

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ АГРАР УНИВЕРСИТЕТИ
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

САИТКУЛОВ ФОЗИЛЖОН ЭРГАШЕВИЧ

**2Н(АЛМАШИНГАН)ХИНАЗОЛИН-4-ОНЛАР, УЛАРНИНГ АЙРИМ
ТИОАНАЛОГЛАРИНИ СИНТЕЗИ ВА ТУРЛИ ШАРОИТЛАРДА
СЕЛЕКТИВ МЕТИЛЛАШ**

02.00.03-Органик кимё

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Сантқулов Фозилжон Эргашевич

2Н(Алмашинган)хиназолин-4-онлар, уларнинг айрим тιοаналогларини
синтези ва турли шароитларда селектив метиллаш 3

Сантқулов Фозилжон Эргашевич

Синтез 2Н(замещенных)хиназолин-4-онов, некоторых их тιοаналогов и
селективное метилирование в различных условиях 23

Saitkulov Foziljon Ergashevich

Synthesis of 2H(substituted)quinazolin-4-ones, some of their thioanalogues and
selective methylation under different conditions 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 47

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ АГРАР УНИВЕРСИТЕТИ
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

САИТКУЛОВ ФОЗИЛЖОН ЭРГАШЕВИЧ

**2Н(АЛМАШИНГАН)ХИНАЗОЛИН-4-ОНЛАР, УЛАРНИНГ АЙРИМ
ТИОАНАЛОГЛАРИНИ СИНТЕЗИ ВА ТУРЛИ ШАРОИТЛАРДА
СЕЛЕКТИВ МЕТИЛЛАШ**

02.00.03-Органик кимё

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.4.PhD/K558 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент Давлат аграр университети ва Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, инглиз, рус (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.uzicps.uz) ва “ZiyoNet” ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Элмуратов Бурхон Жураевич,
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ходжаниязов Хамид Ўткирович
кимё фанлари доктори (DSc)

Холиков Турсунали Суюнович,
кимё фанлари доктори (DSc)

Етақчи ташкилот:

Тошкент кимё-технология институти

Диссертация химояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48).

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____ да тарқатилди.

(2024 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш. Ш. Сағдуллаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, техника фанлари доктори, академик

Н. К. Хидирова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, кимё фанлари номзоди,
катта илмий ходим

Э. Х. Ботиров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги Илмий семинар раиси
кимё фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда дунёда кишлоқ хўжалиги, тиббиёт ва ветеринария соҳасининг долзарб вазифаларидан бири янги сифатли ва хавфсиз препаратларни ишлаб чиқишдир. Мазкур препаратларни яратишда муҳим ёндашувлардан бири: молекуласида биофаол гуруҳлар тугган “номзод” бирикмаларни синтез қилиш ёки макбул модификация усулларида фойдаланган ҳолда янги фармакофор гуруҳлар киритишдан иборат. Бициклик алмашинган хиназолонлар ва уларнинг олтингугуртли аналоглари гетероциклик бирикмалар орасида муҳим ва қизиқарлидир. Мазкур бирикмаларнинг янги ҳосилаларини синтез қилиш, улар орасидан биологик фаол моддаларни аниқлаш бу синф бирикмалари кимёси ва биологияси ривожига муносиб ҳисса қўшади.

Жаҳонда бициклик хиназолонлар ва хиназолинтионлар асосида яратилган препаратлар кишлоқ хўжалигида (антигельминт, стимуляторлар ва пестицидлар) ва тиббиёт соҳасида (саратонга ва вирусларга қарши) кенг ишлатилмоқда. Айниқса, бу бирикмалар орасида саратонга қарши препаратлар (иматиниб, эрлотиниб ва б.) жуда муваффақиятли қўлланилиб келмоқда. Шунинг учун, молекуласида фармакофор (хиназолин) ҳалқа сақлаган биологик фаол моддаларни мақсадли синтезини ва кимёвий ўзгаришларини амалга ошириш, уларнинг биологик хоссаларини аниқлаш, олинган «номзод» моддалар асосида самарали дори воситаларини яратиш жуда долзарбдир.

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, Ўсимлик моддалар кимёси институти олимлари томонидан маҳаллий ўсимлик хом ашёлари ва синтетик бирикмалар асосида тиббиёт ва кишлоқ хўжалиги учун юқори самарали дори воситалари (галантамин, дезоксипеганин, цитизин, экдистен, никамизолон, мефосин ва ҳоказо) яратилган. Шунинг учун, 2-алмашинган хиназолин-4-онлар ва -тионларнинг метиллаш реакцияларини систематик ўрганиш, изомерлар (N^3/O^4 ёки S^4) ҳосил бўлишига таъсир этувчи омилларни ва реакциялар боришидаги қонуниятларини аниқлаш, олинган бирикмаларнинг физик-кимёвий ва биологик хоссаларни аниқлаш асосида танлаб олинган фаол моддалар асосида янги, рақобатбардош дори воситаларини яратиш муҳим аҳамият касб этади. Мамлакат иқтисодиётининг тармоқларини талаб юқори бўлган маҳсулот ва хом ашё турлари билан барқарор таъминлаш чора-тадбирлари тўғрисида Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 17 январдаги “Мамлакат иқтисодиётининг тармоқларини талаб юқори бўлган маҳсулот ва хом ашё турлари билан барқарор таъминлаш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-3479 сон қарори, 2020 йил 12 августдаги “Кимё ва биология йўналишларида узлуксиз таълим сифатини ва илм-фан натижадорлигини ошириш чора тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-4805 сон қарори, 2022 йил 28 январдаги “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт

¹«Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» / Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли Фармони.

стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60 фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг V. “Кимё фанлари, кимёвий технологиялар ва нанотехнология” устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хиназолонлар кимёси ва биологияси соҳасидаги тадқиқотлар анча аввал бошланган. Дунёнинг кўпгина мамлакатларида ҳозирги вақтда бу синф бирикмалари асосидаги изланишлар давом эттирилмоқда. Хусусан, хорижлик олимлар – T. Watanabe, V. Alagarsamy, Y. Takeuchi, R. Singh, P. Nagender, M. Saeed, M. Kidwai, S.A. Siddique хиназолонлар синтези, реакциялари ва қўлланилишини ўрганиш билан шуғулланишган. Республикамизда мазкур йўналишлар ривожига С.Ю. Юнусов, Х.Н. Арипов, Х.М. Шахидоят, Н.Д. Абдуллаев, Ф.Н. Джахангиров, Б.Ташходжаев, Б.Ж. Элмуратов, Р.Қ. Каримов, А.Ш. Абдуразақов ва бошқалар ўз изланишлари билан алмашинган хиназолонлар синтези ва модификациясини амалга ошириш ва биологик фаоллигини аниқлашга ўз ҳиссаларини қўшишган.

Мазкур изланишларга қадар хиназолонлар билан кўплаб тадқиқотлар олиб борилган, лекин 2Н-алмашинган хиназолин-4-онлар ва –тионларни турли шароитларда селектив метиллаш ҳамда олинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги тўғрисида маълумотлар адабиётларда деярли йўқ. Шунинг учун, мазкур бирикмалар синтезининг мақбул усулларини ишлаб чиқиш, уларнинг амбидент ва полидент анионларини “юмшоқ” ва “қаттик” метилловчи агентлар билан реакцияларини систематик тадқиқ этиш, реакциялар боришига таъсир этувчи омилларни аниқлаш, “тузилиш - реакция қобилият - биологик фаоллик” ўзаро боғлиқлик қонуниятларини ўрганиш ва янги биологик фаол бирикмаларни аниқлаш мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтининг илмий тадқиқот ишлари режасининг ФА-Ф7-Т207 «Биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари» (2012-2016) мавзусидаги фундаментал лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади 2Н(алмашинган)хиназолин-4-онлар ва -тионларнинг тақомиллашган синтез усулларини ишлаб чиқиш, уларнинг “қаттик” ва “юмшоқ” метилловчи агентлар билан ишқорий (КОН) муҳитда метиллаш реакцияларини амалга ошириш, реакциялар йўналишига ва изомерлар турига таъсир этувчи асосий омилларни аниқлаш, натижаларни қиёсий таққослаш, олинган бирикмаларнинг тузилишини, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

2Н(алмашинган)хиназолин-4-онлар ва -тионларнинг тақомиллашган синтез усулларини ишлаб чиқиш;

2Н(метил, фенил, 4-нитрофенил)хиназолин-4-онларнинг амбидент ва полидент анионларини “қаттиқ” ва “юмшоқ” метилловчи агентлар билан реакцияларини амалга ошириш;

хиназолин-4-онларни селектив метиллаш реакциялари йўналишига ва ҳосил бўладиган изомерлар турига таъсир этувчи омиллар (ўринбосар ва эритувчи табиати, реакция муҳити, ҳарорати ва давомийлиги) таъсирини аниқлаш;

хиназолин-4-онни осон ва юқори самарали тионлаш усулини ишлаб чиқиш;
2Н(метил, фенил)хиназолин-4-тионларнинг амбидент анионларини метилловчи агентлар билан реакцияларини турли шароитларда амалга ошириш;
изомер N¹-, N³-, O⁴- ва S⁴-метил маҳсулотларни синтез қилишнинг селектив усулларини ишлаб чиқиш;

хиназолин-4-тионларни селектив метиллаш реакциялари йўналишига ва ҳосил бўладиган изомерлар турига таъсир этувчи омилларни аниқлаш;

2Н(алмашинган)хиназолин-4-онлар ва -тионларнинг метиллаш реакцияларида эритувчиларнинг селективлик каторини аниқлаш;

синтез қилинган изомер (N¹/N³/O⁴/S⁴) метил маҳсулотларнинг тузилишини физик-тадқиқот усуллари ёрдамида аниқлаш;

олинган бирикмалар орасидан биологик фаол моддалар излаш.

Тадқиқотнинг объектлари сифатида 2Н(метил, фенил, 4-нитрофенил)хиназолин-4-онлар, 2Н(метил, фенил)хиназолин-4-тионлар, уларнинг турли метилловчи агентлар (метил йодид, метил тозилат, диметилсульфат) билан реакцияларидан ҳосил бўлган изомер N¹-, N³-, O⁴- ва S⁴-метил маҳсулотлари танланган.

Тадқиқотнинг предмети 2Н(алмашинган)хиназолин-4-онлар ва -тионларнинг такомиллашган синтез усуллари, уларни амбидент ва полидент анионларининг “қаттиқ” ва “юмшоқ” метилловчи агентлар билан реакциялари, хиназолин-4-тионнинг юқори самарали синтез усули, изомер (N¹/N³/O⁴/S⁴) метил-маҳсулотларни олишнинг мақбул усуллари, реакциялар йўналиши ва изомерлар турига таъсир этувчи омиллар, синтез шароитлари, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотлар жараёнида синтетик органик кимё усуллари, УБ, ИҚ-, ¹Н ва ¹³С ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хроматография (юпка қатламли (ЮҚХ) ва колонкали (КХ)) ҳамда биологик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

илк бор хиназолин-4-оннинг амбидент ва полидент анионларини метиллаш реакциялари қутбли протонли (этанол), апротон (диоксан-1,4), апротон биполяр (ДМФА ва ДМСО) эритувчиларда турли ҳарорат ва вақт давомийлигида тизимли олиб борилган, натижада асосан N³-маҳсулот ҳосил бўлиши аниқланган ва Пирсон назарияси бўйича асослаб берилган;

хиназолин-4-онни ДМФА да “юмшоқ” метилловчи агент билан 85-90°С да реакцияси ўтказилганда (В усул), синтез қилиниши қийин бўлган O⁴-метил изомер (4-метоксихиназолин) яхши унум билан ҳосил бўлиши исботланган ва бу усул мақсадли синтезларда қўллаш учун тавсия этилган;

электронодонор (метил) гуруҳнинг мусбат индуктив таъсирида 2-метилхиназолин-4-оннинг пириимидин ҳалқасида электрон булут зичлиги ортиши ва амбидент анион электронларининг делокализацияси натижасида реакциялар “юмшоқ” ва “қаттиқ” метилловчи агентлар иштирокида селектив тарзда N³-азот атомида амалга ошиши, бунда конверсия 100% ни ташкил этиши ва юқори унум билан 2,3-диметилхиназолин-4-он ҳосил бўлиши исботланган;

2Н(метил, фенил, 4-нитрофенил)хиназолин-4-онлар ва уларнинг олиниши учун муҳим хом ашёлар – оралик амидларнинг содда ва юқори самарадор синтез усуллари тавсия этилган;

электроноакцептор (фенил, 4-нитрофенил) гуруҳ сақлаган хиназолин-4-онларни метиллаш реакциялари электронодонор гуруҳ тутган аналогларидан фарқли равишда нисбатан қийин ва носелектив кетиши, лекин, асосан N³-маҳсулот ҳосил бўлиши ҳамда реакция бориши ҳароратга сезиларли даражада боғлиқ эканлиги аниқланган;

хиназолин-4-онни турли шароитларда тионлаш реакциялари учун Лавессон реагенти энг мақбул реагент эканлиги исботланган ва тионлаш механизми тавсия этилган;

2Н(метил, фенил)хиназолин-4-тионларни “юмшоқ” ва “қаттиқ” метилловчи агентлар билан ўзаро таъсири турли шароитларда амалга оширилиб, барча усулларда реакция N³-атомга нисбатан “юмшоқ” олтингургурт атомига кетиши натижасида юқори селективликда S⁴-метил маҳсулот ҳосил бўлиши аниқланган ва бу олтингургурт атомининг осон кутбланувчанлиги билан тушунтирилган;

2Н(метил, фенил)хиназолин-4-тионлардан юқори (100%) селективликда S⁴-метил маҳсулотлар олиш учун энг мақбул эритувчилар диоксан-1,4 ва ДМСО эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқотнинг асосий объектлари бўлган 2Н(метил, фенил, 4-нитрофенил)-хиназолин-4-онлар, уларнинг олиниши учун зарур синтонлар (амидлар) учун юқори самарали синтез усуллари ишлаб чиқилган;

хиназолин-4-он қаторида олиниши мураккаб бўлган 4-метоксихиназолин учун мақсадли синтез усули (эритувчи- ДМФА, метилловчи агент- MeI, ҳарорат- 85-90°С, вақт- 4 соат) тавсия этилган;

2Н(метил)хиназолин-4-онлар анионларини метиллаш реакцияларида селектив тарзда N³-маҳсулотлар синтез қилиш усуллари ишлаб чиқилган;

хиназолин-4-онни Лавессон реагенти иштирокида нисбатан паст ҳароратда ва қисқа вақтда юқори самарали тионлаш усули ишлаб чиқилган;

2Н(метил, фенил)хиназолин-4-тионларни турли усулларда каталитик метиллаш натижасида селектив тарзда S⁴-метил маҳсулотлар синтез қилиш учун энг мақбул эритувчилар (диоксан-1,4 ва диметилсульфоксид) тавсия этилган;

хиназолин-4-он гидрохлорид субстанцияси асосида Хиназол антигельминт воситаси яратилган;

синтез қилинган бирикмалар орасида ўстирувчанлик, ингибиторлик, инсектицидлик ва гельминтларга қарши фаолликлари юқори бўлган моддалар борлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий УБ-, ИҚ-, ¹Н ва ¹³С ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ),

хроматография (ЮКХ, КХ), биологик ва бошқа тадқиқот усулларидан олинган натижалар асосида ишончли тарзда исботланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор 2Н(метил, фенил, 4-нитрофенил)хиназолин-4-онлар ва 2Н(метил, фенил)хиназолин-4-тионларни “юмшоқ” ва “қаттиқ” метилловчи агентлар билан каталитик метиллаш жараёнлари тизимли тадқиқ этилган, эритувчиларнинг селективлик қатори, реакциялар натижасида селектив тарзда изомер - N¹-, N³-, O⁴-, S⁴-метилмаҳсулотларнинг ҳосил бўлиш исботланган ва жараёнларга таъсир этувчи асосий омиллар (ўринбосар ва эритувчи табиати, реакция муҳити, ҳарорати ва давомийлиги) аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти синтез қилинган бирикмалар орасида ўстирувчанлик, ингибиторлик, инсектицидлик ва гельминтларга қарши фаолликлари юқори бўлган моддалар борлиги, шунингдек, 2Н-, метил-, фенил-, 4-нитрофенилхиназолин-4-онлар, оралик синтонлар (амидлар), 2Н-, метил-, фенилхиназолин-4-тионларнинг ва мақсадли N³-, O⁴-, S⁴-метилмаҳсулотларнинг олиниш усуллари ишлаб чиқиши, хиназолин-4-тионни Лавессон реагенти ёрдамида самарали синтез усули яратилганлиги, 1 та бирикманинг РТТ натижалари халқаро Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилганлиги ва 25 та янги бирикманинг синтез усуллари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотлар натижаларининг жорий қилиниши. 2Н(Алмашинган) хиназолин-4-онлар ва -хиназолин-4-тионларнинг такомиллашган синтези, уларнинг селектив (N¹-, N³-, O⁴-, S⁴-) метиллаш маҳсулотларини олиниши, синтез қилинган бирикмаларнинг тузилиши ва биологик хоссаларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

антигельминт фаолликка эга восита олиш учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк марказининг ихтирога патенти олинган (№IAP05685, 2018 й.). Натижада чорвачилик соҳасида қўллаш учун сувда осон эрувчан, юқори самарали синтетик антигельминт восита яратиш имконини берган;

2,3-диметилхиназолин-4-оннинг РТТ натижалари Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/CCDC/1007927>). Натижада базага киритилган модда ўхшаш бирикмаларни синтез қилиш ва уларнинг тузилишини тавсифлаш имконини берган;

Ўзбекистон Республикаси Вазирлар маҳкамасининг 2018-йил 24-июлдаги “Самарқанд Давлат университети фаолиятини янада такомиллаштириш чоратадбирлари” тўғрисидаги 571-сонли қарорининг ижроси бўйича талабалар учун “Umumiy kimyo” номли ўқув қўлланма (Рўйхатга олиш рақами №169) чоп этилган (Ўзбекистон Республикаси Олий ва Ўрта махсус таълим вазирлиги, Шароф Рашидов номидаги СамДУ кенгашининг №8-сон қарори, 31.01.2023 й.). Натижада кимё таълим йўналишида таҳсил олаётган ва тадқиқотлар олиб бораётган талабалар ҳамда соҳа мутахассислари учун назарий кимёнинг асосий қонуниятлари ва йўналишларини чуқур ўрганишда қўлланма сифатида фойдаланиш имкони яратилган;

талабалар учун “Kimyo fanidan laboratoriya ishlari” номли ўқув қўлланма (Рўйхатга олиш рақами №500-594) чоп этилган (Ўзбекистон Республикаси Олий ва Ўрта махсус таълим вазирлигининг №500-сон буйруғи, 23.11.2021 й.). Натижада Кишлоқ хўжалиги таълим йўналишида таҳсил олаётган 1-босқич талабалари учун замонавий аналитик ва органик химёдан умумлаштирилган лаборатория машғулотларидан амалиётда фойдаланиш имкони яратилган;

2Н(метил-, метилтио-, фенил)хиназолин-4-онлар, 4-тионлар ва 4-аминохиназолинлар ҳосилаларининг таутомериясини ўрганиш натижаларидан ФА-Ф7-Т207 рақамли «Биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари» мавзусидаги фундаментал лойиҳада кислотали муҳитда N-1 азот атомининг протонланиши натижасида 2-ҳолатдаги метил гуруҳининг электрофил алмашилиш реакцияларига осон киришишини тадқиқ этишда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси фанлар академиясининг 2024 йил 26 мартдаги 4/1255-679-сон маълумотномаси). Натижада мазкур электрофил алмашилиш (бирикиш) реакцияларини хиназолон алкалоидларидаги фаоллашган α -CH₂ гуруҳи сақлаган аналогларига муваффақиятли қўллаш усули яратилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 19 та, жумладан 15 та халқаро (3 таси E3S Web of Conferences) ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 32 та илмий иш чоп этилган, шулардан 1 та патент, 2 та ўқув қўлланма, Ўзбекистон Республикаси ОАК нинг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола республика, 5 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

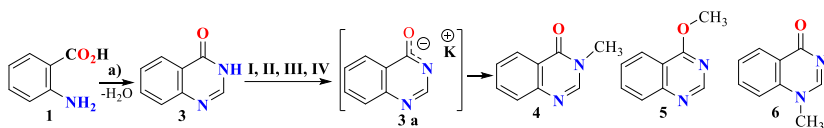
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети 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 **«Конденсирланган пиримидинлар синтези, реакциялари ва биологик фаоллиги»** деб номланган **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 маълумотлар асосида диссертация ишининг мақсади, вазифалари, долзарблиги ва муҳимлиги белгилаб берилган.

Диссертациянинг «2Н(алмашинган)хиназолин-4-онлар ва хиназолин-4-тионлар синтези ва метиллаш реакциялари» номли иккинчи бобида тадқиқот натижалари келтирилган.

Хиназолин-4-оннинг самарали синтези ва уни турли шароитларда метиллаш. Адабиётларда хиназолин-4-он (**3**) турли усуллар билан синтез қилинган ва маҳсулот унуми 60-75% ни ташкил этган. Бунда реакцияга 1:1 эквивалент миқдорда олинган антранил кислота (АК, **1**) ва формамаид (**2**) 130-140°C да тескари совутгич орқали қиздирилади. Биз реакцияларни реагентларни 1:4 нисбатида олиб бордик ва миқдорий унум билан хиназолин-4-он (**3**, 96%) олдик. Молекулада ишқорий муҳитда ҳосил бўладиган амбидент анион (**3а**) N³ ва O⁴ атомлар ўртасида делокалланади. Шунингдек, N³ атомдаги протоннинг N¹ атомга миграцияси қийинлиги ва N1=C2 қўшбоғнинг мавжудлиги сабабли N¹ азот аминнинг реакцияда иштирок этиш эҳтимоли жуда кам:



I (ЭТАНОЛ (абс.)): А усул: **4**, 92%; **В усул:** **4**, 90%; **5**, 8%; **Д усул:** **4**, 82%; конверсия 100 %.

II (ДИОКСАН-1,4): А усул: **4**, 38%; **5**, 48%; **В усул:** **4**, 89%; **Д усул:** **4**, 57%; **5**, 27%; **Е усул:** **4**, 79%; **Ф усул:** **4**, 81%; конверсия 100 %.

III (ДМФА): А усул: **4**, 88%; **В усул:** **5**, 75%; **С усул:** **4**, 83%; **Д усул:** **4**, 76%; конверсия 100 %.

IV (ДМСО): Е усул: **4**, 92%; **А усул:** **4**, 74%; **5**, 5%; **6**, 3%; конверсия 100 %.

а) Формамаид,
130-140°C,
2 соат

А усул: **3:** CH₃I : КОН - 1:1:1, **Эритувчи**, 20-25°C, 24 соат;
В усул: **3:** CH₃I : КОН - 1:1:1, **Эритувчи**, 70-75°C (85-90°C), 4 соат;
С усул: **3:** CH₃OTs : КОН - 1:1:1, **Эритувчи**, 20-25°C, 24 соат;
Д усул: **3:** CH₃OTs : КОН - 1:1:1, **Эритувчи**, 70-75°C (85-90°C), 4 соат;
Е усул: **3:** (CH₃)₂SO₄ : КОН - 1:1:1, **Эритувчи**, 20-25°C, 24 соат;
Ф усул: **3:** (CH₃)₂SO₄ : КОН - 1:1:1, **Эритувчи**, 70-75°C (85-90°C), 4 соат.

Хиназолин-4-оннинг калийли тузини (**3а**) метиллаш “юмшоқ” (метил йодид) ва “қаттиқ” (метилтозилат, диметил сульфат) метилловчи агентлар билан кутбли протонли - этанол, кутбли апротон - 1,4-диоксан, кутбли апротон биполяр эритувчилар - диметилформамаид (ДМФА) ва диметилсульфоксидда (ДМСО) амалга оширилди. Реакциялар турли ҳароратда қиздириб олиб борилди. Натижада, метиллаш реакцияси метилйодид (**А**) ёки метилтозилат (**Д**) иштирокида этанолда олиб борилганда (конверсия 100%) селектив тарзда N³-метил ҳосила (**4**) миқдорий унумлар билан ҳосил бўлади. Унинг ¹H ЯМР спектрида: 5 та ароматик протон (9.67 м.у., с, Н-2; 8.09, дд, Н-5; 7.71, дт, Н-7; 7.49, дд, Н-8; 7.41, дт, Н-6) ва метил (3.54, N-CH₃, 3Н, с) гуруҳ протонлари сигналининг кўриниши, ИҚ-спектрида C=O (1664 см⁻¹), N-H (3436 см⁻¹), C=N (1612 см⁻¹), C-N (1468 см⁻¹), C=C (1558 см⁻¹) боғлар ютилиш частоталари аниқланиши унинг тузилишини тасдиқлайди. Хиназолин-4-он (**3**) молекуласида Р.Пирсоннинг ҚЮКА принципига кўра O⁴ марказ - “қаттиқ” марказ, N³-марказ - “юмшоқ” марказдир, чунки, кислородни электроманфийлиги (X=3.5) азотникига (X=3.0) нисбатан юқори. Принципга кўра асосан N³-маҳсулотлар, лекин, ҳарорат кўтарилиши Вант Гофф қоида сига кўра молекуланing кинетик энергияси ошиши ҳисобига турли хил изомерлар ҳосил бўлиши мумкин.

1-Жадвал. Хиназолин-4-онни (3) турли эритувчиларда метиллаш реакциялари ва олинган изомерларнинг айрим катталиклар

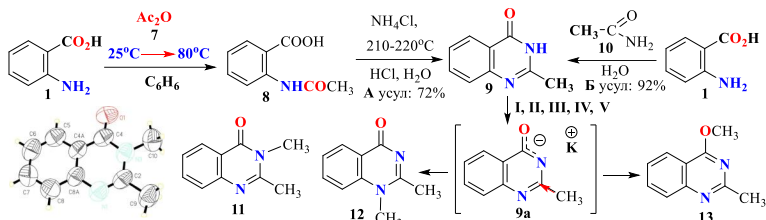
№	Бошланғич мода	Усул	Изомерлар, %			R _f	Махсулот	Брутто формуласи
			N ¹	N ³	O ⁴			
Абсолют этил спирти*								
1	3	A	-	92	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
2	3	B	-	90	8	0.85, 0.76	4, 5	C ₉ H ₈ N ₂ O
3	3	D	-	82	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
1,4-Диоксан*								
4	3	A	-	89	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
5	3	B	-	38	48	0.85, 0.76	4, 5	C ₉ H ₈ N ₂ O
6	3	D	-	57	27	0.85, 0.76	4, 5	C ₉ H ₈ N ₂ O
7	3	E	-	79	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
8	3	F	-	81	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
ДМФА*								
9	3	A	-	88	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
10	3	B	-	-	75	0.76	5	C ₉ H ₈ N ₂ O
11	3	C	-	83	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
12	3	D	-	76	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
ДМСО*								
13	3	E	-	92	-	-	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
14	3	F	3	74	5	0.85, 0.76, 0.72	4, 5, 6	C ₉ H ₈ N ₂ O

*C, E, F-усуллар (абсолют этанол), C-усул (1,4-диоксан), E, F-усуллар (ДМФА),

A, B, C, D-усуллар (ДМСО) қўлланилганда махсулотлар ҳосил бўлиши кузатилмади.

Метиллаш реакциялари диоксан-1,4, ДМФА ва ДМСО да олиб борилганда асосий махсулот сифатида N³-метил ҳосила (4), ДМФА да метил йодид билан киздириб олиб борилганда фақат изомер O⁴-метил махсулот (5, 75%) ҳосил бўлади. Демак, мазкур усулни мақсадли синтезда қўллаш мумкин. Таъкидлаш керакки, метиллаш ДМСО да диметилсульфат билан амалга оширилганда селективлик йўқолади ва ҳар учта изомерлар – N¹-метил (6, 3%), N³-метил- (4, 74%) хиназолин-4-онлар ва O⁴-4-метоксихиназолин (5, 5%) ҳосил бўлади. N³-метил махсулотини (4) олишда эритувчиларни селективлик қатори куйидагича бўлади: ДМСО (16%) < этанол (33%) < диоксан (50%) < ДМФА (67%).

2-Метилхиназолин-4-оннинг такомиллаштирилган синтези ва метилловчи агентлар билан таъсирлашиши. Дастлабки N-ацетилантранил кислота (8) адабиётларда 65-72% унум билан олинган. Биз эквивалент миқдорда олинган АК ни аввал бензолда киздириб (80⁰С) эритилди, сўнгра 1 эквивалент Ac₂O томчилатиб қўшилди ва 92% унум билан 8-мода олинди. 9 нинг синтези икки усулда (А, 8:NH₄Cl-1:8, 210-220⁰С, 4-5 соат) ва (Б, 1:формаид-1:1, 210-220⁰С, 2 соат) амалга оширилди. Натижада 72% (А) ва 92% (Б) унумлар билан махсулот олинди. 2-Метилхиназолин-4-ондаги (9) электронодонор (Ме) гуруҳ таъсирида пиримидин ҳалқасида умумий электрон зичлиги ошади ва амбидент анион электронларини делокализацияси ҳам ўзгаради. Метил гуруҳининг реакциялар боришига таъсирини аниқлаш учун метиллаш қатор эритувчиларда (I, II, III, IV, V) олиб борилди. 9 ни спиртда метиллаш реакциялари фақат N³ марказга кетиб 2,3-диметилхиназолин-4-он (11) олинди. 1-Расмда 11-бирикманинг кристалдаги тузилиши келтирилган. Унинг ¹H ЯМР спектрида 4 та ароматик протон (H-5: 8.06 (дд); H-7: 7.67 (дт); H-8: 7.50 (дд); H-6: 7.37 (дт)), 2 та Ме гуруҳ (N-CH₃: 4.5 (с); 2-CH₃: 2.36 (с)) сигналлари аниқланди:



1-Рasm. II ning кристаллдаги тузилиши

1 (ЭТАНОЛ (абс.)): А усул: II, 91%; В усул: II, 90%; С усул: II, 87%; Д усул: II, 80%; F усул: II, 85%; конверсия 100%. II (ДИОКСАН-1,4): А усул: II, 92%; В усул: II, 89%; С усул: II, 86%; Д усул: II, 78%; F усул: II, 77%; конверсия 100%. III (ДМФА): А усул: II, 68%; 12, 18%; В усул: II, 72%; 12, 18%; Д усул: II, 69%; 13, 17%; Е усул: II, 89%; F усул: II, 87%; конверсия 100%. IV (ДМСО): А усул: II, 90%; В усул: II, 89%; Д усул: II, 85%; F усул: II, 87%; конверсия 100%. V (АЦЕТОНИТРИЛ): А усул: II, 93%; В усул: II, 90%; Д усул: II, 88%; Е усул: II, 79%; F усул: II, 84%; конверсия 100%.

2-Жадвал. 2-Метилхиазолин-4-онни (9) метиллаш реакциялари ва олинган изомер махсулотларнинг айрим катталиклари

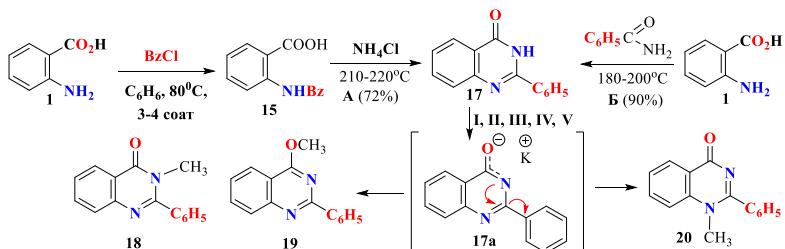
№	Бошланғич мода	Усул	Изомерлар, %			R _f	Махсулот	Брутто формуласи
			N ¹	N ³	O ⁴			
Абсолют этил спирти*								
1	9	A	-	91	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
2	9	B	-	90	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
3	9	C	-	87	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
4	9	D	-	80	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
5	9	F	-	85	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
1,4-Диоксан*								
6	9	A	-	92	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
7	9	B	-	89	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
8	9	C	-	86	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
9	9	D	-	78	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
10	9	F	-	77	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
ДМФА*								
11	9	A	18	68	-	0.82, 0.78	11, 12	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
12	9	B	18	72	-	0.82, 0.78	11, 12	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
13	9	D	-	69	17	0.82, 0.86	11, 13	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
14	9	E	-	89	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
15	9	F	-	87	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
ДМСО*								
16	9	A	-	90	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
17	9	B	-	89	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
18	9	D	-	85	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
19	9	F	-	87	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
Ацетонитрил*								
20	9	A	-	93	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
21	9	B	-	90	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
22	9	D	-	88	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
23	9	F	-	84	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O

*Е-усул (абсолют этанол, 1,4-диоксан), С-усул (ДМФА), С,Е-усуллар (ДМСО, ацетонитрил) қўлланилганда махсулот ҳосил бўлиши кузатилмади.

Таъкидлаш керакки, реакциялар диоксан, ДМСО ва ацетонитрилда олиб борилганда селектив тарзда N³-метил махсулот (2,3-диметилхиазолин-4-он, 11) ҳосил бўлади. Бунда ҳарорат реакцияга сезиларли таъсир кўрсатиши тасдиқланди. Лекин, метиллаш ДМФА да метилиодид ва метилтозилат билан

олиб борилганда асосий изомердан (N^3) ташқари 17-18% унум билан N^1/O^4 изомерлар ҳам ҳосил бўлиши мазкур эритувчида реакция селективлиги камайишини ва буни ДМФА катионни сольватлаши билан тушунтириш мумкин. N^3 -метил (**11**) маҳсулот ҳосил бўлишида эритувчиларни селективлик қатори куйидагича бўлади: ДМФА (33%) < ДМСО (67%) < этанол (83%) = диоксан (83%) = ацетонитрил (83%).

2-Фенилхиназолин-4-оннинг мақбул синтези ва уни “юмшоқ” ва “қаттиқ” метилловчи агентлар билан реакциялари. 2-Фенилхиназолин-4-он (**17**) синтези ҳам икки босқичда амалга оширилади. Асосий хом ашё - N-бензоилантранил кислота (**15**) адабиётларда 70-75% унум билан синтез қилинган. АК ва бензоил хлоридни (**14**) 1:1 нисбатдаги аралашмаси 80°C да қиздириб олиб борилганда юқори унум (90%) билан бензамид (**15**) олинади. Керакли **17** нинг синтези ҳам икки усулда (**A** ва **B**) амалга оширилади. А усулга асосан: **15** ва аммоний хлориднинг 1:8 нисбатдаги аралашмаси 210-220°C да 4 соат қиздирилди. Бунда **17** нинг унуми 72% ни ташкил этади. **B** усулга асосан: антранил кислота (АК) ва бензамиднинг (**16**) 1:2 нисбатдаги аралашмаси 180-200°C да 2 соат қиздирилади ва **17** (90%) олинади. Молекуланинг 2-ҳолатига электроноакцептор (фенил) гуруҳи киритилиши пиримидин ҳалқасидаги умумий электрон зичлиқни камайишига олиб келади:



I (ЭТАНОЛ (абс.)): А усул: 18, 76%; 19, 12%; F усул: 18, 72%; 20, 17%; конверсия 100 %.
II (ДИОКСАН-1,4): В усул: 18, 92%; D усул: 18, 87%; F усул: 18, 90%; конверсия 100 %.
III (ДМФА): А усул: 19, 68%; 20, 15%; В усул: 18, 90%; 19, 2%; C усул: 18, 89%; D усул: 18, 86%; 19, 2%; 20, 7%; E усул: 18, 85%; конверсия 100 %. **IV (ДМСО): C усул: 18, 89%; D усул: 18, 90%; E усул: 18, 82%; F усул: 18, 47%; 19, 8%; 20, 32%; конверсия 100 %.** **V (АЦЕТОНИТРИЛ): А усул: 18, 90%; В усул: 18, 82%; 20, 12%; C усул: 18, 89%; D усул: 18, 88%; конверсия 100 %.**

2-Фенилхиназолин-4-онни (**17**) носелектив метиллаш абсолют этанол, ДМФА ва ДМСО да олиб борилганда эритувчи ва метилловчи агентлар табиати ва ҳароратга боғлиқ ҳолда барча изомер N^3 -метил- (**18**), O^4 -метил- (**19**) ва N^1 -метил- (**20**) маҳсулотлар, ацетонитрилда эса иккита изомер - N^3 -метил- (**18**) ва N^1 -метил- (**20**) маҳсулотлар олишга муваффақ бўлинди, бироқ асосий маҳсулот N^3 -метил- (**18**) изомердан иборат эканлиги аниқланди. Лекин, реакция қутбли апротон эритувчи - диоксан-1,4 да уч хил метилловчи агент билан фақат қиздирилганда боради ва селектив N^3 -метил- (**18**) маҳсулот ҳосил бўлади. Таъкидлаш керакки, олиниши қийин бўлган O^4 -маҳсулотнинг (2-фенил-4-метоксихиназолиннинг, **19**) яхши унум (68%) билан ҳосил бўлиши реакцияни метил йодид иштрокида ДМФАда (А усул) олиб борилганда кузатилади. Натижада 2-фенилхиназолин-4-оннинг (**17**) метиллаш реакцияси электронодонор (метил) гуруҳ сақлаган 2-

метилхиназолин-4-ондан (9) фаркли равишда нисбатан қийин кетиши ва реакциянинг бориши ҳароратга боғлиқ эканлиги аниқланди.

3-Жадвал. 2-Фенилхиназолин-4-онни (17) метиллаш реакцияси шароитлари ва олинган изомерларнинг унумлари

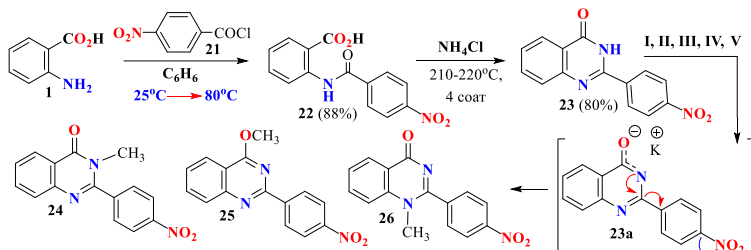
№	Бошланғич мода	Усул	Изомерлар, %			R _f	Махсулот	Брутто формуласи
			N ¹	N ³	O ⁴			
Абсолют этил спирти*								
1	17	A	-	76	12	0.80, 0.85	18, 19	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
2	17	F	17	72	-	0.80, 0.84	18, 20	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
1,4-диоксан*								
3	17	B	-	92	-	0.8	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
4	17	D	-	87	-	0.8	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
5	17	F	-	90	-	0.8	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
ДМФА*								
6	17	A	15	-	68	0.85, 0.78	19, 20	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
7	17	B	-	90	2	0.80, 0.85	18, 19	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
8	17	C	-	89	-	0.80	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
9	17	D	7	86	2	0.80, 0.85, 0.78	18, 19, 20	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
10	17	E	-	85	-	0.80	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
ДМСО*								
11	17	C	-	89	-	0.8	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
12	17	D	-	90	-	0.8	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
13	17	E	-	82	-	0.8	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
14	17	F	32	47	8	0.8, 0.85, 0.78	18, 19, 20	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
Ацетонитрил*								
15	17	A	-	90	-	0.80	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
16	17	B	12	82	-	0.80, 0.78	18, 20	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
17	17	C	-	89	-	0.80	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
18	17	D	-	88	-	0.80	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O

*B, C, D, E-усуллар (абсолют этанол), A, C, E-усуллар (1,4-диоксан), F-усул (ДМФА), A, B-усуллар (ДМСО) ва E, F-усуллар (ацетонитрил) қўлланилганда махсулот ҳосил бўлиши кузатилмади.

Бунда, **17** ни метиллашда N³-метил (**18**) махсулот ҳосил бўлиши учун эритувчиларни селективлик катори қуйидагича бўлади: этанол (0%) < ДМФА (50%) = ДМСО (50%) = диоксан (50%) = ацетонитрил (50%).

2-(4-Нитрофенил)хиназолин-4-оннинг синтези ва метиллаши. 2-(4-Нитрофенил)хиназолин-4-ондаги (**23**) нитро гуруҳи иккинчи тур ўринбосар бўлиб, ўзининг электроноакцепторлик ва мезомер эффеќти билан пиримидин ҳалқаси N-атомлари электрон зичлигига таъсир қилади. Унинг амбидент аниони (**23a**) заряди O⁴-C⁴-N³ атомлари орқали делокалланади, нитрофенил қолдиғи ушбу жараёнда ишгирок этади. Метиллаш этанолда ёки диоксанда киздириб олиб борилганда (B, D, F) N³-изомер (**24**) ҳосил бўлади. Чунки, молекулага нитро гуруҳнинг киритилиши электрон булут зичлигини янада камайишига сабаб бўлади. Бу эса реакция йўналишига таъсир этади. Реакциялар ДМФА да олиб борилганда селектив тарзда N³-изомер (**24**) (A, E, F) ёки уч хил изомер (D усул): N³-52% (**24**), O⁴-5% (**25**) ва N¹-37% (**26**) олинади. ДМСО да метилтозилат билан хона ҳароратига N³-изомер (**24**, 91%), киздирилганда эса N³-75% (**24**) ва O⁴-15% (**25**) изомерлар аралашмаси олинди. Реакция диметилсульфат билан киздириб олиб борилганда ҳам селектив тарзда N³-изомер (**24**, 88%) ҳосил бўлиши аниқланди. Метиллаш реакциялари ацетонитрилда олиб борилганда нафаќат селектив N³-изомер (**24**) (C, D усуллар), балки, O⁴-25% (**25**) изомер (B усул) ҳамда

N¹-изомерлар (**26**: 11% (В усул), 50% (F усул)) индивидуал ҳолда ажратиб олинди ва конверсия 100% ни ташкил этди:



I (ЭТАНОЛ (абс.)): В усул: **24**, 91%; D усул: **24**, 90%; F усул: **24**, 87%; конверсия 100 %. II (ДИОКСАН-1,4): В усул: **24**, 90%; D усул: **24**, 86%; F усул: **24**, 87%; конверсия 100 %. III (ДМФА): А усул: **24**, 90%; D усул: **24**, 52%; **25**, 5%; **26**, 37%; Е усул: **24**, 86%; F усул: **24**, 87%; конверсия 100 %. IV (ДМСО): С усул: **24**, 91%; D усул: **24**, 75%; **25**, 15%; F усул: **24**, 88%; конверсия 100 %. V (АЦЕТОНИТРИЛ): В усул: **24**, 58%; **25**, 25%; **26**, 11%; С усул: **24**, 86%; D усул: **24**, 83%; F усул: **24**, 42%; **26**, 50%; конверсия 100 %.

4-Жадвал. 2-(4-Нитрофенил)хиназолин-4-онни (**23**) метиллаш реакциялари шароитлари ва олинган изомер маҳсулотларнинг унумлари

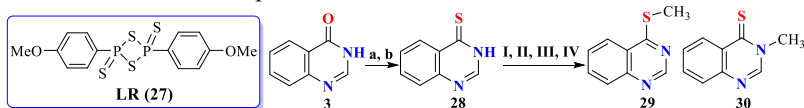
№	Бошланғич модда	Усул	Изомерлар, %			R _f	Маҳсулот	Брутто формуласи
			N ¹	N ³	O ⁴			
Абсолют этил спирти*								
1	23	В	-	91	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
2	23	D	-	90	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
3	23	F	-	87	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
1,4-Диоксан*								
4	23	В	-	90	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
5	23	D	-	86	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
6	23	F	-	87	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
ДМФА*								
7	23	В	-	90	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
8	23	D	37	52	5	0.82, 0.89, 0.76	24, 25, 26	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
9	23	E	-	86	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
10	23	F	-	87	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
ДМСО*								
11	23	С	-	91	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
12	23	D	-	75	15	0.82, 0.89	24, 25	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
13	23	F	-	88	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
Ацетонитрил*								
14	23	В	11	58	25	0.82, 0.89, 0.76	24, 25, 26	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
15	23	С	-	86	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
16	23	D	-	83	-	0.82	24	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃
17	23	F	50	42	-	0.82, 0.76	24, 26	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃

*А, С, Е-усуллар (абсолют этанол, 1,4-диоксан), В, С-усуллар (ДМФА), А, В, Е-усуллар (ДМСО) ва А, Е-усуллар (ацетонитрил) қўлланилганда маҳсулот ҳосил бўлиши кузатилмади.

Шундай қилиб, 2Н- (**3**), 2-метил- (**9**) ва 2-фенил- (**17**), 2-(4-нитрофенил)-хиназолин-4-онларни (**23**) протонли эритувчида (*этанолда*) метиллаш реакцияси селективноги 2-ҳолатдаги ўринбосарлар (Н, Ме, Ph) табиғига боглик бўлиб, электронодонор (Ме) гуруҳ таъсирида амбидент ионнинг барқарорлиги ортиши натижасида *асосан* N³-марказда электрофил агентлар ҳужуми осон содир бўлади ва буни шу марказда нуклеофилликнинг ортиши билан тушунтириш мумкин.

Ўринбосарлар водород атоми ёки электроноакцептор табиатга (фенил, нитрофенил) эга бўлганда реакциянинг селективлиги йўқолишига олиб келади.

Хиназолин-4-тионни самарали синтез усули ва метилловчи агентлар билан таъсирлашиши. Гетероциклик тионлар назарий ва амалий жиҳатдан қатга қизиқиш уйғотади. Хиназолин-4-онни (3) тионлаш икки усулда: P₂S₅ ва Лавессон реагенти (*Lawesson's reagent* (LR), 27) иштирокида амалга оширилди. P₂S₅ билан реакциялар реагентларни эквимольяр миқдорда м-ксилолда 4 соат қайнатиш билан, LR билан эса инерт (аргон) атмосферада абсолют толуолда 1 соат қайнатиб амалга оширилди:



а) 3: P₂S₅ - 1:1, м-ксилол (абс.), 139°C, 4 соат (28, 78%); б) 3: LR - 1:0.5, толуол (абс.), 110°C, 1 соат (Ar) (28, 97%).
I (ЭТАНОЛ (абс.): А усул: 29, 91%; В усул: 29, 88%; С усул: 29, 84%; Д усул: 29, 86%; 30, 6%; Е усул: 29, 88%;
F усул: 29, 86%; конверсия 100 %. **II (ДИОКСАН-1,4):** А усул: 29, 92%; В усул: 29, 86%; С усул: 29, 89%; Д усул:
 29, 91%; Е усул: 29, 86%; F усул: 29, 90%; конверсия 100 %. **III (ДМФА):** А усул: 29, 90%; В усул: 29, 88%; С усул:
 29, 84%; Д усул: 29, 80%; 30, 11%; Е усул: 29, 91%; F усул: 29, 89%; конверсия 100 %. **IV (ДМСО):** А усул: 29,
 91%; В усул: 29, 89%; С усул: 29, 90%; Д усул: 29, 80%; 30, 13%; Е усул: 29, 88%; F усул: 29, 84%; конверсия 100 %.

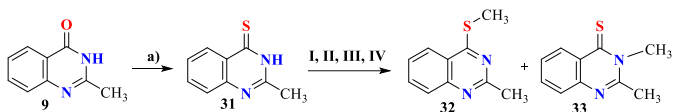
5-Жадвал. Хиназолин-4-тионни (28) турли эритувчиларда метиллаш реакциялари шароитлари ва олинган изомер маҳсулотларнинг унумлари

№	Бошланғич модда	Усул	Изомерлар, %		R _f	Маҳсулот	Брутто формуласи
			N ³	S ⁴			
Абсолют этил спирти							
1	28	A	-	91	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
2	28	B	-	88	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
3	28	C	-	84	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
4	28	D	6	86	0.88, 0.84	29, 30	C ₉ H ₈ N ₂ S
5	28	E	-	88	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
6	28	F	-	86	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
1,4-Диоксан							
7	28	A	-	92	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
8	28	B	-	86	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
9	28	C	-	89	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
10	28	D	-	91	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
11	28	E	-	86	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
12	28	F	-	90	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
ДМФА							
13	28	A	-	90	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
14	28	B	-	88	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
15	28	C	-	84	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
16	28	D	11	80	0.88, 0.84	29, 30	C ₉ H ₈ N ₂ S
17	28	E	-	91	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
18	28	F	-	89	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
ДМСО							
19	28	A	-	91	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
20	28	B	-	89	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
21	28	C	-	90	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
22	28	D	13	80	0.88, 0.84	29, 30	C ₉ H ₈ N ₂ S
23	28	E	-	88	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S
24	28	F	-	84	0.88	29	C ₉ H ₈ N ₂ S

Тионнинг (28) ИҚ спектрида 1302 см⁻¹ да C=S боғга тегишли ютилиш частотанинг мавжудлиги, ¹Н ЯМР спектрида: 13.86 м.у. (1Н, с, NH), 8.59 м.у. (1Н, д, Н-2), бензол ҳалқасининг 4 та ароматик протонлари 7.62 (т), 7.74 (д), 7.90 (т) ва 8.59 (д) м.у.ларда намоён бўлиши, масс-спектрида (M=162) протонланган молекуляр ионнинг m/z = 163 [M + H]⁺ аниқланганлиги унинг тузилишини тасдиқлайди. Тионни (28) метиллаш реакциялари юқоридаги усулларда (А,В,С,Д,Е,Ф) КОН иштирокида амалга оширилди. Реакция барча эритувчиларда селектив тарзда осон кутбланувчан олтингугурт атомига кетиб асосий маҳсулот сифатида юқори унумлар (84-92%) билан 4-метилтиохиназолин (29) ҳосил бўлади, фақат баъзи ҳолатларда кўшимча маҳсулот сифатида N³-маҳсулот - 3-метилхиназолин-4-тион (30) 3-13% унумлар билан ажратиб олинди. Хиनाзолин-4-тионларда N³-азот атоми S⁴-олтингугурт атомига нисбатан “қаттиқ” марказ ҳисобланади, чунки N нинг электраманфийлик қиймати S га нисбатан катта қийматга эга. Пирсон принципига асосан, шунингдек, эритувчи, реакция давомийлиги, ҳарорат таъсирида “юмшоқ” ва “қаттиқ” метилловчи агентлар иштирокида реакциялар селектив тарзда S⁴-марказга кетганлиги аниқланди.

2-Метилхиназолин-4-тионнинг мақбул синтези ва уни “юмшоқ” ва “қаттиқ” метилловчи агентлар билан реакциялари.

Электронодонор (метил) гуруҳ сақлаган 2-метилхиназолин-4-тионни (31) олиш учун 2-метилхиназолин-4-он (9) ва P₂S₅ нинг эквимоляр микдордаги реакцияси амалга оширилди ва маҳсулотни (31) юқоридаги шароитларда метиллаш олиб борилди:



а) 9: P₂S₅ - 1:1, м-кисл. (абс.), 139°C, 4 соат (31, 90%).

I (ЭТАНОЛ (абс.)): А усул: 32, 93%; В усул: 32, 90%; С усул: 32, 85%; 33, 6%; Д усул: 32, 87%; Е усул: 32, 85%; F усул: 32, 84%; конверсия 100%. II (ДИОКСАН-1,4): А усул: 32, 90%; В усул: 32, 87%; С усул: 32, 83%; Д усул: 32, 86%; Е усул: 32, 88%; F усул: 32, 87%; конверсия 100%. III (ДМФА): А усул: 32, 87%; 33, 6%; В усул: 32, 89%; 33, 2%; С усул: 32, 80%; 33, 10%; Д усул: 32, 85%; Е усул: 32, 86%; F усул: 32, 83%; конверсия 100%. IV (ДМСО): А усул: 32, 91%; В усул: 32, 90%; С усул: 32, 87%; Д усул: 32, 87%; Е усул: 32, 82%; F усул: 32, 87%; конверсия 100%.

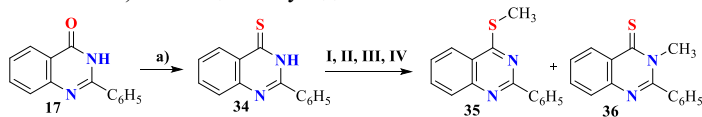
Метиллаш ДМСО ва диоксанда борганда селектив тарзда S⁴ – метил (32) маҳсулот, этанол ва ДМФА да кўшимча маҳсулот сифатида N³-изомер - 2,3-диметилхиназолин-4-тион (33) 2-10% унум билан ҳосил бўлди (конверсия 100%). Бунда, реакциялар асосан S⁴-марказга бориши ва селектив тарзда 2-метил-4-метилтиохиназолин (32) ҳосил бўлиши аниқланди. 33 нинг ¹Н ЯМР спектрида ароматик (H-5,6,7,8) протонлар: 8.09, 7.41, 7.71 ва 7.49 м.у. ларда дублетлар дублети ва триплетлар дублети шаклида, метил гуруҳларининг синглет сигналлари: 3.54 м.у.да (N-CH₃, 3H, с) ва 2.56 м.у.да (2-CH₃, 3H, с) борлиги унинг тузилишини исботлайди. Эритувчиларнинг селективлик каторини қуйидаги кўринишда келтириш мумкин: ДМФА (50%) < этанол (83%) < ДМСО (100%) = диоксан (100%). Демак, селектив тарзда S⁴-метил (32) маҳсулот олишда энг мақбул эритувчилар диоксан ва ДМСО дир.

6-Жадвал. 2-Метилхиназолин-4-тионни (31) турли эритувчиларда метиллаш реакциялари шароитлари ва олинган изомер маҳсулотларнинг унумлари

№	Бошлангич модда	Усул	Изомерлар, %		R _f	Маҳсулот	Брутто формуласи
			N ³	S ⁴			
Абсолют этил спирти							
1	31	A	-	93	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
2	31	B	-	90	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
3	31	C	6	85	0.78, 0.87	32, 33	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
4	31	D	-	87	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
5	31	E	-	85	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
6	31	F	-	84	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
1,4-Диоксан							
7	31	A	-	90	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
8	31	B	-	87	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
9	31	C	-	83	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
10	31	D	-	86	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
11	31	E	-	88	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
12	31	F	-	87	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
ДМФА							
13	31	A	4	87	0.78, 0.87	32, 33	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
14	31	B	2	89	0.78, 0.87	32, 33	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
15	31	C	10	80	0.78, 0.87	32, 33	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
16	31	D	-	85	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
17	31	E	-	86	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
18	31	F	-	83	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
ДМСО							
19	31	A	-	91	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
20	31	B	-	90	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
21	31	C	-	87	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
22	31	D	-	87	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
23	31	E	-	82	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
24	31	F	-	87	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S

2-Фенилхиназолин-4-тионнинг синтези ва метиллаш. Хиназолин-4-тион молекуласига электроноакцептор (фенил) гуруҳ киритиш реакция йўналишига таъсир этиши мумкин, шу мақсадда, 2-фенилхиназолин-4-тионнинг (34) синтези амалга оширилди. Бунинг учун 2-фенилхиназолин-4-он (17) ва фосфор пентасульфиднинг (P₂S₅) эквимоляр миқдордаги аралашмаси абсолют м-ксилолда 4 соат қайнатилди ва 83% унум билан тион (34) олинди. Тионни метиллаш этанолда метилловчи агентлар билан (A,B,C,D,F) олиб борилганда S⁴-изомер (4-метилтио-2-фенилхиназолин, 35), диметилсульфат билан хона хароратида (E усул) борганда кам (8%) унумда кўшимча маҳсулот - N³-изомер (3-метил-2-фенилхиназолин-4-тион, 36) олинди. 2-Фенилхиназолин-4-тионнинг (34) ИҚ спектрида 1299 см⁻¹ да C=S боғининг ютилиш частотаси кўриниши, ¹H ЯМР спектрида эса фенил гуруҳига тегишли 5 та ароматик протонларнинг 8.20 м.у. (H_{Ph}-2,6, 2H, д), 13.93 м.у. (NH, 1H, кенг.с), 8.64 м.у. (H-5, 1H, д), 7.67–7.54 м.у. да (H-6, H_{Ph}-3,4,5 (фенил), 4H, м), 7.93 м.у. (H-7, 1H, т), 7.79 м.у. (H-8, 1H, д) хос сигналларнинг аниқланиши, масс-спектрида m/z 239 [M+H]⁺ ионнинг борлиги унинг тузилишини тасдиқлайди. Таъкидлаш керакки, метиллаш диоксан ва ДМСОда олиб борилганда реакциялар селектив тарзда S⁴ марказга кетади ва

факат 4-метилтио-2-фенилхиназолин (35) юкори унумлар (диоксан: 78-90%; ДМСО: 85-90%) билан ҳосил бўлади:



а) 17: P₂S₅ - 1:1, *m*-ксилол (абс.), 139°C, 4 соат (34, 83%).

I (ЭТАНОЛ (абс.)): А усул: 35, 90%; В усул: 35, 88%; С усул: 35, 89%; Д усул: 35, 87%; Е усул: 35, 83%; 36, 8%; F усул: 35, 90%; конверсия 100 %. II (ДИОКСАН-1,4): А усул: 35, 90%; В усул: 35, 87%; С усул: 35, 88%; D усул: 35, 78%; Е усул: 35, 85%; F усул: 35, 86%; конверсия 100 %. III (ДМФА): А усул: 35, 90%; В усул: 35, 75%; 36, 18%; С усул: 35, 89%; D усул: 35, 84%; Е усул: 35, 80%; F усул: 35, 65%; 36, 20%; конверсия 100 %. IV (ДМСО): А усул: 35, 86%; В усул: 35, 85%; С усул: 35, 88%; D усул: 35, 87%; Е усул: 35, 86%; F усул: 35, 90%; конверсия 100 %.

7-Жадвал. 2-Фенилхиназолин-4-тионни (34) турли эритувчиларда метиллаш реакциялари шароитлари ва олинган изомер маҳсулотларнинг унумлари

№	Бошланғич модда	Усул	Изомерлар, %		R _f	Маҳсулот	Брутто формуласи
			N ³	S ⁴			
Абсолют этил спирти							
1	34	A	-	90	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
2	34	B	-	88	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
3	34	C	-	89	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
4	34	D	-	87	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
5	34	E	8	83	0.72, 0.81	35, 36	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
6	34	F	-	90	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
1,4-Диоксан							
7	34	A	-	90	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
8	34	B	-	87	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
9	34	C	-	88	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
10	34	D	-	78	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
11	34	E	-	85	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
12	34	F	-	86	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
ДМФА							
13	34	A	-	90	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
14	34	B	18	75	0.72, 0.81	35, 36	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
15	34	C	-	89	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
16	34	D	-	84	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
17	34	E	-	80	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
18	34	F	20	65	0.72, 0.81	35, 36	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
ДМСО							
19	34	A	-	86	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
20	34	B	-	85	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
21	34	C	-	88	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
22	34	D	-	87	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
23	34	E	-	86	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
24	34	F	-	90	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S

Метиллаш ДМФА да “юмшоқ” ва “қаттиқ” метилловчи агентлар билан амалга оширилганда А,С,D,E усулларда селектив тарзда S⁴ изомер (35), В, F усулларда изомерлар аралашмаси (35, 36) ҳосил бўлиши аниқланди. Эритувчиларнинг селективлик қатори куйидагича бўлади: ДМФА (67%) < этанол(83%) < ДМСО(100%) = диоксан(100%). Демак, 2-фенилхиназолин-4-тиондан (34) селектив тарзда S⁴ – метил (35) маҳсулот олиш учун энг мақбул эритувчилар диоксан ва ДМСО дир.

Диссертациянинг «Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги» деб номланган учинчи бобида моддаларнинг биологик хоссаларини текшириш натижалари келтирилган. Тадқиқотлар Ветеринария илмий-тадқиқот институтининг “Гельминтология” лабораториясида ва Ўсимлик моддалари кимёси институтининг “Органик синтез ва ўсимликларни ҳимоялаш” бўлимида амалга оширилди.

Ўстирувчанлик фаоллиги. Моддаларнинг (6, 10-11, 23-25, 32-36) ўстирувчанлик фаоллигини баҳолашда ғўзанинг “Бухоро-102” навли уруғлари, моддаларнинг 0.1%-0.001% концентрацияли эритмалари ишлатилди, стандарт сифатида ўсиш регулятори Новосил танлаб олинди. Натижада, модда (24) 0.01% концентрацияда ғўзанинг илдиз ва поясининг узунлигини назоратга нисбатан 32.9% ва 48% га, эталонга нисбатан 12.2% ва 30.9% га оширди.

Ингибиторлик фаоллиги. Текширилган моддалар (26, 27, 29, 30, 32, 33, 35) 0.1% концентрацияда турли даражада ингибиторлик фаоллик намоён қилиши аниқланди. Максимал ингибирланиш 4-метилтио-2-фенилхиназолин (35) 0.1% ли концентрациясида кузатилди, яъни бугдой илдизи узунлигини назоратга нисбатан 82.9% га ва поя узунлигини 91.9% га ингибирлади. Тадқиқотлар давомида 11, 24, 29, 30, 36-моддаларнинг ингибиторлик фаоллигини аниқлаш мақсадида бугдойнинг Ғазғон нави ва бодрингнинг Ўзбекистон нави уруғларида бирламчи скрининглар ўтказилди. Эталон препарат сифатида Гезагард гербициддан фойдаланилди. Натижада 3-метил-2-фенилхиназолин-4-тион (36) ингибиторлик фаолликка эга эканлиги аниқланди.

Инсектицидлик фаоллик. Бунда тадқиқот объекти сифатида диалкилхиназолонлар: 2,3-диметилхиназолин-4-он (11) ва 3-метил-2-фенилхиназолин-4-он (18) танлаб олинди ва уларнинг мош донхўри (*C.maculatus*) зараркунандасига нисбатан биологик самарадорлиги аниқланди. Бирикмаларнинг (11, 18) инсектицидлик фаоллигини ўрганиш учун моддаларнинг 0.001% ва 0.01% концентрацияли эритмалари, стандарт сифатида Карбофос инсектициди танлаб олинди (назорат - дистилланган сув). Натижада, 3-метил-2-фенилхиназолин-4-оннинг (18) биологик самарадорлиги ҳар икки концентрациясида ҳам энг юқори (100%) натижани кўрсатди. Бу мазкур йўналишда изланишлар олиб бориш истиқболли эканлигини билдиради.

Гельминтларга қарши фаоллик. Хиназолин-4-он ва хиназолин-4-тионни таркибида турли хил алкил гуруҳлар ёки фрагментлар сақлаган ҳосилаларидан лаборатория шароитида турли концентрацияли эритмаларини антигельминт фаоллиги ўрганилди, лекин улар орасида фақат хиназолин-4-он гидрохлориди юқори антигельминтлик хоссага эга эканлиги аниқланди, медамин ва альбендазол эталон сифатида ишлатилди. Бу бирикма фасциолёзга қарши қўлланилганда қорамол, қўй, эчкиларда 150 мг/кг меъёрда юқори фаолликни (90-100%) намоён этади. Ушбу модда учун патент (IAP05685) олинган.

Диссертациянинг **тўртинчи бобида** тажрибавий қисм, тадқиқот усуллари, дастлабки бирикмалар синтези, уларни турли кимёвий модификацияларини олиб бориш усуллари келтирилган. Бирикмаларни идентификация қилиш ва тузилишини аниқлаш усуллари: хусусан хроматография (ЮҚХ), спектроскопия (УБ-, ИҚ-, ¹H- ва ¹³C ЯМР), масс-спектрометрия натижалари баён қилинган.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк маротаба 2Н(алмашинган)хиназолин-4-онларнинг амбидент ва полиидент анионларини “юмшоқ” ва “қаттиқ” метилловчи агентлар билан реакциялари кутбли протонли, апротон, апротон биполяр эритувчиларда, турли ҳарорат ва давомийликда тизимли амалга оширилган, натижада асосан N³-маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланган ва назарий асослаб берилган.
2. Илк бор бошқа усулларда синтез қилиниши қийин бўлган O⁴-метил изомер (4-метоксихиназолин) маҳсулот яхши унум билан ҳосил бўлиши аниқланган ва мазкур усулни (ДМФА/MeI/85-90°C/4 соат) мақсадли синтезларда қўллаш учун тавсия этилган.
3. Тадқиқотнинг асосий объектларидан бўлган 2Н(метил, фенил, 4-нитрофенил)-хиназолин-4-онлар, шунингдек, уларнинг синтези учун зарур бўлган синтонлар (оралиқ амидлар) учун осон ва юқори самарали олиниш усуллари ишлаб чиқилган.
4. Илк бор хиназолин-4-онни Лавессон реагенти ёрдамида нисбатан паст ҳароратда ҳамда қисқа вақтда юқори самарали тионлаш усули ишлаб чиқилган ва реакция механизми тавсия этилган.
5. 2-Метилхиназолин-4-он таркибидаги электронодонор (метил) гуруҳнинг мусбат индуктив таъсирида пиримидин ҳалқасида электронлар зичлиги ортиши ва амбидент анион электронларининг делокализацияси натижасида метилловчи агентлар иштирокида реакциялар селектив тарзда N³-азот атомида амалга ошириши ва конверсия 100% ни ташкил этиши аниқланган.
6. Илк бор 2Н(алмашинган)хиназолин-4-тионларни турли шароитларда каталитик метиллаш реакцияси “юмшоқ” S-марказга кетиши натижасида юқори селективликда S⁴-метил маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланган ва бу олтингугурт атомининг осон кутбланувчанлиги билан изоҳланган.
7. Молекуласида электроноакцептор (фенил, 4-нитрофенил) гуруҳлар сақлаган хиназолин-4-онларни метиллаш реакциялари электронодонор гуруҳлар тутган субстратларга нисбатан қийин ва носелектив кетиши, лекин, асосан N³-метил маҳсулотлар ҳосил бўлиши ва реакциялар боришига ҳарорат сезиларли таъсир этиши аниқланган.
8. Синтез қилинган 25 та янги бирикмалар орасида ўстирувчанлик, ингибиторлик, инсектицидлик ва гельминтларга қарши фаолликлари юқори бўлган моддалар борлиги аниқланган, шунингдек, антигельминт фаолликка эга хиназолин-4-он гидрохлорид субстанцияси учун Интеллектуал мулк марказининг ихтирога патенти (№IAP05685) олинган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ
ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

САИТКУЛОВ ФОЗИЛЖОН ЭРГАШЕВИЧ

**СИНТЕЗ 2Н(ЗАМЕЩЕННЫХ)ХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ, НЕКОТОРЫХ ИХ
ТИОАНАЛОГОВ И СЕЛЕКТИВНОЕ МЕТИЛИРОВАНИЕ В
РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по химическим наукам

Ташкент – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2022.4.PhD/K558.

Диссертация выполнена в Ташкентском Государственном аграрном университете и Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.uzicps.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: Элмурадов Бурхон Жураевич,
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: Ходжаниязов Хамид Уткирович,
доктор химических наук (DSc)

Холиков Турсунали Суюнович,
доктор химических наук (DSc)

Ведущая организация: Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSC.02/30.01.2020.К/Т.104.01 при Институте химии растительных веществ (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48), e-mail plant_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № ____). (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2024 года.

(реестр протокола рассылки ____ от _____ 2024 года).

Ш. Ш. Сагдуллаев
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор технических наук,
академик

Н.К. Хидирова
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, кандидат
химических наук, старший научный сотрудник

Э.Х. Ботиров
Председатель Научного семинара при Научном
совете по присуждению ученых степеней,
доктор химических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время одной из актуальных задач сельскохозяйственной, медицинской и ветеринарной сфер мира является разработка новых качественных и безопасных препаратов. Одним из важных подходов при создании этих препаратов является синтез соединений-кандидатов с биоактивными группами в их молекулах или введение новых фармакофорных групп с использованием соответствующих методов модификации. Среди гетероциклических соединений важное и интересное место занимают бициклические замещенные хиназолоны и их тиоаналоги. Синтез новых производных этих соединений, выявление среди них биологически активных веществ внесет значительный вклад в развитие химии и биологии этого класса соединений.

В мире препараты на основе бициклических хиназолонов и хиназолинтионов широко используются в сельском хозяйстве (противогельминтные средства, стимуляторы и пестициды) и медицине (против рака и вирусов). Среди этих соединений особенно успешно применяются противораковые препараты (иматиниб, эрлотиниб и др.). Поэтому очень важно провести целенаправленный синтез и химические превращения биологически активных веществ с фармакофорным (хиназолиновым) кольцом в молекуле, определить их биологические свойства, создать на основе полученных веществ-кандидатов эффективные лекарственные препараты.

В Стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан¹, намечены задачи по «развитию фармацевтической промышленности по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами». В связи с этим учеными Института химии растительных веществ созданы высокоэффективные препараты для медицины и сельского хозяйства (галантамин, дезоксипеганин, цитизин, экдистен, никамизолон, мефосин и др.) на основе местного растительного сырья и синтетических соединений. Поэтому необходимо систематическое изучение реакций метилирования 2-замещенных хиназолин-4-онов и -тионов, выявление факторов, влияющих на образование изомеров (N^3/O^4 или S^4) и закономерностей протекания реакций, важно создавать новые, конкурентоспособные лекарственные препараты на основе активных веществ, выбранных по результатам определения физико-химических и биологических свойств полученных соединений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнение задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-3479 «О мерах по стабильному обеспечению отраслей экономики страны востребованными видами продукции и сырья» от 17 января 2018 года, ПП-4805 «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям «Химия» и «Биология» от 12 августа 2020 года, Указом УП-60 «О стратегии развития нового

¹«О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» / Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года

Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми 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 V. «Химические науки, химическая технология и нанотехнология».

Степень изученности проблемы. Исследования в области химии и биологии хиназолонов начались давно. Во многих странах мира в настоящее время продолжают исследования на основе этого класса соединений. В частности, зарубежные ученые - T. Watanabe, V. Alagarsamy, Y. Takeuchi, R. Singh, P. Nagender, M. Saeed, M. Kidwai, S.A. Siddique исследовали синтез, реакции и применение хиназолонов. В развитие этого направления в нашей стране внесли свой вклад С.Ю. Юнусов, Х.Н. Арипов, Х.М. Шахидоятов, Н.Д. Абдуллаев, Ф.Н. Джахангиров, Б.Ташходжаев, Б.Ж. Элмурадов, Р.К. Каримов, А.Ш. Абдуразаков и другие своими исследованиями в синтез и модификацию замещенных хиназолонов, определение их биологической активности.

До этого исследования было проведено множество исследований с хиназолонами, однако в литературе практически отсутствуют сведения о селективном метилировании 2Н-замещенных хиназолин-4-онов и -тионов в различных условиях и биологической активности полученных соединений. Поэтому целесообразна разработка оптимальных методов синтеза этих соединений, систематическое изучение реакции их амбидентных и полиидентных анионов с «мягкими» и «жесткими» метилирующими агентами, определение факторов, влияющих на ход реакций, изучение закономерности взаимосвязи «структура - реакционная способность - биологическая активность» и выявление новых биологически активных соединений.

Связь темы диссертации с научно-исследовательской работой научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментального проекта Института химии растительных веществ по теме ФА-Ф7-Т207 «Теоретические проблемы образования асимметрического центра в молекуле биологически активных гетероциклических соединений» (2012-2016).

Целью исследования является разработка усовершенствованных методов синтеза 2Н(замещенных)хиназолин-4-онов и -тионов, проведение реакций их метилирования «жесткими» и «мягкими» метилирующими агентами в щелочной (КОН) среде, выявление основных факторов, влияющих на направление реакций и тип изомеров, сравнение полученных результатов, определение структур, физико-химических и биологических свойств синтезированных соединений.

Задачи исследования:

разработка усовершенствованных методов синтеза 2Н(замещенных)-хиназолин-4-онов и -тионов;

осуществление реакций амбидентных и полиидентных анионов 2Н(метил, фенил, 4-нитрофенил)хиназолин-4-онов с «жесткими» и «мягкими» метилирующими агентами;

определение факторов (природа заместителя и растворителя, среда, температура и продолжительность реакции), влияющих на направление реакций селективного метилирования хиназолин-4-онов и тип образующихся изомеров; разработка простого и высокоэффективного метода тионирования хиназолин-4-она;

осуществление реакций амбидентных анионов 2Н(метил, фенил)хиназолин-4-тионов с метилирующими агентами в различных условиях;

разработка селективных методов синтеза изомерных N¹-, N³-, O⁴- и S⁴-метиловых продуктов;

выявление факторов, влияющих на направление реакций селективного метилирования хиназолин-4-тионов и тип образующихся изомеров;

определение селективности растворителей в реакциях метилирования 2Н(замещенных)хиназолин-4-онов и -тионов;

определение структуры синтезированных изомерных (N¹/N³/O⁴/S⁴) метиловых продуктов физическими методами исследования;

поиск биологически активных веществ среди полученных соединений.

Объектами исследования являются 2Н(метил, фенил, 4-нитрофенил)хиназолин-4-оны, 2Н(метил, фенил)хиназолин-4-тионы, их изомерные N¹-, N³-, O⁴- и S⁴-метиловые продукты, образующиеся в результате их взаимодействия с различными метилирующими агентами (йодистым метилом, метилтозилатом, диметилсульфатом).

Предметом исследования являются усовершенствованные методы синтеза 2Н(замещенных)хиназолин-4-онов и -тионов, реакции их амбидентных и полидентных анионов с «жесткими» и «мягкими» метилирующими агентами, высокоэффективный метод синтеза хиназолин-4-тиона, оптимальные методы получения изомерных (N¹/N³/O⁴/S⁴) метиловых продуктов, факторы, влияющие на направление реакций и тип изомеров, условия синтеза, определение физико-химических и биологических свойств.

Методы исследования. В ходе исследований применялись методы синтетической органической химии, УФ-, ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографии (тонкослойной (ТСХ) и колоночной (КХ)) и биологических исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

первые проведены систематические реакции метилирования амбидентных и полидентных анионов хиназолин-4-она в полярных протонных (этанол), апротонных (диоксан-1,4), апротонных биполярных (ДМФА и ДМСО) растворителях при различной температуре и продолжительности, в результате было установлено образование N³-продукта и обосновано по теории Пирсона;

доказано, что при взаимодействии хиназолин-4-она в ДМФА с «мягким» метилирующим агентом при 85-90°C (метод В) получается трудно-синтезируемый O⁴-метил-изомер (4-метоксихиназолин) с хорошим выходом, и этот метод рекомендован к использованию в целенаправленных синтезах;

доказано, что за счет положительного индуктивного действия электронодонорной (метильной) группы увеличивается плотность электронного облака в пиримидиновом кольце 2-метилхиназолин-4-она, и в результате

делокализации электронов амбидентного аниона протекают реакции селективно по N³-атому азота в присутствии «мягких» и «жестких» метилирующих агентов, в которых конверсия составляет 100% и 2,3-диметилхиназолин-4-он образуется с высоким выходом;

рекомендованы простые и высокоэффективные методы синтеза промежуточных амидов, которые являются важным сырьем для получения 2Н(метил, фенил, 4-нитрофенил)хиназолин-4-онов;

выявлено, что реакции метилирования хиназолин-4-онов с электроноакцепторной (фенильной, 4-нитрофенильной) группой в отличие от их аналогов с электронодонорной группой, протекает относительно труднее и неселективно, но преимущественно с образованием N³-продукта и ход реакции существенно зависит от температуры;

доказано, что реагент Лавессона является наиболее подходящим реагентом для реакции тионирования хиназолин-4-она в различных условиях и предложен механизм тионирования;

выявлено, что взаимодействие 2Н(метил, фенил)хиназолин-4-тионов с «мягкими» и «жесткими» метилирующими агентами осуществляется в разных условиях, и во всех методах реакция идет по «мягкому» атому серы относительно атома N³, приводящая к образованию S⁴-метилового продукта с высокой селективностью и это обосновано легкой поляризуемостью атома серы;

доказано, что диоксан-1,4 и ДМСО являются наиболее подходящими растворителями для получения S⁴-метильных продуктов с высокой (100%) селективностью по отношению к 2Н(метил, фенил)хиназолин-4-тионам.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

разработаны высокоэффективные методы синтеза синтонов (амидов), необходимых для получения 2Н(метил, фенил, 4-нитрофенил)хиназолин-4-онов, которые являются основными объектами исследований;

рекомендован метод (растворитель - ДМФА, метилирующий агент - MeI, температура - 85-90°C, время - 4 часа) направленного синтеза для получения труднодоступного 4-метоксихиназолина в ряду хиназолин-4-она;

разработан высокоэффективный метод тионирования хиназолин-4-она в присутствии реактива Лавессона при сравнительно низкой температуре и за короткий период времени;

в результате каталитического метилирования 2Н(метил, фенил)хиназолин-4-тионов различными способами рекомендованы наиболее оптимальные растворители (диоксан-1,4 и диметилсульфоксид) для синтеза селективных S⁴-метильных продуктов;

создано противогельминтное средство Хиназол на основе субстанции хиназолин-4-она гидрохлорида;

выявлено, что среди синтезированных соединений имеются вещества, обладающие высокой ростостимулирующей, ингибирующей, инсектицидной и противогельминтной активностью.

Достоверность результатов исследований доказана на основе результатов современных УФ-, ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографии (ТСХ, КХ), биологических и других методов исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые реализованы реакции каталитического метилирования 2Н(метил, фенил, 4-нитрофенил)хиназолин-4-онов и 2Н(метил, фенил)хиназолин-4-тионов с «мягкими» и «жесткими» метилирующими агентами, доказан ряд селективности растворителей, селективное образование изомерных - N¹-, N³-, O⁴-, S⁴-метильных продуктов в результате реакций, а также выявлены основные факторы (природа заместителей и растворителей, среда реакции, температура и продолжительность), влияющие на процессы.

Практическая значимость результатов исследований состоит в выявлении веществ с высокой ростостимулирующей, ингибирующей, инсектицидной и антигельминтной активностью, а также в разработке способов получения 2Н-, метил-, фенил-, 4-нитрофенилхиназолин-4-онов, промежуточных синтонов (амидов), 2Н-, метил-, фенилхиназолин-4-тионов и целевых N³-, O⁴-, S⁴-метил продуктов, создании эффективного метода синтеза хиназолин-4-тиона с использованием реактива Лавессона, внесении результатов РСА 1 соединения в международную Кембриджскую центральную кристаллографическую базу данных, а также в разработке способов синтеза 25 новых соединений.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных по усовершенствованному синтезу 2Н(замещенных) хиназолин-4-онов и -хиназолин-4-тионов, получения селективных (N¹-, N³-, O⁴-, S⁴-) продуктов метилирования, определения структуры и биологических свойств полученных соединений:

с целью получения средства, обладающего антигельминтной активностью, получен патент на изобретение Центра интеллектуальной собственности Республики Узбекистан ((№IAP05685, 2018 г.). В результате удалось создать высокоэффективное синтетическое, легкорастворимое в воде антигельминтное средство для использования в животноводстве;

результаты рентгеноструктурного анализа 2,3-диметилхиназолин-4-она включены в базу кристаллографических данных Кембриджа (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/CCDC/1007927>). Результаты введения нового соединения в базу данных позволили синтезировать подобные соединения и описать их структуру;

по исполнению постановления Кабинета Министров Республики Узбекистан №571 от 24 июля 2018 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности Самаркандского государственного университета» для студентов издано учебное пособие «Общая химия» (регистрационный номер №169) (Министерство высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан, Решение №8 Совета СамДУ им. Шарофа Рашидова, 31.01.2023 г.). Результаты позволили использовать пособие в качестве руководства для углубленного изучения основных законов и направлений теоретической химии студентами и специалистами, обучающимися и проводящими исследования в области химического образования;

издано учебное пособие «Лабораторная работа по химии» (регистрационный номер №500-594) (приказ №500 Министерства высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан от 23.11.2021) для студентов. В результате появилась возможность использования на практике современных обобщенных лабораторных занятий по аналитической и органической химии для студентов 1-курса, обучающихся в области сельскохозяйственного образования;

результаты изучения таутомерии производных 2Н(метил-, метилтио-, фенил)хиназолин-4-онов, 4-тионов и 4-аминохиназолинов использованы в фундаментальном проекте ФА-Ф7-Т207 «Теоретические проблемы образования асимметрического центра в молекуле биологически активных гетероциклических соединений» при исследовании легкого доступа к реакциям электрофильного обмена метильной группы в положении 2 в результате протонирования атома азота N-1 в кислой среде (Справка 4/1255-679 Академии наук Республики Узбекистан от 26 марта 2024 года). В результате создан метод успешного применения реакций электрофильного замещения (присоединения) к аналогам хиназолоновых алкалоидов с активированной α -CH₂ группой;

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 19 научно-практических конференциях, в том числе на 15 международных (3 из них E3S Web of Conferences) и 4 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы всего 32 научные работы, из них 1 патент, 2 учебных пособия, 10 научных статей, в том числе 5 в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD) ВАК Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страницы.

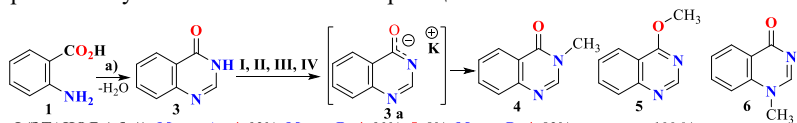
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объекты и предметы, 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.

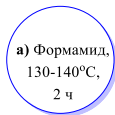
В первой главе диссертации «**Синтез, реакции и биологическая активность конденсированных пиримидинов**» изложены результаты проведенных исследований из иностранной и отечественной литературы. Данные объединены и сделаны научные выводы, а также на основе анализа литературных данных определены цели, задачи, актуальность и важность диссертационной работы.

Во второй главе диссертации «Реакции синтеза и метилирования 2Н(замещенных)хиназолин-4-онов и хиназолин-4-тионов» представлены результаты собственных исследований.

Эффективный синтез хиназолин-4-она и метилирование его в различных условиях. В литературе хиназолин-4-он (**3**) синтезирован различными методами, выход продукта составляет 60-75%. При этом, антралиловую кислоту (АК, **1**) и формамид (**2**), полученные в эквивалентном соотношении 1:1, нагревают при 130-140°C через обратный холодильник. Мы провели реакции в соотношении реагентов 1:4 и получили хиназолин-4-он (**3**, 96%) с количественным выходом. Амбидентный анион (**3а**), образующийся в молекуле в щелочной среде, делокализован между атомами N³ и O⁴. Также, из-за сложности миграции протона в атоме N³ к атому N¹ и наличия связи N1=C2 вероятность участия атома азота N¹ в реакции очень мала:



I (ЭТАНОЛ (абс.)): Метод А: **4**, 92%; **Метод В:** **4**, 90%; **5**, 8%; **Метод D:** **4**, 82%; *конверсия 100 %*.
II (ДИОКСАН-1,4): Метод А: **4**, 38%; **5**, 48%; **Метод В:** **4**, 89%; **Метод D:** **4**, 57%, **5**, 27%; **Метод E:** **4**, 79%; **Метод F:** **4**, 81%; *конверсия 100 %*. **III (ДМФА): Метод А:** **4**, 88%; **Метод В:** **5**, 75%; **Метод С:** **4**, 83%; **Метод D:** **4**, 76%; *конверсия 100 %*. **IV (ДМСО): Метод E:** **4**, 92%; **Метод F:** **4**, 74%; **5**, 5%; **6**, 3%; *конверсия 100 %*.



Метод А: 3: CH₃I : КОН - 1:1:1, Растворитель, 20-25°C, 24 ч;
Метод В: 3: CH₃I : КОН - 1:1:1, Растворитель, 70-75°C (85-90°C), 4 ч;
Метод С: 3: CH₃OTs : КОН - 1:1:1, Растворитель, 20-25°C, 24 ч;
Метод D: 3: CH₃OTs : КОН - 1:1:1, Растворитель, 70-75°C (85-90°C), 4 ч;
Метод E: 3: (CH₃)₂SO₄ : КОН - 1:1:1, Растворитель, 20-25°C, 24 ч;
Метод F: 3: (CH₃)₂SO₄ : КОН - 1:1:1, Растворитель, 70-75°C (85-90°C), 4 ч.

Метилирование калиевой соли хиназолин-4-она (**3а**) «мягкими» (йодистый метил) и «жесткими» (метилтозилат, диметилсульфат) метилирующими агентами проводили в полярном протонном - этаноле, полярном апротонном - 1,4-диоксане, полярном апротонном биполярном растворителях - диметилформамиде (ДМФА) и диметилсульфоксиде (ДМСО). Реакции проведены при различных температурах. В результате проведения реакции метилирования в этаноле в присутствии метилиодида (**А**) или метилтозилата (**Д**) (конверсия 100%) происходит селективное образование N³-метилпроизводного (**4**) с количественными выходами. В спектре ¹H ЯМР: 5 ароматических протонов (9.67 м.д., с, Н-2; 8.09, дд, Н-5; 7.71, дт, Н-7; 7.49, дд, Н-8; 7.41, дт, Н-6) и появление сигнала протонов метильной (3.54, N-CH₃, 3H, с) группы, в ИК спектре C=O (1664 см⁻¹), N-H (3436 см⁻¹), C=N (1612 см⁻¹), обнаружение частот поглощения связей C-N (1468 см⁻¹), C=C (1558 см⁻¹) подтверждает его структуру.

В молекуле хиназолин-4-она (**3**) согласно принципу Р. Пирсона (ЖМКО) центр O⁴ является «жестким», а центр N³- «мягким» центром, поскольку электроотрицательность кислорода (X=3.5) выше, чем у азота (X=3.0). По принципу в основном образуются N³-продукты, но могут образовываться и разные изомеры за счет увеличения кинетической энергии молекул по закону Вант-Гоффа.

Таблица 1. Реакции метилирования хиназолин-4-она (3) в различных растворителях и некоторые данные полученных изомеров

№	Исходное вещество	Метод	Изомеры, %			R _f	Продукт	Брутто формула
			N ¹	N ³	O ⁴			
Абсолютный этиловый спирт*								
1	3	A	-	92	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
2	3	B	-	90	8	0.85, 0.76	4, 5	C ₉ H ₈ N ₂ O
3	3	D	-	82	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
1,4-Диоксан*								
4	3	A	-	89	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
5	3	B	-	38	48	0.85, 0.76	4, 5	C ₉ H ₈ N ₂ O
6	3	D	-	57	27	0.85, 0.76	4, 5	C ₉ H ₈ N ₂ O
7	3	E	-	79	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
8	3	F	-	81	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
DMFA*								
9	3	A	-	88	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
10	3	B	-	-	75	0.76	5	C ₉ H ₈ N ₂ O
11	3	C	-	83	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
12	3	D	-	76	-	0.85	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
DMCO*								
13	3	E	-	92	-	-	4	C ₉ H ₈ N ₂ O
14	3	F	3	74	5	0.85, 0.76, 0.72	4, 5, 6	C ₉ H ₈ N ₂ O

*Образование продукта не наблюдалось при использовании методов C, E, F (абсолютный этанол), метода C (1,4-диоксан), методов E, F (DMFA) и методов A, B, C, D (DMCO).

Реакции метилирования в диоксане-1,4, DMFA и DMCO дают в качестве основного продукта N³-метилпроизводное (4), а при нагревании с йодистым метилом в DMFA образуется только изомерный O⁴-метилловый продукт (5, 75%). Следовательно, этот метод можно использовать в целевом синтезе. Следует отметить, что при проведении метилирования диметилсульфатом в DMCO селективность теряется, и образуются все три изомера - N¹-метил (6, 3%), N³-метил- (4, 74%) хиназолин-4-оны и O⁴- 4-метоксихиназолин (5, 5%). Порядок селективности растворителей для получения N³-метилового продукта (4) следующий: DMCO (16%) < этанол (33%) < диоксан (50%) < DMFA (67%).

Улучшенный синтез 2-метилхиназолин-4-она и реакция с метилирующими агентами. Исходная N-ацетилантралиновая кислота (8) получена в литературе с выходом 65-72%. Эквивалентное количество АК сначала растворяли в бензоле (80°C), затем по каплям добавляли 1 экв. Ac₂O и получили соединение 8 с выходом 92%. Синтез 9 осуществлялся двумя способами А (8:NH₄Cl-1:8, 210-220°C, 4-5 ч) и Б (1:формамид-1:1, 210-220°C, 2 ч). В результате были получены продукты с выходами 72% (А) и 92% (Б). Под влиянием электронодонорной (Me) группы в 2-метилхиназолин-4-оне (9) увеличивается общая электронная плотность в пиримидиновом кольце, а также изменяется делокализация электронов амбидентного аниона. Для определения влияния метильной группы на ход реакции метилирование проводили в ряде растворителей (I,II,III,IV,V). Метилированием 9 в спирте получен продукт по N³-центру - 2,3-диметилхиназолин-4-он (11). В спектре ¹H ЯМР присутствуют 4 ароматических протона (H-5: 8.06 (дд); H-7: 7.67 (дт); H-8: 7.50 (дд); H-6: 7.37 (дт)), и обнаружены сигналы 2^x Me-группы (N-CH₃: 4.5 (с); 2-CH₃: 2.36 (с)). На рис. 1 представлена структура 2,3-диметилхиназолин-4-она (11) в кристалле:

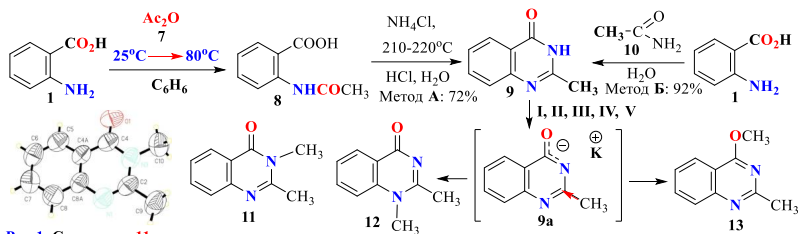


Рис 1. Структура **11** в кристалле.

I (ЭТАНОЛ (абс.)): **Метод А: 11**, 91%; **Метод В: 11**, 90%; **Метод С: 11**, 87%; **Метод D: 11**, 80%; **Метод F: 11**, 85%; конверсия 100 %. **II** (ДИОКСАН-1,4): **Метод А: 11**, 92%; **Метод В: 11**, 89%; **Метод С: 11**, 86%; **Метод D: 11**, 78%; **Метод F: 11**, 77%; конверсия 100 %. **III** (ДМФА): **Метод А: 11**, 68%; **12**, 18%; **Метод В: 11**, 72%; **12**, 18%; **Метод D: 11**, 69%; **13**, 17%; **Метод E: 11**, 89%; **Метод F: 11**, 87%; конверсия 100 %. **IV** (ДМСО): **Метод А: 11**, 90%; **Метод В: 11**, 89%; **Метод D: 11**, 85%; **Метод F: 11**, 87%; конверсия 100 %. **V** (АЦЕТОНИТРИЛ): **Метод А: 11**, 93%; **Метод В: 11**, 90%; **Метод D: 11**, 88%; **Метод E: 11**, 79%; **Метод F: 11**, 84%; конверсия 100 %.

Таблица 2. Реакции метилирования 2-метилхиазолин-4-она (**9**) и некоторые данные полученных изомерных продуктов

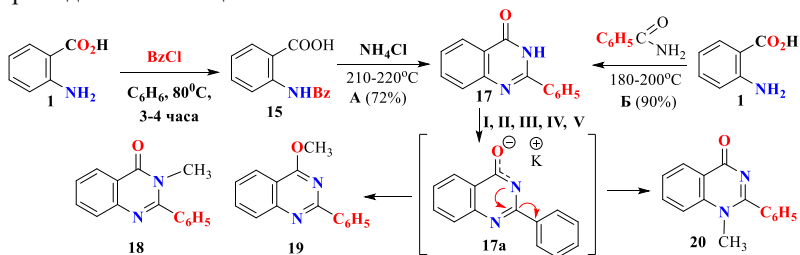
№	Исходное вещество	Метод	Изомеры, %			R _f	Продукт	Брутто формула
			N ¹	N ³	O ⁴			
Абсолютный этиловый спирт*								
1	9	A	-	91	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
2	9	B	-	90	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
3	9	C	-	87	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
4	9	D	-	80	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
5	9	F	-	85	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
1,4-Диоксан*								
6	9	A	-	92	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
7	9	B	-	89	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
8	9	C	-	86	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
9	9	D	-	78	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
10	9	F	-	77	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
ДМФА*								
11	9	A	18	68	-	0.82, 0.78	11, 12	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
12	9	B	18	72	-	0.82, 0.78	11, 12	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
13	9	D	-	69	17	0.82, 0.86	11, 13	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
14	9	E	-	89	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
15	9	F	-	87	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
ДМСО*								
16	9	A	-	90	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
17	9	B	-	89	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
18	9	D	-	85	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
19	9	F	-	87	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
Ацетонитрил*								
20	9	A	-	93	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
21	9	B	-	90	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
22	9	D	-	88	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O
23	9	F	-	84	-	0.82	11	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O

*Образование продукта не наблюдалось при использовании метода E (абсолютный этанол, 1,4-диоксан), метода C (ДМФА) и методов C, E (ДМСО, ацетонитрил).

Следует отметить, что N³-метилловый продукт (2,3-диметилхиазолин-4-он, **11**) селективно образуется при проведении реакций в диоксане, ДМСО и ацетонитриле. Подтверждено, что температура существенно влияет на реакцию.

Однако при проведении метилирования в ДМФА метилиодидом и метилтозилатом помимо основного изомера (N^3) образуются изомеры N^1/O^4 с выходом 17-18%, селективность реакции в этом растворителе снижается, и это можно объяснить тем, что ДМФА сольватирует катион. Ряд селективности растворителей при образовании N^3 -метилового (**11**) продукта следующий: ДМФА(33%) < ДМСО(67%) < этанол(83%) = диоксан(83%) = ацетонитрил(83%).

Оптимальный синтез 2-фенилхиназолин-4-она и его реакции с «мягкими» и «жесткими» метилирующими агентами. Синтез 2-фенилхиназолин-4-она (**17**) также проводится в две стадии. Основное сырье - *N*-бензоилантралиловая кислота (**15**) синтезирована в литературе с выходом 70-75%. При нагревании смеси АК и бензоилхлорида (**14**) в соотношении 1:1 при 80°C с высоким выходом (90%) получается бензамид (**15**). Синтез искомого **17** также осуществляется двумя способами (А и Б). По методу А: смесь **15** и хлорида аммония в соотношении 1:8 нагревали при 210-220°C в течение 4 часов. Выход **17** составляет 72%. По методу Б: смесь антралиловой кислоты (АК) и бензамида (**16**) в соотношении 1:2 нагревали при 180-200°C в течение 2 часов и получили **17** (90%). Введение электроноакцепторной (фенильной) группы во 2-е положение молекулы приводит к уменьшению общей электронной плотности в пиридиновом кольце:



I (ЭТАНОЛ (абс.)): Метод А: **18**, 76%; **19**, 12%; Метод F: **18**, 72%; **20**, 17%; конверсия 100 %.
 II (ДИОКСАН-1,4): Метод В: **18**, 92%; Метод D: **18**, 87%; Метод F: **18**, 90%; конверсия 100 %.
 III (ДМФА): Метод А: **19**, 68%; **20**, 15%; Метод В: **18**, 90%; **19**, 2%; Метод С: **18**, 89%; Метод D: **18**, 86%; **19**, 2%; **20**, 7%; Метод E: **18**, 85%; конверсия 100 %. IV (ДМСО): Метод С: **18**, 89%; Метод D: **18**, 90%; Метод E: **18**, 82%; Метод F: **18**, 47%; **19**, 8%; **20**, 32%; конверсия 100 %. V (АЦЕТОНИТРИЛ): Метод А: **18**, 90%; Метод В: **18**, 82%; **20**, 12%; Метод С: **18**, 89%; Метод D: **18**, 88%; конверсия 100 %.

Неселективное метилирование 2-фенилхиназолин-4-она (**17**) в абсолютном этаноле, ДМФА и ДМСО приводит к образованию всех изомерных N^3 -метил- (**18**), O^4 -метил- (**19**) и N^1 -метил- (**20**) продуктов в зависимости от природы растворителя, метилирующих агентов и температуры, а в ацетонитриле удалось получить два изомера - N^3 -метил- (**18**) и N^1 -метил- (**20**), однако было обнаружено, что основной продукт состоит из N^3 -метил- (**18**) изомера. Однако реакция протекает только при нагревании с тремя различными метилирующими агентами в полярном апротонном растворителе - диоксане-1,4, и образуется селективный N^3 -метил- (**18**)-продукт. Следует отметить, что образование труднодоступного O^4 -продукта (2-фенил-4-метоксихиназолина, **19**) с хорошим выходом (68%) наблюдается при проведении реакции в присутствии метилиодида в ДМФА (метод А). В результате было установлено, что реакция метилирования 2-

фенилхиназолин-4-она (**17**) идет труднее в отличие от 2-метилхиназолин-4-она (**9**), имеющего электронодонорную (метильную) группу, и ход реакции зависит от температуры.

Таблица 3. Условия реакций метилирования 2-фенилхиназолин-4-она (**17**) и выходы полученных изомеров

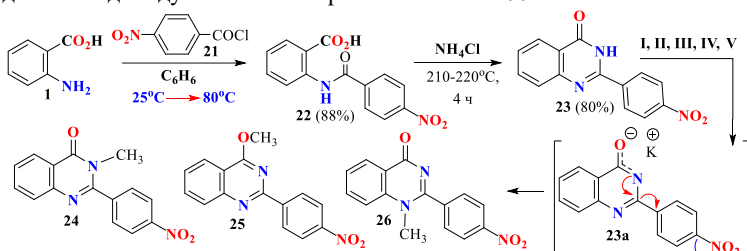
№	Исходное вещество	Метод	Изомеры, %			R _f	Продукт	Брутто формула
			N ¹	N ³	O ⁴			
Абсолютный этиловый спирт*								
1	17	A	-	76	12	0.80, 0.85	18, 19	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
2	17	F	17	72	-	0.80, 0.84	18, 20	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
1,4-диоксан*								
3	17	B	-	92	-	0.8	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
4	17	D	-	87	-	0.8	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
5	17	F	-	90	-	0.8	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
ДМФА*								
6	17	A	15	-	68	0.85, 0.78	19, 20	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
7	17	B	-	90	2	0.80, 0.85	18, 19	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
8	17	C	-	89	-	0.80	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
9	17	D	7	86	2	0.80, 0.85, 0.78	18, 19, 20	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
10	17	E	-	85	-	0.80	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
ДМСО*								
11	17	C	-	89	-	0.8	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
12	17	D	-	90	-	0.8	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
13	17	E	-	82	-	0.8	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
14	17	F	32	47	8	0.8, 0.85, 0.78	18, 19, 20	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
Ацетонитрил*								
15	17	A	-	90	-	0.80	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
16	17	B	12	82	-	0.80, 0.78	18, 20	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
17	17	C	-	89	-	0.80	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
18	17	D	-	88	-	0.80	18	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O

*Образование продукта не наблюдалось при использовании методов В,С,Д,Е (абсолютный этанол), методов А,С,Е (1,4-диоксан), метода F (ДМФА), методов А,В (ДМСО) и методов Е,F (ацетонитрил).

Здесь ряд селективности растворителей для метилирования **17** с образованием N³-метил (**18**) продукта: этанол (0%) < ДМФА (50%) = ДМСО (50%) = диоксан (50%) = ацетонитрил (50%).

Синтез и метилирование 2-(4-нитрофенил)хиназолин-4-она. Нитрогруппа в 2-(4-нитрофенил)хиназолин-4-оне (**23**) является заместителем второго типа и своим электрооакцептором и мезомерным эффектом влияет на электронную плотность N-атомов пиримидинового кольца. Заряд его амбидентного аниона (**23а**) делокализован через атомы O⁴-C⁴-N³, в этом процессе участвует нитрофенильный остаток. При проведении метилирование в этаноле или диоксане (B, D, F) образуется N³-изомер (**24**). Потому что введение нитрогруппы в молекулу вызывает дальнейшее уменьшение плотности электронного облака. Это влияет на направление реакции. При проведении реакций в ДМФА селективно получали N³-изомера (**24**) (A, E, F) или получают три разных изомера (метод D): N³-52% (**24**), O⁴-5% (**25**) и N¹-37% (**26**). При использовании метилтозилата в ДМСО был получен N³-изомер (**24**, 91%) при комнатной температуре, а при нагревании образуются смесь изомеров N³-75% (**24**) и O⁴-15% (**25**). Установлено, что N³-изомер (**24**, 88%) образуется селективно даже при нагревании с диметилсульфатом. При метилировании в ацетонитриле

образуются не только селективный N^3 -изомер (**24**) (методы C, D), но также O^4 -25% (**25**) изомер (метод В) и N^1 -изомеры (**26**: 11% (Метод В), 50% (Метод F)) выделяли индивидуально и конверсия составила 100%:



I (ЭТАНОЛ (абс.)): Метод В: **24**, 91%; Метод D: **24**, 90%; Метод F: **24**, 87%; конверсия 100 %. II (ДИОКСАН-1,4): Метод В: **24**, 90%; Метод D: **24**, 86%; Метод F: **24**, 87%; конверсия 100 %. III (ДМФА): Метод А: **24**, 90%; Метод D: **24**, 52%; **25**, 5%; **26**, 37%; Метод E: **24**, 86%; Метод F: **24**, 87%; конверсия 100 %. IV (ДМСО): Метод С: **24**, 91%; Метод D: **24**, 75%; **25**, 15%; Метод F: **24**, 88%; конверсия 100 %. V (АЦЕТОНИТРИЛ): Метод В: **24**, 58%; **25**, 25%; **26**, 11%; Метод С: **24**, 86%; Метод D: **24**, 83%; Метод F: **24**, 42%; **26**, 50%; конверсия 100 %.

Таблица 4. Условия реакции метилирования 2-(4-нитрофенил)хиназолин-4-она (23) и выходы полученных изомерных продуктов

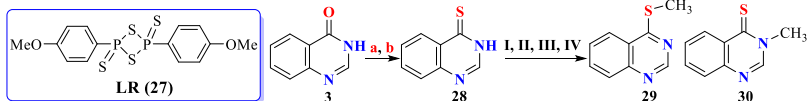
№	Исходное вещество	Метод	Изомеры, %			R_f	Продукт	Брутто формула
			N^1	N^3	O^4			
Абсолютный этиловый спирт*								
1	23	В	-	91	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
2	23	D	-	90	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
3	23	F	-	87	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
1,4-Диоксан*								
4	23	В	-	90	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
5	23	D	-	86	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
6	23	F	-	87	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
ДМФА*								
7	23	В	-	90	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
8	23	D	37	52	5	0.82, 0.89, 0.76	24, 25, 26	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
9	23	E	-	86	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
10	23	F	-	87	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
ДМСО*								
11	23	С	-	91	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
12	23	D	-	75	15	0.82, 0.89	24, 25	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
13	23	F	-	88	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
Ацетонитрил*								
14	23	В	11	58	25	0.82, 0.89, 0.76	24, 25, 26	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
15	23	С	-	86	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
16	23	D	-	83	-	0.82	24	$C_{15}H_{11}N_3O_3$
17	23	F	50	42	-	0.82, 0.76	24, 26	$C_{15}H_{11}N_3O_3$

*Образование продукта не наблюдалось при использовании методов А,С,Е (абсолютный этанол, 1,4-диоксан), методов В,С (ДМФА), методов А,В,Е (ДМСО) и методов А,Е (ацетонитрил).

Таким образом, селективность реакции метилирования 2Н- (**3**), 2-метил- (**9**) и 2-фенил- (**17**), 2-(4-нитрофенил)хиназолин-4-онов (**23**) в протонном растворителе (этанол) зависит от природы заместителей (H, Me, Ph) в положении 2, и в результате повышения стабильности амбидентного иона под влиянием электронодонорной (Me) группы, атака электрофильных агентов преимущественно происходит по N^3 -центру, что можно объяснить увеличением

нуклеофильности в этом центре. Если заместителями являются атом водорода или электроноакцепторные группы (фенил, нитрофенил) приводит к потере селективности реакции.

Эффективный метод синтеза хиназолин-4-тиона и его реакция с метилирующими агентами. Гетероциклические тионы представляют большой теоретический и практический интерес. Тионирование хиназолин-4-она (**3**) осуществляли двумя способами: в присутствии P_2S_5 и реагента Лавессона (*Lawesson's reagent* (LR), **27**):



a) P_2S_5 - 1:1, *m*-килол (абс.), 139°C, 4 ч (**28**, 78%); **b)** 3 : LR - 1:0.5, толуол (абс.), 110°C, 1 ч (Ar) (**28**, 97%).
I (ЭТАНОЛ (абс.)): **Метод A:** **29**, 91%; **Метод B:** **29**, 88%; **Метод C:** **29**, 84%; **Метод D:** **29**, 86%; **30**, 6%; **Метод E:** **29**, 88%; **Метод F:** **29**, 86%; **конверсия 100 %**. **II** (ДИОКСАН-1,4): **Метод A:** **29**, 92%; **Метод B:** **29**, 86%; **Метод C:** **29**, 89%; **Метод D:** **29**, 91%; **Метод E:** **29**, 86%; **Метод F:** **29**, 90%; **конверсия 100 %**. **III** (ДМФА): **Метод A:** **29**, 90%; **Метод B:** **29**, 88%; **Метод C:** **29**, 84%; **Метод D:** **29**, 80%; **30**, 11%; **Метод E:** **29**, 91%; **Метод F:** **29**, 89%; **конверсия 100 %**. **IV** (ДМСО): **Метод A:** **29**, 91%; **Метод B:** **29**, 89%; **Метод C:** **29**, 90%; **Метод D:** **29**, 80%; **30**, 13%; **Метод E:** **29**, 88%; **Метод F:** **29**, 84%; **конверсия 100 %**.

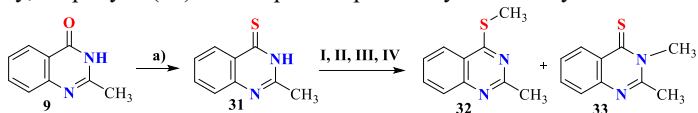
Таблица 5. Условия реакции метилирования хиназолин-4-тиона (28**) в различных растворителях и выходы полученных изомерных продуктов**

№	Исходное вещество	Метод	Изомеры, %		R_f	Продукт	Брутто формула
			N^3	S^4			
Абсолютный этиловый спирт							
1	28	A	-	91	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
2	28	B	-	88	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
3	28	C	-	84	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
4	28	D	6	86	0.88, 0.84	29, 30	$C_9H_8N_2S$
5	28	E	-	88	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
6	28	F	-	86	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
1,4-Диоксан							
7	28	A	-	92	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
8	28	B	-	86	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
9	28	C	-	89	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
10	28	D	-	91	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
11	28	E	-	86	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
12	28	F	-	90	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
ДМФА							
13	28	A	-	90	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
14	28	B	-	88	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
15	28	C	-	84	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
16	28	D	11	80	0.88, 0.84	29, 30	$C_9H_8N_2S$
17	28	E	-	91	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
18	28	F	-	89	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
ДМСО							
19	28	A	-	91	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
20	28	B	-	89	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
21	28	C	-	90	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
22	28	D	13	80	0.88, 0.84	29, 30	$C_9H_8N_2S$
23	28	E	-	88	0.88	29	$C_9H_8N_2S$
24	28	F	-	84	0.88	29	$C_9H_8N_2S$

Реакции с P₂S₅ проводили при кипячении реагентов в эквимольных количествах в *m*-ксилоле в течение 4 ч, а с LR - при кипячении в абсолютном толуоле в течение 1 часа в инертной (аргон) атмосфере. Присутствие в ИК-спектре тиона (28) частоты поглощения, соответствующая связи C=S при 1302 см⁻¹, проявление сигналов в спектре ¹H ЯМР: при 13.86 м.д. (1H, с, NH), 8.59 м.д. (1H, д, H-2), 4 ароматических протона бензольного кольца при 7.62 (т), 7.74 (д), 7.90 (т) и 8.59 (д) м.д., в масс-спектре (M=162) идентифицирован протонированный молекулярный ион *m/z* = 163 [M+H]⁺, что подтверждает его структуру.

Реакции метилирования тиона (28) проводили в присутствии КОН вышеуказанными методами (A,B,C,D,E,F). Во всех растворителях реакция протекает селективно по легко поляризуемому атому серы с образованием в качестве основного продукта 4-метилтиохинолазина (29) с высокими выходами (84–92%), лишь в некоторых случаях в качестве побочного продукта с выходами 3-13% выделялся N³-продукт - 3-метилхинолазин-4-тион (30). В хинолазин-4-тионе N³-атом азота считается «жестким» центром по сравнению с S⁴-атомом серы, поскольку значение электроотрицательности N больше, чем у S. На основании принципа Пирсона установлено, что реакции в присутствии «мягких» и «жестких» метилирующих агентов в зависимости от растворителя, продолжительности реакции и температуры избирательно идут к центру S⁴.

Оптимальный синтез 2-метилхинолазин-4-тиона и его реакции с «мягкими» и «жесткими» метилирующими агентами. Проведена эквимольная реакция 2-метилхинолазин-4-она (9) и P₂S₅ с получением 2-метилхинолазин-4-тиона (31), содержащего электронодонорную (метильную) группу, и продукт (31) метилирован при вышеуказанных условиях:



а) 9: P₂S₅ - 1:1, *m*-ксилол (абс.), 139°C, 4 ч (31, 90%).

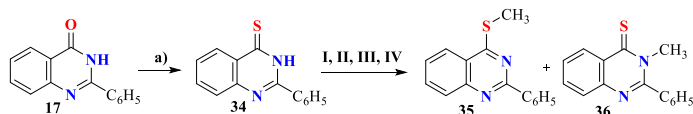
I (ЭТАНОЛ (абс.)): Метод А: 32, 93%; Метод В: 32, 90%; Метод С: 32, 85%; 33, 6%; Метод D: 32, 87%; Метод E: 32, 85%; Метод F: 32, 84%; конверсия 100%. II (ДИОКСАН-1,4): Метод А: 32, 90%; Метод В: 32, 87%; Метод С: 32, 83%; Метод D: 32, 86%; Метод E: 32, 88%; Метод F: 32, 87%; конверсия 100%. III (ДМФА): Метод А: 32, 87%; 33, 6%; Метод В: 32, 89%; 33, 2%; Метод С: 32, 80%; 33, 10%; Метод D: 32, 85%; Метод E: 32, 86%; Метод F: 32, 83%; конверсия 100%. IV (ДМСО): Метод А: 32, 91%; Метод В: 32, 90%; Метод С: 32, 87%; Метод D: 32, 87%; Метод E: 32, 82%; Метод F: 32, 87%; конверсия 100%.

Метилирование в ДМСО и диоксане селективно даёт S⁴-метил (32), а в этаноле и ДМФА образовывался N³-изомер - 2,3-диметилхинолазин-4-тион (33) с выходом 2-10% (конверсия 100%). При этом было обнаружено, что реакции идут преимущественно по S⁴-центру и избирательно образуют 2-метил-4-метилтиохинолазин (32). В спектре ¹H ЯМР наличие сигналов ароматических (H-5,6,7,8) протонов соединения 33: 8.09, 7.41, 7.71 и 7.49 м.д. в форме дублет дублетов и дублет триплетов, синглетные сигналы метильных групп: 3.54 м.д. (N-CH₃, 3H, с) и 2.56 м.д. (2-CH₃, 3H, с) подтверждает его структуру. Ряд селективности растворителей: ДМФА (50%) < этанол (83%) < ДМСО (100%) = диоксан (100%). Поэтому, диоксан и ДМСО являются наиболее подходящими растворителями для селективного синтеза S⁴-метил (32) продукта.

Таблица 6. Условия реакции метилирования 2-метилхиназолин-4-тиона (31) в различных растворителях и выходы полученных изомерных продуктов

№	Исходное вещество	Метод	Изомеры, %		R _f	Продукт	Брутто формула
			N ³	S ⁴			
Абсолютный этиловый спирт							
1	31	A	-	93	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
2	31	B	-	90	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
3	31	C	6	85	0.78, 0.87	32, 33	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
4	31	D	-	87	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
5	31	E	-	85	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
6	31	F	-	84	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
1,4-Диоксан							
7	31	A	-	90	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
8	31	B	-	87	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
9	31	C	-	83	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
10	31	D	-	86	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
11	31	E	-	88	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
12	31	F	-	87	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
ДМФА							
13	31	A	4	87	0.78, 0.87	32, 33	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
14	31	B	2	89	0.78, 0.87	32, 33	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
15	31	C	10	80	0.78, 0.87	32, 33	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
16	31	D	-	85	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
17	31	E	-	86	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
18	31	F	-	83	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
ДМСО							
19	31	A	-	91	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
20	31	B	-	90	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
21	31	C	-	87	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
22	31	D	-	87	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
23	31	E	-	82	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S
24	31	F	-	87	0.78	32	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S

Синтез и метилирование 2-фенилхиназолин-4-тиона. Введение электроноакцепторной (фенильной) группы в молекуле хиназолин-4-тиона может повлиять на направление реакции, с этой целью был проведен синтез 2-фенилхиназолин-4-тиона (34). Для этого эквимольную смесь 2-фенилхиназолин-4-она (17) и пентасульфида фосфора (P₂S₅) кипятили в абсолютном *m*-ксилоле в течение 4 часов и получали тион (34) с выходом 83%. Метилирование тиона в этаноле метилирующими агентами (A,B,C,D,F) дает S⁴-изомер (4-метилтио-2-фенилхиназолин, 35), а диметилсульфатом при комнатной температуре (метод E) получен побочный продукт - N³-изомер (3-метил-2-фенилхиназолин-4-тион, 36) с низким выходом (8%). Следует отметить, что при проведении метилирования в диоксане и ДМСО реакции избирательно идут к S⁴-центру и с высокими выходами образуется только 4-метилтио-2-фенилхиназолин (35) (диоксан: 78-90%; ДМСО: 85-90%). При проведении метилирования в ДМФА «мягкими» и «жесткими» метилирующими агентами обнаружено, что S⁴-изомер (35) селективно образуется в методах A, C, D, E, а также смесь изомеров (35, 36) в методах B, F:



а) 17: P₂S₅ - 1:1, *m*-ксилол (абс.), 139°C, 4 ч (34, 83%).

I (ЭТАНОЛ (абс.)): Метод А: 35, 90%; Метод В: 35, 88%; Метод С: 35, 89%; Метод D: 35, 87%; Метод E: 35, 83%; 36, 8%; Метод F: 35, 90%; конверсия 100 %. II (ДИОКСАН-1,4): Метод А: 35, 90%; Метод В: 35, 87%; Метод С: 35, 88%; Метод D: 35, 78%; Метод E: 35, 85%; Метод F: 35, 86%; конверсия 100 %. III (ДМФА): Метод А: 35, 90%; Метод В: 35, 75%; 36, 18%; Метод С: 35, 89%; Метод D: 35, 84%; Метод E: 35, 80%; Метод F: 35, 65%; 36, 20%; конверсия 100 %. IV (ДМСО): Метод А: 35, 86%; Метод В: 35, 85%; Метод С: 35, 88%; Метод D: 35, 87%; Метод E: 35, 86%; Метод F: 35, 90%; конверсия 100 %.

Таблица 7. Условия реакции метилирования 2-фенилхинозаолин-4-тиона (34) в различных растворителях и выходы полученных изомерных продуктов

№	Исходное вещество	Метод	Изомеры, %		R _f	Продукт	Брутто формула
			N ³	S ⁴			
Абсолютный этиловый спирт							
1	34	A	-	90	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
2	34	B	-	88	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
3	34	C	-	89	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
4	34	D	-	87	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
5	34	E	8	83	0.72, 0.81	35, 36	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
6	34	F	-	90	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
1,4-Диоксан							
7	34	A	-	90	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
8	34	B	-	87	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
9	34	C	-	88	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
10	34	D	-	78	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
11	34	E	-	85	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
12	34	F	-	86	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
ДМФА							
13	34	A	-	90	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
14	34	B	18	75	0.72, 0.81	35, 36	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
15	34	C	-	89	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
16	34	D	-	84	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
17	34	E	-	80	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
18	34	F	20	65	0.72, 0.81	35, 36	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
ДМСО							
19	34	A	-	86	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
20	34	B	-	85	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
21	34	C	-	88	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
22	34	D	-	87	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
23	34	E	-	86	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S
24	34	F	-	90	0.72	35	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ S

Проявление в ИК-спектре тиона (34) частоты поглощения связи C=S (1299 см⁻¹), в спектре ¹N ЯМР сигналов 5 ароматических протонов фенильной группы: 8.20 м.д. (H_{Ph}-2,6, 2H, д), 13.93 м.д. (NH, 1H, уш.с), 8.64 м.д. (H-5, 1H, д), 7.67–7.54 м.д. (H-6, H_{Ph}-3,4,5 (фенил), 4H, м), 7.93 м.д. (H-7, 1H, т), 7.79 м.д. (H-8, 1H, д), в масс-спектре иона *m/z* 239 [M+H]⁺ подтверждает его структуру. Ряд селективности растворителей, следующий: ДМФА (67%) <этанол (83%) <ДМСО (100%) = диоксан (100%). Поэтому диоксан и ДМСО являются наиболее подходящими растворителями для селективного синтеза S⁴-метил (35) продукта из 2-фенилхинозаолин-4-тиона (34).

В третьей главе диссертации «Биологическая активность синтезированных соединений» представлены результаты биологических испытаний синтезированных веществ. Исследования проводились в лаборатории «Гельминтологии» Научно-исследовательского института ветеринарии и отделе «Органического синтеза и защиты растений» Института химии растительных веществ АН РУз.

Ростостимулирующая активность. При оценке ростостимулирующей активности использовали 0.1%-0.001%-ные растворы веществ (6, 10-11, 23-25, 32-36) и семена хлопчатника сорта «Бухара-102», регулятор роста Новосил выбран в качестве эталона. В результате обнаружено, что вещество (24) в концентрации 0.01% увеличило длину корня и стебля хлопчатника на 32.9% и 48% по сравнению с контролем и на 12.2% и 30.9% по сравнению с эталоном.

Ингибирующая активность. Установлено, что испытуемые вещества (26, 27, 29, 30, 32, 33, 35) в концентрации 0.1% проявляют различный уровень ингибирующей активности. Максимальное ингибирование наблюдалось при концентрации 0.1% 4-метилтио-2-фенилхиназолина (35), который ингибировал длину корня пшеницы на 82.9% и длину стебля на 91.9% по сравнению с контролем. С целью определения ингибирующей активности веществ 11, 24, 29, 30, 36 были проведены первичные скрининги семян пшеницы сорта Газгон и сорта огурца Узбекистан. В качестве препарата сравнения использовали гербицид Гезагард. В результате обнаружено, что 3-метил-2-фенилхиназолин-4-тион (36) обладает ингибирующей активностью.

Инсектицидная активность. В качестве объекта исследования были выбраны диалкилхиназоны: 2,3-диметилхиназолин-4-он (11) и 3-метил-2-фенилхиназолин-4-он (18) и определен их биологическая эффективность против жука зернобобовых культур (*C.maculatus*). Для изучения инсектицидной активности соединений (11, 18) использовали 0.001% и 0.01%-ные растворы веществ, в качестве стандартного инсектицида выбран Карбофос (контроль - дистиллированная вода). В результате биологическая эффективность 3-метил-2-фенилхиназолин-4-она (18) оказалась максимальной (100%) при обеих концентрациях. Это означает, что перспективно проведение исследований в этом направлении.

Антигельминтная активность. В лабораторных условиях изучена антигельминтная активность производных хиназолин-4-она и хиназолин-4-тиона, содержащих разные алкильные группы или фрагменты, в различных концентрациях, но среди них только хиназолин-4-она гидрохлорид обладал высокими антигельминтными свойствами, в качестве стандартов использовались медамин и альбендазол. Это соединение проявляет высокую активность (90-100%) в дозе 150 мг/кг у крупного рогатого скота, овец, коз при применении против фасциолеза. На это вещество получен патент (IAP05685).

В четвертой главе диссертации представлена экспериментальная часть, методы исследования, синтез исходных соединений, методы проведения их различных химических модификаций. Методы идентификации и определения структуры соединений: в частности, описаны результаты хроматографии (ТСХ), спектроскопии (УФ-, ИК-, ¹H- и ¹³C ЯМР), масс-спектрометрии.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведены систематические реакции амбидентных и полидентных анионов 2Н(замещенных)хиназолин-4-онов с «мягкими» и «жесткими» метилирующими агентами в полярных протонных, апротонных, апротонных биполярных растворителях, при различной температуре и продолжительности, в результате установлено образование преимущественно N³-продуктов и теоретически обоснован.
2. Впервые обнаружено, что трудно синтезируемый другими способами O⁴-метил изомер (4-метоксихиназолин) получается с хорошим выходом, данный метод (ДМФА/MeI/85-90°C/4 часа) рекомендован для использования в целевых синтезах.
3. Разработаны простые и высокоэффективные методы получения 2Н(метил, фенил, 4-нитрофенил)хиназолин-4-онов, которые являются основными объектами исследований, а также необходимых для их синтеза синтонов (промежуточных амидов).
4. Впервые разработан высокоэффективный метод тионирования хиназолин-4-она с использованием реактива Лавессона при относительно низкой температуре и за короткое время, и предложен механизм реакции.
5. Выявлено, что под влиянием положительного индуктивного эффекта электронодонорной (метильной) группы 2-метилхиназолин-4-она увеличивается электронная плотность в пиримидиновом кольце и в результате делокализации электронов амбидентного аниона реакции с метилирующими агентами идет селективно по N³-атому азота и конверсия составляет 100%.
6. Впервые установлено, что реакция каталитического метилирования 2Н(замещенных)хиназолин-4-тионов в различных условиях протекает по «мягкому» S-центру, что приводит к образованию S⁴-метильных продуктов с высокой селективностью и это объясняется легкой поляризуемостью атома серы.
7. Определено, что реакции метилирования хиназолин-4-онов, содержащих в своей молекуле электроноакцепторные (фенильные, 4-нитрофенильные) группы, протекают труднее и неселективно по сравнению с субстратами, содержащими электронодонорные группы, но образуются преимущественно N³-метильные продукты, и температура существенно влияет на ход реакций.
8. Выявлено, что среди синтезированных 25 новых соединений обнаружены вещества с высокой ростостимулирующей, ингибирующей, инсектицидной и противогельминтной активностью, а также получен патент на изобретение Центра интеллектуальной собственности (№IAP05685) на субстанцию хиназолин-4-она гидрохлорида с антигельминтной активностью.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 02/30.01.2020. K/T.104.01
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
AT THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**TASHKENT STATE AGRARIAN UNIVERSITY
INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

SAITKULOV FOZILJON ERGASHEVICH

**SYNTHESIS OF 2H(SUBSTITUTED)QUINAZOLIN-4-ONES, SOME OF
THEIR THIOANALOGUES AND SELECTIVE METHYLATION UNDER
DIFFERENT CONDITIONS**

02.00.03-Organic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
of the doctor of philosophy (PhD) on chemical sciences**

Tashkent – 2024

The title of the dissertation of the doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2022.4.PhD/K558.

The dissertation has been prepared at the Tashkent State Agrarian University and Institute of the Chemistry of Plant Substances.

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.uzicps.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor: **Elmuradov Burkhon Zhurayevich,**
doctor of chemical sciences, professor

Official opponents: **Khodjaniyazov Khamid Utkirovich,**
Doctor of chemical sciences (DSc)

Kholikov Tursunali Suyunovich,
Doctor of chemical sciences (DSc)

Leading organization: **Tashkent Institute of chemical technology**

The defense of the dissertation will take place on “___” _____ 2024 year at _____ at the Meeting of the Scientific council DSc.02/3001.2020.K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances (registered for № ____). (Address: 100170, Tashkent, 77 Mirzo-Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48). e-mail plant_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of the Chemistry of Plant Substances (Address: 100170, Tashkent, 77 Mirzo-Ulugbek street. Phone: (99871) 262-59-13, Fax: (99871) 262 73 48), e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «___» _____ 2024.
(Protocol at the register № ____ dated _____ 2024)

Sh. Sh. Sagdullayev

Chairman of Scientific Council on awarding
of scientific degrees, doctor of technical sciences,
academician

N. K. Khidirova

Secretary scientific of Scientific Council on awarding
of Scientific degrees, candidate of chemical sciences,
senior researcher

E. Kh. Botirov

Chairman of Scientific seminar under Scientific Council
on awarding of scientific degrees, doctor of chemical sciences,
professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is to develop improved methods for the synthesis of 2H (substituted) quinazolin-4-ones and -thiones, to carry out their methylation reactions with "hard" and "soft" methylating agents in an alkaline (KOH) environment, to identify the main factors influencing the direction of reactions and the type of isomers, comparison of the results obtained, determination of the structures, physicochemical and biological properties of the synthesized compounds.

The objects of the research work are 2H(methyl, phenyl, 4-nitrophenyl)quinazolin-4-ones, 2H(methyl, phenyl)quinazolin-4-thiones, their isomeric N¹-, N³-, O⁴- and S⁴-methyl products formed as a result of their interaction with various methylating agents (methyl iodide, methyl tosylate, dimethyl sulfate).

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, the methylation reactions of ambident and polydent anions of quinazolin-4-one were carried out systematically in polar proton (ethanol), aprotion (dioxan-1,4), aprotion bipolar (DMFA and DMSO) solvents at different temperatures and time durations, as a result, mainly N³-product formation is determined and justified according to Pearson's theory;

when quinazolin-4-one reacting with a "soft" methylating agent in DMFA at 85-90°C (Method B), the difficult-to-synthesize O⁴-methyl isomer (4-methoxyquinazoline) has been shown to be produced in good yield, and this method is recommended for use in target syntheses;

due to the positive inductive effect of the electron-donating (methyl) group, the electron cloud density in the pyrimidine ring of 2-methylquinazolin-4-one increases and as a result of the delocalization of ambient anion electrons, the reactions take place selectively at the N³-nitrogen atom in the presence of "soft" and "hard" methylating agents, in which the conversion is 100 % and it was proved that 2,3-dimethylquinazolin-4-one is formed with high yield;

simple and highly efficient synthesis methods of 2H(methyl, phenyl, 4-nitrophenyl)quinazolin-4-ones and important raw materials for their production - intermediate amides are recommended;

methylation reactions of quinazolin-4-ones with an electron acceptor (phenyl, 4-nitrophenyl) group are relatively difficult and nonselective, unlike analogs with an electron-donating group, but mainly the formation of N³-product and the course of the reaction are significantly dependent on temperature;

for quinazolin-4-one thionation reactions under different conditions, Lavesson's reagent was proved to be the most suitable reagent and a thionation mechanism has been proposed;

the interaction of 2H(methyl, phenyl)quinazolin-4-thiones with "soft" and "hard" methylating agents is carried out under different conditions, and in all methods, the reaction goes to the "soft" sulfur atom in relation to the N³ atom, resulting in the formation of the S⁴-methyl product with high selectivity was determined and this is explained by the easy polarizability of the sulfur atom;

it has been proven that dioxane-1,4 and DMSO are the most suitable solvents for obtaining S⁴-methyl products with high (100%) selectivity from 2H(methyl,phenyl)quinazolin-4-thiones.

Implementation of the research results. Based on scientific results obtained on the improved synthesis of 2H (substituted) quinazolin-4-ones and -quinazolin-4-thiones, obtaining selective (N¹-, N³-, O⁴-, S⁴-) methylation products, determining the structure and biological properties of the resulting compounds:

in order to obtain a product with anthelmintic activity, a patent for an invention was obtained from the Center for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan ((No. IAP05685, 2018). As a result, it was possible to create a highly effective synthetic anthelmintic agent, easily soluble in water, for use in livestock;

results of X-ray structural analysis of 2,3-dimethylquinazolin-4-one is included to the Cambridge Structural Database (<https://www.ccdc.cam>, CCDC 1007927). As a result of the introduction of a new compound into the database, it was possible to synthesize similar compounds and describe their structure;

to implement Resolution No. 571 of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan “On measures to further improve the activities of Samarkand State University” dated July 24, 2018, a textbook “General Chemistry” was published for students (registration number No. 169) (Ministry of Higher and Secondary Special Education of the Republic of Uzbekistan, Decision No. 8 of the Council of SamDU named after Sharof Rashidov, 01/31/2023).

a textbook “Laboratory work in chemistry” was published (registration number No. 500-594) (order No. 500 of the Ministry of Higher and Secondary Special Education of the Republic of Uzbekistan dated November 23, 2021) for students. As a result, it became possible to use the manual in practice as modern generalized laboratory classes in analytical and organic chemistry for 1st-year students studying in the field of agricultural education;

the results of studying the tautomerism of derivatives of 2H(methyl-, methylthio-, phenyl)quinazolin-4-ones, 4-thiones and 4-aminoquinazolines were used in the fundamental project FA-F7-T207 “Theoretical problems of the formation of an asymmetric center in the molecule of biologically active heterocyclic compounds” with study of easy access to electrophilic exchange reactions of the methyl group in position 2 as a result of protonation of the N-1 nitrogen atom in an acidic environment (Certificate 4/1255-679 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated March 26, 2024). As a result, a method has been created for the successful application of electrophilic substitution (addition) reactions to analogues of tricyclic quinazolone alkaloids with an activated α -methylene group;

The structure and scope of the thesis. The dissertation consists an introduction, four chapters, conclusion, a list of references and an appendix. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (часть I; part I)

1. Саиткулов Ф.Э., Алимова М.Ж., Шахидоятов Х.М. Алкилирование 2-фенилхиназолин-4-она «мягкими» и «жесткими» метилирующими агентами // *Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг маърузалари*. -Ташкент. -2011. -№3. -С.50-53 (02.00.00, №8).
2. Саиткулов Ф.Э., Бобокулов Х.М., Шахидоятов Х.М. О влиянии нитрогруппы на направление алкилирования 2-р-нитрофенилхиназолин-4-она. // *Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг маърузалари*. -Ташкент. -2011. -№6. -С.40-44 (02.00.00, №8).
3. Саиткулов Ф.Э., Ураков Б.А., Захидов К.А., Шахидоятов Х.М. Влияние природы алкилирующего агента и растворителя на направлении реакции метилирования 2Н(метил-, фенил-, *n*-нитрофенил)хиназолин-4-онов // *Химия и химическая технология*. -Ташкент. -2013. -№1. -С.27-31 (02.00.00, №3).
4. Saitkulov F.E., Tashniyazov A.A., Mamadrahimov A.A., Shakhidoyatov Kh.M., 2,3-Dimethylquinazolin-4(3H)-one // *Acta crystallographica. Section E, Structure reports online*. -2014. -E70, o788. (№3, Scopus).
5. Саиткулов Ф.Э., Зоҳидов Қ.О., Самаров З.У., Юсупова С., Шахидоятов Х.М. 2-Метилхиназолин-4-тионни “юмшоқ” ва “қаттиқ” метиллаш агентлари билан метиллаш // *СамДУ илмий тадқиқотлар ахборотномаси*. -Самарқанд. -2015. -№3. -Б.109 (02.00.00, №9).
6. Саиткулов Ф.Э., Захидов К.А., Самаров З.У. Синтез и изучение реакции метилирования хиназолин-4-тиона. *Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг маърузалари*. -2015. -№ 4. -С.54-56 (02.00.00, №8).
7. Саиткулов Ф.Э., Гиясов К., Элмурадов Б.Ж. Метилирование 2-метилхиназолин-4-она «мягкими» и «жесткими» метилирующими агентами // *Universum: Химия и биология*. -Москва. -2022. -№11. -С.49-52 (02.00.00, №2).
8. Саиткулов Ф.Э., Элмурадов Б.Ж., Гиясов К. Алкилирования хиназолин-4-она «мягким» и «жестким» алкилирующими агентами // *Universum: Химия и биология*. -Москва. -2023. -№1. -С.53-57 (02.00.00, №2).
9. Saitkulov F.E, Elmuradov B.J, Giyasov K, Ruziboev D. Synthesis and study of the methylation reaction of 2-methylquinazolin-4-tione // *Universum: Химия и биология*. -Москва. -2024. -№1 (115). -С.56-59 (02.00.00, №2).
10. Saitkulov F.E., Elmuradov B.Zh., Sapaev B. Syntheses and biological activity of quynazolin-4-one hydrochloride // *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*. -2024. -№1-2. P.28-35 (02.00.00, №2. SJIF – 6.62)
11. Орипов А.О., Шахидоятов Х.М., Йулдашев Н.Э., Элмурадов Б.Ж., Саиткулов Ф.Э., Насруллаев А.О., Исаев Ж.М., Улашев И.А. // Антигельминт восита. Патент IAP05685 (Ўзбекистон) (12.10.2018 чоп этилган).

II бўлим (часть II; part II)

12. Sapayev B., Saitkulov F.E. *Kimyo fanidan laboratoriya ishlari*. O'quv qo'llanma. Toshkent davlat agrar universiteti bosmaxonasi. Toshkent. 2021. 144 bet.
13. Nasimov H.M., Ruziyev E.A., Saitkulov F.E. *Umumiy kimyo*. O'quv qo'llanma. SamDU nashriyoti, Samarqand. 2023. 448 bet.
14. Saitkulov F.E., Khatamov H.U., Shakhidoyatov Kh.M. Comparative analysis of direction of the methylation reactions of 2-substituted quinazolin-4-ones and 4-aminoquinazolines // 3rd International Conference on Heterocyclic Compounds, Jaipur, India. December, 10-13, 2011. P.62.
15. Сaitкулов Ф.Э., Захидов К.А., Самаров З.У., Шахидаятов Х.М. Синтез и изучение алкилирования 2-фенилхиназолин-4-тиона // "Проблемы и перспективы классификации и сертификации товаров на основе химического состава". Материалы IV международной научно-практической конференции. Андижан. АНГУ 2015. -С.132-133.
16. Сaitкулов Ф.Э., Захидов К.А., Шахидаятов Х.М. Алкилирование 2-метилхиназолин-4-тиона «мягкими» и «жесткими» метилирующими агентами // «Современные актуальные проблемы естественный наук». Материалы Международной научно-практической интернет конференции. г. Актобе, Казахстан. 18-27 Декабря, 2014. -С.76.
17. Сaitкулов Ф.Э., Элмурадов Б.Ж. Взаимодействие хиназолин-4-она с различными метилирующими агентами // Материалы международной конференции «Современные проблемы экологии и охраны окружающей среды». 15-16 Июня, 2022. -Ташкент, Узбекистан. -Б.801.
18. Сaitкулов Ф.Э., Элмурадов Б.Ж. Метилирование хиназолин-4-она «мягкими» и «жесткими» метилирующими агентами // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции. Институт ОНХ АН РУз. 12-14 Мая, 2022. -Ташкент, Узбекистан. -С.345.
19. Saitkulov F., Sapaev B., Nasimov K., Kurbanova D., Tursunova N. Structure, aromatic properties and preparation of the quinazolin-4-one molecule // E3S Web of Conferences, 2023, 389, 03075. P.1-7.
20. Saitkulov F.E., Elmuradov B.J. Xinazolin-4-tionning sintezi va metillash reaksiyalarini o'rganish // Международная научно-техническая конференция «Современные проблемы экологии и охраны окружающей среды» 15-16 Июня, 2022. -Ташкент, Узбекистан. – Б.843.
21. Сaitкулов Ф.Э., Элмурадов Б.Ж. Влияние различных факторов на направление реакции метилирования хиназолин-4-тионов // "Kimyo va tibbiyot: nazariyadan amaliyotgacha». Xalqaro ishtirok bilan Respublika ilmiy-amaliy konferensiya materiallar to'plami. 07-08 Oktabr, 2022. -Buxoro, Uzbekiston. -B.64.
22. Saitkulov F.E., Elmuradov B.Zh. Influence of the nature of methylating agent and solvent on the directions of the methylation reactions of 2H(methyl-, phenyl-, -p-nitrophenyl)quinazolin-4-ones // France International scientific-online conference: "Scientific approach to the modern education system" July, 31, 2022. -France, Paris: "Cess". -Part 6. -P.70-75.

23. Сaitкулов Ф.Э. Элмурадов Б.Ж., Гиясов К. Синтез и изучение реакции метилирования 2-метилхиназолин-4-тиона // «Актуальные проблемы химической науки и промышленности», 24-25 Ноября, 2023. -Фергана. -С.216.
24. Сaitкулов Ф.Э., Захидов К.А., Самаров З.У., Шахидоятов Х.М. Синтез и изучение алкилирования 2-фенилхиназолин-4-тиона // «Актуальные проблемы химии природных соединений». 12-Марта, 2015. -Ташкент. -Б.46.
25. Sapaev B., Saitkulov F.E., Tashniyazov A.A., Normurodov O.U. Study of methylation reactions of 2-phenylquinazoline-4-thione with “soft” and “hard” methylation agents and determination its biological activity // E3S Web of Conferences. -2021, -258, 04023. -P.1-7.
26. Сaitкулов Ф.Э., Элмурадов Б.Ж. УФ-спектральные характеристики хиназолин-4-онов и –тионов // “Innovative developments and research in Education”. International scientific-online conference. -Canada. -2022. -P.10-12.
27. Saitkulov F., Sapaev B., Nasimov K., Kurbanova D., Tursunova N. Structure, aromatic properties and preparation of the quinazolin-4-one molecule // E3S Web of Conferences. -2023, 389, 03075. P.1-7.
28. Saitkulov F.E., Elmuradov B. Zh., Giyasov K. Biological activity of quinazolin-4-one hydrochloride // «Актуальные проблемы химической науки и промышленности» 24-25 Ноября, 2023. -Фергана. -С.160.
29. Сaitкулов Ф.Э., Элмурадов Б.Ж., Рузибоев Д. Хиназолин-4-онни метиллаш реакциясини ўрганиш // «Fizikaviy va kolloid kimyo fanlarining fundamental va amaliy muammolari hamda ularning innovatsion yechimlari» Xalqaro ilmiy-amaliy anjuman. Namangan muhandislik-texnologiya instituti, Namangan, 9 Fevral, 2024. Б.1059-1061.
30. Saitkulov F.E., Elmuradov B.J., O'lmasova K., Alijonova A. Study of the structure of 2,3-dimethylquinazoline-4-one // “Академические исследования в современной науке”. International scientific-online conference, USA, 2023, P.5-10.
31. Saitkulov F.E., Elmuradov B.J. New methods of synthesis of quinazolin-4-thione // International conference on medicine, science and education. Germany. 2024. №2. -Vol.1. -P.33-37.
32. Sapaev B., Sapaev I.B., Saitkulov F.E., Tashniyazov A.A., Nazaraliev D. Synthesis of 2-methylquinazoline-4-thione with the purpose of alkylation of 3-propyl 2-methylquinazoline-4-thione with alkylating agents // AIP Conference Proceedings. -2022. -Vol.2432. -Issue 1, ID:020009. 16 June, 2022. -P.1-4.

Автореферат «Кимё ва кимё технологияси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.

Автор выражает свою благодарность профессору Ташкентского
Государственного аграрного университета, кандидату химических
наук К.Гиясову за оказанные научные консультации.

Муаллиф Тошкент Давлат аграр университети профессори, кимё
фанлари номзоди К.Гиясовга илмий маслаҳатлари учун ўз
миннатдорлигини билдиради.

Босишга рухсат этилди: 29.05.2024 йил.
Қоғоз бичими 60x84 1/16. Адади 100 нусха.
Буюртма №91.
“Go To Print” хусусий корхонасида чоп этилди.
Тошкент ш., Широқ кўчаси, 100