



UDK: 547.99

Gulandom DALIMOVA,
O'zbekiston Milliy Universiteti professori, k.f.d
E-mail: dalimova@list.ru

O'zR FA O'simlik moddalari kimyosi instituti yetakchi ilmiy xodimi, k.f.n N.Xidirova taqrizi ostida

QUYI MOLEKULAR BIOREGULYATORLAR KURSINI O'QITISHDA KUMARINLAR SINTEZI USULLARINI YORITISHNING METODOLOGIK AHAMIYATI HAQIDA

Аннотация

Maqolada "Quyi molekulyar bioregulyatorlar" kursini o'qitishda adabiyotlarga asoslangan kumarinlar sinteziga bag'ishlangan usullar va ulardan laboratoriya mashg'ulotlarida foydalanish bo'yicha ishlab chiqilgan metodik tavsiyalar keltirilgan.

Kalit so'zlar: Kumarinlar, kumarinlar sintezi, kondensasiya reaksiyasi, eterifikasiya, siklizasiya, qayta guruhlanish, laktonizasiya, nukleofil' birikish, metallorganik reaksiya, al'dol' kondensasiyasi.

О МЕТОДОЛОГИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ ВКЛЮЧЕНИЯ МЕТОДОВ СИНТЕЗА КУМАРИНОВ В УЧЕБНЫЙ КУРС НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОРЕГУЛЯТОРЫ

Аннотация

В статье представлены методические рекомендации основанные на литературных данных по методам синтеза кумаринов для преподавания курса «Низкомолекулярные биорегуляторы» и их применению в лабораторных работах.

Ключевые слова: Кумарины, синтез кумаринов, реакция конденсации, этерификация, циклизация, перегруппировка, лактонизация, нуклеофильное присоединение, металлоорганическая реакция, альдольная конденсация.

ON THE METHODOLOGICAL SIGNIFICANCE OF INCLUDING COUMARIN SYNTHESIS METHODS IN THE LOW-MOLECULAR WEIGHT BIOREGULATORS COURSE

Annotation

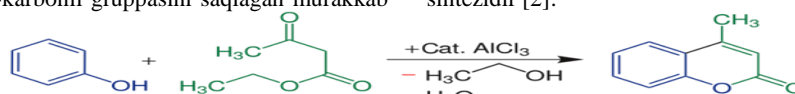
This article presents literature-based recommendations on coumarin synthesis methods for teaching the "Low-Molecular Weight Bioregulators" course and their application in laboratory work.

Key words: Coumarins, coumarin synthesis, condensation reaction, esterification, cyclization, rearrangement, lactonization, nucleophilic addition, organometallic reaction, aldol condensation.

Kirish. Quyi molekulyar bioregulyatorlar kursi "Tabiiy fiziologik faol birikmalar" ta'lim yo'nalishida tahsil olayotgan talabalar uchun ishlab chiqilgan kurs bo'lib, unda quyi molekulyar tabiiy birikmalar – alkaloidlar, glikozidlar, flavonoidlar, terpenlar, kumarinlar kabi birikmalarning tuzilishi, fizik-kimyoviy xossalari, tabiatda tarqalganligi, ularni aniqlash reaksiyalari mufassal bayon etiladi. Kurs bo'yicha ishlab chiqilgan laboratoriya ishlari mobaynida talabalar ushbu birikmalarning kimyoviy reaksiyalariga oid, yoki ularni o'simlik xom ashyosidan ajratib olishga oid tajribalarni bajarishi natijasida kerakli bilim, ko'nikmalarga ega bo'ladi. Kumarinlar – kislorod saqlagan geterosiklik birikmalardir. Ularning strukturasi asosini benzo- α -piron – sis-orto-oksidochin kislotasining laktoni tashkil etadi. Kumarinlar oliy o'simliklar tarkibida ko'p, quyi o'simliklarda kamroq uchraydi, suv o'tlarida umuman uchramaydi. Ma'lum bo'lgan deyarli barcha kumarinlar yopiq urug'li o'simliklardan -



Pexman kondensasiyasi kislotali muhitda fenol va karbon kislotasi yoki β -karbonil gruppasini saqlagan murakkab



Reaksiyaning mexanizmi eterifikasiya/qayta eterifikasiyani o'z ichiga olgan bo'lib, ketidan aktivlashgan karbonil gruppasining kislorodga nisbatan orto-holatga hujumi

Dukkakdoshlar, Soyabonguldoshlar, Rutadoshlar, Qoraqatdoshlar, Zubturumdoshlar, Boshqililar, Labguldoshlar, Dalachoydoshlar - ajratib olingan Kumarinlar o'simliklarda o'sish ingibitorlari, boshqalari o'sish stimulyatorlari, o'simliklarning ba'zi kasalliklarida himoya vositasi vazifasini bajaradi. Quyi molekulyar bioregulyatorlar kursini o'qitishda kumarinlarning sintez usullari yoritilmagan. Bu esa o'quv materiallarini to'liq o'zlashtirishga imkon bermaydi. Shu sababli kumarinlarning sintez usullari haqidagi ma'lumotlarni laboratoriya ishlari, amaliy mashg'ulotlar tarkibiga kiritish maqsadga muvofiq ko'rinadi.

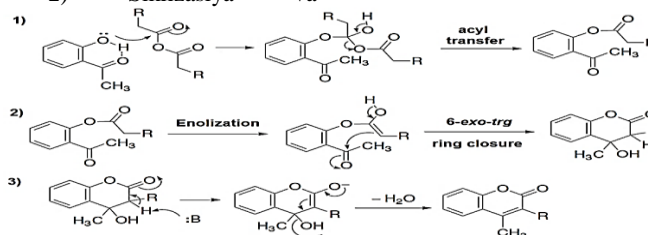
Mavzuga oid adabiyotlar tahlili. Kumarinlarni qator reaksiyalar yordamida sintez qilish usullari ishlab chiqilgan. Masalan, Perkin reaksiyasida salisil al'degidi va sirka angidridi o'rtasidagi kondensasiya reaksiyasi orqali kumarinlarni sintez qilish usuli keng tarqalgan [1].

efirming o'zaro ta'sirlashuvidan boshlanadigan kumarinlar sintezidir [2]:

natijasida yangi halqa hosil bo'ladi. Reaksiyaning yakuniy bosqichi degidratsiyadan iborat.

o-Gidroksiarilketonlarning alifatik kislotalar angidridlari ta'sirida asillanishi natijasida va keyinchalik

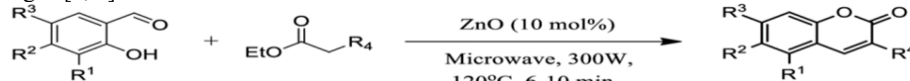
siklizasiya orqali, xromonlar yoki kumarinlar olinadi [3]. Reaksiyaning mexanizmi aniq ajratilgan uchta reaksiyadan iborat: 1) Tetradrik intermediat hosil bo'lishiga olib keluvchi fenolning o-asillanishi; 2) Siklizasiya va



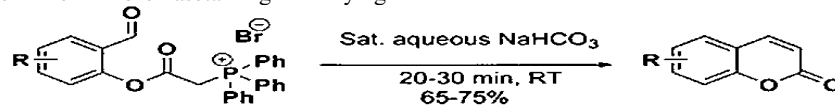
Knyovenagel' reaksiyasi yordamida kumarinlar sintezi. Kumarinlarning 3-almashingan hosilalari tegishli moddalardan Knyovenagel' reaksiyasi orqali ishqor ishtirokida o'tadigan



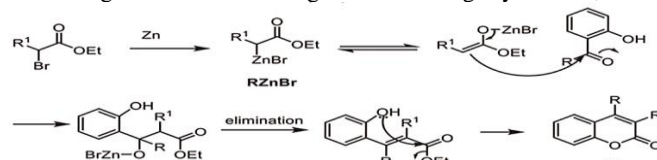
Adabiyotlarda Knyovenagel' reaksiyasi bo'yicha kumarinlar sintezini ul'tratovush ta'sirida erituvchisiz sharoitlari ko'rsatilgan [5, 6]:



Vittig reaksiyasi bo'yicha kumarinlar sintezida al'degid yoki keton trifenilfosfoniylid bilan ta'sirlashuvi natijasida kumarinlar hosil bo'ladi [4]. Oxirgi yillarda kumarinlarning xona temperaturasida natriy bikarbonatning suvli eritmasida nisbatan arzon va oddiy sintezi ishlab chiqilgan. Bu usul almashingan 2-formilfenil-2-bromasetatning to'yingan



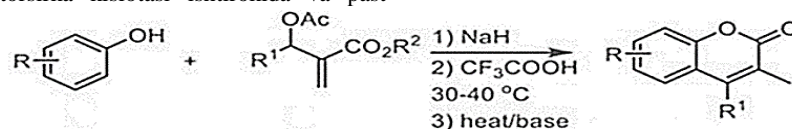
Reformatskiy reaksiyasi yordamida kumarinlar sintezi. Reformatskiy reaksiyasi davomida aktivlashtirilgan asilgalogenid avval rux metalli bilan RZnBr o'zaro ta'sirlashadi, so'ngra ruxli metallorganik birikmalarning



Beylis-Xillman reaksiyasi almashingan kumarinlar sintezi uchun qo'llangan. Gidroksibenzal'degidlar DABCO-2 (1,4-diazabisiklo-(2,2,2)-oktan) katalizatori ishtirokida metilakrilat bilan reaksiyaga kirishib, xromonlar va kumarinlar kombinasiyasini hosil qiladi [8]. 2-Gidroksibenzal'degidlarning



Klyayzen qayta guruhlanishi yordamida kumarinlar sintezi. Fenol va himoyalangan allil spirtining o'zaro ta'sirlashuvi asosli sharoitlarda izlanayotgan mahsulotga olib keladi. Ketidan uchftorsirka kislotasi ishtirokida va past



Xek laktonizatsiyasi yordamida kumarinlar sintezi. Bu reaksiya kumarin analoglarining sintezi uchun palladiyli

gidroksidigidroksromon hosil bo'lishiga olib keluvchi ichki molekulyar al'dol' reaksiyasi; 3) OH gruppining ajralishi natijasida xromon yoki kumarinning hosil bo'lishi:

jarayonlarda sintez qilingan. 2-Gidroksibenzal'degid va aktiv metilen gruppasini saqlagan ikkinchi komponent o'rtasidagi reaksiya ishqor ishtirokida va qizdirish bilan o'tkaziladi [4]:

NaHCO3 eritmasida ichki molekulyar Wittig reaksiyasiga asoslangan. Reaksiyaning afzalliklari - sharoitlarning qulayligi va qayta ishlashning oddiyligi hamda qisqa vaqt davomida yaxshi unumidan iborat. Bu usul bo'yicha almashingan kumarinlar sintez qilingan:

ketonga 1,2-qo'shilishi Zn[OH(Br)] uzilgandan so'ng rux yenolyati hosil bo'lishi orqali murakkab efirga olib keladi. Ushbu jarayon α , β -to'yinmagan efilarni 3,4-dialmashingan kumarinlarga aylantiradi, R = H, Me, Et [7]:

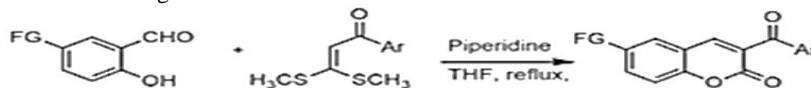
oddiy qizdirish yoki mikroto'lqin ta'sirida uchlamchi butilakrilat bilan o'zaro ta'siri Beylis-Xillman adduktlarining hosil bo'lishiga olib kelishi ma'lum edi. Ushbu adduktlar keyinchalik sirka kislotasida qaynatilishi 3-almashingan xromonlar va kumarin hosil bo'ladi.

temperaturalarda 3,3-sigmatrop qayta guruhlanish va tautomeriya sodir bo'lishi yaxshi unum bilan 3,4-almashingan kumarin hosil bo'lishiga olib keladi [9]:

katalizator ishtirokida olib boriladi. Katalizator sifatida PdCl₂ yoki Pd(OAc)₂ ishtirokida reaksiyaning suvli eritmalar va organik erituvchilar muhitida o'tishi tadqiq etilgan [10]:



Mixael' reaksiyasi yordamida kumarinlar sintezi. 3-aroilkumarin sintezi Mixael'ning birikish reaksiyasi orqali TGF muhitida piperidin ishtirokida gidroksibenzenaldegid va α -aroilketenditioasetal'dan oson amalga oshirilishi mumkin.



Guben-Xyosh kondensasiyasi β -ketonitrillar va ko'p atomli fenollar orasidagi reaksiyaga asoslangan [12]:



Tahlil va natijalar. Kumarinlarni sintez qilish usullarini laboratoriyaya mashg'ulotlari bilan bog'liqligi. Kumarinlarning klassik va zamonaviy sintezi usullari turli murakkablikdagi laboratoriya mashg'ulotlarida o'z aksini topishi mumkin – asosiy o'quv tajribalaridan tortib, tadqiqot praktikumlarigacha. Bu tabiiy birikmalar va organik sintez sohalarida kasbiy ko'nikmalarning bosqichma-bosqich shakllanishini ta'minlaydi. Adabiyotlar tahliliga ko'ra quyidagi tavsiyalarni berish mumkin:

1. Pexman va Knyovenagel' reaksiyalari asosiy praktikumda qo'llanishi mumkin. Pexman reaksiyasi ko'pincha o'quv laboratoriyalarida tajriba sxemasining oddiyligi va reagentlarning oson topilgani sabab qo'llanadi. Laboratoriya mashg'ulotlarida talabalar kislotali katalizator ishtirokida fenolning β -ketoefir bilan kondensasiyasini o'tkazadilar, bu: kislotali katalizatorlar ishtirokida o'tadigan reaksiyalar mexanizmini o'rganish; qizdirish, kristallizatsiya va fil'trlash usullarini o'zlashtirish; fenol halqasidagi o'rindoshlarning mahsulot unumiga ta'sirini baholash imkonini beradi. Knyovenagel' reaksiyasiga asoslangan laboratoriya mashg'ulotida yumshoq organik sintez prinsiplari namoyon etiladi. Talabalar o-gidroksibenzenaldegid va aktiv metilen gruppasini saqlagan birikma o'r'asidagi siklizatsiya reaksiyasi asosida kumarin sintezini amalga oshiradilar. Tajriba davomida asoslar bilan ishlash, qayta kristallash usulini o'zlashtirish ko'nikmalari shakllanadi.

2. Laboratoriya mashg'ulotlarida Mixael' reaksiyasi aktiv metilen gruppasini tutgan birikmalarni α,β -to'yinmagan karbonil birikmalarga nukleofil' birikishi va ketidan siklizasiyalanishi orqali almashgan kumarinlarni olish uchun qo'llanadi. O'quv tajribasida talabalar kon'yugasiyalangan sistemalar va 1,4-birikish; asos tabiatli yumshoq katalizatorlar; reaksiyaning regio-va xemoselektivligini o'zlashtiradilar. Ushbu usul polisiklik kumarin strukturalarini sintez qilishda ayniqsa qimmatlidir.

3. Beylis-Xillman reaksiyasi yordamida kumarinlar sintezi yuqori atom iqtisodiga erishgan holda funksional gruppalar bilan boyitilgan hosilalarni olishda qo'llanadi. Laboratoriya mashg'ulotlarida ushbu reaksiya: ko'p bosqichli katalitik jarayonlarni ko'rgazma qilishda; organik katalizda uchlamchi aminlarning rolini ko'rsatishda; tadqiqot ishlarida biologik aktiv kumarinlarni olishda ishlatiladi. Bu reaksiya hozirgi "yashil kimyo" yondoshishlarini yaxshi ko'rsata oladi.

Reaksiya 3 bosqichda o'tadi [11]. Dastlab Mixael' birikishi (1-bosqich), al'dol' kondensasiyasi (2-bosqich) va suv, hamda -SCH₃ gruppasining ajralishi (3-bosqich):

4. Laboratoriya mashg'ulotlarida Vittig reaksiyasini qo'llash berilgan geometriya bo'yicha qo'sh bog' hosil bo'lishi orqali kumarinlarni sintez qilish imkonini beradi. Bu usulning amaliy ahamiyati shundan iboratki, talabalar fosforan yoki ilid reagentlari bilan ilashni o'rganadilar; reaksiyalarning stereoselektivligini; ushbu usulning kondensasiya reaksiyalariga nisbatan samaradorligini o'rganadilar. Bu laboratoriya mashg'uloti o'qitishning ilg'or darajasi sifatida tavsiya etiladi.

5. Kostaneskiy-Robinson sintezi tadqiqot-o'quv mashg'ulotlarida o'tilishi mumkin. Ushbu reaksiya benzo- α -pironlar sintezining klassik usuli bo'lib, kumarinlar ham ular sirasidandir. Laboratoriya sharoitlarida bu reaksiya: ichki molekulyar siklizatsiyani; ishqoriy muhitning rolini ko'rsatish; ko'p bosqichli sintez olib borish va mahsulotlarni tozalash ko'nikmalariga ega bo'lish imkonini beradi. Bu usul muhim tarixiy va metodologik ahamiyatga ega.

6. Reformatskiy reaksiyasi funksional gruppalar bilan boyitilgan kumarinlar sintezida qo'llanadi. Laboratoriya mashg'ulotlarida bu reaksiya kumarinlar yadrosiga, β -gidroksiefirlar hosil bo'lishi va ketidan halqaning yopilishi orqali, o'rindoshlarning kiritilishiga bag'ishlangan ishlarda qo'llanadi. Tajriba davomida talabalar: ruxorganik birikmalar bilan ishlashni, metallorganik reaksiyalarni o'rganadilar; reaksiya sharoitlarining mahsulot unumi va strukturasiga ta'sirini tahlil qiladilar.

7. Klyayzen reaksiyasi va uning modifikatsiyalari o-gidroksikarbon kislotalar murakkab efirlarining ichki molekulyar kondensasiyasi orqali kumarinlarni olish uchun qo'llanadi. Laboratoriya mashg'ulotlarida ushbu usul: karbonil birikmalarning yenol shakllarini o'rganish; C-C birikish reaksiyalarini o'rganish; siklizatsiyaning klassik va zamonaviy usullarini solishtirish imkonini beradi.

Xulosa. Shunday qilib, kumarinlar sinteziga oid usullarni laboratoriya praktikumida qo'llash ta'lim oluvchilarning nafaqat nazariy bilimlarini chuqurlashtiradi, balki kasbiy ko'nikmalar, tadqiqiy fikrlashi va organik sintezdagi zamonaviy tendensiyalarni tushunishi orqali metodologik muhim vazifani ham bajaradi. Bu kumarinlarni kompetentlik va predmetlararo yondoshishlarda qulay va pedagogik jihatdan qimmatli obyekt darajasiga ko'taradi.

ADABIYOTLAR

1. Gulati S, Singh R, Sangwan S. A review on convenient synthesis of substituted coumarins using reuseable solid acid catalysts // Royal Society of Chemistry Advances. – 2021. - 11(47). – P.29130-29155.
2. Joule J.A., Mills K. Heterocyclic Chemistry, 4th edition / Oxford. – UK. - Blackwell Science. - 2000.

3. Hwang IT, Lee SA, Hwang JS, Lee KI. A facile synthesis of highly functionalized 4-aryl coumarins via Kostanecki reactions mediated by DBU // *Molecules*. – 2011. - 16(8). – P.6313-6321.
4. Shrikrishna D. Tupare1, Pravin Meshram. Chemistry of Coumarin: A Review // *International Journal of Scientific Research in Science and Technology*. – 2024. – V.11. - №11. – P.72-77.
5. Sripathi S.K., Logeeswari K. Synthesis of 3-aryl coumarin derivatives using ultrasound // *International Journal of Organic Chemistry*. 2013. - 03(01). – P.42-47.
6. Gholap S.S., Deshmukh U.P., Tambe M.S. Synthesis and in vitro antimicrobial screening of 3-cinnamoyl coumarin and 3-[3-(1H-Indol-2-Yl) 3-Aryl-Propanoyl]-2H-Chromen-2-Ones // *Iranian J. of Catalysis*. - 2013.-3(3). - P.171-176.
7. Hintermann L. *Comprehensive organic name reactions and reagents*. By Zerong Wang / *Angewandte Chemie*. - 2010. - 49(15). – P.2659-2660.
8. Kaye P.T., Robinson R.S. Dabco-catalysed reactions of salicylaldehydes with acrylate derivatives // *Synthetic Communication*. – 1996. - 26(11). – P.2085 2097.
9. Rao H.S.P., Sivakumar S. Condensation of α -aroyl ketene dithioacetals and 2-hydroxy aryl aldehydes result in facile synthesis of a combinatorial library of 3-aroylcoumarins // *Journal of Organic Chemistry*. – 2006. - 71(23). – P.8715-8723.
10. Fernandes T.D.A., Gontijo Vaz B., Eberlin M.N., Da Silva A.J.M., Costa P.R.R. Palladium-catalysed tandem Heck-lactonization from o-iodophenyl's and enoates: Synthesis of coumarins and the study of the mechanism by electrospray ionization mass spectrometry // *The Journ. of Org.Chemistry*. - 2010. - 75(21). – P.7085-7091.
11. Rao H.S.P., Sivakumar S. Condensation of α -aroyl ketene dithioacetals and 2- hydroxy aryl aldehydes result in facile synthesis of a combinatorial library of 3-aroylcoumarins // *Journal of Organic Chemistry*. – 2006. - 71(23). – P.8715-8723.
12. Sato K., Amakasu T. Coumarins. V. Acid-catalyzed reaction of phenols with beta-oxonitriles // *J. Org. Chem*. – 1968. – Vol. 33. - №6. – P.2446-2450.