



UDK: 547.99

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

O‘zMU professori, k.f.d B.Boboyev taqrizi ostida

QUYI MOLEKULYAR BIOREGULYATORLAR KURSINI O‘QITISHDA FLAVONOIDLAR SINTEZI USULLARINI YORITISHNING METODOLOGIK AHAMIYATI HAQIDA

Аннотация

Maqolada “Quyi molekulyar bioregulyatorlar” kursini o‘qitishda flavonoidlar sinteziga bag‘ishlangan usullar va ulardan laboratoriya mashg‘ulotlarida foydalanish bo‘yicha adabiyotlarga asoslangan tavsiyalar keltirilgan.

Kalit so‘zlar: Flavonoidlar, flavonoller, flavonoidlar sintezi, auronlar, xalkonlar, kondensasiya reaksiyasi, kross-birikish, oksidlovchi siklizasiya, qayta guruhlanish, nukleofil’ hujum, xemosektivlik, yenolizasiya.

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

Аннотация

В статье представлены основанные на литературных данных рекомендации по синтезу флавоноидов в рамках курса «Низкомолекулярные биорегуляторы» и их применению в лабораторных работах.

Ключевые слова: Флавоноиды, флавонолы, синтез флавоноидов, ауроны, халконы, реакция конденсации, кросс-сочетание, окислительная циклизация, перегруппировка, нуклеофильная атака, хемоселективность, енолизация.

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

Annotation

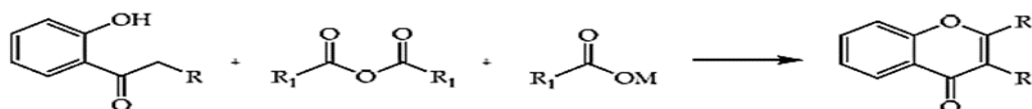
This article presents literature-based recommendations for the synthesis of flavonoids within the "Low-Molecular Weight Bioregulators" course and their application in laboratory work.

Key words: Flavonoids, flavonols, flavonoid synthesis, auronnes, chalcones, condensation reaction, cross-coupling, oxidative cyclization, rearrangement, nucleophilic attack, chemoselectivity, enolization.

Kirish. Flavonoidlar tabiiy quyi molekulyar bioregulyatorlarning katta sinfi bo‘lib, o‘simlik dunyosida keng tarqalgan va antioksidant, yallig‘lanishga qarshi, antimikrob, o‘smalarga qarshi va boshqa turli biologik aktivlikka ega. Shu nuqtai nazardan flavonoidlar va ularning sintetik analoglari farmasevtik kimyo, biokimyo va medisina amaliyotida muhim o‘ringa ega. Flavonoidlarning sintez usullarining rivojlanishi tarixan aromatik va geterosiklik sistemalarning tuzilishi haqidagi tasavvurlarning chuqurlashishi bilan parallel ravishda ketgan. XIX-asrning oxiri-XX asrning boshlaridagi klassik kondensasiya reaksiyalaridan boshlab (Auers-Myuller, Allan-Robinson, Beyker-Venkataraman usullari) flavonoidlarning sintetik kimyosi sekin-asta selektiv, ko‘p bosqichli va katalitik yondoshishlar tarfiga qarab rivojlanib borgan. Flavonoidlar strukturaviy xilma-xilligining kengayishiga oksidlovchi siklizasiya (Algar-Flin-Oyamada reaksiyasi), hamda zamonaviy S-S birikish (Suzuki-Miyaura reaksiyasi) usullari ahamiyatli hissa qo‘shgan.

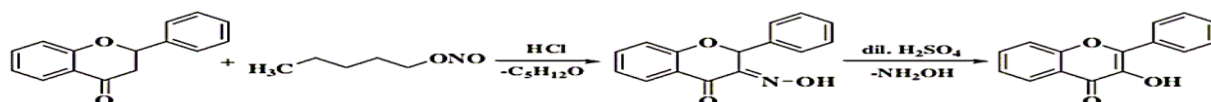
“Quyi molekulyar bioregulyatorlar kursi” tarkibiga ushbu sintez usullarini kiritish muhim metodologik ahamiyatga ega, chunki organik sintezning mantiqan rivojlanishini – aromatik yadroning klassik reaksiyalaridan tortib, belgilangan xossalari bo‘yicha biologik aktiv moddalar sintezida qo‘llanadigan zamonaviy kross-birikish reaksiyalarigacha – kuzatish imkonini beradi. Bularning hammasi ta‘lim oluvchilarda flavonoidlarning kimyoviy strukturasini, olish usullari va biologik funksiyalari haqida yagona tasavvurni shakllantiradi.

Mavzuga oid adabiyotlar tahlili. Kostaneskiy usuli 1898-1899-yillarda ishlab chiqilgan va flavonlarning eng erta taklif etilgan sintez usullaridan hisoblanadi [1]. Bu usulda 2'-gidroksialkonning prekursorlari bo‘lgan o-gidroksiasetofenon va benzal’degid Klyayzen-Shmidt kondensasiyasi bo‘yicha o‘zaro ta’sirlashadi. Hosil bo‘lgan xalkon bromlash va degidrobromlash reaksiyalari natijasida ishqorning spirtli eritmasida flavonga aylanadi:



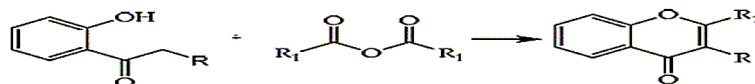
Kostaneskiy kondensasiyasining yangi varianti 1904-yilda Shabranskiy tarafidan ishlab chiqilgan. Bu usul flavononlardan izonitrozoflavanonlar orqali 3-gidroksiflavanonlar olish uchun qo‘llanadi. Flavonon xlorid

kislotalari ishtirokida pentilnitrit bilan nitrozolanadi. Izonitrozoflavanonga suyultirilgan sul’fat kislotalari qo‘shilishi va gidroksilaminning yo‘qotilishi natijasida 3-gidroksiflavanon hosil bo‘ladi:



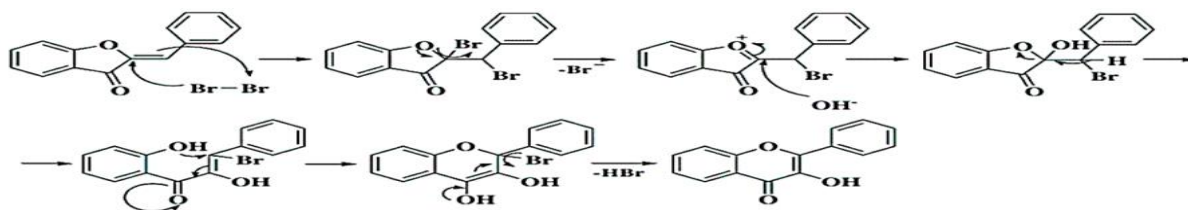
Allan-Robinson sintezi. Allan-Robinson usuli 1924-yilda ishlab chiqilgan bo'lib, o-gidroksiarilketonlar, aromatik karbon kislotaning anhidridi va natriyli tuzi ishtirokidagi kondensatsiya reaksiyasi orqali flavonlar va izoflavonlar

sintezi kabi tavsiflanadi. Birinchi bor ushbu usul benzoy anhidridi va natriy benzoatdan foydalangan holda o-metoksirezasetofenonni ($R'=OH$, $R=OCH_3$) 7-gidroksi-3-metoksiflavonga aylantirishda qo'llangan [2]:



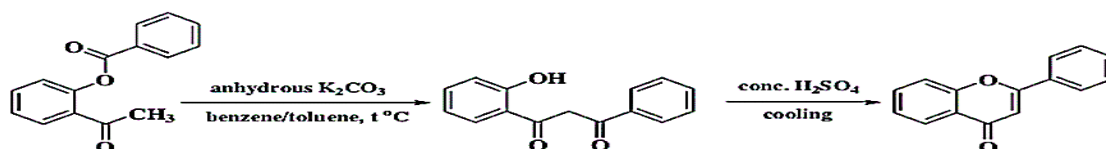
Keyinchalik bu usul dastlabki moddalar sifatida 2-gidroksiasetofenon va aromatik anhidridlardan foydalanish hisobiga kengaytirilgan. Ilgari taklif eilgan usullardan farqli o'laroq ushbu usul murakkabroq tuzilishga ega bo'lgan flavonoidlar sintezida qo'llanishi mumkin edi. Bu esa Allan-Robinson usulini tabiiy flavonlar va 3-gidroksiflavonlar sintezida qo'llash imkonini berar edi. Shu sababli ushbu usul fisetin, kversetin, datisetin, mirisetin, metilgalangin, limositrin, spinasitrin, kempferol, aksillarin va yaseidin kabi tabiiy birikmalarni sintez qilishda ishlatilgan.

Auers-Myuller usuli auronlarni flavonollarga aylantirish uchun qo'llanadigan qator reaksiyalarni o'z ichiga oladi [3]. Ushbu moddalar UB-nurlanishdan himoyalani uchun va erkin radikallarni o'zining xelatlovchi xossalari tufayli neytrallashi sabab o'simliklar uchun zarur hisoblanadi. Shu nuqtai nazardan flavonollar oksidlovchi stress bilan bog'liq bo'lgan patologiyalarni davolash vositalari sifatida qo'llanishi mumkin:



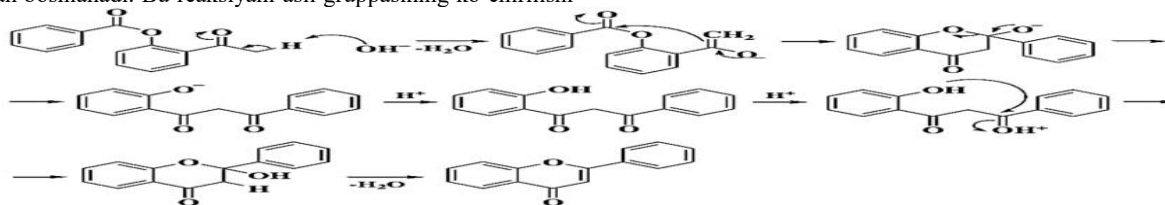
Beyker-Venkataraman usuli 1933-yilda ishlab chiqilgan, bo'lib o-asiloksiasetofenonlardan flavonlar olishda qo'llanadi [4]. Bunda o-asiloksiasetofenonlar dastlab, benzol va toluol muhitida suvsiz kaliy karbonat bilan qizdirish orqali,

o-gidroksidibenzoilmetan hosilalariga aylantiriladi. So'ngra, sovutilgan konsentrlangan sul'fat kislotasi ta'sirida o-gidroksidibenzoilmetan hosilalari flavonlarga aylantiriladi:



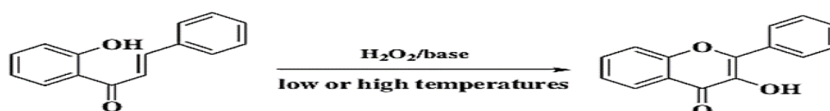
Mexanizmga ko'ra reaksiya asetofenon va aromatik halqaga orto-holatda bog'langan murakkab efir gruppasi o'rtasidagi Klyayzenning ichki molekulyar kondensatsiyasi bilan boshlanadi. Bu reaksiyani asil gruppasining ko'chirilishi

sifatida ham tushuntirish mumkin. Ushbu reaksiyadan so'ng 2-gidroksiflavanonning oraliq moddasi orqali kislotali muhitda siklokondensatsiya sodir bo'ladi:



Algar-Flinn-Oyamada usuli 1934-1935-yillarda ishlab chiqilgan bo'lib, vodorod peroksidining sovutilgan natriy gidroksididagi eritmasi muhitida 2-gidroksisaklonlardan 3-gidroksiflavonlar olish uchun qo'llangan [6]. Algar va Flinn

ushbu usulni kaliy gidroksidining qaynoq eritmasi muhitida ham olib borganlar, ikkala usulda ham reaksiya yaxshi unum bilan o'tadi:

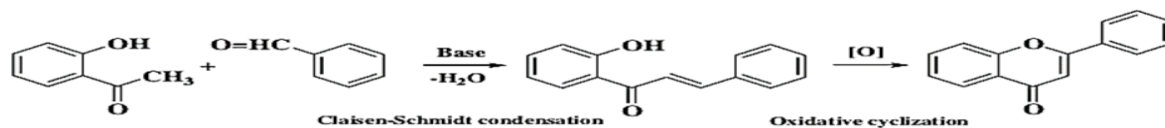


Oyamada reaksiya davomida hosil bo'ladigan oraliq flavonon mavjudligini ko'rsatgan, bunda flavononol flavon

anionining 3-holatiga vodorod peroksidining elektrofil' hujumi natijasida hosil bo'ladi.

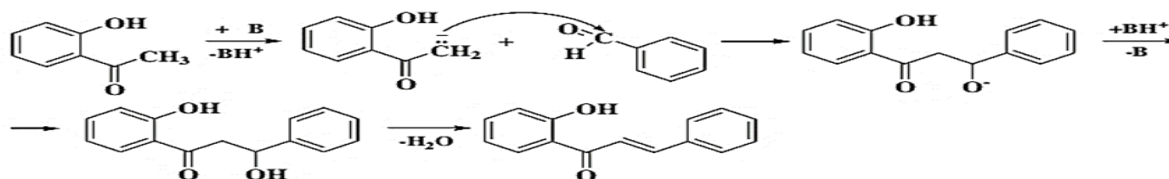
Klyayzen-Shmidt reaksiyasi asosli kataliz sharoitida aromatik al'degid va almashingan asetofenon o'rtasidagi reaksiyadan iborat [4]. Bu usul 1962 yilda taklif etilgan bo'lib, ikki bosqichdan iborat. Birinchi bosqich – ishqoriy muhitda asetofenon va benzal'degid hosilalari o'rtasidagi Klyayzen-

Shmidt kondensasiyasidan iborat bo'lib, reaksiya natijasida xalkonlar hosil bo'ladi. Ikkinchi bosqich xalkonlarning oksidlovchi siklizasiyasidan iborat, va bu siklizasiya sodir bo'lishi uchun keng spektrdagi sharoitlar va katalizatorlar qo'llanadi:



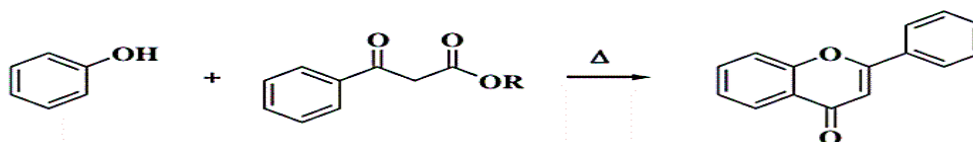
Kondensasiya reaksiyasining mexanizmi ishqoriy sharoitda asetofenon anionining hosil bo'lishi bilan boshlanadi. α -Holatdagi uglerod atomidan ishqor ta'sirida

proton uziladi. So'ngra hosil bo'lgan anion benzal'degidning karbonil gruppasiga nukleofil' hujum qiladi, natijada xalkon hosil bo'ladi:



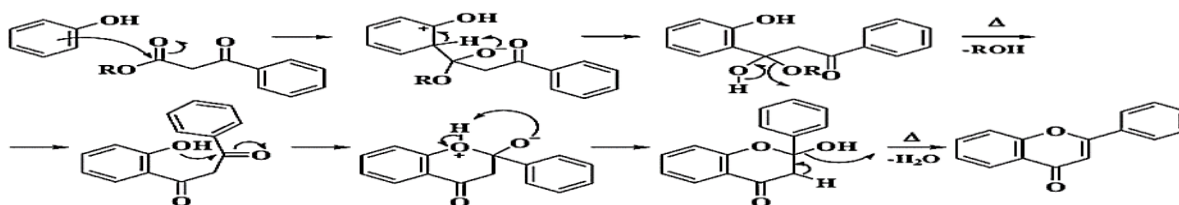
Menser usuli fenollar (fenol, rezorsin yoki floriglyusin) va β -ketoefirlar o'rtasidagi reaksiyalarga asoslangan flavonlar sintezidir [7]. Bu usul fenol va etilasetat asosida kumarinlar olish uchun qo'llanadigan Pexman

reaksiyasiga asoslangan. Menser rezorsin va etil-2-benzilasetoasetatni 250°C da 48 soat davomida qizdirish natijasida flavon hosil bo'lishini ko'rsatgan:



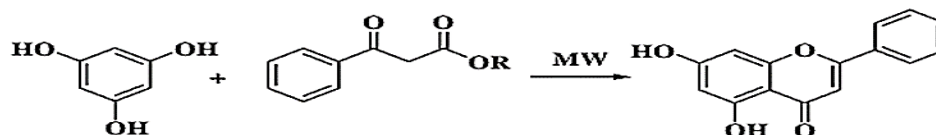
Reaksiyaning mexanizmi fenol moddaning ketoefirga nukleofil' hujumidan boshlanib, buning natijasida areniy ioni hosil bo'ladi. Qizdirish davomida oraliq moddadan etanol

ajralib chiqadi va gidroksidibenzoilmetan hosil bo'ladi. Bu modda Beyker-Venkataraman usulida ham hosil bo'lishi kuzatilgan bo'lib, uning siklizasiyasi flavonga olib kelar edi:



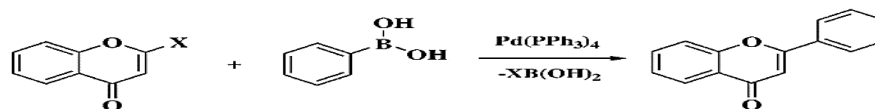
Ushbu reaksiyaning erituvchisiz o'tadigan modifikatsiyalangan variantida qizdirish o'rniga mikroto'lqinli

nurlanish qo'llangan bo'lib, bunda reaksiyaning o'tish vaqti ahamiyatli qisqargan va unumi yuqori bo'lganligi ko'rsatilgan:



Suzuki-Miyaura usuli oxirgi yillarda flavonoid fragmentlarini sintez qilishda qo'llangan [8]. Ushbu reaksiya palladiy kompleksi ishtirokida organik galogenidlar va bor kislotasi (yoki efirlari) o'rtasidagi kross-birikish reaksiyasini o'z ichiga oladi. Reaksiyaning qo'llanishi xalkonlar, flavonlar,

izoflavonlar va neoflavonlar hosil bo'lishi bilan bog'liq bo'lib, bunda palladiy sp² – gibridlangan uglerod-galogenid bog' orqali birikmaga kiritiladi. Ushbu usul kversetin, lyuteolin, xrizin va flavonoid boratlarining sintezida qo'llangan.

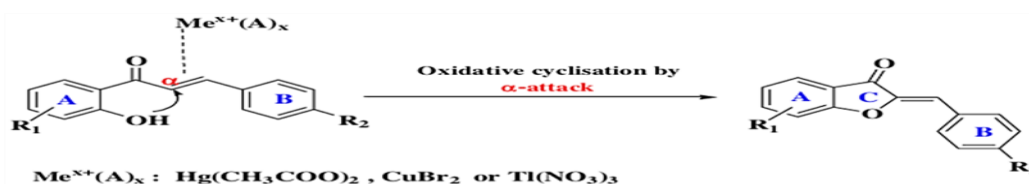


Auronlar sinteziga taalluqli usullar orasida o-gidrosixalkonlarning oksidlovchi siklizasiyasiga asoslangan

usullar eng ko'p qo'llangan. Bu reaksiyalar o'tkinchi metallarning tuzlari: Hg(CH₃COO)₂, CuBr₂ yoki Tl(NO₃)₃

ishtirokida o'tadi. Bunda metall kationi xalkon tarkibidagi qo'sh bog'ga ta'sir qilishi oqibatida orto-gidroksil gruppaning

α -uglerod atomiga hujumi osonlashadi.



Tahlil va natijalar. Flavonoidlarni sintez qilish usullarining laboratoriya mashg'ulotlari bilan bog'liqligi. Flavonoidlar tabiiy quyi molekulyar bioregulyatorlarning keng tarqalgan sinfi bo'lib, ularni o'rganishga bo'lgan qiziqish turli sintetik yondoshishlarning rivojlanishini stimullab kelgan. Kislota-asos sharoitlaridagi klassik kondensasiya reaksiyalaridan tortib, to zamonaviy katalitik va kross-birikish reaksiyalarigacha bo'lgan reaksiyalarni o'z ichiga olgan flavonoidlar sintezi usullarining evolyutsiyasi organik kimyoning umumiy rivojlanishini aks ettiradi. Adabiyotlar tahlili natijasida flavonoidlar sintezi usullarini laboratoriya mashg'ulotlariga kiritish bo'yicha quyidagi nazariy asoslangan tavsiyalarni berish mumkin:

Birinchi bor maqsadga muvofiq ravishda flavon va flavonollar sinteziga bag'ishlangan Allan-Robinson reaksiyasi orto-gidroksiarilketonlarning aromatik al'degidlar bilan ishqoriy muhitda o'zaro ta'sirlashuviga asoslangan. Ushbu sintez usulining metodologik ahamiyati benzo- γ -piron yadrosini tuzishda qo'llangan dastlabki yondoshishlarni ko'rsatib berishida namoyon bo'ladi. Usul ichki molekulyar siklizasiya va aromatizasiyani ko'rsatib bera oladi, hamda flavonoidlar kimyosida tarixiy ahamiyatga egadir.

Auers-Myuller usuli oksidlovchilar ishtirokida xalkonlarning siklizasiyasiga asoslangan bo'lib, flavonlarga olib keladi. Usulning metodologik ahamiyati xalkonlar va flavonoidlar sintezini yagona zanjirga bog'liq holda ko'rsatilishida, oksidlovchi-qaytaruvchi jarayonlar demonstratsiyasida namoyon bo'ladi, hamda aromatizasiya mexanizmlarini tushuntirish uchun qulaydir.

Beyker-Venkataraman usuli o-asilfenollarning β -diketonlarga qayta guruhlanishiga va ketidan flavon yoki flavonollargacha siklizasiyasiga asoslangan. Ushbu klassik usulning metodologik ahamiyati qayta guruhlanish va yenolizasiyani ko'rsatishida, o'quv va tadqiqot laboratoriyalarida keng qo'llanishida namoyon bo'ladi.

Algar-Flynn-Oyamada usuli ishqoriy muhitda xalkonlarning oksidlovchi siklizasiyasiga asoslangan flavonoid sintezi usulidir. Usulning metodologik ahamiyati reaksiya sharoitlarining hosil bo'layotgan flavonoid tipiga ta'sir etishini ko'rgazmali ko'rsata berishida, oksidlanishning xemoaktivligining ko'rsatilishida namoyon bo'ladi.

Menser usuli fenol va karbonil birikmalar ishtirokida o'tuvchi ko'p bosqichli kondensasiyalarga asoslangan. Usulning laboratoriya mashg'ulotlarida metodologik ahamiyati bosqichma-bosqich sintezning ahamiyati ta'kidlanadi, ko'p bosqichli reaksiyalarni rejalashtirish ko'nikmalari rivojlantiriladi, bu usul asosan tadqiqiy konteksta ishlatiladi.

Flavonoidlar sintezi usullari rivojlanishining zamonaviy bosqichi Suzuki - Miyaura reaksiyasi - flavonoid skeletining funksionalizasiyasi uchun qo'llanadigan bor kislotalarining arilgalogenidlar bilan palladiy katalizatori ishtirokidagi kross-birikish reaksiyasidir. Usulning laboratoriya praktikumidagi metodologik ahamiyati metallokatalik va modulli sintez usullariga o'tish, biologik aktiv molekullarni maqsadga muvofiq ravishda modifikasiyalash va organik sintezning medisina kimyosi bilan bog'liqligini aks ettirishida namoyon bo'ladi.

Xulosa. Flavonoidlar sintezi usullari - Allan-Robinson va Auers-Myuller reaksiyalaridan tortib, Suzuki-Miyaura kross-birikish reaksiyasigacha - laboratoriya praktikumiga kiritish organik kimyodagi sintetik usullar evolyusiyasini kuzatish imkonini beradi. "Quyi molekulyar bioregulyatorlar" kursini o'qitishda bu flavonoidlar kimyosi rivojlanishi haqida sistemali tasavvurlar hosil bo'lishini, tarixiy usullarni zamonaviy katalitik yondoshuvlar bilan bog'liqligini, ta'lim oluvchilarda reaksiya mexanizmlarini, sintezning selektivligi va barqarorligini tahlil qilish ko'nikmalarini shakllantiradi. Bu esa kursning metodologik yahlitligi va amaliy yo'naltirilganligini oshiradi.

ADABIYOTLAR

- Li J.J. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry. Limberakis C. Other Six-Membered Heterocycles / NY. - USA. - 2004. - John Wiley & Sons: Hoboken. - P.521-533.
- Wang Z. Comprehensive Organic Name Reactions. Allan-Robinson Condensation / NY. - USA. - 2010. - John Wiley & Sons: Hoboken. - P.64-67.
- Kshatriya R., Jejurkar V.P., Saha S. In memory of prof. Venkataraman: Recent advances in the synthetic methodologies of flavones // Tetrahedron. - 2018. - 74. - P.811-833.
- Sharma A., Singh Tuli H., Sharma A.K. Chemistry and Synthetic Overview of Flavonoids. In Current Aspects of Flavonoids: Their Role in Cancer Treatment / Singapore. - 2019. - Springer. - P.23-38.
- Li J.J. Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications. Baker-Venkataraman rearrangement / Germany. - Berlin/Heidelberg. - 2009. - Springer. - P.14-15.
- Carla Teixeira, Sergio Sousa, Anthony J. Burke. Revisiting the Algar-Flynn-Oyamada (AFO) Reaction Mechanism: Computational and other Studies // Beilstein archives. - 2024. - P.1-22.
- Pereira A.M., Cidade H., Tiritan M.E. Stereoselective Synthesis of Flavonoids: A Brief Overview // Molecules. - 2023. - 28. - P.426-459.
- Selepe M.A., Van Heerden F.R. Application of the Suzuki-Miyaura reaction in the synthesis of flavonoids // Molecules. - 2013. - 18. - P.4739-4765.