TRITSIKLIK XINAZOLIN VA XINAZOLONLARDA BORADIGAN ATSILLASH REAKSIYALARI

Xushvaqtova Gulbaxor Hamdam qizi
Magistr, Qarshi Davlar Universiteti
Mahmadiyorova Charosxon Erkinovna
E-mail: charosmahmadiyorova@gmail.com
k.f.f.d., PhD, Qarshi Davlar Universiteti

Annotatsiya. Ushbu maqolada trisiklik xinazolin alkaloidlari va ularning hosilalarida boradigan atsillash reaksiyalari haqida ma'lumot berilgan. Ma'lumki, trisiklik xinazolin alkaloidlari va ularning hosilalari har xil biologik faollikka ega [1]. Ular qatorida ko'pgina yuqori samarali preparatlar mavjud bo'lib, ular qishloq xo'jaligi, tibbiyot amaliyotida muvaffaqiyatli qo'llanilib kelinmoqda [2-4]. Xususan ular asosida ishlab chiqilgan preparatlar antioksidantlar, o'simliklar o'sishi regulyatorlari va gerbitsidlar sifatida qo'llanilmoqda [5]. Peganin alkaloidi (1) va uning oksidlanishidan hosil bo'lgan mahsulot vazitsinon (2) nafas olish yo'llari va resperator kasalliklarini davolashda bronxodilyator sifatida yuqori faollikka ega [6]. Vazitsinon (2), dezoksivazitsinon (3), 5-gidroksidezoksivazitsinon (4), izaindigoton (**5**) yallig'lanishga qarshi, antimikrob, antidepressant va antioksidant ta'sirga ega [7-10].

Kalit so'zlar. Trisiklik xinazolin alkaloidlari, aminodezoksipeganin, aminodezoksivazisinon, atsillash reaksiyalari, sirka angidrid, propion angidrid, benzoil xlorid, annelirlangan benzopirimidinlar, trietilamin.

Аннотация. В этой статье представлена информация о реакциях ацилирования, протекающих в трициклических хиназолиновых алкалоидах и их производных. Известно, что трициклические хиназолиновые алкалоиды и их производные обладают различной биологической активностью [1]. Среди них много высокоэффективных препаратов, которые успешно применяются в сельском хозяйстве, медицинской практике [2-4]. В частности, препараты, разработанные на их основе, используются в качестве антиоксидантов, регуляторов роста растений и гербицидов [5]. Алкалоид пеганин (**1**) и продукт его окисления вазицинон (**2**) обладают высокой активностью в качестве бронходилататора при лечении респираторных и респираторных заболеваний [6]. Вазицинон (**2**), дезоксивазицинон (**3**), 5-гидроксидезоксивазицинон (**4**), изаиндиготон (**5**) обладают противовоспалительным, антимикробным, антидепрессивным и антиоксидантным действием [7-10].

Ключевые слова. Трициклические хиназолиновые алкалоиды, аминодезоксипеганин, аминодезоксивазизинон, реакции ацилирования, уксусный ангидрид, пропионовый ангидрид, бензоилхлорид, кольчатые бензопиримидины, триэтиламин.

ISSN 3030-3907

Annotation. This article provides information on tricyclic quinazoline alkaloids and the acetylation reactions that go in their derivatives. It is known that tricyclic quinazoline alkaloids and their derivatives have different biological activity [1]. Among them, there are many highly effective drugs that have been successfully used in agricultural, medical practice [2-4]. In particular, preparations developed on their basis are being used as antioxidants, plant growth regulators and herbicides [5]. Peganin alkaloid (**1**) and its oxidation product vasicinone (**2**) have high activity as a bronchodilator in the treatment of respiratory and resperator diseases [6]. Vasicinone (**2**), deoxyvazicinone (**3**), 5-hydroxidezoxyvazicinone (**4**), isaindigotone (**5**) have anti-inflammatory, antimicrobial, antidepressant and antioxidant effects [7-10].

Keywords. Tricyclic quinazoline alkaloids, aminodesoxypeganine, aminodesoxyvazisinone, acetylation reactions, acetic anhydride, propion anhydride, benzoyl chloride, annelated benzopyrimidines, triethylamine.

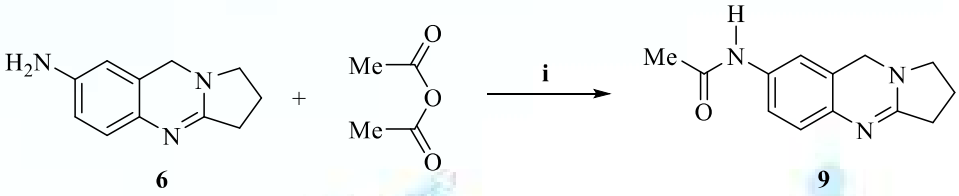
Hozirgi vaqtda, dunyo tibbiyot amaliyotida sintetik – geterotsiklik birikmalar asosida yaratilayotgan dori vositalari yil sayin ko‘payib bormoqda. Mana shunday geterotsiklik birikmalar qatoriga tritsiklik xinazolinlar va ularning analoglarini kiritishimiz mumkin. Alkaloidlarning eng qiziqarli sinflaridan biri bu - tritsiklik xinazolin alkaloidlaridir. Bu sinf alkaloidlari tabiatda keng tarqalgan bo‘lib, ular ko‘pincha *Peganum harmala*, *Galega officinalis*, *Adhadota vasica*, *Nitraria komarovii*, *Maskinlaya macrosciadia* va boshqa o‘simlik turlarida uchraydi [4]. Tritsiklik xinazolinlar annelirlangan benzopirimidinlar bo‘lib, ularda bir nechta reaksion markazlar - azot atomlari, karbonil va metilen guruhlari, hamda benzol halqasi mavjud. Ushbu markazlarda elektrofil va nukleofil reagentlar bilan reaksiyalar borib, potensial biologik faollikka ega tritsiklik xinazolin alkaloidlarining turli xil hosilalarining hosil bo‘lishiga olib keladi.

7-Aminodezoksipeganin (**6**) va 5,7-diaminodezoksipeganin (**7**) molekulasida bir necha reaksion markazlar (aminoguruhlar, N-4 azot atomi, 9-CH_2 metilen guruhlari va benzol xalqasi) borligi ularning elektrofil reagentlar bilan ta’sirlashish imkoni yuqori ekanligini bildiradi.

Biz tadqiqotlarimizni davom ettirib, amino-guruhni atsillash reaksiyalarini olib borishni, reaksiyalar borishiga ta’sir etuvchi omillarni aniqlashni va olingan natijalarni uning kislorodli analogi - 7-aminodezoksivazitsinon (**8**) natijalari bilan taqqoslash maqsadida 7-aminodezoksipeganin (**6**) va 5,7-diaminodezoksipeganinning (**7**) ayrim angidridlar va xlorangidridlar bilan atsillash reaksiyalarini turli sharoitlarda olib bordik. Atsillovchi agentlar sifatida: sirka angidrid, propion angidrid, benzoil xlorid ishlatildi.

7-Aminodezoksipeganinni (**6**) sirka angidrid bilan atsillash reaksiyalari reagentlarning **6**:As_2O – 1:14 nisbatdagi aralashmasini avval xona haroratida 24 soat qoldirish, keyin esa yana 4 soat davomida qizdirish bilan olib borildi:

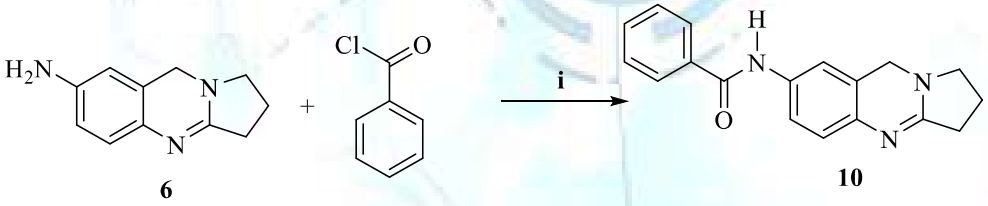
ISSN 3030-3907



i) 6:Ac_2O - 1:14, 20-25°C, 24 c, 95-98°C, 4 c

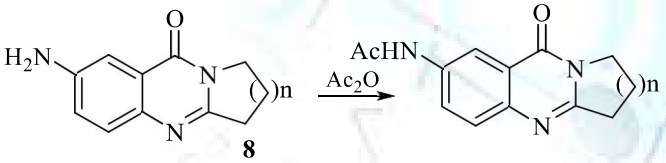
Mahsulot (**9**) reaksion aralashma sovutilgach ammiak ishtirokida cho‘ktirish yo‘li bilan ajratib olindi. Mahsulotning unumi 54% ni tashkil etdi. Natijalar shuni ko‘rsatadiki, sirka angidridning ortiqcha miqdorda olinishi, reaksiyani uzoqroq vaqt va qizdirib olib borilishiga qaramasdan 7-aminodezoksipeganin (**6**) o‘zining kislorodli analogi – 7-aminodezoksivazitsinonga (**8**) nisbatan sekinroq kirishadi va nisbatan pastroq unum (54%) bilan N-(1,2,3,9-tetragidropirrolo[2,1-b]xinazolin-7-il)atsetamidni (**9**) hosil qiladi.

7-Aminodezoksipeganinning (**6**) benzoil xlorid bilan reaksiyalari reagentlarning **6**:BzCl:TEA – 1:1.3:1.3 nisbatlarida olib borildi. Atsillash reaksiyasi reaksion aralashmani absolyut benzol eritmasida 4 soat qaynatish (80ºC) bilan olib borildi va tegishli mahsulot - N-(1,2,3,9-tetragidropirrolo[2,1-b]xinazolin-7-il)benzamid **(10)** ancha past unum bilan ajratib olindi:



i) 6: BzCl:TƏA - 1:1.3:1.3, C_6H_6 (абс.), 80°C, 4 c

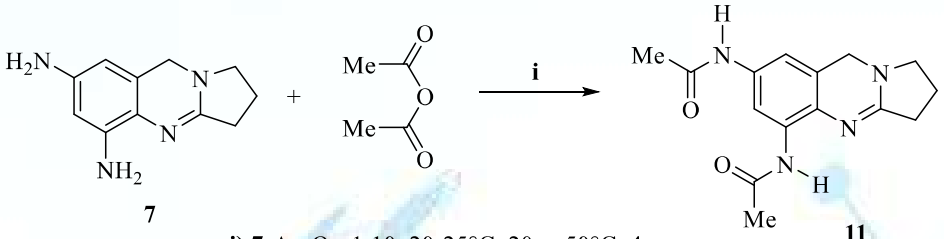
Reaksiya vaqtining va davomiyligining oshirilishi mahsulot unumining sezilarli oshishiga olib kelmadi. Buni dastlabki aminning (**6**) benzolda qiyin erishi bilan tushuntirish mumkin.



Mazkur natijalar 7-aminodezoksipeganin (**6**) benzoil xlorid bilan o‘zining kislorodli analogiga (**8**) nisbatan sekinroq kirishishini ko‘rsatadi.

Tadqiqotlar davomida, tarkibida ikkita amino guruh tutgan - 5,7-diaminodezoksipeganinning (**7**) alifatik qator kislota angidridlari: sirka va propion angidridlari bilan reaksiyalari olib borildi. Diaminning (**7**) sirka angidrid bilan reaksiyasi reagentlarning **7**:As_2O – 1:14 nisbatdagi aralashmasi ishtirokida olib borildi:

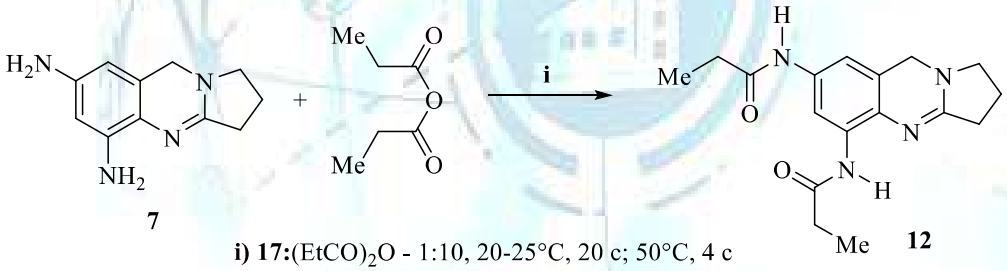
ISSN 3030-3907



i) 7:Ac_2O - 1:10, 20-25°C, 20 c; 50°C, 4 c

Atsillovchi agent ortiqcha miqdorda (10 ekvivalent) ishlatilsada, reaksiya xona haroratida 20 soat aralashtirib olib borilganda nisbatan sekin ketishi kuzatildi, shuning uchun aralashma harorati 50ºC gacha ko‘tarildi va 4 soat davomida shu haroratda qizdirildi. Reaksiya natijasida tegishli diatsil-mahsulot - N,N'-(1,2,3,9-tetragidropirrolo[2,1-b]xinazolin-5,7-diil) diatsetamid (**11**) o‘rtacha unum (57%) bilan sintez qilindi.

Dastlabki diaminning (**7**) propionangidridi bilan reaksiyasi yuqorida keltirilgan usuldek olib borildi va kutilgan diasil hosila - N,N'-(1,2,3,9-tetragidropirrolo[2,1-b]xinazolin-5,7-diil)dipropionamid (**12**) olindi:



i) 17:$(EtCO)_2O$ - 1:10, 20-25°C, 20 c; 50°C, 4 c



5,7-Diaminodezoksipeganinning (**7**) propionangidridi bilan reaksiyasi reagentlarning **7**:$(EtCO)_2O$ – 1:10 nisbatdagi aralashmasi ishtirokida olib borildi. Bunda angidriddan ortiqcha miqdorda (10 ekvivalent) olinib, aralashma avval xona haroratida 20 soat aralashtirildi, keyin 50ºC da 4 soat davom ettirildi. Natijada tegishli diasil-mahsulot (**12**) 53% unum bilan sintez qilindi.

Sintez qilingan birikmalarning unumi va ba’zi fizik-kimyoviy kattaliklari

Бирикма	Brutto formula	Unum, %	R_f (sistema)	Suyuqlanish harorati, ^0S
9	$C_{13}H_{15}N_3O$	54	0.26 (benzol:metanol - 3:1)	213-215
10	$C_{18}H_{17}N_3O$	14	0.7 (benzol:metanol - 3:1)	192-194
11	$C_{15}H_{18}N_4O_2$	57	0.29 (benzol:metanol - 3:1)	320-322
12	$C_{17}H_{22}N_4O_2$	53	0.32 (benzol:metanol - 3:1)	301-302

ISSN 3030-3907

N-(1,2,3,9-tetragidropirrolo[2,1-b]xinazolin-7-il)asetamid (9)

Bir og‘izli yumaloq tubli kolbaga 0.5 g (2.7 mmol) 7-aminodezoksipeganin (**6**) solindi va unga 3.6 ml (3.88 g, 38.1 mmol, d=1.08 g/ml) sirka angidridi qo‘shildi. Reaksion aralashma 24 soat davomida xona haroratida qoldirildi, keyin suv hammomida (95-98°C) 4 soat qizdirildi. Aralashma sovutildi va ustiga suvli (10%) ammoniy gidroksid qo‘shildi va pH=9-10 ga keltirildi. Tushgan cho‘kma filtrlab olindi, suv bilan yuvildi va quritildi. Natijada 0.124 g (54%) mahsulot (**9**) olindi, suyuqlanish harorati 213-215°C (siklogeksan). R_f=0.26. IQ-spektr (KBr, ν, sm^{-1}): 3290 (ν_{N-H}), 2958, 2869 (ν_{CH2}, ν_{CH3}), 1620 ($\nu_{C=O}$), 1562 ($\nu_{C=N}$), 1504 (ν_{C-N}).

N-(1,2,3,9-Tetragidropirrolo[2,1-b]xinazolin-7-il)benzamid (10)

0.5 g (2.67 mmol) monoaminodezoksipeganinga (**6**) 0.5 ml (0.487 g, 3.47 mmol) (d=1.2187 g/sm^3) benzoil xlorid va 0.5 ml (0.35g, 3.47 mmol) (d=0.726 g/sm^3) trietilaminning 25 ml absolyut benzoldagi aralashmasi qo‘shildi va suv hammomida 4 soat qaynatildi. Reaksion aralashma xona haroratigacha sovutildi, tushgan kristallar filtrlandi. Texnik mahsulotga ammoniy gidroksidning suvli eritmasi bilan ishlov berildi, pH=8 ga keltirildi va tushgan cho‘kma filtrlab olindi, suv bilan 2-3 marta bilan yuvildi va quritildi. Natijada 0.1 g (14%) reaksiya mahsuloti (**10**) olindi, suyuqlanish harorati =192-194°C (siklogeksan). R_f=0.7.

N,N'-(1,2,3,9-Tetragidropirrolo[2,1-b]xinazolin-5,7-diil)diasetamid (11)

Yumaloq tubli bir og‘izli kolbaga 3 g (15 mmol) 5,7-diaminodezoksipeganinning (**7**) solindi, unga 14.2 ml (15.3 g, d=1.08 g/ml, 150 mmol) sirka angidrid quyildi va xona haroratida 20 soat, 50^0C da 4 soat aralashtirildi. Reaksion aralashma xona haroratigacha sovutilgach, ortiqcha sirka angidrid 20 ml distillangan suv qo‘shib parchalandi, keyin xona haroratida 2 soat aralashtirildi. Tushgan cho‘kma filtrlandi, suv bilan neytral muhitgacha yuvildi va quritildi. Reaksiya natijasida 2.4 g (57%) mahsulot (**11**) olindi, suyuqlanish harorati =320-322°C (90% DMFA), R_f=0.29.

N,N'-(1,2,3,9-Tetragidropirrolo[2,1-b]xinazolin-5,7-diil)dipropionamid (12)

Yumaloq tubli, bir og‘izli kolbaga 1 g (5 mmol) 5,7-diaminodezoksipeganinning (**7**) solindi, unga 6.3 ml (6.43 g, d=1.08 g/ml, 50 mmol) propionangidridi quyildi va xona haroratida 20 soat, 50°C da 4 soat aralashtirildi. So‘ngra, aralashma xona haroratigacha sovutilgach, ortiqcha propionangidridi 20 ml distillangan suv qo‘shib parchalandi va xona haroratida 2 soat aralashtirildi. Tushgan cho‘kma filtrlandi, suv bilan neytral muhitgacha yuvildi va quritildi. Reaksiya natijasida 0.82 g (53%) mahsulot (**12**) olindi, suyuqlanish harorati= 301-302°C (90% DMFA), R_f=0.32.

ISSN 3030-3907

Foydalanilgan adabiyotlar

1. J. P. Michael, Nat. Prod. Rep. Indolizidine and quinolizidine alkaloids // -2004. -Vol.21. -P.625-649.
2. Elmuradov B. Zh., Synthesis, chemical transformations and biological activity of condensed benzo- and thienopyrimidine-4-ones. Diss. … doctor of chemical sciences (DSc). Tashkent, National University of Uzbekistan.- 2019. –P.200.
3. Насруллаев А.О. 2,3-Три, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг кимёвий ўзгаришлари. Кимё фан.номз. ... дис. – Тошкент: ЎзМУ. 2018. –118 б.
4. Шахидоятов Х.М., Элмурадов Б.Ж., *Химия природ. соедин.* (обзор), 2014. -№5.-С. 677- 695.
5. S. Patil, R. Ojha, G. Kaur, K. Nepali, Sh. Aggarwal, K. L. Dhar. Estimation of seasonal variation of two major pyrrolo [2,1-b] quinazoline alkaloids of Adhatoda vasica by HPLC // Nat. Prod. J. -2013. -Vol.3. -№1. -P.30-34.
6. Nepali K., Sharma S., Ojha R., Kanaya Lal Dhar.Vasicine and structurally related quinazolines // Med. Chem. Research. -2013.-Vol.22. -Issues 1. -P.1-15.
7. Santosh B. Mhaske, Narshinha P. Argade. The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids // Tetrahedron. -2006. -Vol.62. -Issues 42. -P. 9787-9826.
8. Сохибова Н.Б., Турсунходжаева Ф.М., Джахангиров Ф.Н., Режепов Ж., Махмадиёрова Ч.Э., Элмурадов Б.Ж. Исследование противовоспалительной и анальгезирующей активности галантамина гидробромида, дезоксипеганина гидрохлорида, гидрохлорида 6-аминодезоксипеганина и гидрохлорида 6,8-диаминодезоксипеганина // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2013.-№1.- С.78-80.
9. Tojiboev A.G., Elmuradov B.Zh., Mouhib H., Turgunov K. K., Abdurazakov A. Sh., Makhmadiyarova Ch.E., Tashkhodjaev B. and Mirzaev S.Z. Structural insight from intermolecular interaction and energy framework analysis of 2-substituted 6,7,8,9-tetrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazolin-11-ones, *Acta Cryst.* 2021. -B77.-P.416–426.

ISSN 3030-3907