

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

НИЯЗМЕТОВ АЗАМАТ РАҲМАТЖОНОВИЧ

**ХИНОЛИН АЛКАЛОИДИ ДУБАМИННИНГ ЯНГИ ҲОСИЛАЛАРИНИ
СИНТЕЗИ**

02.00.03–Органик кимё

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

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ниязметов Азамат Раҳматжонович

Хинолин алкалоиди дубаминнинг янги ҳосилаларини
синтези..... 3

Ниязметов Азамат Раҳматжонович

Синтез новых производных хинолинового алкалоида
дубамина..... 23

Niyazmetov Azamat Rahmatjonovich

Synthesis of new derivatives of the quinoline alkaloid dubamine..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 46

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**

DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

НИЯЗМЕТОВ АЗАМАТ РАҲМАТЖОНОВИЧ

**ХИНОЛИН АЛКАЛОИДИ ДУБАМИННИНГ ЯНГИ ҲОСИЛАЛАРИНИ
СИНТЕЗИ**

02.00.03–Органик кимё

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

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/К256 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация иши ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) (www.uzicps.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Арипова Салимахон Фазиловна
кимё фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Бозоров Хуршед Абдуллоевич
кимё фанлари доктори

Бобоев Баҳром Нуриллаевич
кимё фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Биоорганик кимё институти

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail plant.inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ да тарқатилди.
(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Ш. Ш. Сағдуллаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, т.ф.д, проф.

Н.К. Хидирова

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

Э.Х. Ботиров

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги замонавий дунёда янги биологик фаол бирикмаларни яратиш ва уларнинг тиббиётда турли касалликларга қарши муваффақиятли қўллаш муҳим йўналишлардан бири ҳисобланади. Алкалоидлар, хусусан хинолин алкалоидлари ва уларнинг кўплаб ҳосилалари янги доривор моддаларга бой манбалар эканлиги билан табиий бирикмалар орасида алоҳида аҳамият касб этади. Бу гуруҳ бирикмаларига бўлган қизиқишнинг ортиб бориши уларнинг жуда хилма-хил фаоллиги билан изоҳланади.

Айни вақтда жаҳонда турли касалликларга қарши хинолин асосли 100 дан ортиқ, шунингдек хинолинлар қўшимча сифатида қўшиладиган 400 дан ортиқ дори воситалари мавжуд. Хусусан, хинолин алкалоидлари вирусларга, саратон хужайраларига, микробларга, бактерияларга ва турли паразитларга қарши қўлланиб келинмоқда. Шунинг учун, органик кимёнинг замонавий усулларида фойдаланган ҳолда 2-арилхинолинлар синтезини ва кимёвий модификациясини амалга ошириш, уларнинг физик-кимёвий хоссаларини ва биологик фаоллигини аниқлаш ҳамда янги дори воситаларини яратиш жуда долзарб ҳисобланади.

Республикамизда маҳаллий хом-ашёлар асосида янги турдаги маҳсулотлар ишлаб чиқаришни ривожлантириш йўналишида илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва фармацевтика бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва натижада рақобатбардош препаратларни табиий хом-ашёлар ҳамда органик синтез маҳсулотлари асосида яратиш борасида муҳим натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, 2-арилхинолинларнинг янги ҳосилалари синтезини ривожлантиришга, тузилиши ва реакцион қобилиятини аниқлашга, шунингдек, янги биологик фаол моддалар яратишга қаратилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим саналади.

Ушбу диссертация тадқиқотлари 2017 йил 7 ноябрдаги 5229-сонли «Фармацевтика саноатини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 20 апрелдаги 2911-сонли қарорида назарда тутилган вазифаларни бажаришга хизмат қилади¹.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика

¹ ЎзР П Фармони №. 3479 17 январ 2018 й «Юқори талаб маҳсулотлар ва хомашё турлари билан республика иқтисодиёти тармоқларини таъминлаш чора-тадбирлари тўғрисида», ПҚ № 3983 25 октябр 2018 й «ЎзРсида кимё саноати ривожланишини жадаллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», шунингдек, бу соҳада қабул қилинган норматив ҳужжатлар.

фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» ва VII. «Кимё технологиялари ва нанотехнологиялари» устувор йўналишларга мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўпгина хорижий илмий марказларда (Германия, Хитой, Россия, АҚШ, Буюк Британия) хинолин ҳалқасини сақловчи бирикмаларни синтез қилиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Бу йўналишнинг ривожланишига Z.X. Skraup, Conard-Limpach, L.S. Povarov, O. Doebner, P. Riehm, A. E. Combes, W. Pfitzinger каби хорижлик олимлар катта ҳисса қўшдилар. Республикамиз олимлари – С.Ю. Юнусов, И.К. Камиллов, Х.С. Ахмедходжаева, С.Ф. Фахрутдинов, С.А. Султонов, Г.П. Сидякин, И.А. Бессонов, В.И. Ахмеджанова, Х.Н. Хошимов, Д.М. Раззокова, С.М. Шарафутдинова, Х.А. Расулова ва бошқалар Марказий Осиё флорасининг хинолин алкалоидларини ўрганиб, 100 га яқин алкалоидларни ажратиб, янги моддалар тузилишини исботлашган ҳамда уларнинг биологик фаоллигини аниқлашган.

Адабиёт маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, эришилган ютуқлар билан бир қаторда, *Haplophyllum* ўсимликларида учрайдиган 2-арилхинолин алкалоидлари типидан бўлган дубаминнинг модификацияси ўрганилмаган. Шунинг учун бу иш дубамин алкалоиднинг янги ҳосилаларини синтез қилиш, кимёвий ва биологик хоссаларининг тузилишга боғлиқлигини ўрганиш каби муаммоларни ҳал қилишга қаратилган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги: Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси акад. С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг № ФА-Т-7-005 рақамли “Ўзбекистоннинг алкалоид сақловчи ўсимликларини тадқиқотлари асосида биологик фаол субстанциялар яратишнинг фундаментал асослари” (2017-2020 йй) ва Ўзбекистон-Россия гранти MRU-FA-21/2017 рақамли “Таркибида аллен ҳамда урацил фрагментларини сақловчи, шишларга қарши таъсир этувчи табиий бирикмаларнинг синтези ва механизмлари” (2018-2019) мавзусидаги фундаментал грантлар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: Хинолин алкалоиди дубамин ва унинг ҳосилалари асосида синтезлар олиб бориш, уларнинг тузилишини ва физик-кимёвий хоссаларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

- дубаминнинг синтез усулини ишлаб чиқиш;
- электрофил алмашиниш (нитроланиш, бромланиш) реакцияларида дубаминнинг реакцион қобилиятини ўрганиш;
- нитродубаминни қайтариш реакцияларини ўтказиш;
- N-бензиламинодубамин ҳосилалари синтезини амалга ошириш;
- аминодубамин ва алифатик, ароматик кислоталар асосида амидлар синтез қилишнинг маъқбул усулини топиш;

замонавий физик-кимёвий тадқиқот усуллари ёрдамида синтез қилинган моддаларнинг тузилишини исботлаш;

синтез қилинган бирикмаларнинг биологик хусусиятларини ва уларнинг модда тузилишига боғлиқлигини тадқиқ қилиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида хинолин алкалоиди дубамин, ароматик альдегидлар, алифатик ва ароматик кислоталар ҳамда уларнинг синтез қилинган янги ҳосилалари танланган.

Тадқиқотнинг предмети 2-алмашган хинолин алкалоиди дубамин, аминодубамин, турли алифатик ва ароматик кислоталарнинг амидлари, ароматик альдегидларнинг аминодубамин билан маҳсулотлари ва уларнинг физик-кимёвий, биологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Замонавий органик кимё усуллари, спектроскопик (ИК, УБ, ЯМР), спектрометрик (масс) ва РТТ усуллари, юпқа қатламли хроматография ҳамда биологик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор дубаминнинг электрофил алмашиниш реакциялари турли хил шароитларда ўрганилган;

илк маротаба аминодубаминнинг турли хил ароматик альдегидлар, алифатик ва ароматик кислоталар билан реакциялари амалга оширилган;

хинолин алкалоиди дубаминнинг 35 та янги ҳосилалари синтез қилинган, уларнинг тузилиши физик-кимёвий усуллар билан исботланган;

бир қатор амина алмашган хинолин ҳосилаларининг цитотоксик фаоллиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

дубаминни олиш манбалари, шу жумладан синтези аниқланган;

нитродубамин синтезининг самарали усули ишлаб чиқилган;

нитродубаминни қайтаришнинг самарали усули ишлаб чиқилган;

ҳар хил ароматик альдегидлар ва аминодубамин ўртасидаги реакцияларни ўтказиш учун қулай усул таклиф этилган;

биринчи марта аминодубамин амидларини алифатик ва ароматик кислоталар билан синтез қилишнинг самарали усуллари ишлаб чиқилган;

бир қатор синтез қилинган янги моддаларнинг бачадон бўйни саратони (HeLa) ва қизилўнгач саратони (HEp-2) ҳужайраларига қарши цитотоксик фаоллиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот натижалари замонавий масс, ИК, ЯМР спектрал усуллар, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хроматографик ва биологик усуллар маълумотлари асосида тасдиқланган, шунингдек, тадқиқот натижалари бир қатор халқаро илмий журналларда чоп этилгани билан ишончлилиги исботланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор 2-арилхинолинлардан турли хил шароитларда нитромаҳсулотларни синтез қилиш, олинган нитро маҳсулотни амингача қайтаришнинг оптимал усулини

излаб топиш ва турли альдегид ёки кислоталар билан олинган аминобирикма ўртасидаги реакцияларни амалга ошириш билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, биринчи марта 2-арилхинолин алкалоиди дубамин асосида ароматик альдегидлар, алифатик ва ароматик кислоталарнинг фрагментларини ўз ичига олган 35 та янги бирикмалар синтез қилинган ва улар орасида юқори цитотоксик фаолликни намоён қилувчи бирикмалар аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. 2-Арилхинолин алкалоиди дубамин асосида бирикмалар синтези бўйича олинган илмий натижалар асосида:

иккита янги бирикманинг: аминодубамин (**4**) ва 2-(4',5'-метилендиокси-2'-N-гексанамидо)-фенил)-хинолин (**8f**) ning кристалл тузилишлари аниқланган ва Халқаро Марказий Кембридж кристаллографик структуралар базасига киритилган (Cambridge Crystallographic Data Centre **4-CCDC 2043865**, **8f** - CCDC 2043866). Натижада базага киритилган янги моддалар, ўхшаш бирикмаларни синтез қилиш ва тузилишларини ўрганиш имконини берган;

Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг № ФА-Ф-6-009 рақамли «Табиий бирикмалар ва уларнинг синтетик ҳосилаларининг цитотоксик, антибактериал, замбуруғга қарши ва антиоксидант фаоллигини ўрганиш» мавзусидаги фундаментал грант ҳисоботларида дубамин ҳосилаларини турли саратон ҳужайраларига қарши фаоллигидан фойдаланилган (ЎзР Фанлар академиясининг 2021 йил 23 июн № 4/1255-1827-сон маълумотномаси). Натижада нормал тери ҳужайраларига нисбатан кам захарли ва цитотоксик фаолликга эга бўлган моддалар топиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари (PhD) асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та, жумладан 2 та мақола – хорижий ва 2 та мақола республика журналларида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 103 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, предмет ва объектлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилди, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва

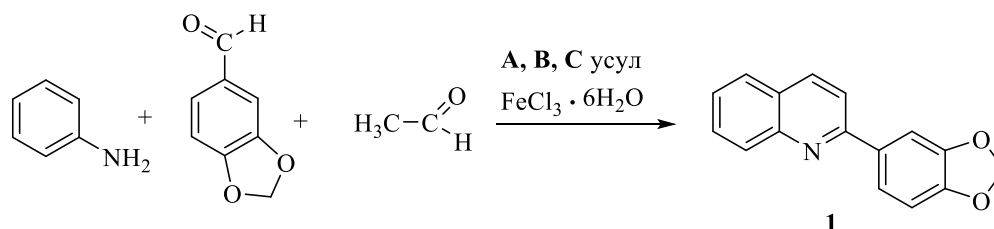
амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Хинолин алкалоидларининг табиий ва синтетик ҳосилалари**» деб номланган **биринчи бобида** хинолин алкалоидларнинг кимёвий тузилиши бўйича синфланиши, табиий манбалари, биологик фаолликлари ва физик-кимёвий хоссалари тўғрисидаги хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили келтирилган. 2-Арилхинолинларнинг синтез қилиш усуллари ва шароитларига алоҳида эътибор қаратилган. Маълумотлар умумлаштирилган ва илмий-таҳлилий хулосалар қилинган.

Диссертациянинг «**2-Арилхинолин дубаминнинг турли ҳосилаларини синтези**» деб номланган **иккинчи бобида** дастлабки дубамин алкалоиди синтези ва унинг бир қатор ҳосилалари синтезлари тўғрисида, шунингдек, уларнинг биологик фаоллиги бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари батафсил муҳокама қилинган.

Дубамин *Dictamnus angustifolius*, *Haplophyllum latifolium*, *Haplophyllum dubium*, *Haplophyllum griffithianum* ўсимликларининг алкалоидлар йиғиндисини асосий миқдорини ташкил қилади. Масалан: *Haplophyllum dubium* нинг ер устки қисмидан ўсимлик қуруқ массасига нисбатан 0.12% унум билан дубамин алкалоиди ажратилган.

Биз ўз ишимизда табиий ва шунингдек, анилин, пиперанал ва сирка альдегидидан катализатор сифатида $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ қўллаб синтез қилинган дубаминдан фойдаланганмиз.



1-Схема. Дубаминни синтези

А усулда 1:1 нисбатдаги анилин ва пиперанал ўртасидаги реакция бензолда олиб борилди (1 соат). Реакция тугагач бензол ҳайдалди ҳамда олинган масса ДМСОда эритилди. Кейин олинган гомоген системага икки марта кўп миқдорда сирка альдегиди солинди ва аралашма 65-70°C ҳароратда 4 соат давомида қиздирилди. Олинган реакция аралашма спирт ва ацетон (10:1) системасида қайта кристалланди ҳамда 67.0% унум билан дубамин ажратиб олинди.

В усулда эритувчи сифатида ДМФА ишлатиб маҳсулотлар аралашмаси олинди, бу эса дубаминни ажратиб олишда қийинчилик туғдирди.

С усулда анилин ва пиперанал катализатор билан ДМСО да эритилди ва хона ҳароратида аралаштирилди ҳамда икки марта кўп олинган сирка альдегид қўшилди. Тегишли ишлов беришдан кейин 65.0% унум билан дубамин олинди.

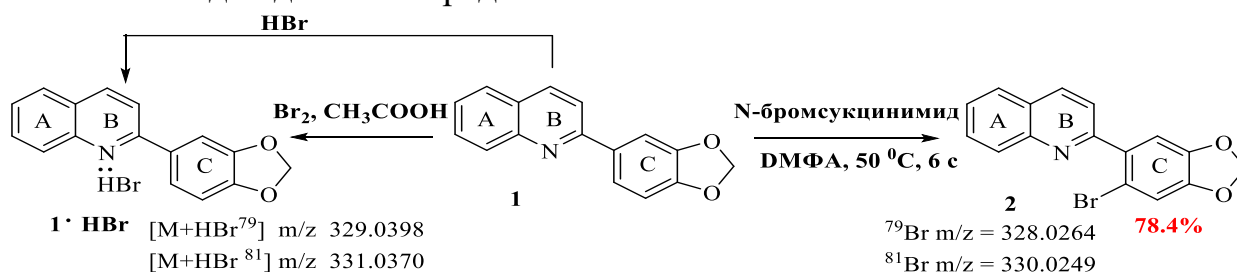
Биологик фаол бирикмалар тайёрлаш учун потенциал синтонлар бўлган бромли ва нитро ҳосилаларини синтез қилиш мақсадида дубаминни бромлаш ва нитролаш реакциялари ўтказилди.

Дубаминни бромлаш. Дубаминни N-бромсукцинимид билан ДМФА да 6 соат давомида 50°C да бромланганда 132-133°C да суёқланадиган бромдубамин **2** 78.4% унум билан ҳосил бўлди. Синтез қилиб олинган бромдубаминнинг (**2**) тузилиши спектрал усуллар ёрдамида исботланди (ИК, масс-, ¹H ва ¹³C ЯМР).

2 нинг масс спектрида бромнинг ⁷⁹Br m/z 328.0264 ва ⁸¹Br m/z 330.0249 [M+H]⁺ изотопларига хос сигналлар кузатилди.

Унинг ПМР спектрида Н-3' ва Н-6' ларга хос синглет сигналларни ҳосил бўлганлиги ва дубамин молекуласидаги Н-2' га хос дублет-дублет сигналларни 7.62 м.у. соҳада йўқолганлиги ва қолган протонларнинг сигнал шакллари дастлабки молекуланикига ўхшашлиги бром атоми С-2' ҳолатга бирикканлигидан далолат беради. Демак, бромлаш маҳсулотининг тузилиши 2-(2'-бром,4',5'-метилендиоксифенил)хинолин (**2**) га мосдир.

Дубаминни (**1**) сирка кислотада (CH₃COOH) молекуляр бром (Br₂) билан бромланганда юқори ҳароратда 214-215°C суёқланадиган, ¹H ЯМР спектри **1** (суёқ. хар. 96-97°C) билан ўхшаш бўлган маҳсулот олинди. Олинган маҳсулотнинг масс-спектрида [M+HBr⁷⁹] m/z 329.0398, [M+HBr⁸¹] m/z 329.0398 ионлар чўққилари ҳосил бўлди. Молекуляр бром билан олинган маҳсулотни дубаминнинг бромгидрати **1**·HBr билан суёқланиш ҳароратида депрессия кузатилмаганлиги дубаминнинг бромгидрати **1**·HBr олинганлигидан далолат беради.

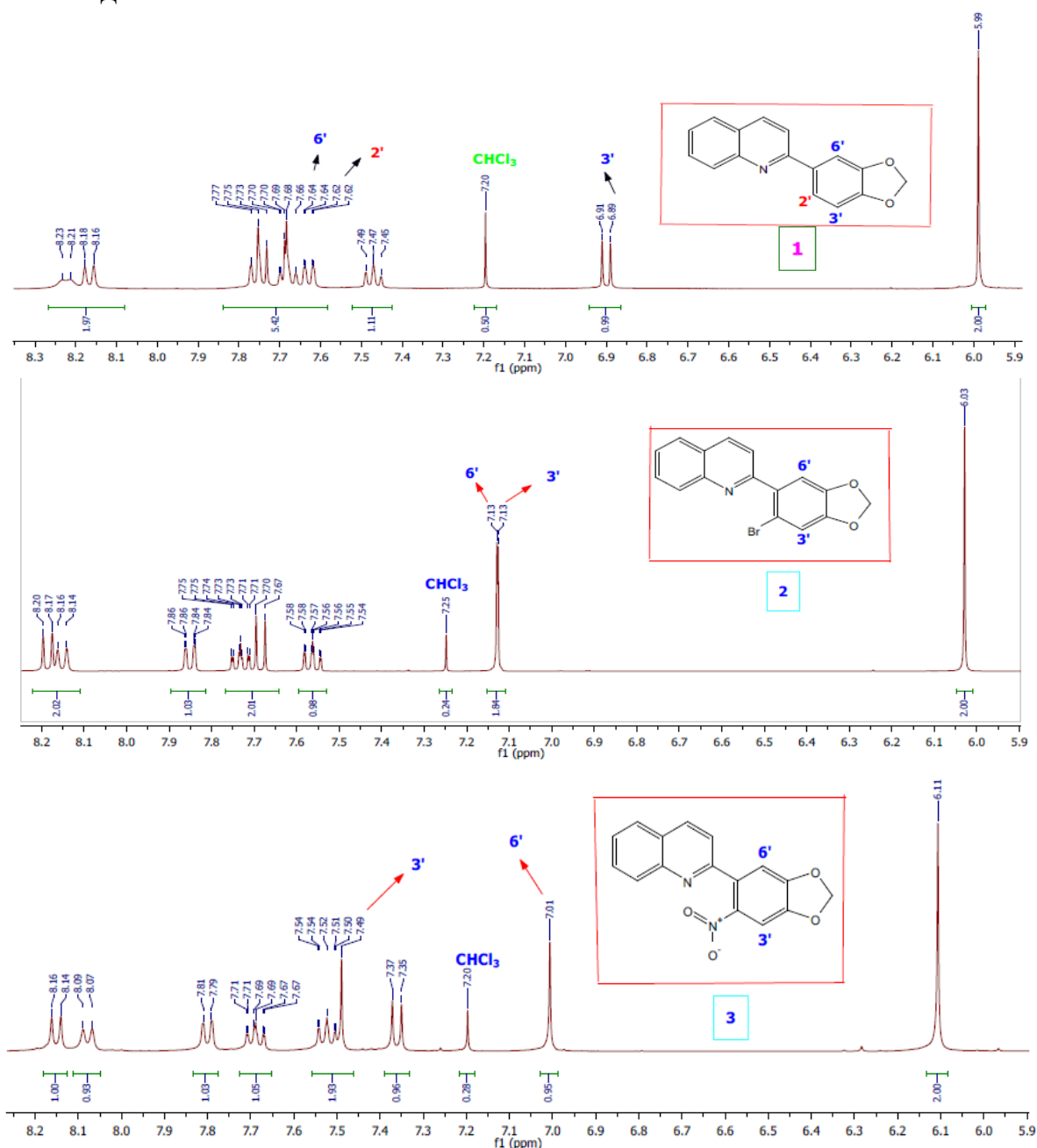


Дубаминни нитролаш. Дубаминни нитролаш реакциясида нитроловчи агент сифатида NaNO₃ ёки 3H₂SO₄+HNO₃ ларни ишлатиб 22% ва 25% унумлар билан нитродубамин синтез қилиб олинди. Кам миқдорда маҳсулотнинг ҳосил бўлиши сабаби реакцион аралашмани смолаланишидир.

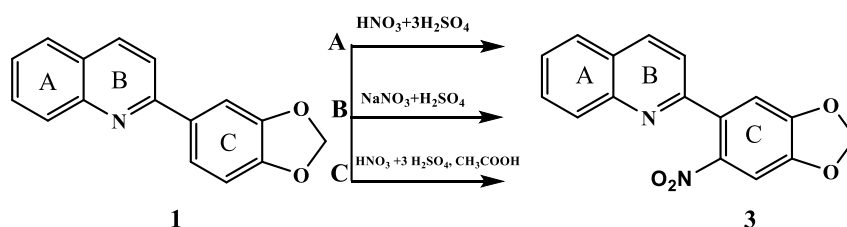
Дубаминнинг муз сирка кислотадаги эритмасини нитроловчи аралашма (3H₂SO₄+HNO₃) билан нитроланганда 87% унум билан реакция маҳсулоти **3** олинди.

Учала усулда ҳам олинган маҳсулотнинг тузилиши (2-(4',5'-метилендиокси-2'-нитрофенил)хинолин)) эканлиги исботланди. Нитродубамин кўплаб органик эритувчиларда яхши эрийди, сувда эримайдиган, T_{суёқ.}=166-168°C ва R_f 0.5 (система: генсан:хлороформ: метанол-5:5:0.1) қийматга эга, сариқ рангда кристалланадиган модда.

Модда (3) нинг ИҚ спектрида $2956-2924\text{ см}^{-1}$ ва $1597-1521\text{ см}^{-1}$ соҳаларда СН гуруҳининг ва ароматик ҳалқадаги С=С боғининг валент тебранишлари, $1501-1483\text{ см}^{-1}$ соҳада NO_2 гуруҳининг валент тебранишлари кузатилди. ПМР спектрида дастлабки дубаминдаги 7.62 м.у. да Н-2' га хос дублет-дублет сигналларни йўқолганлиги ва 7.00 м.у. да Н-6' га ҳамда 7.49 м.у. да эса Н-3' га хос синглет шаклдаги сигналларни ҳосил бўлганлиги, нитро гуруҳни 2'-ҳолатга жойлашганлигини кўрсатди. ^{13}C ЯМР спектрада NO_2 гуруҳининг ароматик ҳалқа С га жойлашиши натижасида С-1' нинг 134.4 м.у. дан 143.9 гача, С-9 нинг 149.2 м.у дан 152.5 м.у гача, С-2' нинг 108.8 м.у. дан 143.9 м.у. гача силжиши кузатилганлиги ва бошқа углерод атомларининг даслабки дубаминдаги чиқиш соҳаларига ўхшашлиги орқали модда тузилишини исботлайди.



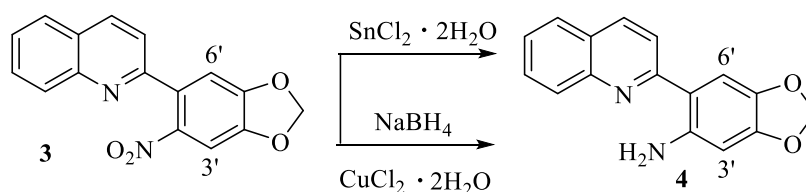
1-Расм. Дубамин (1) ҳамда 2-(4',5'-метилендиокси-2'-нитрофенил)хинолин (3) ва 2-(2'-бром-4',5'-метилендиоксифенил)хинолин (2) ларнинг ПМР спектрлари



3. схема. Дубаминни нитролаш реакциялари

Шундай қилиб, дубаминнинг нитролаш ва бромлаш реакциялари электрофил алмашилиш механизмига кўра реакция қобилияти катта бўлган С-2' атомида амалга ошади.

Нитродубаминни қайтариш реакциялари. Кейинги синтезларнинг таркибий асоси сифатида ишлатилган аминодубаминнинг синтези турли усуллар ёрдамида амалга оширилди. Агар катализатор сифатида $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ишлатиб NaBH_4 билан 55.5% унумда маҳсулот олинган бўлса, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ қўлланилганда эса аминнинг **4** чиқиш унуми 90.0% гача оширилди.



4-Схема. Нитродубаминни турли усулларда қайтарилиш реакциялари

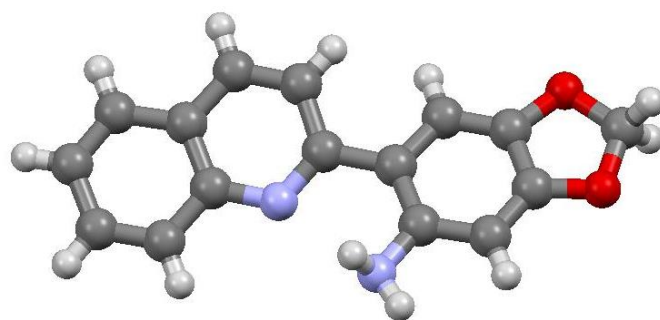
Аминодубамин **4** – 160-164°C да суюқланадиган кристалл модда, R_f 0.5(система: гексан:хлороформ:метанол, 5:5:0.1).

Аминодубаминнинг ИҚ спектрида NH_2 гуруҳининг валент тебраниши ($\nu_{\text{N-H}}$) 3432 cm^{-1} да, ароматик ҳалқадаги $\text{C}=\text{C}$ боғининг валент тебраниши 1515 cm^{-1} ва 1559 cm^{-1} да ҳамда ароматик ҳалқанинг $\text{C}-\text{H}$ боғини деформацион тебраниши ($\delta_{\text{C-H аром.}}$) 758 cm^{-1} соҳаларда намоён бўлди.

Аминодубаминнинг ПМР спектрида NH_2 гуруҳидаги протонларга хос кенгайган синглетнинг 6.18 м.у. да, $\text{H}-3'$ протонга хос синглет сигналнинг нитромаҳсулотда 7.49 м.у. да, аминобирикмада эса кучли майдонда 6.28 м.у. намоён бўлаганлиги ва $\text{H}-3$, $\text{H}-4$, $\text{H}-5$, $\text{H}-6$, $\text{H}-7$, $\text{H}-8$ ва $\text{H}-6'$ протонларга хос сигналлар нитро маҳсулотниқидан фарқ қилмаганлиги кузатилди.

^{13}C ЯМР спектра молекуладаги $\text{C}-2$, $\text{C}-9$, $\text{C}-4'$ ва $\text{C}-5'$ углерод атомларига тегишли сигналлар кучсиз майдон соҳасида (159.1, 149.6, 147.0, 144.3 м.у.) кузатилган. Бундан ташқари, $\text{C}-3'$ углерод атомига хос сигналларни нитро маҳсулотга (104.0 м.у.) қараганда кучли м.у. га (98.58 м.у.) силжигани кузатилди. Молекуладаги бошқа углерод атомларнинг чиқиш соҳалари нитродубаминниқига деярли ўхшаш бўлди.

Аминодубаминнинг тузилиши, шунингдек, модданинг монокристаллини рентген тузилиш таҳлили (РТТ) маълумотлари асосида тасдиқланди.

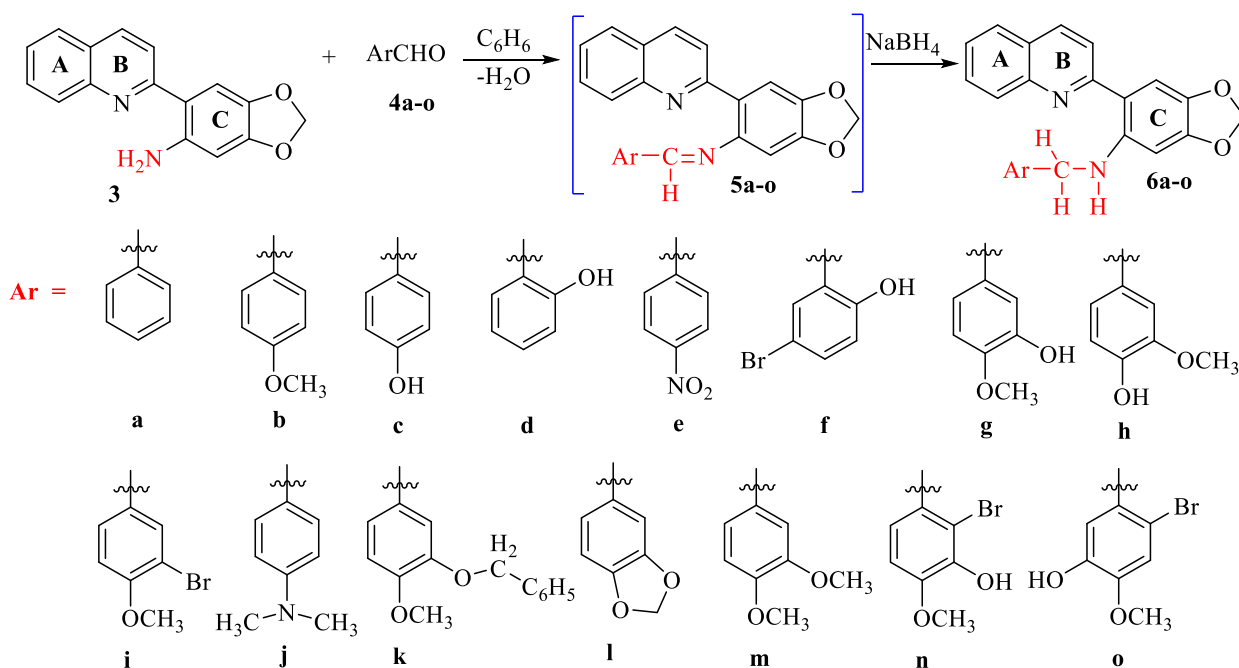


2-расм. Аминодубаминни (4) молекуляр тузилиши

Аминодубаминнинг турли ароматик альдегидлар билан маҳсулотларини синтези.

Биологик фаоллик ва моддаларнинг кимёвий тузилиши ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш мақсадида аминодубамин ва алмашган бензальдегидлар асосида 15 конъюгатларнинг икки босқичли синтези ўтказилди.

Реакциялар учун ишлаб чиқилган маъкул шароитлар **ба-о** маҳсулотларини юқори (56-86%) унумларда олишга имкон берди. Энг юқори унумлар (81-86%) **ба, бе, бг, бд** маҳсулотларни олишда кузатилди. Ароматик ҳалқада биринчи тур ўринбосарлар жойлашган альдегидлардан фойдаланилганда $-C=O$ карбонил гуруҳда мезомер эффе́ктивнинг ошишига ва карбкатионнинг реакцион қобилиятини қисман камайтиришга олиб келади. Аммо, тажрибаларда реакциялар альдегиднинг арил бўлагидagi ўринбосарнинг табиатига кам боғлиқлигини кўрсатди, шу билан бирга, альдегидда гидроксил гуруҳининг мавжудлиги хисобига оксидланиш ёки полимерланиш жараёнлари бўлганлиги туфайли маҳсулот унумини янада камайтирди.



5-схема. Аминодубамин ва турли ароматик альдегидлар ўртасидаги реакциялар

Синтез қилинган иккиламчи аминларнинг физик-кимёвий катталиклари ва ¹H ЯМР спектрал натижалари

Брутто-формуласи	Суюқ. хар., °С	Унуми, %	¹ H ЯМР (400 МГц, δ, м.у., J/Гц) (N-бензил ҳалқаси протонлари келтирилган)
6a C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	174-176	86	4.43 (2H, д, J=5.1, 2'-NHCH ₂ -1''), 7.23 (1H, м, H-4''), 7.30 (2H, м, H-3'', 5''), 7.40 (2H, м, H-2'', 6''), 10.15 (1H, т, J=5.32, NH)
6b C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	160-161	75	3.75 (3H, с, OCH ₃), 4.35 (2H, д, J=3.8, 2'-NHCH ₂ -1''), 6.84 (2H, д, J=8.71, H-2'', 6''), 7.31 (2H, д, J=8.8, H-3'', 5'')
6c C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	164-165	65	4.29 (2H, с, 2'-NHCH ₂ -1''), 6.76 (2H, д, J=8.6, H-2'', 6''), 7.23 (2H, тўс. д, J=8.6, H-3'', H-5'')
6d C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	152-153	60	4.46 (2H, с, 2'-NHCH ₂ -1''), 4.69 (1H, кенг. с, OH), 6.78 (1H, д, J=8.0, H-3''), 6.83 (1H, дт, J=1.1, 7.5, H-5''), 7.12 (1H, дд, 7.5, J=1.2, H-4''), 7.16 (1H, д, J=7.4, H-6''), 9.35 (1H, с, NH)
6e C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₄	180-181	81	4.54 (2H, с, 2'-NHCH ₂ -1''), 7.52 (2H, д, J=8.7, H-2'', 6''), 8.13 (2H, д, J=8.7, H-3'', 5''), 10.25 (1H, с, NH)
6f C ₂₃ H ₁₇ N ₂ O ₃ Br	178-180	56	4.36 (2H, д, J=5.5, 2'-NHCH ₂ -1''), 6.81 (1H, д, J=8.6, H-3''), 7.22 (1H, дд, J=2.5, 8.6, H-4''), 7.41 (1H, д, J=2.5, H-6''), 10.03 (1H, с, OH), 10.39 (1H, т, J=5.6, NH)
6g C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	191-192	76	3.82 (3H, с, 4''-OCH ₃), 4.33 (2H, д, J=4.86, 1'-NHCH ₂ -1''), 5.56 (1H, с, 3''-OH), 6.76 (1H, д, J=8.2, H-5''), 6.86 (1H, дд, J=1.9, 8.2, H-6''), 6.98 (1H, д, J=1.9, H-2''), 10.06 (1H, с, NH)
6h C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	139-140	82	3.79 (3H, с, 3''-OCH ₃), 4.39 (2H, д, J=4, 1'-NHCH ₂ -1''), 5.6 (1H, кенг. с, 4''-OH), 6.9-6.98 (3H, м, H-2'', 5'', 6''), 10.11 (1H, кенг. с, 5'-NH)
6j C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂	172-174	67	2.87 (6H, с, 4''-N(CH ₃) ₂), 4.31 (2H, д, J=4.4, 2'-NHCH ₂ -1''), 6.68 (2H, д, J=8.7, H-2'', 6''), 7.27 (2H, д, J=8.7, H-3'', 5''), 10.01 (1H, т, J=5.05, NH)
6k C ₃₁ H ₂₆ N ₂ O ₄	180-181	82	3.92 (3H, с, 4''-OCH ₃), 4.41 (2H, д, J=5.1, 1'-NHCH ₂ -1''), 5.08 (2H, с, 3''-OCH ₂ -1''), 6.92 (1H, д, J=7.9, H-5''), 7.03 (1H, д, J=1.9, H-2''), 7.26 (6H, м, H-6'', 2'', 3'', 4'', 5'', 6''), 7.48 (1H, дд, J=1.0, 7.0, 8.0), 10.16 (1H, т, J=5.5, NH)
6l C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₄	180-181	61	4.33 (2H, д, J=5.1, 1'-NHCH ₂ -1''), 5.83 (2H, с, 3''-OCH ₂ O-4''), 6.73 (1H, д, J=7.9, H-5''), 6.85 (1H, дд, J=7.9, 1.7, H-6''), 6.88 (1H, д, J=1.7, H-2''), 10.10 (1H, т, J=5.4, NH)
6m C ₂₅ H ₂₂ O ₄ N ₂	153-154	66	3.74-3.82 (6H, с, 2OCH ₃), 4.35 (2H, с, 1'-NHCH ₂ -1''), 6.79 (1H, д, J=8.7, H-5''), 6.93 (2H, м, H-2'', 6''), 10.01 (1H, с, NH)
6n C ₂₅ H ₂₂ O ₄ N ₂	185-187	56	3.86 (3H, с, 4''-OCH ₃), 4.5 (2H, д, J=5.9, 1'-NHCH ₂ -1''), 6.02 (1H, кенг. с, 3''-OH), 6.75 (1H, д, J=8.4, H-6''), 7.01 (1H, д, J=8.4, H-5''), 10.19 (1H, т, J=5.7, NH)
6o C ₂₄ H ₁₉ N ₂ O ₄ Br	168-169	78	3.72 (3H, с, 4''-OCH ₃), 4.34 (2H, д, J=4.9, 2'-NHCH ₂ -1''), 6.88 (1H, с, H-6''), 9.24 (1H, с, 5''-OH), 10.48 (1H, т, J=5.5, NH)

Синтез қилиб олинган иккиламчи аминлар масс-, ИҚ ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрлар ёрдамида исботланди.

Синтез қилинган иккиламчи аминлар (**6a-6o**) нинг ИҚ спектрларида молекула таркибида бензол ҳалқаси бўлганлиги туфайли ароматик ҳалқадаги $\text{C}=\text{C}$ боғининг валент тебраниши $1601-1427\text{cm}^{-1}$ ўрта соҳада намоён бўлиши кузатилди. $3300-3500\text{cm}^{-1}$ соҳаларда иккиламчи аминларнинг ($\nu_{\text{N-H}}$) NH гуруҳининг асимметрик валент тебраниши баъзи моддаларда (**6d, 6e, 6g, 6j, 6l, 6m, 6n, 6o**) намоён бўлган бўлса, баъзи моддаларда (**6a, 6b, 6c, 6f, 6h, 6i**) эса кузатилмади.

^1H ЯМР спектрларида H-3 протонни δ 7.64-7.81 м.у. оралиғида мултиплет (**6a, 6b, 6c, 6e, 6g, 6h, 5m**) ёки дублет шаклларда (**6d, 6f, 6j, 6k, 6l, 6n**), H-4 ни δ 8.02-8.25 м.у. да дублет шаклда, H-5 протонни δ 7.65-7.85 м.у. да мултиплет (**6a, 6b, 6c, 6e, 6g, 6h, 5m**) ёки дублет (**6d, 6f, 6l, 6n**) ва дублет-дублет (**6j, 6k**) шаклларда, H-6 протонни δ 7.35-7.48 м.у. да триплет-дублет шаклда, H-7 протонни δ 7.53-7.66 м.у. да триплет-дублет шаклда, H-8 протонни δ 7.66-7.88 м. у. да мултиплет (**6a, 6b, 6c, 6h, 6m**) ёки дублет (**6d, 6e, 6f, 6g, 6j, 6k, 6l, 6n, 6o**) шаклда, H-3' протонни δ 6.28-6.53 м.у. да синглет шаклда, H-6' протонни δ 7.01-7.26 м.у. да синглет кўринишида, метилендиокси (OCH_2O) гуруҳи δ 5.80-5.92 м.у. да синглет кўринишида намоён бўлиши маҳсулотлардаги **A, B, C** ҳалқаларини тузилишини исботлайди. 1-Жадвалда **D** ҳалқани протонларининг сигналларидаги ўзгаришлар хусусиятларини тўлиқ акс эттирилган. Бундан ташқари метилен ($-\text{CH}_2\text{NH}-$) гуруҳининг δ 4.29-4.46 м.у. ларда синглет (**6c, 6d, 6e, 6f, 6m, 6n**) ва дублет (**6a, 6b, 6g, 6h, 6j, 6k, 6l, 6o**), иккиламчи амин ($-\text{CH}_2\text{NH}-$) гуруҳининг δ 10.00-10.19 м.у. ларда синглет (**6e, 6g, 6h**) ва триплет (**6a, 6f, 6j, 6k, 6l, 6n, 6o**) кўринишлардаги сигналларнинг ҳосил бўлиши синтез қилинган моддалар тузилишини тасдиқлади.

Масс-спектрометрия натижалари ёрдамида синтез қилинган **6a-o** ларнинг молекуляр ионлар мавжуд эканлиги ва назарий ҳисобланган қийматга мос келиши аниқланди.

Аминодубаминнинг турли алифатик кислоталар билан маҳсулотларини синтези

Амидлар кимё, тиббиёт ва агрокимёда кенг қўлланилади, шунинг учун уларни олиш органик синтезнинг муҳим соҳасидир. Замоनावий тиббиётда ишлатиладиган кўплаб дорилар кимёвий жиҳатдан амидлардир. Масалан: “**Cincain**”, “**Nupercainal**”, “**Nupercaine**”, “**Sovcaine**”, “**Pyrotinib**”.

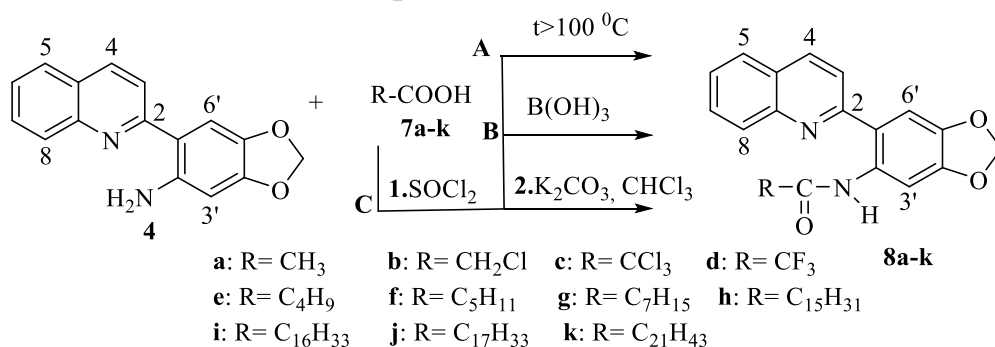
Амидлар олишни энг самарали усулини танлаш мақсадида 3 хил усул синаб кўрилди.

A усулда амин **4** ва кислота (**7a-k**)лардан олинган тузни мойли ҳаммомда 100°C дан юқори ҳароратда қиздирилди ҳамда маҳсулотлар **15.0–64.9%** унум билан ажратиб олинди. (2-жадвал).

B усулда кислота ва аминнинг толуолда (бензолда) эритмаси $\text{B}(\text{OH})_3$ катализаторлиги иштирокида сувни азеотроп олиб чиқувчи билан

қиздирилди. Баъзи маҳсулотларни (**8a**, **8c**, **8d**, **8e**, **8f**, **8g**) паст унумларда (10-17%) ажратиб олинган бўлса, кислоталарнинг бир қисми (**7h**, **7i**, **7j**, **7k**) ушбу шароитда реакцияга киришмаганлиги ЮҚХ билан аниқланди.

С усулда дастлаб кислоталарнинг **7a-c**, **7e-j** хлорангидридлари тионилхлорид (SOCl_2) ёрдамида синтез қилиб олинди. Лекин **7d** ва **7k** ларнинг хлорангидридларини олишни имкони бўлмади. Кейин аминодубаминнинг хлороформдаги эритмасига 1:1.2 нисбатда олинган кислота хлорангидридларининг хлороформдаги эритмаси бўлакларга бўлиб қўшилди ва мақсаддаги амидлар олинди (2-жадвал).



6-схема. Аминодубаминни турли алифатик кислоталар билан реакциялари

2 -Жадвал

Маҳсулотларнинг **8a-8k** унумлари ва уларнинг физик-кимёвий катталиклари

№	Брутто формула	А усул, унум, %	В усул, унум, %	С усул, унум, %	*R _f	Суюқ. хар., °C	Мол. масса., m/z
8a	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃	34.5	10	95.6	0.62(A)	214-216	307.1195
8b	C ₁₈ H ₁₃ N ₂ O ₃ Cl	15	— ^a	93.1	0.5(A)	170 парч.	³⁵ Cl-341.0755 ³⁷ Cl-343.0755
8c	C ₁₈ H ₁₁ N ₂ O ₃ Cl ₃	29	16	75.6	0.63(B)	194-196	³⁵ Cl-409.0011 ³⁷ Cl-413.9984
8d	C ₁₈ H ₁₁ N ₂ O ₃ F ₃	38	10	— ^d	0.63(B)	219-221	— ^c
8e	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	22.9	13	92.7	0.5(A)	133-135	349.1599
8f	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃	64.9	17	90.0	0.63(C)	126-129	363.2025
8g	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃	64.8	15	83.5	0.63(C)	139-141	391.2351
8h	C ₃₂ H ₄₂ N ₂ O ₃	42.9	— ^b	83.2	0.75(C)	120-121	503.3709
8i	C ₃₃ H ₄₄ N ₂ O ₃	26	— ^b	84.8	0.75(C)	119-122	517.3869
8j	C ₃₃ H ₄₄ N ₂ O ₃	60	— ^b	87.4	0.75(C)	95-96	531.4030
8k	C ₃₈ H ₅₄ N ₂ O ₃	23	— ^b	— ^d	0.75(C)	112-114	587.4717

*Система: А-гексан:хлороформ:метанол – 5:5:0.1; Б- гексан:хлороформ:метанол – 5:5:0.2;

С-гексан:хлороформ:метанол – 6:5:0.5.

—^a —маҳсулотлар ажратиб олинмади; —^b —реакция кетмади; —^c — масс-спектр олинмади; —^d —усул қўллаб кўрилмаган.

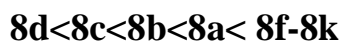
Синтез қилинган моддаларнинг тузилиши ИҚ, масс-, ¹H ва ¹³C ЯМР каби усуллар ёрдамида аниқланди. Амидлар (**8a-8k**) нинг ИҚ спектрларида 1600-1497 см⁻¹ соҳада ароматик ҳалқадаги С=С боғининг валент тебраниши ва 1671-1711 см⁻¹ да карбонил гуруҳидаги С=О боғининг валент тебраниши кузатилди.

^1H ЯМР спектрларини таҳлили шуни кўрсатадики, бирикмаларда аминодубаминдаги асосий протонлардан ташқари кучли (δ 0.86-4.18 м.у.) соҳада алифатик углеводородлар протонларига хос сигналлар намоён бўлди. Шунингдек, **8a** молекуласининг ПМР спектрида δ 1.25 м.у. да учта протонли синглет сигнал (COCH_3) ҳосил бўлган бўлса, **8b** нинг спектрида δ 4.18 м.у. да икки протонли синглет сигнал (CH_2Cl) бор. **8c** ва **8d** лар молекулаларида алифатик протон бўлмаганлиги учун кучли магнит майдонда сигналлар пайдо бўлмади. **8e-8k** ларнинг ^1H ЯМР спектрларида δ 0.83-0.89 м.у. да учта протонли триплет, δ 1.19-1.76 м.у. да турли хил сондаги протонли мультиплет ($(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$), δ 1.69-1.77 м.у. да иккита протонли мультиплет ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) ҳамда 2.44 м.у. да иккита протонли триплет сигналларнинг ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) ҳосил бўлиши моддаларнинг тузилишини исботлади.

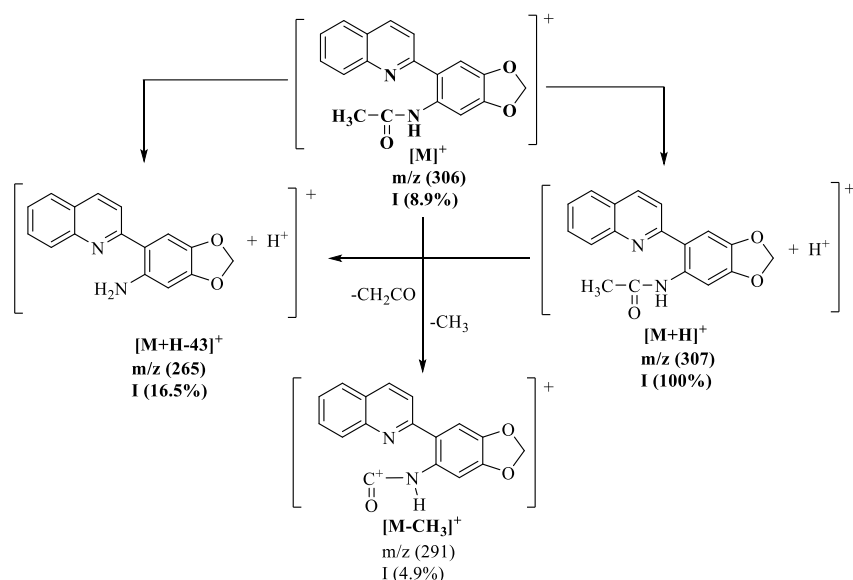
Бундан ташқари Н-3' протонни аминодубаминда 6.28 м.у. да, маҳсулотлар (**8a-8k**) да эса 8.14-8.24 м.у. гача силжиши ҳамда $-\text{NH}_2$ (**3**) гуруҳининг протонлари 6.18 м.у. да, лекин маҳсулотлар (**8a-8k**) даги $\text{O}=\text{C}-\text{NH}$ гуруҳидаги протонлар эса 13.04-13.34 м.у. ларда намоён бўлди. Бунга асосий сабаблардан бири N-1 атоми ва $-\text{HN}-1''$ гуруҳи ўртасидаги кучли водород боғланиш эканлиги **8a**, **8c**, **8d** ва **8f** ларнинг рентген тузилишларини ўрганиш асосида исботланди.

Амидларининг **8a-k** ^1H ЯМР спектрларида бир қатор хусусиятлар мавжуд. Биринчидан, Н-3' протонининг сигнали бошланғич аминниқига **4** қараганда (δ 6.28 м.д.) 2 м. у. га кучсиз майдон томон силжиган (δ 8.24 м.д.). Иккинчидан, NH -гуруҳидаги протонни ЯМР ^1H спектрда кучсиз майдон томон ўтганлигидир. Аминодубамин **4** нинг ЯМР ^1H спектрда NH_2 δ 6.18 м.у. да икки протонли кенгайган синглет шаклда намоён бўлади.

Синтез қилинган моддаларнинг ^{13}C ЯМР спектрларида А, В, С ҳалқадаги углеродлар, карбонил гуруҳи ($\text{C}=\text{O}$) ва алифатик углеродларга хос сигналлар намоён бўлди. Қарбонил гуруҳига боғланган радикалнинг нуқлеофиллик хоссаси ортиши билан С-1'' атомига хос сигнал кучли майдон томон силжиши кузатилди:



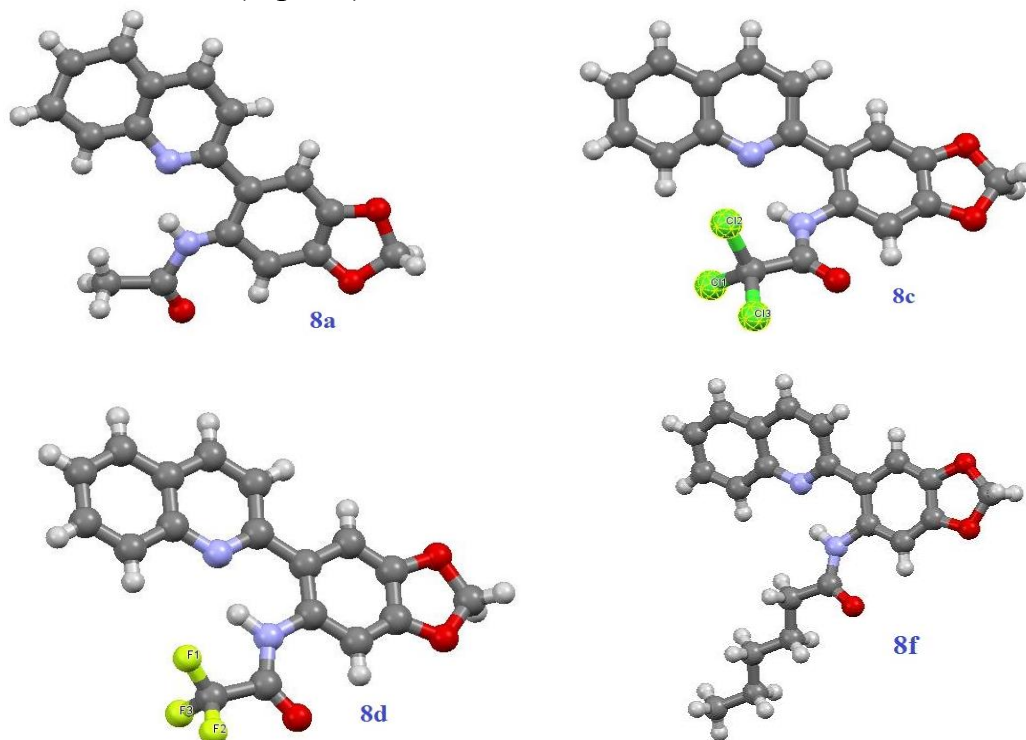
Синтез қилинган маҳсулотлар (**8a-8k**) нинг масс-спектрлари таҳлил қилинганда уларнинг молекуляр ионларига ($\text{M}+\text{H}$) ва мисол сифатида кўрилган 2-(4',5'-метилендиокси-2'-(N-этанамидо)фенил)-хинолин (**8a**) нинг бўлакли ионларга парчаланишлари аниқланди. Бўлакли ионларнинг (m/z 306.1119, 291.0867, 265.1070) тузилишини ва молекуляр ион 307.1195 ($\text{M}+\text{H}$) куйидаги схемада келтирилган:



7-схема. 8a нинг масс-спектрометрик парчаланиши

2-(4',5'-Метилендиокси-2'-(N-монохлорэтанамидо)фенил)-хинолин (**8b**) нинг масс-спектри таҳлилида ^{35}Cl ва ^{37}Cl изотопларини сақлаган молекуляр ионлар хос сигналлар ҳамда унга мос бўлакчи ионларга мос сигналлар (m/z 305.0967, 291.0813, 263.0934, 262.0901, 261.0818) кузатилди.

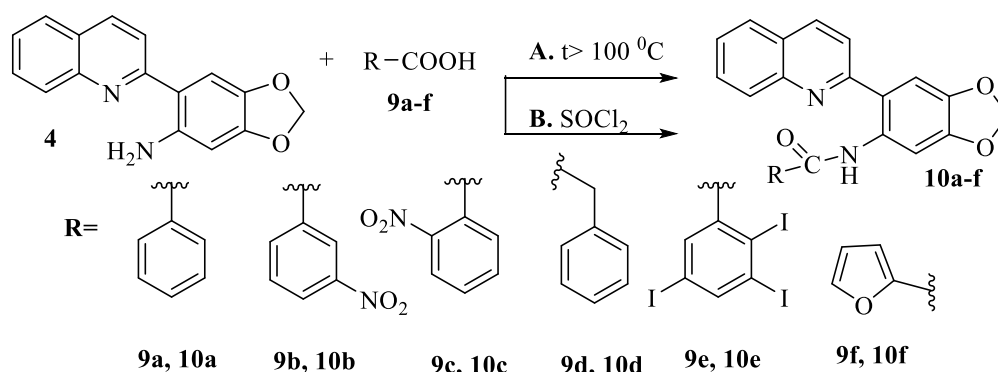
Синтез қилинган **8a**, **8c**, **8d**, **8f** ларнинг тузилишлари РТТ маълумотлари билан тасдиқланди (3-расм).



3-расм. 8a, 8c, 8d, 8f ларни молекуляр тузилиши

Аминодубаминнинг турли ароматик кислоталар билан маҳсулотларини синтези.

Аминодубаминнинг турли хил ароматик кислоталар билан амидларини олишнинг маъқул усулини ишлаб чиқиш учун 2 усул синовдан ўтказилди.



8-схема. Аминодубаминнинг турли ароматик кислоталар билан амидларини олиш реакциялари

А усулда ароматик кислота (**9a-f**) ва амин **3** метанол (хлороформ)да қиздириб эритилди ҳамда гомоген система ҳосил бўлгандан кейин эритувчи ҳайдалди ва куруқ масса мойли ҳаммомда 100-160°C ҳароратларда, турли вақтларда қиздирилди. Реакция маҳсулотлари 7.3% (**10f**) ва 41.3% (**10d**) унумлар билан ажратиб олинди. **10b**, **10c** ва **10e** моддаларини ҳосил бўлганлиги ЮҚХ ёрдамида аниқланди, аммо тоза ҳолатидаги амидни ажратиб олишнинг имкони бўлмади.

В усулда дастлаб кислота (**9a-f**) ва амин тионил хлорид ($SOCl_2$) да эритилади. Реакцион аралашмани турли хил вақт давомида қайнатилди ва реакция маҳсулотлари **10a-f** юқори унумларда (60.4-80.1%) ажратиб олинди (3-жадвал).

3-Жадвал

Маҳсулотларнинг **10a-f** унумлари ва уларнинг физик-кимёвий катталиклари

Бирик малар	А усул			В усул		Суюқ. хар.°С
	Реак,ҳар. °С	Вақт, с	Унум, %	Вақт, с	Унум, %	
10a	100	1.5	10.7	1	64.9	194-197
10b	100	1	-	1	60.4	274-276
10c	100	1	-	0.5	65.8	231-234
10d	150-160	3	41.4	1	80.1	193-195
10e	130-140	2	35.5	1	70.3	320-323
10f	140-150	1	7.3	1	74.1	205-206

Синтез қилинган бирикмаларнинг (**10a-f**) тузилишлари ИҚ, масс,¹Н ва ¹³С ЯМР ҳамда Рентган тузилиш таҳлили усуллари ёрдамида ўрганилди. Уларнинг ИҚ спектрларида олинган амидларни тузилишини тасдиқлайдиган 1500-1559 см⁻¹ соҳада ароматик ҳалқанинг С=C боғининг валент тебраниши ва 1659-1679 см⁻¹ да карбонил гуруҳидаги (C=O) валент тебранишларига

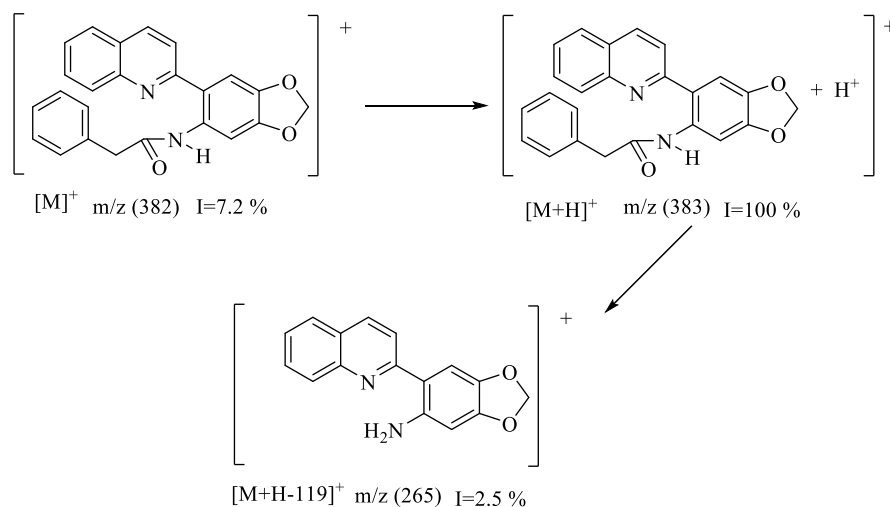
хос ютилишлар кузатилди.

Моддаларнинг ПМР спектрларида А, В, С ҳалқадаги протонларидан ташқари δ 6.54-9.20 м.у. ларда ароматик протонларга хос сигналлар кузатилди. Реакция маҳсулотларининг ПМР спектрларида қуйидаги протон сигналларининг мавжудлиги синтезланган моддалар тузилишини исботлашга ёрдам берди: **10b** амиди учун бир протонли δ 7.67 м.у. да дублет-дублет (Н-6''), δ 7.80 ва δ 7.88 м.у. ларда триплет-дублет (Н-4'' ва Н-5''), 9.20 м.у. да дублет (Н-3''), **10c** учун –бир протонли δ 8.25-8.37 м.у. да мультиплет (Н-5''), δ 8.58 м.у. да дублет (Н-6''), δ 8.79 м.у. да синглет (Н-2''), δ 9.10 м.у. да дублет (Н-4''), **10d** учун – δ 3.75 м.у. да икки протонли синглет (CH₂-1'''), δ 7.15-7.24 м.у. да мультиплет (Н-3'', Н-4'' Н-5''), δ 7.31-7.34 м.у. да мультиплет (Н-2'' Н-6''), **10e** учун– δ 6.54 м.у. да дублет-дублет (Н-4''), 7.21 м.у. да дублет (Н-3''), 7.53-7.58 м.у. да мультиплет (Н-5''). **10d** ва **10e** спектрларида амид гуруҳида НН протонига хос синглет шаклдаги сигналлар δ 12.88 ва 14.00 м.у. ларда намоён бўлди.

2-(4',5'-Метилендиокси-2'-(N-ариламидо)-фенил)-хинолинларнинг (**10b-10e**) ¹³C ЯМР спектрларида 153.4-171.3 м.у. ларда А, В, С ҳалқадаги углерод атомларидан ташқари, 112.4-152.6 м.у. оралиғида ароматик ҳалқадаги углеродларга хос сигналларнинг ҳосил бўлганлиги кузатилди.

Шунингдек, синтез қилинган бирикмалар (**10a, 10b, 10c, 10d**) нинг олинган масс-спектрларида ҳар хил интенсивликка эга бўлган молекуляр ионларнинг ва протонланган молекуляр ионларнинг мавжудлиги ҳам уларнинг тузилишини тўлиқ исботлайди.

2-(4',5'-Метилендиокси-2'-(N-2-фенилэтанамидо)фенил)-хинолиннинг (**10d**) масс-спектрини таҳлили шуни кўрсатадики, молекуляр ионга [M]⁺ хос m/z 382.1643 иони паст интенсивликда (I=7.2%) намоён бўлди, унинг протонланиши натижасида ҳосил бўладиган ион - [M+H]⁺ (m/z 383.1727) энг юқори интенсивликда 100% намоён бўлиши билан бир қаторда унга мос ҳолда бўлакли ион m/z 265.1209 ҳосил бўлганлигини кузатиш мумкин (8-схема):



9-схема. 10d нинг масс-спектрометрик парчаланиши

Биологик тадқиқотлар Ўсимлик моддалари кимёси институти молекуляр генетика лабораториясида (проф. Азимова Ш.С. раҳбарлиги остида) бажарилган.

Бўлимда синтез қилинган янги моддаларнинг (20 та) HeLa ва Нер-2 саратон ҳужайраларига бўлган цитотоксик фаолликлари келтирилган. Синтез маҳсулотлари ва дубамин (**1**) нинг HeLa ва Нер-2 саратон ҳужайраларига бўлган цитотоксик фаолликларини стандарт наъмуна цисплатин билан солиштирганда **6a** (70.8%), **6e**, **6j** ларда цитотоксик фаоллик мавжудлиги аниқланди.

Бундан ташқари, орто-ҳолатда ОН гуруҳи сақлаган 2-(4',5'-метилендиокси-2'-(N-2''-гидроксибензиламино)фенил)хинолин **6d** бачадон бўйни саратонига қарши фаоллиги (85.7%), 2-(4',5'-метилендиокси-2'-(4''-гидроксибензиламино)фенил)хинолин **6c** нинг фаоллиги эса қизил ўнгач саратони ҳужайраларига қарши фаолликлари (77.6%) эталон цисплатинга нисбатан юқори эканлиги аниқланди.

Таркибида метокси (ОСН₃) гуруҳи сақлаган бирикмаларнинг (**6b**, **6k**, **6m**, **6l**) цитотоксик фаолликларини таққосланганда, бунда асосан иккита метоксил гуруҳ сақлаган бирикманинг (**6m**) фаоллиги бошқа бирикмаларга караганда юқорироқ (57.0%-HeLa) чиққанлиги аниқланди. Таркибида ҳам метоксил-(ОСН₃), ҳам ОН гуруҳи сақлаган бирикмаларни (**6g**, **6h**, **6n**, **6o**) фаолликлари таққосланганда эса, 3-ҳолатда гидроксил-(ОН), 4-ҳолатда метоксил-(ОСН₃) сақлаган бўлганда саратон ҳужайраларига қарши фаоллик намоён қилган бўлса (**6g**), аммо 3''-ҳолатда метоксил-(ОСН₃), 4''-ҳолатда гидроксил-(ОН)-гуруҳ сақлаган бирикмада умуман фаоллик намоён қилмаганлигини кўриш мумкин (**6h**).

Шу билан бирга молекула таркибига метоксил-(ОСН₃) ва бром (Br) радикалларини кириши билан моддаларнинг саратон ҳужайраларига қарши фаолликларини камайиб бориши қуйидаги қаторда кузатилди:

6a (46.0%) > **6m** (30.4%) > **6b** (22.4%) > **6n** (0%) = **6o** (0%) (HeLa ҳужайрасида) ва **6a** (70.8%) > **6m** (57.0%) > **6b** (43.4 %) > **6o** (42.3%) > **6n** (7.2%) (Нер-2 ҳужайрада).

Синтез қилиб олинган амидларни (**10c**, **10**, **10f**) цитотоксик фаоллиги текширилганда, улар саратон ҳужайраларини ўстириб юборгани кузатилди.

Диссертациянинг **III бобида** тажрибавий қисм, кимёвий ўзгаришларни олиб бориш шароитлари ва синтез қилинган бирикмаларнинг физик-кимёвий хусусиятлари келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор дубамин асосида 35 та янги маҳсулотлар синтез қилинган ва уларнинг тузилиши ИҚ, масс-, ^1H , ^{13}C ЯМР спектрлари ҳамда РТТ маълумотлари ёрдамида исботланган.
2. Илк бор табиий алкалоид дубамин синтез қилишнинг каталитик кўп компонентли самарали усули ишлаб чиқилган.
3. Биринчи марта турли усуллар (бромлаш, нитролаш) билан дубамин учун электрофил алмашилиш реакциялари ўрганилган ва дубамин молекуласидаги С-2' ҳолат реакция қобилияти юқори эканлиги аниқланган.
4. Илк бор нитродубаминни аминодубаминга қайтаришнинг мақбул шaroитлари топилган ва юқори унум (90%) билан олиш усули таклиф этилган.
5. Аминодубамин ва ароматик альдегидлар иштирокида иккиламчи аминлар олишнинг бир реакторли икки босқичли синтез усули тавсия этилган ва маҳсулотларнинг ҳосил бўлиш унумига альдегидлардаги ўринбосарлар табиати таъсири асослаб берилган.
6. Аминодубаминнинг турли алифатик ва ароматик карбон кислоталар билан реакциялари қиёсий тадқиқ этилган ва мақсадли гетероциклик амидлар олишнинг осон ҳамда самарали синтез усуллари таклиф этилган.
7. Синтез қилинган моддаларнинг (**6a**–70.8%–Нер-2, **6d**–85.7%–HeLa, **6c**–77.6%–Нер-2) саратон хужайраларига (HeLa, Нер-2) бўлган фаолликлари эталон ҳисобланган цисплатинга (80.7%–HeLa, 70.1%–Нер-2) нисбатан юқори эканлиги аниқланган.

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

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

НИЯЗМЕТОВ АЗАМАТ РАХМАТЖОНОВИЧ

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНОВОГО
АЛКАЛОИДА ДУБАМИНА**

02.00.03 - Органическая химия

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

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.2.PhD/K256

Работа выполнена в Институте химии растительных веществ АН РУз

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

Научный руководитель: **Арипова Салимахон Фазыловна**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Бозоров Хуршед Абдуллоевич**
доктор химических наук

Бобоев Бахром Нуриллаевич
доктор химических наук

Ведущая организация: **Институт биоорганической химии**

Защита состоится «_____» _____ 2022 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 при Институте химии растительных веществ АН РУз (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48) e-mail: plant_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ АН РУз (регистрационный номер № _____) (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13; факс: (+99871) 262-73-48); e-mail: plant_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «_____» _____ 2022 года
(реестр протокола рассылки _____ от «_____» _____ 2022 года)

Ш.Ш. Сагдуллаев

Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.т.н., профессор

Н.К. Хидирова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, к.х.н.

Э.Х. Ботиров

Председателя Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.х.н.

Актуальность и востребованность темы диссертации. Одним из важных направлений в современном мире является создание новых биологически активных соединений и успешное их применение в медицине против различных заболеваний. В ряду природных соединений, являющихся богатейшим источником новых лекарственных средств, значительное место занимают алкалоиды, в том числе хинолиновые алкалоиды и их многочисленные производные. Повышенный интерес к этой группе оснований объясняется их высокой разноплановой активностью.

В настоящее время во всем мире существует более 100 препаратов на основе хинолина против различных заболеваний, а также более 400 препаратов, в которых в качестве добавки используются хинолины. В частности, хинолиновые алкалоиды применяются против вирусов, раковых клеток, микробов, бактерий и различных паразитов. Поэтому проведение синтеза и химических модификаций 2-арилхинолинов с использованием современных методов органической химии, определение их физико-химических свойств, биологической активности и создание новых лекарственных средств является актуальной проблемой.

В нашей стране проводится широкий комплекс мероприятий по организации научных исследований в направлении развития производства новых видов продукции на основе местного сырья и обеспечения фармацевтического рынка качественными лекарственными средствами, в результате чего достигаются значительные результаты в создании конкурентоспособных лекарственных средств на основе натурального сырья. 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 важную роль играют научно-практические исследования, направленные на разработку синтеза новых производных 2-арилхинолинов, определение особенностей структуры и реакционной способности, а также создание новых биологически активных соединений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан "О мерах по коренному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью" № 5229 от 7 ноября 2017 года, Постановлении "О мерах по созданию благоприятных условий для быстрого развития фармацевтической промышленности Республики" № 2911 от 20 апреля 2020 года, в Указе Президента Республики Узбекистан "О мерах по обеспечению эффективной организации процесса развития фармацевтической отрасли."¹

¹ Указ ПР № 3479 от 17 января 2018 г «О мерах по обеспечению отраслей экономики Республики различными видами продукции и сырья, пользующихся высоким спросом», указ ПР № 3983 от 25 октября 2018 г. "О мерах по ускоренному развитию химической промышленности в Республике Узбекистан", а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология» и VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

Степень изученности проблемы. Многие зарубежные научные центры (Германия, Китай, Россия, США, Великобритания) проводят научные исследования по синтезу соединений, содержащих хинолиновый цикл. В развитие этого направления значительный вклад внесли зарубежные ученые, такие как Z.X. Skraup, Conard-Limpach, L.S. Povarov, O. Doebner, P. Riehm, A. E. Combes, W. Pfitzinger. Ученые нашей республики С. Ю. Юнусов, И. К. Камилов, Х. С. Ахмедходжаева, С. Ф. Фахрутдинов, С. А. Султанов, Г. П. Сидякин, И. А. Бессонова, В. И. Ахмеджанова, Х. Н. Хашимов, Д. М. Раззакова, С. М. Шарафутдинова, Х. А. Расулова и др., изучая хинолиновые алкалоиды флоры Центральной Азии, выделили около 100 алкалоидов, доказали структуры новых веществ и установили их биологическую активность.

Анализ литературных данных показал, что наряду с достигнутыми успехами практически не изучена модификация 2-арилхинолиновых алкалоидов типа дубамина, которые присутствуют в растениях рода *Haplophyllum*. Поэтому эта работа направлена на решение таких проблем, как синтез новых производных алкалоида дубамина, изучение зависимости химических и биологических свойств от структуры.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментальных грантов плана научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ имени акад. С.Ю.Юнусова Академии наук Республики Узбекистан: № ФА-Т-7-005 по теме: "Фундаментальные основы создания биологически активных веществ на основе исследований алкалоидсодержащих растений Узбекистана" (2017-2020 гг.) и "Синтез и механизмы противоопухолевых природных соединений, содержащих фрагменты аллена и урацила" в рамках узбекско-российского гранта MRU-FA-21/2017" (2018-2019 гг.).

Цель исследования: Синтезы на основе хинолинового алкалоида дубамина и его производных, определение их структуры и физико-химических данных.

Задачи исследования:

- разработка метода синтеза дубамина;
- изучение реакционной способности дубамина в реакциях электрофильного замещения (нитрование, бромирование);
- проведение реакций восстановления нитродубамина;
- осуществление синтеза производных N-бензиламинодубамина;
- нахождение рационального пути синтеза амидов на основе аминодубамина и алифатических и ароматических кислот;

доказательство структуры синтезированных веществ с использованием современных физико-химических методов исследования;

изучение биологических свойств синтезированных соединений и их зависимости от структуры веществ.

Объектами исследования были выбраны хинолиновый алкалоид дубамин, ароматические альдегиды, алифатические кислоты, ароматические кислоты и их синтезированные новые производные.

Предметом исследования является хинолиновый алкалоид дубамин, аминодубамин, амиды различных алифатических и ароматических кислот, продукты ароматических альдегидов с аминодубамином, определение их физико-химических и биологических свойств.

Методы исследования. Использовались современные методы органической химии, спектроскопические (ИК, УФ, ЯМР), спектральный (масс) и РСА методы, тонкослойной хроматографии и биологические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые изучена реакция электрофильного замещения дубамина в различных условиях;

впервые осуществлены реакции аминодубамина с различными ароматическими альдегидами, алифатическими и ароматическими кислотами;

синтезировано 35 новых производных хинолинового алкалоида дубамина, их структуры были доказаны физико-химическими методами;

определена цитотоксическая активность ряда аминозамещенных производных дубамина.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены источники получения дубамина, включая синтез;

разработан эффективный метод синтеза нитродубамина;

разработан эффективный метод восстановления нитродубамина;

предложены удобные методы проведения реакций между различными ароматическими альдегидами и аминодубамином;

впервые разработаны эффективные методы синтеза амидов аминодубамина с алифатическими и ароматическими кислотами;

выявлена цитотоксическая активность ряда синтезированных новых веществ против рака шейки матки (HeLa) и рака гортани (HEp-2).

Достоверность результатов исследования. Результаты исследования подтверждаются данными современных спектральных методов масс-, ИК, ЯМР, рентгеноструктурного анализа, хроматографических, биологических методов, а также публикацией результатов исследования в ряде рецензируемых международных журналах.

Научная и практическая значимость результатов исследования определяется тем, что впервые осуществлен синтез бром- и нитропроизводных 2-арилхинолинов в различных условиях, найден оптимальный способ восстановления полученного нитропродукта в аминодубамин, осуществлены

реакции между синтезированным амином и различными альдегидами и кислотами.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что впервые на основе 2-арилхинолинового алкалоида дубамина синтезировано 35 новых соединений, содержащих фрагменты ароматических альдегидов, алифатических и ароматических кислот, и получены соединения, проявляющие высокую цитотоксическую активность.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по синтезу новых соединений на основе 2-арилхинолинового алкалоида дубамина:

установлены кристаллические структуры двух новых соединений: аминодубамина (**4**) и 2-(4',5'-метилendioкси-2'-(N-гексанамидо)-фенил)-хинолина (**8f**) методом рентгеноструктурного анализа, которые включены в международную Центральную базу кристаллографических данных Кембриджа (The Cambridge Structural Database, Data Centre 4 - CCDC 2043865, **8f** - CCDC 2043866). В результате выявлена возможность синтезировать и сравнительно характеризовать подобные соединения;

данные по производным дубамина использованы в отчёте лаборатории молекулярной генетики Института химии растительных веществ фундаментального гранта № ФА-Ф-6-009 по теме: "Изучение цитотоксической, антибактериальной, противогрибковой и антиоксидантной активностей природных соединений и их синтетических производных" (Справка АН РУЗ от 23 июня 2021 года № 4/1255-1827). В результате были найдены вещества, обладающие цитотоксической активностью, и менее токсичны для нормальных клеток кожи.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования доложены и обсуждены на 5-х международных и 2-х республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 научные статьи, из них 2 статьи в зарубежных и 2 статьи в республиканских журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских (PhD) диссертаций.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, трех глав, выводов, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации составляет 103 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность исследования, описываются цели и задачи, предмет и объекты исследования, указывается соответствие приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты, раскрываются научная и практическая значимость исследования, приводятся сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной "**Производные природных и синтетических хинолиновых алкалоидов**", представлена классификация хинолиновых алкалоидов по химической структуре, их природным источникам, анализу зарубежной и отечественной литературы по физико-химическим свойствам и биологической активности. Особое внимание уделено 2-арилхинолинам, методам и условиям их синтеза. Полученные данные обобщены и сделаны научно аналитические выводы.

Во второй главе диссертации под названием "**Синтез различных производных 2-арилхинолинового алкалоида дубамина**" подробно обсуждены результаты исследований по синтезу исходного алкалоида дубамина и ряда его производных, а также их биологическая активность.

Дубамин составляет основную часть суммы алкалоидов, выделенных из растений *Dictamnus angustifolius*, *Haplophyllum latifolium*, *Haplophyllum dubium*, *Haplophyllum griffithianum*. Например, алкалоид дубамин из *Haplophyllum dubium* выделен в количестве 0.12% от воздушно-сухой массы надземной части растения.

В своей работе мы использовали как природный дубамин, так и синтезированный из анилина, пиперанала и уксусного альдегида с $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора.

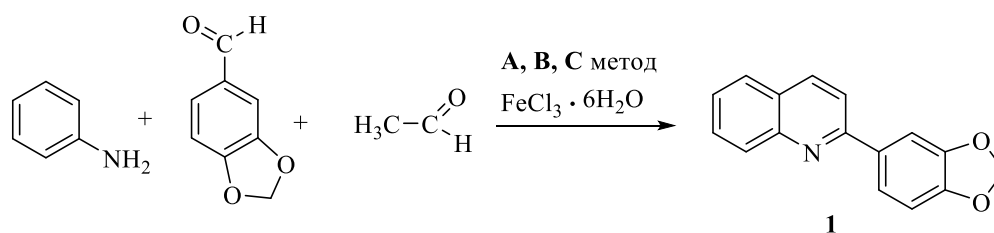


Схема 1. Синтез дубамина (1)

По методу **А** реакция проведена в бензоле между анилином и пипераналем, взятыми в соотношении 1:1 (1 час). После окончания реакции бензол отгоняли и полученный остаток растворяли в ДМСО, затем к гомогенной массе добавили уксусный альдегид в двойном количестве и смесь нагревали при температуре **65-70°C** в течение 4-х часов. Полученный продукт реакции перекристаллизовывали из смеси спирт-ацетон (10:1, v/v) и выделили дубамин с выходом 67.0%.

В методе **В** при использовании в качестве растворителя ДМФА образуется смесь продуктов, что затрудняло выделение целевого дубамина.

При методе **С** анилин и пипераналь с катализатором растворяли в ДМСО, перемешивали при комнатной температуре и каплями добавляли уксусный альдегид в двойном количестве. После соответствующей обработки получили дубамин с выходом 65.0%.

С целью синтеза бром и нитропроизводных, которые являются потенциальными синтонами для получения биологически активных соединений, проведены реакции бромирования и нитрования дубамина.

Бромирование дубамина N-бромсукцинимидом в ДМФА в течение 6 часов при температуре 50°C дало бромдубамин **2** с выходом 78.4%, т.пл. 132-133°C. Структура полученного бромдубамина **2** определена с использованием спектральных методов (ИК, масс-, ¹H, ¹³C ЯМР).

В масс-спектре **2** наблюдались пики ионов с изотопами брома ⁷⁹Br с m/z 328.0264 и ⁸¹Br m/z 330.0249 [M+H]⁺. Присутствие в его ПМР спектре синглетных сигналов, специфичных для Н-3' и Н-6', отсутствие в спектре характерного для Н-2' дублет-дублетного сигнала молекулы дубамина при 7.62 м.д. и сходство форм сигналов остальных протонов с таковыми исходной молекулы указывают на то, что атом брома находится у С-2'. Следовательно, продукту бромирования соответствует структура 2-(2'-бром-4',5'-метилendiоксифенил)хинолина (**2**).

При бромировании дубамина (**1**) молекулярным бромом (Br₂) в уксусной кислоте получен продукт с высокой т.пл. - 214-215°C, ¹H ЯМР спектр которого был идентичен с **1** (т.пл. 96-97°C). В масс-спектре полученного продукта проявлялись пики ионов с m/z 329.0398 [M+HBr⁷⁹] и m/z 331.0346 [M+HBr⁸¹]. Это свидетельствует о получении при бромировании молекулярным бромом бромгидрата дубамина (**1**·HBr), что было подтверждено отсутствием депрессии температуры плавления смешанной пробы продукта бромирования с истинным бромгидратом дубамина.

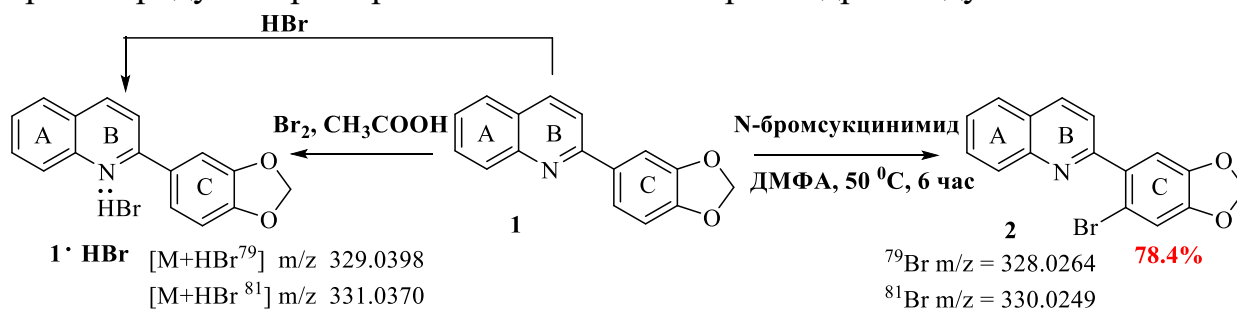


Схема 2. Реакции бромирования дубамина

Нитрование дубамина. В реакции нитрования дубамина, используя в качестве нитрующего агента NaNO₃ или 3H₂SO₄+HNO₃, с выходами 22% и 25% синтезирован нитродубамин. Причиной столь низкого выхода продукта реакции является частичное осмоление реакционной смеси.

При нитровании раствора дубамина в ледяной уксусной кислоте нитрующей смесью (3H₂SO₄+HNO₃) получен продукт реакции с выходом 87%.

Строение продукта, синтезированного тремя методами, доказано как 2-(4',5'-метилendiокси-2'-нитрофенил)хинолин). Нитродубамин хорошо растворим в большинстве органических растворителей, в воде не растворяется, кристаллизуется в виде вещества жёлтого цвета с т.пл. 166-168°C.

В ИК спектре **3** наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний СН групп, С=С-связей ароматических колец в области 2956-2924 см⁻¹ и 1597-1521 см⁻¹, в области 1501-1483 см⁻¹ валентные колебания NO₂-группы. Отсутствие в ПМР спектре **3** сигнала Н-2', в виде дублет-дублета при 7.62 м.д. (J=8.1, 1.4 Гц), имеющегося в исходном дубамине, и присутствие синглетов при 7.00 м.д. от Н-6' и 7.49 м.д. от Н-3' указывает на

нахождение нитро-группы в положении 2'. В ^{13}C ЯМР спектре в результате нахождения NO_2 -группы во 2' положении ароматического кольца происходит сдвиг сигналов С-1' с 134.4 м.д. до 143.9 м.д. и С-9 с 149.2 м.д. до 152.5 м.д., С-2' с 108.8 м.д. до 143.9 м.д., и наличие других сигналов, характерных для дубамина, доказывают структуру синтезированного соединения.

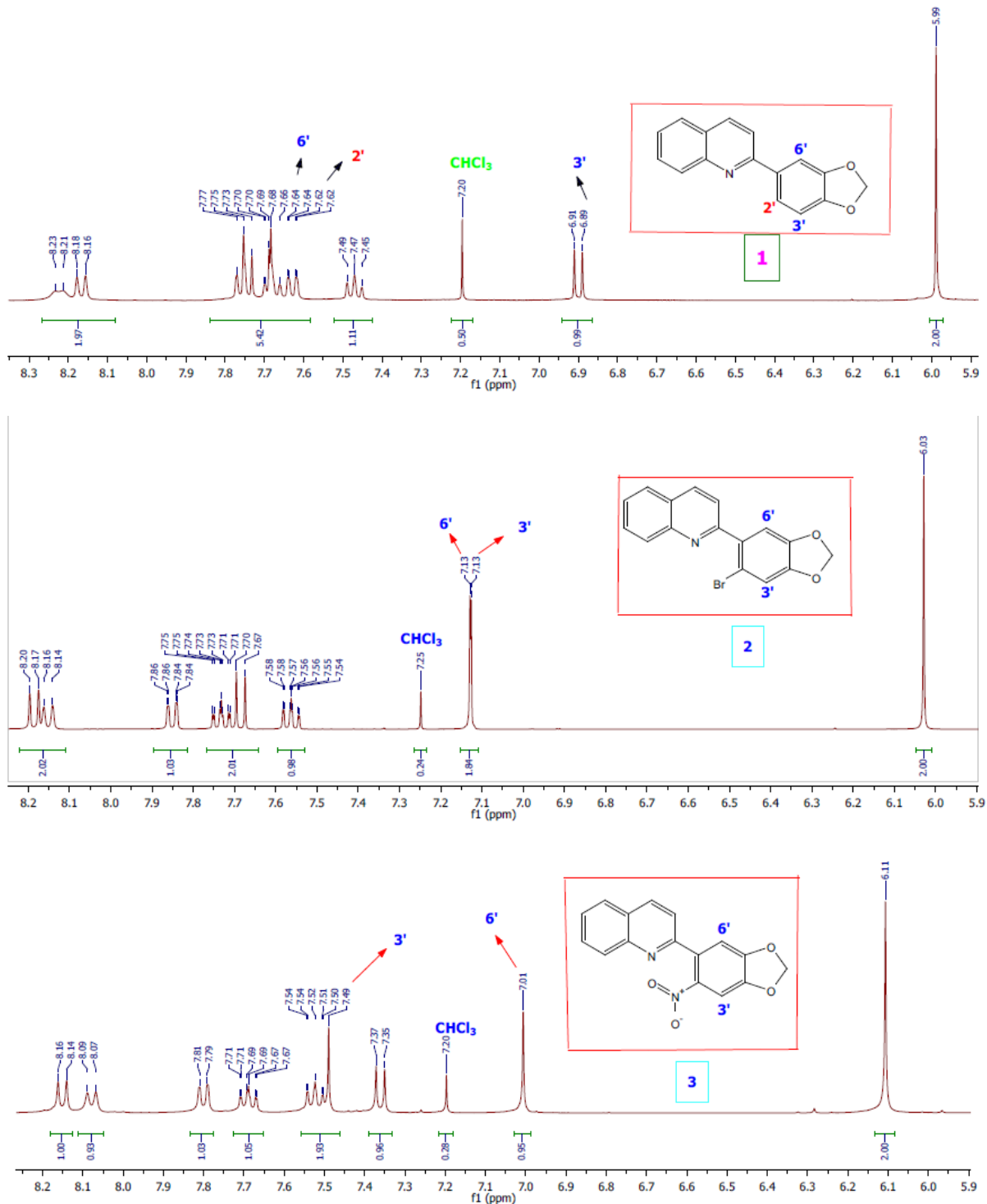


Рис. 1. ПМР спектры дубамина (1), 2-(2'-бром, 4',5'-метилendioкси-фенил)хинолина (2) и 2-(4',5'-метилendioкси-2'-нитрофенил)хинолина (3)

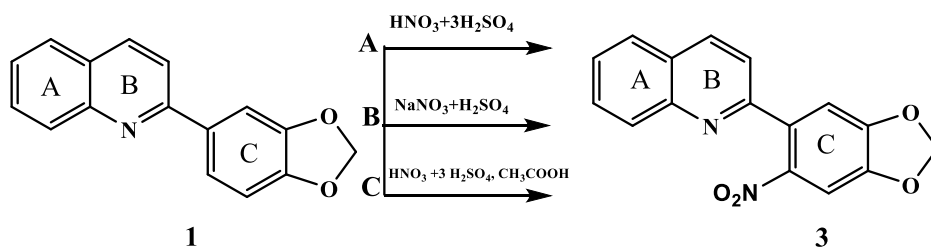


Схема 3. Реакции нитрования дубамина

Таким образом, реакции нитрования и бромирования дубамина осуществляются по механизму электрофильного замещения по наиболее реакционноспособному атому С-2'.

Реакции восстановления нитродубамина. В качестве структурной основы для дальнейших синтезов использовали аминодубамин, синтез которого осуществляли с применением различных методов. Если в качестве катализатора была использована $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ с NaBH_4 , продукт реакции получен с выходом 55.5%, а применение $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ увеличивало выход целевого амина **4** до 90.0%.

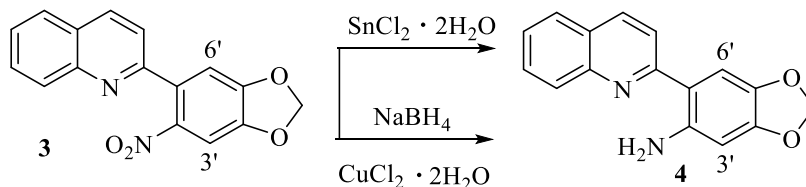


Схема 4. Реакции восстановления нитродубамина

Аминодубамин **4** – кристаллическое вещество с т.пл. 160-164°C, R_f 0.5 (система: гексан:хлороформ:метанол, 5:5:0.1). В ИК спектре аминодубамина наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний $-\text{NH}_2$ группы ($\nu_{\text{N-H}}$) при 3432 см^{-1} , валентные колебания $\text{C}=\text{C}$ -связей ароматического кольца при 1515 см^{-1} , 1559 см^{-1} и деформационные колебания C-H ($\delta_{\text{C-H}}$ аром.) ароматических колец при 758 см^{-1} . В ПМР спектре аминодубамина, дополнительно наблюдается сигнал протонов NH_2 группы в виде уширенного синглета при 6.18 м.д., а синглетный сигнал Н-3' при 7.49 м.д. (нитродубамин) смещается в аминодубамине в сильное поле до 6.28 м.д., сигналы протонов Н-3, Н-4, Н-5, Н-6, Н-7, Н-8 и Н-6', существенно не отличаются от таковых нитропродукта. В ^{13}C ЯМР спектре можно наблюдать в слабом поле сигналы, относящиеся к С-2, С-9, С-4' и С-5' углеродным атомам (159.1, 149.6, 147.0, 144.3 м.д.). Кроме этого, сигнал атома углерода С-3' сдвигается в сильное поле (98.58 м.у.) по сравнению с таковым нитропродукта (104.0 м.у.). Остальные сигналы атомов углерода, в основном, были подобны таковым нитродубамина.

Строение аминодубамина также подтверждено рентгеноструктурным анализом (РСА) монокристалла соединения.

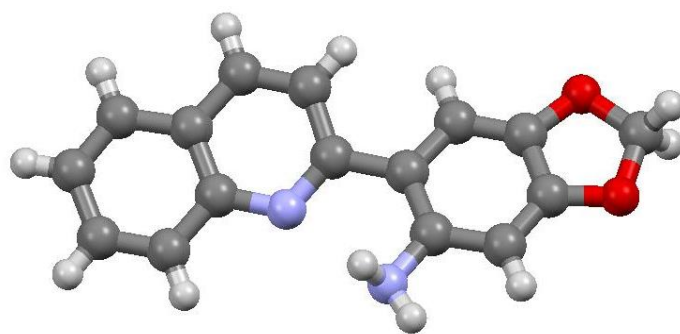


Рис. 2. Молекулярная структура аминокудубамина (4).

Синтез производных аминокудубамина с различными ароматическими альдегидами.

С целью изучения связи биологической активности от химического строения веществ осуществлён двухстадийный синтез 15 конъюгатов на основе аминокудубамина и замещённых бензальдегидов.

Разработанные оптимальные условия проведения реакций позволили получить продукты **6a-o** с высокими (56-86%) выходами. Наибольшие выходы (81-86%) получены для продуктов **6a**, **6e**, **6h**, **6k**. Применение альдегидов, имеющих в ароматическом кольце заместители первого порядка, приводит к увеличению мезомерного эффекта карбонильной группы $-C=O$ и частичному уменьшению реакционной способности карбокатиона по сравнению с бензальдегидом. Выявлено, что данные реакции оказались малочувствительны к природе и взаиморасположению заместителей первого порядка (контроль ТСХ), в то же время наличие в альдегиде гидроксильной группы, зачастую, снижает выход целевого продукта из-за процессов окисления или полимеризации.

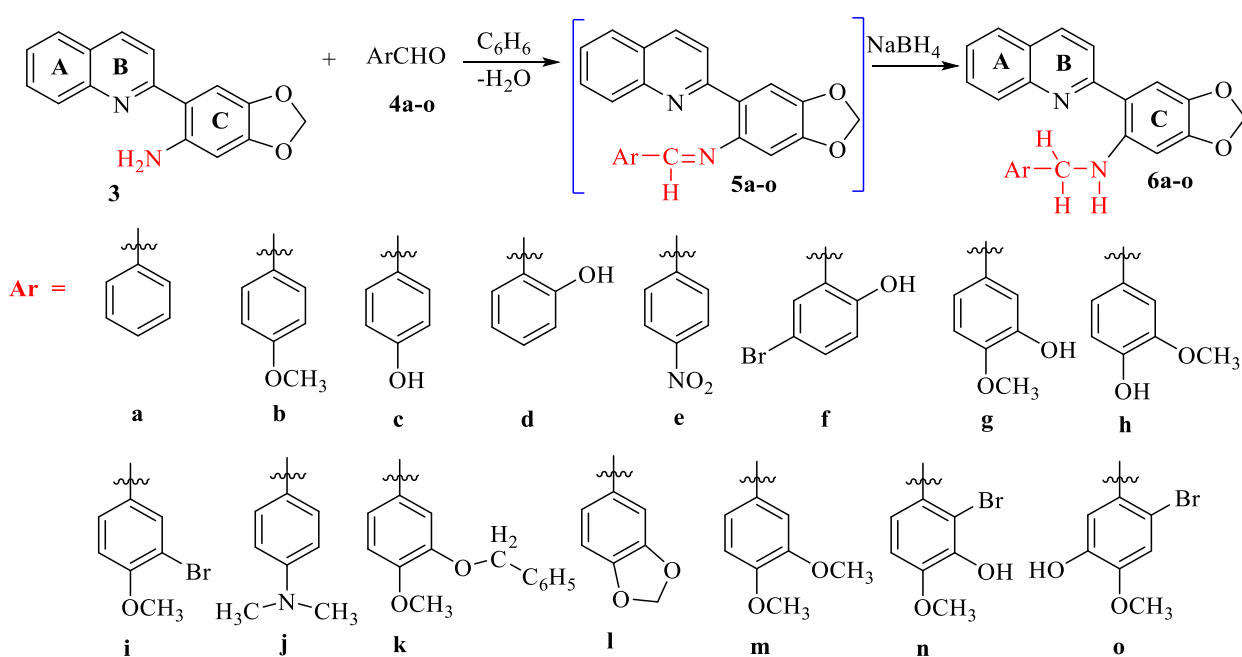


Схема 5. Реакции аминокудубамина с различными ароматическими альдегидами

Таблица 1.

**Физико-химические характеристики и ЯМР ¹H
спектральные данные синтезированных вторичных аминов**

Брутто-формула	Т. пл. °С	Выход, %	¹ H ЯМР (400 МГц, δ, м.д., J/Гц) (Приведены протоны N-бензильного кольца)
6a C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	174-176	86	4.43 (2H, д, J=5.1, 2'-NHCH ₂ -1''), 7.23 (1H, м, H-4''), 7.30 (2H, м, H-3'', 5''), 7.40 (2H, м, H-2'', 6''), 10.15 (1H, т, J=5.32, NH)
6b C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	160-161	75	3.75 (3H, с, OCH ₃), 4.35 (2H, д, J=3.8, 2'-NHCH ₂ -1''), 6.84 (2H, д, J=8.7, H-2'', 6''), 7.31 (2H, д, J=8.8, H-3'', 5'').
6c C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	164-165	65	4.29 (2H, с, 2'-NHCH ₂ -1''), 6.76 (2H, д, J=8.6, H-2'', 6''), 7.23 (2H, д, J=8.6, H-3'', H-5'').
6d C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	152-153	60	4.46 (2H, с, 2'-NHCH ₂ -1''), 4.69 (1H, уш. с, OH), 6.78 (1H, д, J=8.0, H-3''), 6.83 (1H, дт, J=1.1, 7.5, H-5''), 7.12 (1H, дд, J=7.5, 1.2, H-4''), 7.16 (1H, д, J=7.4, H-6''), 9.35 (1H, с, NH).
6e C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₄	180-181	81	4.54 (2H, с, 2'-NHCH ₂ -1''), 7.52 (2H, д, J=8.7, H-2'', 6''), 8.13 (2H, д, J=8.7, H-3'', 5''), 10.25 (1H, с, NH).
6f C ₂₃ H ₁₇ N ₂ O ₃ Br	178-180	56	4.36 (2H, д, J=5.5, 2'-NHCH ₂ -1''), 6.81 (1H, д, J=8.6, H-3''), 7.22 (1H, дд, J=2.5, 8.6, H-4''), 7.41 (1H, д, J=2.5, H-6''), 10.03 (1H, с, OH), 10.39 (1H, т, J=5.6, NH).
6g C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	191-192	76	3.82 (3H, с, 4''-OCH ₃), 4.33 (2H, д, J=4.8, 2'-NHCH ₂ -1''), 5.56 (1H, с, 3''-OH), 6.76 (1H, д, J=8.2, H-5''), 6.86 (1H, дд, J=1.9, 8.2, H-6''), 6.98 (1H, д, J=1.9, H-2''), 10.06 (1H, с, NH).
6h C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	139-140	82	3.79 (3H, с, 3''-OCH ₃), 4.39 (2H, д, J=4.0, 2'-NHCH ₂ -1''), 5.6 (1H, уш. с, 4''-OH), 6.9-6.98 (3H, м, H-2'', 5'', 6''), 10.11 (1H, уш. с, 5'-NH).
6j C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₂	172-174	67	2.87 (6H, с, 4''-N(CH ₃) ₂), 4.31 (2H, д, J=4.4, 2'-NHCH ₂ -1''), 6.68 (2H, д, J=8.7, H-2'', 6''), 7.27 (2H, д, J=8.7, H-3'', 5''), 10.01 (1H, т, J=5.05, NH).
6k C ₃₁ H ₂₆ N ₂ O ₄	180-181	82	3.92 (3H, с, 4''-OCH ₃), 4.41 (2H, д, J=5.1, 2'-NHCH ₂ -1''), 5.08 (2H, с, 3''-OCH ₂ -1'''), 6.92 (1H, д, J=7.9, H-5''), 7.03 (1H, д, J=1.9, H-2''), 7.26 (6H, м, H-6'', 2'', 3'', 4'', 5'', 6''), 7.48 (1H, дд, J=1.0, 7.0, 8.0), 10.16 (1H, т, J=5.5, NH).
6l C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₄	180-181	61	4.33 (2H, д, J=5.1, 2'-NHCH ₂ -1''), 5.83 (2H, с, 3''-OCH ₂ O-4''), 6.73 (1H, д, J=7.9, H-5''), 6.85 (1H, дд, J=1.7, 7.9, H-6''), 6.88 (1H, д, J=1.7, H-2''), 10.1 (1H, т, J=5.4, NH).
6m C ₂₅ H ₂₂ O ₄ N ₂	153-154	66	3.74-3.82 (6H, с, 2OCH ₃), 4.35 (2H, с, 2'-NHCH ₂ -1''), 6.79 (1H, д, J=8.7, H-5''), 6.93 (2H, м, H-2'', 6''), 10.01 (1H, уш. с, NH).
6n C ₂₅ H ₂₂ O ₄ N ₂	185-187	56	3.86 (3H, с, 4''-OCH ₃), 4.5 (2H, д, J=5.9, 2'-NHCH ₂ -1''), 6.02 (1H, уш. с, 3''-OH), 6.75 (1H, д, J=8.4, H-6''), 7.01 (1H, д, J=8.4, H-5''), 10.19 (1H, т, J=5.7, NH).
6o C ₂₄ H ₁₉ N ₂ O ₄ Br	168-169	78	3.72 (3H, с, 4''-OCH ₃), 4.34 (2H, д, J=4.9, 2'-NHCH ₂ -1''), 6.88 (1H, с, H-6''), 9.24 (1H, с, 5''-OH), 10.48 (1H, т, J=5.5, NH).

Структура синтезированных вторичных аминов доказана с помощью масс-, ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектральных данных.

В ИК спектрах синтезированных вторичных аминов **6a-6o** валентные колебания $\text{C}=\text{C}$ -связей ароматических колец наблюдались при $1601\text{-}1427\text{ см}^{-1}$. Асимметричные валентные колебания NH -группы вторичных аминов ($\nu_{\text{N-H}}$) **6d, 6e, 6g, 6j, 6l, 6m, 6n, 6o**, обнаруженные в области $3300\text{-}3500\text{ см}^{-1}$, в некоторых других соединениях (**6a, 6b, 6c, 6f, 6h, 6i**) не проявлялись.

В спектре ЯМР ^1H наличие сигнала протона Н-3 при $\delta\ 7.64\text{-}7.81$ м.д. в виде мультиплета (**6a, 6b, 6c, 6e, 6g, 6h, 5m**) или в форме дублета (**6d, 6f, 6j, 6k, 6l, 6n**), Н-4 при $\delta\ 8.02\text{-}8.25$ м.д. в форме дублета, Н-5 при $\delta\ 7.65\text{-}7.85$ м.д. в виде мультиплета (**6a, 6b, 6c, 6e, 6g, 6h, 5m**) или в виде дублета (**6d, 6f, 6l, 6n**) и в виде дублет-дублета (**6j, 6k**), Н-6 при $\delta\ 7.35\text{-}7.48$ м.д. в виде триплет-дублета, Н-7 при $\delta\ 7.53\text{-}7.66$ м.д. в форме триплет-дублета, Н-8 при $\delta\ 7.66\text{-}7.88$ м.д. в виде мультиплета (**6a, 6b, 6c, 6h, 6m**) или дублета (**6d, 6e, 6f, 6g, 6j, 6k, 6l, 6n, 6o**), Н-3' при $\delta\ 6.28\text{-}6.53$ м.д. в синглетной форме, синглеты Н-6' при $\delta\ 7.01\text{-}7.26$ м.д., метилendioкси (OCH_2O)-группы при $\delta\ 5.80\text{-}5.92$ м.д. в виде синглета доказывают структуру **A, B, C** колец в продуктах реакций.

Сигналы протонов кольца **D**, представленные в табл.1, полностью отражают характер замещения. Кроме того появление сигналов протонов метиленовой (CH_2NH) группы при $\delta\ 4.29\text{-}4.46$ м.д. в виде синглета (**6c, 6d, 6e, 6f, 6m, 6n**) и дублета (**6a, 6b, 6g, 6h, 6j, 6k, 6l, 6o**), вторичной аминогруппы ($-\text{CH}_2\text{NH}-$) при $\delta\ 10.00\text{-}10.19$ м.д. в виде синглета (**6e, 6g, 6h**) и триплета (**6a, 6f, 6j, 6k, 6l, 6n, 6o**) подтвердило структуру синтезированных веществ.

В результате масс-спектрометрических исследований определены молекулярные ионы синтезированных **6a-o** соединений, которые соответствуют теоретически рассчитанным значениям.

Синтез производных аминодубамина с различными алифатическими кислотами.

Амиды широко используются в химии, медицине и агрохимии, поэтому их получение является важным направлением органического синтеза. Многие, применяемые в современной медицине лекарственные средства, являются в химическом отношении амидами. Например: “Cincain”, “Nupercainal”, “Nupercaine”, “Sovcaine”, “Pyrotinib”.

С целью выбора наиболее эффективного способа получения амидов были опробованы 3 различных метода.

При методе А предворительно полученую соль амина **4** и кислоты (**7a-k**), нагревали при температуре выше 100°C на масляной бане и продукты реакции выделили с выходами $15.0\text{-}64.9\%$. (Табл. 2)

По методу В раствор кислоты и амина в толуоле (бензоле), с участием катализатора $\text{V}(\text{OH})_3$, нагревали с азеотропной отгонкой воды. Было установлено, что некоторые из кислот (**7h, 7i, 7j, 7k**) не вступали в реакцию в данных условиях (ТСХ контроль), в то время как ряд кислот дали продукты (**8a, 8c, 8d, 8e, 8f, 8g**), но с низкими выходами ($10\text{-}17\%$),

Метод С. Первоначально были синтезированы хлорангидриды кислот **7a-c, 7e-j** с использованием хлористого тионила (SOCl_2). Однако получить

хлорангидриды **7d** и **7k** не удалось. Затем к раствору аминодубамина в хлороформе порциями добавляли полученные хлорангидриды кислот в растворе хлороформа в соотношении 1:1.2, что дало целевые амиды (таблица 2).

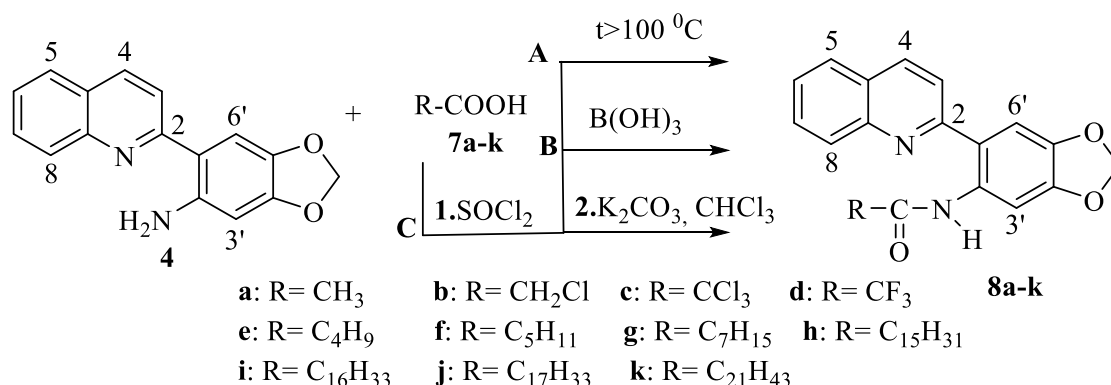


Схема 6. Реакции аминодубамина с различными алифатическими кислотами

Таблица 2.

Выход продуктов **8a-8k** и их физико-химические характеристики

№	Брутто-формула	Метод А выход, %	Метод В выход, %	Метод С выход, %	*R _f	Т.пл., °С	[M+H] ⁺ , m/z
8a	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃	34.5	10	95.6	0.62(A)	214-216	307.1195
8b	C ₁₈ H ₁₃ N ₂ O ₃ Cl	15	- ^a	93.1	0.5(A)	170 _{разл.}	³⁵ Cl-341.0755 ³⁷ Cl-343.0755
8c	C ₁₈ H ₁₁ N ₂ O ₃ Cl ₃	29	16	75.6	0.63(B)	194-196	³⁵ Cl-409.0011 ³⁷ Cl-413.9984
8d	C ₁₈ H ₁₁ N ₂ O ₃ F ₃	38	10	-	0.63(B)	219-221	- ^c
8e	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	22.9	13	92.7	0.5(A)	133-135	349.1599
8f	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃	64.9	17	90.0	0.63(C)	126-129	363.2025
8g	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃	64.8	15	83.5	0.63(C)	139-141	391.2351
8h	C ₃₂ H ₄₂ N ₂ O ₃	42.9	- ^b	83.2	0.75(C)	120-121	503.3709
8i	C ₃₃ H ₄₄ N ₂ O ₃	26	- ^b	84.8	0.75(C)	119-122	517.3869
8j	C ₃₃ H ₄₄ N ₂ O ₃	60	- ^b	87.4	0.75(C)	95-96	531.4030
8k	C ₃₈ H ₅₄ N ₂ O ₃	23	- ^b	-	0.75(C)	112-114	587.4717

*Система; А- гексан:хлороформ:метанол – 5:5:0.1, Б- гексан:хлороформ:метанол – 5:5:0.2,

С-гексан:хлороформ:метанол – 6:5:0.5.

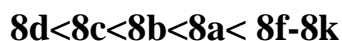
-^a – не удается разделить продукты -^b – реакция не идет, -^c – масс-спектр не снят

Структуру синтезированных веществ определяли с помощью ИК, ¹H и ¹³C ЯМР, масс-спектральных методов. В ИК спектрах амидов **8a-8k** наблюдались валентные колебания C=C-связей ароматического кольца при 1600-1497 см⁻¹ и валентные колебания карбонильной группы C=O при 1671-1711 см⁻¹.

Анализ спектров ¹H ЯМР показывает, что в соединениях помимо основных протонов аминодубамина в сильном поле (δ 0.86-4.18 м.д.) проявлялись сигналы, характерные для протонов алифатических углеводородов. Так в спектре ПМР **8a** присутствует трёхпротонный синглет при δ 1.25 м.д., (COCH₃), а в спектре **8b** при δ 4,18 м.д. имеется

двухпротонный синглетный сигнал (CH_2Cl). Наличие в спектрах ^1H ЯМР **8e-8f** при δ 0.83-0.89 м.д. трёхпротонного триплета, в области δ 1.19-1.76 м.д. – мультиплета с разной протонной интенсивностью ($(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$), при δ 1.69-1.77 м.д. двухпротонного мультиплета ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), а также наличие при 2.44 м.д. двухпротонного триплетного сигнала ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), подтверждает структуры синтезированных веществ. В спектрах ЯМР ^1H амидов **8a-k** имеется ряд особенностей. Во-первых, сигнал протона Н-3' смещен в слабое поле на 2 м.д. (δ 8.24 м.д.) по сравнению с таковым исходного амина **4** (δ 6.28 м.д.). Во-вторых, амидный NH-протон в ЯМР ^1H спектре претерпел также сильное смещение в слабое поле (δ 13.03 м.д.). В ЯМР ^1H спектре аминодубамина **4** NH_2 проявляется при δ 6.18 м.д. в виде двухпротонного уширенного синглета.

В спектрах ЯМР ^{13}C синтезированных веществ наблюдались сигналы, характерные для карбонильной группы ($\text{C}=\text{O}$) и алифатических углеродов, а также для углеродов колец А, В, С. С увеличением нуклеофильных свойств радикала, связанного с карбонильной группой, наблюдался сдвиг сигнала атома С-1'' в направлении сильного поля:



Анализ масс-спектров синтезированных продуктов (**8a-8k**) показал наличие ионов $(\text{M}+\text{H})^+$ и пути образования фрагментарных ионов, которые рассмотрены на примере 2-(4',5'-метилendioкси-2'-(N-этанамидо)-фенил)-хинолина (**8a**). Структуры фрагментарных ионов (m/z 306.1119, 291.0867, 265.1070) и $[\text{M}+\text{H}]^+$ с m/z 307.1195 представлены на схеме:

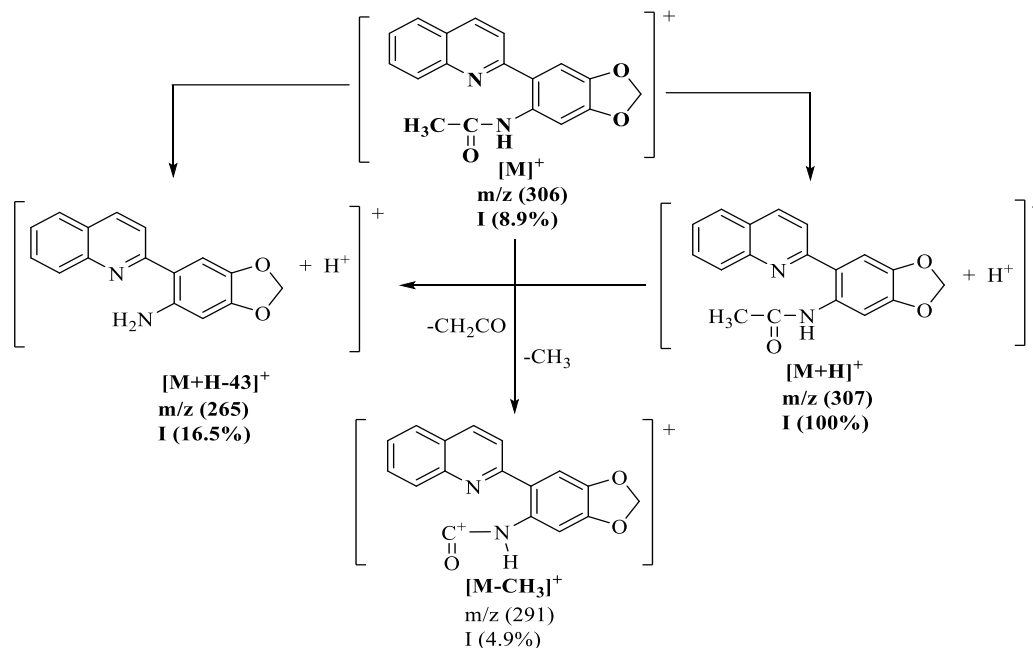


Схема 7. Масс-спектрометрическая фрагментация **8a**

При масс-спектрометрическом анализе 2-(4',5'-метилendioкси-2'-(N-монохлорэтанамидо)-фенил)-хинолина (**8b**) можно наблюдать наличие пиков

молекулярных ионов, содержащие изотопы ^{35}Cl и ^{37}Cl , и пики, соответствующие фрагментарным ионам (m/z 305.0967, 291.0813, 263.0934, 262.0901, 261.0818).

Строенные синтезированных **8a**, **8c**, **8d**, **8f** соединений подтвердили данными РСА (рис. 3).

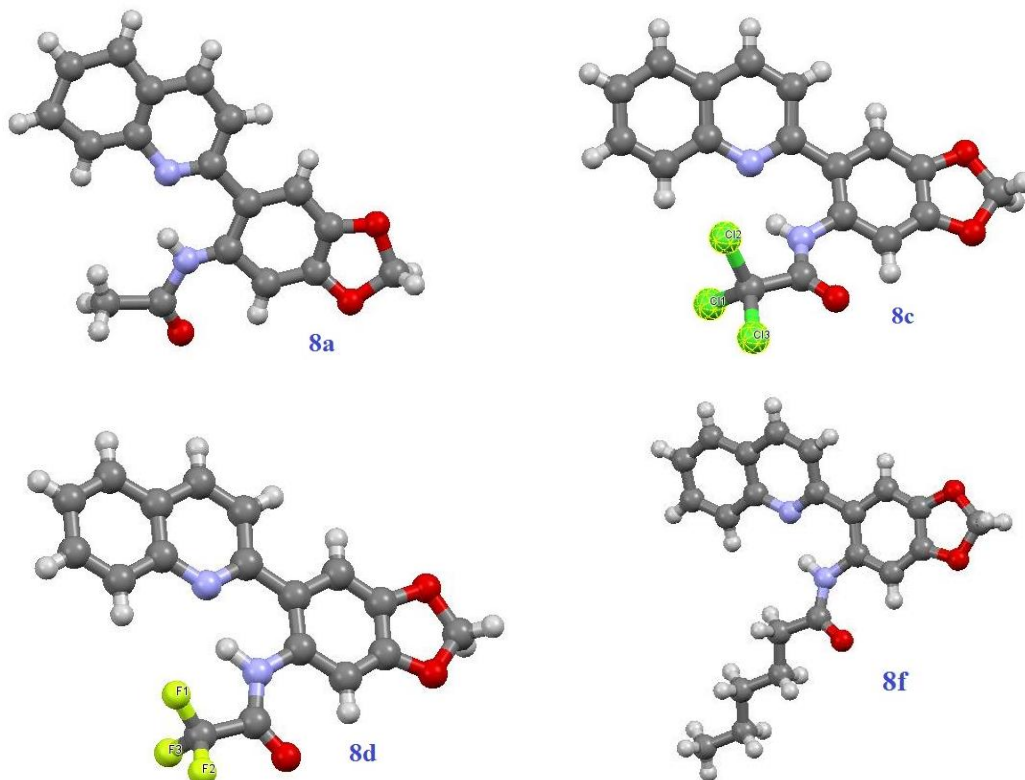


Рис. 3. Молекулярные структуры **8a**, **8c**, **8d**, **8f**

Синтез производных аминодубамина с различными ароматическими карбоновыми кислотами. Для разработки оптимального метода получения амидов аминодубамина с различными ароматическими кислотами исследовали 2 способа.

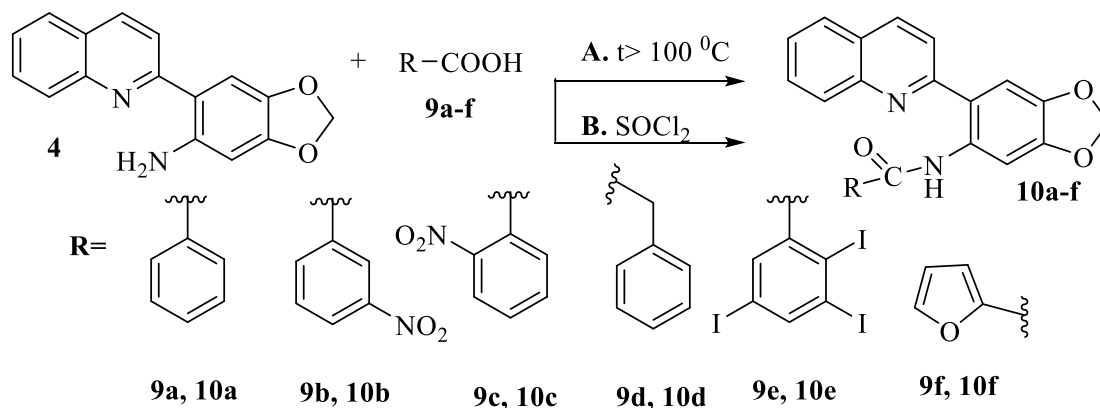


Схема 8. Реакции получения амидов аминодубамина с различными ароматическими кислотами

При способе А ароматические кислоты (**9a-f**) и амин **4** растворяют при нагревании в метаноле (хлороформ) и после образования гомогенной среды растворитель удаляют и сухую массу нагревают при 100-160°C в масляной бане при разных значениях температуры. Продукты реакции были выделены с выходами 7.3% (**10f**) и 41.3% (**10d**).

Образование **10b**, **10c** и **10e** веществ подтверждено ТСХ, однако выделить полученные амиды в чистом виде не удалось.

В методе В первоначально кислоту (**9a-f**) и амин растворяли в тионил хлориде (SOCl₂). Реакционную смесь кипятили в течение различных периодов времени и продукты реакции **10a-f** выделяли с выходами 60.4-80.1% (таблица 3).

Таблица 3.

Выход продуктов **10a-f** и их физико-химические характеристики

Соединение	Метод А			Метод В		Т.пл., °С
	Температура, °С	Время, ч	Выход, %	Время, ч	Выход, %	
10a	100	1.5	10.7	1	64.9	194-197
10b	100	1	-	1	60.4	274-276
10c	100	1	-	0.5	65.8	231-234
10d	150-160	3	41.4	1	80.1	193-195
10e	130-140	2	35.5	1	70.3	320-323
10f	140-150	1	7.3	1	74.1	205-206

- Получена неразделенная смесь продуктов

Структуры синтезированных соединений (**10a-f**) были изучены с использованием методов ИК, масс-, ЯМР ¹С и ¹³С и рентгеноструктурного анализа. В ИК спектрах наблюдались валентные колебания С=С-связей ароматического кольца при 1500-1559 см⁻¹ и валентные колебания карбонильной группы (С=О) при 1659-1679 см⁻¹.

В спектре ПМР веществ помимо протонов колец А, В, С наблюдались сигналы, специфичные для ароматических протонов кольца D при δ 6.54-9.20 м.д. В ПМР спектрах продуктов реакций наличие следующих сигналов протонов способствовало доказательству структур синтезированных веществ. Для амида **10b** – однопротонные дублет-дублета при δ 7.67 м.д. (Н-6''), триплет-дублета при δ 7.80 и δ 7.88 м.д. (Н-4'' и Н-5'') и дублет при δ 9.20 м.д. (Н-3''); для **10c** – мультиплет при δ 8.25- 8.37 м.д. (Н-5''), однопротонные дублет при δ 8.58 м.д. (Н-6''), синглет при δ 8.79 м.д. (Н-2'') и дублет при δ 9.10 м.д. (Н-4''); для **10d** – двухпротонный синглет при δ 3.75 м.д. (СН₂-1'''), мультиплеты при δ 7.15-7.24 м.д. (Н-3'', Н-4'', Н-5''), δ 7.31-7.34 м.д. (Н-4'', Н-8''); для **10e** – дублет-дублета при δ 6.54 м.д. (Н-4''), дублет при δ 7.21 м.д. (Н-3''), мультиплет при δ 7.53-7.58 м.д. (Н-5''). В

спектрах **10d** и **10e** проявлялись сигналы в виде синглета от протона NH амидной группы при δ 12.88 и δ 14.00 м.д.

В ^{13}C ЯМР спектрах 2-(4', 5'-метилендиоксин-2'-(N-ариламино)-фенил)-конъюгатов хинолина (**10b-10e**), помимо атомов углерода колец А, В, С при δ 153.4-171.3 м.д., наблюдались характерные для углеродов ароматического кольца D сигналы при δ 112.4-152.6 м.д.

Кроме того, наличие молекулярных ионов и протонированных молекулярных ионов с различной интенсивностью в полученных масс-спектрах синтезированных соединений (**10a, 10b, 10c, 10d**) также полностью подтверждает их структуру. Масс-спектральный анализ 2-(4',5'-метилендиокси-2'-(N-2-фенилэтанамидо)-фенил)-хинолина (**10d**) показал, что молекулярный ион $[\text{M}]^+$ с m/z 382.1643, имеет низкую интенсивность ($I=7.2\%$), и ион, образовавшийся в результате его протонирования, – $[\text{M}+\text{H}]^+$ (m/z 383.1727) наивысшую интенсивность 100%, а также наблюдалось образование фрагментарных ионов в том числе с m/z 265.129 (Схема 8):

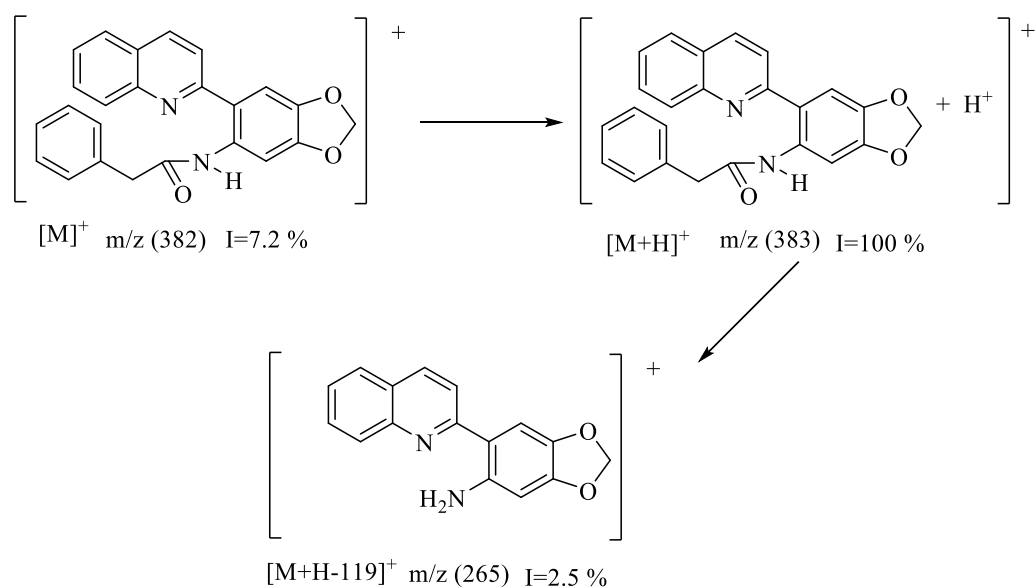


Схема 8. Масс-спектрометрическая фрагментация 10d

Биологические исследования выполнены в лаборатории молекулярной генетики Института химии растительных веществ АН РУз (под руководством проф. Азимовой Ш.С.) .

В главе приведены результаты исследований цитотоксической активности 20 новых синтезированных веществ. При сравнении цитотоксической активности синтезированных производных и дубамина (**1**) на культурах раковых клеток HeLa и Her-2 со стандартным образцом – цисплатином была обнаружена цитотоксическая активность у веществ **6a** (70.8%), **6e**, **6j**, **6d** против рака гортани (Her-2). В дополнение к этому было показано, что 2-(4',5'-метилендиокси-2'-(N-2''-гидроксибензил)аминофенил)хинолин (**6d**), содержащий в структуре OH-группу, эффективен против рака шейки матки (85.7%), активность 2-(4',5'-метилендиокси-2'-(4''-

гидроксibenзил)аминофенил)хинолина (**6c**) против рака гортани была выше (77.6%) по сравнению с цисплатином.

При сравнении цитотоксической активности соединений **6b**, **6k**, **6m**, **6l**, в структуре которых имеется метокси-группа (OCH₃), установлено, что активность соединения **6m**, содержащего две метокси-группы, выше (57,0% – HeLa), чем у остальных соединений. При сопоставлении активности соединений (**6g**, **6h**, **6n**, **6o**), содержащих в 3-м положении структуры OH-группу, а в 4-м положении метокси-группу, наблюдается проявление активности против раковых клеток (**6g**), тогда как если в 3''-положении метокси-группа и в 4''-ом гидроксигруппа, то такое вещество вообще не проявляет активность (**6h**).

При введении метоксигруппы и брома в состав молекулы наблюдалось снижение активности веществ в отношении раковых клеток, а именно:

6a (46.0%)>**6m** (30.4%) >**6b** (22.4%) > **6n** (0%) = **6o** (0%) (клетки HeLa);
6a (70.8%)>**6g** (70.5%)> **6m** (57.0%) >**6b** (43.4 %) >**6o** (42.3%) >**6n** (7.2%) (клетки HEp-2).

При исследовании цитотоксической активности синтезированных амидов (**10c**, **10**, **10f**), было обнаружено, что они вызывают усиление роста раковых клеток.

В главе III диссертации представлена экспериментальная часть, условия проведения химических превращений (реакций) и физико-химические характеристики синтезированных соединений.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на основе дубамина синтезировано 35 новых соединений, и их структура была доказана с использованием ИК, масс-, ¹H, ¹³C ЯМР спектров и данных РСА.
2. Впервые разработан эффективный каталитический многокомпонентный метод синтеза природного алкалоида дубамина.
3. Впервые исследованы реакции электрофильного замещения дубамина (бромирование, нитрование) различными методами. Установлено, что наиболее реакционноспособным является С-2'-положение в структуре дубамина.
4. Впервые найдены оптимальные условия и предложены методы восстановления нитродубамина в аминодубамин с выходом 90%.
5. Предложен одnoreакторный двухступенчатый метод синтеза вторичных аминов с участием аминодубамина и ароматических альдегидов и обосновано влияние характера замещения в альдегидах на выход продуктов реакции.
6. Сравнительно изучены реакции аминодубамина с различными алифатическими, ароматическими карбоновыми кислотами и предложены простые, эффективные методы синтеза целевых гетероциклических амидов.

7. Установлено, что противораковая активность синтезированных веществ (**6a**–70.8%–Нер-2, **6d**–85.7%–HeLa, **6c**–77.6%–Нер-2) на раковых клетках (HeLa, Нер-2) была выше, чем у эталонного препарата цисплатина (80.7%–HeLa, 70.1%–Нер-2).

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

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

NIYAZMETOV AZAMAT RAHMATJONOVICH

**SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF THE QUINOLINE ALKALOID
DUBAMINE**

02.00.03 – Organic chemistry

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

Tashkent – 2022

The theme of dissertation doctoral of philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under numbers of B2021.2.PhD/K256

The dissertation has been prepared at the Institute of Chemistry of Plant Substances.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.uzicps.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor: **Aripova Salimakhon Fazilovna**
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Official opponents: **Bozorov Khurshed Abdulloyevich**
Doctor of Chemical Sciences

Boboyev Bahrom Hurillayevich
Doctor of Chemical Sciences

Leading organization: **Institute of Bioorganic chemistry**

Defense will take place on «___» «_____» 2022 year «___» at the meeting of the Scientific council DSc.02.30.01.2020.K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100170, Tashkent, 77 M.Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru

Dissertation is registered at the Information Resource Centre at the Institute of Chemistry of Plant Substances (registration number _____). (Address: 100170, Tashkent, 77 M. Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48)

Abstract of dissertation is distributed on «___» _____ 2022.

(Protocol at the register No ___ dated _____ 2022).

Sh.Sh. Sagdullaev
Chairman of Scientific Council on award of
Scientific degrees, D.T.Sc., professor

N.K. Khidirova
Secretary scientific of Scientific Council on award of
Scientific degrees, C.Ch.Sc.

E.Kh. Botirov
Chairman of Scientific seminar under Scientific Council
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work syntheses based on the quinoline alkaloid of dubamine and its derivatives, determination of their structure and physicochemical data.

The objects of study were the quinoline alkaloid dubamine, aromatic aldehydes, aliphatic acids, aromatic acids and their synthesized new derivatives.

The scientific novelty of the study

the first study of the reaction of electrophilic substitution of dubamine under various conditions;

for the first time, the reactions of aminodubamine with various aromatic aldehydes, aliphatic and aromatic acids were carried out;

35 new derivatives of the quinoline alkaloid dubamine were synthesized, their structures were proved by physicochemical methods;

the cytotoxic activity of a number of amino-substituted quinoline derivatives was determined.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained on the synthesis of new compounds based on the 2-arylquinoline alkaloid dubamine:

the crystal structures of two new compounds were established: aminodubamine (**4**) and 2-(4',5'-methylenedioxy-2'-(N-hexanamido)-phenyl) - quinoline (**8f**) by X-ray structural analysis, which are included in the international Central Database of Crystallographic Data of Cambridge (**4** - CCDC 2043865, **8f** - CCDC 2043866). 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 (Certificate of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated June 23, 2021 №4/1255-1827). As a result, substances were found that have cytotoxic activity and are less toxic to normal skin cells.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of introduction, four chapters, conclusion list of references and appendices. The volume of the dissertation is 103 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть; I part)

1. Niyazmetov A.R., Terenteva E.O., Khamidova U. B., Khashimova Z.S. Azimova Sh.S., Vinogradova V.I. Synthesis of derivatives of the 2-arilquinoline alkaloid dubamine and their cytotoxicity // Chemistry of natural compounds. – 2020. –№. 3. –P. 511-517. (02.00.00, №1), (Scopus, IF- 0.809).

2. Niyazmetov A.R., Vinogradova V.I., Tashkhodjaev B., Turgunov K.K., Sasnakov S.A., Aripova S.F., Bruskov V.P. Amides based on fatty acids and aminodubamine // Chemistry for Sustainable Development. –2021. –№. 4. –P. 443-448. (02.00.00, №23), (Web of science).

3. Ниязметов А.Р., Виноградова В.И., Хамидова У.Б., Умарова М.Р. Арипова С.Ф. Синтез 2-(4',5'-метилендиокси-2'-(N-ариламидо)-фенил)-хинолинов // Ўзбекистон кимё журнали. –2021. –№. 3. –С. 69-74. (02.00.00, №6).

4. Niyazmetov A.R., Vinogradova V.I., Aripova S.F. Synthesis of new 2-arilquinoline amides // Electronic jurnal of actual problems of modern science, education and training. –2021. –№. 7. –P. 98-102. (02.00.00, №15).

II бўлим (II часть; II part)

1. Niyazmetov A.R., Aripova S. F., Vinogradova V.I. Dubamine-based synthesis // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Chine, Shanghai. –2019. –P. 163.

2. Niyazmetov A.R., Vinogradova V.I. Reaction of aminodubamine with aromatic aldehydes // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Chine, Shanghai. –2019. –P. 164.

3. Ниязметов А.Р., Виноградова В.И., Арипова С.Ф. Аминодубамин ва ароматик кислоталар асосида амидлар синтез қилиш // Кимё-технология фанларининг долзарб муаммолари, Ўзбекистон, Тошкент. –2021. –Б. 562-563.

4. Ниязметов А.Р., Виноградова В.И., Арипова С.Ф. 2-арилхинолин алкалоиди дубаминнинг амидларини синтез қилиш // Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожини келажакга, Ўзбекистон, Тошкент. –2021. –Б. 285.

5. Ниязметов А.Р., Виноградова В.И., Арипова С.Ф. Синтез производных хинолинового алкалоида дубамина // Global science and innovations 2020: central asia, Қазақистон, Нур-султан. –2020. –С. 95-98.

6. Ниязметов А.Р., Виноградова В.И., Синтез 2-(4',5'-метилендиокси-2-(N-алкиламидо)-фенил)-хинолинов // Проблемы и достижения химии кислород и азотсодержащих биологически активных соединений, УФА, БашГУ. –2020. –С. 68-69.

7. Niyazmetov A.R., Vinogradova V.I., Aripova S.F. Electrophilic substitution reactions on the molecule dubamine // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Uzbekistan. Tashkent, –2021, –P. 46.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» тахририятида тахрирдан
ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 03.02.2022 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи: 2.9. Адади 100. Буюртма № 25.
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