

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ОРТИКОВ ИЛҲОМЖОН СОБИРОВИЧ

**2Н, -ОКСО, -ТИОКСО-5,6-ДИМЕТИЛТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-
ОНЛАРНИНГ КИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ**

02.00.03-Органик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2019

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
химическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on
chemical sciences**

Ортиков Илхомжон Собирович

2H, -Оксо, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг
кимёвий ўзгаришлари..... 3

Ортиков Илхомжон Собирович

Химические превращения 2H, -оксо, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-
d]пиримидин-4-онов..... 23

Ortikov Ilkhomjon

Chemical transformations of 2H, -охо, -thioxо-5,6-dimethylthieno[2,3-
d]pyrimidin-4-ones 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 47

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ОРТИКОВ ИЛХОМЖОН СОБИРОВИЧ

**2Н, -ОКСО, -ТИОКСО-5,6-ДИМЕТИЛТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-
ОНЛАРНИНГ КИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ**

02.00.03-Органик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.PhD/К34 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.ik-kimyo.nuuz.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Элмуратов Бурхон Жўраевич
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар:

Маҳсумов Абдулҳамид Гофурович
кимё фанлари доктори, профессор

Холиқов Турсунали Суюнович
кимё фанлари номзоди, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc27.06.2017.K.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (99871)227-12-24, факс (99824)246-53-21; 246-02-24. e-mail:chem0102@mail.ru).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (99871) 227-12-24, факс (99824) 246-53-21; 246-02-24. e-mail: nauka@nuu.uz).

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Х.Т. Шарипов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, к.ф.д., профессор

Д.А. Гафурова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, к.ф.д.

А. К. Абдушукуров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д.,
профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда пиримидин халқаси сақловчи табиий ва синтетик гетероциклик бирикмалар кенг тарқалган бўлиб, улар ҳозирги кунда қишлоқ хўжалиги ва тиббиётда қўлланилаётган кўпгина препаратлар таркибига киради. Мана шундай бирикмалар қаторига синтетик тиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар (ТП), уларнинг аналоглари ва ҳосилаларини киритиш мумкин. Шу сабабли органик кимё соҳасида олиб борилаётган илмий тадқиқотлар натижасида молекуласида ТП ҳалқасини сақлаган гетероциклик бирикмалар орасида турли фармакологик фаол препаратларнинг кўпайиб бораётганлиги алоҳида аҳамият касб этади.

Бугунги кунда жаҳонда муҳим масалалардан бири потенциал фаол гетероциклик бирикмалар, хусусан 5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар, уларнинг ҳосилаларининг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан ҳосил қилган маҳсулотларининг тузилишини аниқлаш ва истиқболли моддаларни мақсадли синтез қилиш ҳамда улар асосида самарали биологик фаол препаратлар яратишдан иборат. Жумладан, бициклик 5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг янги ҳосилаларини замонавий органик синтез усуллари ёрдамида олиш, биологик фаолликларини аниқлаш ва улар асосида фармакологик фаоллиги юқори бўлган препаратлар яратиш бўйича илмий тадқиқотлар бажарилмоқда.

Республикамизда маҳаллий хомашёлар асосида дори воситаларини яратишни ривожлантириш йўналишида илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва фармацевтика бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва натижада рақобатбардош препаратларни ҳам табиий хомашёлар ҳам синтетик органик кимё маҳсулотлари асосида яратиш борасида муҳим натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ «Фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, бициклик тиенопиримидин-4-онлар ва уларнинг янги ҳосилаларини муқобил синтези, тузилиши ва реакцион қобилиятини ўзига хос жиҳатларини аниқлаш, ҳамда таркибида янги фармакофор гуруҳлар ва фрагментлар бўлган биологик фаол моддаларни яратишга йўналтирилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 25 октябрдаги ПҚ 3983-сонли «Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ва 2017 йил 23 августдаги ПФ-3236 сонли «2017-2021 йилларда кимё саноатини ривожлантириш дастури» тўғрисидаги Қарорлари, 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

«Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Фармони, шунингдек мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. Тиббиёт ва фармакология, VII. Кимё технологиялари ва нанотехнологиялар устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Тиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар соҳасида тадқиқотлар деярли 50 йил аввал бошланган. Дунёнинг кўпгина мамлакатларида бу синф бирикмалари асосидаги изланишлар жадал олиб борилмоқда. Хусусан, хорижлик олимлар – К.С. Patel, V.К. Shravan, A. D. Mishra, K.S. Rajan, M Salahuddin, S.D. Sharma, O. G. Shaaban, H.H. Sayed, M.A. Naser, A.B. El-Gazzar, A. E. Rashad, В.П. Литвинов, А.С. Норовян, С.Г. Казарян, Ш.Ф. Акопян ва бошқалар би- ҳамда трициклик 5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни ва уларнинг турли ҳосилаларини синтези, модификацияси ҳамда биологик фаолликларини ўрганиш билан шуғулланган. Республикамизда мазкур йўналиш ривожига Х.М. Шахидоятлов, Н.Д. Абдуллаев, М.Шодиев, Б.Ж. Элмурадов, Б.Ташходжаев, М.Г. Левкович, Б.А. Ураков, Н.И. Мукаррамов, Х.А. Бозоров ва бошқалар ўз изланишлари билан тиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар синтези, реакциялари ва биологик фаоллигини аниқлаш муаммоларини ҳал этишга ўз ҳиссаларини қўшган.

Ушбу изланишларга қадар 2Н-, -алкил-, оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг самарали синтези, алкил гуруҳларининг электрофил *инсо*-алмашиниш / оксидланиш реакциялари, оддий ва фазалараро катализ (ФАК) шароитида алкиллаш (пропаргиллаш), бинуклеофил (гидразин) фрагменти сақлаган ҳосилаларни карбонил бирикмалар билан *E*-изомерли гидразонлар ёки гетероциклизация маҳсулотлари ҳосил бўлиш реакциялари ўрганилмаган. Шунинг учун, ушбу реакцияларни қиёсий ўрганиш ва маҳсулотлар тузилишини аниқлаш, истиқболли моддаларнинг мақсадли синтезини амалга ошириш янги ва биологик фаол бирикмалар яратиш нуқтаи-назаридан мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг КА-9-002: “Қишлоқ хўжалиги, чорвачилик ва паррандачиликда қўллаш учун юқори самарали маҳаллий антигельминт препарат Хиназол ва Госсипрен озуқа концентратини яратиш” (2015-2017 йй.) амалий тадқиқот лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади 2Н-, -алкил-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни янги ҳосилаларининг синтез усулларини ишлаб чиқиш ҳамда уларни физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

2Н-, -алкил-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг синтезини муқобил шароитларини яратиш;

2-Оксо-, тиоксо-6-метилпиримидин-4-онларни турли алкил-галогенидлар билан алкиллаш ва ҳосил бўладиган изомерлар нисбатига таъсир этадиган асосий омилларни аниқлаш;

2Н-, -оксо-, -тиоксо-, -алкилтио-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни оддий ва ФАК шароитида алкиллаш ва пропаргиллаш;

2Н-, -алкил-, -алкилтио-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар каторида турли шароитларда нитроловчи аралашма билан *инсо*-нитролаш / оксидлаш реакцияларини қиёсий ўрганиш, ҳамда маҳсулотлар турига ва унумига таъсир этувчи омилларни аниқлаш;

4-хлор-, -гидразинил-, 2,4-дихлор-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг синтезини ҳамда уларнинг нуклеофил ва карбонил бирикмалар билан реакцияларини амалга ошириш;

синтез қилинган бирикмалар орасидан биологик фаол моддаларни аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2Н-, -алкил-, алкилтио-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар, уларни алкиллаш, *инсо*-алмашиниш / оксидланиш, галогенлаш маҳсулотлари танланган.

Тадқиқотнинг предмети муқобиллаштирилган усуллар ёрдамида синтез қилинган 2-амино-3-этоксикарбонил-4,5-диметил-, 4-метил-5-этоксикарбонилтиофенлар, булардан олинган 2Н-5,6-диметил-, 2Н-5-метил-6-этоксикарбонилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар, ҳамда 2Н-, -алкил-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметил-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни ва булардан олинган янги бирикмаларни электрофил ва нуклеофил реагентлар билан таъсирдан олинган моноалкил, диалкил, пропаргил, 5-нитро-, -карбокси- ва 4-хлор ҳосилалар ҳамда 4-гидразинил-, -алкокси-, -амино-бирикмалар, янги гидразонлар ва бу маҳсулотларни олишнинг шароитлари, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Нозик органик синтез усуллари, ИҚ-, ¹Н ва ¹³С ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хроматография (юпқа қатламли (ЮҚХ) ва колонкали хроматография), квант-кимёвий ҳисоблашлар (Hartree–Fock (HF) ва DFT/B3LYP-3-21G) ҳамда биологик тадқиқот усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор 2Н-, алкил-, алкилтио-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан реакциялари амалга оширилган ҳамда жараёнларнинг боришига таъсир этувчи асосий омиллар аниқланган;

2Н-, алмашган-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни оддий ва ФАК шароитларида алкиллаш (пропаргиллаш) реакциялари олиб борилган ва селектив моно- ёки диалкил-ҳосилалар ҳосил бўлиши аниқланган;

2Н-, алмашинган-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар нитро-

ловчи аралашма билан реакцияларида ^1N ва ^3N да Н атоми бўлиши прототроп таутомерия туфайли *инсо*-нитролаш содир бўлишига, алкил гуруҳлари бўлиши эса 5-метил гуруҳларининг карбон кислоталаргача оксидланишига олиб келиши аниқланган;

дастлабки тиенопиримидин-4-онларнинг карбонил гуруҳлари фосфороксихлорид таъсирида осон нуклеофил алмашилиш реакциясига киришиб молекуласида хлор атоми тутган реакцион фаол ҳосилаларга олиб келиши ва уларнинг турли нуклеофил реагентлар билан борадиган реакцияларига таъсир этувчи омиллар аниқланган;

илк бор гидразин (бинуклеофил) фрагменти сақлаган 2Н-4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидиннинг (ди)карбонил бирикмалар билан реакциялари *E*-изомер шаклдаги гидразонлар ёки гетероциклизация маҳсулотлари ҳосил бўлиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

2-амино-4,5-диметилтиофен карбон кислота этил эфири, 2-амино-4-метил-3,5-тиофен дикарбон кислота диэтил эфири, 2Н-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он ва 2Н-5-метил-6-этоксикарбонилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он, 2-оксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни синтез қилишнинг самарали усуллари яратилган;

2-амино-4,5-диметилтиофен карбон кислота этил эфирининг турли нитриллар билан хлорид кислота иштирокидаги *кўп-компонентли бир босқичли синтез* усули ёрдамида 2-алкил(фенил)-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар синтез қилиш усули ишлаб чиқилган;

юқори реакцион фаолликка эга гуруҳлар сақлаган муҳим синтонлар - 2-алкил(аллил)тио-3-пропаргил-5,6-диметил-, 5-нитро-6-метил-, 5-карбокси-3,6-диметил-, 2-оксо-5-нитро-6-метил-, 2-тиоксо-5,6-динитро-, 2-оксо-3,6-диметил-5-нитро-, 2-оксо-5-карбокси-1,3,6-триметил-, 2-метилтио-6-метил-5-нитро-, 2-метилтио-3,6-диметил-5-карбокси-, 2Н-4-хлор-5,6-диметил-, 2,4-дихлор-5,6-диметил-, ва 2Н-4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидинларни олишнинг самарали усуллари яратилган;

2Н-4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидиннинг (ди)карбонил бирикмалар билан таъсирдан *E*-изомер шаклдаги гидразонлар ёки гетероциклизация маҳсулотлари синтез қилиш усуллари ишлаб чиқилган;

олиб борилган тадқиқотлар натижасида микроб ва бактерияларга қарши яхши фаолликка эга бўлган моддалар борлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий ИҚ-, ^1H ва ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хроматографик (ЮҚХ, колонкали), биологик ва бошқа тадқиқот усулларида олинган натижалар асосида ишончли тарзда таҳлил қилинган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор систематик тарзда 2Н-, алмашган-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар ҳамда уларни ҳосилаларининг электрофил ва нуклеофил алмашилиш реакциялари олиб борилган ва жараёнларга таъсир этувчи асосий омиллар аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти синтез қилинган бирикмалар орасида микробларга ва бактерияларга қарши яхши фаолликка эга моддалар борлиги, шунингдек алкил, пропаргил, нитро, карбокси, хлор, алкокси ва гидразинилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг синтез усуллари яратилиши ҳамда тадқиқотлар натижасида 76 та бирикма синтез қилиниши ва улардан 65 тасининг янги эканлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотларнинг жорий қилиниши. 2Н-, алмашган-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар ва уларни ҳосилаларининг самарали синтез усуллари ва модификациялари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни нитролаш реакциялари ВА-ФА-Ф-11-110 рақамли «Ацетиламинобензимидазол асосида юқори самарали антигельминт препарат олиш технологиясини ишлаб чиқиш» мавзусидаги амалий лойиҳада бензимидазол ҳосилаларига нитро гуруҳ киритишда фойдаланилган (Фанлар академиясининг 2019 йил 03 июндаги 4/1255-1617 сон маълумотномаси). Натижада нитрогуруҳ сақлаган потенциал биологик фаол бирикмалар олишнинг самарали усуллари яратиш имконини берган;

2Н-, алмашган-5,6-диметил-ТПларни *inco*-нитролаш / оксидлаш маҳсулотлари синтези ва модификациясидан ФА-Ф7-Т207 рақамли «Биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари» мавзусидаги фундаментал лойиҳада янги С-С боғлари тутган ТП ҳосилаларини синтез қилишда фойдаланилган (Фан ва Технологиялар агентлигининг 2017 йил 18 декабрдаги ФТА 02-11/1322-сон маълумотномаси). Натижада гетероциклик бирикмалар молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилиш имконини берган;

5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни *inco*-нитролаш/ оксидланиш реакцияларидан 2013FFGB0002 рақамли лойиҳада тиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни янги ҳосилаларини синтез қилишда фойдаланилган (Синцзьян физика ва кимё техника институти маълумотномаси, Хитой). Натижада нитролаш усуллари яратиш ва муҳим функционал гуруҳлар (нитро, амина) сақлаган билдинг-блоклар олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 та, жумладан 3 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 2 та мақола республика, 5 та мақола хорижий ва халқаро журналларда нашр этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 123 бетни ташкил этади².

²Муаллиф ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтининг бош илмий ходими, кимё фанлари доктори, профессор Х.М. Шахидоятовнинг (1941-2015 йй.) диссертация ишини бажарилишида кўрсатган ёрдами учун ўзининг самимий миннатдорчилигини билдиради.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

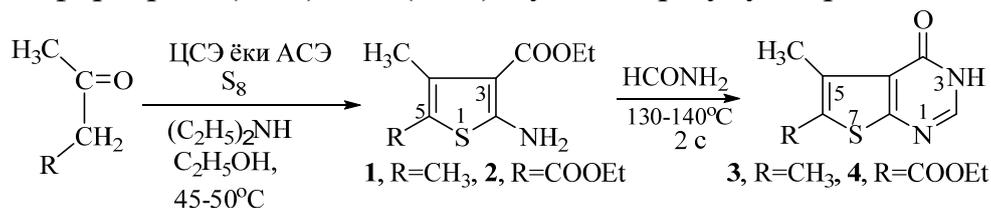
Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, натижаларни амалиётга жорий қилиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар синтези ва кимёвий ўзгаришлари**» га бағишланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотларнинг натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Маълумотлар умумлаштирилган ва илмий-таҳлилий хулосалар чиқарилган ҳамда илмий адабиётлардаги маълумотлардан келиб чиққан ҳолда диссертация ишининг мақсади, вазифалари, долзарблиги ва муҳимлиги белгилаб берилган.

Диссертациянинг «**2Н, -Оксо, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг кимёвий ўзгаришлари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот натижалари келтирилган.

2Н (Алмашган), -оксо, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг синтези

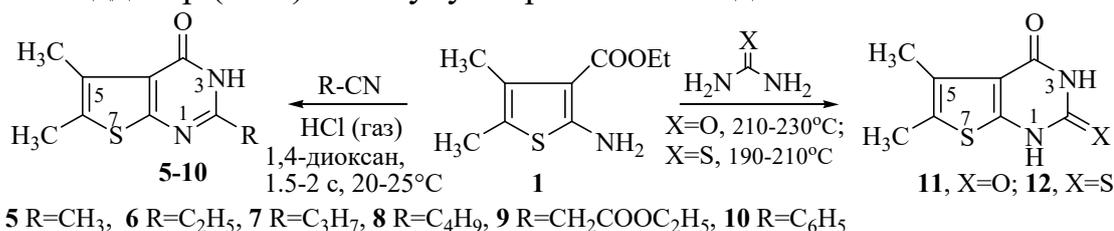
Тадқиқотлар учун керак бўлган 2-амино-4,5-диметилтиофен карбон кислота этил эфири (**1**), 2-амино-4-метил-3,5-тиофен дикарбон кислота диэтил эфири (**2**) ва уларнинг ҳалқаланиш маҳсулотлари - 2Н, алкил-, -оксо, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар (**3-6**) қулай ва муқобиллаштирилган синтез усуллари ёрдамида олинди. Хусусан, метилэтилкетоннинг циансирка эфири (ЦСЭ) ёки ацетосирка эфири (АСЭ) ва олтингугуртнинг 1:1:1 нисбатдаги аралашмасини диэтиламин иштирокидаги спиртда анча юмшоқ шароитда қиздириб (45-50°C, 3 соат) олиб борилди ва мураккаб эфирлар - **1** (86%) ва **2** (91%) жуда юқори унумлар билан олинди:



2Н-5,6-Диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**3**) ва 2Н-5-метил-6-этоксикарбонилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онни (**4**) синтез қилиш учун **1** ёки **2** ни 5 эквивалент формаид билан аралашмаси мой ҳаммомида 130-140°C да 2 соат қиздирилди. Бунда ҳам жуда юқори унумлар билан **3** (90%) ва **4** (85%) синтез қилинди. Олинган бирикмаларнинг (**1-4**) тузилиши спектрал усуллар билан тўлиқ тасдиқланди.

Тадқиқот натижаларини қиёсий олиб бориш учун 2-алкил(фенил)-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар (**5-10**) эфир (**1**) ва нитрилларни қўн-компонентли бир босқичли синтез усулидан фойдаланиб олинди. Реакциялар

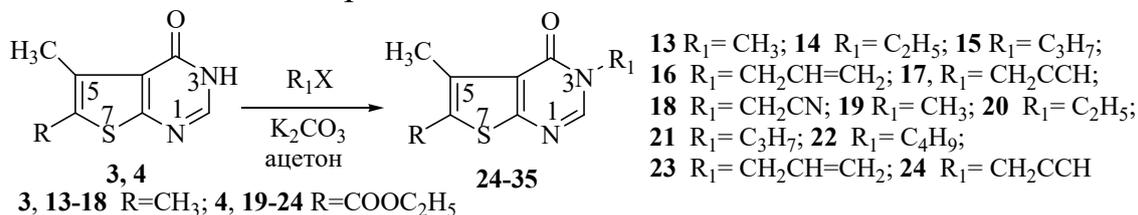
HCl гази иштирокида хона ҳароратида 1.5-2 соат давомида олиб борилди ва тегишли моддалар (**5-10**) яхши унумлар билан олинди:



Уларнинг ¹НЯМР-спектрларида 6-CH₃ ва 5-CH₃ гуруҳлари (**5-10**) 2.34-2.41 м.у. ва 2.37-2.56 м.у. соҳаларда уч протонли синглет, ³NH-боғи протонлари 12.17-12.7 м.у.ларда бир протонли синглет (1H, с) ҳолида, бошқа сигналлар ҳам тегишли соҳаларда намоён бўлади. Адабиётларда **11** ва **12** анча паст унум билан (40-45%) олинган. Биз уларнинг синтез усулларига ўзгартиришлар киритиб, **11**-модда синтезида **1** ва мочевинанинг 1:7 нисбатдаги аралашмаси 210-230°C да 2 соат, **12**-модда синтезида эса **1** ва тиомочевинанинг 1:3 нисбатдаги аралашмасини нисбатан пастроқ (190-210°C) ҳароратда 2 соат қиздириб олиб борилди ва юқори унумлар билан маҳсулотлар (**11**, 82%; **12**, 75%) олинди.

Алкиллаш реакциялари. 2Н-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он (3) ва 2Н-5-метил-6-этоксикарбонилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онни (4) алкиллаш.

3 ва **4** – бирикмаларни алкиллаш реакциялари алкилгалогенидлар билан 1:1.2 моль нисбатда поташ катализаторлигида абсолют ацетонда 6 соат қайнатиш билан олиб борилди:



Бу реакциялардан мақсад алкил галогенидларни реакция қобилиятини ўрганиш ва дастлабки моддалар (**3**, **4**) молекуласига реакция фаол фрагментларни (аллил, пропаргил, цианометил) киритиш эди (1-жадвал).

1-Жадвал

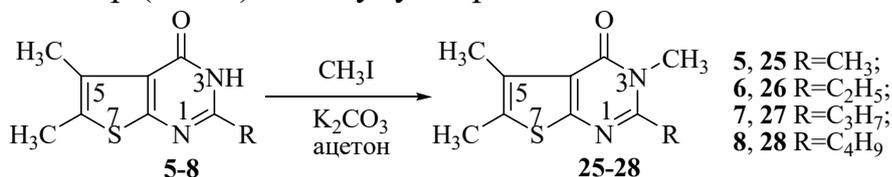
Олинган ³ N-алкил маҳсулотларнинг (13-24) баъзи физик-кимёвий катталиклари				
Бирикма	Брутто формула	*R _f	Суюқ.хар., °C	Унум, %
13	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS	0.58 (A)	158-160	75
14	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS	0.63 (B)	152-153	81
15	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ OS	0.74 (B)	119-120	77
16	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	0.72 (B)	117-118	79
17	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ OS	0.70 (A)	138-140	80
18	C ₁₀ H ₉ N ₃ OS	0.45 (B)	166-168	68
19	C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₃ S	0.61 (A)	172-174	82
20	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	0.84 (B)	152-154	83
21	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	0.76 (B)	142-144	78
22	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	0.72 (B)	144-146	73
23	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	0.75 (B)	102-103	71
24	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	0.65 (A)	116-118	75

*Система: бензол:метанол – 3:1 (A) ва бензол:ацетон – 3:1 (B).

Натижада 2Н-3-алмашган-5,6-диметил- (13-18), 2Н-3-алмашган-5-метил-6-этоксикарбонил-[2,3-d]пиримидин-4-онлар (19-24) юқори унумлар билан олинди. Алкиллаш реакциялари осон кетади ва 3-алмашган маҳсулотлар (13-24) яхши унумлар (68-83%) билан ҳосил бўлади. Уларнинг ¹НЯМР-спектрларида ароматик Н-2 протони кучсиз (7.50-7.99 м.у.) соҳада бир протонли синглет, 6-СН₃ метил гуруҳи протонлари 2.39-2.42 м.у. да уч протонли синглет, 5-СН₃ метил гуруҳи эса 2.49-2.52 м.у. да уч протонли синглет ҳолидаги кимёвий силжишни намоён этади.

2-Алкил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни метиллаш

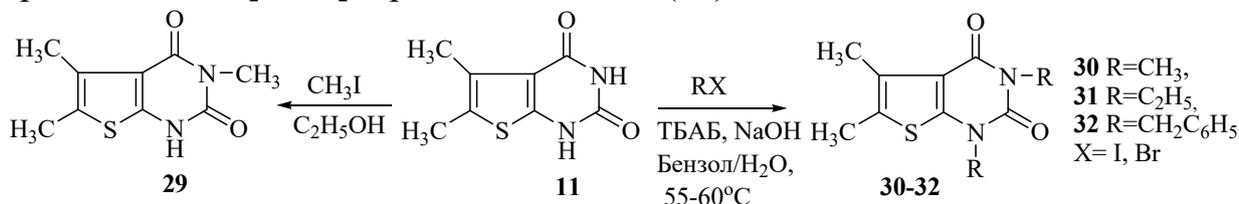
Пиримидин ҳалқасининг 2-ҳолатида электродонор (алкил) гуруҳлари сақлаган моддалар қаторида “тузилиш-реакцион қобилият” ўзаро боғлиқликни аниқлаш учун 2-алкил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни (5-8) метиллаш реакциялари олиб борилди. Реакциялар реагентларнинг 1:1.2 нисбатдаги аралашмасини абсолют ацетонда поташ иштирокида қиздириб олиб борилди ва 2-алкил-3,5,6-триметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар (25-28) яхши унумлар билан синтез қилинди:



Олинган моддаларнинг тузилиши замонавий физик-тадқиқот усуллари ёрдамида тўлиқ исботланди. Уларни ¹НЯМР-спектрида метил (6-СН₃ ва 5-СН₃) гуруҳларининг (25-28) сигналлари 2.35-2.37 м.у.ларда уч протонли синглетлар шаклида намоён бўлади. Шунингдек, маҳсулотларда ³N-Н га хос сигналлар кўринмайди ва 3.6 м.у. да ³N-СН₃ гуруҳи сигналлари (3Н, с), 2-ҳолатдаги С₁-С₄ алкил гуруҳлари сигналлари тегишли соҳаларда аниқланади.

2-Оксо- ва 2-тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни оддий ва фазалараро катализ шароитида алкиллаш

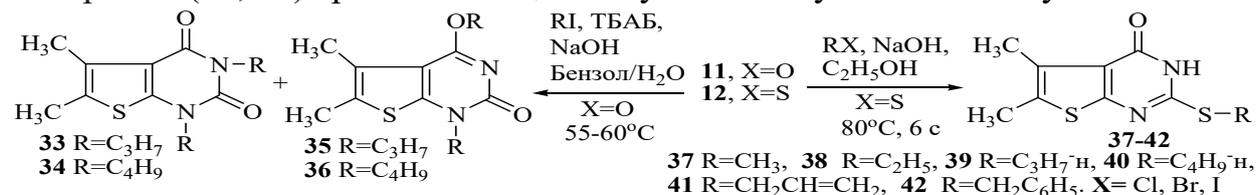
Тадқиқотларимиз объектларини оддий (ацетон/К₂СО₃ ёки этанол/NaOH) ва фазалараро катализ (ФАК) (*Phase Transfer Catalyst - PTC*) шароитида олиб борилганда моно-алкил маҳсулотлар ва юқори унумлар билан тегишли 1,3-диалкил маҳсулотлар олинди. 11-моддани метиллаш реакцияси нисбатан “юмшоқ” марказга - ³N-азот атомига кетиб 2-оксо-3,5,6-триметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онни (29) ҳосил қилади:



Реакциялар реагентларнинг 11:СН₃І–1:1 нисбатдаги аралашмасини (2.5 экв. NaOH иштирокида) этанолда 80-85°Сда 8 соат қайнатиш билан олиб борилди ва 45% унум билан реакция маҳсулоти (29) олинди. 11 нинг этил-, *n*-пропил-, *n*-бутил йодидлар, этил бромид ва бензил хлорид билан реакцияларини фазалараро катализатор иштирокисиз ўрганилганда реакциялар кетмаслиги

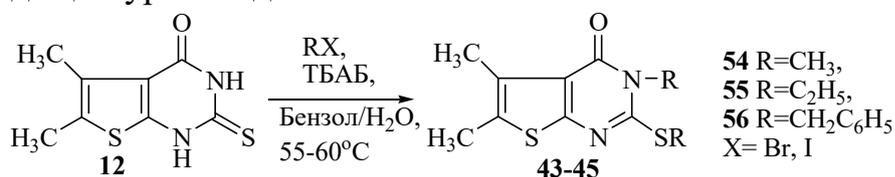
кузатилди. Алкиллаш реакциялари метил йодид, этил бромид ва бензил хлорид билан тетрабутиламмоний бромид (ТБАБ) иштирокида реагентларнинг **11:RX:ТБАБ** – 1:2.2:0.4 нисбатларда олиб борилганда 51-75% унумлар билан $^1\text{N}, ^3\text{N}$ -диалкил маҳсулотлар (**30-32**) синтез қилинди ва олинган натижалар асосида тахминий реакция механизми тавсия этилди.

ФАК шароитда алкиллаш реакцияларида *n*-пропил- ва *n*-бутил йодидлар қўлланилганда бир вақтнинг ўзида $^1\text{N}, ^3\text{N}$ -ди(*n*-пропил-, *n*-бутил)-5,6-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онлар (**33, 34**) ва 5,6-диметил- ^4O -(*n*-пропилокси(*n*-бутилокси))- ^1N -(*n*-пропил(*n*-бутил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2-онларнинг (**35, 36**) аралашмаси ҳосил бўлишини кузатишимиз мумкин:



12 ни метил йодид, этил-, *n*-пропил-, аллилбромидлар ва бензил хлорид билан реакциялари олиб борилганда алкиллаш реакциялари **11**-бирикмдан фаркли равишда фақат битта марказга - S-атомига кетади ва тегишли 2-алкил(аллил, бензил)тио-ҳосилалар (**37-42**) яхши унумлар билан олинади. Бирикмаларнинг ^1H ЯМР-спектрлари таҳлили реакция натижасида $^1\text{N}, ^3\text{N}$ -диалкил маҳсулотлар (**33, 34**) билан бирга 10-15% $^4\text{O}, ^1\text{N}$ -диалкил маҳсулотлар (**35, 36**) ҳам ҳосил бўлганлигини кўрсатади.

2-Тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онни (**12**) алкиллаш реакцияларини кислородли аналоги (**11**) билан таққослаш учун реакциялар ФАК шароитида ҳам ўрганилди:



2-Жадвал

Олинган бирикмаларнинг (**29-32, 37-45**) баъзи физик-кимёвий константалари

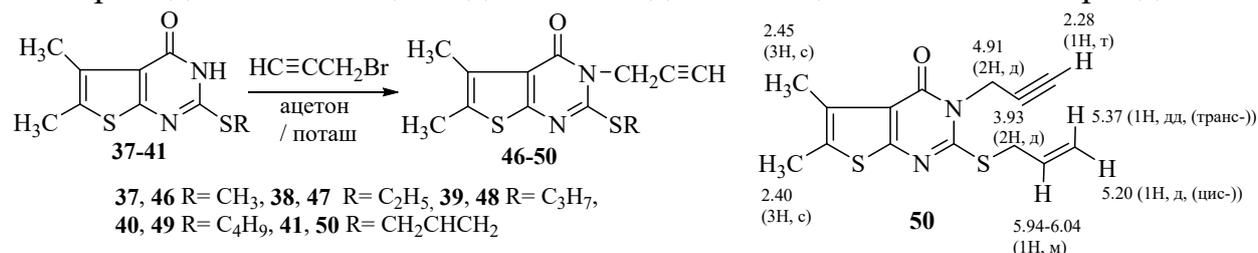
Бирикма	Брутто-формула	R _f (бензол:метанол – 3:1)	Суюқ.ҳар., °C	Унум, %
29	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	0.55	263-265	57
30	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	0.70	118-120	63
31	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	0.73	110-112	51
32	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	0.75	202-204	73
37	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS ₂	0.73	273-275	78
38	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS ₂	0.71	222-224	76
39	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ OS ₂	0.70	178-180	61
40	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ OS ₂	0.65	190-191	72
41	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS ₂	0.67	158-160	77
42	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ OS ₂	0.60	243-245	62
43	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS ₂	0.82	228-230	84
44	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ OS ₂	0.79	209-211	73
45	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ OS ₂	0.80	110-111	51

Реакциялар реагентларнинг **12:алкилгалогенид**– 1:2.2 моль нисбатлардаги аралашмасини натрий гидроксид (1 экв.) иштирокида

бензол:сув (1:1, v:v) эритувчилари аралашмасида 6 соат давомида 45-50°C да қиздириш билан олиб борилди. Бунда реакция S- ва ³N-атомларига кетиб 51-84% унум билан диалкил маҳсулотлар (**43-45**) ҳосил бўлди (2-жадвал). **43-45**-бирикмаларни ¹НЯМР-спектри уларни тузилишини исботлайди.

2-Алкилтио-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни пропаргиллаш

Дастлабки тиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг синтетик потенциалини ошириш мақсадида 2-алкилтио-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни (**37-41**) пропаргиллаш реакцияларини олиб бордик. Реакциялар **37-41**:пропаргил бромид – 1.0:1.2 нисбатлардаги аралашмасини куруқ поташ иштирокида абсолют ацетонда 55-60°C да 6 соат қайнатиб олиб борилди:



Натижада юқори (72-83%) унумларда 2-алкил(аллил)тио-3-пропаргил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар (**46-50**) ҳосил бўлди (3-жадвал). Олинган бирикмаларнинг (**46-50**) тузилиши ИҚ- ва ¹НЯМР-спектроскопия усуллари ёрдамида ўрганилди.

3-Жадвал

Синтез қилинган 2-алкил(аллил)тио-3-пропаргил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг (**46-50**) баъзи физик-кимёвий катталиклари

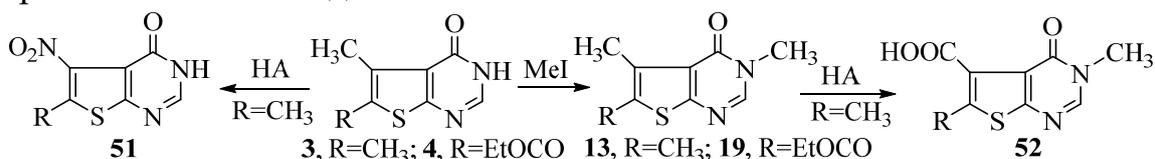
Бирикма	Брутто-формула	R _f (бензол:метанол- 3:1)	Суюқ. хар., °С	Унум, %
46	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OS ₂	0.78	134-136	83
47	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ OS ₂	0.84	116-118	81
48	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ OS ₂	0.82	78-80	76
49	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ OS ₂	0.80	118-120	72
50	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ OS ₂	0.86	104-106	78

Уларнинг ИҚ-спектрида учбоғ тутган углерод атомининг ≡C-H боғига тегишли ютилиш частоталари 3433-3444 см⁻¹ соҳада, C-Нарил боғлари – 3243-3285 см⁻¹ да, C≡C учбоғи эса- 2118 -2123 см⁻¹ да, карбонил гуруҳлари (C=O) эса 1675-1679 см⁻¹да, C-S-C фрагменти – 774-777см⁻¹ соҳада намоён бўлади. ¹Н ЯМР-спектрларида 5-CH₃ ва 6-CH₃ 2.40-2.45 м.у. ва 2.35-2.40 м.у. соҳаларда уч протонли синглет, терминал ацетилен (метин) протони 2.27-2.28 м.у. ларда бир протонли триплет, пропаргил фрагментининг метилен гуруҳи протонлари 4.90-4.92 м.у. аниқланади.

5,6-Диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар қаторида электрофил ипсо-алмашиниш реакциялари

Маълумки, ипсо-алмашиниш / ёки оксидланиш реакциялари синтетик органик кимёда муҳим ўринга эга. Биз ипсо-нитролаш реакцияларини дастлаб 2Н-5,6-диметил- (**3**), 2Н-5-метил-6-этоксикарбонил-(**4**), 2Н-3,5,6-триметил- (**13**) ва 2Н-6-этоксикарбонил-3,5-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар (**19**) билан олиб бордик. Бунинг учун, **3,4** ва **13,19** бирикмаларнинг нитроловчи аралашма (**НА**) билан 1:2 ва 1:4 нисбатдаги аралашмасини 20°C, 50°C да 6, 48, 72, 96, 120, 144, 168 соат давомида олиб бордик. Реакциялар

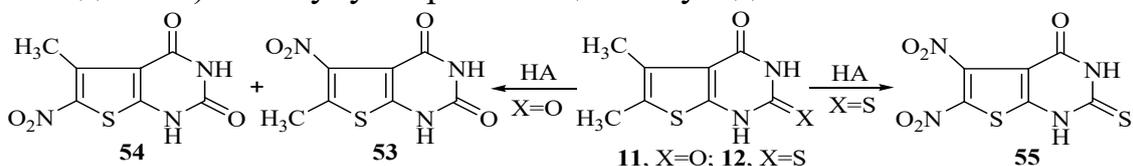
икки (А ва Б) услубда олиб борилди. А услубда дастлабки моддалар (1 ммоль) концентирланган (93%) H_2SO_4 да паст ҳароратда (0-2°C) эритилиб, 2.2 ммоль концентирланган HNO_3 (58%) ва 0.5 мл концентирланган H_2SO_4 дан тайёрланган нитроловчи аралашма иштирокида, 1 соат муз ҳаммомида, кейин хона ҳароратида 1 кечага (12 соат) қолдирилади. Б услубда эса реакция аралашмага нитроловчи аралашма паст ҳароратда (0-2°C) қўшиб бўлингач 50°C да қисқароқ вақт (6 соат) қиздириб олиб борилади. Тажрибалар *инсо*-алмашиниш/ёки оксидланиш реакцияларини олиб бориш учун энг муқобил шароит: реагентлар нисбати - 1:4, ҳарорат 50°C, реакция давомийлиги эса 6 соат (Б услуб). Реагентлар нисбати, ҳарорат ва реакция давомийлигини оширилиши маҳсулот унумининг ошишига ёки реакция йўналишининг ўзгаришига олиб келмади:



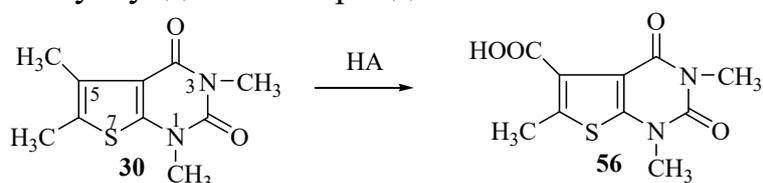
Реакциялар натижасида региоселектив тарзда борадиган *инсо*-нитроланиш маҳсулоти - 5-нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оннинг (51) унуми 70% ни, оксидланиш маҳсулоти - 5-карбокситиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оннинг (52) унуми эса 54% ни ташкил этади. Лекин, 6-ҳолатда COOEt гуруҳи тутган бирикмалар (4, 19) нитроловчи аралашма билан мазкур шароитда реакцияга киришмади. 5-Нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оннинг (51) ^1H ЯМР спектрида ^6C -метил гуруҳининг уч протонли синглети 2.97 м.у.да, Н-2 ва NH гуруҳларининг бир протонли синглетлари эса 8.06 м.у. (Н-2) ва 13.41 м.у.да (NH) кимёвий силжишга эга. Таъкидлаш керакки, дастлабки 3-моддага тегишли ^{13}C -метил гуруҳининг 2.48 м.у. (3H, c) сигнали реакция маҳсулотида учрамайди. Унинг ИҚ-спектрида NH боғининг ютилиш частотаси 3440 см^{-1} да, нитро (NO_2) гуруҳи эса 1505 см^{-1} соҳада намоён бўлиши, масс-спектрида (ESI-MS) молекуляр ионнинг (51, m/z 211 $[\text{M}]^+$, 2.8 %) мавжудлиги молекулада нитроланиш кетганлигини билдиради. Оксидланиш маҳсулотининг (52) ИҚ-спектрида карбоксил гуруҳини OH гуруҳи 3386 см^{-1} да, мураккаб эфир ($\text{O}=\text{C}=\text{O}$) боғи эса 1706 см^{-1} да ютилиш частотасига эга.

Бизгача 2-оксо-, тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онларни (11, 12) тутовчи нитрат кислота (97-99%) ва сульфат кислоталар аралашмаси билан ўзаро таъсири қисман ўрганилган ва бунда 11-моддадан изомер *инсо*-нитролаш маҳсулотлари - 2-оксо-6-метил-5-нитро- (53, 40%) ва 2-оксо-5-метил-6-нитро-тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оннинг (54, 41%) 1:1 нисбатдаги аралашмаси ҳосил бўлган. Селектив тарзда моно- ва динитро-маҳсулотларни олиш мақсадида 11,12-бирикмаларни турли нисбатдаги (11,12 : HA - 1:1, 1:2, 1:4, 1:7, 1:10) аралашмасини турли ҳароратда (0°C, 25°C, 50°C) ва давомийликда (4, 12, 24, 48, 72 соат) олиб бордик. Таъкидлаш керакки, биз *инсо*-нитролаш реакцияларида концентирланган (58%) HNO_3 ва 93% ли H_2SO_4 дан ҳосил қилинган нитроловчи аралашмаларни қўлладик. Айтиш

лозимки, реагентлар нисбати, ҳарорат ва вақтнинг ўзгартирилиши маҳсулот турига ҳамда унумига таъсир этмайди ва тегишли *инсо*-нитролаш маҳсулотлари - 2-оксо-5-нитро-6-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**53**, 66%) ва 2-тиоксо-5,6-динитротииено[2,3-d]пиримидин-4-он (**55**, 60%) (адабиётда 40%) яхши унумлар билан ҳосил бўлади:

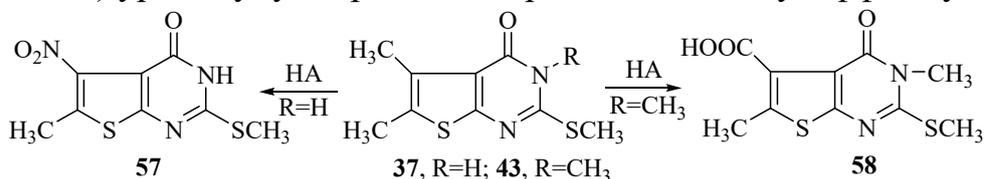


Маҳсулотларнинг (**53**, **55**) тузилиши масс-, ИҚ- ва ¹НЯМР-спектрлар ёрдамида исботланди. Тадқиқотлар давомида 2-оксо-1,3,5,6-тетраметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-оннинг (**30**) нитроловчи аралашма (НА) билан реакцияси А услубда олиб борилди:



Реакция натижасида оксидланиш маҳсулоти - 2-оксо-5-карбокси-1,3,6-триметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**56**) яхши унум билан ажратиб олинди. 2-Оксо-5-карбокси-1,3,6-триметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-оннинг (**56**) ¹НЯМР-спектрида 6-СН₃ гуруҳи сигнали карбоксил гуруҳи таъсирида кучсизроқ майдонга (2.65 м.у., 3Н, с) силжишини, СООН гуруҳ протонининг бир протонли синглетини кучсиз соҳада (10.5 м.у.) (1Н, с) аниқлашимиз мумкин. Метил гуруҳларининг (¹Н-СН₃, ³Н-СН₃) сигналлари мос ҳолда 3.24 м.у. ва 3.44 м.у. да уч протонли синглет (3Н, с) ҳолида намоён бўлади.

Тадқиқотларимиз доирасини кенгайтириб, молекуласида S-СН₃ гуруҳи сақлаган 2-метилтио-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**37**) ва 2-метилтио-3,5,6-триметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онни (**43**) нитроловчи аралашма билан таъсирини олиб бордик. Реакциялар А услубда олиб борилди ва 2-метилтио-6-метил-5-нитротииено[2,3-d]пиримидин-4-он (**57**, 55%) ва 2-метилтио-3,6-диметил-5-карбокситииено[2,3-d]пиримидин-4-онни (**58**, 49%) ўртача унумлар билан ажратиб олишга муваффақ бўлинди:

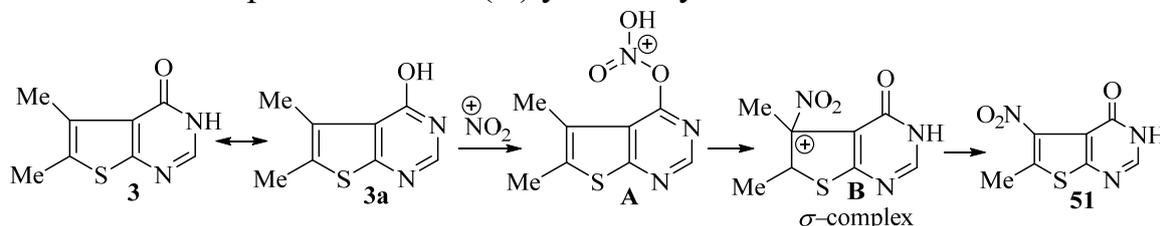


4-Жадвал

Синтез қилинган бирикмаларнинг (**51-58**) баъзи физик-кимёвий константалари

Бирикма	Брутто-формула	R _f (бензол:метанол – 3:1)	Суюқ.хар., °С	Унум, %
51	C ₇ H ₅ N ₃ O ₃ S	0.25	310-311	70
52	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₅ S ₂	0.44	244-245	54
53	C ₇ H ₅ N ₃ O ₄ S	0.20	328-330	66
55	C ₆ H ₂ N ₄ O ₅ S ₂	0.37	350-351	60
56	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	0.60	162-164	63
57	C ₈ H ₇ N ₃ O ₃ S ₂	0.35	310-312	55
58	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ S ₂	0.45	165-167	49

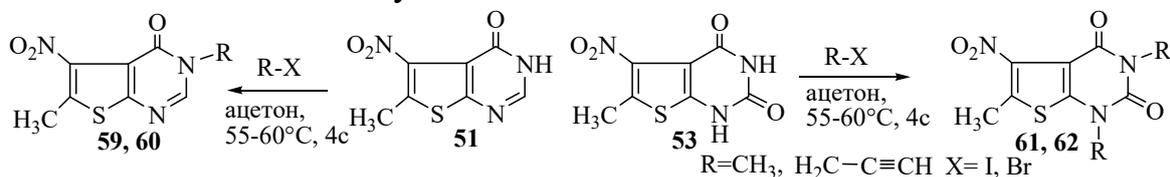
57-Модданинг ^1H ЯМР-спектрида асосий ҳолатлардан бири дастлабки моддага (37) тегишли метил (5- CH_3) гуруҳининг тегишли 2.32 м.у. (3H, с) сигналининг йўқлигидир. Шунингдек, метилтио (S- CH_3) гуруҳи 2.52 м.у.да уч протонли синглет (3H, с), ^3N -Н амид гуруҳи протони эса жуда кучсиз соҳада (12.50 м.у.да) бир протонли синглет (1H, с) ҳолида намоён бўлади. Оксидланиш маҳсулотининг (58) спектрида ҳам дастлабки моддага (43) тегишли 5- CH_3 гуруҳининг сигнали (2.36 м.у, 3H, с) йўқолганлигини кўрамиз. Таъкидлаш керакки, *инсо*-алмашилиш реакцияларида пиримидин ҳалқасининг ^1N - ва ^3N -азот атомларида Н атоми ёки алкил гуруҳи мавжуд бўлиши реакциялар йўналишига сезиларли таъсир қилади. Шунинг учун, 3,11,12,13-бирикмалар мисолида электрофил *инсо*-алмашилишнинг тахминий механизмлари квант-кимёвий ҳисоблаш услублари ёрдамида ўрганилди. *Инсо*-нитролаш жараёнида 3-модда прототроп таутомерия туфайли ўзининг енол-шаклига (3а) ва у эса ўз навбатида нитроний катиони таъсирида N-протонланган нитрат катионига (А) ўтиши мумкин:



Бу катион *инсо*-нитроланишда потенциал интермедиат бўлиб хизмат қилиши мумкин бўлган σ -комплексга (В) айланиши ва бундан эса охириги босқичда тегишли 5-нитро-ҳосила (51) ҳосил бўлиши мумкин. Шундай қилиб, биз томонимиздан олиб борилган амалий тадқиқот натижалари квант-кимёвий ҳисоблаш маълумотлари асосида тасдиқланди.

Электрофил *инсо*-нитролаш маҳсулотларининг айрим кимёвий ўзгаришлари

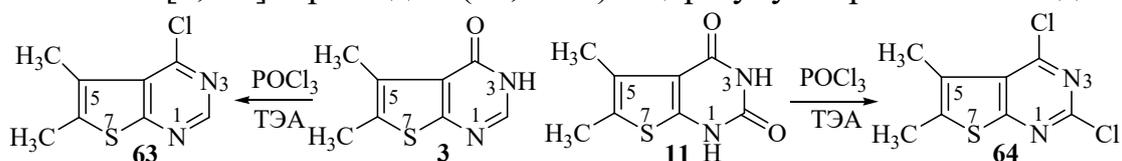
Электрофил *инсо*-нитролаш маҳсулотларининг - 5-нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (51), 2-оксо-5-нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (53) ва 2-тиоксо-5,6-динитротиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онларнинг (55) таркибидаги нитро гуруҳлари синтетик органик кимё нуқтаи-назардан қизиқарли эканлиги сабабли нитрогуруҳларни қайтариш реакциялари борилди. Лекин, реакцияларни реагентлар нисбати, ҳарорат ва вақтнинг ўзгартирилиши ҳосил бўлиши кутилган моно- ва диамино-маҳсулотларга олиб келмади. Реакция давомида ҳосил бўлган моддалар аралашмасини индивидуал ҳолда ажратишнинг имкони бўлмади. Лекин, 5-нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (51) ва 2-оксо-5-нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онни (53) метил йодид ва пропаргил бромид билан алкиллаш реакциялари нитро гуруҳнинг электроакцепторлик таъсири натижасида осон кетиши кузатилди:



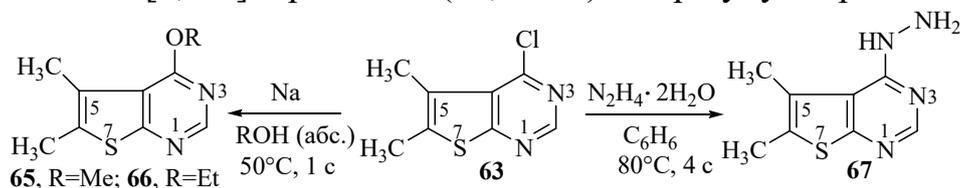
Алкиллаш реагентларнинг– **51,53**:R-X–1.0:1.2 нисбатдаги аралашмасини курук поташ иштирокида абсолют ацетонда 55-60°C да 4 соат қайнатиб олиб борилди ва яхши унумлар билан алкил маҳсулотлар (**59-62**) олинди ва уларнинг тузилиши спектрал усуллар ёрдамида исботланди.

4-Хлор-, 2,4-дихлор- ва 4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг синтези ва кимёвий ўзгаришлари

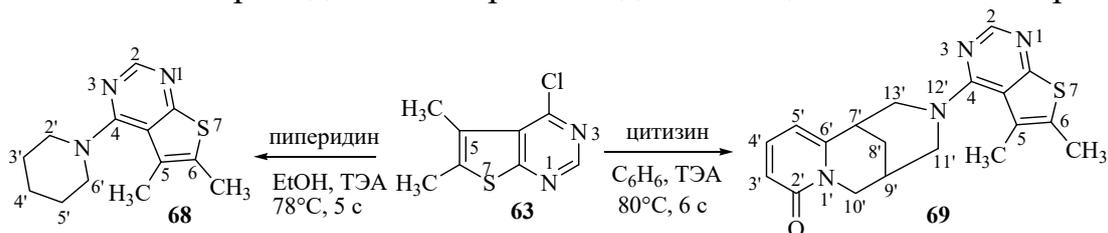
Субстратлар (**3**, **11**) таркибидаги карбонил гуруҳини хлор атомига алмаштириш учун уларни фосфороксихлорид билан триэтиламин (ТЕА) иштирокидаги ўзаро таъсири амалга оширилди. Реакциялар реагентларнинг **3,11**:POCl₃ - 1:40 нисбатдаги аралашмасини 1.4 эквивалент ТЕА иштирокида мой ҳаммомида 105-110°C да 3 соат қайнатиб олиб борилди ва 2Н-4-хлор-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (**63**, 85%) ва 2,4-дихлор-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (**64**, 64%) юқори унумлар билан олинди:



Олинган **63**-бирикманинг фаоллиги юқори бўлган хлор атомининг турли синф нуклеофил реагентлар - гидразин гидрат, алкоголятлар, пиперидин ва цитизин билан ўзаро таъсири олиб борилди. Хусусан, унинг алкоголятлар (натрий метилат ва натрий этилат) билан реакциялари абсолют метанол ва этанолда реагентларнинг **63**:NaOMe (ёки NaOEt) - 1:4 нисбатдаги аралашмасини 50°C да 1 соат қиздириб олиб борилди ва тегишли эфирлар - 2Н-4-метокси-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (**65**, 86 %) ва 2Н-4-этокси-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (**66**, 71 %) юқори унумлар билан олинди:



Субстратнинг гидразин гидрат билан бензол эритмасида реагентларнинг **63**:N₂H₄·Н₂O - 1:1.5 нисбатдаги аралашмасини 80°C да 4 соат қайнатиб олиб борилганда 2Н-4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (**67**, 90 %) жуда юқори унум билан синтез қилинди. Реакциялар иккиламчи гетероциклик аминлар - пиперидин билан **63**:пиперидин 1:3 нисбатдаги аралашмасини триэтиламин иштирокида этанол эритмасида 5 соат қайнатиб, цитизин билан эса **63**:цитизин 1:1.5 нисбатдаги аралашмаларини триэтиламин иштирокида бензол эритмасида 6 соат қайнатиб олиб борилди:



Олиб борилган реакциялар натижасида 2Н-5,6-диметил-4-(пиперидин-1-

ил)тиено[2,3-d]пиримидин (**68**, 83%) ва 2Н-3-(5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8Н-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]-диазоцин-8-он (**69**, 68%) юқори унумлар билан синтез қилинди. Уларнинг (**63-69**) ¹НЯМР-спектрларида эса пиримидин ҳалқасини Н-2 протони 8.46 м.у.–8.72 м.у. да бир протонли синглет, 6-СН₃ гуруҳлари 2.05–2.53 м.у. да уч протонли синглет шаклида, 5-СН₃ эса 2.37–2.57 м.у. да уч протонли синглет (3Н, с) шаклидаги КСларга эга. Олинган баъзи бирикмаларни тузилиши уларни монокристалларини ўстириб (метанол) РТТ ёрдамида ҳам ўрганилди.

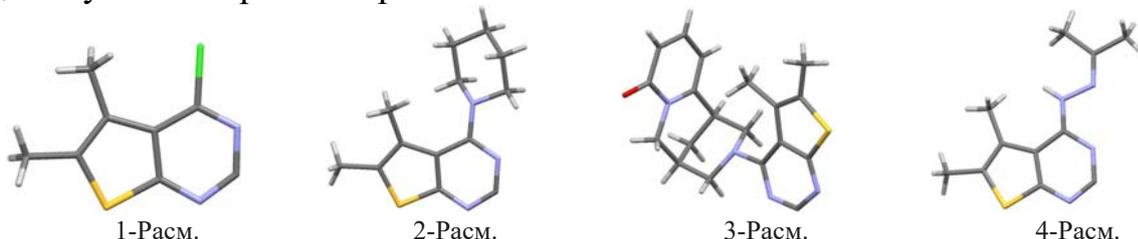
5-Жадвал

Олинган моддаларнинг (**63-69**) баъзи физик-кимёвий константалари

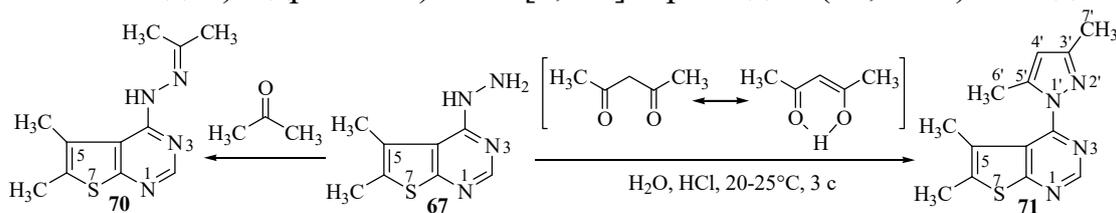
Бирикма	Брутто-формула	*R _f	Суюқ.хар., °С	Унум, %
63	C ₈ H ₇ ClN ₂ S	0.86 (Б)	116-118	85
64	C ₈ H ₆ Cl ₂ N ₂ S	0.82 (Б)	149-150	64
65	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS	0.80 (Б)	90-91	86
66	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS	0.78 (Б)	102-104	71
67	C ₈ H ₁₀ N ₄ S	0.40 (Б)	114-116	90
68	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ S	0.78 (Б)	113-114	83
69	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OS	0.15 (Б)	266-268	68

*Система: бензол:метанол – 5:1 (Б) ва бензол:ацетон – 3:1 (В).

1-Расмда 2Н-4-хлор-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (**63**), 2-расмда 2Н-5,6-диметил-4-(пиперидин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин (**68**), 3-расмда 2Н-3-(5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8Н-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-он (**69**), 4-расмда эса 5,6-диметил-4-(2-(пропан-2-илиден)гидразинил)тиено[2,3-d]пиримидиннинг (**70**) кристаллдаги тузилишлари келтирилган:

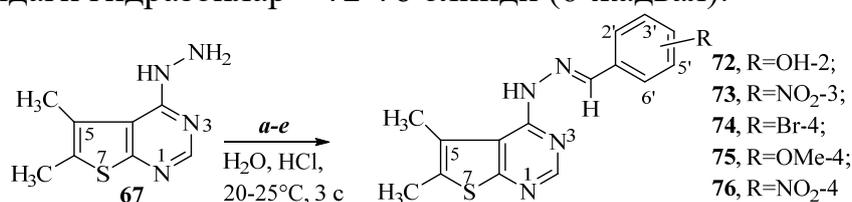


Таркибида бинуклеофил фрагменти сақлаган 2Н-4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидиннинг (**67**) карбонил бирикмалар - алифатик кетон (ацетон) ва дикетон (ацетилацетон) ҳамда алмашинган ароматик альдегидлар билан реакцияларини ўргандик. 2Н-4-Гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидиннинг (**67**) ацетон билан реакцияси хона хароратида магнитли мешалкада аралаштириб турилган ҳолда ортиқча миқдордаги ацетонда олиб борилди ва яхши унум билан 5,6-диметил-4-(2-(пропан-2-илиден)гидразинил)тиено[2,3-d]пиримидин (**70**, 89%) олинди:



Таъкидлаш керакки, реакция ацетилацетон билан олиб борилганда дастлабки бинуклеофил (**67**) ва дикетон ўртасида гетероциклизация кетиб

таркибида пиразол ҳалқаси сақлаган 4-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (71) ҳосил бўлди. Гетероциклизация реакцияси 67:ацетилацетоннинг 1:1 нисбатдаги аралашмаларини конц. НСl (32%) катализаторлигида олиб борилди. Унинг ¹Н ЯМР-спектрида иккита ароматик протоннинг бир протонли синглетлари - 6.01 м.у. (Н-4', пиразол) ва 8.86 м.у. (Н-2, примидин), тўртта метил гуруҳ-ларининг уч протонли синглетлар - 1.84 м.у. (СН₃-6', пиразол) ва 2.44 м.у. (СН₃-7', пиразол) ва 2.24 м.у. (6-СН₃, тиофен) ва 2.27 м.у. (5-СН₃, тиофен) шаклида кўриниши реакция натижасида гетероциклизация кетганлигини яққол исботлайди. Ароматик альдегидлар: 2-гидрокси- (a), 3-нитро- (b), 4-бром- (c), -метокси- (d), -нитробензальдегидлар (e) билан реакциялар реагентларнинг 67:a-e эквимоляр (1:1) нисбатларида НСl катализаторлигида олиб борилди ва тегишли E-изомер шаклдаги гидразонлар – 72-76 олинди (6-жадвал):



6-Жадвал

Олинган моддаларнинг (70-76) баъзи физик-кимёвий константалари

Бирикма	Брутто-формула	*R _f	Суюқ.хар., °С	Унум, %
70	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ S	0.51 (Б)	165-166	89
71	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ S	0.72 (Б)	118	81
72	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS	0.28 (А)	234-235	75
73	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	0.23 (А)	228-229	71
74	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₄ S	0.31 (А)	241-242	77
75	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ OS	0.29 (А)	250-251	78
76	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	0.25 (Б)	216-217	79

*Система: бензол:метанол – 3:1 (А), бензол:метанол – 5:1 (Б).

Шундай қилиб, тадқиқотларимиз давомида бинуклеофил табиатга эга бўлган 67-модданинг карбонил бирикмалар билан реакцияларини ўрганилганда ишлатилган электрофил реагент тузилишига қараб оддий (70) ва E-изомер шаклдаги янги гидразонлар (72-76) ёки гетероциклизация маҳсулоти (71) ҳосил бўлиши кузатилди.

Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги Бактерицид ва фунгицид фаоллиги

Биз синтез қилинган қатор (44 та) бирикмаларнинг (4, 6-10, 15-16, 19-28, 30-32, 37-45, 51-57, 62-68) бактерицидлик ва фунгицидлик фаолликларини ўрганиш қизиқиш уйғотди. Объект сифатида таркибида N- ва S-гетероатомларида турли хил функционал гуруҳлар ва фрагментлар сақлаган ҳосилалар танлаб олинди. Моддаларнинг 0.05% концентрацияли намуналарини бактерицидлик фаолликлари гоммозга (*Xanthomonas malvacearum* (Smith) Dawson) Красильников усули ёрдамида ўрганилди ва улар орасида иккита бирикма - 10 ва 51 энг юқори фаолликни намоён қилди. Масалан, 10-бирикманинг ингибирлаш зонаси эталоннинг (бронопол) ингибирлаш зонасига яқин натижани кўрсатди. Масалан, 0.5% ли эталон мисолида ингибирлаш

зонаси 20 мм ни (100%) намоён қилган бўлса, **10**-бирикмани 0.5% ли эритмаси эса 15 мм ни (75%) натижани кўрсатди. Таъкидлаш керакки, **10**-бирикма кучсиз бўлсада фунгицид фаолликка ҳам эга эканлиги аниқланди. Шунингдек, *Xanthomonas malvacearum* га қарши биотест натижалари **6, 15, 21, 22** бирикмалар ҳам бактерицидлик фаолликни намоён қилди, лекин уларнинг натижалари эталонга нисбатан сезиларли даражада (50-70% га) пастроқ эканлиги аниқланди. Бошқа намуналар орасида **11, 39, 41, 57, ва 67**-моддалар эталонга (тебуканозол) нисбатан кучсиз *фунгицидлик* хоссани намоён қилди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, **30-32, 43, 45** моддаларни бактерицидлик фаоллиги $\text{CH}_3 > \text{C}_2\text{H}_5 > \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ қаторида модда таркибидаги алкил радикаллари занжири узайиб бориши билан бактерицидлик фаоллик пасайиб боради. Ушбу диалкил (**30-32, 43, 45**) тиенопиримидин-4-онлар қаторида метил гуруҳи (**30, 43**) сақлаганлари нисбатан фаолроқ эканлигини кузатишимиз мумкин. Шуни таъкидлаш керакки моноалкилтио ҳосилалар (**37-42**) ичида оддий алкил гуруҳ сақлаган (**37-39**) тиенопиримидинлар учун алкил гуруҳни гомологик қатори ортиши билан моддаларнинг фаоллиги ҳам ортиб борди ва 2-бутилтио- (**40**) ҳосила энг юқори фаоллик намоён қилди. Нитро-ҳосилалар (**53, 55**) орасида 2-тиоксо-5,6-динитротииенопиримин-4-он нисбатан юқорироқ фаоллик намоён қилди. Олиб борилган тадқиқотлар асосида бактерицид фаоллиги энг юқори бўлган янги ҳосилалар, яъни таркибида алкилтио, фенил ва нитро гуруҳлари сақлаган 2-фенил-5,6-диметил[2,3-d]пиримидин-4-он (**10**), 2-бутилтио-5,6-диметил[2,3-d]пиримидин-4-он (**40**), 2Н-5-нитро-6-метил[2,3-d]пиримидин-4-он (**51**) ва 2-тиоксо-5,6-динитротииено[2,3-d]пиримидин-4-он (**55**) билан ва уларнинг аналоглари ҳамда янги ҳосилалари билан изланишлар олиб бориш истиқболли йўналиш эканлигини кўрсатади.

Микробларга қарши фаоллиги

Синтез қилинган айрим бирикмаларни микробларга қарши фаоллиги микроорганизмлар тест-намуналари сезгирлигининг агар-агарда диффузия усулида ўрганилди. Назорат сифатида микроорганизмлар тест-намуналари экилган (текширилаётган моддалар кўшилмаган) муҳит хизмат қилди. Тадқиқотларда 5 хил граммусбат ва грамманфий бактерия ва замбуруғ штамлари: *S. aureus* ATCC 25923/004134; *E. coli* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853/004135; *Bacillus cereus* 24/003600; *Candida albicans* 7/003838 ишлатилди. Олиб борилган ишлар натижасида аниқландики, тиенопиримидинонлар (**3, 11, 12, 51**) микробларга қарши нисбатан кучсиз фаоллик намоён қилади. Бу бирикмалар орасида **12** ва **51** *S. aureus* га нисбатан ўртача фаолликка эга эканлигини кузатишимиз мумкин. Шунингдек, **51** бирикма *E. coli*, *B. cereus* ва *P. aeruginosa* га нисбатан ўртача фаолликка эга; *C. albicans* га нисбатан сезиларли фаоллик **12** моддада кузатилди, **11** ва **51** бирикмаларда ҳам ўртача фаоллик кузатилди.

Ушбу синф бирикмалар орасида 2Н-5-нитро-6-метилтиено[2,3-d]-пиримидин-4-он (**51**) тажрибаларда қўлланилган барча тест-намуналарига нисбатан ўртача фаолликка эга. Таъкидлаш лозимки, ушбу бирикмани юқорида келтирилганидек яхши бактерицид фаолликка ҳам эга эканлиги

аниқланган эди. Бу натижа унинг бир вақтда *икки хил* биологик фаолликка (*dual biological activity*) эга эканлигини билдиради. Ушбу олинган натижалар нитро гуруҳи сақлаган гетероциклик бирикмалар қаторида биологик фаол моддалар излаш амалий нуқтаи-назардан ҳам муҳим эканлигини билдиради.

Диссертациянинг **учинчи бобида** тажрибавий қисм, фойдаланилган реактивлар тавсифи берилган, тадқиқот ҳамда кимёвий ўзгаришларни олиб бориш услуби келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор 2Н-, алкил-, алкилтио-, -оксо, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан реакциялари систематик тарзда олиб борилди ва жараёнларга таъсир этувчи асосий омиллар кўрсатиб берилди.

2. 2Н-, Алмашган-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни оддий ва фазалараро катализ (ФАК) шароитларида олиб борилган алкиллаш (пропаргиллаш) реакциялари алкилгалогениднинг тузилиши ва реакция шароитига қараб селектив моно- ёки диалкил-ҳосилалар ҳосил бўлиши аниқланди ва реакциянинг тахминий механизми тавсия этилади.

3. 2-Амино-4,5-диметилтиофен карбон кислота этил эфири ва 2-амино-4-метил-3,5-тиофен дикарбон кислота диэтил эфири, ҳамда 2Н-5,6-диметил-, 2Н-5-метил-6-этоксикарбонил-, 2-оксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни препаратив олиш усуллари тавсия қилинади.

4. 2Н-, алмашган-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни нитроловчи аралашма билан реакцияларида субстрат молекуласини ¹N- ёки ³N-азот атомларида водород атоми бўлиши прототроп таутомерия туфайли региоселектив *инсо*-нитроланиш содир бўлишига, алкил гуруҳлари бўлиши эса 5-метил гуруҳларининг карбон кислоталаргача оксидланиши аниқланди ва квант-кимёвий ҳисоблашлар асосида *инсо*-нитролашнинг тахминий механизми билан изоҳланади.

5. Илк бор гидразин (бинуклеофил) фрагменти сақлаган 2Н-4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидиннинг (ди)карбонил бирикмалар билан реакциялари *E*-изомер шаклдаги гидразонлар ёки гетероциклизация маҳсулотлари ҳосил бўлиши билан изоҳланади.

6. 2-Алкил(фенил)-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг кўп-компонентли бир босқичли синтези, ҳамда юқори реакцион фаолликка эга гуруҳлар (пропаргил, нитро, карбокси, хлор, гидразино) сақлаган муҳим синтонлар олишнинг самарали усуллари тавсия қилинади.

7. Илк бор олиб борилган изланишлар натижасида 65 та янги бирикмалар синтез қилинди ҳамда улар орасида бактерия ва микробларга қарши юқори фаоллик кўрсатувчи моддалар борлиги кўрсатилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc27.06.2017.K.01.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ
НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ОРТИКОВ ИЛХОМЖОН СОБИРОВИЧ

**ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 2Н, -ОКСО, -ТИОКСО-5,6-
ДИМЕТИЛТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ**

02.00.03 - Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2017.2.PhD/К34.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета www.ik-kimyo.nuuz.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

Научный руководитель: **Элмуратов Бурхон Жураевич**
кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Официальные оппоненты: **Махсумов Абдулхамид Гафурович**
доктор химических наук, профессор

Холиков Турсунали Суюнович
кандидат химических наук, доцент

Ведущая организация: **Ташкентский фармацевтический институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в «___» часов на заседании Научного совета DSc27.06.2017.K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел: (99871) 227-12-24; факс: (99824) 246-53-21, 246-02-24. e-mail:chem0102@mail.ru. Административное здание Национального университета Узбекистана).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана за №___ 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел.: (99871) 246-67-71.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.

(реестр протокол рассылки №___ от _____ 2019 года).

Х.Т. Шарипов

Председатель научного совета по
присуждению учёных степеней,
д.х.н., профессор

Д.А. Гафурова

Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, д.х.н.

А. К. Абдушукуров

Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней,
д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире широко распространены природные и синтетические гетероциклические соединения, содержащие пиримидиновое кольцо, входящий в состав многих препаратов, которые применяются в сельском хозяйстве и медицине. Одним из них являются тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (ТП), их аналоги и производные. Поэтому, в результате научных исследований, проведенных в области органической химии, наблюдается рост различных фармакологически активных лекарственных средств среди гетероциклических соединений, содержащих в молекуле фрагменты ТП имеют особое значение.

На сегодняшний день одним из важных задач является осуществление целенаправленного синтеза перспективных потенциально активных гетероциклических соединений, в частности 5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов и их производных, определение структуры соединений, образующихся в реакциях с электрофильными и нуклеофильными реагентами, разработка эффективных препаратов на их основе. В частности, проводятся научные исследования для получения новых производных 5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов с использованием современных методов органического синтеза, для выявления биологической активности и разработки высокоэффективных фармакологически активных препаратов.

В Республике осуществлены широкомасштабные мероприятия, уделяя особое внимание развитию научно-исследовательских работ в области создания лекарственных препаратов из местного сырья и обеспечению национального фармацевтического рынка отечественными препаратами и разработанные мероприятия, направленные на организацию производства конкурентоспособных препаратов из местного сырья и органического синтеза начинают давать существенные результаты. В Стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан,¹ намечены задачи по «развитию фармацевтической промышленности по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами». Для решения этих задач особое значение имеет синтез новых производных бициклических ТП, их производных, проведение направленного синтеза, определение биологической активности синтезированных веществ и получение на их основе лекарственных препаратов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-3983 от 25 октября 2018 года «О мерах по усиленному развитию химической промышленности в Республике Узбекистан» и ПП-3236 от 23 августа 2017 года «О программе развития химической промышленности на 2017-2021 годы», в Указе Президента

¹Указ Президента Республики Узбекистан за № УП-4947 от 7 февраля «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология», VII. «Химическая технология и нанотехнология».

Степень изученности проблемы. Исследование тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов начато 50 лет назад. Целенаправленные исследования на основе этих соединений ведутся во многих странах мира. Ряд зарубежных ученые – K.C. Patel, V.K. Shravan, A. D. Mishra, K.S. Rajan, M Salahuddin, S.D. Sharma, O. G. Shaaban, H.H. Sayed, M.A. Naser, A.B. El-Gazzar, A. E. Rashad, В.П. Литвинов, А.С. Норавян, С.Г. Казарян, Ш.Ф. Акоюн занимались синтезом и модификаций различных производных би- и трициклических 5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов, исследованием их физико-химических свойств и биологической активности. В нашей республике в развитие данного направления внесли весомый вклад Х.М. Шахидоятов, Н.Д. Абдуллаев, М.Шодиев, Б.Ж. Элмурадов, Б.Ташходжаев, М.Г. Левкович, Б.А. Ураков, Н.И. Мукаррамов, Х.А. Бозоров и др. своими исследованиями в разработку синтеза производных ТП, их производных и исследование их структуры и биологической активности.

До настоящих исследований в литературе мало изучены эффективные способы синтеза 2Н-, -алкил-, оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов, реакции электрофильного *ипсо*-замещения/ окисления алкильных групп, алкилирование (пропаргилирование) в обычных и условиях межфазного катализа (МФК), реакции производных, содержащие бинуклеофильного (гидразинового) фрагмента с карбонильными соединениями, приводящие к образованию *E*-изомерных гидразонов или продуктов гетероциклизации. Поэтому сравнительное изучение этих реакций и определение структур полученных продуктов, осуществление целенаправленного синтеза перспективных веществ открывает возможности разработки новых биологически активных соединений.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы Института химии растительных веществ по теме КА-9-002: «Создание высокоэффективного отечественного антигельминтного препарата Хиназола и кормового концентрата Госсипрена для применения в сельском хозяйстве, животноводстве и птицеводстве» (2015-2017 гг.).

Целью исследования является разработка способов получения новых производных 2Н-, -алкил-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов, а также определение их физико-химических и

биологических свойств.

Задачи исследования:

разработка усовершенствованных методов синтеза 2Н-, -алкил-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов;

алкилирование 2-оксо-, тиоксо-6-метилпиримидин-4-онов с различными алкилгалогенидами, выявление основных факторов, влияющих на соотношение образующихся изомеров;

алкилирование и пропаргилирование 2Н-, -оксо-, -тиоксо-, -алкилтио-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов в обычных и условиях МФК;

сравнительное изучение реакций *ипсо*-нитрования / окисления в ряду 2Н-, -алкил-, -алкилтио-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов с нитрующей смесью в различных условиях, выявление факторов, влияющих на тип и выходы продуктов взаимодействия;

осуществление синтеза 4-хлор-, -гидразинил-, 2,4-дихлор-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов, взаимодействие их с нуклеофильными и карбонильными соединениями;

определение биологически активных веществ среди синтезированных соединений.

Объектами исследования являются 2Н-, -алкил-, алкилтио-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-оны, их продукты алкилирования, *ипсо*-нитрования / окисления и галогенирования.

Предметом исследования является 2-амино-3-этоксикарбонил-4,5-диметил-, 4-метил-5-этоксикарбонилтиофены, полученные усовершенствованными методами, их продукты - 2Н-5,6-диметил-, 2Н-5-метил-6-этоксикарбонилтиено[2,3-d]пиримидин-4-оны, а также моноалкил, диалкил, пропаргил, 5-нитро-, -карбоксо- и 4-хлор производные, 4-гидразинил-, -алкокси-, -амино-продукты, новые гидразоны, полученные на основе 2Н-, -алкил-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметил-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-4-онов и их новых производных реакцией с электрофильными и нуклеофильными реагентами, выявление их физико-химических и биологических свойств.

Методы исследования. Тонкий органический синтез, ИК-, ¹Н и ¹³С ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ (РСА), хроматография (ТСХ, колоночная), квантово-химические расчетные (Hartree-Fock (HF) в DFT/B3LYP-3-21G) и биологические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые осуществлены реакции 2Н-, алкил-, алкилтио-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов с электрофильными и нуклеофильными реагентами и определены основные факторы, влияющие на протекание процесса;

осуществлены алкилирование (пропаргилирование) 2Н-, замещенных-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов в обычных и условиях МФК и определено селективное образование моно- или диалкил производных;

выявлено, метильная группа у С-5 2Н-, замещенные-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-оны, содержащие атомы Н при ¹Н и ³Н в

реакциях с нитрующей смесью из-за прототропной таутомерии подвергается *инсо*-нитрованию; наличие алкильного заместителя способствует окислению метильной группы до карбоновых кислот;

выявлено, карбонильная группа ТП под действием хлорокиси фосфора легко вступает в реакцию нуклеофильного замещения с образованием реакционноспособных хлорсодержащих производных и определены факторы, влияющие на реакции с нуклеофильными реагентами;

впервые доказано, реакция 2Н-4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидина, содержащий гидразинный (бинуклеофильный) фрагмент с (ди)карбонильными соединениями приводит к образованию *E*-изомерных гидразонов или продуктам гетероциклизации.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны эффективные способы синтеза этилового эфира 2-амино-4,5-диметилтиофен карбоновой кислоты, диэтилового эфира 2-амино-4-метил-3,5-тиофен дикарбоновой кислоты, 2Н-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-она, 2Н-5-метил-6-этоксикарбонилтиено[2,3-d]пиримидин-4-она и 2-оксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-она;

обнаружен многокомпонентный одностадийный способ получения 2-алкил(фенил)-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов, взаимодействием этилового эфира 2-амино-4,5-диметилтиофен карбоновой кислоты с нитрилами в присутствии соляной кислоты;

разработаны эффективные методы синтеза важных синтонов, содержащие реакционноспособные группы - 2-алкил(аллил)тио-3-пропаргил-5,6-диметил-, 5-нитро-6-метил-, 5-карбоксо-3,6-диметил-, 2-оксо-5-нитро-6-метил-, 2-тиоксо-5,6-динитро-, 2-оксо-3,6-диметил-5-нитро-, 2-оксо-5-карбоксо-1,3,6-триметил-, 2-метилтио-6-метил-5-нитро-, 2-метилтио-3,6-диметил-5-карбоксо-, 2Н-4-хлор-5,6-диметил-, 2,4-дихлор-5,6-диметил-, и 2Н-4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин;

разработаны способы получения *E*-изомерных гидразонов и продуктов гетероциклизации, взаимодействием 2Н-4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидина с (ди)карбонильными соединениями;

в результате проведенных исследований выявлены вещества, обладающие бактерицидной и противомикробной активностью.

Достоверность результатов исследования. Полученные экспериментальные данные подтверждены современными методами исследования на основе: ИК-, ¹Н и ¹³С ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографическими методами (ТСХ, колоночная), биологическими методами и др.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования состоит в использовании систематических реакций 2Н-, замещенных-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов, их производных с электрофильными и нуклеофильными реагентами, выявление основных факторов, влияющие на протекание реакций.

Практическая значимость результатов исследований состоит в выявлении веществ с бактерицидной и противомикробной активностью среди синтезированных соединений, разработке эффективных способов получения алкил, пропаргил, нитро, карбокси, хлор, алкокси и гидразинилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов. В результате исследований синтезированы 76 соединений, 65 из них являются новыми.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных по изучению эффективных способов синтеза и модификации 2Н, замещенных-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов и их производных:

реакции нитрования 5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов использованы для введения нитро групп в молекулу бензимидазолов в прикладном проекте ВА-ФА-Ф-11-110 «Разработка технологии получения высокоэффективного антигельминтного препарата ацетиламино-бензимидазола» (справка 4/1255-1617 Академии наук от 03 июня 2019 года). В результате выявлены возможности разработки эффективных способов синтеза потенциально биологически активных соединений, содержащих нитро группу;

результаты *inco*-нитрования/окисления и модификаций 2Н-, замещенных-5,6-диметил-ТП использованы для синтеза производных ТП, содержащие новые С-С связи в фундаментальном проекте ФА-Ф7-Т207 «Теоретические аспекты создания асимметрического центра в молекулах биологически активных гетероциклических соединений» (справка ФТА-02-11/1322 Агентства науки и технологии от 18 декабря 2017 года). В результате выявлены возможности образования асимметрического центра в молекулах гетероциклических соединений;

способы *inco*-нитрования/окисления в ряду 5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов использованы для синтеза новых производных ТП в проекте 2013FFGB0002 (справка Синцзянского технического института физики и химии, Китай). В результате выявлены возможности разработки методов нитрования, получения новых билдинг-блоков, содержащие важные функциональные (нитро, amino) группы.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 9 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 6 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 16 научных работ, из них 7 научных статей, в том числе 2 в республиканских и 5 в международных журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 123 страниц.²

²Автор выражает искреннюю благодарность за научное содействие главного научного сотрудника Института химии растительных веществ АН РУз доктора химических наук и профессора Х.М. Шахидоятова (1941-2015 гг.) при выполнении диссертационной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

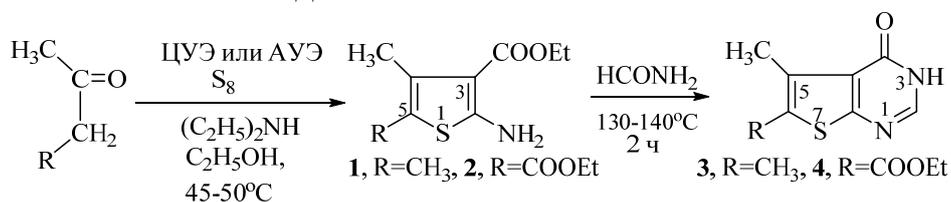
Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, посвященной «Синтезу и химическим превращениям тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов» изложены результаты проведенных исследований из иностранной и отечественной литературы. Данные объединены и сделаны научные выводы, а также на основе анализа данных литературы определены цель, задачи, актуальность и важность диссертационной работы.

Вторая глава диссертации посвящена «Химическим превращениям 2Н, -оксо, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов». В главе представлены результаты собственных исследований.

Синтез 2Н (замещенных), -оксо, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов.

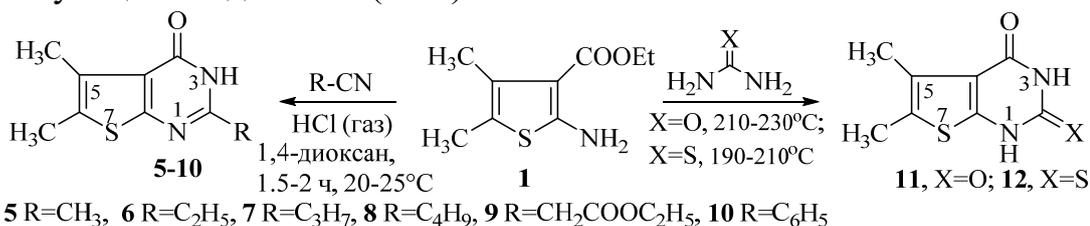
Исходные соединения – этиловый эфир 2-амино-4,5-диметилтиофен карбоновой кислоты (**1**), диэтиловый эфир 2-амино-4-метил-3,5-тиофен дикарбоновой кислоты (**2**), и продукты их циклизации - 2Н, алкил-, -оксо, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (**3-6**) получены с помощью разработанных удобных и усовершенствованных методов синтеза. Например, реакция метилэтилкетона и циануксусного эфира (ЦУЭ) или ацетоуксусного эфира (АУЭ) с элементарной серой в соотношении 1:1:1 проведена относительно в мягких условиях в присутствии диэтиламина (спирт, 45-50°C, 3 ч) и ожидаемые сложные эфиры - **1** (86%) и **2** (91%) получены с высокими выходами:



2Н-5,6-Диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**3**) и 2Н-5-метил-6-этоксикарбонилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**4**) синтезированы циклизацией соединения **1** и **2** избытком формамида (5 экв.) при 130-140°C в течении 2 ч. При этом соединения **3** (90%) и **4** (85%) также образуются с высокими выходами. Структура полученных веществ (**1-4**) доказана спектральными методами.

Для проведения сравнительных исследований осуществлен многокомпонентный одностадийный синтез 2-алкил(фенил)-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов (**5-10**) реакцией эфира (**1**) и нитрилов

в присутствии хлористого водорода. Реакции проведены при комнатной температуре в течение 1.5-2 ч и с хорошими выходами получены соответствующие соединения (**5-10**):



В их ¹НЯМР-спектре трехпротонный синглет метильных (6-СН₃ и 5-СН₃) групп (**5-10**) проявляются при 2.34-2.41 м.д. и 2.37-2.56 м.д., однопротонный синглет ³НН-связи в области - 12.17-12.7 м.д., а остальные сигналы обнаружены в соответствующей области спектров. Следует подчеркнуть, что в литературе соединения **11** и **12** получены относительно низкими (40-45%) выходами. Усовершенствование методов синтеза соединений **11** (соотношение **1**:мочевина-1:7, 210-230°C, 2 ч) и **12** (соотношение **1**:тиомочевина-1:3, 190-210°C, 2 ч) позволило нам получить заведомые продукты (**11**, 82%; **12**, 75%) с хорошими выходами.

*Реакции алкилирования. Алкилирование 2Н-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-она (**3**) и 2Н-5-метил-6-этоксикарбонилтиено[2,3-d]пиримидин-4-она (**4**).*

Алкилирование соединений **3** и **4** с алкилгалогенидами проведено кипячением смеси реагентов в соотношении 1:1.2 в присутствии К₂СО₃ в абсолютном ацетоне в течении 6 ч (таблица 1):

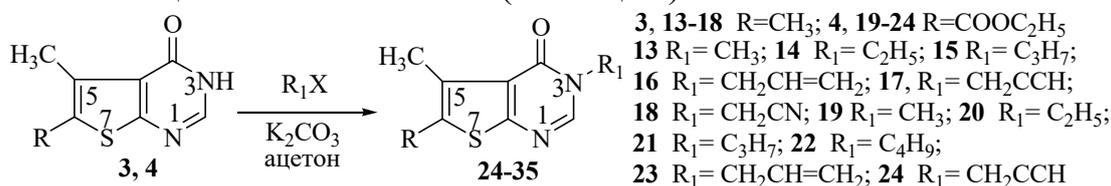


Таблица 1

Некоторые физико-химические характеристики ³N-алкил продуктов (**13-24**)

Соединение	Брутто формула	*R _f	Т.пл., °С	Выход, %
13	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS	0.58 (A)	158-160	75
14	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS	0.63 (B)	152-153	81
15	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ OS	0.74 (B)	119-120	77
16	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	0.72 (B)	117-118	79
17	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ OS	0.70 (A)	138-140	80
18	C ₁₀ H ₉ N ₃ OS	0.45 (B)	166-168	68
19	C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₃ S	0.61 (A)	172-174	82
20	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	0.84 (B)	152-154	83
21	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	0.76 (B)	142-144	78
22	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	0.72 (B)	144-146	73
23	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	0.75 (B)	102-103	71
24	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	0.65 (A)	116-118	75

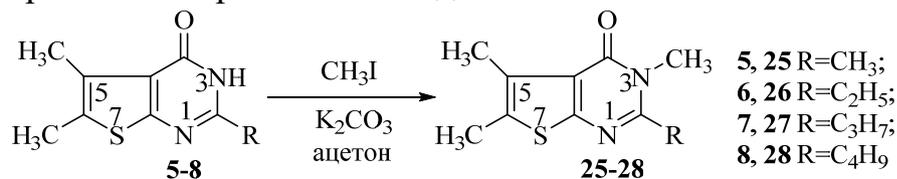
*Система: бензол:метанол – 3:1 (A) и бензол:ацетон – 3:1 (B).

Целью данной реакции было выявление реакционной способности алкилгалогенидов и введение в молекулу исходных соединений (**3**, **4**)

соответствующих реакционноспособных функциональных (аллильную, пропаргильную, цианометильную) групп. В результате реакции 2Н-3-замещенные 5,6-диметил- (13-18), 2Н-3-замещенные 5-метил-6-этоксикарбонил-[2,3-d]пиримидин-4-оны (19-24) получены с хорошими выходами. Алкилирование идет легко и 3-замещенные производные (13-24) образуются с хорошими (68-83%) выходами. В их ¹НЯМР-спектре сигналы ароматических протонов Н-2 обнаружены при слабой (7.50-7.99 м.д.) области в виде однопротонных синглетов, протоны 6-СН₃ метильной группы - при 2.39-2.42 м.д. как трехпротонный синглет, 5-СН₃ метильной группы – в области 2.49-2.52 м.д. также в виде трехпротонного синглета.

Метилирование 2-алкил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов.

С целью изучения взаимосвязи “структура-реакционная способность” в ряду соединений, содержащих электронодонорные (алкильные) заместители в положении 2 пиримидинового кольца, нами проведено алкилирование 2-алкил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов (5-8). Реакции проведены нагреванием смеси реагентов в соотношении 1:1.2 в абсолютном ацетоне в присутствии К₂СО₃ и 2-алкил-3,5,6-триметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (25-28) синтезированы с хорошими выходами:

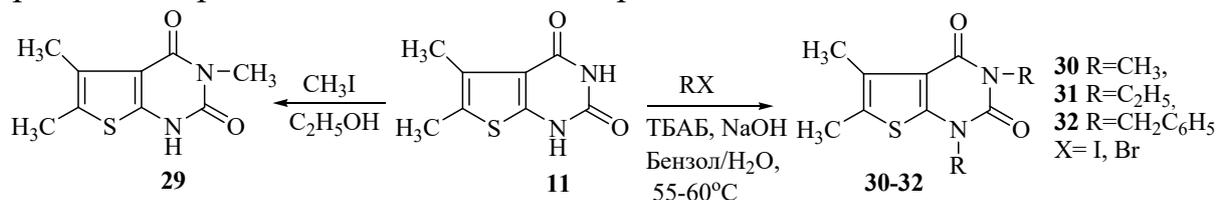


Структура веществ полностью доказана физическими методами исследований. В их ¹НЯМР-спектре сигналы метильных (6-СН₃ и 5-СН₃) групп (25-28) проявляются при 2.35-2.37 м.д. как трехпротонные синглеты. Следует подчеркнуть, что сигналы протонов ³N-Н групп исходных веществ не обнаружены в спектре продуктов, сигналы ³N-СН₃ метильных групп проявляются в виде трехпротонных синглетов при 3.6 м.д., сигналы С₁-С₄ – алкильных групп при С-2 проявляются в соответствующей области спектра.

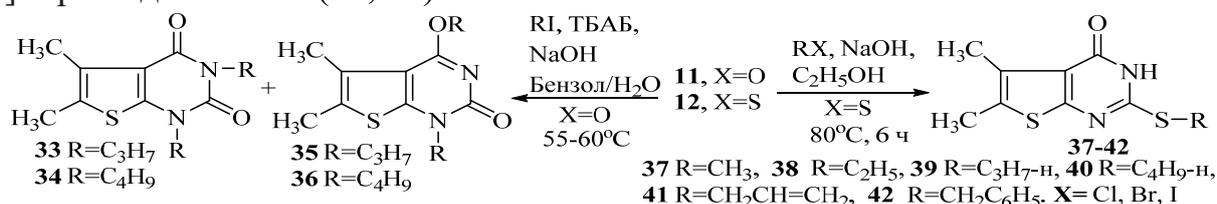
Алкилирование 2-оксо- и 2-тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов в обычных и условиях межфазного катализа.

При алкилировании соединения (11) в обычных (ацетон/К₂СО₃ или этанол/NaOH) и условиях МФК (*Phase Transfer Catalyst - PTC*) с высокими выходами образуются моно-алкил и соответствующие 1,3-диалкил производные. Метилирование соединения 11 идет относительно в “мягкий” центр - ³N с образованием 2-оксо-3,5,6-триметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-она (29). Реакции проведены при кипячении смеси реагентов в соотношении 11:СН₃І–1:1 (в присутствии 2.5 экв. NaOH) в этаноле при 80-85°С в течении 8 ч и продукт (29) получен с выходом 45%. Изучено алкилирование соединения 11 с йодистыми этилом, *n*-пропилем, *n*-бутилом, бромистым этилом и хлористым бензилом при отсутствии межфазного катализатора, однако при этом реакция не идет. При проведение реакций с йодистым метилом, бромистым этилом и хлористым бензилом в присутствии бромистого тетрабутиламмония (ТБАБ) в соотношении реагентов

11:RX:ТБАБ – 1:2.2:0.4 соответствующие $^1\text{N},^3\text{N}$ -диалкил продукты (**30-32**) образуются с выходами 51-75%, и на основе полученных результатов предложен предполагаемый механизм реакции:



При использовании в качестве алкилирующих агентов йодистого *n*-пропила и *n*-бутила в условиях МФК образуются смесь $^1\text{N},^3\text{N}$ -ди(*n*-пропил-, *n*-бутил)-5,6-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-оны (**33, 34**) и 5,6-диметил- ^4O -(*n*-пропилокси(*n*-бутилокси))- ^1N -(*n*-пропил(*n*-бутил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-2-оны (**35, 36**):



Алкилирование **12** йодистыми метилом, этилом, *n*-пропилом, аллилбромидом и хлористым бензилом в отличие алкилирования **11** идет только по атому S с образованием соответствующих 2-алкил(аллил, бензил)тио-производных (**37-42**) с хорошими выходами. Обсуждение ^1H ЯМР-спектров показывает, что в реакциях наряду с $^1\text{N},^3\text{N}$ -диалкил производных (**33, 34**) также образуются $^4\text{O},^1\text{N}$ -диалкил производные (**35, 36**) с выходами 10-15%.

Для сравнения результатов реакций соединения **12** проведено алкилирование его также в условиях МФК:

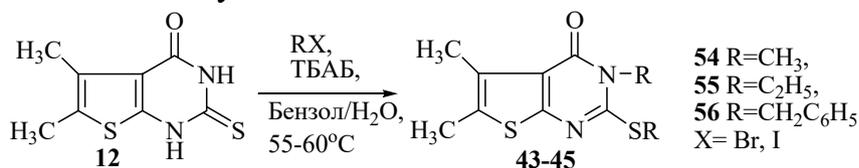


Таблица 2

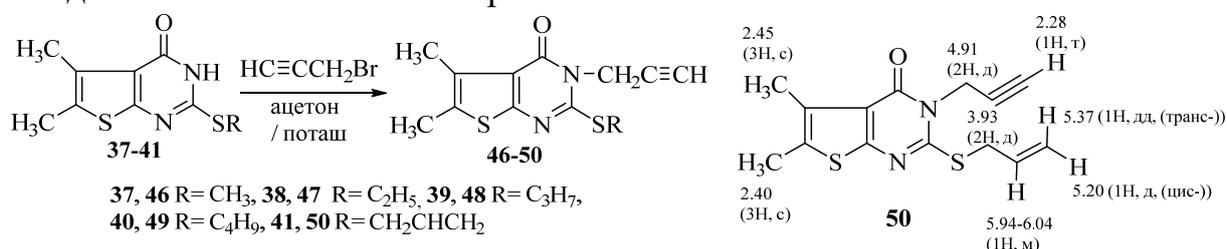
Некоторые физико-химические характеристики соединений (**29-32, 37-45**)

Соединение	Брутто-формула	R _f (бензол:метанол – 3:1)	Т.пл., °C	Выход, %
29	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	0.55	263-265	57
30	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	0.70	118-120	63
31	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	0.73	110-112	51
32	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	0.75	202-204	73
37	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS ₂	0.73	273-275	78
38	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS ₂	0.71	222-224	76
39	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ OS ₂	0.70	178-180	61
40	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ OS ₂	0.65	190-191	72
41	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS ₂	0.67	158-160	77
42	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ OS ₂	0.60	243-245	62
43	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS ₂	0.82	228-230	84
44	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ OS ₂	0.79	209-211	73
45	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ OS ₂	0.80	110-111	51

Реакции проведены нагреванием исходных реагентов **12**:алкилгалогенид в соотношении 1:2.2 в присутствии NaOH (1 экв.) в смеси растворителей бензол:вода (1:1, v:v) при 45-50°C в течении 6 ч. При этом реакция идет по атомам S- и ³N с образованием диалкил-производных (**43-45**) с выходами 51-84%. Структура их (**43-45**) доказана спектрами ¹H ЯМР.

Пропаргилирование 2-алкилтио-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов.

Для повышения синтетического потенциала исходных ТП проведено пропаргилирование 2-алкилтио-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов (**37-41**). Реакции проведены кипячением смеси реагентов **37-41**:пропаргил бромид в соотношении 1.0:1.2 в присутствии K₂CO₃ в абсолютном ацетоне в течении 6 ч. В результате получены 2-алкил(аллил)тио-3-пропаргил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (**46-50**) с высокими выходами (72-83%) (таблица 3). Структура синтезированных веществ (**46-50**) изучена методами ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопии:



В их ИК-спектре валентные колебания \equiv C-H связи проявляются – при 3433-3444 см⁻¹, C-Нарил связи - при 3243-3285 см⁻¹, C \equiv C связи – при 2118-2123 см⁻¹, карбонильные группы (C=O) –при 1675-1679 см⁻¹, C-S-C фрагмента – при 774-777 см⁻¹. В их ¹H ЯМР-спектре сигналы 5-CH₃ и 6-CH₃ групп обнаружены в области 2.40-2.45 м.д. и 2.35-2.40 м.д. в виде трехпротонных синглетов, сигнал терминального ацетиленового (метинного) протона –при 2.27-2.28 м.д. как однопротонный триплет, сигналы метиленовых протонов пропаргильного фрагмента – при 4.90-4.92 м.д.

Таблица 3

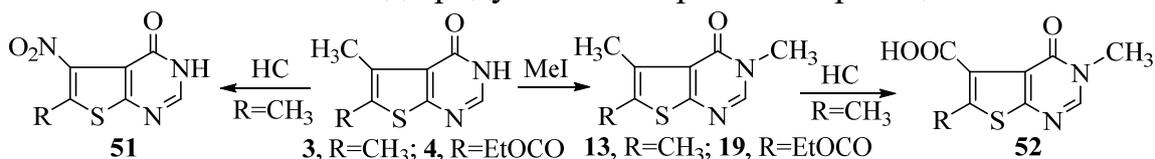
Физико-химические характеристики полученных соединений (**46-50**)

Соединение	Брутто-формула	R _f (бензол:метанол- 3:1)	Т.пл., °C	Выход, %
46	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ OS ₂	0.78	134-136	83
47	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ OS ₂	0.84	116-118	81
48	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ OS ₂	0.82	78-80	76
49	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ OS ₂	0.80	118-120	72
50	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ OS ₂	0.86	104-106	78

Реакции электрофильного ipco-замещения в ряду 5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов.

Известно, что реакции ipco-замещения/ или окисления имеют важное значение в синтетической органической химии. Проведены реакции ipco-нитрования сначала исходными 2Н-5,6-диметил- (**3**), 2Н-5-метил-6-этоксикарбонил-(**4**), 2Н-3,5,6-триметил- (**13**) и 2Н-6-этоксикарбонил-3,5-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онами (**19**). Для этого, реакция **3,4** и **13,19** с нитрующей смесью (НС) в соотношении 1:2 и 1:4 проведена при 20°C, 50°C в течение 6, 48, 72, 96, 120, 144, 168 часов. Реакции осуществлены с

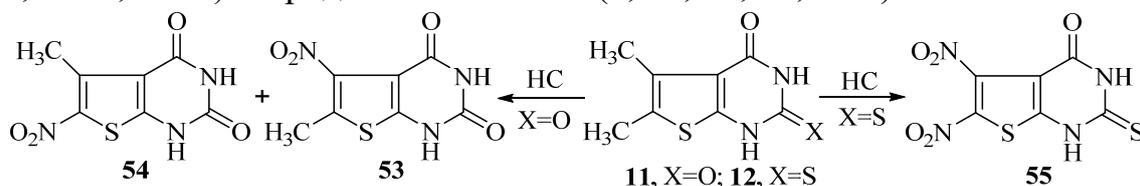
использованием двух методов (А и Б). По методу А исходные соединения (1 ммоль) растворили в конц. H₂SO₄ (93%) при низкой (0-2°C) температуре, добавляли по каплям HС, приготовленный из 2.2 ммоль конц. HNO₃ (58%) и 0.5 мл конц. H₂SO₄, смесь перемешивали 1 ч на ледяной бане и оставляли на ночь (12 ч). По методу Б: после добавления HС при низкой (0-2°C) температуре смесь нагревали при 50°C в течении 6 ч. При этом обнаружено, что самым оптимальным условием для *инсо*-замещения/или окисления является: соотношение реагентов -1:4, температура 50°C, продолжительность реакции 6 ч (метод Б). Увеличение соотношения реагентов, температуры и времени не влияет на выход продуктов и направлении реакции:



В результате реакций получены продукты региоселективного *инсо*-нитрования - 5-нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (**51**, 70%) и окисления - 5-карбокси-3,6-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-он (**52**, 54%). Однако, в данных условиях соединения (**4**, **19**), содержащие COOEt группу не вступают в реакцию с HС.

В ¹НЯМР-спектре 5-нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**51**) химический сдвиг ⁶С-метильной группы проявляется при 2.97 м.д. (3H, с), сигналы протонов Н-2 и NH групп – при 8.06 м.д. (Н-2) и 13.41 м.д. (NH) как однопротонные синглеты. Следует подчеркнуть, что сигнал ⁵С-метильной группы (2.48 м.д., 3H, с) исходного соединения **3** не обнаружен в спектре продукта. Проявление в его ИК-спектре валентных колебаний NH связи – при 3440 см⁻¹, нитро (NO₂) группы – при 1505 см⁻¹, а также молекулярного иона (**51**, m/z 211 [M]⁺, 2.8%) в масс-спектре (ESI-MS) доказывает протекание реакции нитрования. В ИК-спектре продукта окисления (**52**) валентные колебания гидроксильной группы обнаружено в области 3386 см⁻¹, а сложноэфирной связи (О-С=О) - при 1706 см⁻¹.

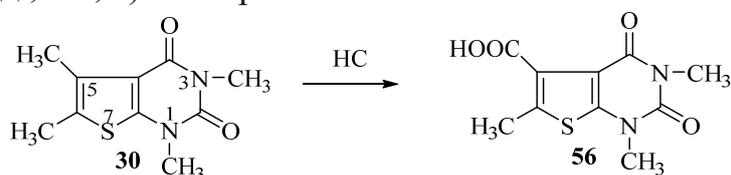
До наших исследований была частично изучена реакция 2-оксо-, тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов (**11**, **12**) со смесью дымящей HNO₃ (97-99%) и H₂SO₄ кислот и получены изомерные продукты *инсо*-нитрования исходного соединения (**11**) - 2-оксо-6-метил-5-нитро- (**53**, 40%) и 2-оксо-5-метил-6-нитротieno[2,3-*d*]пиримидин-4-оны (**54**, 41%) в соотношении 1:1. С целью синтеза продуктов селективного моно- и динитро-нитрования изучили взаимодействие соединений **11,12** с HС в различных соотношениях (**11,12**: HС - 1:1, 1:2, 1:4, 1:7, 1:10) реагентов и температурах (0°C, 25°C, 50°C) и продолжительности (4, 12, 24, 48, 72 ч):



Надо отметить, что изменение соотношение реагентов, температуры и

времени не влияет на тип и выход продуктов; при этом с хорошими выходами образуются продукты *inco*-нитрования - 2-оксо-5-нитро-6-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**53**, 66%) и 2-тиоксо-5,6-динитро-тиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**55**, 60%) (в литературе 40%). Следует подчеркнуть, что в реакциях *inco*-нитрования нами использованы конц. HNO₃ (58%) и конц. H₂SO₄ (93%).

Строение продуктов (**53**, **55**) доказано с помощью масс-, ИК- и ¹НЯМР-спектров. Далее реакция 2-оксо-1,3,5,6-тетраметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-она (**30**) с НС проведена по методу А и продукт окисления - 2-оксо-5-карбокси-1,3,6-триметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**56**) выделен с хорошим выходом. В его ¹Н ЯМР-спектре сигнал 6-СН₃ метильной группы под действием карбоксильной группы сдвигается относительно в слабое поле (2.65 м.д., 3Н, с), однопротонный синглет СООН группы обнаружен в слабой области (10.5 м.д., 1Н, с) спектра:



Сигналы метильных групп (¹N-СН₃, ³N-СН₃), связанных с гетероатомом проявляются – при 3.24 м.д. и 3.44 м.д. в виде трехпротонных синглетов, соответственно.

Расширением сферы исследований, проведено взаимодействие НС с 2-метилтио-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-оном (**37**) и 2-метилтио-3,5,6-триметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-оном (**43**), содержащими S-СН₃ группы. Реакции проведены по методу А и с умеренными выходами синтезированы 2-метилтио-6-метил-5-нитроттиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**57**, 55%) и 2-метилтио-3,6-диметил-5-карбокситиено[2,3-d]пиримидин-4-он (**58**, 49%):

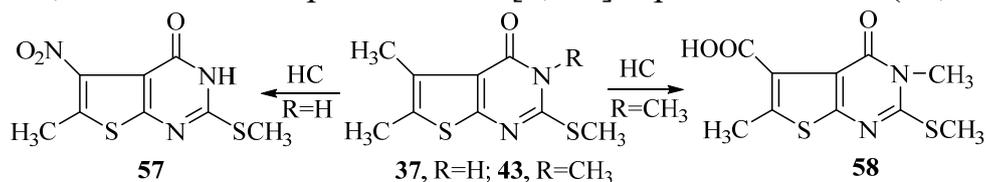


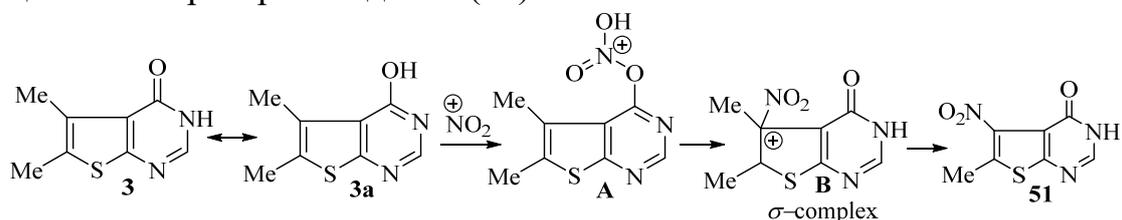
Таблица 4

Некоторые физико-химические характеристики синтезированных веществ (**51-58**)

Соединение	Брутто-формула	R _f (бензол:метанол – 3:1)	Т.пл., °С	Выход, %
51	C ₇ H ₅ N ₃ O ₃ S	0.25	310-311	70
52	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ OS ₂	0.44	244-245	54
53	C ₇ H ₅ N ₃ O ₄ S	0.20	328-330	66
55	C ₆ H ₂ N ₄ O ₅ S ₂	0.37	350-351	60
56	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	0.60	162-164	63
57	C ₈ H ₇ N ₃ O ₃ S ₂	0.35	310-312	55
58	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ S ₂	0.45	165-167	49

В ¹НЯМР-спектре **57** одним из основных моментов является отсутствие сигнала 5-СН₃ группы (2.32 м.д., 3Н, с) исходного соединения **37**. Трехпротонный синглет S-СН₃ группы проявляется – при 2.52 м.д., сигнал протона ³N-Н амидной группы – в слабой области спектра (12.50 м.д.) как

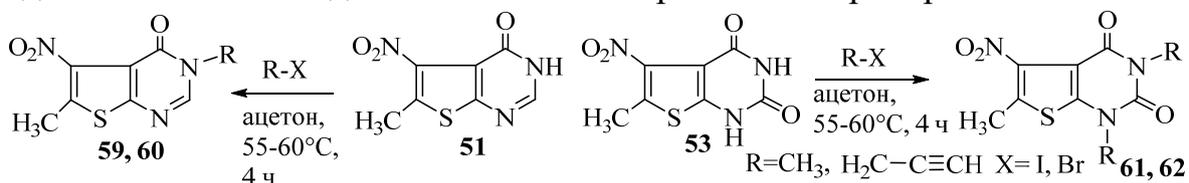
однопротонный синглет. В спектре продукта окисления (**58**) также наблюдается исчезновение трехпротонного синглета метильной (5-CH₃) группы соединения **43** при - 2.36 м.д. Следует подчеркнуть, что присутствие атома водорода или алкильной группы в ¹N- и ³N- атомах пиримидинового кольца существенно влияет на направление *inco*-замещения. Поэтому нами изучен предполагаемый механизм *inco*-замещения также расчетными методами Hartree–Fock (HF) и DFT/B3LYP-3-21G на примере соединений **3,11,12,13**. В реакциях *inco*-нитрования соединения **3** из-за прототропной таутомерии переходит в свою енольную форму (**3a**) с последующим образованием N-протонированного азотнокислого эфира (A) под действием катиона нитрония. Этот катион может превращаться в σ-комплекс (B), который является потенциальным интермедиатом в реакциях *inco*-нитрования, и в последней стадии он легко может превращаться в продукт реакции - 5-нитро-производного (**51**):



Таким образом, наши экспериментальные результаты подтверждены на основе данных квантово-химических исследований.

*Некоторые химические превращения продуктов электрофильного *inco*-нитрования*

Нитро-группы продуктов электрофильного *inco*-нитрования - 5-нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**51**), 2-оксо-5-нитро-6-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**53**) и 2-тиоксо-5,6-динитротииено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**55**) представляют интерес с точки зрения синтетической органической химии. Обнаружено, что восстановление их с варьированием условий реакций (соотношение реагентов, температура и время) не привело к ожидаемым моно- и диамино-производным; при этом выделить продукты в индивидуальном виде не увенчались успехом. В отличие от этого, под влиянием электроноакцепторной нитро группы легко идет алкилирование соединений **51** и **53** йодистым метилом и бромистым пропаргилом:

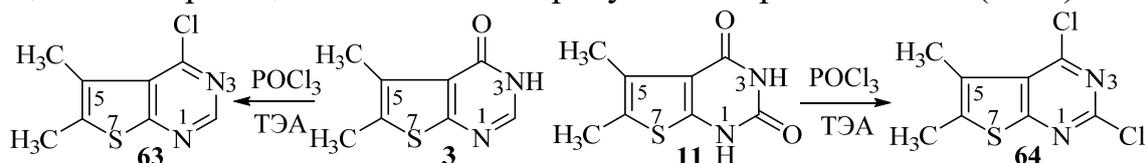


Алкилирование проведено кипячением смеси реагентов в соотношении **51,53**:R-X–1.0:1.2 в абсолютном ацетоне в присутствии K₂CO₃ в течение 4 ч и с хорошими выходами получены алкил-производные (**59–62**), структура которых доказана спектральными методами.

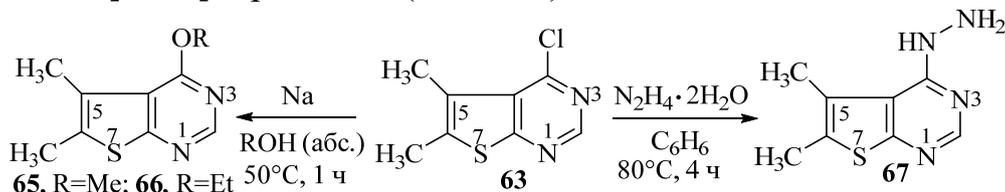
*Синтез и химические превращения 4-хлор-, 2,4-дихлор- и 4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов*

С целью замены карбонильной группы субстратов (**3, 11**) на атом хлора

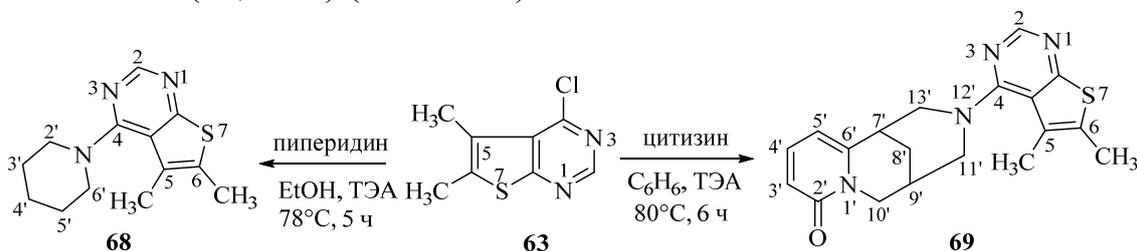
осуществляли реакции их с POCl_3 в присутствии триэтиламина (ТЭА):



Реакции проведены кипячением смеси реагентов в соотношении **3,11**: POCl_3 - 1:40 в присутствии 1.4 экв. ТЭА при 105-110°C в течении 3 ч; при этом 2H-4-хлор-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (**63**, 85%) и 2,4-дихлор-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (**64**, 64%) получены с хорошими выходами. Далее осуществлен взаимодействие **63** с различными нуклеофильными реагентами – гидразин-гидратом, алкоголями, пиперидином и цитизинном. Например, реакции его с алкоголями проведены в абсолютном метаноле или этаноле нагреванием смеси реагентов в соотношении **63**: NaOMe (или NaOEt) - 1:4 при 50°C в течение 1 ч и с высокими выходами получены соответствующие эфиры - 2H-4-метокси-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (**65**, 86%) и 2H-4-этокси-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (**66**, 71 %):



Реакция субстрата (**63**) с гидразингидратом осуществлен кипячением смеси реагентов в их соотношении **63**: $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ - 1:1.5 при 80°C в течении 4 ч и с высоким выходом получен 2H-4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин (**67**, 90%). Реакции с вторичными гетероциклическими аминами - пиперидином (**63**:пиперидин 1:3, этанол, кипячение 5 ч) и цитизинном (**63**:цитизин 1:1.5, бензол, кипячение 6 ч) проведены в присутствии ТЭА и с хорошими выходами синтезированы 2H-5,6-диметил-4-(пиперидин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидин (**68**, 83%) и 2H-3-(5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]-диазоцин-8-он (**69**, 68%) (таблица 5):



В их (**63-69**) ^1H ЯМР-спектре сигнал протона при Н-2 пиримидинового кольца проявляется в области 8.46 м.д.–8.72 м.д. в виде однопротонного синглета, химический сдвиг протонов 6- CH_3 группы – при 2.05–2.53 м.д. (3H, с), а протонов 5- CH_3 группы – при 2.37–2.57 м.д. (3H, с). Структура некоторых полученных веществ также изучена методом РСА, выращиванием их монокристаллов из метанола. На рис.1-4 приведены структуры 2H-4-хлор-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидина (**63**, рис.1), 2H-5,6-диметил-4-

(пиперидин-1-ил)тиено[2,3-d]пиримидина (**68**, рис.2), 2H-3-(5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8H-1,5-метано-пиридо[1,2-a][1,5]дiazоцин-8-она (**69**, рис.3) и 5,6-диметил-4-(2-(пропан-2-илиден)гидразинил)тиено[2,3-d]пиримидина (**70**, рис.4) в кристаллах:

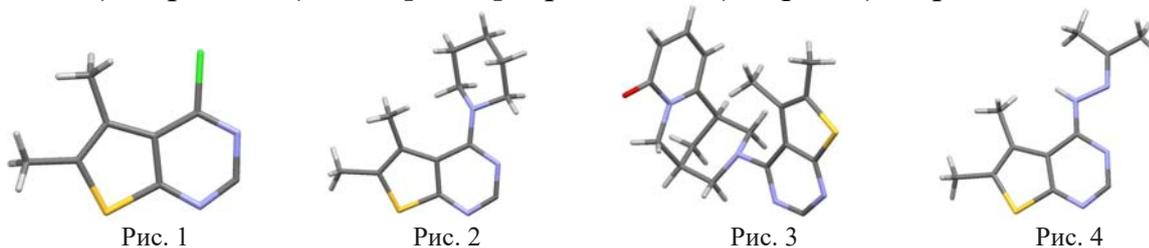


Рис. 1

Рис. 2

Рис. 3

Рис. 4

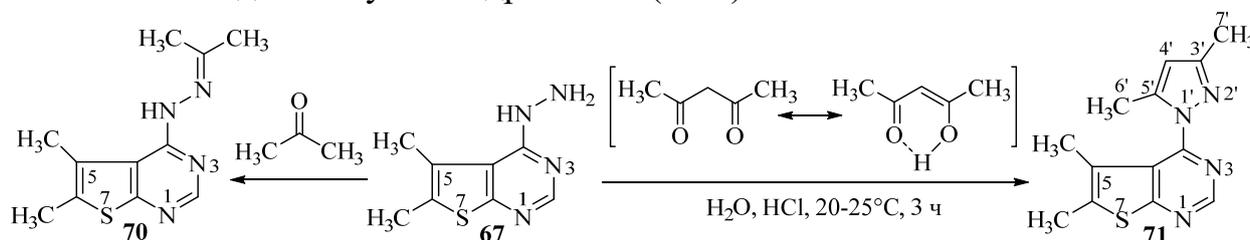
Таблица 5

Некоторые физико-химические характеристики полученных соединений (**63-69**)

Соединение	Брутто-формула	*R _f	Т.пл., °С	Выход, %
63	C ₈ H ₇ ClN ₂ S	0.86 (Б)	116-118	85
64	C ₈ H ₆ Cl ₂ N ₂ S	0.82 (Б)	149-150	64
65	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS	0.80 (Б)	90-91	86
66	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ OS	0.78 (Б)	102-104	71
67	C ₈ H ₁₀ N ₄ S	0.40 (Б)	114-116	90
68	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ S	0.78 (Б)	113-114	83
69	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ OS	0.15 (Б)	266-268	68

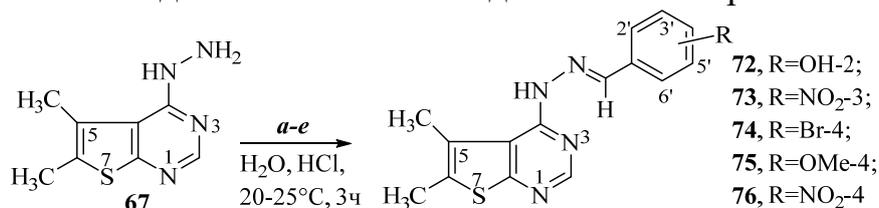
*Система: бензол:метанол – 5:1 (Б) и бензол:ацетон – 3:1 (В).

Осуществлено взаимодействие **67**, содержащий бинуклеофильный фрагмент с карбонильными соединениями – алифатический кетон (ацетон) и дикетон (ацетилацетон), также замещенные ароматические альдегиды. Реакция **67** с ацетоном (в избытке) проведена при комнатной температуре и с высоким выходом получен гидразон **70** (89%):



Необходимо отметить, что реакция **67** с ацетилацетоном идет гетероциклизацией реагентов с образованием 4-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидина (**71**), содержащий пиразольное кольцо. Гетероциклизация проведена в соотношении реагентов: **67**:ацетилацетон-1:1 при комнатной температуре в присутствии HCl (32%). Обнаружение в ¹H ЯМР-спектре (**71**) всего двух ароматических протонов как однопротонные синглеты при 6.01 м.д. (H-4', пиразольное кольцо) и 8.86 м.д. (H-2, пиримидиновое кольцо), а также сигналов четырех метильных групп в виде трехпротонных синглетов – при 1.84 м.у., 2.44 м.д. (CH₃-6', CH₃-7', пиразольное кольцо), при 2.24 м.д., 2.27 м.д. (6-CH₃, 5-CH₃, тиофеновое кольцо) однозначно доказывает протекание гетероциклизации. Реакции с 2-гидрокси- (*a*), 3-нитро- (*b*), 4-бром- (*c*), -метокси- (*d*), -нитробензальдегидами (*e*) также проведены в соотношении реагентов **67**:*a-e* (1:1) в присутствии хлористого водорода и получены *E*-изомерные гидразоны - **72-76**. Структура

синтезированных соединений полностью доказана спектральными методами:



Например, в ^1H ЯМР–спектре (на примере **76**) сигнал ^6C -метильной группы проявляется при 2.97 м.д. (3H, с). Сигнал протона Н-2 и NH группы обнаружены как однопротонные синглеты – при 8.49 м.д. (Н-2) и 8.3 (NH). Надо отметить, что сигнал протонов NH_2 группы исходного соединения (4.17 м.д., 2H, уш.с) не обнаружен в спектрах продуктов конденсации (**72-76**).

Таблица 6

Некоторые физико-химические характеристики полученных (**70-76**) соединений

Соединение	Брутто-формула	*R _f	Т.пл., °С	Выход, %
70	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ S	0.51 (Б)	165-166	89
71	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ S	0.72 (Б)	118	81
72	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS	0.28 (А)	234-235	75
73	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	0.23 (А)	228-229	71
74	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₄ S	0.31 (А)	241-242	77
75	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ OS	0.29 (А)	250-251	78
76	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	0.25 (Б)	216-217	79

*Система: бензол:метанол – 3:1 (А), бензол:метанол – 5:1 (Б).

Таким образом, обнаружено, что взаимодействие **67** с карбонильными соединениями в зависимости от строения электрофильных реагентов приводит к обычному (**70**) и *E*-изомерным гидразонам (**72-76**), или продукту гетероциклизации (**71**).

Биологическая активность синтезированных соединений.

Бактерицидная и фунгицидная активность.

Нас интересовало изучение бактерицидной и фунгицидной активности ряда синтезированных (44) соединений (**4**, **6-10**, **15-16**, **19-28**, **30-32**, **37-45**, **51-57**, **62-68**). В качестве объектов выбрали производные, содержащие различные функциональные группы и фрагменты в гетероатомах N- и S-. Бактерицидную активность соединений в концентрациях 0,05% изучали методом Красильникова (*Xanthomonas malvacearum* (Smith) Dawson), причем среди них два соединения - **10** и **51** показали наибольшую активность. Например, зона ингибирования соединения **10** показала близкую по зоне ингибирования относительно эталона (бронопола). Например, в случае 0,5%-ного эталона зона подавления показала 20 мм (100%), в то время как соединение **10** в концентрации 0,5% имело 15 мм (75%). Следует отметить, что у соединения **10** также была обнаружена слабая фунгицидная активность. Результаты биотестирования против *Xanthomonas malvacearum* также показали, что бактерицидным действием обладают также соединения **6**, **15**, **21**, **22**, но их активность была значительно ниже (50-70%) чем у эталона. Соединения **11**, **39**, **41**, **57** и **67** проявляют слабые фунгицидные свойства по сравнению с этанолом (тебуканозолом).

Результаты исследований указывают на то, что бактерицидная активность снижается в ряду соединений **30-32, 43, 45** при увеличении алкильных радикалов $\text{CH}_3 > \text{C}_2\text{H}_5 > \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. Среди диалкильных производных (**30-32, 43, 45**) можно наблюдать, что тиенопиримидин-4-оны, содержащие метильные группы (**30, 43**) являются более активными. Следует отметить, что среди моноалкилтио-производных (**37-42**), соединения, содержащие алкильные группы (**37-39**) с увеличением гомологического ряда алкильных групп повышается их биологическая активность, и таким образом 2-бутилтио-производное (**40**) показало наибольшую активность.

Среди нитропроизводных (**53, 55**) 2-тиоксо-5,6-динитротииенопиримин-4-она показал высокую активность. На основе полученных результатов можно предположить, что в ряду новых производных, содержащих алкилтио, фенильной и нитрогруппы наибольшей бактерицидной активностью обладают 2-фенил-5,6-диметил[2,3-d]пиримидин-4-она (**10**), 2-бутилтио-5,6-диметил[2,3-d]пиримидин-4-она (**40**), 2H-5-нитро-6-метил[2,3-d]пиримидин-4-она (**51**) и 2-тиоксо-5,6-динитротииено[2,3-d]пиримидин-4-она (**55**). Поэтому проведение исследований в этом ряду является перспективным направлением.

Антимикробная активность

Антимикробную активность определяли по чувствительности тест-культур микроорганизмов методом диффузии в агаре. Контролем роста микроорганизмов служил посев тест-культур микроорганизмов на среду без исследуемых веществ. В работе использовали 5 штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов: *S. aureus* ATCC 25923/004134; *E. coli* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853/004135; *Bacillus cereus* 24/003600; *Candida albicans* 7/003838. В результате исследований выявлено, что тиенопиримидиноны (**3, 11, 12, 51**) проявляют слабую активность против микробов. Среди этих соединений можно наблюдать среднюю активность для соединений **12** и **51** против *S.aureus*. Кроме того, соединение **51** обладает умеренной активностью в отношении *E.coli*, *B.cereus* и *P.aeruginosa*; значительная активность наблюдалась у вещества **12** в отношении *C.albicans*, а средняя активность наблюдалась у соединений **11** и **51**.

Среди всех тестированных образцов, 2H-5-нитро-6-метилтиено[2,3-d]-пиримидин-4-он (**51**) проявил умеренную антимикробную активность в отношении всех использованных в опыте тест-культур. Следует подчеркнуть, что как описано выше, это соединение обладает также хорошей бактерицидной активностью. Этот результат означает, что оно одновременно обладает двумя биологическими активностями (*dual biological activity*). Полученные результаты показывают, что поиск биологически активных веществ, среди гетероциклических соединений, содержащих нитро группу является важным направлением с практической точки зрения.

В третьей главе диссертации приведена экспериментальная часть, в которой даны характеристики использованных реактивов, методики

проведения химических превращений и физико-химические характеристики синтезированных соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые систематически осуществлены реакции 2Н-, алкил-, алкилтио-, -оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов с электрофильными и нуклеофильными реагентами и показаны основные факторы, влияющие на реакции.

2. Выявлено, что алкилирование (пропаргилирование) 2Н-, замещенных, оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов в обычных и условиях межфазного катализа в зависимости от строения алкилгалогенидов и условий реакции идет с образованием селективных моно- или диалкил-производных, предлагается вероятный механизм реакции.

3. Предложены препаративные способы получения этилового эфира 2-амино-4,5-диметилтиофен карбоновой кислоты, диэтилового эфира 2-амино-4-метил-3,5-тиофен дикарбоновой кислоты, и 2Н-5,6-диметил-, 2Н-5-метил-6-этоксикарбонил-, 2-оксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов.

4. Показано, что метильная группа у С-5 2Н-, алкил-, алкилтио-, оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов, содержащих ¹NH- и ³NH- групп в реакциях с нитрующей смесью из-за прототропной таутомерии подвергается региоселективному *ипсо*-нитрованию, а наличие алкильного заместителя способствует окислению метильной группы до карбоновых кислот, на основе квантово-химических расчетов объясняется вероятный механизм *ипсо*-нитрования.

5. Впервые показано, что реакция 2Н-4-гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидина, содержащий фрагмент гидразина (бинуклеофила) с (ди)карбонильными соединениями идет с образованием *E*-изомерных гидразонов или продуктов гетероциклизации.

6. Рекомендованы методы многокомпонентного одностадийного синтеза 2-алкил(фенил)-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов, а также эффективные способы получения важных синтонов, содержащие реакционноспособные (пропаргил, нитро, карбокси, хлор, гидразинил) группы.

7. В результате проведенных исследований синтезировано 65 новых соединений, среди которых подтверждены вещества с высокой бактерицидной и антимикробной активностью.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc27.06.2017.K.01.03 AT THE NATIONAL UNIVERSITY OF
UZBEKISTAN**

INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

ORTIKOV ILKHOMZHON

**CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 2H, -OXO, -THIOXO-5,6-
DIMETHYLTHIENO[2,3-d]PYRIMIDIN-4-ONES**

02.00.03 - Organic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON CHEMICAL SCIENCES**

Tashkent – 2019

The title of the doctoral of philosophy (PhD) dissertation has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.2.PhD/K34

The dissertation has been prepared at the Institute of the Chemistry of Plant Substances.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available online www.ik-kimyo.nuuz.uz and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Elmuradov Burkhon**
Doctor of philosophy (PhD) in chemical sciences, senior scientific researcher

Official opponents: **Mahsumov Abdulhamid**
Doctor of Chemical Sciences, professor

Kholikov Tursunali
Doctor of philosophy (PhD) in chemical sciences, docent

Leading organization: **Tashkent pharmaceutical institute**

The defense of the dissertation will take place on « _____ » _____ 2019 in « _____ » at the meeting of Scientific council DSc 27.06.2018.K.01.03 at the National University of Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, Universitetical street, 4. Phone: (99871)227-12-24, Fax: (99824) 246-53-21; 246-02-24. e-mail:chem0102@mail.ru).

The dissertation has been registered at the Informational Resource Centre of National University of Uzbekistan under № _____ (Address: 100174, Universitetical street, 4. Tashkent, Administrative Building of the National University of Uzbekistan, tel.: (99871) 246-67-71).

The abstract of the dissertation has been distributed on « _____ » _____ 2019 year
Protocol at the register № _____ dated « _____ » _____ 2019 year

Kh. Sharipov
Chairman of the Scientific Council for
awarding of the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

D. Gafurova
Scientific Secretary of the Scientific Council
for awarding the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences

A. Abdushukurov
Chairman of the Scientific Seminar under Scientific
Council for awarding the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is developing of the methods of synthesise of new derivatives of the 2H-, -alkyl-, -oxo-, -thioxo-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones, identification of their physic-chemical and biological properties.

The objects of the research work are 2H-, alkyl-, alkylthio-, oxo-, thioxo-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones, their alkylation pruducts, *ipso*-nitration / oxidation and halogenation.

The scientific novelty of the study is as follows:

reactions of 2H-, substituted-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones with electrophilic and nucleophilic reagents were carried out for the first time and the main factors affecting to the course of the process were determined;

carried out the alkylation (propargylation) of the 2H-, substituted-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones in the usual and phase transfer catalyst conditions and the selective formation of mono- or dialkyl derivatives was determined;

it was first discovered that the methyl group of C-5 of the 2H-, alkyl-, alkylthio-, -oxo-, -thioxo-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones containing ¹NH- and ³NH- groups in reactions with a nitrating mixture due to prototropic tautomerism are subjected to electrophilic ipso-nitration; the presence of an alkyl substituent contributes to the oxidation of the methyl group to the carboxylic acids;

for the first time, a probable mechanism for the ipso-nitration reaction has been proposed by experimental and quantum-chemical calculation methods (Hartree–Fock (HF) ба DFT/B3LYP-3-21G);

it was was found that the carbonyl group of the thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones under the action of phosphorus oxychloride reacts easily to the nucleophilic substitution to form reactive chlorine-containing derivatives and factors affecting to the reactions with nucleophilic reagents were determined;

for the first time it has been shown that the reaction of 2H-4-hydrazinyl-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidine containing a hydrazine (binucleophilic) fragment with (di)carbonyl compounds leads to the formation of E-isomeric hydrazones or heterocyclization products.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained from the study of efficient methods for the synthesis and modification of 2H, substituted-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones and their derivatives:

the nitration reactions of 5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones used to introduce nitro groups into molecules of benzimidazoles in the applied project BA-FA-F-11-110 "Development of a technology for producing highly effective anthelmintic drug acetylaminobenzimidazole" (certificate 4 / 1255-1617 of the

Academy of Sciences of dated June 3, 2019). As a result, effective methods have been developed for the synthesis of potentially biologically active compounds containing a nitro group;

the results of *ipso*-nitration / oxidation and modifications of 2H-, substituted-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones were used for synthesise of new thiophene analogues of quinazoline alkaloids in the fundamental project FA-F7-T207 «Theoretical aspects of creating an asymmetric center in molecules of biologically active heterocyclic compounds» (certificate of FTA-02-11 / 1322 of the Agency of Science and Technology of dated December 18, 2017). As a result, the possibilities of developing effective ways to form an asymmetric center in molecules of biologically active heterocyclic compounds have been revealed;

ipso-nitration / oxidation methods in the series of 5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones were used in the project 2013FFGB0002 (certificate of Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, CAS). As a result, methods for the nitration were developed and new building blocks contain important functional (nitro, amino) groups were obtained.

The structure and volume of the thesis. The structure of the dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusion, a list of references and an appendix. The volume of the thesis is 123 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ортиков И.С., Элмурадов Б.Ж., Джуматанова Т.У., Шахидоятлов Х.М. Алкилирование 2-оксо-, -тиоксо-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов с алкилгалогенидами нормального и изостроения. *Доклады Академии наук РУз.* –Ташкент. -2014, -№ 6, -С.41-43 (02.00.00, №8).

2. Мамарахманов М.Х., Беленький Л.И., Чувылкин Н.Д., Аширматов М.А., Элмурадов Б.Ж., Ортиков И.С., Кодиров А.А., Шахидоятлов Х.М., Квантово-химические исследования пиримидин-4-онов. Сообщение 4. Электронное строение и реакционная способность замещенных 2-оксо(тиоксо)тиено [2,3-d]пиримидин-4-онов. Механизм ипсо-замещения метильной группы на нитрогруппу. *Известия Академии наук. Серия химическая*, -Москва, -2014, -№9, -С. 1986-1992 (№40, Research Gate - 0.57).

3. Мамарахмонов М.Х., Беленький Л.И., Чувылкин Н.Д., Элмурадов Б.Ж., Ортиков И.С., Шахидоятлов Х.М. Квантово-химические исследования пиримидин-4-онов. Сообщение 5. Электронное строение и реакционная способность замещенных тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов и их аналогов, аннелированных по грани *a* пиримидинового фрагмента. *Известия Академии наук. Серия химическая*, -Москва, -2015, -№3. -С.534-539 (№40, Research Gate - 0.74).

4. Ортиков И.С., Зокирова Р.П., Кучкарова Н.К., Элмурадов Б.Ж. Синтез и «структура-бактерицидная активность» производных 2-оксо- и 2-тиоксо-тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов. *Вестник НУУз.* –Ташкент, –2017. – №3/2. –С. 440-443 (02.00.00, №12).

5. Ортиков И.С., Турдибаев Ж.Э., Исламова Ж.И., Элмурадов Б.Ж., Абдуразаков А.Ш., Бектемиров А.М., Осипова С.О., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Шахидоятлов Х.М.. Поиск бактерицидов в ряду производных дезоксиазицинона, макиназолинона и тиенопиримидинонов // *Химико-фармацевтический журнал.* -Москва. -2017. -Том 71, -№6. -С. 29-38. (№1, Web of Science, IF - 0.32).

II бўлим (II часть; II part)

6. Bozorov Kh.A., Elmuradov B.Zh, Ortikov I.S., Kurbanbayeva A.Zh., Bobakulov Kh.M., Abdullaev N.D., Abulimiti Yili, Haji Akber Aisa, Shakhidoyatov Kh.M. Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones. Part 3. Electrophilic *ipso*-substitution reactions of methyl and methoxycarbonyl groups. *American Chemical Science Journal*, 2013, 3(4): 364-377.

7. Ortikov I.S., Elmuradov B.Zh., Shakhidoyatov Kh.M. Thieno[2,3-d]pyrimidine-4-ones. Part 4. Directions of reactions of the 2-oxo-, -thioxo-5,6-dimethyl-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-4-ones with electrophilic reagents. *American Chemical Science Journal*, 2014, 4(6): 774-786.

8. Ortikov I.S., Elmuradov B.Zh, Shakhidoyatov Kh.M. Improved methods of synthesis 2-oxo-, -thioxo-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidine-4-ones. *4th Annual Russian-Korean Conference "Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology"*, Novosibirsk. September 18-21, 2012. -P.116.

9. Ortikov I.S., Elmuradov B.Zh., Dustmukhamedov T.T., Shakhidoyatov Kh.M. Alkylation of thiophene analogies of quinazolin-4-ones in interphase catalysis conditions // *10th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds*, Tashkent-Bukhara, November, 21-23, 2013. -P.92.

10. Ортиков И.С. Ароматическое электрофильное ипсо-замещение метильной группы в ряду бициклических тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов // *Сборник тезисов докладов Республиканской научно-практической конференции молодых ученых*. Ташкент, 18 декабря 2014, -С.137-138.

11. Ортиков И.С., Ураков Б.А., Элмурадов Б.Ж. Синтез 3-замещенных 5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов. *Международный Конгресс «КОСТ-2015» по химии гетероциклических соединений*, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва. 18-23 Октября 2015. -С.492.

12. Ортиков И.С., Элмурадов Б.Ж., Шахидоятов Х.М. Усовершенствованные методы синтеза 2-алкил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онов. Конференция молодых ученых «*Актуальные проблемы химии природных соединений*», посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова, Ташкент. 12 марта 2015. -С.25.

13. Ортиков И.С., Абдугафуров И.А., Элмурадов Б.Ж. Целенаправленный синтез N(3)-алкилпроизводных бициклических тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов. *Кимё фанининг долзарб муаммолари ва уни ўқитишда инновацион технологиялар*, Тошкент. 30-31-март 2016. -Б.141-142.

14. Ortikov I.S., Akramov D.Kh., Zhurayev V.B., Elmuradov B.Zh. Interaction of substituted thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones with electrophilic and

nucleophilic reagents. *10th International symposium on the Chemistry of Natural Compounds*, Tashkent. September 7-8, 2017. -P.52-53.

15. Ортиков И.С., Элмурадов Б.Ж. 2Н-4-Гидразинил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин асосида янги гидразонлар ва гетероциклик бирикмалар синтези. *«Актуальные проблемы химии природных соединений»*, Научно-практическая конференция молодых ученых посвященной 110-летию академика С.Ю.Юнусова, 19 марта 2019. -С.26.

16. Ортиков И.С., Абдугафуров И.А., Элмурадов Б.Ж. 2-Алкилтио-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-онларни пропаргиллаш, *«Актуальные проблемы химии природных соединений»*, Научно-практическая конференция молодых ученых посвященной 110-летию академика С.Ю.Юнусова, 19 марта 2019. -С.125.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририяида таҳрирдан
ўтказилди.

Бичими 60x841/16.Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табоғи:3,75. Адади 100. Буюртма № 79.

Гувоҳнома reestr № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.