

JOURNAL OF
NATURAL SCIENCE

№ 4(9)2022



<u>ТАҲРИР ҲАЙЪАТИ</u>	<u>ТАҲРИРИЯТ АЪЗОЛАРИ</u>
<p align="center">Бош муҳаррир – У.О.Худанов т.ф.н., доц. Бош муҳаррир ёрдамчиси-Д.К.Мурадова, PhD, доц. Масъул котиб- Ш.Урозов</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Худанов У.О. – ЖДПУ, доц. 2. Шилова О.А.-д.х.н., профессор Института химии силикатов им. И.В. Гребенщикова Российской академии наук (ИХС РАН) 3. Маркевич М.И.-ф.ф.д. проф Белорусия ФА 4. Elbert de Josselin de Jong- профессор, Niderlandiya 5. Кодиров Т- ТТЕСИ к.ф.д, профессор 6. Абдурахмонов Э.А.–СамДУ к.ф.д., профессор 7. Насимов А.М.–СамДУ к.ф.д., профессор 8. Сманова З.А.-ЎзМУ к.ф.д., профессор 9. Тошев А.Ю.- ТТЕСИ к.ф.д, доцент 10. Султонов М-ЖДПУ к.ф.д,доц 11. Яхшиева З- ЖДПУ к.ф.д, проф.в.б. 12. Мавлонов Х- ЖДПУ б.ф.д.,проф 13. Муродов К-СамДУ к.ф.н., доц. 14. Абдурахмонов Ғ- ЎзМУ фалсафа фанлари доктори (кимё бўйича) (PhD), доц 15. Хакимов К – ЖДПУ г.ф.н., доц. 16. Азимова Д- ЖДПУ фалсафа фанлари доктори (биология бўйича) (PhD), доц 17. Юнусова Зебо – ЖДПУ к.ф.н., доц. 18. Гудалов М- ЖДПУ фалсафа фанлари доктори (география фанлари бўйича) (PhD) 19. Мухаммедов О- ЖДПУ г.ф.н., доц 20. Хамраева Н- ЖДПУ фалсафа фанлари доктори (биология фанлари бўйича) (PhD) 21. Рашидова К- ЖДПУ фалсафа фанлари доктори (кимё бўйича) (PhD), доц 22. Муминова Н- ЖДПУ к.ф.н., доц 23. Мурадова Д- ЖДПУ фалсафа фанлари доктори (кимё фанлари бўйича) (PhD), доц 24. Инатова М- ЖДПУ фалсафа фанлари доктори (кимё фанлари бўйича) (PhD)
Муассис-Жиззах давлат педагогика университети	
Журнал 4 марта чиқарилади (ҳар чорақда)	
Журналда чоп этилган маълумотлар аниқлиги ва тўғрилиги учун муаллифлар масъул	
Журналдан кўчириб босилганда манбаа аниқ кўрсатилиши шарт	

Жиззах давлат педагогика университети Табиий фанлар факултети

Табиий фанлар-Journal of Natural Science-электрон журнали

/http://www.natscience.jspi.uz

GOMOVERATRILAMINNI KORICHNIY KISLOTASI BILAN

O‘ZARO TA’SIRLASHISH REAKSIYASI

Urunbayeva Z.E¹., Usarova S.N¹., Xolmatova S.B¹., Saidov A.Sh^{1,2}.,

Vinogradova V.I³.

¹ *Sh. Rashidov nomidagi Samarqand davlat universiteti*

² *Samarqand iqtisodiyot va servis instituti*

E-mail: a-saidov85@mail.ru, tel: 998979274753

³ *O‘zFA O‘simlik moddalari kimyosi instituti, Toshkent*

Annotasiya. Ushbu ishda karichniy kislota va gomoveratrilaminni ta’sirlashishi natijasida birinchi bosqichda amid sikillanishi natijasida tetragidroizoxolin hosilasi sintez qilindi. Olingan mahsulotlarning tozaligi va tuzilishi YuQX hamda va YaMR spektroskopiya yordamida isbotlangan, Biologik faolligi PASS dasturida baholangan.

Kalit so‘zlar: gomoveratrilamin, karichniy kislota, kondensatlashi, sikillanish, YuQX, va YaMR spektroskopiya, PASS dasturi.

Bugungi kunga qadar, farmatsevtika sanoatida ko‘plab kasalliklarga (qizilo‘ngach raki, gipertoniya, gemofeliya) qarshi dori vositalari sintez qilingab bo‘lsada hali ham ko‘plab yechilmagan muammolar turibdi. Hali davosi topilmagan kasalliklarning soni tobora ortib borayotganligini hisobga olgan holda, biologik faol birikmalarni loyihalash va raqobatbardosh dori vositalarini ishlab chiqarish (ularning tuzilishini, kimyoviy faolligini o‘rganish) organik va farmatsevlar oldida turgan dolzarb vazifalardan biri bo‘lib kelmoqda [1,2].

Farmakofor birikmalarni tadqiq etishda azotli geteroksiklik birikmalar alohida ahamiyat kasb etadi. Aromatik karbon kislota amidlari (ayniqsa galogen saqlagan) – uziga hos biofaol birikmalardandir, shunga ko‘ra so‘nggi paytlarda bu boradagi tadqiqotlarga alohida etibor berib kelinmoqda. Bundan tashqari, geterosiklni kislota

yoki amin molekulasi orqali amid tarkibiga qo‘shilishi noyob biologik faollikni keltirib chiqaradi. Masalan: Dofamining (DA) dimetil hosilasi hisoblangan gomoveratrilamin va galogen saqlagan aromatik karbon kislotalarning o‘zaro ta’sirlashish natijasida sintez qilingan mahsulotlar turli surunkali va kardiologik kasalliklarni, shu jumladan, Parkinson kasalligi, yurak yetishmovchiligi kabi kasalliklarni davolashda samarali vosita ekanligi aniqlangan [3].

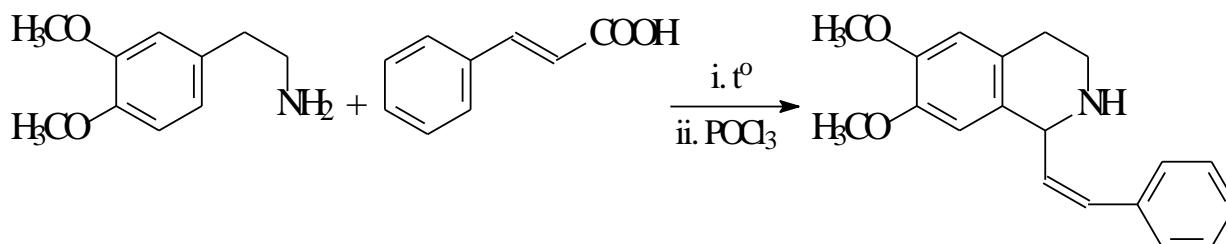
Yuqorida qayd etilgan reaksiyalar asosida yangi biofaol izoxinolin qatori alkaloidlarini olish tadqiqotchilarning e’tiborini tortgan. Bu sohada olib borilgan oldingi ishlarimizda [4-6] gomoveratrilamin va qator piridin karbon kislotalari, aromatik halqadagi o‘rinbosarga bog‘liq holda amidlar va tetragidroizoxinolinlarning hosil bo‘lishi o‘rganilgan. Bunda gomoveratrilaminni tarkibida *o*-, *m*- va *p*- peridin [7] va *o*-, *m*- va *p*- amino benzoy kislotalar bilan kondensatlanish va sikllanishidan mos ravishdagi amidlar va izoxinolin hosilalari olingan [8]. Qayd etilgan reaksiyalarni aromatik karbon kislotalari bilan o‘rganish maqsadli birikmalar tarkibida turli-tuman farmakofaol guruhlarning bo‘lishi bilan dolzarbdir.

Olingan natijalar va ularning muhokamasi. Gomoveratrilaminning korichniy kislotalari bilan reaksiyalari ikki bosqichda kondensatlanish va sikllanish reaksiyalari orqali amalga oshiriladi.

Birinchi bosqich kondensatlanish reaksiyasida gomoveratrilamin 1 korichniy kislotalari bilan termik usulda 4 soat davomida, 178°C haroratda moy hammomida qizdirish yo‘li bilan olib borildi. Reaksiya natijasida 81% unum bilan amid 3 olindi.

Sikllanish bosqichi Bishler-Napiralskiy reaksiyasi usuli bo‘yicha olib borildi. Bunda amidga suvni tortib oluvchi reagent sifatida POCl₃ qo‘shib, reaksiya 6 soat qizdrish bilan olib borildi va olingan 3,4-digidroizoxinolin NaBH₄ yordamida qaytarib (E)-6,7-dimetoksi-1-styiril-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin 67,4% unum bilan hosil qilindi.

Reaksiya quyidagi sxema asosida olib borilgan



Kondensatlanish reaksiyasi natijasida olingan amidning ¹H YaMR-spektrida α-holatdagi metilen guruhning (-CH₂-) protoni 2.78 m.u. triplet, β-holatdagi metilen guruhning (-CH₂-) protoni 3.57 m.u. sohalarda kvartet ko‘rinishida kuzatildi. Aromatik halqadagi -OCH₃ guruhlar 3 ta protonli singlet ko‘rinishida 3.78 m.u. hamda 3.9 m.u. kuzatiladi. Aromatik halqadagi H-2, H-5 va H-6 ga tegishli protonlar quyidagi sohada H-2 proton dublet ko‘rinishida 6.36 m.u., H-5 proton esa 6.73 m.u. sohada dublet-dublet hamda H-6 protoni 6.68 m.u. sohada dublet holatda kuzatildi. Izoxinolin hosilasi hosil bo‘lganligi aromatik halqadagi H-5 va H-8 proton signallari singlet holatda 6,60(1H, s, H-5); 6,61(1H, s, H-8) sohalarda ko‘zatilishi siklik birikma hosil bo‘lganini ko‘rsatadi.

Tibbiyotda izoxinolin alkaloidlari va ularning analoglaridan qon to‘xtatuvchi, yallig‘lanishga, zamburug‘larga, tirishishga qarshi vositalar sifatida foydalanib kelinmoqda [9].

Biologik faollikni birmuncha yuqori bo‘lgan turlarini aniqlash uchun PASS dasturi yordamida pragnoz qilindi. Sintez qilingan moddalarning prognozlash jadvali quyida keltirilgan.

Sintez qilingan moddalarning biologik faollik spektrlarining prognozi ($Pa > 0.6$)

E)-6,7-dimetoksi-1-styryl-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin

Pa	Pi	Activity
0,895	0,005	5 Hydroxytryptamine release stimulant
0,810	0,004	Fibrinolytic
0,797	0,005	Antidyskinetic

0,802	0,011	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
0,771	0,014	Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist
0,756	0,004	MAP kinase stimulant
0,709	0,004	Histamine release stimulant

Izoh: **Pa** - prognoz qilinayotgan faollikning mavjudlik, **Pi** - mavjud emaslik ehtimoli.

Qaytarilish reaksiyasi mahsuloti PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) dasturi asosida qon to‘xtatuvchi, antidiskinetik, neyritga qarshi faolliklarga ega ekanligi aniqlandi. Shu bilan birga, kichik ehtimollikda gistamin ajralishini kamaytiruvchi stimulyator, glutamat-5- semialdegiddegidrogenaza ingibitori, serotonin ajralishini kamaytiruvchi stimulyator sifatidagi faolliklari ham mavjud ekanligi kuzatildi.

Kondensatlanish reaksiyasi mahsuloti sifatida olingan kislota amidida esa Insulin sekresiyasini kamaytiruvchi, fobik diversiyalarni davolovchi, neyritga qarshi, Kalsiy kanallari aktivatori- yurak tonusini oshirib, qon tomirlarni toraytiradi kabi kuzatilgan xossalar sikllanish reaksiyasida hosil bo‘lgan mahsulotlarning biologik faolligidan tubdan farq qilishi aniqlandi.

Tadqiqot manbasi va usullari.

IQ – spektri “FTIR system 2000” priborida (Perkin-Elmer firmasi) KBr tabletkasida olindi. ¹H YaMR–spektri UNITY-600+Varian (600 MGts) (erituvchilar CDCl₃ va DMSO-d₆, ichki standart GMDS) da qayd qilindi. R_f qiymatlari LS 5/40 silikagel plastinkada (Chexoslovakiya) aniqlandi, xarakatchan faza sifatida xloroform : metanol **1** (8:1), **2** (4:1) dan foydalanildi.

Sintez qilingan hamma moddalarning suyuqlanish temperaturasi mikrostolik “BOETIUS” apparatida o‘lchandi.

N-(3,4- dimetoksifenilettil)cinnamamid (5), C₁₉H₂₁O₃N sintezi. Kolbada 2.005 g (0,011 mol) gomoveratrilamin 5 ml metanolda eritilib unga 1.6 g (0,011 mol) korichniy kislota qo‘shildi va reaksiya aralashma 178°C da 4 soat davomida

qizdirildi. So‘ng 30 ml xloroformda eritilib, dastlab 3% li HCl eritmasida, distillangan suv yordamida neytral muhitga o‘tkazilgandan so‘ng 2% li NaOH eritmasida yuvildi. Shundan so‘ng yana distillangan suvda yuvish orqali neytral muhitga keltirildi. Xloroform haydaldi va qoldiq quritildi. Mahsulot atsetonda eritilib kristallga tushirildi. Hosil bo‘lgan kristall filtrlab olindi. Unumi 81% (2,27 g), Tsuy 121-122°C (aseton), Rf 0,82 (sistema: xloroform:metanol 8:1).

YaMR sepiktri H¹ 2,78(2H,t, J=6,9; H- α); 3,57(2H. m, H- β); 3,78(3H, s, OCH₃); 3,79(3H, s, OCH₃); 6,20(1H, keng.s. NH); 6,36(1H, d, J=5,6 H-1); 6,68(2H, d, J=6,5 H-2,6); 6,73(1H, d, J=8, H-5); 7,27(3H, t, J=3,0 H-3", 4", 5"); 7,40(2H, t, J=3,4 H-2",6"); 7,59(1H, d. J=5,6 H-2').

YaMR sepiktri H¹³55,96 C-OCH₃; 55,96 C-OCH₃; 39,97 C- α ; 41,31 C- β ; 111,44 C-2; 112,02 C-5; 147,76 C-3; 149,07 C-4; 120,12 C-6; 120,74 C-6", 129,96 C-1; 131,12 C-1", 166,3 C=O; 131,29 C-2", 131,29 C-6", 134,70 C-3", 134,70 C-5", 141,73 –CH=1'; 35,20 =CH-2'.

Mass-spektr m/z 311(312)M⁺ 218,165,112,60.

E)-6,7-dimetoksi-1-styryl-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin (6), C₁₉H₂₁NO₂ sintezi. Kolbaga 1,6 g (5,1 mmol) korichniy kislota amidi ustidan 1 ml POCl₃ qo‘shildi va aralashma suv hammomida 6 soat davomida teskari sovutgich o‘rnatilgan holda qaynatildi. Reaksiyaning borishi yupqa qavatli xromatografiya yordamida nazorat qilindi. Reaksiya tugagach aralashma muzda eritilib, pH=9 ga kelgunga qadar 25% li NH₄OH eritmasidan qo‘shildi. Mahsulot xloroform qavatiga o‘tkazildi va quritildi. Mahsulot 30 ml metanol muhitida 0-5°C haroratda 0,04 mol NaBH₄ yordamida qaytarildi. Metanol haydaldi va mahsulot quritildi. Keyingi bosqichda qoldiq suvda eritilib, mahsulot xloroform qavatiga o‘tkazildi. Xloroform qavati haydaldi va mahsulot quritildi. Atseton yordamida reaksiya mahsulotidan kristall tushirildi. Biroq, atseton yordamida filtrlanganda kristal eridi. Shu sababli kristall atseton va geksanning 1:10 nisbatdagi aralashmasida filtrlandi. Unumi 67,4% (1,03g), T_{suy.} 143-145°C (atseton), Rf 0,32 (sistema 4:1 mos ravishda xloroform:metanol).

YaMR sepiktri H¹ 1,89(1H, keng.s. NH); 2,71(1H, dt, J=4.9, 16.0; H-4b); 3,27(1H, dt, J=5.3, 12.0; H-4a); 2,85(1H, kvd, J=5.5, 16.0; H-3b); 3,05(1H, kvd, J=4.6; H-3a); 3,77(3H, s, OCH₃); 3,85(3H, s, OCH₃); 4,58(1H, d, J=8.0; H-1); 6,33(1H, dd, J=8.0; H-9); 6,57 (1H, d, J=16.2, H-10); 6,60(1H, s, H-5); 6,61(1H, s, H-8); 7,24(1H, t, J=8.8, H-4'); 7,31(2H, t, J=7.8, H-3',5'); 7,40(2H, d, J=7.5, H-2',6').

Xulosalar

1. Kondensatlanish reaksiyasi natijasida 81% unum bilan amid va mos ravishda sikillanish reaksiyasi natijasida tetragidroizoxinolin hosilalari olindi.
2. Olingan amidlar va tetragidroizoxinolinlarning tuzilishi YaMR spektroskopiyasi yordamida o‘rnatildi va biologik faolligi PASS dasturida baholandi.

Foydanalingan adabiyotlar

1. Bendale, Atul R., et al. "Development and characterization of novel amino acid conjugates of aceclofenac." *Int. J. Pharm. Tech. Res.* – 2011. – T. 3. – №. 2. – C. 841–851.
2. Usifoh C. O. et al. Synthesis and anticonvulsant activity of N, N-phthaloyl derivatives of central nervous system inhibitory amino acids // *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry.* – 2001. – T. 334. – №. 10. – C. 323–331.
3. Satheesh C. E. et al. Synthesis, structural characterization, antimicrobial and DNA binding studies of homoleptic zinc and copper complexes of NO Schiff bases derived from homoveratrylamine // *Inorganica Chimica Acta.* – 2019. – T. 495. – C. 118929.
4. Saidov, A. S., Mazur, E. Y., Turgunov, K. K., Tashkhodzhaev, B., Levkovich, M. G., & Vinogradova, V. I. Synthesis of bis-tetrahydroisoquinolines based on homoveratrylamine and a series of dibasic acids. *3. Chemistry of Natural Compounds*, (2014). 50(3), 503-511.
5. Saidov, A. S., Turgunov, K. K., Levkovich, M. G., & Vinogradova, V. I. Synthesis of bis-tetrahydroisoquinolines based on homoveratrylamine and

- several dibasic acids. 4. Reaction with malonic and succinic acids. *Chemistry of Natural Compounds*, (2015). 51(2), 316-319.
6. Саидов А.Ш., Тургунов К.К., Ташходжаев Б., Виноградова В.И. Синтез 6,7-диметокси-1,3,4,8b-тетрагидроазирино [2,1-a] изохинолин-п-борана и бис-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин)-1,1'-ена // *Химия природных соединений*.-2014.- №5.- С. 771-774.
7. Саидов А.Ш., Виноградова В.И. Синтез тетрагидроизохинолинов на основе гомовератриламина и пиридиновых кислот // *Узбекский химический журнал*.- 2014.- №2.- С. 16-19
8. Saidov, A. S., Levkovich, M. G., Alimova, M., & Vinogradova, V. I. Synthesis of bis-Tetrahydroisoquinolines Based on Homoveratrylamine and Dibasic Acids. 2. *Chemistry of natural compounds*, (2014). 49(6), 1099-1104.
9. Филимонов, Д. А., А. А. Лагунин, Т. А. Глориезова, А. В. Рудик, Д. С. Дружиловский, П. В. Погодин, and В. В. Поройков. "Prediction of biological activity spectra of organic compounds using web-resource pass online." *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 3 (2014): 483