

## Modifikatsiyalangan Usullar Yordamida Tabiiy Kumarinlarning Analoglarini Sintezi

Ismailova Gulzira Orinbayevna, Tulyasheva Muborak Azimovna  
Farmatsevtika ta'lim va tadqiqot instituti, Toshkent, O'zbekiston Respublikasi  
"Organik va biologik kimyo" kafedrasida dotsenti

**Annotatsiya:** Modifikatsiyalangan usullardan foydalangan holda birinchi marta olingan 1,3-benzodioksol, 1,4-benzodioksan va 1,5-benzodioksepan fragmentlari bilan 3-aril-4H-kumarinlarni sintezi amalga oshirildi. Ba'zi fizik-kimyoviy konstantalar o'rganildi. Struktura elementar tahlil va <sup>1</sup>H-YaMR spektrlari yordamida isbotlangan.

**Tayanch suzlar:** 3-aril-4H-kumarin, benzodioksol, benzodioksan, benzodioksepan, Knoevenagel reaksiyasi.

**Kirish.** Hozirgi vaqtda oqsillar va membranalarning tuzilishi va konformatsion qayta tuzilishini o'rganishda lyuminescent zondlar vazifasini bajarishga qodir bo'lgan birikmalar uchun jadal izlanishlar olib borilmoqda. Atrof-muhit sharoitlarining o'zgarishiga sezgir bo'lgan o'z fluoretsentiga ega bo'lgan tabiiy biologik faol moddalarning analoglari katta qiziqish uyg'otadi. Bularga biologik faollikning keng spektriga ega kumarinlar kiradi.

Benzodioksol va benzodioksepan fragmentlari bo'lgan kumarinlar ko'pincha o'simliklardan ajratiladi [1, 2]. Kumarin tuzilishining tabiiy bioregulyatorlari – bu kimyoviy modifikatsiyalar uchun mos ob'ektlar.

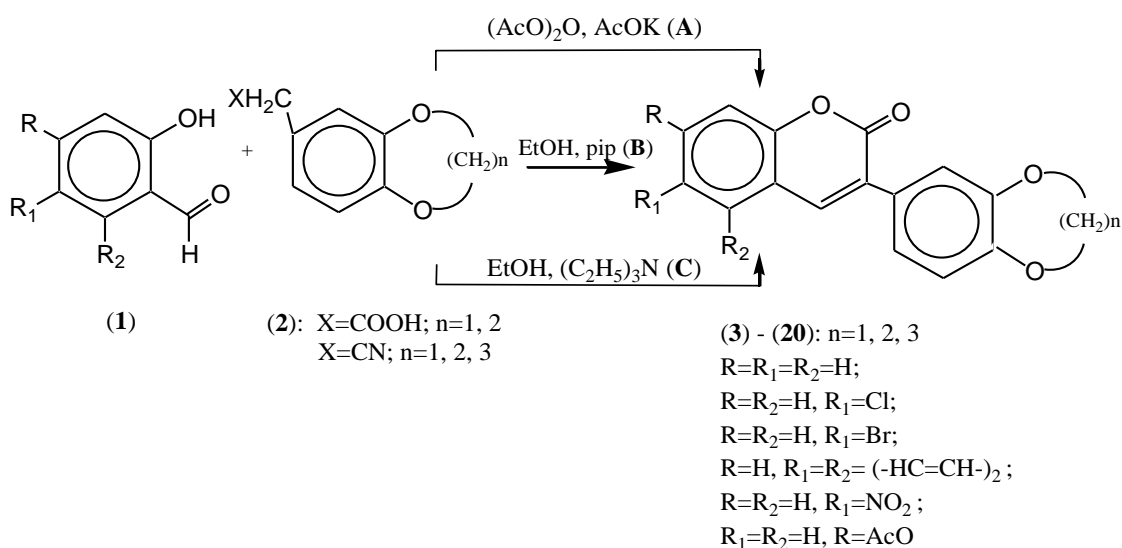
Benzodioksol va benzodioksan fragmentlariga ega 3-Aril-4H-kumarinlar ilgari klassik Perkin usuli yordamida  $\alpha$ -(1,3-benzodioksol-5-il)- va  $\alpha$ -(1,4-benzodioksan-6-il) sirka kislotalaridan kaliy asetat va sirka anhidrid ishtirokida mos salitsil aldegid bilan kondensatsiyalangan holda sintez qilingan. Olingan birikmalarning biologik faolligini o'rganishda antitrombotik [3] va antimikobakterial faollikka ega bo'lgan moddalar topildi [4 - 7].

**Muhokama natijalari.** Tabiiy va sintetik kumarinlarning foydali xususiyatlari bizni ushbu birikmalarni olishning yanada qulay va samarali usullarini izlashga undadi. Bu birikmalarning kimyoviy va biologik xossalarini, shuningdek, ularning B halqadagi geterosiklning tabiati va hajmiga bog'liqligini o'rganish maqsadida biz 1,3-benzodioksol, 1,4-benzodioksan va 1,5-benzodioksepan 3-aril-4H-kumarinlarning analoglari sintez usullarini ishlab chiqdik.

3-Aril-4H-kumarinlarni 1,3-benzodioksol, 1,4-benzodioksan va 1,5-benzodioksepan fragmentlari bilan sintez qilish uchun uchta usuldan (A, B va C) foydalandik.

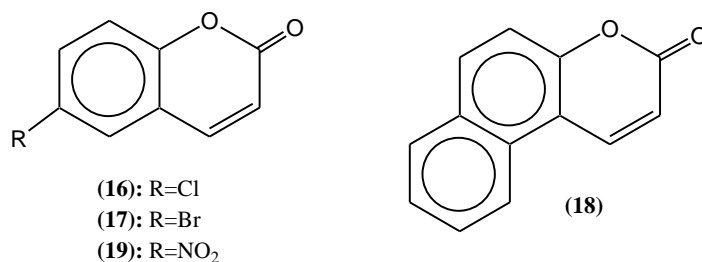
A usuliga ko'ra, tegishli salitsil aldegid (1) va mos keladigan geteroarilasetonitril ( $n = 1, 2, 3$ ) (3) yoki geteroarilasetik kislota ( $n = 1, 2$ ) (2) Perkin reaksiyasi sharoitida kondensatsiyalangan [8] (1-rasm). B usulida boshlang'ich aldegidlar va tegishli almashtirilgan sirka kislotalari yoki nitrillar Knoevenagel kondensatsiyasi sharoitida spirt va piperidin (pip) ishtirokida reaksiyaga kirishdi [8]. Uchinchi C usulida boshlang'ich komponentlar trietilamin ishtirokida spirtida qaynatildi.

Kumarinlar (3) – (20) sintezi natijalarini taqqoslash (1-jadval) shuni ko'rsatadiki, A va C usullariga qaraganda B usuli bo'yicha Knoevenagel reaksiyasi sharoitida reaksiya yumshoq sharoitda va yuqori unum (19-82%) bilan boradi va amalda smola bilan birga kelmaydi.



**1-rasm.** 3-Aril-4*H*-kumarinlarni (3) – (20) 1,3-benzodioksol (n=1), 1,4-benzodioksan (n=2) va 1,5-benzodioksepan (n=3) fragmentlari bilan sintez qilishning modifikatsiyalangan usullari.

Shuni ta'kidlash kerakki, A usuli bo'yicha sintezda geteroarilasetonitrillardan foydalanish maqsadli mahsulotlar bilan bir qatorda 3-holatida aril o'rnini bosuvchi moddalarni o'z ichiga olmaydigan, qo'shimcha mahsulotlarning shakllanishiga olib keladi (16) - (19) (2-rasm). Shu bilan birga, almashtirilgan sirka kislotalari bilan reaksiyada bunday qo'shimcha mahsulotlarning hosil bo'lishi kuzatilmaydi.



**2-rasm.** 3-Holatida aril o'rnini bosuvchi moddalar mavjud emasligi kumarinlarning (16) – (19) yon mahsulot hosil bo'lishi.

Reaksiya jarayonida hosil bo'lgan mahsulotlar aralashmalari fraksiyonel kristallanish yo'li bilan ajratilgan.

B usulga ko'ra, reaksiya aralashmasini 4-5 soat qaynatish yuqori chiqish (56-82%) bilan kumarinlarning (11), (13) va (19) (X = CN, n = 2, 3) hosil bo'lishiga olib keladi; bu mahsulotlar UB-nurlari ostida fluorestsent orqali yupqa qatlamli xromatografiya (YuQX) yordamida osongina aniqlanadi (1-jadval).

**1-jadval.** 3-Geteroaril-4H-kumarinlarning fizik-kimyoviy konstantalari

Birikmalar	Empirik formula	Suyuqlanish harorati, °C*	Mahsulot unumi, % **						Elementlarni tahlil qilish	
			A usuli		B usuli		C usuli		Aniqlandi %	Hisoblangan, %
(3)	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	174-175	11,3	19	-	39	-	35	C, 72.2 H, 3.7	72.2 3.6
(4)	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>4</sub>	247-239	58	-	58	-	52	-	Cl, 11.9	11.8
(5)	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> BrO <sub>4</sub>	234-235	63,5	-	-	-	-	-	Br, 23.3	23.3
(6)	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	204-206	33	34	44	-	-	-	C, 75.9 H, 3.8	76.0 3.8
(7)	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>6</sub>	264-265	30	-	-	-	30	-	N, 4.5 O, 30.8	4.5 30.7
(8)	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	193-195	20	18	-	29	-	-	C, 66.8 H, 3.5	66.7 3.7
(9)	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	190-191	13	21,4	18	25	15	20	C, 73.0 H, 4.2	73.0 4.3
(10)	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> ClO <sub>4</sub>	199-201	76,3	35,5	-	-	-	-	Cl, 11.3	11.3
(11)	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>4</sub>	206-207	31	48	34	56	-	-	Br, 22.4	22.2
(12)	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	212-214	34	23	-	40	-	35	C, 76.7 H, 4.1	76.4 4.2
(13)	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>6</sub>	245-247	72	73	76	82	-	-	N, 4.3 O, 29.5	4.2 30.0
(14)	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	171-172	25,5	23	-	31	-	-	C, 68.0 H, 4.2	67.5 4.1
(15)	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	177-178	-	21	-	28	-	22	C, 73.5 H, 4.7	72 4.7
(16)	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> ClO <sub>4</sub>	167-168	-	25	-	-	-	-	Cl, 10.8	10.7
(17)	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>4</sub>	213-215	-	31	-	37	-	33	Br, 21.4	21.3
(18)	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	173-175	-	25	-	33	-	-	C, 76.7 H, 4.6	75 4.6
(19)	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>6</sub>	184-186	-	60	-	65	-	55	N, 4.6 O, 20.8	4.5 21.0
(20)	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>	165-166	-	15	-	19	-	-	C, 75 H, 5	75 4.7

\*Etilasetatdan kristallanishi

\*\*Har bir usul uchun birinchi va ikkinchi ustunlar mos ravishda geteroarilatsetik kislotalar va geteroarilasetonitrillar bilan reaksiyada olingan hosilalarni ko'rsatadi.

Birinchi olingan kumarinlarning tuzilishlari elementar tahlil va CDCl<sub>3</sub> da qayd etilgan <sup>1</sup>H-YaMR spektrlari yordamida isbotlangan (1 va 2-jadvallar). Ularning spektrlaridagi eng xarakterli signallar piron halqasining (H4) metin protonlarining signallari. Ular 7.62-8.1 ppm kuchsiz maydonda singlet shaklida ko'rinadi. 5-Almashtirilmagan kumarinlar (R<sub>2</sub> = H) 5-holatidagi protonlar 7.4-7.8 ppm maydonda J 2 Gts KCCB bilan bo'lgan dubletlarni hosil qiladi. 7-Asetoksikumarinlarning (8), (14)

va (20)  $^1\text{H}$ - YaMR spektrlarida gidroksil guruhi protonlarining signali o'rniga 2.3 ppm da atsetil guruhining uch protonli cho'qqisi paydo bo'ladi. Metilendioksi va etilendioksi guruhlarining protonlari 6.00-6.06 va 4.27-4.30 ppm da singletlarni beradi; propilendioksi guruhi 4.20 va 2.16 ppm da triplet, kvintet sifatida aniqlanadi. Kumarinlar (3) - (20) sintezi bo'yicha olingan natijalarni taqqoslash 1,3-benzodioksol, 1,4-benzodioksan va 1,5-benzodioksepan yadrolari bilan modifikatsiyalangan 4*H*-kumarinlarning modifikatsiyalanganligini ko'rsatadi [9-11].

Shunday qilib, etanoldagi piperidin ishtirokida salitsil aldegidlarining geteroarilasetonitrillar bilan sikllanishi qulay sharoitlarda va maqsadli mahsulotlarning yuqori unumdorligi bilan sodir bo'ladi.

**Ekspirimental qism.** Reaksiyaning borishi va hosil bo'lgan birikmalarning tozaligi Silufol UV-254 plastinkalaridagi YuQX yordamida nazorat qilindi. Eluent sifatida 9:1 nisbatda benzol va etanol aralashmasi ishlatilgan.  $^1\text{H}$ -YaMR spektrlari WP-100 SY spektrometrida (Bruker) ish chastotasi 100 MGts va Tesla-100 deyteroxloroformda nisbatan deyterodimetil sulfoksidda (ichki standart) qayd etilgan. Barcha birikmalar uchun elementar tahlil ma'lumotlari hisoblangan qiymatlarga mos keldi.

**3-Geteroaril-4*H*-kumarinlar. A usuli, birikmalar (3) – (20).** 10 mmol geteroarilasetonitril yoki geteroarilatsetik kislota (2), 10 mmol mos keladigan aldegid (1), 2,95 g (30,1 mmol) kaliy asetat va 10,3 ml sirka anhidrid aralashmasi 5-7 soat davomida qaynatiladi (geteroarilasetonitril bo'lsa, reaksiya aralashmasi 5 ml 50% sirka kislota bilan 2 soat davomida gidrolizlanadi). Sovutgandan so'ng, hosil bo'lgan cho'kma filtrlanadi va etil asetatda kristallanadi (1-jadval).

**B usuli, birikmalar (3) - (20).** 10 mmol birikma (2) ( $X = \text{COOH}$   $n = 1, 2$  yoki  $X = \text{CN}$ ,  $n = 1, 2, 3$ ), 10 mmol mos keladigan aldegid (1), 0,12 ml piperidin va 10 mmol 95% etanol aralashmasi 4-6 soat qaynatiladi (geteroarilasetonitril bo'lsa, reaksiya aralashmasi 5 ml 2 N xlorid kislota bilan 1 soat davomida gidrolizlanadi). Sovutgandan so'ng, cho'kma filtrlanadi va 1% suvli  $\text{NaHCO}_3$  eritmasi bilan yuviladi. Qoldiq etil asetatda kristallangan (1-jadval).

**C usuli, birikmalar (3) - (20).** 10 mmol mos keladigan geteroarilasetonitril yoki geteroarilatsetik kislota (2), 10 mmol salitsil aldegid (1), 0,35 ml trietilamin va 10 ml 95% etanol aralashmasi 8-10 soat davomida qaynatiladi (geteroarilasetonitril bo'lsa, reaksiya aralashmasi 5 ml 2 N xlorid kislota bilan 1 soat davomida gidrolizlanadi). Sovutgandan so'ng, hosil bo'lgan cho'kma filtrlanadi va 1%  $\text{NaHCO}_3$  eritmasi bilan yuviladi. Qoldiq etil asetatda kristallangan (1-jadval).

**2-jadval.**  $\text{CDCl}_3$  dagi 3-geteroaril-4*H*-kumarinlarning  $^1\text{H}$ -YaMR spektrlarida kimyoviy siljishlarning qiymatlari [ $\delta$ , ppm (*J*, Gts)]\*

Birikmalar	Kumarin yadrosining protonlari					Geterosikl protonlari			-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O-
	H4, s	H5 (R <sub>2</sub> =H) (d, <i>J</i> 2.4)	H6 (R <sub>1</sub> =H)	H7 (R=H) yoki H9 (dd, <i>J</i> 8.3, 2.4)	H8 yoki H10 (d, <i>J</i> 8.3)	H4 (H5, H6) (d, <i>J</i> 2.2)	H6 (H7, H8) (dd, <i>J</i> 8.3, 2.2)	H7 (H8, H9) (d, <i>J</i> 8.3)	
(3)	7.75	7.49 dd (8.3, 2.4)	7.48 td (8.3, 2.4)	7.42 dd	4.35 dd	7.26	7.20	6.96	6.04
(4)	8.10	7.81	-	7.60	7.41	7.28	7.25	6.97	6.06
(5)	7.66	7.66	-	7.61	7.25	7.27	7.18	6.88	6.03
(6)	8.52	8.30 (dd, 8.3, 2.4, H5), 7.56 (td, H6), 7.71 (td, H7), 7.93 (dd, 8.3, 2.4, H8)		7.97 d (8.3)	7.49 d (8.3)	7.34	7.30	6.92	6.04
(7)	7.65	7.65	-	7.61	7.23	7.25	7.17	6.95	6.02
(8)	7.72	7.51 (d, 8.43)	7.01 (dd, <i>J</i> 8.4,2.2)	2.34 s	7.13 (d, <i>J</i>	7.22	7.18	6.86	6.00

					2.2)				
(9)	7.74	7.49 (dd, J 8.3,2.4)	7.49 (td, J 8.3,2.4)	7.40 dd	7.36 dd	7.27	7.21	6.91	4.29
(10)	7.6 (J 8.12) *	7.49	-	7.44	7.35	7.28	7.18	6.90	4.28
(11)	7.64	7.64	-	7.59	7.22	7.25	7.22	6.92	4.28
(12)	8.47	8.27 (dd, J 8.3, 2.4, H5), 7.67 (td, H6), 7.52 (td, H7), 7.89 (dd, J 8.3, 2.4, H8)		7.92 (d, J 8.3)	7.45 (d, J 8.3)	7.35	7.32	6.95	4.30
(13)	7.64	7.64	-	7.62	7.35	7.33	7.20	6.98	4.27
(14)	7.73	7.52 (d, J 8.43)	7.05 (dd, J 8.4,2.2)	2.35 s	7.12 (d, J 2.2)	7.26	7.21	6.93	4.29
(15)	7.75	7.52 (dd, J 8.3,2.4)	7.40 (td, J 8.3,2.4)	7.40 (td, J 8.3,2.4)	7.30	7.4 - 7.52 m	-	-	4.20 t, 2.16 kv
(16)	7.65	7.50	-	7.42	7.23	7.22	7.20	6.93	4.21 t, 2.16 kv
(17)	7.62	7.60	-	7.58	7.20	7.25	7.22	6.98	4.20 t, 2.16 kv
(18)	8.40	8.20 (dd, J 8.3, 2.4, H5), 7.62 (td, H6), 7.59 (td, H7), 7.87 (dd, J 8.3, 2.4, H8)		7.90 (J 8.3)	7.30 (J 8.3)	7.35	7.32	6.96	4.21 t
(19)	8.35	8.35	-	7.48	7.35	7.21	7.19	6.84	4.20 t, 2.16 kv
(20)	7.73	7.49 (d, J 8.43)	7.03 (dd, J 8.4,2.2)	2.42 s	7.10 (d, J 2.2)	7.26	7.23	6.96	4.24 t

\* Birikmalarning spektrlari DMSO-d<sub>6</sub> da o'lchangan.

#### Adabiyotlar:

1. Ботиров Э.Х., Юлдашев М.П., Маткаримов А.Д., Маликов В.М. Кумарины, флавоноиды и лигнаны пяти видов растений рода *Haplophyllum* A. Juss // Химия растительного сырья. – №1. – 2015. – С. 5-14. <https://doi.org/10.14258/jcprm.201501282>
2. Исмаилова Г.О., Сулейманова Г. Г., Мадиев Ю. Р. Классический метод количественного определения общей суммы биологически активных кумариновых компонентов в органах растений донника белого // Периодический научный сборник по материалам XXII Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий». - Белгород, 31 января 2017. – №1, часть 2. – С. 70-72.
3. Gao, L., Wang, F., Chen, Y., Li, F., Han, B., & Liu, D. The antithrombotic activity of natural and synthetic coumarins // *Fitoterapia*. – 154. – 2021. 104947. doi: 10.1016/j.fitote.2021.104947

4. Мухаммадова Д.М., Ахмадова М.А., Исмаилова Г.О. Изучение биологической активности синтезированных 3-гетероарил-кумаринов // Сборник тезисов LXXXIV научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2023». – Санкт-Петербург, Апрель, 2023. – С. 153.
5. Исмаилова Г.О., Юлдашев Н.М., Каримова Ш.Ф., Султанходжаев У.Л., Арифджанов С.З. Антимикобактериальная активность синтетических аналогов 3-гетероарил-4Н-кумаринов // Международный журнал экспериментального образования. – №3 (часть 4). – 2015. – С. 523-525. Электронный ресурс: [www.rae.ru](http://www.rae.ru)
6. Исмаилова Г.О., Юлдашев Н.М., Каримова Ш.Ф. Биологическая активность синтезированных производных аналогов 3-гетероарил-4Н-кумаринов // Материалы республиканской научно-практической конференции «Фармация: наука, образование, инновации и производство». – Ташкент, 2017. ФарМИ, – С. 420-421.
7. Azamov R.T., Butaboeva S.Sh., Ismailova G.O. Antituberculosis activity of synthesized 3-heteroaryl-4Н-coumarins // Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки: теория, методология, практика, инноватика». – Уфа, 17 января 2020. Часть 2. Издательство «НИЦ Вестник науки». – С. 137-141.
8. Исмаилова Г.О., Юлдашев Н.М., Каримова Ш.Ф., Саатов Т. Синтез 4-Н-3-гетарилкумаринов с бензодиоксепановыми ядрами // Журнал «Доклады АН РУз». – №5. – Ташкент. –2017. – С. 81-84.
9. Исмаилова Г.О., Зиямутдинова З.К., Азизова Н.М. Изучение синтетической модели 3-гетарилкумарина с 1,4-бензодиоксановым фрагментом с помощью масс-спектра // Материалы научной конференции «Проблемы биофизики и биохимии - 2020». – Ташкент, 22 мая, 2020. – С. 86.
10. Ismailova G.O., Arifjanov S.Z., Aihodjaev B.K., Akbarhodzhaeva H.N., Yuldashev N.M. Characteristics structure of 3-aryl-coumarin synthetic model with 1,4-benzodioksan fragment by mass-spectrum // Ежемесячный международный научный журнал “European multi scientific journal». – №20. – 2018. – Венгрия. – С. 53-56.
11. Исмаилова Г.О., Юлдашев Н.М., Узакбергенова З.Д., Калимбетова Р.Ю., Аташов А.К. Уточнение структуры синтетической модели 3-арил-кумарина с 1,4-бензодиоксановым фрагментом с помощью масс-спектрометрического анализа // «Научное обозрение», Химические науки. – №1. – 2014. – Россия. – С.
12. УТОЧНЕНИЕ СТРУКТУРЫ СИНТЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ 3-АРИЛ-КУМАРИНА С 1,4-БЕНЗОДИОКСАНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ С ПОМОЩЬЮ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА - Современные проблемы науки и образования (сетевое издание) ([science-education.ru](http://science-education.ru))