилаларини қайтарилиш реакцияларини ўрганиш;

олинган ҳалқаланиш маҳсулотларининг тузилишини физик-тадқиқод усуллари ёрдамида ўрганиш ва тузилиши тасдиқланган бирикмалар асосида намуналар тайёрланиб, фармакологик текширувлар учун тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида баъзи алифатик, ароматик, кислотали ва асосли α -аминокислоталар, уларнинг *N*-бензоил- ва *N*-фталоил ҳосилалари ҳамда амидланиш маҳсулотлари ва гомовератриламин танланган.

Тадқиқотнинг предмети нуклеофил алмашиниш реакциялари асосида олинган *N*-бензоил- α -аминокислоталар, *N*-фталоил- α -аминокислоталар, амидлар, *N*-фталоил- α -аминокислоталарнинг трансамидланиши, янги носимметрик о-фталкислота диамидларининг олиниш шароитлари, ҳалқаланиш реакциялари, маҳсулотларнинг физик-кимёвий хоссаларини аниқлаш ҳисобланади.

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

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

илк маротаба *N*-бензоил- α -аминокислоталарнинг термик шароитда гомовератриламин билан амидланиш реакциялари амалга оширилган;

илк маротаба α -бензоиламино-*N*-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]ацил-амидларининг эритувчи ва эритувчисиз шароитларда ҳалқаланиш реакциялари, 8,9-диметокси-3-фенил-(-1-алкил)-5,6-дигидроимидазо[5,1-

а]изохинолинлар ҳосил бўлишида каскадли ҳалқаланиш содир бўлиши исботланган;

термик амидланиш шароитида *N*-фталоил- α -аминокислоталарнинг бирламчи аминлар билан трансамидланишининг содир бўлиши аниқланган;

юмшоқ шароитда *N*-фталоил- α -аминокислота хлорангидриди ёрдамида *N*-фталоил- α -аминокислота моноамидининг ёки носимметрик *o*-фталкислота диамидининг асосий маҳсулот сифатида ҳосил бўлиши бирламчи аминнинг концентрациясига, реакциянинг давомийлигига, протон акцепторининг турига ҳамда эритувчи табиатига боғлиқ эканлиги аниқланган;

α -аминокислоталар ва гомовератриламин асосида 8,9-диметокси-3-фенил-(-1-алкил)-5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолинлар ҳамда 1-(алкиламино)изохинолинларнинг янги ҳосилалари синтез қилинган;

N-фталоил- α -аминокислоталарни β -фенэтиламин иштирокида трансамидланишининг реакция механизми таклиф этилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

карбоксил гуруҳи фаолланмаган *N*-бензоил- α -аминокислоталардан уларнинг амидларини олиш шароити, олинган амидлар орасида цитотоксик фаолликка эга бўлган вакиллари борлиги аниқланган;

N-фталоил- α -аминокислоталардан носимметрик *o*-фталкислота диамидларини синтез қилишнинг “one pot” усули ишлаб чиқилган;

имидазо[5,1-*a*]изохинолин ҳосилаларини синтез қилишнинг самарали уч босқичли йўли ишлаб чиқилган ва синтез шароитлари яратилган;

1-(алкиламино)изохинолинларни *N*-фталоил- α -аминокислоталар орқали синтез қилишнинг мақбул шароитлари яратилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги синтез қилинган бирикмаларнинг тузилиши ИҚ-, ^1H ва ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, шунингдек, рентген тузилиш таҳлили (РТТ) ёрдамида ишончли тарзда исботланганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти α -аминокислоталар асосида конденсирланган трициклик 5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолинлар ҳамда 1-(алкиламино)изохинолинларнинг ўзига хос синтез йўллари ва қонуниятлари, шунингдек, оралиқ ва охирги маҳсулотларнинг физик-кимёвий катталикларини аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, олинган оралиқ босқич маҳсулотлари – α -аминокислота амидларининг баъзи саратон хужайраларига нисбатан цитотоксик фаоллиги аниқланган. Шунингдек, ҳалқаланиш маҳсулотлари: имидазо[5,1-*a*]изохинолинлар флуоресцент хусусиятига эга бўлиб, уларни тиббиётда “тиббиёт қаламчаси” сифатида қўллашга тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши:

N-Бензоил (фталоил)- α -аминокислоталар ва гомовератриламин асосида азот сақлаган гетероциклик бирикмаларни синтези бўйича олинган натижалар асосида:

синтез қилинган 8,9-диметокси-3-фенил-1-изопропил-5,6-дигидроимидазо[5,1-а]изохинолин (**24**, CCDC 1948404); 8,9-диметокси-3-фенил-1-изобутил-5,6-дигидроимидазо[5,1-а]изохинолин (**26**, CCDC 1958696) ларнинг кристалл тузилишлари РТТ ёрдамида ўрганилган ва олинган натижалар Кембридж кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk>, CCDC 1948404, 1958696). Натижада базага киритилган янги моддалар ўхшаш бирикмаларни синтез қилиш, тузилишини ўрганиш имконини берган;

олинган илмий натижалар ВА-ФА-Ф-6-009 рақамли «Табиий бирикмалар ва уларнинг синтетик ҳосилаларининг цитотоксик, антибактериал, замбуруғга қарши ва антиоксидант фаоллигини ўрганиш» мавзусидаги амалий лойиҳада α -аминокислоталар ва гомовератриламин асосида синтез қилиб олинган амидларни турли саратон хужайраларига қарши фаоллигидан фойдаланилган (Фанлар академиясининг 2021 йил 23 июндаги 4/1255-1826-сон маълумотномаси). Натижада нормал тери хужайраларига нисбатан кам токсикликка эга бўлган саратонга қарши препаратлар яратиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 10 та, жумладан 5 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари (PhD) асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 1 та мақола республика ва 3 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

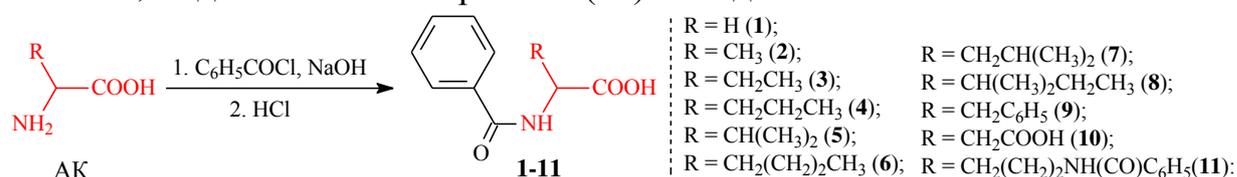
Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари ҳамда объект ва предметлари тавсифланган. Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланиб, илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**N-химояланган аминокислоталар, карбон кислота амидлари ва имидазоизохинолинлар синтези**» деб номланган **биринчи бобида** адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, унда *N*-Вос-аминокислоталар, *N*-Fмос-аминокислоталар ва *N*-Pht-аминокислоталарнинг синтези, амидларнинг карбон кислота ва аминлар асосида термик ҳамда бор

бирикмалари катализаторларлигида тўғридан-тўғри синтезлари, шунингдек, крибростатин 6, имидазо[5,1-*a*]изохинолинлар ва имидазо[2,1-*a*]изохинолинларнинг умумий синтез усуллари ва биологик фаоллиги таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «8,9-диметокси-3-фенил-(-1-алкил)-5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолинлар ва 1-(алкиламино)изохинолинлар синтези» деб номланган **иккинчи бобида** 8,9-диметокси-3-фенил-(-1-алкил)-5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолинлар ва 1-(алкиламино)изохинолинлар ҳамда уларнинг бошланғич бирикмаларининг муқобил синтези бўйича олинган натижалар муҳокама этилган.

***N*-Бензоил- α -аминокислоталар синтези:** Бошланғич бирикмалар – *N*-бензоил (*N*, *N*-добензоил)- α -аминокислоталар (*N*-Bz-АК) **1-11** Шоттен-Бауман усулида сувли эритмада тегишли α -аминокислоталар (АК) ва бензоилхлориддан синтез қилинди. Реакциялар хона ҳароратигача ва муҳитнинг кучсиз ишқорийлигини доимий назорат қилган ҳолда амалга оширилади. Ушбу реакциялар аминокислота ва ишқорнинг (NaOH) 1:1.25 моль нисбатдаги сувли эритмасига 1.1 экв. бензоилхлоридни томчилатиб қўшиш билан олиб борилди. Реакциядан сўнг реакция аралашма кислотали муҳитга (рН 2) ўтказилди ҳамда маҳсулот (лар) **1-11** кам эрувчан кислота шаклида чўктирилди. Ўтказилган тажрибалар натижасида *N*-Bz-АК **1-10** лар (**1-10**) яхши унумларда олинди (1-Жадвал). Шу билан бирга, диаминомонокарбон кислота – DL-орнитинмонохлоргидрати билан амалга оширилган тажрибада бошқа *N*-ациллаш реакцияларига нисбатдан икки марта кўп миқдорда ишқор ва бензоилхлорид сарфланди ҳамда 67% унум билан *N* ^{α} ,*N* ^{δ} -добензоил-DL-орнитин (**11**) олинди.



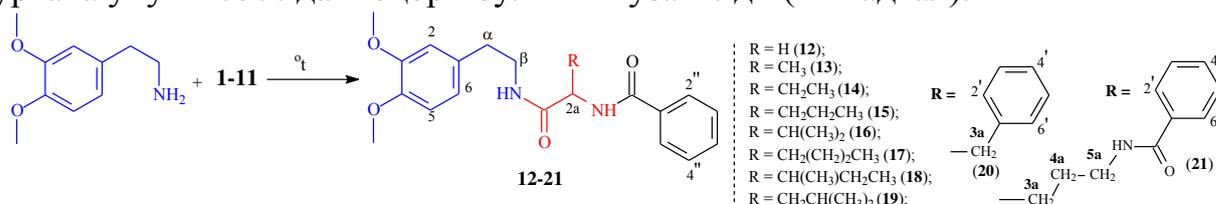
1-Жадвал

Синтез қилинган *N*-Bz-АК ларнинг (**1-11**) баъзи физик-кимёвий катталиклари

Субстрат	№	Брутто формула	T _c /°C топилган/адаб.	Вақт (мин)	Унум (%)
Гли	1	C ₉ H ₉ NO ₃	186-188/192	100	76
DL-Ала	2	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃	139-142	120	82
DL-Абу	3	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	148-151	130	73
DL-Нва	4	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	154-156/152-154	130	84
L-Вал	5	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	130-132/132-134	120	78
DL-Нле	6	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	136-137/137	110	70
DL-Иле	7	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	127-129/135-136	120	74
DL-Лей	8	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	135-137/139-143	110	78
DL-Фен	9	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃	172-173/170-171	120	69
L-Асп	10	C ₁₁ H ₁₁ NO ₅	180-183	100	75
DL-Орн	11	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄	166-167	120	67

Гомовератрил ва *N*-Bz-АК лар асосида амидлар олиш учун термик амидланиш усули танланган.

***N*-Бензоил- α -аминокислоталарнинг гомовератриламин билан термик амидланиши:** Карбоксил гуруҳида кучли ички мезомер таъсирнинг (+M) мавжудлиги ёки кислота ва аминдан ҳосил бўладиган тузнинг пиролизланишида фаолланиш энергиясининг юқорилиги катализаторсиз амидланиш реакцияларини юқори ҳароратда амалга оширишни тақозо этади. *N*-Bz-АК (**1**) ва гомовератриламин аралашмаси эритувчисиз шароитда 2.5 соат 175-178°C да мой ҳаммомида қиздирилди ва кутилган амид (**12**) 88% унумда олинди. *N*-Bz-АК амидларининг бошқа вакиллари (**13-21**) ҳам мазкур реакция шароитида синтез қилинди. Тажрибаларда олинган маҳсулотларнинг ўртача унуми 75% дан юқори бўлиши кузатилди (2-Жадвал).



Термик амидланиш реакцияларида вақт динамикаси *N*-бензоил-DL-лейцин (**7**) ва *N*-бензоил-DL- β -фенилаланин (**9**) лар мисолида ўрганилди. **7** ва **9** бирикмалар асосида такроран 2.5 ва 3.5 соат олиб борилган реакцияларда маҳсулотлар (**19** ва **20**) 70-74% ва 73-78% унумларда олинди. Таҳлиллар 2.5-3.5 соат оралиғидаги реакция унумида катта фарқ йўқлигини кўрсатади. Бошқа термик амидланиш реакцияларининг вақтлари юпқа қаватли хроматография (ЮҚХ) таҳлиллари асосида белгиланди. Тажриба давомида *N*-Bz-АК ларнинг (**1-10**) ёки *N* ^{α} ,*N* ^{δ} -добензоил-DL-орнитиннинг (**11**) молекулалараро ёки ичкимолекуляр трансамидланиши ҳамда α -аминокислоталарга хос чизикли ёки циклик амидларга ўтиши аниқланмади. Шундай қилиб, α -аминокислоталарни *N*-Bz-АК лар (**1-11**) тузилишига ўтказиш орқали эритувчисиз ва катализаторсиз шароитда уларнинг термик амидланиш реакцияларини оддий ҳамда самарали тарзда амалга ошириш мумкинлиги кўрсатиб берилди.

2-Жадвал

Олинган *N*-Bz-АК амидларининг (**12-21**) баъзи физик-кимёвий катталиклари

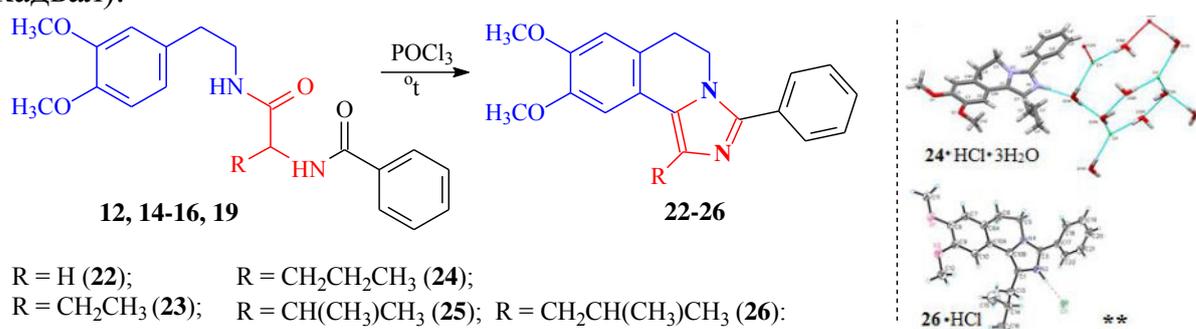
№	*R _f	T _c (°C)	Вақт (с)	Унум (%)	№	*R _f	T _c (°C)	Вақт (с)	Унум (%)
12	0.64	92 – 94	2.5	88	17	0.76	131-133	2.5	73
13	0.69	121-123	2	71.5	18	0.79	156-158	3	76
14	0.79	132-134	3	77.5	19	0.71	119-121	2.5/3.5	70/74
15	0.74	107-110	3	77	20	0.65	160-162	2.5/3.5	73/78
16	0.77	164-166	3.5	80	21	0.65	157-160	3	72

*Система: хлороформ : метанол – 8 : 1

Синтез қилинган амидларнинг (**12-21**) тузилиши ИК, ¹H ЯМР ва ¹³C ЯМР спектраскопия усуллари ёрдамида тўлиқ тасдиқланди. **12-19** бирикмаларнинг ¹H ЯМР спектларидан фарқли ҳолда **20** ва **21** бирикманинг протон спектрларида ортиқча ароматик ядро протонларига ҳамда NH гуруҳи протонига хос (**21**) сигналлар намоён бўлади.

Мазкур босқичда олинган α -аминокислоталарнинг икки ёқлама амидлари мақсад қилинган гетероҳалқали бирикмаларнинг синтези учун субстратлар сифатида ишлатилади.

8,9-Диметокси-3-фенил-(-1-алкил)-5,6-дигидроимидазо[5,1-а]изохинолинлар (ДГИИХ) синтези: *N*-Вз-АК амидларининг ҳалқаланиш реакциялари учун мақбул шароит **12** бирикма мисолида ўрганилди. Унинг **12** бензол эритувчисида кам эрувчан бўлиши ҳалқаланиш реакциясида самарали натижага олиб келмади. 16 соат P_2O_5 иштирокида абсолют хлороформнинг қайнаш ҳароратида ўтказилган тажриба натижасида кўра маҳсулот ҳосил бўлмади. Шундан сўнг, ҳалқаланиш реакцияси **12** бирикма ва ортиқча миқдордаги $POCl_3$ дан иборат реакцион аралашмани сув ҳаммомда қиздириш билан амалга оширилди. ЮҚХ мониторинги асосида 2.5 соат давом эттирилган реакция натижасида 74% унум билан кутилган маҳсулот **22** олинди. Ушбу усул ёрдамида **14**, **15**, **16**-бирикмаларни ҳам ҳалқаланиш реакциялари амалга оширилди ва маҳсулотлар **23-25** хлоргидрат шаклида идентификация қилинди. **19** бирикма билан ўтказилган ҳалқаланиш реакциясида кутилган маҳсулот **26** асос ҳолида 82% унум билан олинди (3-Жадвал).



3-Жадвал

ДГИИХ ларнинг (**22-26**) баъзи физик-кимёвий катталиклари

№	Брутто формуласи	R_f	Тсуяк. °С	Вақт (с)	Унум (%)
22	$C_{19}H_{18}N_2O_2$	0.8 (А)	172 – 174	2.5	74
23	$C_{21}H_{22}N_2O_2$	0.34 (Б)	244-245 ^b	3.5	61
24	$C_{22}H_{24}N_2O_2$	0.4 (Б)	219-221 ^b	4	76
25	$C_{22}H_{24}N_2O_2$	0.5 (Б)	253-255 ^b	4.5	70
26	$C_{23}H_{26}N_2O_2$	0.44 (Б)	202-204	3	82

^a Система: хлороформ :метанол – 8:1 (А), хлороформ :метанол – 3:1 (Б).

^b Бирикма хлоргидратининг суяқланиш ҳарорати.

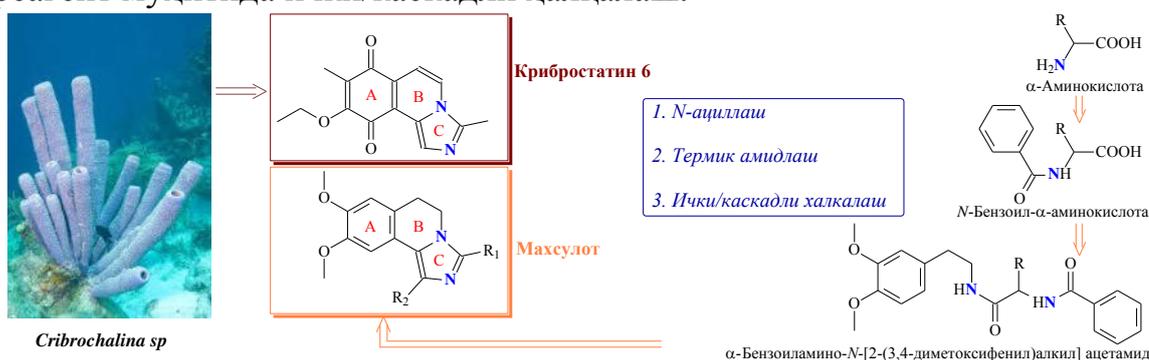
** Ушбу ишга киритилган бирикмаларнинг РТТ лари ЎзР ФА ЎМКИ физикавий татқиқот усуллари лабораториясида проф. Б. Таиҳоджаев раҳбарлигидаги татқиқот гуруҳи томонидан амалга оширилган.

Ўтказилган тажрибалар натижаси, *N*-Вз-АК амидларининг ҳалқаланиш реакцияларини эритувчисиз шароитда ортиқча миқдордаги $POCl_3$ билан амалга ошириш оддий ва самарали эканлигини кўрсатади. Мазкур шароитда дегидратловчи реагент таъсирида *N*-Вз-АК амиди молекуласидаги карбамид углеродлари электрофил марказ сифатида иштирок этади ва С-С, С-*N* боғларининг ҳосил бўлиши орқали ички/каскадли ҳалқаланиш содир бўлади.

ИК спектрларда **12,14-16,19** бирикмаларнинг амид карбонилларига хос ютилиш чизиқларини йўқлиги ички/каскадли ҳалқаланиш амалга ошганлигини ва **22-26** бирикмаларнинг ҳосил бўлганлигини кўрсатади. **22-26** бирикмаларнинг ^1H ЯМР спектрал таҳлиллари 6 ва 5 ҳолатлардаги CH_2 гуруҳларининг протон сигналларини дастлабки моддаларнинг (**12,14-16,19**) α ва β CH_2 гуруҳларининг протон сигналларига нисбатан кучсизроқ 2.86-3.01 м.у. ва 4.09-4.26 м.у. соҳаларда икки протонли триплетлар шаклида намоён бўлади. Уларнинг (**22-26**) 10 ва 7 ҳолатларидаги ароматик ядро протонларига хос сигналларини 6.70-6.97 м.у. ва 7.01-7.18 м.у. соҳаларда бир протонли синглетлар шаклида намоён бўлади.

24-Бирикманинг гидрохлоридини олгач, туз тригидрат ҳолида кристалланади. **24**-Бирикманинг РТТ молекуланинг пиридин типидagi азот атомини (^{2}N) протонланиб молекуляр катион шаклига ўтганлигини ва унинг асимметрик қисмида хлор аниони ҳамда учта кристаллогидрат суви мавжудлигини кўрсатди. Ушбу кристаллда $\text{Cl}\dots\text{H}\text{-O}$, $\text{N}\text{-H}\dots\text{O}$ ва $\text{O}\text{-H}\dots\text{O}$ типидagi водород боғларининг бўлиши аниқланди. **26**-Бирикма гидрохлорид тузининг кристаллида $^{2}\text{N}\text{-H}\dots\text{Cl}$ типидagi водород боғи билан бир қаторда, $^{3}\text{C}\text{-H}\dots\text{Cl}$ типидagi водород боғларининг вужудга келиши иккита молекуляр катион ва иккита хлор анионидан иборат centrosymmetric димерни ҳосил қилади. Бирикмаларнинг (**24**, **26**) дигидропиридин ҳалқасидаги 5-ҳолат углероди ва азот атомлари ўртасидаги кимёвий боғ умумий текисликга нисбатан қисман четга чиққан бўлса, трициклдаги бензол ҳамда имидазол ҳалқалари ўзаро копланар бўлиши аниқланди. Шунингдек, 3-ҳолатга боғланган бензол ҳалқасини имидазол ҳалқаси текислигига нисбатан 40° га бурилган ҳолатда эканлиги аниқланди.

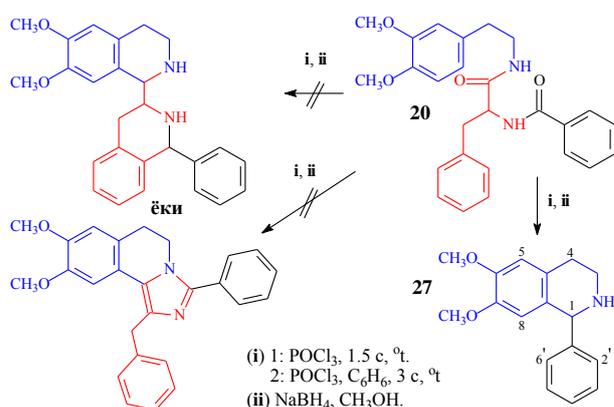
Шундай қилиб, табиий крибростатин б нинг структуравий аналогларини олишнинг қуйидаги уч босқичли усули ишлаб чиқилди: а) α -аминокислоталарнинг бензоиллаш; б) катализаторсиз ва эритувчисиз термик амидлаш; в) реагент муҳитида ички/каскадли ҳалқалаш.



20-бирикманинг манипуляцияси уни дегидратловчи реагент ёрдамида ҳалқалаганда нафақат имидазо[5,1-*a*]изохинолин каркасига, шунингдек, бис-изохинолин тузилишли бирикмагача ўзгаришини кўрсатади. Шунга кўра, ҳалқаланиш реакцияси дастлаб, 20 бирикма ва ортиқча POCl_3 аралашмасини сувли ҳаммомда қиздириш билан олиб борилди. Бироқ, 1.5 соатдан сўнг кимёвий ўзгаришга учрамаган реагентлар аралашмасига абсолют бензол қўшилди ва реактор тўғридан-тўғри яна 3 соат давомида қиздирилди.

Эритувчи ҳайдалди ҳамда дигидроҳосила сифатида кўрилган маҳсулот бис-тетрагидроизохинолинга трансформация бўлиши учун шу реакторнинг ўзида, (спектрал таҳлилларисиз) метанол муҳитида NaBH_4 ёрдамида қайтарилди.

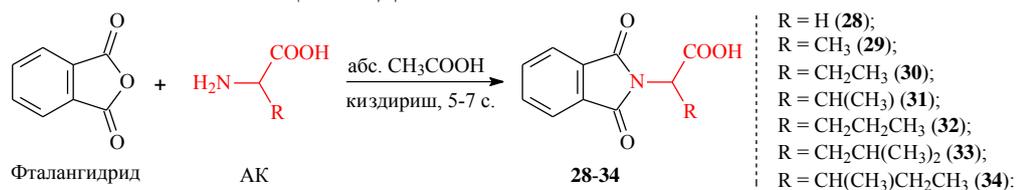
Маҳсулотнинг (27) ^1H ЯМР спектрида 5.20 м.у. ва 6.15 м.у. соҳаларда CH ва NH гуруҳлари протонига хос сигналларнинг аниқланиши ҳалқаланиш маҳсулотидаги имин гуруҳини ($\text{C}=\text{N}$) қайтарилишидан далолат берсада, ароматик ядро протонларига хос жами еттита протон сигналлари аниқланди холос.



Хусусан, 6.14 ва 6.57 м.у. соҳаларда 5 ва 8 ҳолатлардаги протонларга хос бир протонли синглетлар шаклидаги ҳамда 7.25-7.35 м.у. соҳада беш протонли мултиплет шаклидаги сигналлар намоён бўлиши кузатилади. Учинчи ароматик ядро протонларига тегишли сигналлар аниқланмади. Ушбу ҳолат икки босқичли синтез натижасида

бис-тетрагидроизохинолин эмас, балки, 6,7-диметокси-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (27) ҳосил бўлганлигини тасдиқлайди. Мазкур ходиса *N*-Вз-АК амиди ва ортикча POCl_3 дан иборат аралашмани очик ҳавода узоқ муддатли қиздирилиши амид боғларини кислотали гидролизига сабаб бўлиши ва кейинчалик фазовий қулай фрагмент орқали ҳалқаланиш рўй бериши билан изоҳланиши мумкин.

***N*-Фталоил- α -аминокислоталар синтези:** Ҳалқаланиш реакциясининг йўналишини химоя гуруҳининг табиатига боғлиқлигини ўрганиш мақсадида фталангидрид ва тегишли АК ларни ўзаро циклоконденсацияси орқали *N*-Pht-АК синтез қилинди.



4-Жадвал

N-Фталоил- α -аминокислоталар (27-33) баъзи физик-кимёвий катталиклари

Субстрат	Маҳсулот	$T_c, ^{\circ}\text{C}$ топилган/адаб.	* R_f	Вақт (соат)	Унум (%)
Гли	28	199-202/196-198	0.5	5.5	81
L-Ала	29	147-150/149-151	0.45	6.5	91
L-Абу	30	78-80	0.47	6	90.5
L-Вал	31	106-108/110	0.53	5	83
L-Нва	32	88-91	0.6	7	98
L-Иле	33	123-125/123-125	0.4	6	85
DL –Лей	34	138-141/143	0.55	6	82

*Система: петролей эфири : метанол – 4 : 1

Ўтказилган тажрибаларда *N*-Pht-АК лар (**28-34**) юқори унумлар билан, хусусан **31** бирикма миқдорий унумда (98%) ҳосил бўлди (4-Жадвал).

Синтез қилинган *N*-фталоил- α -аминокислоталар (**28-34**) кейинги босқич реакциялари учун субстратлар сифатида ишлатилади.

***N*-(3,4-Диметоксифенэтил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетамидлар синтези:** *N*-Bz-АК ларнинг эритувчисиз, термик шароитда тўғридан-тўғри амидланиши юқори унумда амалга ошади. Мазкур шароитда *N*-Pht-АК ларнинг амидланиши **28** бирикма ва гомовератриламин ўртасидаги тажриба мисолида қиёсий ўрганилди. 140°C да 40 дақиқа давом этган реакциянинг маҳсулотини идентификациялаш учун қилинган амалиёт натижалари икки турдаги маҳсулот ҳосил бўлганлигини кўрсатди. Биринчи маҳсулот бир қатор эритувчиларда, хусусан, хлороформ, дихлорметан, бензол, толуол, гексан, ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан ва метанолда эримаслиги маълум бўлди. Бироқ, сирка кислотада яхши эриши, суюқланиш ҳароратини 286-288°C га тенг бўлиши ва полярометрик кузатувлар уни L-аланиннинг рацематланиш маҳсулоти - DL-аланин эканлигини кўрсатди. Шундан сўнг, **29** бирикманинг амидланиш жараёни м-кислол муҳитида унинг қайнаш ҳароратида амалга оширилди. Эритувчида ўтказилган термик жараёнда ҳам эритувчисиз шароитда олинган натижаларнинг такрорланиши кузатилди. **31** Бирикма билан м-кислол муҳитида амалга оширилган такрорий синов тажрибасида ҳам рацематланиш маҳсулоти - DL-валин ҳосил бўлди. Барча тажрибаларда олинган иккинчи маҳсулот (**35**) бўйича ўтказилган спектрал таҳлиллар, термик шароитда **29** ва **31** бирикмаларнинг амидланиши юз бермаганлигини, балки, молекулалараро трансамидланиши (МТА) содир бўлганлигини кўрсатади.



Жумладан, иккинчи бирик-манинг **35** ¹H ЯМР спектрида хирал углерод протонига (метин гуруҳи – CH), метил ёки изопропил гуруҳлари протонларига ва NH гуруҳи протонига хос бўлган сигналлар аниқланмади. Унинг **35**

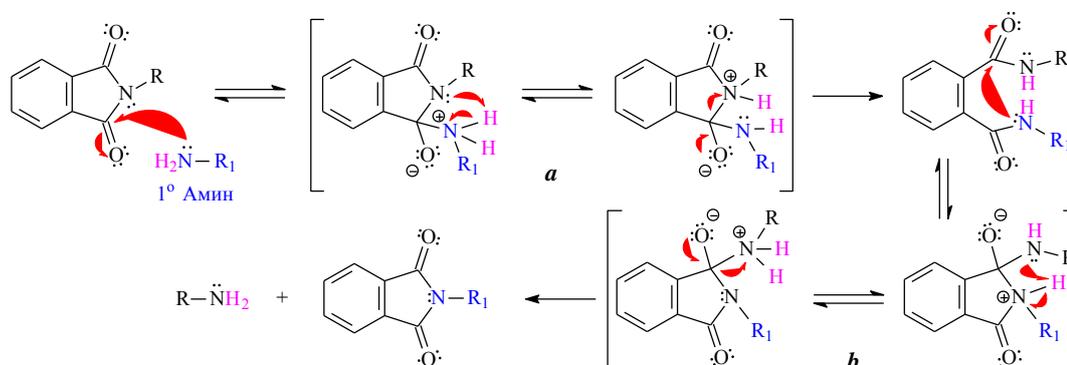
¹H ЯМР спектрда 2.88 м.у. соҳада икки протонли триплет шаклидаги α -метилен гуруҳи протонларига хос, 3.75 - 3.77 м.у. соҳалар оралиғида алоҳида уч протонли синглетлар шаклидаги OCH₃ гуруҳларининг протонларига хос, 3.84 м.у. соҳада икки протонли дублет шаклидаги β -метилен гуруҳи протонларига хос сигналлар ҳамда 6.68-6.75 м.у. соҳа оралиғида бир протонли дублет (H-2), икки протонли мултиплет (H-5, 6) ва 7.63-7.77 м.у. соҳа оралиғида алоҳида икки протонли мултиплетлар (H- фталиמיד) шаклидаги сигналлар аниқланди. Мазкур спектрал таҳлил ҳам тажрибада молекулалараро трансамидланиш содир бўлганлигини исботлайди.

Фталимидо ҳалқасининг нуклеофил таъсирида осон очили-шини CO-N-CO тизимида азот-нинг иккала карбонил гуруҳлари билан р- π туташишда бўлиши мувоқат копланарлик-ка олиб келмаслиги билан изоҳлаш мум-кин. Олинган натижалар ва ўтказилган таҳлилларга кўра *N*-Pht-АК ларни термик

шароитда бирламчи аминлар билан МТА Инг-Манске ва Габриэл реакциялари механизмига ўхшаш бўлади ва шунга мувофиқ мазкур жараён учун қуйидаги муқобил механизм таклиф этилади.

Бунда, гомовератриламин гидразинолиз жараёнидаги гидразин каби таъсирга эга бўлиб, дастлаб, фталимино халқасидаги электрофил марказ - карбониллардан бирининг углеродига нулеофил хужум қилади. Шундан сўнг, ҳосил бўлган аддуктда ички протон узатилиши ва карбонил гуруҳининг тикланиши (**a**) оралик маҳсулот бўлган носимметрик диамидни ҳосил қилади. Кейинги босқичларда фталкислота носимметрик диамидада янги азот-углерод боғининг шаклланиши ҳамда иккинчи бор ички протон узатилиши ва карбонил гуруҳининг тикланиши (**b**) янги фталимино халқасининг ҳосил бўлишига ҳамда АКни ажралишига олиб келади.

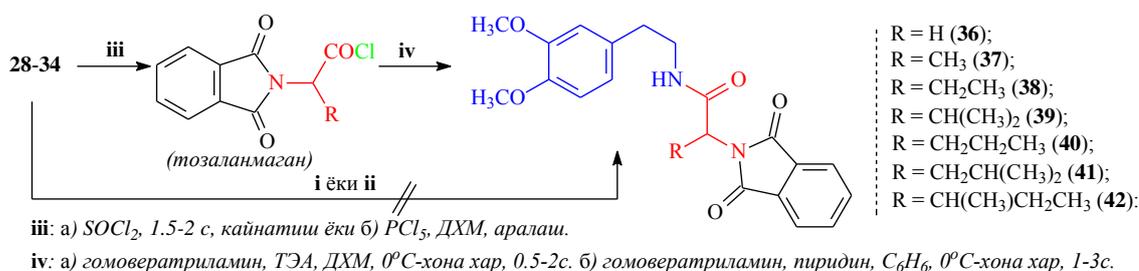
N-Pht-АК ни термик шароитда бирламчи амин иштирокида транс-имидланиши:



N-Pht-АК ларнинг (**28-34**) мақсад қилинган амидлари уларнинг хлорангидридлари ёрдамида олинади. *N*-Pht-АК хлорангидридларини олиш иккита муқобил усулда: 1. *N*-Pht-АК ни мўл тионилхлоридда (SOCl_2) унинг қайнаш ҳароратида 1.5-2 соат қайнатиш орқали; 2. *N*-Pht-АК ва фосфор пентахлорид (PCl_5) лар аралашмасини хона ҳароратидаги дихлорметан (ДХМ) эритувчисида аралаштириш орқали амалга оширилади. **28** ва **29** бирикмаларнинг хлорангидридларини тажрибада аниқланган суёқланиш ҳароратлари (T_c) адабиётдаги T_c лари билан мос келади (86-89/84-85 °C ва 50-52/50.5 °C). *N*-Pht-АК хлорангидридлари кейинги босқич учун ортиқча тозалашларсиз ишлатилади.

28 бирикма хлорангидридининг ва етарли миқдорда протон акцептори (ТЭА-триэтиламин) қўшилган гомовератриламиннинг дихлорметандаги (ДХМ) эквимоляр эритмалари ўзаро 0°C да аралаштирилганда, рангсиз реакция аралашма бешинчи дақиқадан оқ рангли куюқ масса кўринишига ўтади. Умумий ҳолда 0.5 соат амалга оширилган реакция натижасида юқори унум - 90% билан **36**-бирикма синтез қилинди. *N*-Pht-АК амидларининг бошқа вакиллари (**37-42**) ҳам 2-3 соат 0°C дан хона ҳароратигача олиб борилган реакцияларда юқори унумларда олинди (5-Жадвал).

37-42 маҳсулотларнинг ДХМ да яхши эрий олиши, тажриба вақтида уларнинг ҳосил бўлишини визуал кузатиш имконини бермайди. Тажриба давомида реактордаги кимёвий ўзгаришни визуаль аниқлаш мақсадида реакциялар кутбсиз эритувчи – бензолда ҳам амалга оширилди.



Кутилганидек, тажрибада маҳсулотларнинг (**36-42**) ҳосил бўлишини визуал кузатиш имкони пайдо бўлди. Шунингдек, реакциядан сўнг маҳсулотларни (**36-42**) оддий филтлаш орқали ажратилиши усулни бирмунча қулай қилди. Аммо, 3 соат $0^\circ C$ дан хона ҳароратигача олиб борилган реакцияларда маҳсулотларнинг (**36-42**) унуми ДХМ муҳитида ўтказилган реакциялар унумидан паст бўлиши кузатилади.

5-Жадвал

N-Phthaloyl амидларининг **36-42** баъзи физик-кимёвий катталиклари ва реакция шароити

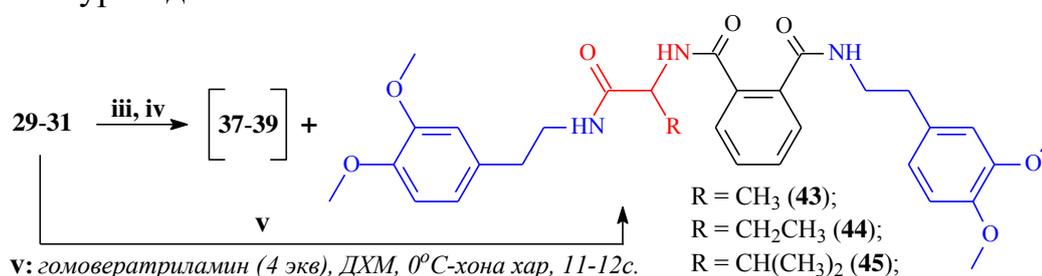
Маҳсулот	Эритувчи iv (a) / iv (б)	Вақт (с) iv (a) / iv (б)	Унум % iv (a) / iv(б)	Тсуяук. ($^\circ C$)	* R_f
36	ДХМ / Бензол	0.5 / 1	90 / 84	193-196	0.77
37	ДХМ / Бензол	2 / 3	87 / 78	118-121	0.72
38	ДХМ / Бензол	2 / 2	75 / 69	173-176	0.75
39	ДХМ / Бензол	3 / 3	72 / 60	181-184	0.68
40	ДХМ / Бензол	2.5 / 3	81 / 74	133-136	0.70
41	ДХМ / Бензол	3 / 3	80 / 59	154-157	0.73
42	ДХМ / Бензол	2.5 / 3	79 / 72	140-143	0.71

*Система: метанол : хлороформ : бензол – 1:2:7 (Г)

*N*¹-(3,4-Диметоксифенэтиламин)-*N*²-(1-(3,4-диметоксифенэтиламино)-1-оксоалкан-2-ил)фталамидлар синтези: Гомовератриламиннинг ДХМ муҳитида *N*-Phthaloyl хлорангидриди билан ацилланишини узоқ вақт давом эттириш реактордаги ҳосил бўлган амиднинг кимёвий ўзгаришига олиб келади. **39** бирикманинг синтез жараёни вақт омилига боғлиқлиги ўрганилганда, реакция системасида кичик R_f қийматга эга иккинчи маҳсулотнинг (**45**) ҳосил бўлиши аниқланди. Шундан сўнг, тажриба баъзи янги модификация элементларини киритиш орқали, хусусан, ТЭА иштирокисиз гомовератриламиннинг 4 экв. миқдори билан 12 соат $0^\circ C$ дан хона ҳароратигача олиб борилди. Натижада, дастлабки ҳосил бўлган **39** бирикманинг тўлиқ иккинчи маҳсулотга **45** айланиши аниқланди. Мазкур реакция шароитида яна иккита: **29** ва **30** бирикмаларнинг хлорангидридларидан **43** ва **44** бирикмалар – о-фтал кислотанинг носимметрик диамидлари яхши унумларда синтез қилинди (6-Жадвал). **28**-бирикманинг хлорангидриди билан ўтказилган тажрибада эса фақат **36** бирикма ҳосил бўлиши кузатилди. Ҳатто, тоза ҳолдаги **36** бирикма (амид) ва гомовератриламиннинг бензолдаги аралашмаси сув ҳаммомида 2 соат қайнатилганда ҳам, субстратнинг фталимида ҳалқасини очилиши кузатилмади. Бу эса, фталимида ҳалқасининг очилишида алкил ўринбосарнинг аҳамиятини кўрсатиб беради.

43-45 бирикмаларнинг ^1H ЯМР спектрларида амидларнинг **37-39** ^1H ЯМР спектрларидан фарқли равишда бир эмас, балки, учта NH гуруҳи протонларига тегишли сигналлар намоён бўлади. Шунингдек, 3,4-диметоксифенэтил фрагментига тегишли протон сигналларини намоён бўлишида икки марта ортиқча сондаги протонлар иштироки кузатилади.

Уларнинг **43-45** ^{13}C ЯМР спектрларида ҳам 3,4-диметоксифенэтил фрагментидаги углеродларга тегишли сигналларнинг дублет шаклида намоён бўлиши ёки фталимида ҳалқасидаги карбонил гуруҳи углеродларига тегишли сигналларнинг алоҳида намоён бўлиши фталимида ҳалқасининг очилганлигини ва псевдопротеин типидagi маҳсулотларни ҳосил бўлганлигини кўрсатади. Физик-тадқиқот усуллари ёрдамида ўтказилган таҳлиллар носимметрик о-фталкислота диамидларни тузилишини тўлиқ тасдиқлаши билан бирга уларнинг (**43-45**) тозалик даражасини юқори эканлиги кўрсатди.



6-Жадвал

42-44 бирикмаларнинг баъзи физик-кимёвий катталиклари

Субстрат	Эритувчи	Маҳсулот	Вақт (с)	Унум %	Суюқ.хар. (°С)	*R _f
29	ДХМ	43	11	63	135-137	0.44
30	ДХМ	44	12	59	158-160	0.45
31	ДХМ	45	12	74	169-171	0.43

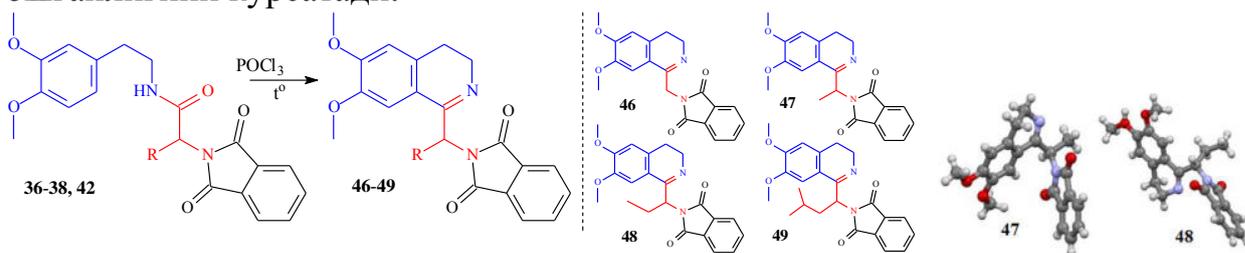
*Система: метанол : хлороформ : бензол – 1:2:7 (Г)

Шундай қилиб, аминнинг экв. миқдорига, ТЭА иштирокига ва вақт омилига боғлиқ ҳолда реакцияни мақсадли бошқариш имкониятлари кўрсатиб берилди ҳамда псевдопротеин типидagi бирикмаларнинг бир реакторли синтез шароити ишлаб чиқилди.

2-((6,7-Диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)алкил)изоиндолин-1,3-дионлар синтези: N-Pht-АК амидларининг Бишлер-Наперальски усули бўйича ҳалқаланиш реакциялари учун мақбул шароит **36** бирикма мисолида ўрганилди. Ҳалқалаш реакцияси дастлаб, 1.5:1 моль нисбатдаги POCl₃ ва **36** бирикманинг бензолдаги аралашмасини 3 соат сув ҳаммомида қиздириш билан амалга оширилди. ЮҚХ мониторинги реакцион аралашмада ўзгариш бўлмаганлигини кўрсатди. Шундан сўнг, POCl₃ иштирокидаги ҳалқалаш реакцияси **36** бирикмани яхши эрита олган ацетонитрилнинг қайнаш ҳароратида 3 соатгача олиб борилди. Аммо, ўтказилган ушбу тажриба ҳам юқори самара билан амалга ошмади. Сўнгра, **36** бирикманинг ҳалқаланиш реакцияси шароитда POCl₃ нинг ортиқча миқдорига 1 соат қиздириш билан олиб борилди ва натижасида юқори унум билан (92%) маҳсулот **46** олинди. Маҳсулотларни **46-49** тозалаш ва ажратиш босқичида реакцион

аралашмадаги мўл POCl_3 ни асос ёрдамида нейтраланишининг паст (0°C) ҳароратда, кучсиз ишқорий муҳитда амалга оширилиши *N*-фталимидо ҳалқасининг очилишига олиб келмайди. Ушбу реакция шароити орқали **47-49** бирикмалар ҳам юқори унумларда синтез қилинди (7-Жадвал).

46-49 бирикмаларнинг ^1H ЯМР спектрлари ўрганилганда бошланғич бирикма-ларнинг **36-42** ^1H ЯМР спектрларида кузатилган 6 ҳолатдаги ароматик ядро протонига ҳамда NH гуруҳи протонига хос сигналлар аниқланмади. Аммо, **46-49** бирикмаларнинг 5 ва 8 ҳолатларидаги ароматик ядро протонларига тегишли сигналларнинг нисбатдан кучсиз соҳада бир протонли синглетлар шаклида намоён бўлиши ҳалқаланиш амалга ошганлигини кўрсатади.



7-Жадвал

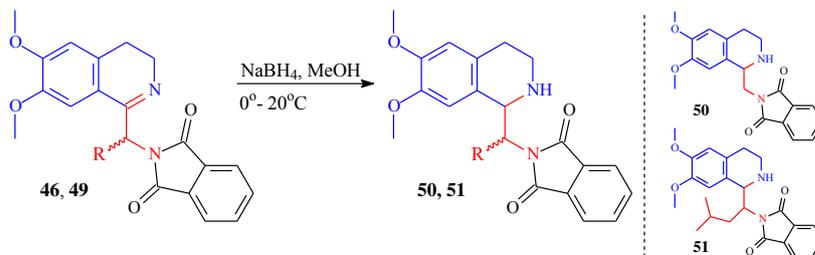
46-49 бирикмаларнинг баъзи физик-кимёвий катталиклари

№	Брутто формуласи	* R_f	Суюқ.хар., $^\circ\text{C}$	Вақт (с)	Унум (%)
46	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	0.67	206-208	1	92
47	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$	0.65	158-160	1	80
48	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$	0.6	149-151	1	72
49	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$	0.58	140-142	1	80

*Система: хлороформ : метанол – 6 : 1

1-Аминоалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин ҳосилалари синтези:

Синтез қилинган 3,4-дигидроизохинолин ҳосилаларининг (**46, 49**) имин гуруҳини ($\text{C}=\text{N}$) гидрогенлаш мақсадида нисбатдан специфик қайтарувчи бўлган NaBH_4 дан фойдаланилади. **46** бирикма етарли миқдордаги NaBH_4 билан музли ҳаммомда 1.5 соат протон эритувчи – метанол муҳитида қайтарилди. Ўтказилган ЮҚХ мониторинги биттадан ортиқ маҳсулот ҳосил бўлишини кўрсатди. Бир-неча маҳсулотларнинг ҳосил қарамасдан оддий тозалаш амалиёти орқали ягона маҳсулотни **50** (асосий) ажратиб олишга эришилди.



3,4-Дегидроизохинолин ҳосилаларининг кейинги вакиллари (**47-48**) ҳам мазкур реакция шароитида қайтарилди, бироқ, маҳсулотларни (тетрагидроизохинолинлар) тоза ҳолда ажратиб олиш имкони бўлмади. Шундан сўнг **42** бирикма билан ҳалқаланиш ва қайтарилиш реакциялари

кетма-кет ягона реакторда амалга оширилди ва кутилган маҳсулот гидрохлорид шаклида осон ва қулай ажратилди.

8-Жадвал

49,50 бирикмаларнинг баъзи физик-кимёвий катталиклари

№	Брутто формуласи	aR_f	Тсуюк., °С	Вақт (с)	Унум (%)
50	C ₂₀ H ₁₀ N ₂ O ₄	0.52	206-208	1.5	67
51	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₄ *HCl	0.48	216-217 ^b	1.5	85

^a Система: хлороформ : метанол – 6 : 1, ^b хлоргидратининг суюқланиш ҳарорати.

Тажрибалар давомида олинган бирикмаларнинг баъзи вакиллари фармакологик фаолликлари ЎЗР ФА ЎМКИ генетика ва токсикология лабораториясида ўрганилган (проф. Азимова Ш.С. раҳбарлигидаги тадқиқот гуруҳи томонидан). Улар орасидан **16**, **17**, **19** бирикмалар 10 мкг/мл концентрацияда қизил ўнгач саратони (НЕР-2) ва бачадон бўйни саратони (HeLa) хужайраларига нисбатдан цитотоксик фаолликни намоён қилиши аниқланган.

Диссертациянинг «тажрибавий қисм» деб номланган **учинчи бобида**, фойдаланилган реактивлар тавсифи берилган, тадқиқот ҳамда кимёвий ўзгаришларни олиб бориш услубияти, синтез қилинган бирикмаларнинг физик-кимёвий ва спектрал характеристикалари келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. *N*-бензоил- α -аминокислоталарнинг термик шароитда амидланиш реакциялари амалга оширилди ва ушбу шароитда молекула таркибига киритилган бензоил фрагменти α -аминокислоталарни полипептид ёки дикетопиперазин шаклига ўтишининг олди олганлиги кўрсатиб берилди.

2. Биринчи марта гомовератриламин ва α -аминокислотанинг *N*-бензоил ҳосилаларидан 8,9-диметокси-3-фенил-5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолинларни олиш реакциялари амалга оширилди ва жараёнга таъсир этувчи омиллар кўрсатиб берилди.

3. Олинган натижаларга кўра, *N*-фталоил- α -аминокислоталарнинг эритувчи иштирокидан қатий назар термик шароитда амидланиш реакцияларини амалга ошмаслиги, балки, аминлар таъсирида трансамидланишга учраши исботланди ва ушбу трансамидланиш жараёни учун муқобил реакция механизм таклиф этилди.

4. Илк маротаба *N*-фталоил- α -аминокислоталар орқали азот сақлаган гетероциклик бирикмалар синтезида фталимида ҳалқасининг очилишидан псевдопротеин типдаги бирикмалар олишни бир реакторли ва бир босқичли усули учун мақбул шароитлар таклиф этилди.

5. Биринчи марта α -аминокислоталарни *N*-бензоил ва *N*-фталоил ҳосилаларини термик усулда амидланиш реакциялари қиёсий ўрганилди ҳамда улар асосида олинган амидларнинг ҳалқаланиш реакциялари учун мақбул шароитлар кўрсатиб берилди.

6. *N*-Бензоил ва *N*-фталоил- α -аминокислоталар асосида олинган 4 та гетероциклик бирикманинг тузилиши рентген таҳлили ёрдамида тасдиқланди ҳамда Кембриж кристаллографик маълумотлар базасига киритилди.

Шунингдек, синтез қилинган 12 та бирикмаларга тегишли маълумотлар дунёнинг йирик биотиббий агентлиги саналган National Institutes of Health (АҚШ) нинг очиқ кимё маълумотлар базасига киритилган.

7. Тадқиқотлар натижасида 50 дан ортиқ бирикмалар синтез қилинди, жумладан 33 таси янги бўлиб, улар орасида цитотоксик фаоллик кўрсатувчи моддалар борлиги аниқланган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2019.К.01.03.
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ
НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА**

САМАРКАНДКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ТУХТАЕВ ДАВЛАТ БОБОМУРОДОВИЧ

**СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТ И
ГОМОВЕРАТРИЛАМИНА**

02.00.03-Органическая химия

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

Ташкент – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.3.PhD/K231

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном университете.

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

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Ходжаниязов Хамид Уткирович
доктор химических наук

Холиков Турсунали Суюнович
доктор химических наук, доцент

Ведущая организация:

Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится "21" 10 2021 г в 15⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.03/30.2019.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: chem102@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана за № 97, с которой можно ознакомиться в ИРЦ. (100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел.: (99871)227-12-24, факс: (99824)246-53-21; 246-02-24. e-mail: nauka@nuu.uz).

Автореферат диссертации разослан "9" 10 2021 года.

(реестр протокол рассылки № 12 от "9" 10 2021 года).


З.А. Сманова
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 темы диссертации. В мире мутация и адаптация грибов, патогенных бактерий и вирусов, вызывающих различные заболевания, представляющих серьезную угрозу для здоровья человека, требуют постоянного поиска новых биоактивных химических структур. Несмотря на то, что использование природных биологически активных препаратов менее опасно для здоровья человека, разработка новых методов синтеза является важным из-за небольшого количества этих соединений в природных источниках, а также проблемах их разделения, очистки и создания крупномасштабного промышленного производства.

На сегодняшний день в мире соединения, содержащие имидазо[5,1-*a*]изохинолиновые и изохинолиновые скелеты, ингибируют рост раковых клеток, предотвращают шизофрению, снимают боль, обладают противовоспалительными и другими уникальными фармакологическими свойствами, что способствует увеличению масштаба исследований, связанных с ними. Это свидетельствует о том, что имидазо[5,1-*a*]изохинолины и производные изохинолина являются важными соединениями и что разработка методов их синтеза на основе новых подходов является актуальной.

На основе мер поддержки фармацевтической отрасли, а также для пополнения внутреннего рынка необходимыми лекарствами и сокращения импорта в нашей стране организованы исследования по созданию качественных лекарственных препаратов из местного сырья и продуктов органического синтеза. В стратегии развития Республики Узбекистан намечены задачи по «Усовершенствованию развития фармацевтической промышленности, по улучшению обеспечения населения и медучреждений дешёвыми и качественными лекарственными средствами». В связи с этим осуществление синтеза новых производных 8,9-диметокси-3-фенил-(-1-алкил)-5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолинов и 1-(алкиламино)изохинолинов, подтверждение их структуры современными физическими методами и поиск среди них биологически активных соединений имеют большое значение в этом направлении научно-практического исследования.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № ПФ-4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах»¹, Постановлениях от 17 января 2018 года №ПП-3479 «О мерах по стабильному обеспечению отрасли экономики страны востребованными видами продукции и сырья», от 12 августа 2020 года №ПП-4805 «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах».

по направлениям «химия» и «биология», от 13 февраля 2021 года № ПП-4992 «О мерах по дальнейшему реформированию и финансовому оздоровлению предприятий химической промышленности, развитию производства химической продукции с высокой добавленной стоимостью», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие данных исследований с направлением развития науки и технологии в республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VII. Химия, химическая технология и нанотехнология.

Степень изученности проблемы. Производные изохинолина, методы их синтеза, биологические свойства являются предметом интенсивных исследований во всем мире (M. Shamma, T. Kametani, A. Ахрем и др.). Исследования крибрасатина 6, выделенного из *Cribrochalina sp*, и имидазо[5,1-*a*]изохинолинов, хотя и являются новым направлением, за последние 20 лет привлекли широкую аудиторию ученых и получили многообещающие научные результаты. В частности, зарубежные учёные G.R. Pettit и его команда определили ряд биологических активностей крибрасатина 6. S. Nakahara, M.D. Markey, S.F. Martin, V. Chag участвовали в разработке общих методов синтеза крибрасатина 6 и изучении его биологических свойств, а группа исследователей D.C. Harrowven, F. Jafarouq, A. Shaabani, F. Rahmoni, Ginny D. Но разработали специальные способы синтеза производных имидазо[5,1-*a*]изохинолина. Ю.В. Шкляев, В.Г. Карцев и другие провели исследования по синтезу, модификации и биологической активности производных изохинолина. В нашей республике в данную область внесли свою лепту учёные С.Ю. Юнусов, М.С. Юнусов, В.И. Виноградова, М. Алимова, Н. Баратов, Ш.Н. Журакулов и А.Ш. Саидов. Ими осуществлены научные исследования в области синтеза производных изохинолина, их модификации и выявления биологической активности. До исследований, представленных в диссертации, реакции конденсации *N*-бензоил- α -аминокислот с гомовератриламином в термических условиях, реакции внутренней и каскадной циклизации α -бензоиламино-*N*-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]ациламидов, реакции термического амидирования и трансамидирования *N*-фталойл- α -аминокислот в различных условиях, а также образование продуктов псевдопротеинового типа из *N*-фталойл- α -аминокислот не изучались. Поэтому сравнительное изучение этих реакций, определение структуры продуктов с помощью ряда физических методов исследования, осуществление целевого синтеза перспективных веществ целесообразно с точки зрения создания новых биологически активных соединений.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ по фундаментальному проекту Самаркандского государственного университета № ВА-ФА-Ф-7-004

«Синтез двухгетероатомных биологически активных гетероциклов» (2017-2020 гг).

Целью исследования является синтез азот содержащих гетероциклических соединений на основе гомовератриламина и аминокислот, определение их структуры и физико-химических данных.

Задачи исследования:

осуществление синтеза *N*-бензоил и *N*-фталоил производных α -аминокислот, используемых в качестве субстрата;

изучение реакции амидирования *N*-бензоил и *N*-фталоил α -аминокислот гомовератриламином в различных условиях;

подтверждение структуры синтезированных амидов с помощью современных физических методов исследования и поиск среди них биологической активных соединений;

сравнительное исследование циклизации амидов *N*-бензоил- α -аминокислоты, имеющих две карбонильные группы, а также амидов *N*-фталоил- α -аминокислот в различных условиях;

изучение реакции восстановления некоторых производных 1-(алкиламино)-3,4-дигидроизохинолина;

изучение структуры продуктов реакций циклизации с использованием современных физических методов исследования и подготовка образцов для фармакологических испытаний на основе соединений с установленной структурой.

Объект исследования. В качестве объекта исследования выбраны некоторые алифатические, ароматические, кислые и основные аминокислоты, их *N*-бензоил и *N*-фталоил производные, продукты их амидирования и гомовератриламин.

Предмет исследования. *N*-бензоил- α -аминокислоты, *N*-фталоил аминокислоты, их амиды, полученные на основе реакции нуклеофильного замещения, трансамидирование *N*-фталоил аминокислот, методы получения новых несимметричных диамидов *o*-фталевой кислоты, реакции циклизации, определение физико-химических свойств продуктов реакции.

Методы исследования. Методы тонкого органического синтеза, ИК-, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ (РСА), тонкослойная хроматография (ТСХ) и биологические методы исследования.

Научная новизна исследования:

впервые осуществлена реакция амидирования *N*-бензоил- α -аминокислот с гомовератриламином в термических условиях;

впервые доказана циклизация *N*-бензоиламино-*N*-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]ациламидов в среде растворителя и без растворителя, происходит каскадная циклизация с образованием 8,9-диметокси-3-фенил-(-1-алкил-)-5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолинов;

установлено, что в условиях термического амидирования *N*-фталоил- α -аминокислот первичными аминами происходит трансамидирование;

было обнаружено, что образование моноамида *N*-фталоил- α -аминокислоты или асимметричного диамида о-фталевой кислоты в качестве основного продукта при использовании хлорангидрида *N*-фталоил- α -аминокислоты в мягких условиях зависит от концентрации первичного амина, продолжительности реакции, типа акцептора протонов и природы растворителя;

осуществлён синтез новых производных 8,9-диметокси-3-фенил-(-1-алкил)5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолинов и 1-(алкиламино)изохинолинов из α -аминокислот и гомовератриламина;

предложен механизм реакции трансамидирования *N*-фталоил- α -аминокислот с участием β -фенэтиламина.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложены условия реакции получения амидов из *N*-бензоил- α -аминокислот с неактивированной карбоксильной группой. Среди полученных амидов есть соединения с цитотоксической активностью;

разработан “one pot” метод синтеза асимметричных диамидов о-фталевой кислоты с *N*-фталоил- α -аминокислотами;

разработан эффективный трехэтапный путь синтеза производных имидазо[5,1-*a*]изохинолина и оптимизированы условия синтеза;

предложены условия синтеза 1-(алкиламино)изохинолинов из *N*-фталоил- α -аминокислот.

Достоверность результатов исследования доказана такими современными исследовательскими методами как ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, а также рентгеноструктурным анализом.

Научное и практическое значение полученных результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в нахождении закономерности и специфических способов синтеза конденсированных трициклических 5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолинов и 1-(алкиламино)изохинолинов на основе α -аминокислот; структуры промежуточных и конечных продуктов реакции доказаны физико-химическими данными.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что полученные промежуточные продукты реакций - амиды α -аминокислот обладают цитотоксической активностью по отношению к некоторым раковым клеткам, а также продукты циклизации имидазо[5,1-*a*]изохинолина обладают флуоресцентными свойствами, предложено их применение в медицине в качестве «медицинского карандаша».

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов исследования синтеза гетероциклических соединений из *N*-бензоил (фталоил)- α -аминокислот и гомовератриламина:

осуществлены синтезы 8,9-диметокси-3-фенил-1-изопропил-5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолина (**24**, CCDC 1948404); 8,9-диметокси-3-фенил-1-изобутил-5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолина (**26**, CCDC

1958696), кристаллическое строение их доказано рентгеноструктурным анализом. Полученные данные депонированы в Кембриджский банк структурных данных (The Cambridge structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk>, CCDC 1948404, 1958696). В результате выявлена возможность синтезировать и сравнительно характеризировать подобные соединения;

активность амидов, синтезированных на основе α -аминокислот и гомовератриламина, в отношении различных раковых клеток были использованы в фундаментальном проекте ВА-ФА-Ф-6-009 «Изучение цитотоксической, антибактериальной, противогрибковой и антиоксидантной активностей природных соединений и их синтетических производных» (Справка АН № 4/1255-1826 от 23 июня 2021 г.). В результате были разработаны противораковые препараты, которые менее токсичны для нормальных клеток кожи.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе на 5 международных и 5 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан для публикации основных результатов докторских диссертаций (PhD), из них 1 в республиканских и 3 в зарубежных журналах.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации, названной «Синтез *N*-замещённых аминокислот, амидов карбоновых кислот и имидазоизохинолинов» приведено обсуждение литературных данных по синтезу *N*-Вос-аминокислот, *N*-Fmoc-аминокислот и *N*-Pht-аминокислот, амидов аминокислот из аминов в термических условиях в присутствии соединений бора, как катализатора, а также приведены литературные данные общих способов синтеза и биологическая активность крибростатина-6, имидазо[5,1-*a*]изохинолинов и имидазо[2,1-*a*]изохинолинов.

Вторая глава «Синтез 8,9-диметокси-3-фенил-(1-алкил)-5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолинов» посвящена обсуждению результатов альтернативных способов синтеза 8,9-диметокси-3-фенил-(1-алкил)-5,6-дигидроимидазо[5,1-*a*]изохинолинов и 1-(алкил-амино)-изохинолинов и синтезу исходных продуктов.

Синтез *N*-бензоил- α -аминокислот: Исходные соединения – *N*-бензоил и (*N,N*-дibenzoил)- α -аминокислоты (*N*-Bz-АК) **1-11** синтезированы по методу Шоттена-Баумана в водной среде из соответствующих α -аминокислот (АК) и бензоилхлорида. Реакции осуществляли при комнатной температуре при постоянном контроле слабо-щелочной среды реакционной смеси. Данные реакции проводили, добавляя по каплям 1,1 экв. бензоилхлорида к водному раствору аминокислот и щелочи (NaOH) в соотношении 1: 1,25 моль. После окончания реакции реакционную смесь подкисляли до pH 2 и продукты **1-11** осаждали водой в виде малорастворимых кислот. В результате экспериментов были получены *N*-Bz-АК **1-10** с хорошими выходами (Таблица №1). В эксперименте с диаминомонокарбоновой кислотой - монохлоргидратом DL-орнитина было использовано вдвое больше щелочи и бензоилхлорида по сравнению с другими реакциями *N*-ацилирования и *N,N*-дibenzoил-DL-орнитин (**11**) был получен с выходом 67%.

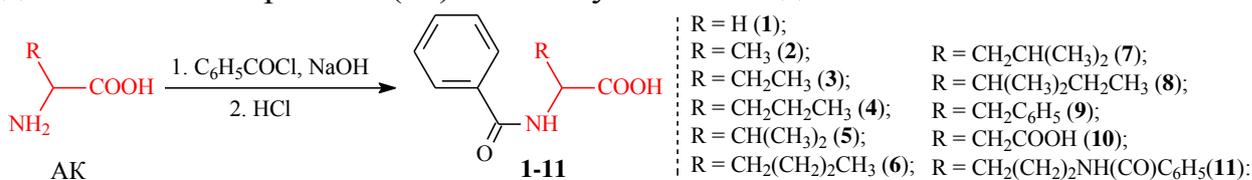


Таблица №1

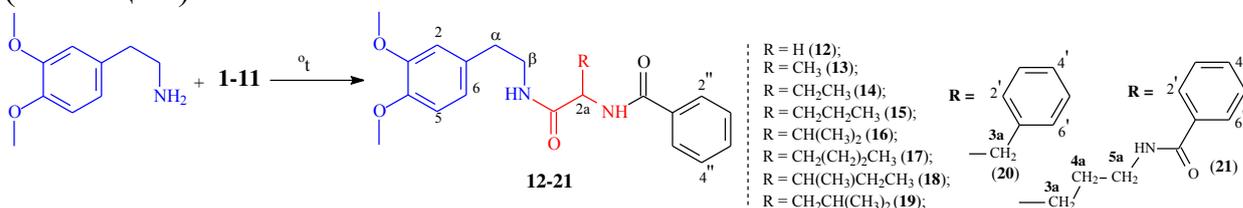
Некоторые физико-химические характеристики *N*-Bz-АК (**1-11**)

Аминокислота	Продукт	Брутто формула	Т.пл.°С найденная/лит.	Время (мин)	Выход (%)
Гли	1	C ₉ H ₉ NO ₃	186-188/192	100	76
DL-Ала	2	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃	139-142	120	82
DL-Абу	3	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	148-151	130	73
DL-Нва	4	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	154-156/152-154	130	84
L-Вал	5	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	130-132/132-134	120	78
DL-Нле	6	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	136-137/137	110	70
DL-Иле	7	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	127-129/135-136	120	74
DL-Лей	8	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	135-137/139-143	110	78
DL-Фен	9	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃	172-173/170-171	120	69
L-Асп	10	C ₁₁ H ₁₁ NO ₅	180-183	100	75
DL-Орн	11	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄	166-167	120	67

Для получения амидов, исходя из гомовератрилами́на и *N*-Bz-АК были выбраны условия термического амидирования.

Термическое амидирования *N*-бензоил- α -аминокислот гомовератрил-амином: Наличие сильного внутреннего мезомерного эффекта (+ M) в карбоксильной группе или высокой энергии активации во время пиролиза солей, образованных из кислот и аминов, требует высоких температур в

реакциях амидирования, которые протекают без катализатора. Смесь *N*-Вз-АК (**1**) и гомовератриламина нагревалась 2.5 ч. при 175-178^oС на масляной бане и получен соответствующий амид (**12**) с выходом 88%. Другие *N*-Вз-АК синтезированы в таких же условиях. Средний выход продуктов более 75 % (Таблица 2).



Изучена диагностика реакции термического амидирования *N*-бензоил-DL-лейцина (**7**) и *N*-бензоил-DL-фенилаланина (**9**): при продолжительности реакции 2.5-3.5 ч. выход продуктов **19** и **20** составил 70-74 % и 73-78 %, соответственно. Анализ показывает, что нет существенной разницы в выходе реакции в диапазоне 2,5-3,5 ч. Продолжительность других реакций амидирования определялась методом ТСХ. На практике в реакциях *N*-Вз-АК (**1-10**) или *N,N*-дibenzoил-D,L-орнитин (**11**) не было обнаружено межмолекулярное или внутримолекулярное трансамидирование, а также не наблюдалось свойственное α -аминокислотам линейное или циклическое амидирование. Таким образом, был разработан простой и эффективный метод термического амидирования *N*-Вз-АК гомовератриламином без растворителя и без катализатора. Получены хорошие выходы продуктов реакции.

Таблица №2

Некоторые физико-химические данные полученных амидов <i>N</i> -Вз-АК (12-21)									
№	*R _f	Т. пл., °С	Врем я (ч)	Выход (%)	№	*R _f	Т. пл., °С	Время (ч)	Выход (%)
12	0.64	92 – 94	2.5	88	17	0.76	131-133	2.5	73
13	0.69	121-123	2	71.5	18	0.79	156-158	3	76
14	0.79	132-134	3	77.5	19	0.71	119-121	2.5/3.5	70/74
15	0.74	107-110	3	77	20	0.65	160-162	2.5/3.5	73/78
16	0.77	164-166	3.5	80	21	0.65	157-160	3	72

*Система: хлороформ : метанол – 8 : 1

Строение синтезированных амидов **12-21** доказано методами ИК-, ¹Н ЯМР и ¹³С ЯМР спектроскопии. В отличие от ¹Н ЯМР спектров соединений **12-19** в протонных спектрах соединений **20** и **21** наблюдали дополнительные сигналы протонов ароматических ядер и NH групп.

Циклизацию полученных амидов осуществляли по реакции Бишлера-Напиральского.

Синтез 8,9-диметокси-3-фенил-5,6-дигидроимидазо[5,1-а]изохинолинов(ДГИИХ): Условия реакции циклизации *N*-Вз-АК изучены на примере соединения **12**. Ввиду плохой растворимости соединения **12** в бензоле продуктов реакция циклизации не обнаружено. Также при проведении реакции в среде абсолютного хлороформа в присутствии Р₂О₅ в течение 16 ч. реакция не дала ожидаемых результатов. Циклический продукт

22 с выходом 74 % был получен при нагревании в течение 2,5 ч. соединения **12** в избыточном количестве POCl₃. Разработанный метод позволил осуществить реакцию циклизации соединений **14-16** с хорошими выходами. Продукты реакций **23-25** были идентифицированы в виде хлоргидратов, продукт (**26**) циклизации соединения **19** выделен в виде основания с выходом 82 % (Таблица №3).

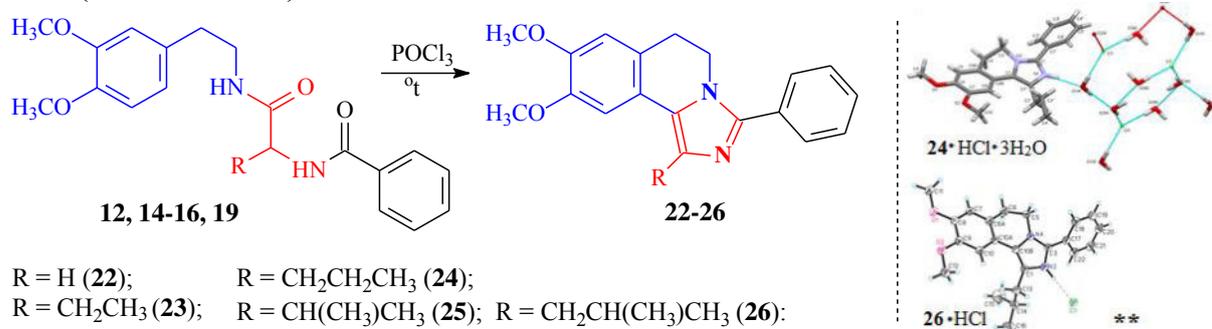


Таблица №3

Некоторые физико-химические характеристики ДГИИХ(**22-26**)

№	Брутто формула	^a R _f	Т. пл., °С	Время (ч)	Выход (%)
22	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂	0.8 (А)	172 – 174	2.5	74
23	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂	0.34 (Б)	244-245 ^b	3.5	61
24	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	0.4 (Б)	219-221 ^b	4	76
25	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	0.5 (Б)	253-255 ^b	4.5	70
26	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂	0.44 (Б)	202-204	3	82

^a Система: хлороформ : метанол – 8 : 1 (А), хлороформ : метанол – 3 : 1 (Б).

^b Температура плавления хлоргидратов.

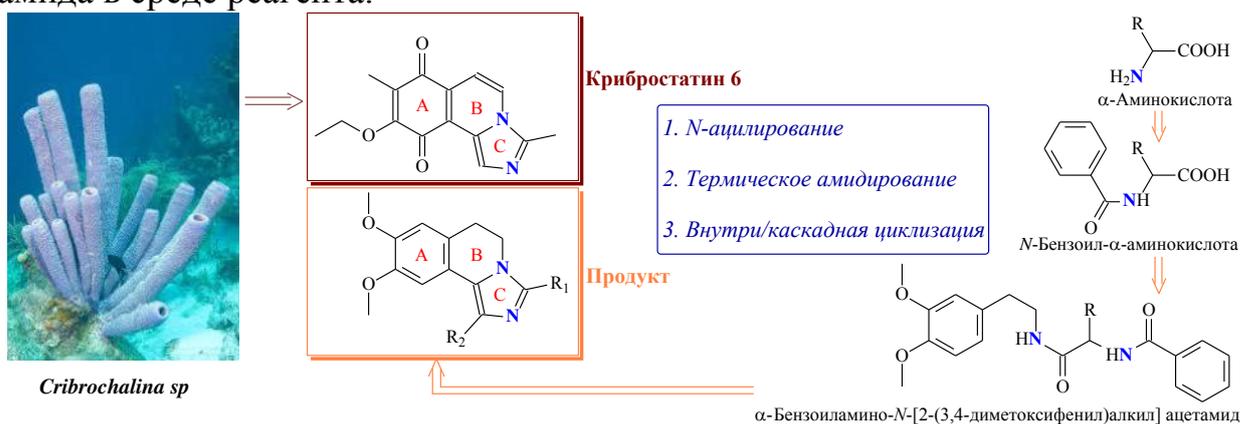
**Рентгеноструктурные анализы (РСА) проводились исследовательской группой под руководством проф. Б. Таиходжаева в ИХРВ АН РУз в лаборатории физических методов исследования.

Результаты проведения реакции циклизации амидов *N*-Bz-АК в условиях применения избыточного количества POCl₃ в качестве реагента и растворителя позволяют предложить данный способ в качестве простого и эффективного метода для осуществления реакции циклизации. В данных условиях в присутствии дегидратирующего агента углеродные атомы карбамидной группы молекулы амида *N*-Bz-АК участвуют в качестве электрофильных центров и происходит внутрикаскадная циклизация с образованием С-С и С-Н связей.

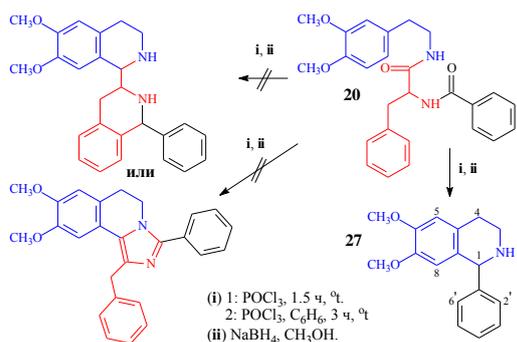
В ИК-спектрах соединений **12,14-16,19** отсутствуют полосы амидных карбониллов, что подтверждает течение внутрикаскадной циклизации и образование соединений **22-26**. При ¹Н ЯМР спектроскопическом анализе соединений **22-26** установлено, что сигналы протонов СН₂ групп в β- и α-положениях расположены в более слабом поле, чем сигналы протонов α и β – СН₂ групп исходных соединений (**12, 14-16,19**), они в виде двупротонных триплетов находятся в области 2.86-3.01 м.д., и 4.09-4.26 м.д. Сигналы протонов Н-10 и Н-7 ароматических ядер соединений **22-26** резонируют в виде однопротонных синглетов в области 6.70-6.97 м.д. и 7.01-7.18 м.д.

При получении хлоргидрата соединения **24** соль кристаллизуется в виде тригидрата. РСА соединения **24** показал наличие протонированного азота пиридинового типа (^2N) в виде молекулярного катиона, а также наличие в асимметрической части аниона хлора и трёх молекул воды в виде кристаллогидрата. Найдены также $\text{Cl}\dots\text{H}-\text{O}$, $\text{N}-\text{H}\dots\text{O}$ и $\text{O}-\text{H}\dots\text{O}$ связи водородного типа. Наличие в кристаллах **26** гидрохлоридной соли приводит к образованию водородных связей $^2\text{N}-\text{H}\dots\text{Cl}$ и $^3\text{C}-\text{H}\dots\text{Cl}$ и соответственно двух молекулярных катионов и центросимметричного димера с двумя хлор-анионами. Если химическая связь между атомами 5-го углерода и атомов азота дигидропиридинового кольца соединений **24**, **26** находится в не плоскости молекулы, то бензольные и имидазольные кольца между собой компланарны. Наряду с этим, установлено, что угол вращения имидазольного цикла и бензольного кольца составляет 40° .

Таким образом, нами найден трёхстадийный метод получения структурных аналогов природного кробростанина б следующим способом: а) бензоилирование α -аминокислот, б) последующее без использования катализатора термическое амидирование, в) внутрикаскадная циклизация амида в среде реагента.



Установили, что циклизация соединения **20** под действием дегидратирующего агента не приводит к имидазо[5,1-*a*]изохинолину, а также к соединению структуры бис-изохинолина. Поэтому реакцию циклизации **20** сначала проводили без растворителя в присутствии избыточного количества POCl_3 . Однако через 1.5 часа в неизменившуюся реакционную смесь добавили абс. бензол и нагревали ещё 3 ч. Растворитель отогнали, остаток растворили в метаноле и добавили NaBH_4 . Полученный продукт **27** оказался не бис-тетрагидроизохинолином или имидазо[5,1-*a*]изохинолином, а 6,7-диметокси-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином, что было доказано соответствующими методами анализа.



В ^1H ЯМР спектре соединения **27** имеются сигналы протонов CH - и NH групп, которым соответствуют сигналы в области 5,20 м.д. и 6,15 м.д. соответственно. Были также обнаружены сигналы, характерные для семи протонов ароматических колец в

области 6.57 м.д. (H-5,8) в виде двухпротонного синглета и мультиплета в области 7.25-7.35 м.д. (H-2'-6'). Сигналы, характерные для протонов третьего ароматического ядра, не обнаружены. Это условие подтверждает, что в результате двухстадийного синтеза образовался не бис-тетрагидроизохинолин, а 6,7-диметокси-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**27**). Это явление можно объяснить тем, что длительное нагревание смеси амида *N*-Bz-АК и избытка POCl₃ на открытом воздухе приводит к кислотному гидролизу амидных связей и последующей циклизации через пространственно благоприятный фрагмент.

Синтез *N*-фталоил- α -аминокислот: Для изучения зависимости направления циклизации от характера защитной группы были синтезированы *N*-фталоил- α -аминокислоты (*N*-Pht-АК) по реакции циклоконденсации фталевого ангидрида и соответствующей АК.

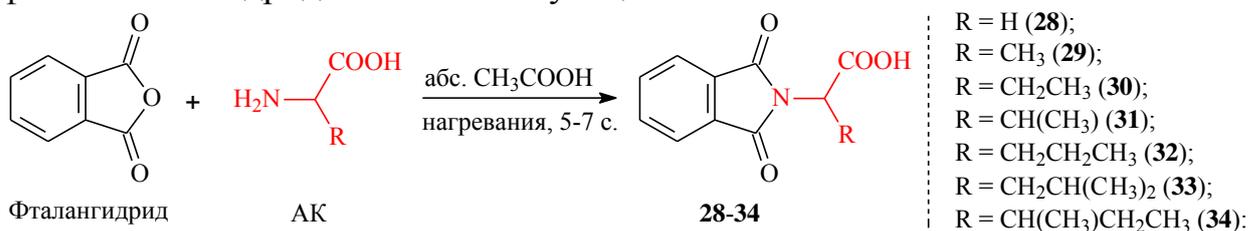


Таблица №4

Некоторые физико-химические данные *N*-фталоиламинокислот (**28-34**)

Субстрат	Продукт	Т.пл., °C найденная / лит.	*R _f	Время (ч)	Выход (%)
Гли	28	199-202/196-198	0.5	5.5	81
L-Ала	29	147-150/149-151	0.45	6.5	91
L-Абу	30	78-80	0.47	6	90.5
L-Вал	31	106-108/110	0.53	5	83
L-Нва	32	88-91	0.6	7	98
L-Иле	33	123-125/123-125	0.4	6	85
DL –Лей	34	138-141/143	0.55	6	82

*Система: петролейный эфир : метанол – 4:1

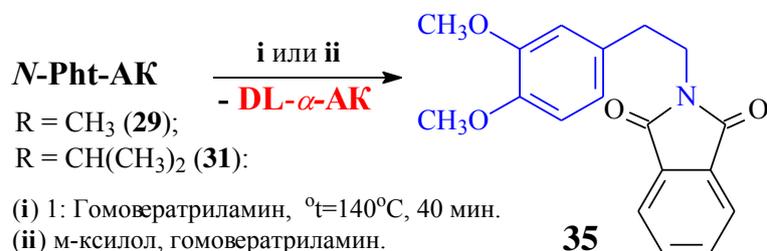
Выходы продуктов *N*-Pht-АК (**28-34**) высокие. Продукт **32** получен почти с количественным выходом (98%) (Таблица №4).

Синтезированные *N*-фталоил- α -аминокислоты **28-34** использованы в последующих реакциях в качестве субстратов.

Синтез *N*-(3,4-диметоксифенэтил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетамидов: Как описано выше, прямое амидирование *N*-Bz-АК без растворителя в термических условиях осуществляется с высокими выходами. Амидирование *N*-Pht-АК в этих условиях было изучено на примере соединения **29** и гомовератриламина. Результаты эксперимента, проведенного в течение 40-минутной реакции при 140°C, показали, что образовалось два продукта. Первый продукт нерастворим в ряде растворителей, особенно в хлороформе, дихлорметане, бензоле, толуоле, гексане, ацетонитриле, ТГФ, 1,4-диоксане и метаноле. Однако он хорошо растворяется в уксусной кислоте и плавится при 286-288⁰. Полярметрически было установлено, что это продукт рацемизации L-аланина – DL-аланин.

Аналогичные результаты были получены при амидировании соединения **29** в кипящем растворе м-ксилола. В тестовом эксперименте с **31** соединением в среде м-ксилола также был выделен продукт рацемизации – DL-валин. Второй продукт изоиндолиндион **35**.

Спектральный анализ продукта **35**, полученного во всех экспериментах, показывает, что происходило межмолекулярное трансамидирование (МТА), а не амидирование соединений **29** и **31**.



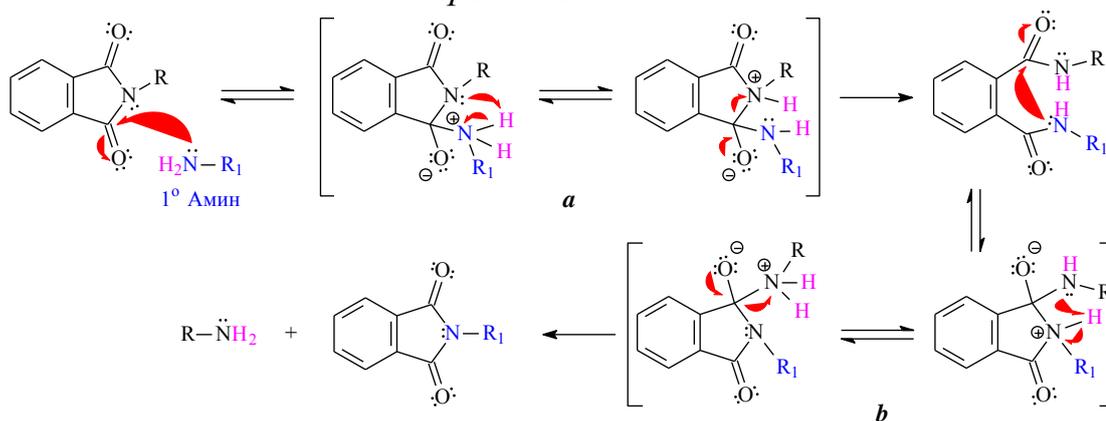
В ¹H ЯМР спектре продукта **35** отсутствовали сигналы протонов хирального углерода, метильной, изопропильной и NH групп. В ¹H ЯМР спектре соединения **35** обнаружены

сигналы протонов в области 2.88 м.д. в виде двухпротонного триплета, характерного для протонов α -метиленовой группы, в области 3.75-3.77 м.д. два трёхпротонных синглета, от –OCH₃ групп, в области 3.84 м.д. в виде двухпротонного дублета от протонов β -метиленовой группы, в области 6.68-6.75 м.д. в виде однопротонного дублета (H-2) и двухпротонного мультиплета (H-5, 6) и в области 7.63-7.77 м.д. в виде отдельных двухпротонных мультиплетов (N-фталимида). Полученные спектральные данные доказывают, что произошло межмолекулярное трансамидирование.

Легкое раскрытие фталимидного кольца при нуклеофильном действии можно объяснить тем фактом, что присутствие азота в р- π переходе с обеими карбонильными группами в системе CO-N-CO не приводит к постоянной компланарности. Согласно полученным результатам и анализу механизм реакции МТА *N*-Pht-AK с первичными аминами в термических условиях аналогичен механизму реакции Инга-Манске и Габриэля, и поэтому мы предлагается следующий механизм для этого процесса.

В этом случае гомовератриламин оказывает гидразиноподобное действие в процессе гидразинолиза, первоначально атакует нуклеофил на углероде одного из карбониллов – электрофильный центр фталимидного кольца.

Трансамидирования N-Pht-AK в термических условиях в присутствии первичного амина:

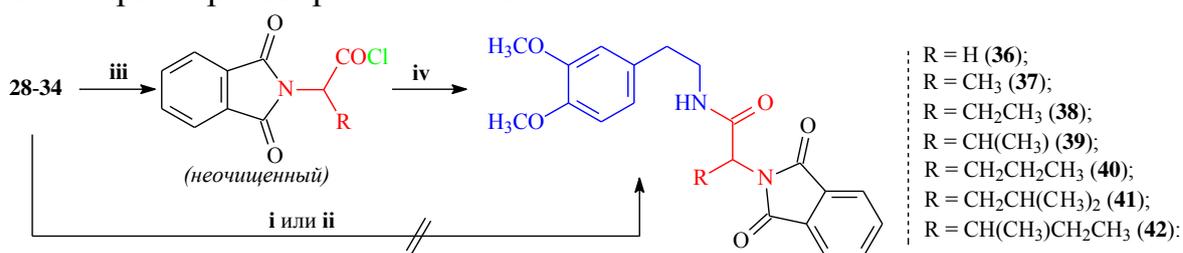


После этого внутренний перенос протона в образовавшемся аддукте и восстановление карбонильной группы (а) образуют симметричный диамид, который является промежуточным продуктом. На следующих стадиях образование новой азот-углеродной связи в симметричном диамиде фталевой кислоты и второй внутренний перенос протона и восстановление карбонильной группы (b) приводят к образованию нового фталимидного кольца и выделению рацемической аминокислоты.

Учитывая такое направление реакции амидирования, целевые амиды **36-42** получали исходя из хлорангидридов *N*-Pht-АК (**28-34**). Хлорангидриды *N*-Pht-АК синтезировали двумя альтернативными способами: 1) *N*-Pht-АК нагревали с избыточным количеством тионилхлорида при температуре кипения 1.5-2 ч.; 2) перемешивали смесь *N*-Pht-АК и PCl_5 при комнатной температуре в растворе дихлорметана. Температуры плавления (Т.пл.) неочищенных хлорангидридов соединений **28** и **29** соответствуют температурам плавления, указанным в литературе (86-89 / 84-85°C и 50-52 / 50.5°C). Хлорангидриды *N*-Pht-АК используются на следующей стадии без дополнительной очистки.

Когда эквимольные растворы гомовератриламина в дихлорметане (ДХМ) в присутствии достаточного количества акцептора протонов (ТЭА-триэтиламин) и хлорангидрида соединения **28** смешиваются при 0°C, бесцветная реакционная смесь превращается в бело-темную массу с пятой минуты. В результате реакции, проведенной в течение 0.5 ч, синтезировано соединение **36** с выходом 90%. Другие амиды *N*-Pht-АК (**37-42**) также были получены с высокими выходами в реакциях, проводимых от 0°C до комнатной температуры в течение 2-3 часов (Таблица №5).

Хорошая растворимость продуктов **37-42** в ДХМ не позволяет визуально наблюдать их образование во время эксперимента. Чтобы визуально обнаружить химическое изменение в реакторе, реакции также проводились в неполярном растворителе – бензоле.



iii: а) $SOCl_2$, 1.5-2 ч., кип. или б) PCl_5 , ДХМ, перемешивание.

iv: а) гомовератриламин, ТЭА, ДХМ, 0°C-комн. темп., 0.5-2 ч. б) гомовератриламин, пиридин, C_6H_6 , 0°C-комн. темп., 1-3 ч.

Как и ожидалось, в эксперименте появилась возможность визуально наблюдать образование продуктов **36-42**. Выделение продуктов **36-42** после реакции простой фильтрацией также сделало этот метод более удобным. Однако выход продуктов **36-42** в реакциях, проводимых в бензоле, был ниже, чем в среде ДХМ.

Таблица №5

Некоторые физико-химические данные амидов *N*-Pht-АК (36-42) и условия реакций.

Продукт	Растворитель iv (a) / iv (б)	Время (ч) iv (a) / iv (б)	Выход, % iv (a) / iv(б)	Т.пл. (°С)	*R _f
36	ДХМ / Бензол	0.5 / 1	90 / 84	193-196	0.77
37	ДХМ / Бензол	2 / 3	87 / 78	118-121	0.72
38	ДХМ / Бензол	2 / 2	75 / 69	173-176	0.75
39	ДХМ / Бензол	3 / 3	72 / 60	181-184	0.68
40	ДХМ / Бензол	2.5 / 3	81 / 74	133-136	0.70
41	ДХМ / Бензол	3 / 3	80 / 59	154-157	0.73
42	ДХМ / Бензол	2.5 / 3	79 / 72	140-143	0.71

*Система: метанол : хлороформ : бензол – 1:2:7

Синтез *N*¹-(3,4-диметоксифенэтиламин-)*N*²-(1-(3,4-диметоксифенэтиламино)1-оксоалкан-2-ил-)фталамидов (несимм. амиды *o*-фталевой кислоты): Проведение реакции ацилирования гомовератрилами́на хлорангидридом *N*-Pht-АК длительное время в среде ДХМ приводит к химическим изменениям получающегося амида.

При изучении влияния продолжительности реакции на синтез продукта **39** было обнаружено образование второго продукта (**45**). Эксперимент с введением 4 экв. гомовератрилами́на без участия ТЭА в условиях от 0°С до комнатной температуры в течение 12 ч. показал, что соединение **39**, образовавшееся из **31**, полностью превращается в продукт **45**. В этих условиях из хлорангидридов соединений **29** и **30** образовались соединения **43** и **44** (несимм. диами́ды *o*-фталевой кислоты) с хорошими выходами (Таблица №6). В эксперименте с хлорангидридом соединения **28** наблюдали образование только **36** соединения. Даже при кипячении смеси амида **36** и гомовератрилами́на в бензоле в течение 2 ч. раскрытия фталимидного кольца субстрата не наблюдалось. Это указывает на влияние алкильного заместителя на процесс раскрытия фталимидного кольца.

В отличие от ¹H ЯМР спектров амидов **37-39**, в ¹H ЯМР спектрах соединений **43-45** есть сигналы протонов трёх NH групп, а также наблюдается удвоенное количество протонов, принадлежащих 3,4-диметоксифенэтильному фрагменту.

В спектрах ¹³C ЯМР **43-45** сигналы углеродов, принадлежащие 3,4-диметоксифенэтильным фрагментам, проявляются в виде дублетов. Отдельное проявление сигналов углеродов карбонильной группы фталимидного кольца показывает, что происходит раскрытие фталимидного кольца и образование псевдопротеиноподобных продуктов. Анализы с использованием физических методов исследования полностью подтверждают структуру асимметричных диами́дов *o*-фталевой кислоты и показывают, что они обладают высокой степенью чистоты (**43-45**).

Таким образом, была продемонстрирована возможность целевого управления хода реакции в зависимости от количества амина, присутствия

ТЭА и фактора времени, а также разработаны условия для одnoreакторного и одностадийного синтеза соединений псевдопротеинового типа.

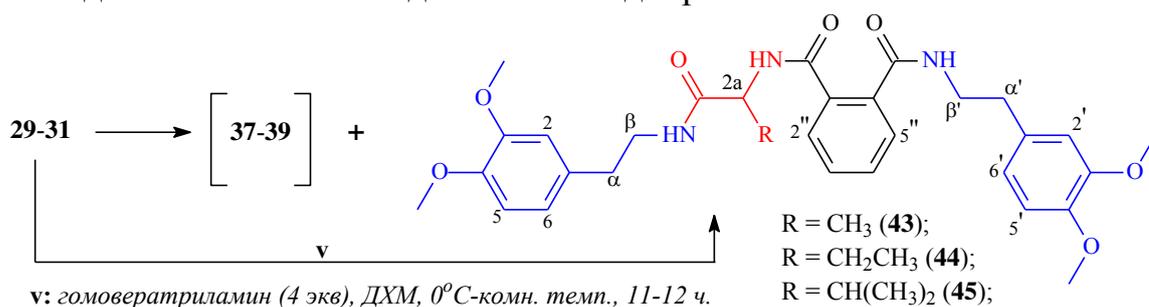


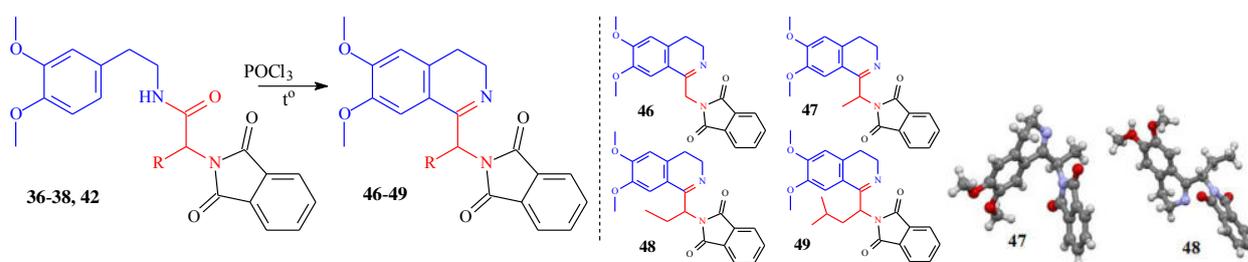
Таблица №6

Некоторые физико-химические данные соединений 42-44

Субстрат	Растворитель	Продукт	Время (ч)	Выход %	Т.пл., (°С)	*R _f
29	ДХМ	43	11	63	135-137	0.44
30	ДХМ	44	12	59	158-160	0.45
31	ДХМ	45	12	74	169-171	0.43

*Система: метанол : хлороформ : бензол – 1:2:7

Синтез 2-((6,7-Диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)алкил)изоиндолин-1,3-дионов: Оптимальные условия протекания реакции циклизации амидов *N*-Pht-АК по методу Бишлера-Наперальского исследованы на примере соединения **36**. Первоначально реакцию циклизации проводили путем нагревания смеси POCl₃ и соединения **36** в бензине в соотношении 1.5:1 моль на водяной бане в течение 3 часов. Экспериментальный мониторинг ТСХ не показал изменений в реакционной смеси. После этого реакцию циклизации в присутствии POCl₃ проводили путем кипячения в течение 3 ч в ацетонитриле, который относительно хорошо растворял соединение **36**. Однако и в этом случае не было получено ожидаемых результатов. Затем реакцию циклизации соединения **36** проводили без растворителя в присутствии избыточного количества POCl₃ при нагревании в течение 1 часа. В результате получали продукт **46** с высоким выходом (92%). Нейтрализация избытка POCl₃ в реакционной смеси с использованием основания на стадии очистки и разделение продуктов **46-49** при низкой температуре (0°С) в слабощелочной среде не приводит к раскрытию *N*-фталиimidного кольца. В этих условиях реакции были синтезированы соединения **47-49** с высокими выходами (Таблица №7).



При изучении ¹H ЯМР спектров соединений **46-49** были обнаружены сигналы двух ароматических протонов Н-5 и Н-8 в виде однопротонных синглетов в относительно слабой области и наблюдали отсутствие сигналов

НН группы, имеющих в спектрах ^1H ЯМР исходных соединений **36-42**, что указывало на циклизацию и образование изохинолинового цикла.

Таблица №7

Некоторые физико-химические данные соединений 49-49					
№	Брутто формула	* R_f	Т.пл., °С	Время (ч)	Выход (%)
46	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	0.67	206-208	1	92
47	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$	0.65	158-160	1	80
48	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$	0.6	149-151	1	72
49	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$	0.58	140-142	1	80

*Система: хлороформ : метанол – 6 : 1

Синтез производные 1-алкиламино-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина:

Относительно специфический восстановитель NaBH_4 используется для гидрирования иминной группы ($\text{C}=\text{N}$) синтезированных производных 3,4-дигидроизохинолина (**46**, **49**). Соединение **46** в метаноле восстановлено достаточным количеством NaBH_4 . Мониторинг ТСХ, проведенный во время эксперимента, показал, что образовалось более одного продукта. Несмотря на образование нескольких продуктов, разделение одного продукта **50** (основного) было достигнуто с использованием простой очистки. Производные 3,4-дегидроизохинолина **47-48** также восстанавливались в соответствии с этими условиями реакции, но выделить продукты (тетрагидроизохинолины) в чистом виде не удалось. После этого реакции циклизации **42** и последующего восстановления проводили последовательно в одном реакторе и ожидаемый продукт легко и удобно отделяли в форме гидрохлоридной соли.

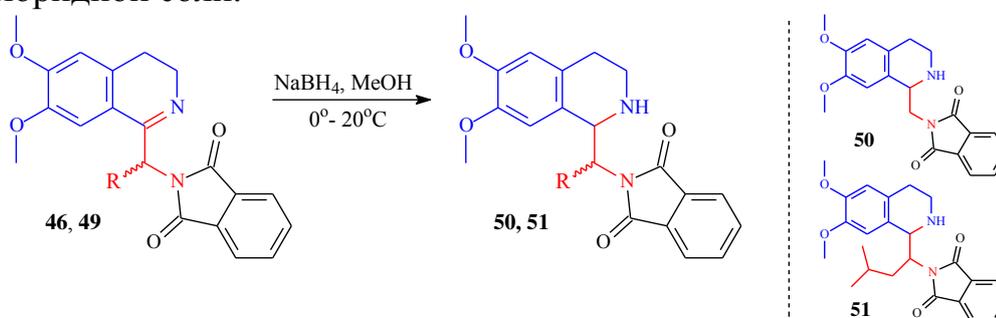


Таблица №8

Некоторые физико-химические данные соединений 50-51					
№	Брутто формула	R_f	Темп.пл., °С	Время (ч)	Выход (%)
50	$\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$	0.52	206-208	1.5	67
51	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$	0.48	216-217 ^b	1.5	85

^a Система: хлороформ : метанол – 6 : 1, ^b Температура плавления хлоргидрата.

Фармакологическая активность некоторых полученных в ходе экспериментов соединений изучалась в лаборатории генетики и токсикологии АН РУз (исследовательская группа под руководством проф. Азимовой Ш.С.). Было обнаружено, что соединения **16**, **17**, **19** проявляют цитотоксическую активность против красных клеток рака молочной железы (НЕР-2) и рака шейки матки (HeLa) в концентрации 10 мкг / мл.

Третья глава диссертации, озаглавленная «**экспериментальная часть**», содержит описание используемых реагентов, исследования и методы проведения химических изменений, физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений.

ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный метод амидирования *N*-бензоил- α -аминокислот в термических условиях. Установлено, что бензоильный фрагмент, включенный в молекулу, в этих условиях предотвращает превращение α -аминокислот в полипептидную или дикетопиперазиновую форму.

2. Впервые проведены реакции получения 8,9-диметокси-3-фенил-5,6-дигидро-имидазо[5,1-*a*]изоксинолинов из *N*-бензоилпроизводных α -аминокислот и гомовератрил-амин, выявлены факторы, влияющие на процесс циклизации.

3. Исследованы реакции амидирования в термических условиях *N*-фталоил- α -аминокислот. Установлены условия трансамидирования под действием первичных аминов и предложен механизм реакции для данного процесса.

4. Впервые предложены оптимальные условия для одnoreакторного и одностадийного методов получения соединений псевдопротеинового типа путем раскрытия фталимидного цикла при синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений с *N*-фталоил- α -аминокислотами.

5. Впервые сравнительно изучены реакции термического амидирования *N*-бензоильных и *N*-фталоильных производных α -аминокислот и предложены методики циклизации полученных амидов.

6. Структуры 4 гетероциклических соединений на основе *N*-бензоил и *N*-фталоил- α -аминокислот подтверждены рентгеноструктурным анализом и внесены в Кембриджскую кристаллографическую базу данных. Данные о 12 синтезированных соединениях были включены в открытую базу данных по химии National Institutes of Health (США), крупнейшего в мире биомедицинского агентства.

7. В результате исследования синтезировано более 50 соединений, в том числе 33 новых, среди которых обнаружены вещества, обладающие цитотоксической активностью.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.03/30.12.2019.K.01.03
ON THE ADMISSION OF SCIENTIST DEGREES AT THE
NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

SAMARKAND STATE UNIVERSITY

TUKHTAEV DAVLAT BOBOMURODOVICH

**SYNTHESIS OF NITROGEN CONTAINING HETEROCYCLIC
COMPOUNDS BASED ON AMINO ACIDS AND
HOMOVERATRYLAMINE**

02.00.03-Organic chemistry

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

Tashkent 2021

The topic of the dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Chemical Sciences is registered at the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2019.3.PhD/K231.

The dissertation was performed at Samarkand State University.

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

Scientific supervisor:

Vinogradova Valentina
Candidate of chemical sciences,
Senior Researcher

Official opponents:

Khodjaniyazov Khamid
Doctor of Chemical Science
Kholikov Tursunali
Doctor of Chemical Science

Leading organization:

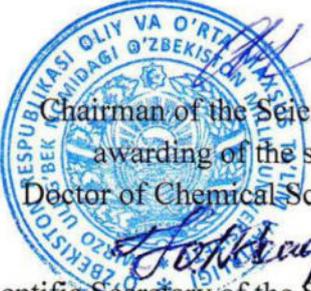
Tashkent Chemical Technological Institute

The defense of the dissertation will take place on "21" 10 2021 in "15⁰⁰" at the meeting of Scientific council DSc.03/30.2019.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 № 97 (Address: 100174, 4 University street, Tashkent, Administrative Building of the National University of Uzbekistan, tel.:(99871)227-12-24.

The abstract of the dissertation has been distributed on "9" 10 2021 year.

Protocol at the register № 12 dated "9" 10 2021 year.


Z. Smanova
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
Council for awarding of scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work synthesis of new derivatives of 8,9-dimethoxy-3-phenyl-(-1-alkyl)-5,6-dihydroimidazo[5,1-*a*]isoquinolines and 1-(alkylamino)isoquinolines based on homoveratrylamine and α -amino acids, their study structures using modern physical methods and the determination of their physical and chemical constants.

The objects of the research work are aliphatic, aromatic, acidic and basic amino acids, their *N*-benzoyl and *N*-phthaloyl derivatives, their amidation products and homoveratrylamine were selected as the object of research.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time the reaction of amidation of *N*-benzoyl- α -amino acids with homoveratrylamine was carried out under thermal conditions;

for the first time the reaction the cyclization of *N*-benzoylamino-*N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]acylamides in a solvent medium and without a solvent, and the cascade cyclization occurs with the formation of 8,9-dimethoxy-3-phenyl-(-1-alkyl)-5,6-dihydroimidazo[5,1-*a*]isoquinolines have been proved;

it was found that transamidation occurs under the conditions of thermal amidation of *N*-phthaloyl- α -amino acids with primary amines;

it was found that the formation of *N*-phthaloyl- α -amino acid monoamide or asymmetric *o*-phthalic acid diamide as the main product when using *N*-phthaloyl- α -amino acid chloranhydride under mild conditions depends on the concentration of the primary amine, the reaction time, the type of proton acceptor and the nature of the solvent;

new derivatives of 8,9-dimethoxy-3-phenyl-(-1-alkyl)5,6-dihydroimidazo[5,1-*a*]isoquinolines and 1-(alkylamino)isoquinolines from α -amino acids in presence homoveratrylamine have been synthesized;

the mechanism of the reaction of transamidation of *N*-phthaloyl- α -amino acids with the participation of β -phenethylamine is proposed.

Implementation of the research results: As a result of the study of the synthesis of heterocyclic compounds from *N*-benzoyl (phthaloyl)- α -amino acids and homoveratrylamine:

syntheses of 8,9-dimethoxy-3-phenyl-1-isopropyl-5,6-dihydroimidazo[5,1-*a*]isoquinoline were carried out (**24**, CCDC 1948404); 8,9-dimethoxy-3-phenyl-1-isobutyl-5,6-dihydroimidazo[5,1-*a*]isoquinoline (**26**, CCDC 1958696), their crystal structure was proved by X-ray structural analysis and the obtained data were deposited with the Cambridge Structural Database (<https://www.ccdc.cam.ac.uk>, CCDC 1948404, 1958696). New compounds introduced into the base make it possible to synthesize and study the structure of similar compounds;

The results of the study VA-FA-F-6-009 "Study of the cytotoxic, antibacterial, antifungal and antioxidant activities of natural compounds and their synthetic derivatives" used the activity of amides synthesized on the basis of α -amino acids and homoveratrylamine in relation to various cancer cells (Reference AS No. 4/1255-1826 dated June 23, 2021). As a result, anti-cancer drugs have been developed that are less toxic to normal skin cells.

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 120 pages of computer text.

ЭЪЛОН ҚИЛГАН ИЛМИЙ ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Tukhtaev D.B., Saidov A.S., Alimova M., Terent'eva E.O., Khashimova Z.S., Azimova, S.S. and Vinogradova V.I. Synthesis and cytotoxicity of *N*-(3,4-dimethoxyphenyl) ethylamides of *N*-benzoyl- α -amino acids // *Chem. Nat. Compd.* – 2019. – V. 55. – №. 4. – P. 700-704. (02.00.00, №1), (Scopus, IF- 0.809).
2. Tukhtaev D.B., Saidov A.S., Turgunov K.K., Vinogradova V.I. and Tashkhodzhaev B. Synthesis of *N*-containing heterocycles based on α -amino acids. 1. 8,9-Dimethoxy-5,6-dihydro-3-phenyl-1-alkylimidazo[5,1-*a*]isoquinolines. // *Chem. Nat. Compd.* – 2019. – V. 55. – №. 6. – P. 1119-1122. (02.00.00, №1), (Scopus, IF- 0.809).
3. Tukhtaev D., Yusupov A., Vinogradova V. Synthesis of new Amides based on *N*-Phthaloyl- α -Amino acids // *Egypt. J. Chem.* – 2021. – V. 64. – №. 6 – P. 3049-3058. (Scopus, IF-0.966).
4. Tuxtayev D.B., Saidov A.Sh., Murtazayeva Z., Yusupov A.B., Alimova M. *N*-((6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin-1-il)metilen) benzamidning sintezi va biologik faoligini PASS dasturida baholashs // *SamDU Ilmiy axborotnoma.* – 2018. №1. – С. 88-92. (02.00.00, №9)

II бўлим (II часть; II part)

5. Okmanov R.Y., Tukhtaev D.B., Saidov A.S., and Tashkhodzhaev B. 1-Isobutyl-8,9-dimethoxy-3-phenyl-5,6-dihydroimidazo[5,1-*a*]isoquinolin-2-ium chloride // *IUCrData.* – 2019. – V. 4. – №. 10. – P. x191390
6. Tukhtaev D.B., Saidov A.S., Yusupov A., Alimova M., Vinogradova V.I. Preparation of amides of *N*-protected α -amino acids // Международной научной конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений» 18-19 сентября 2018 г. Ташкент. – С. 177-178
7. Tukhtaev D.B., Saidov A.S., Yusupov A., Alimova M., Vinogradova V.I. Synthesis of isoquinoline alkaloids based on amides of α -amino acids // Международной научной конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений» 18-19 сентября 2018 г. Ташкент. – С. 178-179
8. Тухтаев Д.Б., Саидов А.Ш. Синтез амидов *N*-Бензоил- α -аминокислот // XXVI Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных “Ломоносов-2019”, секция “Химия”. 8-12 апреля 2019 г. Москва. – С. 677
9. Тухтаев Д.Б., Саидов А.Ш. 5,6-Дигидро-3-фенилимидазо[5,1-*a*]изохинолин хосилалари синтези // “Табиий бирикмалар кимёсининг долзарб муаммолари” академик С.Ю. Юнусов таваллудининг 110-йиллигига бағишланган “Ёш олимлар Республика илмий-амалий анжумани. 18-19 март 2019 йил. Тошкент. Б. – 19
10. Тухтаев Д.Б., Юсупов А.Б. *N*-Бензоил- α -аминокислота амидларининг синтези // “Табиий бирикмалар кимёсининг долзарб муаммолари” академик С.Ю.

- Юнусов таваллудининг 110-йиллигига бағишланган “Ёш олимлар Республика илмий-амалий анжумани. 18-19 март 2019 йил. Тошкент. Б. – 147
11. Тухтаев Д.Б., Саидов А.Ш. *N*-(3,4-Диметоксифенэтил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацедамид синтези // Биоорганик кимё фани муаммолари. 26-27 апрел 2019 йил. Наманган. – Б. 135-136.
 12. Vinogradova V.I., Tukhtaev D.B. Synthesis of dihydroimidazo[5,1-*a*]isoquinolines // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 16-19, 2019 y. Shanghai. – P. 219
 13. Tukhtaev D.B., Vinogradova V.I. Synthesis of amides of *N*-phthaloyl- α -aminoacids // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 16-19, 2019 y. Shanghai. – P. 236
 14. Тухтаев Д.Б., Виноградова В.И. *N*-Фталоил- α -аминокислоталарнинг амидланиш реакцияларида омилларнинг таъсири // “Кимё – технология фанларининг долзарб муаммолари” мавзусидаги Халқаро олимлар иштирокидаги Республика илмий-амалий анжумани. 10-11 март 2021 йил. Ташкент. – Б. 577
 15. Тухтаев Д.Б., Мирзоқулов С.М., Виноградова В.И. *N*-Бензоиласпарагин кислотанинг термик шароитда амидланиши // “Кимё – технология фанларининг долзарб муаммолари” мавзусидаги Халқаро олимлар иштирокидаги Республика илмий-амалий анжумани. 10-11 март 2021 йил. Ташкент. – Б. 578

Автореферат «СамДУ илмий ахборотномаси» журнали тахририятида
тахрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 08.10.2021 йил.
Бичими 70x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи: 2.8. Адади 100. Буюртма № 182.
Тел (99) 832 99 79; (97) 815 44 54.
Гувоҳнома reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилган.
100031, Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6-уй.