DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.18431136

UDK 547.945.

DITERPEN ALKALOIDLARI SINTEZI VA MODIFIKATSIYALARI

S.A. Safarova, Sh.N. Jo‘raqulov, Q.F. Ko‘chimov

[1]Akademik S.Yu.Yunusov nomidagi O‘simlik moddalari kimyosi instituti

safarovasadoqatabduxalilqizi@gmail.com

ANNOTATSIYA

Ushbu maqolada diterpen alkaloidlarining sintezi va kimyoviy modifikatsiyalari bo‘yicha asosiy yondashuvlar, ularning afzallik va kamchiliklari yoritilgan. Maqolada fragmentli bog‘lanish, (biomimetik/kaskad halqalanish) biotaqlid asosida ketma-ket halqa hosil qilish, (chemical network analysis) kimyoviy birikmalar va ularning o‘zaro ma’lum ketma-ketlikda reaksiyaga kirishish, grafik yoki tarmoq shaklida va (diversity-oriented synthesis) turli-tumanlikka yo‘naltirilgan sintez kabi usullar solishtirilgan va ular yordamida erishilgan natijalar misollar bilan ko‘rsatilgan. Bu yondashuvlar kimyoda ko‘plab ***strukturaviy jihatdan turli*** *birikmalarni* ***tez va samarali*** *tarzda olishga qaratilgan.*

Kalit so‘zlar: *diterpen alkaloidlar, sintez, modifikatsiya, fragmentli bog‘lanish, biomimetik/kaskad halqalanish, chemical network analysis, diversity-oriented synthesis.*

СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИИ ДИТЕРПЕНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

АННОТАЦИЯ

В данной статье рассматриваются основные подходы к синтезу и химической модификации дитерпеновых алкалоидов, их преимущества и

недостатки. Сравниваются такие методы, как фрагментное связывание (биомиметическое/каскадное кольцевание), последовательное образование колец на основе биомиметики (анализ химических сетей), химические соединения и их взаимные реакции в определенной последовательности, графически или в сетевой форме, и синтез, ориентированный на разнообразие (синтез, ориентированный на разнообразие), а также демонстрируются полученные результаты на примерах. Эти подходы направлены на быстрое и эффективное получение большого числа структурно разнообразных соединений в химии.

Ключевые слова: *дитерпеновые алкалоиды, синтез, модификация, связывание фрагментов, образование биомиметических/каскадных колец, анализ химических сетей, синтез, ориентированный на разнообразие.*

SYNTHESIS AND MODIFICATIONS OF DITERPENE ALKALOIDS

ABSTRACT

This article highlights the main approaches to the synthesis and chemical modifications of diterpene alkaloids, discussing their advantages and disadvantages. The article compares methods such as fragment coupling, biomimetic/cascade cyclization, chemical network analysis, and diversity-oriented synthesis, and provides examples of results achieved through these approaches.

Keywords: *diterpene alkaloids, synthesis, modification, fragment coupling, biomimetic/cascade cyclization, chemical network analysis, diversity-oriented synthesis.*

KIRISH

Diterpenoid alkaloidlar — murakkab polisiklik tuzilishga va yuqori biologik faollikka ega tabiiy birikmalar bo‘lib, ularning sintezi organik kimyoda katta ilmiy qiziqish uyg‘otmoqda. Diterpen alkaloidlar ***Delphinium*** va ***Aconitum*** turkumlariga mansub o‘simliklar va ba’zi mikroorganizmlar tomonidan sintez qilinadi. Ular og‘riq

qoldiruvchi, analgetik, lokal anestezik, antivirus, antibakterial, o‘sma (antitumor), va yallig‘lanishga qarshi biologik faolliklarga ega bo‘lib, yangi dori vositalarini ishlab chiqishda muhim molekulyar platforma hisoblanadi [1]. 2010–2025 yillar davomida diterpenoid alkaloidlar sinfi vakillari va ularning strukturaviy analoglarini sintez qilish hamda modifikatsiyalash bo‘yicha olib borilgan izlanishlar organik kimyo metodologiyasining rivojlanishiga sezilarli darajada turtki bo‘ldi [2,3].

Bu sinf birikmalarining xilma-xilligini o‘rganish, ayniqsa, farmakofor optimizatsiyasi va SAR (Structure-Activity Relationship) tahlili uchun ko‘plab analoglar yaratish zaruriyatini tug‘diradi.

Bunday murakkab strukturalarni yaratishda diversity-oriented synthesis (DOS) — keng kimyoviy fazoni qamrab oluvchi xilma-xil molekulalar kutubxonasini yaratish va late-stage functionalization (LSF) - **arim tayyor yoki to‘liq tayyor molekulaga kichik o‘zgarishlar kiritish orqali** yangi xossalarni tekshirish, biologik faolligini oshirish yoki strukturaviy xilma-xillik yondashuvlari o‘zining samaradorligi bilan ajralib turadi. Ushbu maqolada zamonaviy sintez yondashuvlari, ayniqsa DOS va LSF asosida diterpenoid alkaloidlar analoglarini yaratish, ular orqali farmatsevtik tadqiqotlarda qo‘llanilishi, hamda ilg‘or ilmiy guruhlar ishlariga asoslangan tahlil yoritiladi.

Ushbu maqola 2010–2025 yillar oralig‘ida chop etilgan ilmiy ishlarni tahlil qilindi, diterpen alkaloidlarning sintezi va modifikatsiya metodlarini solishtirildi hamda kelgusidagi tadqiqotlar uchun ilmiy tavsiyalar beradi.

ADABIYOTLAR TAHLILI VA METODOLOGIYA

Ushbu maqola Web of Science, PubMed, Scopus, ACS Publications, Thieme va PMC kabi bazalarda 2010–2025 yillar oralig‘ida olib borilgan tadqiqot ishlarini o‘rgangan holda umumlashgan tahliliy sintez va modifikatsiya usullarini o‘z ichiga oladi. Tahlil qilingan adabiyotlar asosida quyidagi asosiy yondashuvlar samaradorligi bo‘yicha baholandi: **fragmentlar birlashishi (fragment coupling)** — murakkab tuzilishdagi skeletlarni bosqichma-bosqich yig‘ish orqali yuqori stereoselektivlikka

erishishga imkon beradi, **biomimetik/kaskad halqalanish** — kam bosqichli va samarali sintez orqali tabiiyga yaqin skeletlarni shakllantirishni ta’minlash, kimyoviy tarmoq tahlili (chemical network analysis) - sintez strategiyalarini tizimli tahlil qilish va optimallashtirish imkonini beradi va **diversity-oriented synthesis** — keng kimyoviy fazoni qamrab oluvchi xilma-xil molekulalar kutubxonasini yaratish orqali yangi biologik faol moddalarning aniqlanishiga xizmat qilish kabi usullar solishtirildi. Har bir metodning o‘ziga xos afzalliklari va cheklovlari mavjud bo‘lib, ular o‘zaro to‘ldiruvchi yondashuvlar sifatida qaralmoqda. Bu yondashuvlarning integratsiyasi orqali diterpenoidlar sintezining yanada samarali, selektiv va ixtisoslashgan yo‘llarini yaratish imkoniyati mavjud.

Yangi biomimetik yondashuvlar ishlab chiqish. Tabiiy biosintez yo‘llarini chuqurroq o‘rganish asosida yangi sintez strategiyalarini shakllantirish. Fermentativ reaksiyalarni model qilish orqali selektivlikni oshirish. **Kaskad reaksiyalar dizaynini takomillashtirish.** Bir necha stereomarkazlarni bir vaqtning o‘zida hosil qiluvchi samarali zanjirli reaksiyalar ishlab chiqish. Yon mahsulotlarni kamaytirish va reaksiya yo‘naluvchanligini yaxshilash. **Kimyoviy tarmoq tahlili asosida retrosintetik algoritmlar ishlab chiqish.** Kompyuter yordamida avtomatlashtirilgan sintez rejalashtirish tizimlarini rivojlantirish. Sun’iy intellekt asosida yangi sintez marshrutlarini aniqlash. **Diversity-oriented synthesis metodlarini diterpen alkaloidlarga moslashtirish.** Strukturaviy farqlanuvchi analoglarni sintez qilish orqali biologik faol molekulalar kutubxonasini kengaytirish. SAR (structure-activity relationship) tahlillari uchun qulay sharoit yaratish. **Yangi katalitik tizimlar va reagentlar qo‘llash.** Past haroratda yoki yashil kimyo prinsiplari asosida samarali sintez bosqichlarini ishlab chiqish. Yerga kam zarar yetkazuvchi, barqaror reagentlar asosida metodlar ishlab chiqish.

Fragment coupling strategiyasi murakkab diterpenoid tuzilmalarni ikkita yoki bir nechta murakkab fragmentni birlashtirish orqali tez yig‘ishga yo‘naltirilgan. Bu yondashuvning misoli — Wang va uning hamkasblarining 2021 yildagi ishida

(talatisamin, liljestrandisin, liljestrandinin) fragmentlar birlashishi va 1,2-birikish/yarimpinakol qayta tartiblanishni qo‘llaganligi hisoblanadi (1-sxema) [4].

Organik kimyoda 1,2-birikish – bu qo‘sh bog‘ yoki karbonil guruhiga nukleofil (yoki elektrofil) ishtirokida sodir bo‘ladigan reaksiyadir. “1,2” atamasi yangi bog‘lanishlar molekuladagi qo‘shni atomlarga hosil bo‘lishini bildiradi. 1,2-Birikish reaksiyalari ko‘pincha kinetik jihatdan tez sodir bo‘ladi, chunki nukleofil to‘g‘ridan-to‘g‘ri elektrofil markazga hujum qiladi. Yarimpinakol qayta tartiblanish – bu β-chiqib ketuvchi guruhga ega bo‘lgan substratlarda kationli oraliq ionning hosil bo‘lishi va unga qo‘shni uglerod skeletining ko‘chishi orqali yangi tuzilish izomeri hosil bo‘ladigan qayta guruhlanish reaksiyasidir. Mexanizm:

1. Substratdagi yaxshi chiqib ketuvchi guruh (masalan, OH protonlanib suvga aylanadi) ajraladi.

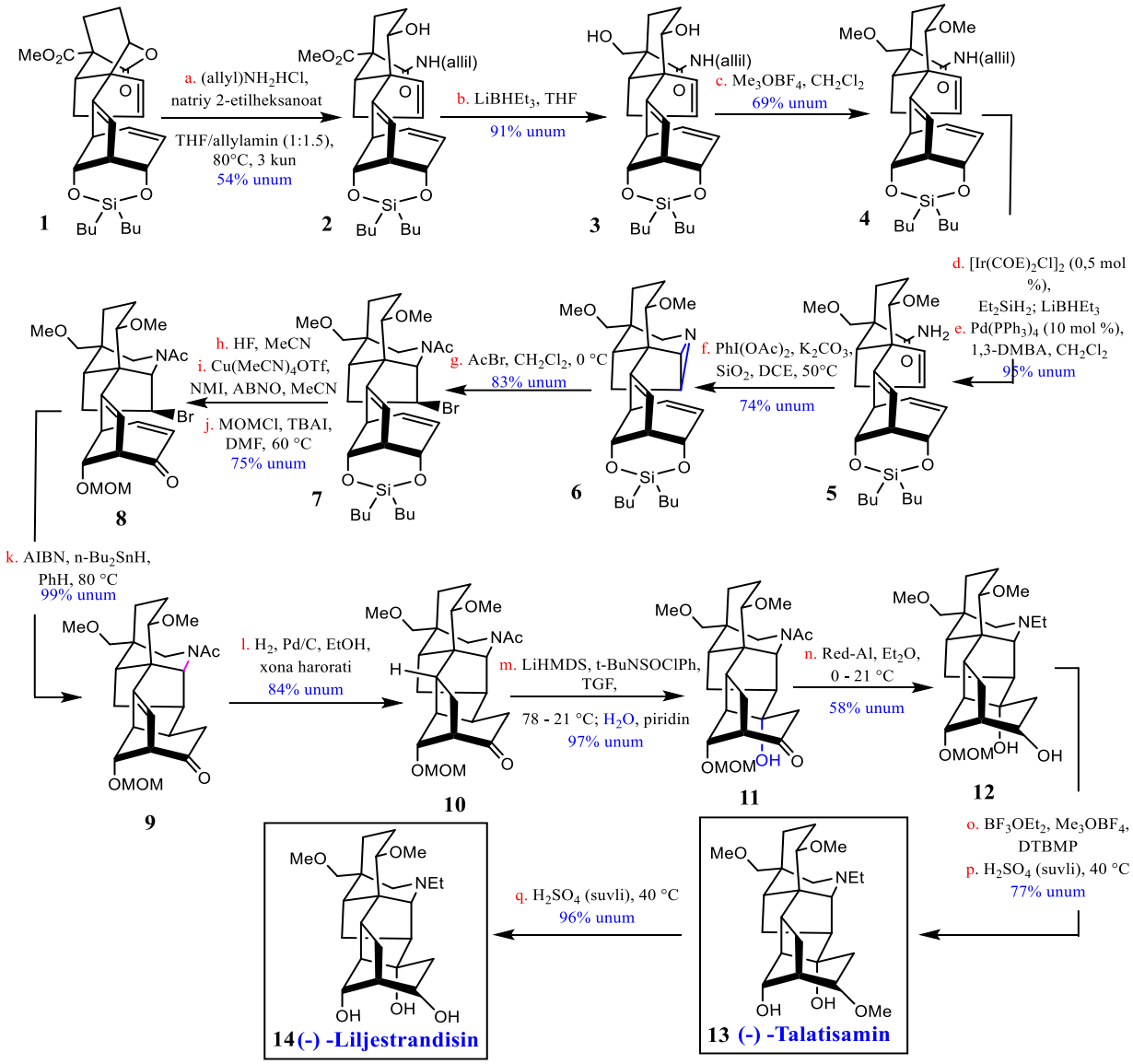
2. Hosil bo‘lgan karbokation barqarorlik izlab qo‘shni guruh (alkil, aril yoki gidrid) ko‘chishi orqali qayta taqsimlanadi.

3. Natijada yangi bog‘lanish tartibiga ega mahsulot hosil bo‘ladi.

Ushbu yondashuvning afzalligi — murakkab stereomarkazlar va asimmetrik markazlarni aniq ta’sis etish; kamchiligi esa fragmentlar tayyorlash uchun ko‘plab bosqichlar talab qilinishi va umumiy unumning pastligi hisoblanadi.

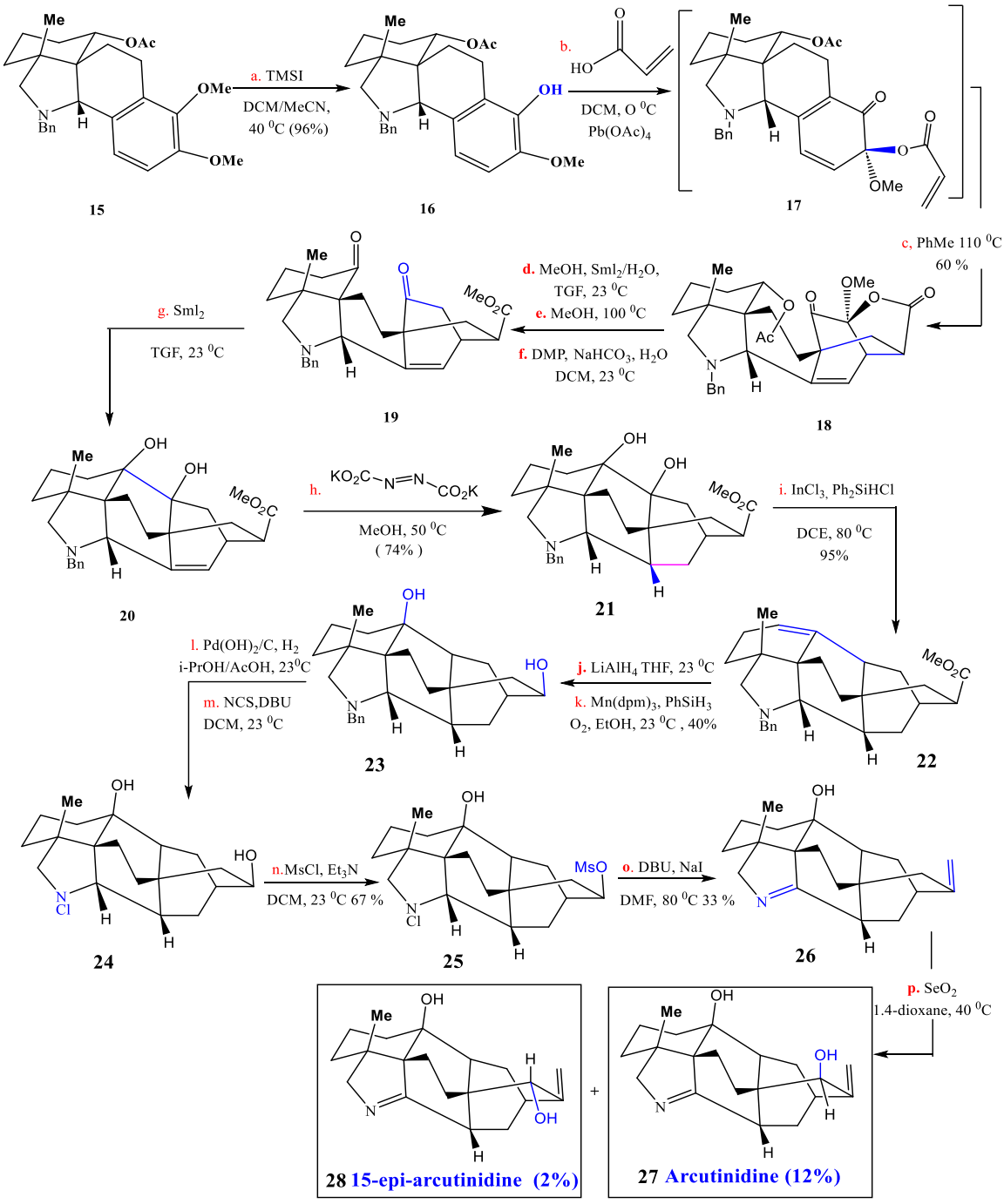
Fragmentlar birlashishini Wong usuli bilan solishtirganda, Sarpong va Owens hamda ularning hamkasblari yondashuvlarida ham qo‘llanib, arcutinidin kabi mustahkam ko‘prikli tuzilishlarni hosil qilishda yaxshi natija ko‘rsatdi. Alder sikloqo‘shilishi muhim tetratsiklik oraliq mahsulotni hosil qiladi. Bundan tashqari, sintez jarayonida diastereoselektiv oksidlovchi dearomatizatsiya/sikloqo‘shilish ketma-ketligi va SmI_2 vositasida C−C bog‘ hosil qilish orqali tabiiy mahsulotlarning ko‘prikli skeletini barpo etish amalga oshiriladi (2-sxema) [5].

Ushbu sintez rejasi arcutanlar, shuningdek, ular bilan bog‘liq bo‘lgan diterpenoid atropurpuran va boshqa diterpenoid alkaloidlar o‘rtasidagi biosintetik munosabatlarni kelgusida o‘rganish imkonini berishi ham mumkin.



1-Sxema. Talatisamin va liljestrandininng fragmentlar birlashishi usulida sintezi

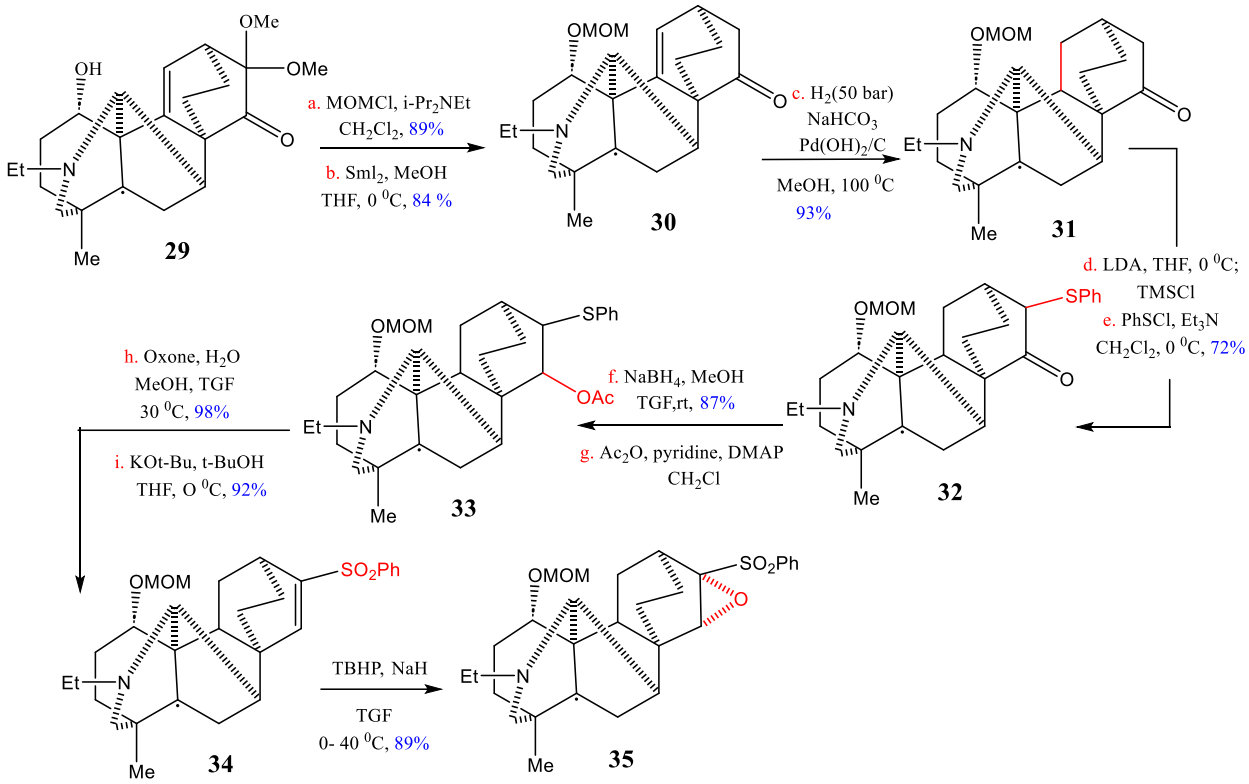
Biomimetik yondashuvlar tabiiy biosintezga o‘xshash tarzda ketma-ket reaksiyalar orqali murakkab molekulalarni tez va samarali shakllantirishga yo‘naltirilgan sintez strategiyalar orqali murakkab tuzilmalarni tez hosil qiladi. Bunday strategiyalar kaskad prinsiplari yordamida tez yig‘iluvchi strukturalarni beradi va ko‘pincha stereokimyoviy nazoratga ega. Misol tariqasida, Nishiyama, Fukuyama va ularning hamkasblari tomonidan amalga oshirilgan ishlarda biomimetik/kaskad reaksiyalar yordamida kardiopetalin hamda boshqa ranaconitin/denudatin tipidagi skeletlar muvaffaqiyatli sintez qilingan (3-sxema) [6].



2-Sxema. Fragmentlar birlashishi usulida arkutinidinning modifikatsiyasini olish

Bu yondashuv orqali tabiiy mahsulotlarning murakkab asos skeletlari oz bosqichlarda hosil qilinadi, bu esa umumiy samaradorlikni oshiradi va tabiiyga yaqin yo‘llarni ta’minlaydi. E’tiborlisi shundaki, bu turdagi skeletlarga ega bo‘lgan birikmalar norditerpen alkaloidlari sinfiga kiradi. Ular yuqori biologik faollikka ega bo‘lib, tabiiy manbalarda nisbatan kam uchrasa-da, ularning sintezi organik kimyoda dolzarb yo‘nalish hisoblanadi.

Norditerpen alkaloidlar - bu tabiiy birikmalar guruhi bo‘lib, ular asosan diterpen alkaloidlarning modifikatsiyalangan shakli hisoblanadi. Ularning tuzilishi va biologik faolligi juda muhim. Asosan ayrim o‘simliklar (masalan, Delphinium, Aconitum turkumlari)da uchraydi. Diterpenoid alkaloidlardan degidrogenlanish (vodordan ajralish) yo‘li bilan hosil bo‘ladi. Oddiy diterpen alkaloidlarga nisbatan uglerod atomlari soni kamroq - shu sababli "nor-" prefiksi qo‘llaniladi va ko‘pincha murakkab ko‘prikli halqali tizimga ega.



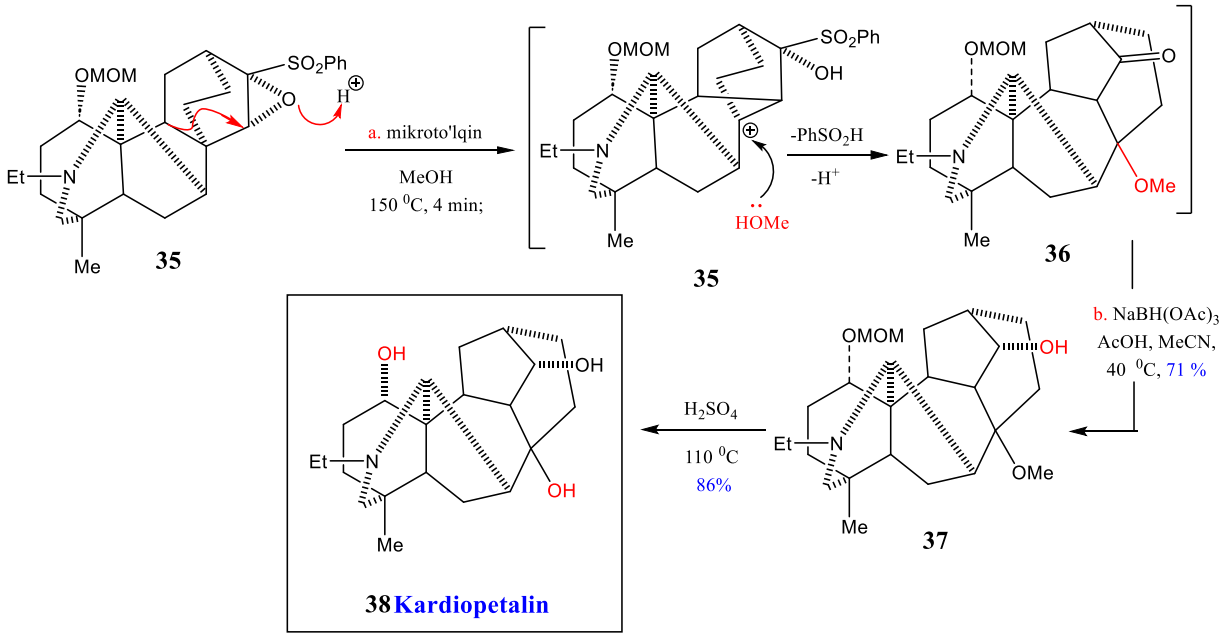
3-Sxema. Biomimetik yondashuvlar asosida diterpen alkaloidlari modifikatsiyalari sintezi

Norditerpen alkaloidlarning biosintezi, shubhasiz, Wagner-Meerwein tipidagi qayta tartiblanish orqali bicyclo[2.2.2]oktan qismining bicyclo[3.2.1]oktan skeletiga aylanishi yo‘li bilan amalga oshadi (4-sxema) [6].

Kimyoviy tarmoq tahlili retrosintetik jihatdan murakkab, kuchli bog‘lanishli skeletlarni sodda boshlang‘ichlar mahsulotlardandan qanday hosil qilishni aniqlashga yordam beradi. Sarpong va uning guruhi arkutinidin sintezida bu fikrni qo‘llab,

oksopirrolium Diels–Alder va SmI2-vositasida C–C birikish kabi transformatsiyalarni muvaffaqiyatli amalga oshirgan [5].

Ular arkutinidinni (**27**) sintez qilishni maqsad qilib ko‘p siklobirikish usullarini qo‘llash orqali struktura murakkabligini tezda kamaytiruvchi strategik uzilishlarni izlashgan va ikki o‘xshash, maksimal darajada ko‘prikli halqalarni aniqlashgan. Ulardan biri “asosiy” halqa bo‘lsa, ikkinchisi “konvert” (envelope) halqa edi. Muhim ex-endo bog‘ni strategik uzish uni **39**-chi birikmaga olib kelgan.

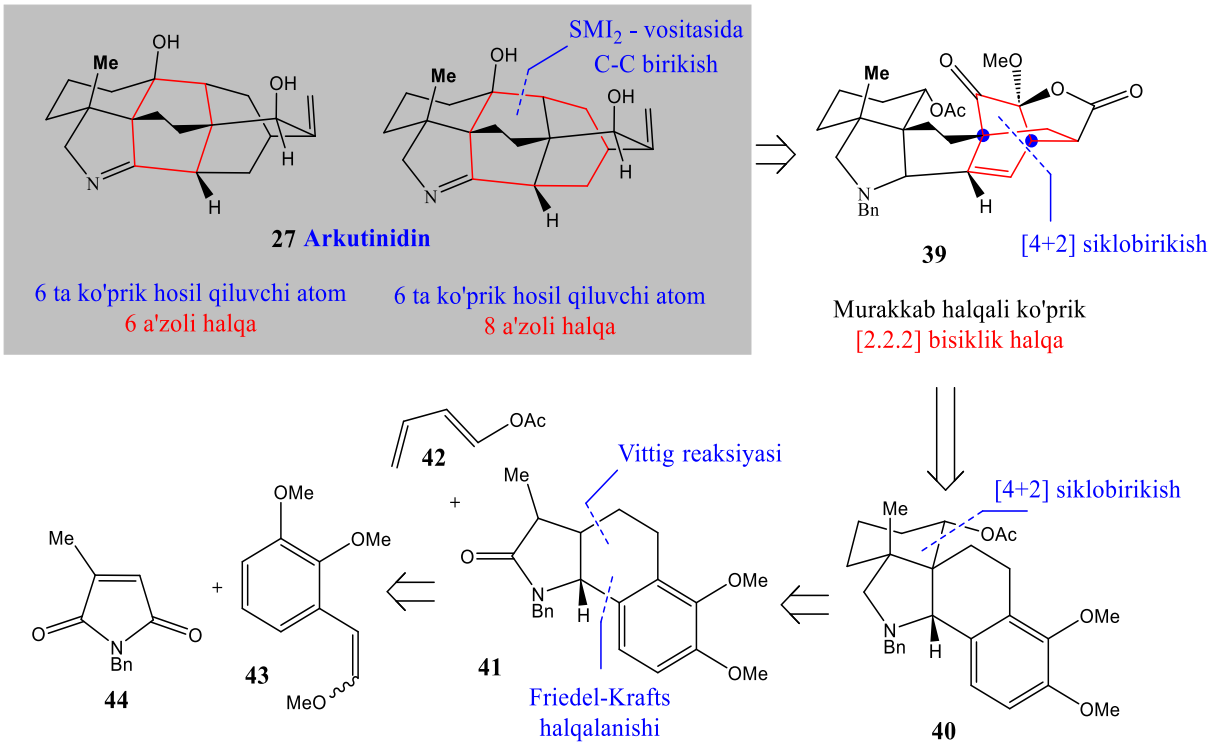


4-Sxema. Vagner-Mervein qayta tartiblanish reaksiyasi asosida kardiopetalin sintezi

39-ga [4+2] bisikllanish reaksiyasini qo‘llash orqali **40**-tetrahalqali birikma hosil qilingan. O‘z navbatida, **40** oldinga qarab **42**-dien va **41**-oksopirrolium dienofilining navbatdagi [4+2] sikloqo‘shilishi orqali yuzaga kelishi mumkin edi; bu reaksiya ikki yonma-yon joylashgan va faqat uglerodlardan iborat bo‘lgan asimmetrik stereomarkazlarni hosil qiladi. Kationli dienofillar Diels–Alder reaksiyalarida yuqori reaktivlik ko‘rsatishi ma’lum bo‘lsa-da, oksopirrolium dienofillarni o‘z ichiga olgan sikloqo‘shilishlarga oid hech qanday misol mavjud emas edi [5].

DOS (Diversity-oriented synthesis) yondashuvlaridan foydalanib ko‘plab analoglar hosil qilish mumkin. Bu usul farmakofor optimizatsiyasi va SAR o‘rganish

uchun juda foydali. Thawabteh va hamkasblari diterpenoid alkaloidlarning biologik turlanishi va toksikologiyasini umumlashtirganida, analoglarning roliga e’tibor qaratishgan [7]. LSF (late-stage functionalization) C–H funksionallash va eterifikatsiya/amidatsiya orqali biologik faollikni o‘zgartirish ishlarini chuqur o‘rganishgan.



5-Sxema. Retrosintetik usulda arkutinidin sintezi

TAHLIL NATIJALARI

1-Jadval

№	Usullar	Asosiy afzalliklar	Asosiy kamchiliklar
1	**Fragmentlar birlashuvi**	Murakkab fragmentlarni birlashtirish orqali stereomarkazni nazorat qilish	Fragment tayyorlash ko‘p bosqichli; past unum
2	**Biomimetik / Kaskad**	Struktura tez yig‘iladi	Boshqarish qiyin, cheklangan selektivlik
3	**Kimyoviy tahlil**	Retrosintez soddalashtiriladi; yangi bog‘lanishlar olinadi	Odatda yangi reagentlar talab qiladi
4	**DOS / LSF**	Ko‘plab analoglar o‘rganiladi; SAR uchun qulay	Regioselektivlik va stereoselektivlik muammolari

O‘rganilgan adabiyotlar tahliliga ko‘ra natijalar jamlandi (1-jadval) va kamchilik va afzallik tomonlari to‘liq yoritildi. Unga ko‘ra Sarpong guruhi arkutinidin sintezida kimyoviy tarmoqlar tahlili (chemical network analysis) asosida retrosintezlarni soddalashtirib, oksopirrolium Diels–Alder va SmI_2- vositasida C–C birlashishlarni amalga oshirgan. Natijada murakkab ko‘prikli tetrasiklik birikmalarni hosil qilib, umumiy sintezni amalga oshirgan. Bu yondashuvning kuchli tomoni — noyob Diels–Alder reaksiyalarini qo‘llash orqali skeletni tez hosil qilish; zaif tomoni esa reaksiya sharoitlari ba’zan murakkab va oz miqdorda qaytadan optimallashtirishni talab qiladi. Reisman va Wang guruhi fragmentlar birlashuvi (fragment coupling) yondashuvidan keng foydalangan: 1,2-birikish/yarimpinacol ketma-ketligi yordamida ikki asosiy fragmentni birlashtirib, steriomarkazni hosil qildganlar. Bu yondashuv fragmentlar tayyorlashni talab etsa-da, yakunda murakkab molekulalarni qisqa retrosintetik yo‘llar orqali yig‘ish imkonini beradi va stereonazoratni yaxshi ta’minlaydi. Fukuyama guruhi avvaldan denudatin/ranaconitin tipidagi skeletlarni sintez qilgan va keyingi ishlari umumiy strategiyalarni kengaytirgan. Kou va boshqalar unified strategies orqali bir nechta $C_{18}/C_{19}/C_{20}$ diterpen turlariga moslashuvchan yondashuvlarni namoyish qilganlar. Nishiyama va hamkasblari Vagner–Mervein kabi prinsipial o‘zgarishlardan foydalangan holda kardiopetalin sintezini amalga oshirganlar. Bu biomimetik ketma-ketlik murakkab bisyklik tuzilishni bir qadamda hosil qilishga yordam bergan, lekin umumiy reaksiya selektiv va funksional guruhlarni keyingi o‘zgarishlarga tayyorlashni talab qiladi.

So‘ngi yillar davomida diterpen alkaloidlarini sintez qilish va ularni kimyoviy modifikatsiya qilish bo‘yicha olib borilgan tadqiqotlar, ushbu murakkab tabiiy birikmalar kimyosining yangi bosqichga ko‘tarilganini yaqqol ko‘rsatadi. Steriomarkazli tuzilishga ega bo‘lgan birikmalarni to‘liq sintez qilish nafaqat organik kimyo uchun ajoyib tarmoq, balki yangi bioaktiv molekulalarni yaratish, farmatsevtik xususiyatlarini toppish va biosintetik mexanizmlarni o‘rganish uchun ham muhim yo‘nalish bo‘lib qolmoqda.

XULOSA

Diterpenoid alkaloidlar sintezi organik kimyoning dolzarb yo‘nalishlaridan biri bo‘lib, bu sohada ilg‘or sintez strategiyalari (fragment coupling, chemical network analysis, DOS, LSF) muhim rol o‘ynaydi. Har bir metod o‘ziga xos afzallik va cheklovlarga ega, ularning kombinatsiyasi orqali samarali natijalarga erishish mumkin. So‘nggi yillarda AI (sun’iy intellekt), yashil kimyo va avtomatlashtirilgan retrosintez yondashuvlari bu sohani yangi bosqichga olib chiqmoqda. Bunday yondashuvlar faqat farmatsevtik nuqtayi nazardan emas, balki biosintez va tabiiy mahsulotlar kimyosini chuqurroq tushunishga ham imkon beradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Wang, Y., Tang, P., Tu, W., Gao, Q., Wang, C., Tan, L., Zhao, L., Han, H., Ma, L., Otsuki, K. and Xiao, W. Highly anticipated natural diterpenoids as an important source of new drugs in 2013–2023.*Chinese Chemical Letters 2023. Vol 36, № 1, pp.109955.*

2. Dank C., Sanichar R., Choo K.-L., Olsen M., Lautens M. Recent Advances Towards Syntheses of Diterpenoid Alkaloids. *Synthesis 2019, Vol 51, № 5, pp. A–AF.*

3. Wang F.P., Chen Q., Liu X.Y. The C19-Diterpenoid Alkaloids. *Natural Product Reports 2010. Vol 27, № 4, pp. 529–570.*

4. Wong A.R., Fastuca N.J., Mak V.W., Kerkovius J.K., Stevenson S.M., Reisman S.E. Total Syntheses of the C19 Diterpenoid Alkaloids (−)-Talatisamine, (−)-Liljestrandisine, and (−)-Liljestrandinine by a Fragment Coupling Approach. *ACS Cent. Sci, 2021. Vol 7, № 8, pp. 1311-1316.*

5. Owens K.R., McCowen S.V., Blackford K.A., Ueno S., Hirooka Y., Weber M., Sarpong R. Total Synthesis of the Diterpenoid Alkaloid Arcutinidine. *Journal of the American Chemical Society 2019. Vol 141, №* 35, *pp.* 13713-13717.

6. Nishiyama Y., Yokoshima S., Fukuyama T. Total Synthesis of (−)-Cardiopetaline. *Organic Letters, 2016. Vol 18, № 10, pp. 2359–2362.*

7. Amin Mahmood Thawabteh, Alà Thawabteh, Filomena Lelario, Sabino Aurelio Bufo and Laura Scrano Classification, Toxicity and Bioactivity of Natural Diterpenoid Alkaloids. *Molecules, 2021. Vol 26, № 13, pp. 4103.*