

PIRIMIDIN HALQASI ISHTIROKIDA SINTEZ VA PIRIMIDINING BIOLOGIK FAOLLIGI

¹Xushnazarov Z.Sh, ²Toshboyev F.N, ²Izatullayev S.A

xushnazarov95@gmail.com

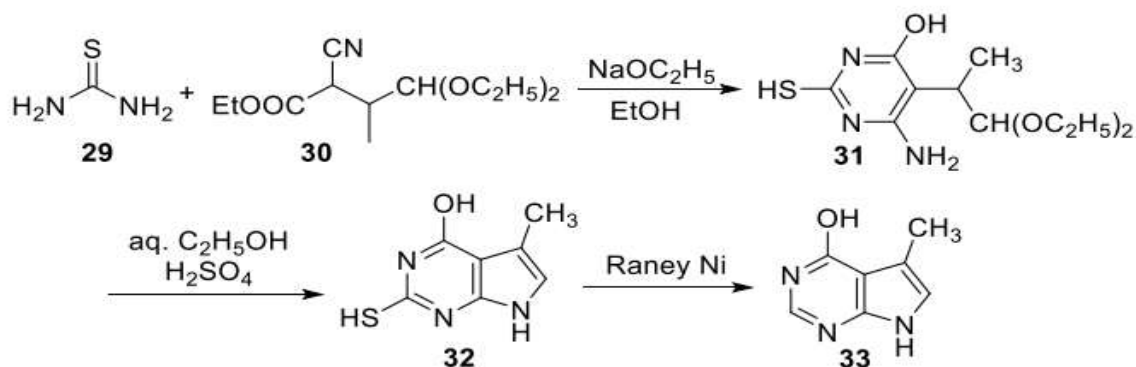
¹Sh.Rashidov nomidagi Samarqand Davlat Universiteti,

²Samarqand davlat Tibbiyot Universitet Samarqand, O'zbekiston

Anotatsiya: Hozirgi kunda molekulasida azot geteroatomi saqlagan geterosiklik birikmalar qishloq xo'jaligi, tibbiyot va farmatsiyada keng qo'llaniladi. Ayniqsa pirrol, pirimidin, pteridin, purin, turli xil azollar shular jumlasidandir. Bu sinf birikmalaridagi azot geteroatomining molekulada joylashishiga qarab ular turli xil ko'pyoqlama reaksiya qobiliyatlarini namoyon qilishadi. Buning natijasida inson organizmidagi turli xil fermentlar bilan bog' hosil qilish kabi xususiyatlarni ko'rsatishadi. Kondensirlangan pirrolopirimidin-4-on hosilalari molekulasida pirrol halqasidan tashqari, pirimidin bo'lagida 1- va 3-holatdagi azot atomi, 4-uglerod atomidagi karbonil guruhi (C=O), ularga tutashgan polimetilen zanjirida uglerod atomlari mavjudligi sababli turfa xil reaksiya markazlarga ega.

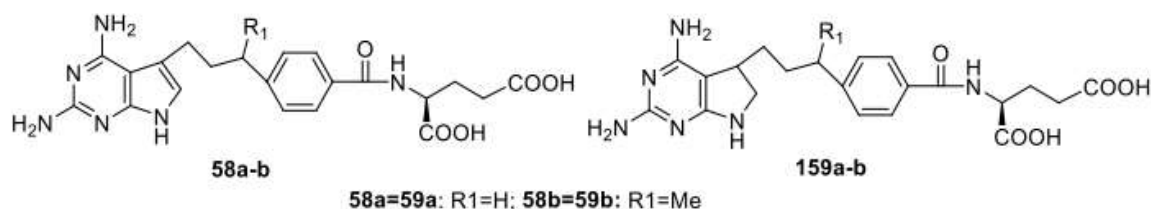
Kalit so'zlar: 6-metil-5-(piridin-4-ilsulfanil), 58b va 59a, 60 IC50 qiymatlari, folilpoli- γ -glutamat.

KIRISH: West va boshqalar Mannix reaksiyasidan foydalangan holda Pirrolo [2,3-d]pirimidin hosilalari haqida ma'lumot berishadi. Birinchidan, pirimidin halqasi etil α -siyano- β -metil γ -dietoksibutirat va tiokarbamid bilan Mannix reaksiyasi bilan kislotali kataliz sharoitida Fisher indolga o'xshash sintez usuli bilan olingan. Sintetik usuli 1.9-rasmda ko'rsatilgan.



1.9-Rasm Pirrolopirimidin (33) hosilalarining sintetik yo'li dstrom va boshqalar yangi pirrolo[2,3-d]pirimidin alkaloidi, rigidin sintezi haqida ma'lumot berishadi va umumiy reaksiya unumi 26% bo'lgan miya fosfodiesteraza ingibitori rigininning to'qqiz bosqichli samarali sintezini amalga oshirdilar.

Tadqiqotning dolzarbligi: Ilk bor tabiiy alkaloidlar Dezoksivazisinon va Makinazolinonlarning molekulasidagi benzol halqasi besh a'zoli pirrol halqasi almashtirilib, trisiklik pirrolo[2,3-d]pirimidinonlar olingan. Sintez qilingan pirrolo[2,3-d]pirimidinonlar uchun kerak bo'ladigan dastlabli moddalar 2-aminopirrol hosilalari yuqori unumlarda sintez qilingan. Tadqiqotlarda o'rganilgan reaksiyalar muhiti atroflicha o'rganilgan va obyektlar uchun mos sharoitlar tanlab olingan hamda tavsiya qilingan. Sintez qilingan birikmalar turli xil patogen mikroblar va saraton hujayralariga qarshi skrining qilingan, natijada ular orasida faol moddalar borligi aniqlangan. 2-Amino-1,5-dimetil-pirrol-3- karbon kislota etil efiri (4a) A549 o'pka saratoniga qarshi yuqori ($8.9 \pm 1.4 \mu\text{M}$) faollik ko'rsatgan, uning halqalangan mahsuloti 1,2-dimetil-1,6,7,8-tetragidro-4H-dipirrolo[1,2-a:2',3'-d]pirimidin-4-on (12) esa *Staphylococcus aureus* bakteriyasiga qarshi 14 mm ingibirlash zonasini namoyon qilib selektiv faollik ko'rsatgan. Ushbu sintetik usul asosiy xususiyati 6-xloruratsil 34 va N-benzilglisining natriy tuzi 35 dan boshlab pirrol halqasini pirimidin halqasiga aylantirishning yangi usuli hisoblanadi. 6-xloruratsil va (2,4 dime toksibenzil)glisindan foydalanish boshlang'ich material sifatida, 36 birikmasini olingan, u sirka anhidrid 37 da qizdirilgandan so'ng pirrolo[2,3-d]pirimidin (38) hosilasiga aylantirildi. Rigidin keyinchalik palladiy bilan katalizatori bilan o'zaro bog'lanish kabi bir qator reaksiyalar orqali olinadi. Sintetik usuli 1.10-rasmda ko'rsatilgan. Pirrolopirimidin hosilalarining o'smaga qarshi faolligini tekshirishdagi Miwa va boshqalar pirrolo[2,3-d]pirimidin 58a,b va 59a,b halqalari bilan yangi antifolatlarining dizayni va samarali sintezi haqida ma'lumot berishdi. Ushbu antifolatlar in vitro inson epidermoid karsinoma hujayralari va insonning kichik hujayrali o'pka saratoni hujayralarining o'sishini ingibr qilishda metotreksatdan taxminan 1 daraja samaraliroq edi. N-[4-[3-(2,4-diamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)propil]benzoil]-L-glutamik kislota o'sishini ingibr qilish 158a inson va inson bo'lmagan epidermoid karsinoma hujayralari kichik hujayrali o'pka saratoni hujayralari mos ravishda $\text{IC}_{50}=0.27$ va $4,5 \text{ mg/ml}$ qiymatlariga ega, metotreksat esa mos ravishda $\text{IC}_{50}=5.0$ va 35 mg/ml edi. Ushbu sinfdagi antifolatlarining boshqa hosilalari, 58b va 59a,b, 58a kabi deyarli bir xil faollik darajasini ko'rsatdi. Uning strukturaviy formulasi 1.16-rasmda ko'rsatilgan.

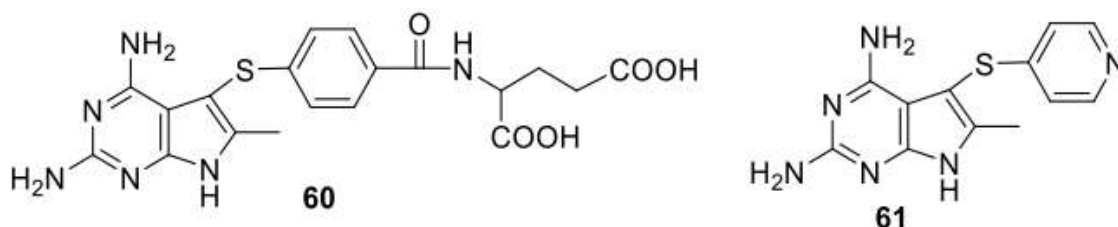


1.16-Rasm. 58-59a-b va 59a-b pirrolopirimidin hosilalari tuzilishlari

Klassik antifolik timidilat sintaza ingibitorlari ko'pincha o'smaga qarshi ta'sir ko'rsatishi uchun foliy kislotasini qabul qilish tizimini kamaytirishga olib keladi.

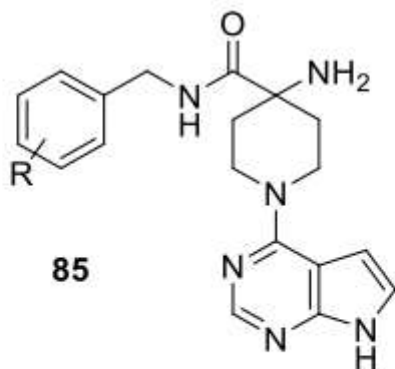
Tadqiqot maqsadi: Trisiklik pirrolo[2,3-d]pirimidinlar sintezi, hamda olingan moddalarni tuzilishini va biologik faolligini sistemali o'rganish.

Tajriba qismi: Bundan tashqari, bu analoglar folilpoli- γ -glutamat sintaza bilan poliglutamilyatsiya qilinadi va shu bilan analoglarning hujayrali chiqishini oldini oladi, umuman olganda, ularning timidilat sintaza ingibitiv faolligini oshiradi. Folat kislotasining so'rilishini pasayishi va folat- γ -glutamat sintazasining disfunksiyasi bunday antifolatlariga qarshilikning potentsial manbalari hisoblanadi. Ganji va boshqalar klassik analog [4-[(2,4-diamino-6-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)tio]benzoil]-L-glutamik kislota va klassik bo'lmagan analog 6-metil-5-(piridin-4-ilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2,4-diaminni sintez qildilar. Timidilat ingibitori sifatida sintaza va nomzod birikma 60 IC₅₀ qiymatlari mos ravishda 42 va 21 nM bo'lgan inson va bakterial timidilat sintazasining kuchli ingibitoridir. 61-Birikma inson timidilat sintazasiga nisbatan 60-birikmaga qaraganda 10 baravar kam, lekin *L. casei* timidilat sintazasiga nisbatan 60-birikmaga qaraganda 4700 marta kam faolroq ekanligi aniqlangan. Timidinni himoya qilish bo'yicha tadqiqotlar timidilat sintazani birikma 60 ning asosiy maqsad sifatida aniqladi. Uning strukturaviy formulasi 1.17-rasmda ko'rsatilgan.



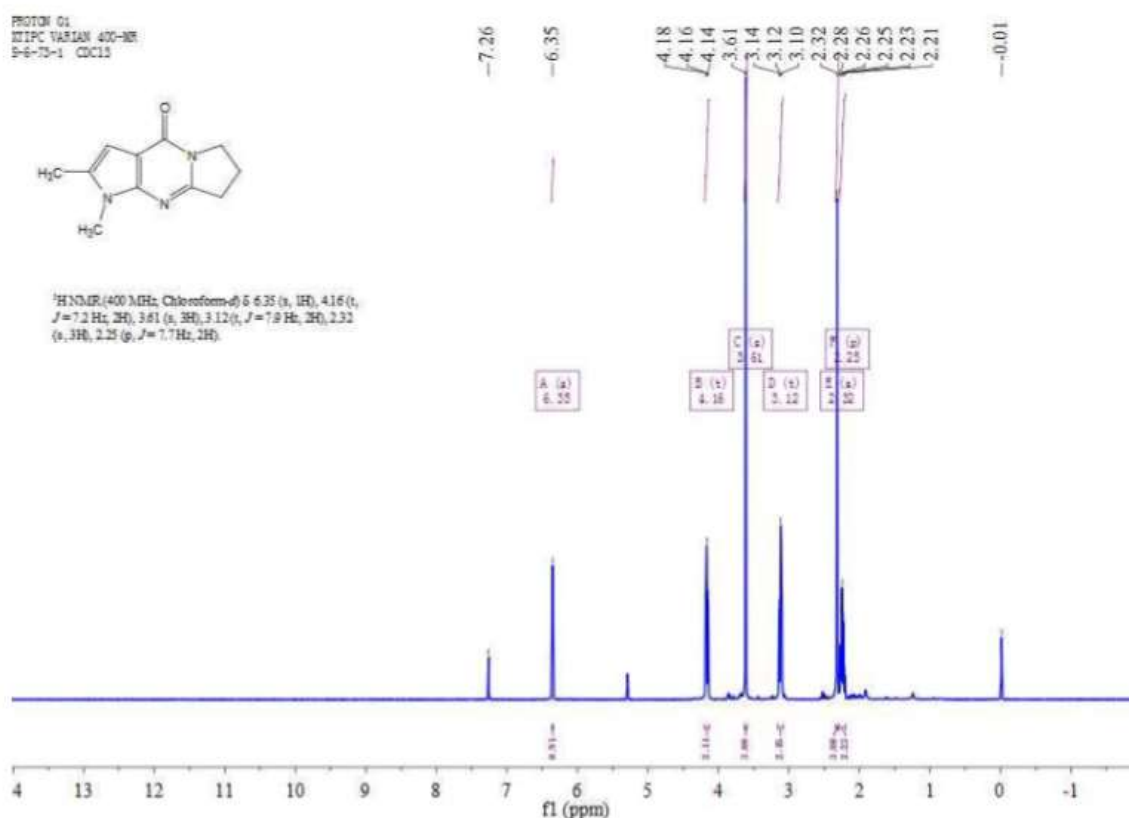
1.17-Rasm. **60** va **61** pirrolopirimidin hosilalarining tuzilishi

Uning strukturaviy formulasi 1.21-rasmda ko'rsatilgan.



1.21-Rasm. Pirrolopirimidin hosilasi **85** ning tuzilishi

Tadqiqot natijasi: Molekulasida azot, kislorod va oltingugurt tutgan geterotsiklik birikmalar asosida ilmiy-tadqiqotlar olib borish hozirgi kunda davr talabi hisoblanadi. Masalan, pirrol va pirimidin halqalarining jipslashishidan hosil bo'lgan pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-onlarni (PP) tibbiy kimyoda muhim sintonlar sifatida ishlatiladi. Bu ma'lumotlarni oxirgi yillarda chop qilinayotgan sharhli maqolalar, konferensiya materiallari, dissertatsiya va monografiyalardan ham ko'rishimiz mumkin.



2.3-Rasm. 1,2-Dimetil-1,6,7,8-tetragidro-4H-dipirrolo[1,2-a:2',3'-d]pirimidin-4-onning (12) ¹H YaMR- spektri

Sintez qilingan trisiklik pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-onlarning tuzilishi ¹H va ¹³C YaMR- spektroskopiya, yuqori aniqlikdagi mass-spektrometriya (YuAMS) usullari yordamida o'rganildi va tasdiqlandi. Bundan tashqari, sintez qilingan pirimidinonlarning tozaligi yupqa qavatli (YuQ) hamda yuqori samarali suyuqlik xromatografiya (YuSSX) usullari asosida aniqlandi. Olingan moddalar ikki xil usulda: qayta kristallash va kolonkali xromatografiya uslublarida tozalandi. Sintez qilingan yangi 1,2-dimetil-1,6,7,8-tetragidro-4H-dipirrolo pirimidin-4-onning ¹H YaMR-spektridagi trimetilen halqasidagi metilen(-CH₂-) guruhlariga tegishli protonlarning kimyoviy siljishlari 2.25-4.16 m.u. larda, pirrol halqasidagi CH₃ guruhlarining uchtadan protonlari kimyoviy siljishlari singlet ko'rinishida 2.32 va 3.12 m.u., hamda pirrol halqasidagi 4-holatdagi CH guruhining protoning kimyoviy siljishi 6.35 m.u. da

namoyon bo'lishi bu moddani 1,2-dimetil-1,6,7,8-tetragidro-4H-dipirrolo pirimidin-4-onning ekanligini tasdiqlaydi (2.3-Rasm).

Xulosa: Ilk bor tabiiy alkaloidlar Dezoksivazisinon va Makinazolinonlarning pirrolli analoglari yuqori unumlar bilan sintez qilindi. Sintez qilingan pirrolo[2,3]-dipirimidinonlar uchun kerak bo'ladigan dastlabli moddalar 2-aminopirrol hosilalari yuqori unumlarda sintez qilindi. Olib borilgan reaksiyalar atroflicha o'rganildi va tadqiqotimiz obyektlari uchun optimal sharoitlar tanlab olindi hamda tavsiya qilindi. Sintez qilingan birikmalar turli xil patogen mikroblar va saraton hujayralariga qarshi test qilindi, natijada ular orasida faol moddalar borligi aniqlandi. Shunday qilib, bu sinf birikmalari kelajakda istiqbolli ekanligini, bu birikmalarning modifikatsiyasi natijasida nomzod moddalar olish imkoni yuqori ekanligini amalda tasdiqlandi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Toshboyev F. N., Iskandar o'g'li M. S., Fayzullo o'g'li S. S. XITAZAN VA SUT ZARDOBI BILAN OZIQLANTIRILGAN BROYLAR JO'JALARINING BIOKIMYOVIY KO'RSATKICHLARI //Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi. – 2024. – T. 14. – №. 1. – S. 78-80.
2. Nizomiddinovich T. F. et al. QON TOMIR KASALIKLARIDA ENOSNING O'RNI: Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari //Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari. – 2024. – T. 6. – №. 1. – S. 56-62.
3. Nizomiddinovich T. F. et al. EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION LDH BILAN CORRECTION OF NATHIJALARI: Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari //Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari. – 2024. – T. 6. – №. 1. – S. 63-68.
4. Normurot F. et al. Effect of the Number of Active Components of the Catalyst on the Yield of the Product During the Synthesis of Vinyl Acetate From Ethylene and Acetic Acid //Бюллетень науки и практики. – 2021. – T. 7. – №. 4. – S. 301-311.
5. Байкулов А. К., Муртазаева Н. К., Тошбоев Ф. Н. ДИНАМИКА ВЛИЯНИЯ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА //World of Scientific news in Science. – 2024. – T. 2. – №. 3. – S. 244-251.
6. Ваходирович S. S., Nizomiddinovich T. F., Ergashboevna E. M. GAZ ARALASHMALARINI NAZORAT QILISHNING TERMOKATALITIK USULI //Journal of Universal Science Research. – 2024. – T. 2. – №. 2. – S. 276-281.
7. Мусулмонов Н. и др. КИНЕТИКА СИНТЕЗА ЭТИЛАЦЕТАТА ИЗ УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ //Збірник наукових праць ЛОГОС. – 2020. – С. 49-54.

8. Normurot F., Firdavsiy B. The Effect of Catalytic Activity of Catalyst (Carrier) Nature in the Synthesis of Vinyl Acetate //International Journal of Human Computing Studies. – 2021. – Т. 3. – №. 10. – С. 16-19.
9. Тошбоев Ф. Н., Анваров Т. О., Изатуллаев С. А. ОПРЕДЕЛЕНИЕ PH СРЕДЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ //World of Scientific news in Science. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 166-169.
10. Toshboyev F. N., Akhmadov J. Z., Eshonqulov Z. A. ETHYLENE OXYACETYLATION REACTION KINETICS LEARN //Modern Scientific Research International Scientific Journal. – 2024. – Т. 2. – №. 1. – С. 253-256.
11. Baykulov A. K., Toshboyev F. N., Akhmadov J. Z. BIOCHEMICAL AND PHYSIOLOGICAL CHANGES IN PARASITE PARAMETERS IN THE HOST-PARASITE RELATIONSHIP //Modern Scientific Research International Scientific Journal. – 2024. – Т. 2. – №. 1. – С. 257-262.
12. Xudoyberdiyev I. I. et al. ETILEN VA SIRKA KISLOTADAN VINILASETAT OLINISHI JARAYONINING FIZIK-KIMYOVIY ASOSLARI //Zamonaviy fan va ta'lim yangiliklari xalqaro ilmiy jurnal. – 2023. – Т. 1. – №. 5. – С. 59-62.
13. Toshboyev F. N., Bobokulova S. A., Suyunova M. O. SYNTHESIS OF VINYL ACETATE FROM ACETYLENE WITH THE PARTICIPATION OF A NANOCATALYST AND STUDY OF ITS KINETICS //World of Scientific news in Science. – 2024. – Т. 2. – №. 2. – С. 11-18.
14. Восканян П. С. Влияние содержания и соотношения активных компонентов на активность и селективность катализатора синтеза винилацетата газофазным ацетоксилированием этилена //Катализ в промышленности. – 2010. – №. 2. – С. 43-49.
15. Nizomiddinovich T. F., Abdimannonovich I. S., Zoirovich A. J. OF ORGANIC SUBSTANCES BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHIC METHOD //Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi. – 2024. – Т. 14. – №. 1. – С. 70-72.
16. Тошбоев Ф. Н., Ахмадов Д. З., Эшанкулов З. А. ДИНАМИКА НИТРЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ //Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi. – 2024. – Т. 14. – №. 1. – С. 73-77.
17. Toshboyev F. N. et al. SELECTIVITY OF YKS CATALYZATION IN THE SYNTHESIS OF VINYL ACETATE FROM ETHYLENE AND ACETIC ACID //World of Scientific news in Science. – 2023. – Т. 1. – №. 2. – С. 31-35.
18. Toshboyev F. N., Tashanov O. S., Izatullayev S. A. OZIQA TARKIBIDAGI SPIRTLARNI OKSIDLANISH JARAYONINI MATIMATIK MODILASHTIRISH ORQALI XISOBLASH //GOLDEN BRAIN. – 2023. – Т. 1. – №. 28. – С. 117-120.
19. K. Bozorov, J. Zhao, H.A. Aisa, 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview, Bioorganic & Medicinal

Chemistry, 27 (2019) 3511-3531.

20. B.C. Das, M. Adil Shareef, S. Das, N.K. Nandwana, Y. Das, M. Saito, L.M. Weiss, Boron-Containing heterocycles as promising pharmacological agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 63 (2022) 116748.

21. H. Huo, G. Li, B. Shi, J. Li, Recent advances on synthesis and biological activities of C-17 aza-heterocycle derived steroids, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 69 (2022) 116882.

