BIS-TETRAGIDROIZOXINOLINLAR SINTEZI

Sedalova I.S.
O‘zR FA akad. S.Y. Yunusov nomidagi O‘simlik moddalari kimyosi instituti
Tayanch doktorant
E-mail: isedalova@gmail.com
Tel: 998974818893
Jo‘raqulov Sh.N.
O‘zR FA akad. S.Y. Yunusov nomidagi O‘simlik moddalari kimyosi instituti
k.f.d., kat.i.x.

Annotatsiya: Tetragidroizoxinolin (THIQ) tabiiy mahsulotlari alkaloidlarning eng yirik oilalaridan biri bo‘lib, keng strukturaviy xilma-xillik va biologik faollik namoyon etadi. Oddiy THIQ tabiiy mahsulotlaridan tortib murakkab tris-THIQ alkaloidlarigacha (masalan, ektainaskidinlar), ularning kimyoviy sintezi va analoglari murakkab tuzilishi, funksional guruhlari va yuqori terapevtik salohiyati tufayli chuqur o‘rganilgan (1,2,3). Ularning ichida bis-tetragidroizoxinolin (bis-THIQ) alkaloidlari tibbiyotda muhim ahamiyatga ega bo‘lgan izoxinolin alkaloidlari sinfiga kiradi. Ular keng biologik faollikka ega bo‘lib, ayniqsa saratonga qarshi xususiyatlari bilan ajralib turadi (4).

Bis-tetrahidroizoxinolin (bis-THIQ) alkaloidlari keng biologik faollikka ega va ayniqsa kuchli o‘simtalarga qarshi xususiyatlari bilan ajralib turuvchi, tibbiyotda muhim bo‘lgan izoxinolin alkaloidlar sinfiga kira. Bunga AQSh FDA tomonidan tasdiqlangan ikki dori – trabektidin va lurbinektedin misol bo‘la oladi (5).

Biologik ahamiyatidan tashqari, bis-THIQ alkaloidlar murakkab va noyob molekulyar tuzilmalarga ega bo‘lib, ular sintetik organik kimyogarlar uchun ilmiy qiziqish va intellektual ilhom manbai hisoblanadi. Ularning ko‘p bosqichli, ko‘p markazli stereokimyoga ega skeletlari yangi reaktsiyalarni sinovdan o‘tkazish va rivojlantirish uchun tabiiy sinov maydonini yaratadi. Shunday qilib, bis-THIQlar faqat dorivor qiziqish uchun emas, balki organik sintezda innovatsion strategiyalarni ishlab chiqish va metodologik yutuqlarga erishish uchun ham muhim ob’yekt sifatida qaraladi (6,7).

Kalit so’zlar: Bis-tetragidroizoxinolinlar, izoxinolin alkaloidlari, lurbinektedin, xinokarsin, jorumitsin, aryn halqalanish, ketma-ket sintez, kross birikish.

Abstract: Tetrahydroisoquinoline (THIQ) natural products constitute one of the largest families of alkaloids, exhibiting a wide range of structural diversity and biological activity. From simple THIQ natural products to complex tris-THIQ alkaloids such as the ecteinascidins, their chemical syntheses and analogues have been extensively studied due to their intricate molecular architectures, functional

ISSN 3030-3907

group complexity, and high therapeutic potential (1,2,3). Among them, the bis-tetrahydroisoquinoline (bis-THIQ) alkaloids represent a medically important class of isoquinoline alkaloids. These compounds display broad biological activities, particularly notable for their potent anticancer properties (4).

The bis-tetrahydroisoquinoline (bis-THIQ) alkaloids belong to a medically important class of isoquinoline alkaloids that exhibit broad biological activities, most notably their potent antitumor properties. Exemplifying this class are the two U.S. FDA-approved drugs — trabectedin and lurbinectedin (5).

Beyond their biological significance, bis-THIQ alkaloids possess complex and unique molecular architectures that serve as a source of scientific curiosity and intellectual inspiration for synthetic organic chemists. Their multi-step, multi-centered stereochemical frameworks provide a natural testing ground for developing and evaluating new reactions. Thus, bis-THIQ compounds are regarded not only for their pharmaceutical potential but also as important targets for innovation in synthetic strategy development and methodological advancement (6,7).

Keywords: Bis-tetrahydroisoquinolines, isoquinoline alkaloids, lurbinectedin, quinocarcin, jorumycin, aryne annulation, sequential synthesis, cross-coupling.

Аннотация: Тетрагидроизохинолиновые (THIQ) природные соединения относятся к одной из крупнейших групп алкалоидов, характеризующихся широким структурным разнообразием и выраженной биологической активностью. От простых природных соединений THIQ до сложных три-THIQ алкалоидов (например, эктеинасцидинов) их химический синтез и аналоги были тщательно изучены благодаря сложному строению, функциональным группам и высокому терапевтическому потенциалу (1,2,3). Среди них бис-тетрагидроизохинолиновые (bis-THIQ) алкалоиды относятся к классу изохинолиновых алкалоидов, имеющих важное значение в медицине. Они обладают широкой биологической активностью и, в частности, выраженными противоопухолевыми свойствами (4).

Бис-тетрагидроизохинолиновые (bis-THIQ) алкалоиды обладают широкой биологической активностью и, в частности, выраженными противоопухолевыми свойствами. Они относятся к важному классу изохинолиновых алкалоидов, имеющих большое значение в медицине. Примерами могут служить два препарата, одобренные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) — трабектедин и лурбинектедин (5).

Помимо их биологической значимости, бис-тетрагидроизохинолиновые (bis-THIQ) алкалоиды обладают сложным и уникальным молекулярным строением, что делает их источником научного

ISSN 3030-3907

интереса и интеллектуального вдохновения для синтетических органических химиков. Их многоступенчатые, многоцентровые стереохимические каркасы создают естественную экспериментальную площадку для изучения и разработки новых реакций. Таким образом, бис-THIQ соединения рассматриваются не только с точки зрения их фармакологической ценности, но и как важные объекты для разработки инновационных стратегий органического синтеза и достижения методологических прорывов (6,7).

Ключевые слова: бис-тетрагидроизохинолины, изохинолиновые алкалоиды, лурбинектедин, хинокарцин, джорумицин, ариновая аннуляция, последовательный синтез, кросс-сочетание.

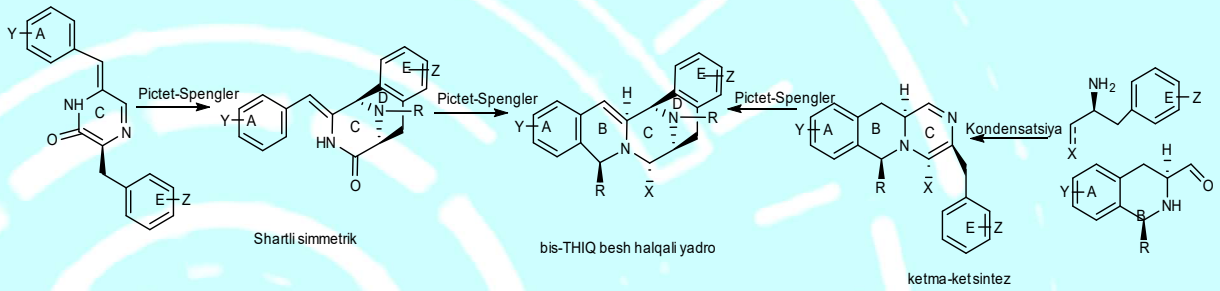
Kirish:

Tetragidroizoxinolin (THIQ) alkaloidlar o‘zining murakkab molekulyar tuzilishi va ajoyib biologik faolligi tufayli so‘nggi bir necha o‘n yilliklarda sintetik organik kimyogarlarining katta qiziqish uyg‘otadi. Ushbu alkaloidlar orasida bis-THIQlar skeleti alohida ahamiyatga ega bo‘lib, ular saratonga qarshi va antibiotik sifatida terapevtik potensialni namoyon etadi. Ya’ni, oddiy THIQ hosilalari biologik faol bo‘lsa, ikkilangan bis-THIQlari ayniqsa saraton hujayralariga qarshi yanada kuchli ta’sirga ega. Masalan, lurbinektedin (Zepzelca, 1) — eng so‘nggi bis-THIQ alkaloid bo‘lib, u 2020-yilda AQSh FDA tomonidan metastatik kichik hujayrali o‘pka saratonini davolash uchun tasdiqlangan. Shuningdek, mashhur Et-743 (Yondelis, 2) esa 2004-yilda yumshoq to‘qima sarkomalarini davolash uchun tasdiqlangan. Shu sababli, bis-THIQlar THIQ alkaloidlar sinfi orasida sintetik organic kimyo, ham tibbiy kimyo sohalarida faol va istiqbolli tadqiqot yo‘nalishini tashkil etadi.

Bis-THIQ sintezi sohasidagi keng ko‘lamli tadqiqotlarga qaramay**,** ushbu molekulalarni sintez qilish bo‘yicha olib borilgan ishlarda asosan biomimetik yondashuvga tayaniladi. Bu yondashuvda elektrofil aromatik almashinuv (EAS) reaksiyalaridan, masalan, Pictet–Spengler yoki Bischler–Napieralskiy reaksiyalaridan foydalaniladi.

Bunday kimyoviy jarayonlar odatda: pseudosimmetrik retrosintetik uzilish usullari yoki chiziqli retrosintetik uzilish strategiyasi asosida amalga oshiriladi (1-sxema).

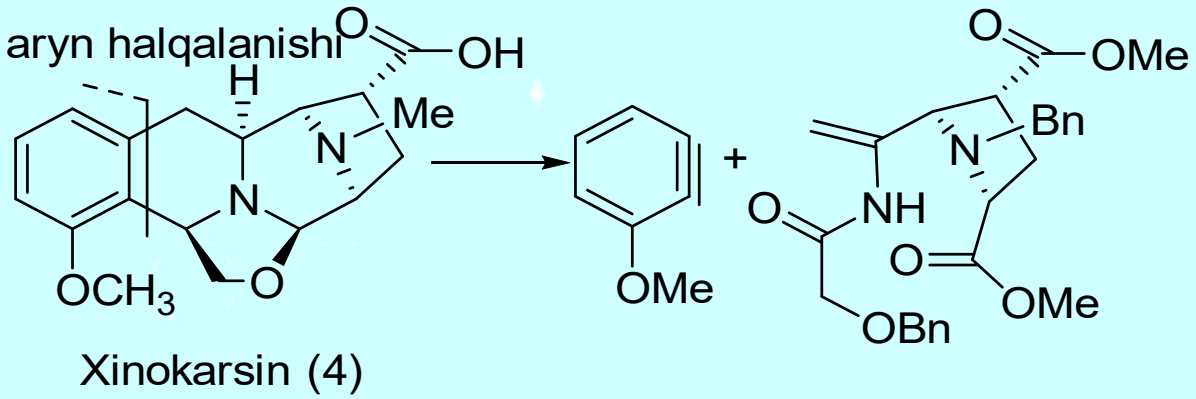
ISSN 3030-3907



1-sxema. Bis-tetragidroizoxinolin yadrosini sintez qilishning an'anaviy yondashuvlari:

Birinchi yondashuvda A va E halqalari dastlab markaziy piperazin C-halqasiga ulanadi, keyin ketma-ket Picte–Spengler halqalanishi orqali B va D halqalari hosil qilinadi. Xuddi shunday, ikkinchi yondashuvda THIQ AB-halqa kondensatsiya orqali E-halqani o'z ichiga olgan fragment bilan birlashtiriladi (yoki aksincha, THIQ DE-halqa A-halqani o'z ichiga olgan molekula bilan qo'shiladi). Keyingi bosqichda Pictet–Spengler reaksiyasi natijasida bis-THIQ [3.3.1]-diazabisiklini pentasiklik yadrosini hosil qiladi. An'anaviy yondashuvlar samarali bo'lib chiqqan bo'lsa-da, ba'zi hollarda regioselektivlik kuzatilmaydi. Shuningdek, halqalanish sodir bo'lishi uchun elektronlarga boy substratlar talab qilinishi ayrim tabiiy bo'lmagan analoglarni, jumladan elektronlarga boy bo'lmagan hosilalarni olinishi imkoniyatini cheklaydi. Bu cheklov bizni bis-THIQ alkaloidlariga nisbatan avvalgi tadqiqotlardan butunlay farq qiladigan, mutlaqo yangi sintetik strategiyalarni ishlab chiqishga undaydi.

Bis-THIQ alkaloidlariga oid sintetik izlanishlar natijasida avval, mono-THIQlar — (−)-lemonomitsin (**3**) va (−)-xinokarsin (**4**) to'liq sintez qilingan. Aryne halqalanish/qaytarilish usulidan foydalangan holda, (−)-xinokarsin (**4**) ning THIQ yadrosi hosil qilingan bo'lib, natijada shu vaqtgacha eng ixcham umumiy sintezga erishilgan (2-sxema).



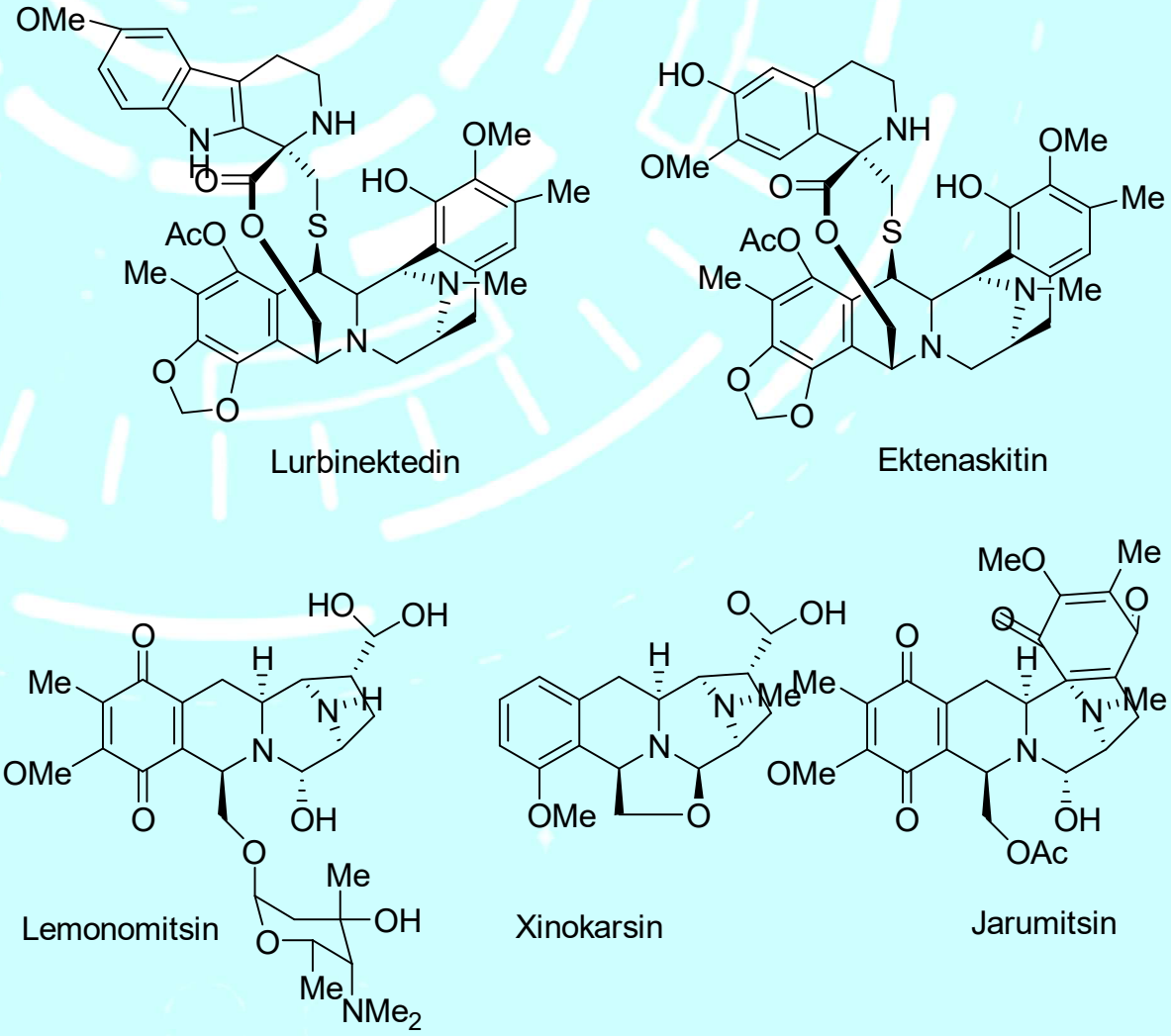
2-sxema. Xinokarsin molekulasining retrosintetik tahlili (retrosintez)

Garchi izoxinolin alkaloidlarining to'liq sintezi bo'yicha bir qancha sharh maqolalari, jumladan, Uilyamsning saratonga qarshi THIQlar haqidagi mashhur sharhi nashr etilgan bo'lsa-da, so'nggi bir necha o'n yilliklarda tetragidroizoxinolin alkaloidlarining kimyoviy sintezi yuzasidan keng qamrovli sharh ishlari mavjud

ISSN 3030-3907

emas. Bundan tashqari, yaqinda paydo bo‘lgan to‘liq sintezlar zamonaviy kimyoviy usullar va yangi texnologiyalar asosida amalga oshirilmoqda.

Jorumitsin (**5**) ilk bor 2000-yilda Tinch okeani hududida uchraydigan Jorunna funebris nomli nudibranchning mantiysi va shilliq qavatidan ajratib olingan. Dastlabki tadqiqotlar shuni ko‘rsatganki, ushbu tabiiy mahsulot kuchli saratonga qarshi faollikka ega bo‘lib, P388 sichqon limfomasi, A549 inson o‘pka karsinomasi, HT29 inson yo‘g‘on ichak karsinomasi va MEL28 inson melanoma hujayralari kabi bir nechta saraton hujayra liniyalariga nisbatan subnanomolyar darajada ta’sir ko‘rsatgan. Bundan tashqari, ushbu molekulaning turli Gram-musbat bakteriyalarning o‘sishini ham past konsentratsiyada to‘sib qo‘yishi aniqlangan.

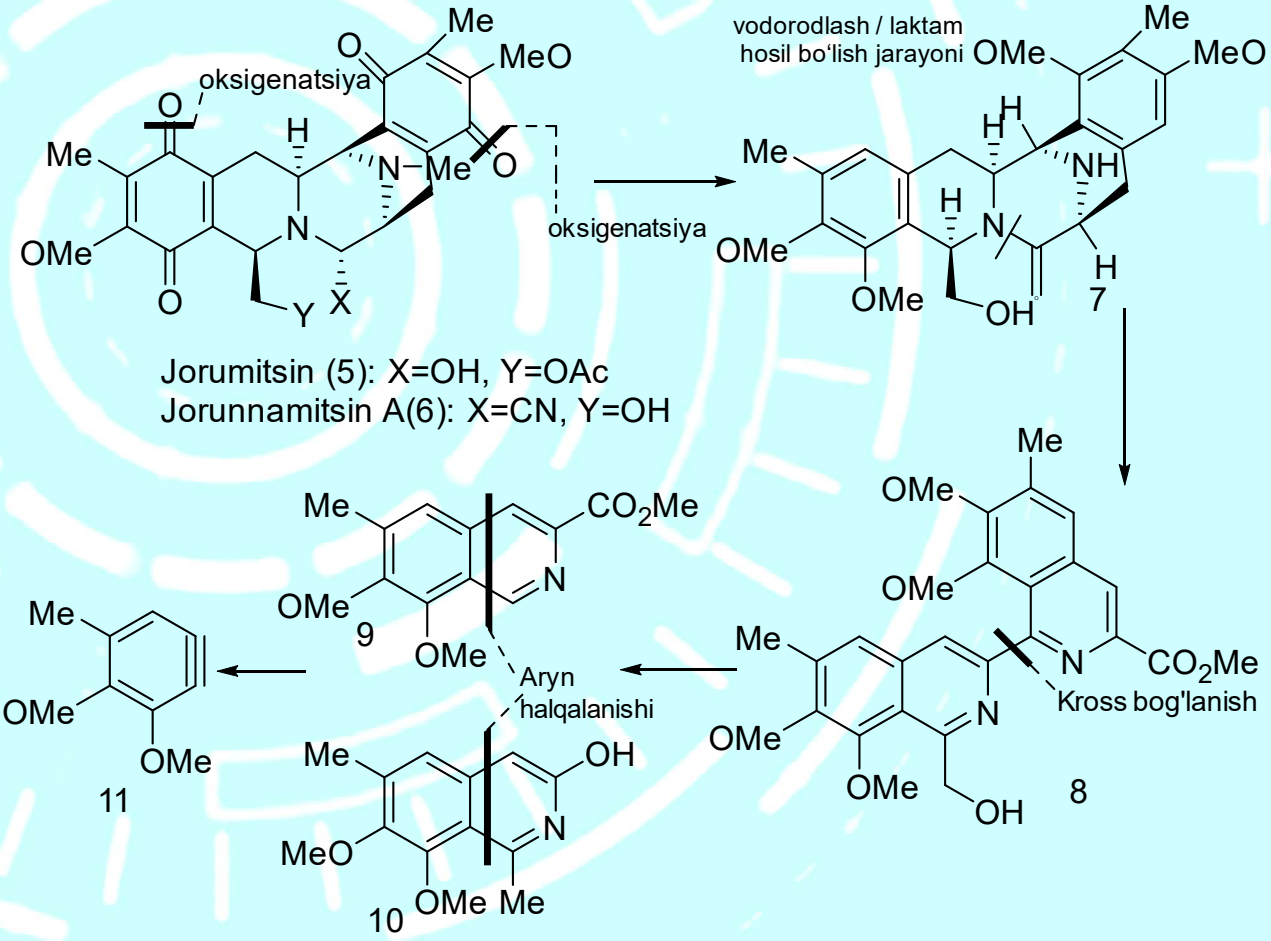


1-figura. Tetrahidroizoxinolin asosidagi tabiiy birikmalar va dori vositalarining tuzilmalari

Jorumitsin (**5**) ning saratonga qarshi ta’sir mexanizmi aniq o‘rganilmagan bo‘lsa-da, bizning fikrimizcha, u saframitsinlar, ranieramitsinlar va Et-743ning mexanizmlariga o‘xshash bo‘lishi mumkin. Jorumitsin (**5**) ning C-halqasida joylashgan funksional guruhi yashirin imin ion sifatida xizmat qilib, DNK bilan kovalent bog‘lanadi. Bundan tashqari, oldingi tadqiqotlarda aerob sharoitda

ISSN 3030-3907

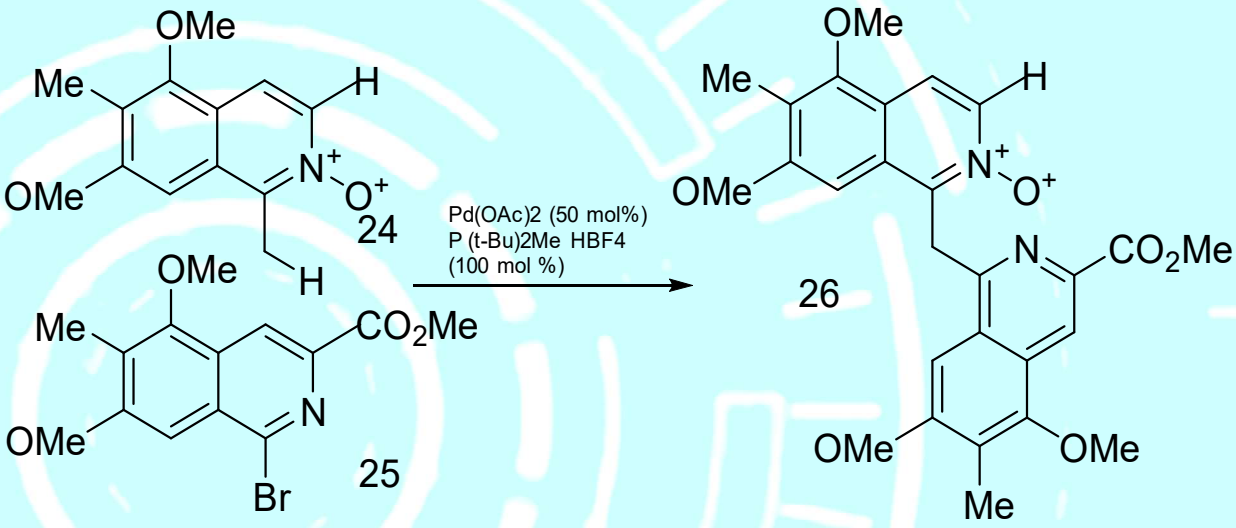
superoksid va gidroksil radikallari aniqlangan bo‘lib, ikki zanjirli DNK uzilishi kuzatilgani ham ko‘rsatilgan. Shunday qilib, uning keng biologik faolligi aerob oksidlovchi mexanizm bilan ham izohlanishi mumkin.



3-sxema. (−)-Jorumitsin va Jorunnamitsin A birikmalarining to‘liq sintezini amalga oshirishga mo‘ljallangan retrosintetik tahlil.

THIQ alkaloidlarini sintez qilish borasidagi doimiy ilmiy izlanishlarimizning bir qismi sifatida biz jorumitsin (**5**) ga yo‘naltirilgan sintez tadqiqotini ikki bosqichli strategiya asosida olib borilganligini ko‘rishimiz mimkin. Bu strategiya kerakli uglerod skeletini konvergent tarzda qurish uchun kross-biriktirish reaksiyasidan va barcha muhim stereokimyoni hosil qilish uchun enantioselektiv gidrogenlashdan iborat. Ushbu maqolada bis-THIQ alkalodlar olishning qanday rivojlanganini keng qamrovli va batafsil tarzda bayon etishni maqsad qilganmiz. Xususan, izoxinolinlarni to‘g‘ridan-to‘g‘ri funksional guruhlar kiritish reaktsiyasi uchun har bir qo‘shilish funksional guruhlarning dizayni, enantioselektiv gidrogenlash uchun qo‘shimcha optimallashtirish natijalari hamda oxirgi bosqichdagi oksidlanish amalga oshirislgan.

ISSN 3030-3907



4-sxema. Aryn halqalanish usuli yordamida 9 va 10 izoxinolinning sintezi

Retrosintetik tahlil

2000-yilda kashf etilganidan beri jorumitsin (**5**) bir qator yarim-sintetik va to‘liq sintetik tadqiqotlarning obyekti bo‘lib kelmoqda. Barcha to‘liq sintezlar esa 1- sxemada ko‘rsatilgan an’anaviy yondashuvlardan foydalangan. 2005-yilda Uilyams va hamkasblari chiziqli (linear) yondashuvdan foydalanishga qaror qilishgan, bunda ular molekulaning sharqiy va g‘arbiy yarmidagi qurilish bloklarini enantioselektsiyalangan holda tayyorlash uchun kiral glitsin hosilasidan kiral shablon sifatida foydalangan.

2009-yilda Zhu va Wu serindan olingan aziridinlarni “kalit bo‘g‘in” sifatida ishlatib, AB- va DE-halqalari mavjud bo‘lgan bis-THIQ oraliq birikmasini sintez qilishgan. Xuddi Williams va Zhu yondashuviga o‘xshash tarzda, Liu va Chen ham hamkorlari bilan ketma-ket Picte–Spengler reaksiyalari orqali bis-THIQ pentatsiklik skeletini yaratishgan. Bundan tashqari, jorumitsinning muqobil kemofermentativ (chemoenzymatic) to‘liq sintezi ham amalga oshirilgan, bunda Picte–Spengler halqalanishlarini katalizlaydigan maxsus muhandislik qilingan fermentlardan foydalanilgan. Garchi bu usullar kuchli va samarali bo‘lsa-da, biz elektrofil aromatik almashinish (EAS) kimyosiga (masalan, Pictet–Spengler reaksiyasiga) bog‘liq bo‘lmagan ortogonal yo‘l innovatsiya uchun imkoniyat yaratadi hamda boshqa bis-THIQ tabiiy mahsulotlariga va ilgari olinmagan sintetik analoglarini umumiy olish imkonini beradi, deb hisoblash mumkin.

Retrosintetik tahlil 3-sxemada ko‘rsatilgani kabi, avvalo, jorumytsinni jorunnamitsin A (**6**) dan olishni tasavvur qilish mumkin. Bu yana bir bis-THIQ molekula bo‘lib, markaziy C-halqa tarkibida aminonitril guruhi mavjud, ammo aminospirt o‘rnida. **6**-birikmaning ichki simmetriyasidan kelib chiqib, oxirgi bosqichda oksidlanishi amalga oshirililgan (ajratib ko‘rsatilgan kislorod atomlari bo‘yicha) aromatik boshlang‘ich materiallarni tayyorlashni ancha soddalashtirishi mumkin deb taklif qilingan. Muhim pentatsiklik oraliq mahsulot **7** ni olish uchun,

ISSN 3030-3907

bis-izoquinolin **8** ning enantioselektiv vodorodlanishini bajarishni rejalashtirishgan; bu esa izoxuinolin **9** va **10** larni kross-birikuvchi reaksiya orqali yig‘ish orqali olinishi mumkin ekanligi keltirilgan. Aryn annulyatsiya metodologiyalari (**9**) va (**10**) izoxinolinlarni yagona umumiy arin oraliq biriktirish orqali **11** mahsulotini olishni osonlashtirgan.

12 Birikmani sintezida dastlabki orto-silil triftalat, bu jarayon uch bosqichli ketma-ketlik orqali amalga oshirilgan bo‘lib, birinchi bosqichda (**1**) to‘g‘ridan-to‘g‘ri C−H oksidlanish/karbamat hosil bo‘lish kaskadi**,** (**2**) yo‘naltirilgan orto-silillanish**,** va (**3**) karbamatning ajralishi.

12 Birikmasini olishda, ushbu substrat bilan selektiv nukleofil qo‘shilish muvaffaqiyatli amalga oshgan (4-chi sxemaga qarang). Bu holat **11**-aryin oraliq birikmasidagi C−C uch bog‘iga tutashgan metoksi guruh mavjudligi bilan izohlanadi. Ushbu guruh uch bog‘ni qutblantiradi**,** natijada reaksiyada kuzatilgan selektivlik yuzaga keladi. Enamid **13** yoki metil asetoatsetatning seziy enolati (**14**) nukleofil sifatida qo‘llanilganda, aryin kiritilishi/annulyatsiya kaskadi bir idishda amalga oshib, to‘g‘ridan-to‘g‘ri mos ravishda izoxinolinlar **9** yoki **10** ni hosil qilgan. Shuni ta’kidlash kerakki, **13**-birikmadagi N-formil guruhi arin annulyatsiya reaksiyasining samaradorligiga salbiy ta’sir ko‘rsatishini aniqlangan. Shunga qaramay, ko‘plab kichik miqyosdagi reaksiyalarni parallel ravishda amalga oshirish orqali keyingi bosqichni dastlabki o‘rganish uchun yetarli miqdorda material olishga muvaffaq bo‘lishgan.

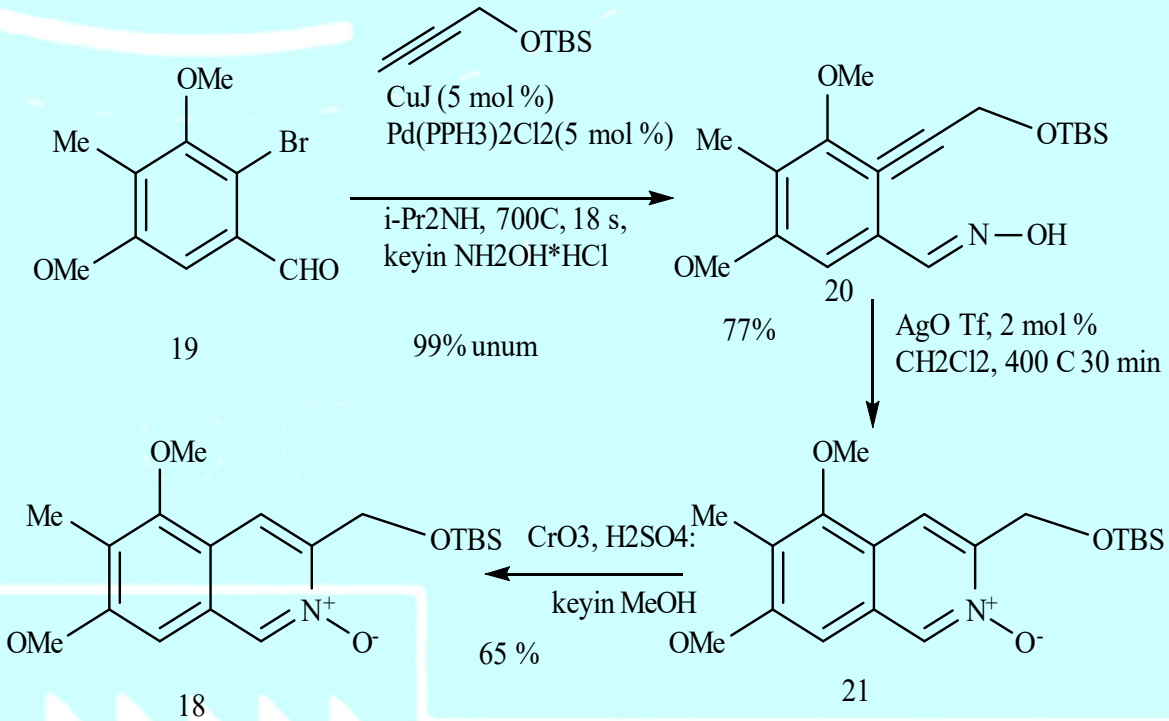
Sintezimizning keyingi bosqichi bis-THIQ yadrosining uglerod skeletini hosil qilish uchun o‘zaro qo‘shilish (cross-coupling) reaksiyasini o‘z ichiga oladi (5-sxema). 2-Piridil tipidagi organometall nukleofillarni tayyorlash zaruratidan qochish uchun geterotsiklik N-oksidlarning bevosita C−H funksionalizatsiyasidan foydalanishga qaror qilingan, chunki bunday birikmalar barqaror emasligi va tez protodemetallanishi bilan mashhur.[20] Natijada, biz izoxuinolin **9** ni N-oksid **15** ga**,** hamda izoxuinolin **10** ni triflat **16** ga aylantirilgan.[21] **15** va **16** birikmalari Fagnou va hamkorlari tomonidan ishlab chiqilgan Pd-katalizli kross-kupling reaksiyasida olingan, **17**-birikmani — ya’ni kross-kupling mahsulotini — izoquinolin **9** bilan birga ajratib olingan, bu esa **15**-birikmaning qaytarilgan shakli hisoblanadi (5a-sxema). **17**-birikma hosil bo‘lish darajasini oshirish bo‘yicha urinishlar muvaffaqiyatsiz yakunlandi. Optimallashtirish jarayonida aniqlanishicha, mahsulot hosil bo‘lishi uchun Pd katalizatorining yuqori miqdori (50 mol%) va juda yuqori harorat (180 °C) zarur bo‘lgan. Shuningdek, ortiqcha miqdordagi N-oksid boshlang‘ich **15**-bikma to‘liq izoxinolin **9** ga qaytarilganini ham ta’kidlash lozim.

Hartwig va hamkorlari tomonidan bildirilgan N-oksidlarning C−H funksionalizatsiyasi mexanizmini o‘rganish natijasida C−H aktivatsiyasi tezlikni

ISSN 3030-3907

belgilovchi bosqich ekanligi ta'kidlanganligi sababli, o'tish holatini (transition state) tahlil qildib va unda sezilarli sterik to'qnashuv mavjudligini aniqlashgan (5b-sxema). Ushbu taxminga asoslanib, N-oksid birikmasini qayta loyihalangan. To'siq hosil qiluvchi metoksi guruhini C-5 holatiga ko'chirish orqali (ya'ni **15** bilan solishtirganda **18** birikmasi), sterik to'qnashuvni kamaytiradi va kross-kupling reaksiyasi samaradorligini oshirgan. Shu bilan birga, bu o'zgarish keyingi sintez bosqichlariga xalaqit bermasligi kerak bo'lgan.

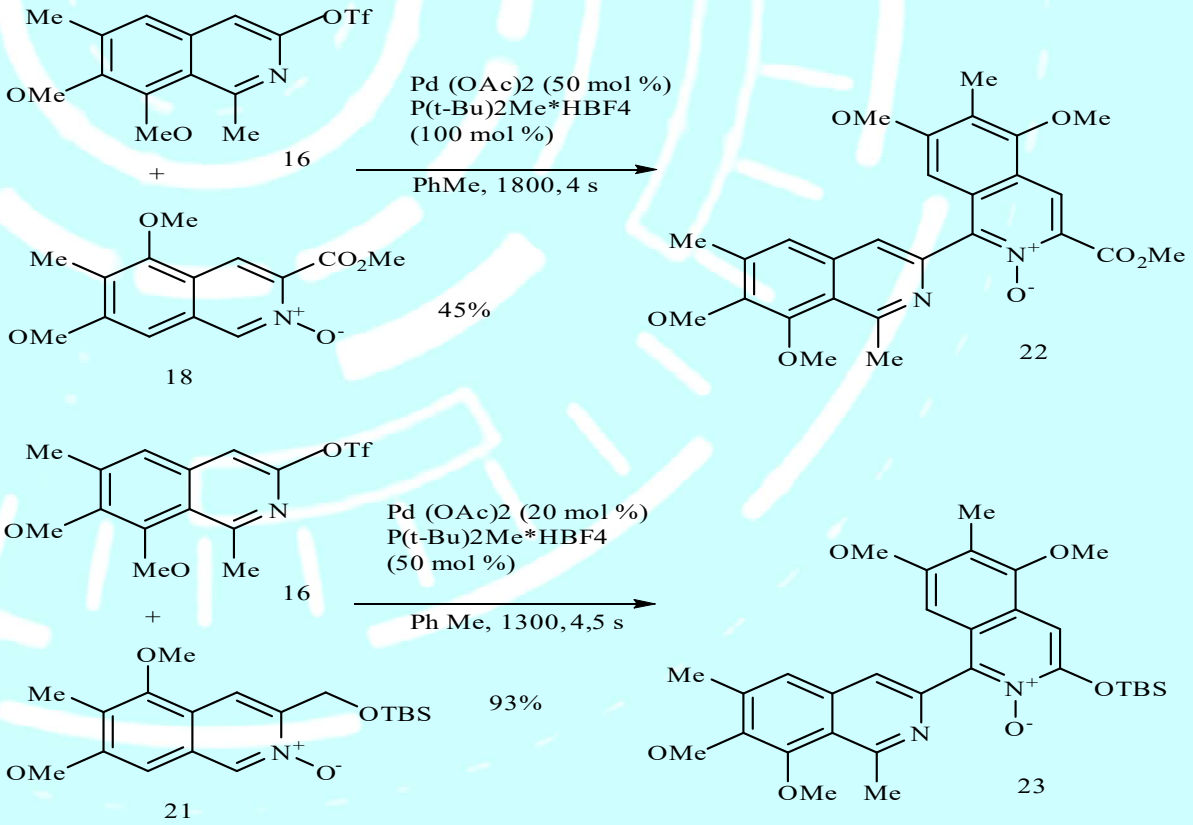
Sintez jarayonini maqbullashtirish uchun strategiya qayta ishlab chiqilgan bo'lib, bu jarayonda N-oksid (**18**) ni aril bromid (**19**) dan uch bosqichli jarayon orqali sintez qilingan (6-sxema). Bu jarayon quyidagilardan iborat: Sonogashira birikmasi orqali *in situ* oksim hosilasi (**20**) olish, Ag-katalizli 6-endo-dig halqalanish orqali izoxuinolin N-oksidi (**21**) ni hosil qilish hamda siliy himoyasini olib tashlash / Jones oksidlanishi / Fisher eterifikatsiyasi natijasida **18**- birikma olingan. Ushbu ketma-ketlik deyarli hech qanday optimallashtirishni talab qilmasdan katta miqyosda amalga oshirilishi mumkinligi aniqlangan. Bitta jarayonda 10 g dan ortiq oraliq modda (**21**) olishga muvaffaq bo'lingan. **18**-birikma tayyor bo'lgach, uni izoxinolin triflat (**16**) bilan birgalikda Fagnou kross-birikma (cross-coupling) olingan (7-sxema, yuqorida). Afsuski, katalizator miqdorini oshirilganiga qaramay, bis-IQ **22** hosilaning unimini sezilarli darajada yaxshilashning iloji bo'lmagan. Bundan tashqari, reaksiya yakunida ortiqcha N-oksid boshlang'ich moddaning to'liq qaytarilgani kuzatilgan. Ushbu holatdan kelib chiqib, N-oksidning qaytarilish jarayoni kerakli qo'shilish reaksiyasidan tezroq sodir bo'layotganini taxmin qilish mumkin.



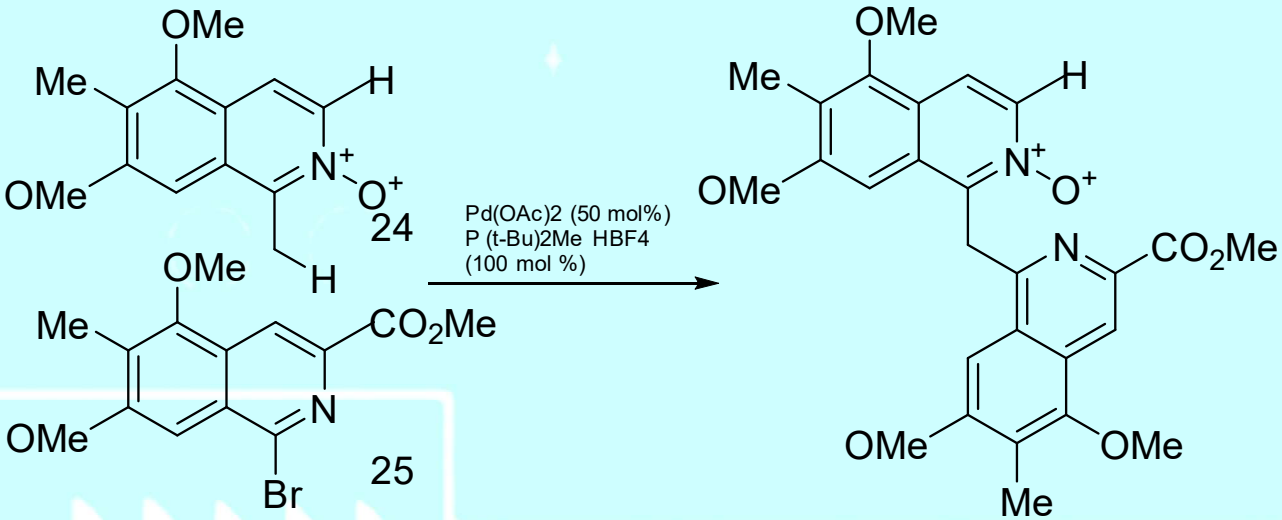
6-sxema: Izoxinolin N-oksidi (18) ni sintez qilish

ISSN 3030-3907

Shuning uchun, N-oksidning elektrofil xususiyatini kamaytirish bu jarayonni sekinlashtirishda foydali bo‘lishi mumkin, degan xulosaga kelishgan. Shu sababli, elektron beruvchi silyloksimetil guruhiga ega bo‘lgan **21**-oraliq birikmani muqobil qo‘shiluvchi komponent sifatida ishlatish imkoniyatini o‘rganib chiqishgan (7-sxema, pastki qism). Izoxinolin N-oksidi **21** ni qo‘shiluvchi komponent sifatida ishlatish orqali, reaksiyaning muvaffaqiyatli kechgani kuzatilgan va natijada bis-IQ **23** birikmasi yuqori unim bilan hosil bo‘lgan. Bundan tashqari, qo‘shimcha optimallashtirishlar natijasida, reaksiyaning yakunida katalizator miqdorini to‘liq (miqdor jihatdan) qayta tiklash mumkinligi aniqlangan.



7-sxema: N-oksidning C–H funksionallashtirish uchun yakuniy sharoitlari.



8-sxema. N-oksidning C_3 holatida arillanish reaksiyasi ehtimolini tadqiq etish.

ISSN 3030-3907

Nukleofil va elektrofil komponentlarni o‘zaro almashtirish imkoniyatini o‘rganish uchun qo‘shimcha tadqiqotlar olib borilgan, biroq reaksiya raqobatbardosh C(sp^3)-arillanish yo‘nalishi afzal bo‘lib va qo‘shimsha bis-IQ **26** asosiy mahsulot sifatida hosil bo‘lgan (8-sxemada ko‘rsatilganidek). Bu reaksion faollik Fagnou va hamkorlari tomonidan ilgari xabar qilingan va past selektivlik darajasi sababli keyingi bosqichlarda davom ettirilmagan.

Xulosa

Tetragidroizoxinolin (THIQ) tabiiy mahsulotlari alkaloidlarning eng yirik oilalaridan biri bo‘lib, keng strukturaviy xilma-xillik va biologik faollik namoyon etadi. E’tiborga loyiq jihati shundaki, oddiy benzil THIQ alkaloidlaridan tortib murakkab ekteinaskidin THIQ alkalodlarigacha, barchasi biologik faolliklarga va reaksiyon qobilyatga ega bo‘lib, ular tibbiy va sintetik organik kimyogarlarda katta qiziqish o‘yg‘otadi. 2002-2020 yil oralig’ida THIQ alkaloidlarining to‘liq sintezi bo‘yicha tadqiqotlar sezilarli darajada rivojlandi, xususan, ilmiy uzilishlarni osonlashtirish maqsadida fotokimyoviy va elektroximyoviy yo‘llar kabi yangi metodlar ishlab chiqishda katta yutuqlar kuzatildi. Bu zamonaviy kimyoviy usullar nafaqat samarali kimyoviy sintezlarni amalga oshirish imkonini beradi, balki tabiiy mahsulotlar analoglaridan yaratish imkonini beradi, bu esa ularning biologik faolligini yanada chuqurroq o‘rganishga yordam beradi. So‘nggi yillarda paydo bo‘lgan to‘liq sintezlar zamonaviy kimyoviy usullar va yangi texnologiyalar asosida amalga oshirilmoqda. Umuman olganda, biz umid qilamizki, ushbu sharh THIQ alkaloidlari kimyosi sohasida kelajakdagi rivojlanish uchun yo‘riqnomaviy manba bo‘lib xizmat qiladi va tibbiy hamda biologik tadqiqotlarda yanada yutuqlarga erishishga yordam beradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI:

1. Alexia N. Kim, Aurapat Ngamnithiporn, Emily Du, va Brian M. Stoltz. “Tetragidroizoxinolin (THIQ) alkaloidlarini to‘liq sintez qilish bo‘yicha so‘nggi yutuqlar (2002−2020)” Chem. Rev. 2023, 123, 9447-9496

2. Schütz,R.; Meixner,M.; Antes,I.; Bracher,F. A Modular Approach to the Bisbenzylisoquinoline Alkaloids Tetradine and Isotetradine. *Org. Biomol. Chem.* 2020, *18*, 3047-3068

3. Blank, N.; Opatz, T. Enantioselective Synthesis of Tetrahydroprptoberberines and Bisbenzylisoquinoline Alkaloids from A Deprotonated α-Aminonitrile. J. Org. Chem. 2011, 76, 9777-9784.

4. Ana Sozanschi, Hannah Asiki, Maiara Amaral, Erica V. de Castro Levatti, Andre G. Tempone,Richard J. Wheeler and Edward A. Anderson Synthesis and Evaluation of (Bis)benzyltetrahydroisoquinoline Alkaloids as Antiparasitic Agents JACS Au 2024, 4, 847-854

ISSN 3030-3907

5. Aurapat Ngamnithiporn, Eric R. Welin, Gerit Pototschnig, and Brian M. Stoltz“Bistetrahidroizokinolin alkaloidlarini sintez qilishga yo‘naltirilgan sintetik strategiyaning evolyutsiyasi” Acc. Chem. Res. 2024, 57, 1870-1884
6. A.Welin,E.R.; Ngamnithiporn,A.; Klatte,M.; Lapointe,G.; Pototschnig,G.M.; McDermott,M.S.J.; Conklin,D.; Gilmore,C.D.; Tadross,P.M.; Haley,C.K.; Negoro,K.; Glibstrup,E.; Grünanger,C. U.; Allan,K.M.; Virgil,S.C.; Slamon,D.J.; Stoltz,B.M. Concise Total Syntheses of (-)-Jorunnamycin A and (-)-Jorumycin Enabled by Asymmetric Catalysis. *Science* 2019, *363*, 270-275.
7. Gilmore,C.D.; Allan,K.M.; Stoltz,B.M. Orthogonal Synthesis of Indolines and Isoquinolines via Aryne Annulation. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, *130*, 1558-1559.
8. Allan,K.M.; Hong,B.D.; Stoltz,B.M. Expedient Synthesis of 3-Hydroxyisoquinolines and 2-Hydroxy-1,4-Naphthoquinones via OnePot Aryne Acyl-Alkylation/Condensation. *Org. Biomol. Chem.* 2009, *7*, 4960-4964.

ISSN 3030-3907