

## ALMASHINGAH MOCHEVINA BIRIKMALARI. SINTEZI, XOSSALARI VA QO'LLANILISH SOHALARI

**Manzura O'razmatovna Yusupova**

Urganch davlat universiteti dotsenti  
manzurayusupova7037@gmail.com

**Komila Allayarovna Babajanova**

Urganch davlat universiteti magistranti

**R. Udabboev**

**N. Xudoyberganova**

Urganch davlat universiteti talabalarii

### ANNOTATSIYA

Maqolada almashingan mochevina birikmalarini sintez qilishning asosiy usullari, mochevinani alkillash reaksiyalari va uning funksional guruh tutgan turli birikmalar bilan ta'sirlashishi bo'yicha adabiyot ma'lumotlari ko'rib chiqilgan. Almashingan mochevinalarning har bir olinish usuli bo'yicha reaksiya sharoitlari tavsiflangan va sintez qilingan mahsulotlar unumi to'g'risida ma'lumotlar berilgan. Shuningdek, maqolada biologik faol birikmalar sifatida almashingan mochevina birikmalaridan amaliyotda foydalanishning asosiy yo'nalishlari bo'yicha materiallar mavjud.

**Kalit so'zlar:** almashingan mochevinalar, pestitsidlar, o'simliklarni o'stirish regulyatorlari, organik izosianatlar, nitromochevina, aminlar.

### ABSTRACT

In the article, the main methods of synthesizing substituted urea compounds, the alkylation reactions of urea and its interaction with various compounds containing a functional group are reviewed. The reaction conditions for each method of obtaining substituted ureas are described and the efficiency of the synthesized products is given. Also, the article contains materials on the main directions of practical use of substituted urea compounds as biologically active compounds.

**Keywords:** substituted ureas, pesticides, plant growth regulators, organic isocyanates, nitrourea, amines.

## KIRISH

Hozirgi vaqtda almashingan mochevina birikmalariga katta e'tibor berilmoqda. Ushbu birikmalarga bo'lgan qiziqish ularning fan va texnikaning turli sohalarida keng doirada qo'llanilishi bilan bog'liq. Ular pestitsidlar va o'simliklarni o'stirish regulyatorlari sifatida keng qo'llaniladi, yoqilg'i va moylarga, polimer materiallarga samarali qo'shimchalar, dori vositalari va to'qimachilik sanoatida gidrofob qo'shimchalar sifatida ishlatiladi [1]. Mochevina birikmalari kosmetika sanoatida va qurilish materiallari va mebel ishlab chiqarishda yopishtiruvchi aralashmalarga qo'shimchalar sifatida ham keng qo'llaniladi [2]. Almashingan mochevina birikmalari katalitik xossalarni hosil qilganligi uchun organokatalizda foydalaniladi [3]. 1,3-Almashingan mochevina birikmalarining eng afzal va istiqbolli qo'llanilishi tibbiyot sohasi hisoblanadi, chunki ular keng doiradagi biologik faollikni namoyon etadi [4,5].

Dori vositalarining rivojlanishida alohida o'rinni funksional adamantan hosilalari egallaydi, ularga qiziqish doimiy ravishda ortib bormoqda [6]. Adamantan hosilalari orasida 1,3-almashingan mochevina birikmalari katta ahamiyatga ega. Masalan, 1-(adamant-2-il) mochevina hosilalari metabolik sindrom, diabet, semizlik, yog' almashinuvining buzilishi, glaukoma, osteoporoz, depressiya, immunitetning buzilishi, gipertoniya va boshqa kasalliklarni davolash va oldini olish uchun ishlatilishi mumkin.

1(2)-Adamantil radikali tutgan mochevina birikmalari in vitro insonda eriydigan epoksid gidrolazani (hsEH) samarali ravishda ingibirlash qobiliyatiga ega. Ushbu turdagi ingibitorlar yallig'lanishga qarshi dori vositasi sifatida, gipertoniya va boshqa qon-tomir kasalliklari va onkologik kasalliklarni davolashda yuqori samaradorlikni namoyon qiladi [7]. Shu bilan birga, farmakofor tarkibidagi adamantil ( $Ad_1$ -1-adamantil;  $Ad_{(2)}$  - 2-adamantil) guruhlarning alohida ahamiyatga ega ekanligi, bu ularning fermentlarni ingibirlash imkoniyatlari bilan belgilanadi.

Mavjud  $Ad_{1(2)}$  guruhini o'z ichiga olgan mochevina birikmalari samaradorligini pasaytiradigan bir qator kamchiliklarga ega. Ma'lum bo'lgan 1,3-almashingan mochevinalarning suvda yomon eruvchanligi va yuqori haroratda eruvchanligi ularning biologik faolligini pasaytiradi hamda ulardagi metabolizmning tezlashish in vivo samaradorligini pasaytiradi (B.D. Hammock, U.C. Davis). Mochevina strukturasiga har xil turdagi ko'priklar, shuningdek,  $Ad_{1(2)}$  guruhidagi o'rinbosarlarning kiritilishi ingibitorlik xususiyatlarining yaxshilanishiga olib kelishi mumkin.

## ADABIYATLAR TAHLILI VA METODOLOGIYZA

Hozirgi vaqtda almashingan mochevina birikmalariga potensial katalizatorlar sifatida qo'llanilishi sababli ham qiziqish ortib bormoqda. Mochevina hosilalari amid vodorod atomlari NH-bog'ining proton akseptor bilan kompleks hosil bo'lishida ishtirok etishi sababli kimyoviy o'zgarishlar uchun samarali katalizator sifatida qo'llaniladi. Tarkibida elektronoakseptor o'rinbosarlari bo'lgan mochevina birikmalaridagi vodorod atomlarining kislotali tabiati sababli, ular turli proton akseptorlar, masalan, karbonil birikmalari bilan barqaror kristallar hosil qiladi [8].

Xiral mochevina hosilalari nukleofil birikish uchun iminlar va karbonil hosilalarining enantiosektiv faollashishida katalizator sifatida juda foydali ekanligi isbotlangan [9]. Biroq, bu organik katalizatorlarning asimmetrik sintezda keng qo'llanilishiga qaramasdan, ularni metallorganik reagentlar bilan birgalikda foydalanish yetarli darajada o'rganilmagan.

Mochevina va uning hosilalari Klyayzen qayta guruhlanish va Dils-Alder reaksiyalari kabi turli reaksiyalar uchun, katalizator sifatida qo'llanilgan [10, 11].

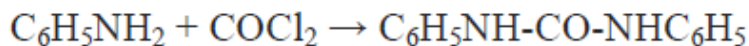
So'nggi vaqtlarda bir yoki ikkita adamantil guruhi tutgan 1,3-almashingan mochevina birikmalariga qiziqish ortib bormoqda. Bunday birikmalar nafaqat biologik faolligi [12, 13], balki diadamantil guruhlarini tutgan mochevina birikmalarini boshqa diadamantil guruhlarini o'z ichiga olgan birikmalar bilan bo'lgani kabi,  $\beta$ -siklodekstrin supramolekulyar polimerlar uchun monomer sifatida foydalanish imkoniyati borligi sababli ham qiziqish uyg'otadi. [14].

Hozirgi vaqtda adabiyotlarda almashingan mochevinalarni sintez qilish usullari, xususiyatlari va ulardan foydalanish bo'yicha juda ko'p ma'lumotlar mavjud. Ularning sintezidagi asosiy usullarni ajratib ko'rsatish mumkin:

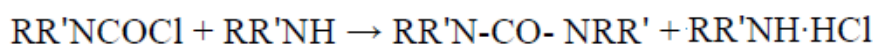
- 1) Aminobirikmalarning organik izosianatlar bilan o'zaro ta'sirlashishi;
- 2) Aminlar va alkilgalogenidlarning ishqoriy metall sianatlari bilan o'zaro ta'sirlashishi;
- 3) Birlamchi va ikkilamchi aminlarning fosgen bilan ta'sirlashishi;
- 4) Aminlarning mochevina va nitromochevina bilan o'zaro ta'sirlashishi;
- 5) Mochevinaning turli birikmalar bilan o'zaro ta'sirlashishi;
- 6) Aminlarning almashingan mochevinalarga karbonillanishi;
- 7) Kislota amidlaridan almashingan mochevinalar sintezi (Goffman qayta guruhlanish).

Olinish usullarining qulayligi va mahsulotning yuqori unumda hosil bo'lishi sababli eng keng tarqalgan usullardan biri izosianatli usul hisoblanadi. Ushbu usul bilan ham simmetrik, hamda nosimmetrik mochevinalarni olish mumkin.

Tegishli aminlarni fosgenlash natijasida simmetrik dialkil-, diaril- va alkilarilmochevinalar hosil bo'ladi. Fosgenni anilinning to'yingan suvli eritmasi orqali o'tkazib, Goffman birinchi bo'lib difenilmochevinani olgan:



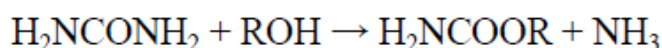
Aminning fosgen bilan reaksiyasi ikki bosqichda davom etishi aniqlangan, bunda ajralib chiqqan vodorod xlorid amin bilan bog'lanib, aminning gidroxlorid tuzini hosil qiladi:



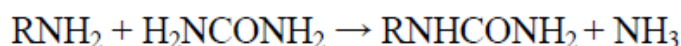
Mochevinani aminlarning gidroxlorid tuzlari bilan taxminan 180°C haroratda qizdirish yoki ularning suvli eritmasini qaynatish, 50-80 % unum bilan almashingan mochevinalar hosil bo'lishiga olib keladi. Bu usulning kamchiligi, fosgen zaharli komponent hisoblanadi.

Suvli eritmalarda mochevina gidrolizlanib ammiak va karbonat anhidridni hosil qilganligi sababli, undan mineral o'g'it sifatida ham foydalanish mumkin.

Mochevina tarkibidagi karbonil uglerod atomi kuchsiz elektrofil hisoblanadi, ammo spirtlar ammiakni mochevinadan siqib chiqaradi va uretanlarni hosil qiladi:



Mochevinaning aminlar bilan o'zaro ta'sirlashishi shu reaksiyalar sinfiga kiradi va reaksiya natijasida alkilmochevinalar hosil bo'ladi:



Mochevinaning reaksiyaga kirishish qobiliyati nukleofil xossaga ega bo'lgan azot atomlari bilan bog'liq va mochevina tarkibidagi karbonil uglerod atomi kuchsiz elektrofil hisoblanadi. Shu munosabat bilan, mochevinada quyidagi reaksiyalar borishi tavsiflanadi:

- gidroliz;
- nitrat kislota bilan o'zaro ta'sirlashishi;
- ammiak bilan kondensatsiyalanishi (guanidinlar hosil bo'lishi);
- alkillanish;
- atsillanish;
- siklizatsiya.

O'rinbosarlar – almashingan mochevina birikmalarida qo'shimcha reaksiya markazlari hisoblanadi.



Adabiyotlarda N,N'-dinitromochevina (DNM) nitromochevinaning mos alkil hosilalarini olishda birlamchi aminlar bilan juda oson ta'sirlashgan [15]. Biroq, DNM ning o'zaro ta'sirlashishi dimetilamin, dialkilamin [16] va uchlamchibutilaminlar [17] bilan sodir bo'lmagan. Asosiy reaksiya mahsulotlari DNM ning dialkilamin (uchlamchibutilamin) tuzlari bo'lib, ular qizdirilganda ham barqaror bo'lgan. Uzoq vaqt qaynatilganda tuzlar dialkilnitromochevina va uchlamchibutilnitromochevina hosil bo'lmasdan butunlay parchalangan. Reaksiyaga dialkilaminlarning (uchlamchibutilamin) ortiqcha miqdorda kiritilishi ham ijobiy ta'sir ko'rsatmagan [16, 17].

Alkil- va dialkilmochevinalar biologik faol birikmalar sifatida qiziqish uyg'otadi. Uchlamchibutilnitromochevina mochevina nitrohosilalarining organik sintez nuqtayi nazaridan qiziqish uyg'otadi, chunki u elektrofilga oson almashinadigan uchlamchibutil guruhini tutgan, uni uchlamchibutilmochevinani nitrolash orqali olish mumkin [18].

Monoalkilmochevina alkilaminning xlorid kislotali tuzidan 40°C haroratda, doimiy aralashirilgan holda, kaliy sianatning suvli eritmasi bilan aralashtirib olingan. Reaksiya jarayonida aralashmaning harorati 70-80°C ga yetganda, aralashtirish to'xtatilib sovutilgan va spirt qo'shilib kaliy xlorid ajratilgan. Spirtli eritma kondensatlangandan keyin rangsiz kristallar hosil bo'lgan. Kaliy sianatga nisbatan nazariy unum 75-80 % ni tashkil qilgan. Dialkilmochevina alkil izosianatning alkilamin bilan oddiy efirdagi reaksiyasi natijasida hosil bo'lgan. Boshlang'ich komponentlar oddiy efirda eritilib, reaksiya aralashmasini aralashtirish bilan darhol ekzotermik reaksiya boshlangan va rangsiz kristallar ajratib olingan. Unum nazariyga yaqin [19]. Maqsadli mahsulotlarning yuqori unumiga qaramay, bu usul qayta ishlab chiqarilganda xavfli hisoblanadi, chunki ekzotermik reaksiyani boshqarish qiyin yoki efir yonishi mumkin. Uchlamchibutilmochevina sintezi nitromochevinaning ikki-uch baravar ortiqcha uchlamchibutilamin bilan suvli muhitda yoki mochevinaning bosim ostida ortiqcha uchlamchibutilamin bilan o'zaro ta'sirlashishi orqali amalga oshiriladi. Toza uchlamchibutil mochevina olish uchun uchlamchibutilaminning ortiqcha miqdori xalaqit beradi.

Ko'rsatilganki, alkil- va dialkilmochevinalarning hosil bo'lish unumi organik erituvchining tabiatiga bog'liq bo'lib, organik erituvchining dielektrik o'tkazuvchanligi qanchalik yuqori bo'lsa, maqsadli mahsulotning unumi shunchalik yuqori bo'ladi. Masalan, dioksan, dixlormetan va geksandagi nitromochevinaning ammoniyli tuzi parchalanmasdan barqaror saqlanadi, suvli organik eritmalarda gazzimon mahsulotlarga butunlay





mochevina kabi qizdirilganda parchalanib izosian kislotasi va nitramidni hosil qiladi.

Nitroguruh elektronoakseptor xususiyatga ega bo'lgani uchun nitromochevina mochevinaga qaraganda tezroq parchalanadi. Birlamchi va ikkilamchi aminlarning nitromochevina bilan reaksiyasi natijasida 80-90% unum bilan ularga mos almashingan mochevina birikmalari olingan. Nitromochevinaning ekvimolekulyar miqdori bilan suvda monoalkil-, dialkil- va alkilarilamidlarning o'zaro ta'sirlashishi natijasida 75-95% unum bilan turli almashingan mochevinalar olingan.

Almashingan mochevinalarni sintez qilish usullari bo'yicha adabiyot ma'lumotlarini tahlil qilish ularning xilma-xilligini ko'rsatadi, ammo ularning ko'pchiligi ulardan foydalanishni cheklaydigan ma'lum kamchiliklarga ega. Masalan, amid usuli past unum bilan tavsiflanadi, aminlarning fosgenlanishi yuqori unum bilan almashingan mochevina birikmalarini olish imkonini beradi, lekin fosgenning yuqori toksikligi u bilan ishlashni juda qiyinlashtiradi. Xom ashyoning mavjudligi va amalga oshirish qulayligi nuqtayi nazaridan, almashingan mochevina birikmalari sintezining qulay usuli mochevina yoki nitromochevinaning aminlar bilan reaksiyasi hisoblanadi, ammo bu usul ham ma'lum cheklovlarga ega, chunki ishlatiladigan aminga qarab, mono- yoki N,N'-almashingan mochevinalar hosil bo'ladi. Birorta mochevina hosilalarini olish usulini tanlashda bu barcha kamchiliklar va cheklovlarni hisobga olish kerak.

## XULOSA

Biologik faol preparatlar (gerbitsidlar, fungitsidlar, o'simliklarni o'stiruvchi preparatlar, gipoglikemik preparatlar va boshqalar) sintezida oraliq mahsulot sifatida qo'llaniladigan almashingan mochevina birikmalarini olishning asosiy usullari ko'rib chiqildi.

Adabiyot ma'lumotlaridagi alkil-, aril- va geteroarilmochevinalarni olishning qulay usullari tahlil qilindi. Biologik faol birikmalar sintezida qo'llaniladigan almashingan mochevina birikmalari sintezining asosiy tamoyillari ko'rsatildi.

## REFERENCES

1. Кучерявый В.И. Синтез и применение карбамида. / В.И. Кучерявый, В.В Лебедев. Л: Химия, 1970, с. 448.
2. Albèr C. Effects of water gradients and use of urea on skin ultrastructure evaluated by confocal Raman microspectroscopy / C. Albèr, B. D. Brandner, S. Björklund, P. Billsten, R.W. Corkery, J. Engblom // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*. – 2013. – Vol. 1828. – P. 2470- 2478.
3. Bis- and Tris-Urea H-Bond Donors for Ring-Opening Polymerization: Unprecedented Activity and Control from an



Organocatalyst / K. V. Fastnacht [et al.] // ACS Macro Letters. – 2016. – Vol. 5 (8). – P. 982- 986.

4. Structure based molecular docking studies on some 1,3-disubstituted urea derivatives as anti-tubercular agents / S. Agarwal [et al.] // International journal of pharmaceutical sciences and research. – 2016. – Vol. 7. – P. 228.

5. Combinatorial Effects of Aromatic 1,3-Disubstituted Ureas and Fluoride on In vitro Inhibition of Streptococcus mutans Biofilm Formation. / Kaur, G. [et al.] // Frontiers in Microbiology – 2016. – Vol. 7. – P. 1-13.

6. Wanka L. The lipophilic bullet hits the targets: medicinal chemistry of adamantane derivatives / Wanka, L., Iqbal, K., Schreiner, P. R. // Chemical reviews. – 2013. – Vol. 113. – P. 3516.

7. Design, synthesis and anti-tuberculosis activity of 1-adamantyl-3-heteroaryl ureas with improved in vitro pharmacokinetic properties / E. J. North [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 21(9). – P. 2587-2599.

8. Ni B. Design and synthesis of pyridinium chiral ionic liquids tethered to a urea functionality / B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley // Journal of Organik Chemistry. – 2006. – Vol. 71. – P. 9857–9860.

9. Connon S. J. Organocatalysis mediated by (thio)urea derivatives/ S.J. Connon // Chemistry–A European Journal. – 2006. – Vol. 12. – P. 5418–5427.

10. Wittkopp A. Metal-free, noncovalent catalysis of Diels-Alder reactions by neutral hydrogen bond donors in organic solvents and in water / A. Wittkopp, P. R. Schreiner // Chemistry–A European Journal. – 2003. – Vol. 9. – P. 407–414.

11. Schreiner P. R. H-bonding additives act like lewis acid catalysts / P.R. Schreiner, A. Wittkopp // Organic letters. – 2002. – Vol. 4. – P. 217–220.

12. Synthesis and antimicrobial activity of sulphamethoxazole-based ureas and imidazolidine-2,4,5-triones / M. Krátky [et al.] // Chemical Papers. – 2015. – Vol. 69(8). – P. 1108-1117.

13. Synthesis and biological evaluation of 1-(2-(adamantane-1-yl)-1H-indol-5-yl)-3-substituted urea/thiourea derivatives as anticancer agents / Hu, H., [etal.] // RSC Advances. – 2017. – Vol. 7(81). – P. 51640–51651.

14. External stimulus-responsive supramolecular structures formed by a stilbene cyclodextrin dimer/ P. Kuad [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2007. – Vol. 129 (42). – P. 12630–12631.

15. Ильясов Д.С., Ильясов С.Г. Разработка метода получения производных алкилмочевины // Ползуновский вестник. – 2015. – № 4. – С. 126-130. (1-7 adabiyot)

16. Ильясов С.Г., Лобанова А.А., Попов Н.И., Сатаев Р.Р. // Журнал органической химии. – 2002. – V. 38. – P. 1739.

17. Ильясов Д.С., Ильясов С.Г. Исследование взаимодействия динитромочевины с t-бутиламином // Ползуновский вестник. – 2013. – № 3. – С. 15–19.

18. Ильясов С. Г., Чикина М.В. Ползуновский вестник. – 2009. – № 3. – С. 11–13.

19. Shiino K. J. Ind. Explos. Soc. Japan. – 1968. – V. 29, № 5. – P. 343–346.

20. Синицына А.А., Ермошина В.А., Ильясов С.Г. Синтез 1,3-дизамещенных мочевины // Южно-Сибирский научный вестник. -2018. – № 4. – С. 50-54.