

**O‘SIMLIK MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY  
DARAJALAR BERUVCHI  
DSc. 02/30.01.2020. K/T.104.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**O‘SIMLIK MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI**

**BERDIYEV ABDUG‘ANI UMIR O‘G‘LI**

**5,6-DIALMASHINGAN-4-XLORTIYENO[2,3-d]PIRIMIDINLAR SINTEZI  
VA KIMYOVIY O‘ZGARISHLARI**

**02.00.03-Organik kimyo**

**Kimyo fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi  
AVTOREFERATI**

**Toshkent – 2024**

**Kimyo fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi**

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

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

**Berdiyev Abdug‘ani Umir o‘g‘li**

5,6-Dialmashingan-4-xlortiyeno[2,3-d]pirimidinlarning sintezi va kimyoviy o‘zgarishlari ..... 3

**Бердиев Абдугани Умир угли**

Синтез и химические превращения 5,6-дизамещенных-4-хлортиено[2,3-d]пиримидинов ..... 23

**Berdiev Abdugani**

Synthesis and chemical transformations of 5,6-disubstituted-4-chlorothieno[2,3-d]pyrimidines ..... 43

**E‘lon qilingan ishlar ro‘uxati**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 47

**O‘SIMLIK MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI HUZURIDAGI ILMYIY  
DARAJALAR BERUVCHI  
DSc. 02/30.01.2020. K/T.104.01 RAQAMLI ILMYIY KENGASH**

---

**O‘SIMLIK MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI**

**BERDIYEV ABDUG‘ANI UMIR O‘G‘LI**

**5,6-DIALMASHINGAN-4-XLORTIYENO[2,3-d]PIRIMIDINLAR SINTEZI  
VA KIMYOVIY O‘ZGARISHLARI**

**02.00.03-Organik kimyo**

**Kimyo fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi  
AVTOREFERATI**

**Toshkent – 2024**

**Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2023.2.PhD/K620 raqam bilan ro'yxatga olingan.**

Dissertatsiya O'simlik moddalari kimyosi institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, ingliz, rus (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasi (www.uzicps.uz) va "ZiyoNet" axborot ta'lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

**Ilmiy rahbar:**

**Elmuradov Burxon Jurayevich,**  
kimyo fanlari doktori, professor

**Rasmiy opponentlar:**

**Abdushukurov Anvar Kabirovich,**  
kimyo fanlari doktori, professor

**Bozorov Xurshed Abdulloyevich,**  
kimyo fanlari doktori, professor

**Yetakchi tashkilot:**

**Toshkent kimyo-texnologiya instituti**

Dissertatsiya himoyasi O'simlik moddalari kimyosi instituti huzuridagi DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 raqamli Ilmiy kengashning 2024-yil "10" sentabr soat 12.00 dagi majlisida bo'lib o'tadi (Manzil: 100170, Toshkent sh., Mirzo Ulug'bek ko'ch., 77. Tel.: (+99871) 262-59-13, faks: (+99871) 262-73-48), e-mail [plant\\_inst@icps.org.uz](mailto:plant_inst@icps.org.uz), ixrv@mail.ru.

Dissertatsiya bilan O'simlik moddalari kimyosi instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (43 raqami bilan ro'yxatga olingan). (Manzil: 100170, Toshkent sh., Mirzo Ulug'bek ko'ch., 77. Tel.: (+99871) 262-59-13, faks: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru.

Dissertatsiya avtoreferati 2024-yil "23" avgust da tarqatildi.

(2024-yil 23-avgust dagi 8- raqamli reyestr bayonnomasi).



**Sh.Sh. Sagdullayev**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi,  
texnika fanlari doktori, akademik

**N.K. Xidirova**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash ilmiy  
kotibi, kimyo fanlari nomzodi,  
katta ilmiy xodim

**E.X. Botirov**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
qoshidagi Ilmiy seminar raisi  
kimyo fanlari doktori, professor

## **KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)**

**Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati.** Hozirgi kunda dunyoda tibbiyot va qishloq xo‘jaligi sohasining dolzarb vazifalaridan biri yuqori samarali, xavfsiz va raqobatbardosh preparatlarni ishlab chiqishdir. Ushbu preparatlarni yaratishda muhim tadqiqotlardan biri birikma molekulasida faol funksional guruhlar yoki fragmentlar saqlagan maqsadli moddalarni sintez qilish va amaliy ahamiyatga ega modifikatsiya usullarini ishlab chiqishdan iboratdir. Bu yo‘nalishda, tarkibida farmakofor pirimidin geterohalqasi tutgan “amino ko‘priki” bisiklik gibril tiyenopirimidinlar kimyosi hamda farmakologiyasini tadqiq etish ham nazariy ham amaliy ahamiyatga molikdir. Mazkur birikmalar qatorida “nomzod” birikmalarni sintez qilish va ularning biologik faolligini aniqlash juda dolzarbdir.

Jahonda bisiklik tiyenopirimidinlar (TP) asosida yaratilgan preparatlar tibbiyot sohasida yallig‘lanish, saraton, mikroblar, viruslar va silga qarshi, shuningdek, antioksidantlar va markaziy asab tizimini himoya qilish vositalari sifatida keng ishlatilmoqda. Ta’kidlash lozimki, dissertatsiya ishining tadqiqot obyektlari (TP) hozirgi vaqtda dunyoda saratonga qarshi ishlatilayotgan – gefitinib, erlotinib, afatinib va kanertinib kabi preparatlarning tiofen halqali analoglari hisoblanadi. Shuning uchun, molekulasida farmakofor (pirimidin) halqa saqlagan potensial biologik faol tiyenopirimidinlarni maqsadli sintezi va modifikatsiyasini amalga oshirish, ularning tuzilishini zamonaviy usullar yordamida isbotlash, olingan birikmalarning biologik xossalarni aniqlash va istiqbolli “nomzod” moddalar asosida yangi, yuqori samarali preparatlarni yaratish juda muhimdir.

O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha Harakatlar strategiyasida<sup>1</sup> “Farmatsevtika sanoatini yanada rivojlantirish, aholi va tibbiyot muassasalarining arzon, sifatli dori vositalari bilan ta’minlanishini yaxshilash” vazifalari belgilab berilgan. Mazkur yo‘nalishda, O‘simlik moddalari kimyosi instituti olimlari tomonidan tabiiy va sintetik moddalar asosida qishloq xo‘jaligi va tibbiyot uchun samarali dori vositalari (uchqun, rozalin, nikamizolon, galantamin, dezoksipeganin, sitizin va b.) yaratilgan. Shuning uchun, 5,6-dialmashingan-4-xlor(gidrazinil)-TPlarning maqbul sintez usullarini ishlab chiqish, ularning nukleofil va elektrofil agentlar bilan reaksiyalarini tizimli o‘rganish, jarayonlarga ta’sir etuvchi asosiy omillarni va reaksiya qonuniyatlarini aniqlash, olingan birikmalarning fizik-kimyoviy va biologik xossalarni o‘rganish yangi va samarali dori vositalarini yaratishda muhim ahamiyat kasb etadi.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019-yil 10-apreldagi “Respublikamizda 2019-2021-yillarda farmatsevtika sohasini jadal rivojlantirishning keyingi chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi PF-5707-son farmoni, 2021-yil 13-fevraldagi “Kimyo sanoati korxonalarini yanada isloh qilish va moliyaviy sog‘lomlashtirish, yuqori qo‘shilgan qiymatli kimyoviy mahsulotlar ishlab chiqarishni rivojlantirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi PQ-4992-son qarori, 2022-yil 28-yanvardagi “Yangi O‘zbekistonning 2022-2026-yillarga mo‘ljallangan rivojlanish strategiyasi to‘g‘risida”gi PF-60-son farmoni hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa meyoriy-

---

<sup>1</sup> O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 7-fevraldagi PF-4947-son “O‘zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo‘yicha Harakatlar strategiyasi to‘g‘risida”gi Farmoni.

huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya ishi muayyan darajada xizmat qiladi.

**Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga mosligi.** Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining V. Kimyo fanlari, kimyoviy texnologiyalar va nanotexnologiya ustuvor yo‘nalishlariga muvofiq bajarilgan.

**Muammoning o‘rganilganlik darajasi.** Tiyenopirimidinlar (TP) sintezi, modifikatsiyasi va biologik faolligi bo‘yicha ilmiy tadqiqotlar o‘tgan asrning ikkinchi yarmida boshlangan. Dunyoning ko‘pgina mamlakatlarida hozirgi vaqtda mazkur sinf birikmalari bilan izlanishlar jadal davom ettirilmoqda. Xususan, A.T. Mavrova, Sh. Taoda, B. Wilding, O.D. Vlasova, S. Bugge, J.W. De Schutter, N.S. Habib, J.L. Woodring, N.G. Haswani, L. Feize, Li Fei Nie, Z. Puterova, Eslam M.H. Ali, S.N. Milik, T.R. Rheault, V.P. Litvinov kabi xorijlik olimlar tiyenopirimidinlar sintezi, kimyoviy modifikatsiyasi va amaliyotda qo‘llanilishini tadqiq etish bilan shug‘ullanishgan. Yurtimizda mazkur yo‘nalish rivojiga X.M. Shaxidoyatov, N.D. Abdullayev, B.J. Elmuradov, B. Tashxodjeyev, B.A. Urakov, X.A. Bozorov, N.I. Mukarramov, I.S. Ortiqov va boshqalar o‘z izlanishlari bilan tiyenopirimidinlar sintezi, reaksiyalari va biologik faolligini aniqlashga o‘z hissalarini qo‘shishgan.

Mazkur izlanishlarga qadar TP-4-onlar sohasida ko‘plab tadqiqotlar olib borilgan, lekin, pirimidin halqasining 4-holatini faollashtirish va sintetik potensialini oshirish, olingan 4-xlor-hosilalarning nukleofil almashinish mahsulotlarini sintez qilish va ularning elektrofil reagentlar bilan reaksiyalarini amalga oshirish hamda olingan gibril molekullarning biologik faolligi to‘g‘risida adabiyotlarda ma‘lumotlar deyarli yo‘q. Shuning uchun, ushbu birikmalarning takomillashgan sintez usullarini ishlab chiqish, ularning maqsadli modifikatsiyalarini tadqiq etish, reaksiyalar borishiga va yo‘nalishiga ta‘sir etuvchi omillarni aniqlash, “tuzilish - reaksiya qobiliyat - biologik faollik” o‘zaro bog‘liqlik qonuniyatlarini o‘rganish va yangi biologik faol moddalarni aniqlash maqsadga muvofiqdir.

**Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan ilmiy-tadqiqot muassasasidagi ilmiy-tadqiqot ishlar bilan bog‘liqligi.** Dissertatsiya tadqiqoti O‘zR FA O‘simlik moddalari kimyosi instituti ilmiy tadqiqot ishlari rejasining №F-FA-2021-408 “Zamonaviy kross-birikish va geterosiklizatsiya reaksiyalari asosida molekulaga farmakofor fragmentlar kiritish qonuniyatlarini tadqiq etish” (2021-2024) mavzusidagi fundamental loyiha doirasida bajarilgan.

**Tadqiqot maqsadi** dialmashigan 2-aminotiofen efirlari, tiyeno[2,3-d]pirimidin-4-onlar va 4-xlor(gidrazinil)tiyeno[2,3-d]pirimidinlarning takomillashgan sintez usullarini ishlab chiqish, ularni aminlar (diaminlar) va karbonil birikmalar bilan nukleofil almashinish hamda elektrofil birikish reaksiyalarini amalga oshirish, reaksiyalar borishiga va yo‘nalishiga ta‘sir etuvchi asosiy omillarni aniqlash, sintez qilingan birikmalarning tuzilishi, fizik-kimyoviy va biologik xossalarini aniqlashdan iborat.

#### **Tadqiqot vazifalari:**

2-aminotiofen efirlarini takomillashtirilgan Gevald reaksiyasi yordamida sintez qilish usullarini ishlab chiqish;

tadqiqotning asosiy obyektlaridan bo'lgan 5,6-dialmashigan TPlarning samarali sintezini amalga oshirish;

sintetik potentsiali yuqori 4-xlor-TPlarning maqbul sintez usullarini ishlab chiqish, reaksiya borishiga ta'sir etuvchi omillarni aniqlash;

4-xlor-TPlarning birlamchi aminlar (benzilamin, triptamin alkaloidi) bilan nukleofil almashinish reaksiyalarini amalga oshirish;

5,6-dialmashigan 4-xlor-TPlarning ikkilamchi sintetik geterosiklik aminlar bilan reaksiyalariga ta'sir etuvchi asosiy omillarni aniqlash;

“sitizin-tiyenopirimidin” gibril molekullarni olish usullarini ishlab chiqish va mahsulot unumiga ta'sir etuvchi omillarni aniqlash;

“benzotriazol-tiyenopirimidin” yangi gibril molekullar sintezini amalga oshirish va reaksiya yo'nalishiga ta'sir etuvchi omillarni aniqlash;

4-gidrazinil-TPlar sintezini va ularning turli karbonil birikmalar bilan reaksiyalarini amalga oshirish, mahsulot turiga ta'sir etuvchi omillarni aniqlash;

4-xlor-TPlarning palladiy katalizatori ishtirokida boradigan Suzuki–Miyaura kross-birikish reaksiyalarini amalga oshirish, reaksiyalar borishiga ligandlar ta'sirini aniqlash;

sintez qilingan birikmalarning tuzilishini fizik-tadqiqot usullari yordamida aniqlash va ular orasidan biologik faol moddalar izlash.

**Tadqiqotning obyektlari** sifatida 2-aminotiofen efirlari, 5,6-dialmashigan TP-4-onlar, 4-xlor-TPlar, ularning aminlar va arilbor kislotalari bilan hosil qilgan nukleofil almashinish va kross-birikish mahsulotlari, 4-gidrazinil-TPlar, ularning kondensatsiya va geterosiklizatsiya mahsulotlari tanlangan.

**Tadqiqotning predmeti** dastlabki 2-aminotiofen efirlari (Gevald reaksiyasi), 5,6-dialmashigan TP-4-onlar, 4-xlor-TPlar, 4-gidrazinil-TPlarning takomillashgan sintez usullari, ularning birlamchi hamda ikkilamchi (tabiiy va sintetik) aminlar, aromatik aldegidlar, atsetilatseton, arilbor kislotalari ishtirokida yangi *amino*-hosilalar, “sitizin-TP”, “benzotriazol-TP”, “pirazol-TP” gibril molekullari, 4-arilidengidrazinil-TPlar va kross-birikish mahsulotlarining olinish usullari, reaksiyalar yo'nalishi va mahsulotlar turiga ta'sir etuvchi omillar, sintez sharoitlari, fizik-kimyoviy va biologik xossalarni aniqlash hisoblanadi.

**Tadqiqotning usullari.** Nozik organik sintez usullari, IQ-,  $^1\text{H}$  va  $^{13}\text{C}$  YaMR-spektroskopiya, mass-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlili (RTT), xromatografiya (yupqa qatlamli (YuQX) va kolonkali (KX)) hamda biologik tadqiqot usullari.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi** quyidagilardan iborat:

4-xlor-TPlarning imidoil xlorid ( $\text{Cl}-\text{C}^4=\text{N}$ ) fragmenti uglerod atomi elektrofilligi ortishi natijasida aminlarning nukleofil hujumi aynan shu markazda sodir bo'lib, C-N bog'i saqlagan yangi aminobirikmalar hosil bo'lishi aniqlangan va reaksiya mexanizmi tavsiya etilgan;

ilk bor 5,6-dialmashigan 4-xlor-TPlarning triptamin (tabiiy alkaloid) bilan reagentlarning ekvimolyar nisbatdagi nukleofil almashinish reaksiyalari ekzosiklik *amino*-guruhning nukleofil hujumi bilan borishi va yuqori unumlar bilan “NH-ko'priki” yangi “triptamin-TP” gibril molekullar hosil bo'lishi aniqlangan;

ilk marotaba ikkilamchi geterosiklik aminlarning 5,6-dialmashigan 4-xlor-TPlar bilan reaksiyasi aminokomponent tuzilishiga qarab mono- va dialmashigan simmetrik

mahsulotlar hosil bo'lishi, polimetilen zanjirining  $(\text{CH}_2)_5 \rightarrow (\text{CH}_2)_3 \rightarrow (\text{CH}_2)_4$  qatorida dastlabki moddalar reaksiya faolligi va mahsulotlar unumi ortib borishi aniqlangan;

ilk bor tabiiy alkaloid sitizin va 5,6-dialmashigan 4-xlor-TPlarning nukleofil almashinish reaksiyalari turli erituvchilarda ( $\text{EtOH}$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ) amalga oshirilgan, bunda  $\text{CCl}_4$  eng maqbul erituvchi ekanligi va yuqori unumlar bilan yangi "sitizin-TP" gibrid molekularlar hosil bo'lishi aniqlangan;

5,6-dialmashigan 4-gidrazinil-TPlarning aromatik aldegidlar bilan kislota katalizatorligida boradigan *nukleofil birikish-eliminatsiya* reaksiyalari natijasida yaxshi va yuqori unumlar bilan *E*-izomer shakldagi benzilidengidrazinil-TPlar sintez qilingan va mahsulotlar tuzilishi zamonaviy spektral usullar yordamida tasdiqlangan;

ilk bor gidrazin (binukleofil) fragmenti saqlagan TPlarning dikarbonil birikma (atsetilatseton) bilan reaksiyalari "*yashil kimyo*" sharoitida amalga oshirilib, mono- va bis-geterosiklizatsiya natijasida pirazol halqasi saqlagan yangi gibrid molekularlar hosil bo'lishi aniqlangan;

ilk marotaba tarkibida C-Cl bog'i saqlagan TPlar va fenilbor kislotaning Pd-katalizatorligida boradigan Suzuki-Miyaura *kross-birikish reaksiyalari* amalga oshirilgan va mahsulotlar unumiga ta'sir etuvchi asosiy omillar aniqlangan.

**Tadqiqotning amaliy natijalari** quyidagilardan iborat:

tadqiqotning dastlabki obyektlari bo'lgan 2-aminotiofen efirlari va 5,6-dialmashigan TP-4-onlarni olish uchun takomillashgan Gevald reaksiyasi va termik halqalanish usullari tavsiya etilgan;

yuqori sintetik potensialga ega 5,6-dialmashigan 4-xlortiyeno[2,3-d]pirimidinlarni miqdoriy unumlarda sintez qilishning oson va qulay usullari ishlab chiqilgan;

5,6-dialmashigan 4-xlortiyeno[2,3-d]pirimidinlarning birlamchi (benzilamin, triptamin) aminlar bilan nukleofil almashinish reaksiyalari yordamida "NH-ko'priki" potensial faol gibrid molekularlar sintezining yuqori samarali usullari ishlab chiqilgan;

ikkilamchi geterosiklik aminlarning (piperidin, (metil)piperidinlar, morfolin, piperazin, benzotriazol) 4-xlor-TPlar bilan reagentlarning turli nisbatlarida reaksiyalari amalga oshirilib, mono- va bis-almashigan simmetrik "geteril-geteril" konyugatlar olish usullari yaratilgan;

sitizin alkaloidining 5,6-dialmashigan 4-xlor-TPlar bilan to'g'ridan-to'g'ri nukleofil almashinish reaksiyalarining turli erituvchilar ishtirokida maqbul sharoitlari aniqlangan, natijada "sitizin-TP" gibrid molekularlar sintezining oson va samarali usullari ishlab chiqilgan;

5,6-dialmashigan 4-gidrazinil-TPlarning karbonil birikmalar bilan katalitik sharoitdagi reaksiyalari natijasida sintetik potentsiali yuqori benzilidengidrazinil-TPlar va yangi "pirazol-TP" gibrid molekularini olish usullari tavsiya etilgan;

5,6-dialmashigan 4-xlor-TPlar misolida yangi C-C bog'i hosil bo'lishi bilan boradigan kross-birikish reaksiyalari yordamida p-elektronlarga boy, fluorofor "geteril-aril" konyugatlar sintez qilishning samarali usullari ishlab chiqilgan;

sintez qilingan birikmalar orasida mikroba va zamburug'larga qarshi, yuqori sitotoksik faollikka ega moddalar borligi aniqlangan.

**Tadqiqot natijalarining ishonchliligi** zamonaviy IQ,  $^1\text{H}$  va  $^{13}\text{C}$  YaMR-spektroskopiya, mass-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlili (RTT), xromotografiya

(YuQX, KX), biologik va boshqa tadqiqot usullaridan olingan natijalar asosida ishonchli tarzda isbotlangan.

**Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.** Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati shundan iboratki, ilk bor 5,6-dialmashigan TP-4-onlar, 4-xlor-TPlar va 4-gidrazinil-TPlarning nukleofil (birlamchi, ikkilamchi sintetik va tabiiy geterosiklik aminlar) va elektrofil (fosforoksixlorid, arilbor kislotalari, karbonil birikmalar) reagentlar bilan modifikatsiyalari tizimli tadqiq etilgan, natijada yangi C-N va C-C bog‘lari saqlagan aminobirikmalar, arilidengidrazinlar, geterosiklizatsiya va kross-birikish mahsulotlari hosil bo‘lishi zamonaviy usullarda isbotlangan, reaksiyalar borishiga ta’sir etuvchi asosiy omillar (reagentlar tuzilishi va nisbati, erituvchi tabiati, reaksiya harorati va davomiyligi) aniqlangan va nazariy jihatdan asoslangan.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati sintez qilingan birikmalar orasida mikroob va zamburug‘larga qarshi, yuqori sitotoksik faollikka ega moddalar borligi, shuningdek, 2-aminotiofen efirlari, 5,6-dialmashigan TP-4-onlar, 4-xlor-TPlar, 4-gidrazinil-TPlarning takomillashgan sintez usullari ishlab chiqilishi, maqsadli aminobirikmalar, 4-ariliden-gidrazinil-TPlar, “sitizin-TP”, “benzotriazol-TP”, “pirazol-TP” gibril molekular, kross-birikish mahsulotlarini olishning samarali usullari yaratilganligi, 4 ta birikmaning RTT natijalari xalqaro Kembridj markaziy kristallografik ma’lumotlar bazasiga kiritilganligi, 90 ta birikmaning (65 tasi yangi) sintez usullari ishlab chiqilganligi bilan izohlanadi.

**Tadqiqotlar natijalarining joriy qilinishi.** 2-Aminotiofen efirlari, 5,6-dialmashigan TP-4-onlar, 4-xlor-TPlar, 4-gidrazinil-TPlarning takomillashgan sintezi, ulardan maqsadli aminobirikmalar, gibril molekular va kross-birikish mahsulotlarining olinishi, sintez qilingan birikmalarining tuzilishi va biologik xossalari aniqlash bo‘yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

3-(5,6,7-trigidrosiklopenta[4,5]tiyeno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4,5,6-geksagidro-8H-1,5-metanopirido[1,2-a][1,5]diazosin-8-on, 3-(5,6,7,8-tetragidrobzeno[4,5]tiyeno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4,5,6-geksagidro-8H-1,5-metanopirido[1,2-a][1,5]diazosin-8-on, 3-(5,6-dimetiltiyeno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,2,3,4,5,6-geksagidro-8H-1,5-metanopirido[1,2-a][1,5]diazosin-8-on, 5-metil-4-(8-okso-1,5,6,8-tetragidro-2H-1,5-metanopirido[1,2a][1,5]diazosin-3(4H)-il)tiyeno[2,3-d]pirimidin-6-etilkarboksilatlarining RTT natijalari Kembridj markaziy kristallografik ma’lumotlar bazasiga kiritilgan (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC: 2279685, 2279686, 2279687, 2279688). Natijada, bazaga kiritilgan moddalarga o‘xshash birikmalarni sintez qilish va ularning tuzilishini tavsiflash imkonini bergan;

5,6-dialmashigan-4-xlor(gidrazinil)tiyeno[2,3-d]pirimidinlar sintezi va kimyoviy o‘zgarishlarini o‘rganish natijalaridan №VA-FA-F-7-006 raqamli “Sulfonilmochevinalar, triazinlar va ularning geterosiklik analoglari qatorida selektiv pestitsidlarning yangi avlodini sintez qilishning fundamental asoslari” mavzusidagi fundamental loyihada 5,6-dialmashigan-4-xlor tiyeno[2,3-d]pirimidinlarning gidrazin gidrat bilan ta’sirlashishidan istiqbolli gidrazinlar sintez qilish va ularni karbonil birikmalar bilan reaksiyalarini muvaffaqiyatli amalga oshirish orqali tegishli potensial faol *E*-izomer shakldagi arilgidrazinlar hosil bo‘lishi aniqlangan (O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasining 2024-yil 28-martdagi 4/1255-697-son

ma'lumotnomasi). Natijada, 2,3-trimetilen-3,4-digidroksinazolin-4-tionning gidrazin gidrat bilan ta'sirlashishidan istiqbolli gidrazinlar sintez qilish va ularni karbonil birikmalar bilan reaksiyalariga muvaffaqiyatli qo'llash mumkinligi aniqlangan.

**Tadqiqot natijalarining aprotatsiyasi.** Mazkur tadqiqot natijalari 16 ta, jumladan 7 ta xalqaro va 9 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida ma'ruza qilingan va muhokamadan o'tkazilgan.

**Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi.** Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 22 ta ilmiy ish chop etilgan, jumladan, O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 5 ta maqola respublika, 1 ta maqola xalqaro jurnallarda nashr etilgan.

**Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi.** Dissertatsiya tarkibi kirish, uchta bob, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 120 betni tashkil etadi.

## DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

**Kirish** qismida o'tkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati asoslangan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, obykti va predmetlari tavsiflangan, Respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ilmiy va amaliy ahamiyati yoritilgan, natijalarni amaliyotga joriy qilish, nashr etilgan ilmiy ishlar va dissertatsiya tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning **“Funksional almashingan tiyeno[2,3-d]pirimidin-4-onlarning sintezi, reaksiyalari va biologik faolligi”** deb nomlangan **birinchi bobida** mavzu bo'yicha olib borilgan tadqiqotlarning natijalari, xorijiy va mahalliy adabiyotlar tahlili batafsil yoritilgan. Ma'lumotlar umumlashtirilgan va ilmiy-tahliliy xulosalar chiqarilgan hamda ilmiy adabiyotlardagi ma'lumotlar asosida dissertatsiya ishining maqsadi, vazifalari, dolzarbligi va muhimligi belgilab berilgan.

Dissertatsiyaning **“4-Almashingan tiyeno[2,3-d]pirimidinlarning olinishi, modifikatsiyasi va biologik faolligi”** nomli **ikkinchi bobida** tadqiqot natijalari keltirilgan.

**Gevald reaksiyasi orqali 2-aminotiofen efirlar sintezi.** 2-Aminotiofen efirlarining bir reaktorli ko'p komponentli sintez usuli Gevald va shogirdlari tomonidan (1961 y.) taklif etilgan va hozirgi vaqtgacha qo'llanilib kelinmoqda. Biz mazkur usulga qisman o'zgartirish kiritgan holda, ya'ni reaksiyalarni oltingugurt, siansirka etil efiri va ba'zi ketonlarning 1.1:1:1 nisbatdagi aralashmasini morfolin (1.1 ekv.) ishtirokida, absolyut etanolda yumshoq sharoitda qizdirish (45-50°C, 24 soat) orqali olib borildi va almashingan 2-aminotiofen efirlari (**1-6**) olindi (1-jadval):



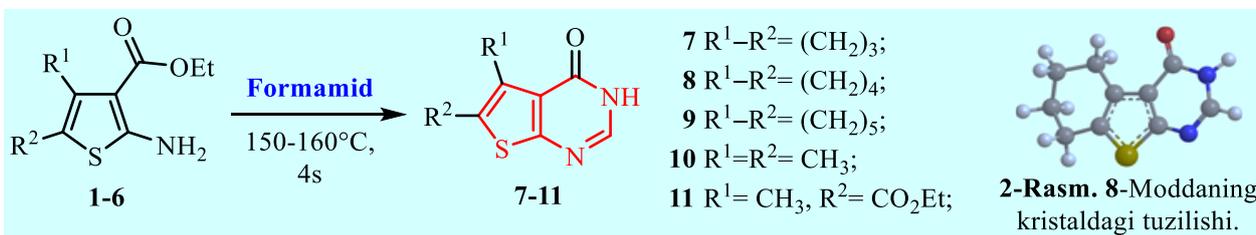
**1-Jadval. Sintez qilingan 1-6-moddalarning ba'zi fizik-kimyoviy kattaliklari**

N <sup>o</sup>	Brutto formula	*R <sub>f</sub>	Suyuq. har., °C	Unum, %
1	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S	0.44	88-90	83
2	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S	0.47	115-116	88
3	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> S	0.50	118-120	75
4	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S	0.46	90-91	85
5	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S	0.29	104-105	80
6	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S	0.30**	158-159	68

**Sistema:** \*geksan : etilatsetat – 5 : 1; \*\*geksan : etilatsetat – 3 : 1

**6-Birikmaning** <sup>1</sup>H YaMR spektrida (CDCl<sub>3</sub>) tiofen halqasining 2-holatidagi amino (NH<sub>2</sub>) guruhiga tegishli 6.62 m.u. sohada ikki protonli (2H, s) singlet, 4-holatdagi metil (CH<sub>3</sub>) guruhi hamda 5-holatdagi atsetil (CH<sub>3</sub>CO) guruhi metil guruhlari uchun mos ravishda 2.70 va 2.44 m.u. sohalarda har ikkalasi uchun ham uch protonli (3H, s) singletlar holida namoyon bo'ladi. Shuningdek, 3-holatdagi etoksikarbonil o'rinbosari tarkibidagi metil (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) hamda metilen (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) guruhlari vodorodlarining 1.38, 4.33 m.u. sohalarda uch protonli (3H, t, J=7.15) triplet va ikki protonli (2H, k, J=7.1) kvartet shaklidagi kimyoviy siljishlarga ega ekanligi aniqlandi.

**5,6-Dialmashigan tiyeno[2,3-d]pirimidin-4-onlar sintezi.** Tadqiqotlar davomida olingan murakkab efirlarning formamid bilan halqalanishi tufayli 5,6-dialmashigan tiyeno[2,3-d]pirimidin-4-onlar (**7-11**) sintez qilindi. Reaksiya moy hammomida, 150-160°C haroratda, 4 soat davomida ortiqcha olingan formamid ishtirokida olib borildi va yaxshi unumlar bilan kerakli birikmalar (**7-11**) olindi (2-jadval):

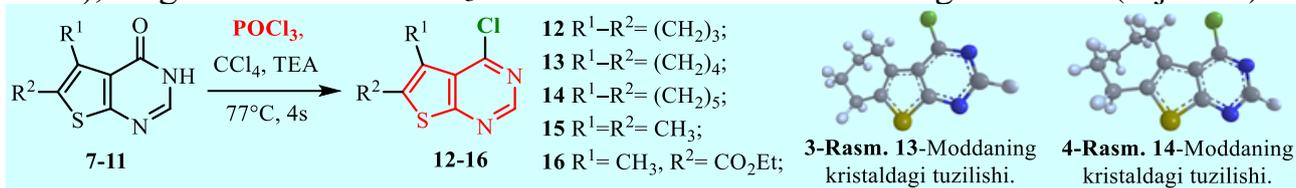


**2-Jadval. Olingan 7-11-birikmalarning ba'zi fizik-kimyoviy kattaliklari**

N <sup>o</sup>	Brutto formula	R <sub>f</sub> (benzol : metanol – 5:1)	Suyuq. har., °C	Unum, %
7	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS	0.36	216-218	76
8	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OS	0.37	257-259	86
9	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS	0.40	218-220	71
10	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS	0.38	268-270	90
11	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	0.35	243-244	88

Moddalarning (**7-11**) tuzilishlari spektral usullar bilan tasdiqlandi. Xususan, **11**-birikmaning <sup>1</sup>H YaMR (DMSO-d<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>) spektrida metil guruhlarning (5-CH<sub>3</sub>, 6-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) signallari mos ravishda nisbatan kuchli – 2.84 m.u. sohada uch protonli (3H, s) singlet va 1.39 m.u. sohada esa (3H, t, J=7.1) uch protonli triplet holida, 4.31 m.u. da metilen guruhiga (6-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) tegishli (2H, k, J=7.1) ikki protonli kvartet ko'rinishida namoyon bo'ldi. Pirimidin halqasidagi aromatik proton (H-2) esa 7.99 m.u. da bir protonli singlet (1H, s) shaklida namoyon bo'ladi, imino guruh (NH) protoni esa 12.49 m.u. da kuchsiz bir protonli singlet (1H, s) holida kimyoviy siljishga (KS) ega ekanligini ko'rishimiz mumkin.

**5,6-Dialmashingan 4-xlortiyeno[2,3-d]pirimidinlar sintezi.** Aromatik yoki geterosiklik halqa karbonil guruhining kislorod atomini xlor atomiga almashirish fundamental va amaliy ahamiyatga ega sintonlar olishga imkon beradi. Adabiyotlarda bu tajribalar ortiqcha POCl<sub>3</sub> (qayn. har. ~105°C) va TEA ishtirokida olib borilgan. Biz reaksiyalarni qutbsiz erituvchilarning (CCl<sub>4</sub> va benzol) qaynash haroratida (77°C va 81°C), reagentlarni **7-11**:POCl<sub>3</sub>:TEA - 1:2:2 nisbatlarida amalga oshirdik (3-jadval):



**3-Jadval. Olingan 12-16-birikmalarning ba'zi fizik-kimyoviy kattaliklari**

№	Brutto formula	R <sub>f</sub> (geksan : etilatsetat – 5 : 1)	Suyuq. har., °C	Unum, %
<b>12</b>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> S	0.75	103-104	96
<b>13</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> S	0.77	111-112	97
<b>14</b>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> S	0.76	61-62	92
<b>15</b>	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> S	0.70	118-119	90
<b>16</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	0.73	117-118	96

Reaksiyalar 4 soat qaynatib olib borildi va yuqori unumlar (90-97%) bilan 4-xlor-TPlar (**12-16**) olindi. Ularning tuzilishi spektral usullar va RTT natijalari asosida isbotlandi. Xususan, IQ spektrlarda almashingan TPlardagi (**7-11**) karbonil guruhlariga (C=O) tegishli 1659, 1656, 1656, 1692, 1684 sm<sup>-1</sup> sohalarda yutilish chastotalarining 4-xlor-TPlarda (**12-16**) yo'qolganligini hamda C-Cl bog'iga xos yutilish chastotalari mos ravishda (sm<sup>-1</sup>): 758, 730, 712, 740 va 761 da namoyon bo'lishi sintez qilingan birikmalarning xlorli hosilalar ekanligini tasdiqlaydi. Natijada, C-Cl bog'li sintonlar - 4-xlor-TPlarning (**12-16**) maqbul sintez usullari yaratildi. **14-Moddaning** <sup>1</sup>H YaMR (CDCl<sub>3</sub>) spektrida 1.76 (C-6, C-8), 1.96 (C-7) m.u. sohalarda polimetilen zanjiri vodorodlariga tegishli to'rt (4H, m) va ikki (2H, m) protonli multipliet signallar, 3.37 va 2.98 m.u. sohalarda tiofen halqasi bilan tutashgan har ikkala 5, 9-CH<sub>2</sub> ga xos ikki protonli (2H, t, J=5.6; 2H, t, J=5.6) triplet signallar, hamda 8.71 m.u. da pirimidin halqasidagi azometin (N=CH) protoniga tegishli bir protonli (1H, s) singlet signallar aniqlandi.

**5,6-Dialmashingan-4-xlortiyeno[2,3-d]pirimidinlarning birlamchi aminlar ishtirokidagi maqsadli modifikatsiyalari.** Pirimidin halqasining 4-holatida "NH-ko'priqli" o'rinbosarlar saqlagan geterosiklik birikmalar orasida saraton hujayralariga qarshi biologik faol "nomzod" birikmalar ko'p uchraydi. Shu maqsadda, 4-xlor-TPlarni (**12-16**) tarkibida aromatik va geterosiklik fragment tutgan benzilamin va triptamin alkaloidi bilan nukleofil almashinish reaksiyalari olib borildi:



Reaksiya reagentlarning – **12-16**:benzilamin/triptamin:TEA – 1:1:2 nisbatdagi aralashmasini etanolda 6 soat qaynatib amalga oshirildi va “NH-ko‘priki” yangi gibrud molekularlar **17-21** (93-98%) va **22-26** (90-93%) miqdoriy unumlar bilan olindi (4-jadval).

4-Jadval. Olingan 17-26-birikmalarning ba’zi fizik-kimyoviy kattaliklari

№	Brutto formula	R <sub>f</sub> (benzol : metanol – 5 : 1)	Suyuq. har., °C	Unum, %
17	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S	0.73	152-154	93
18	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S	0.78	112-114	98
19	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	0.77	95-97	95
20	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S	0.69	164-166	94
21	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	0.81	129-131	95
22	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	0.42	177-178	92
23	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S	0.40	183-185	93
24	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S	0.49	167-168	93
25	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	0.42	154-155	90
26	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	0.58	144-146	92

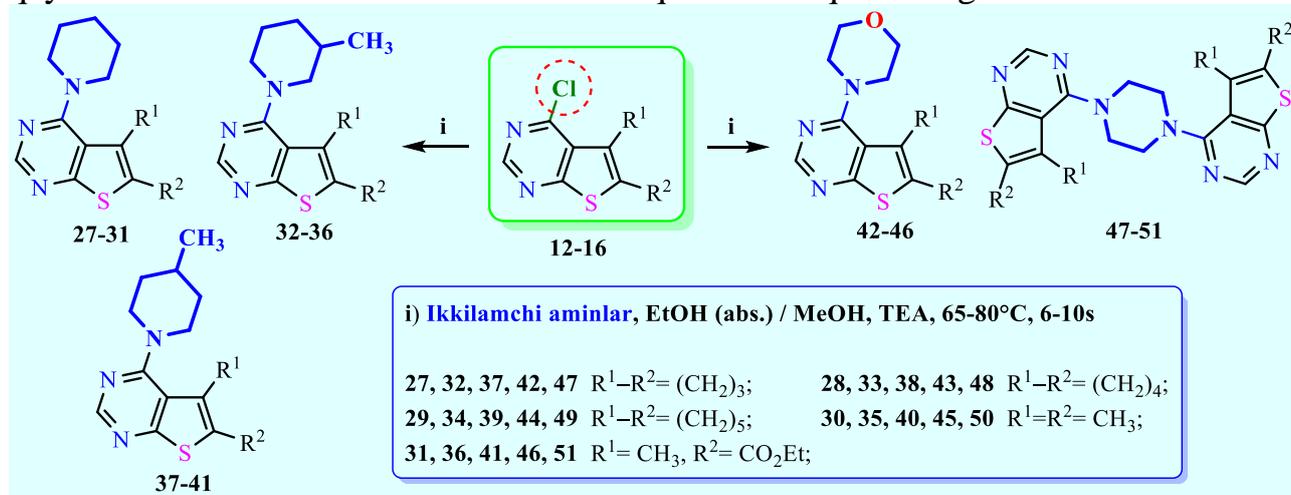
Mazkur reaksiyalar nukleofilligi yuqori ekzosiklik birlamchi aminoguruhlar ishtirokida ketadi, nukleofilligi past bo‘lgan endosiklik aminoguruh (triptamin misolida) reaksiyada ishtirok etmaydi, 5,6-holatlardagi o‘rinbosarlar (elektronodonor va elektronoakseptor guruhlar, polimetilen halqalari) tabiati mahsulot unumiga sezilarli ta’sir etmaydi.



Olingan barcha birikmalarning tuzilishi IQ, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C YaMR spektroskopiya va RTT (5-7-rasmlar) natijalari asosida to‘liq isbotlandi. **17-21**-moddalarning <sup>1</sup>H YaMR spektrlarida eng xarakterli KS lar sifatida barcha mahsulotlarda mavjud bo‘lgan, pirimidin halqasining aromatik (H-2) protonning 8.41-8.53 m.u. sohalardagi bir protonli singleti dastlabki mahsulotlarga (**12-16**) qaraganda biroz kuchli maydonga siljiganligini ko‘rish mumkin. Bundan tashqari, C<sup>4</sup>-NH vodorodiga tegishli signalning 5.34-5.98 m.u. sohalarda bir protonli triplet shaklida ko‘rinishi, molekuladagi benzil guruhi metilen (CH<sub>2</sub>) vodorodlariga tegishli 4.81-4.85 m.u. sohalarda ikki protonli dublet, 7.34-7.37 m.u. sohalarda fenil (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) guruhi vodorodlari besh protonli multiplet shaklida namoyon bo‘lishi birikmalarning tuzilishini tasdiqlaydi.

**4-Xlortiyeno[2,3-d]pirimidinlarning ikkilamchi geterosiklik aminlar bilan reaksiyalari.** Tarkibida piperidin, morfolin va piperazin fragmentlarini saqlagan xinazolin hosilalari saratonga qarshi yuqori faollikka egadir, ularning tiyeno[2,3-d]pirimidinli analoglarini olish uchun 4-xlor-TPlarni (**12-16**) geterosiklik ikkilamchi aminlar - piperidin, 3-metilpiperidin, 4-metilpiperidin, morfolin va piperazin bilan modifikatsiyalari amalga oshirildi. Reaksiyalar turli sharoitlarda olib borildi, xususan, morfolin, piperidin va uning hosilalari (substratga nisbatan mo‘l miqdorda) bilan olib

borilgan tajribalarda maqbul erituvchi sifatida etanol tanlangan bo'lsa, piperazin bilan (substratga nisbatan 0.5 ekv miqdorda) amalga oshirilgan modifikatsiyalarda metanoldan foydalanildi. Barcha jarayonlar TEA (2 ekv) ishtirokida erituvchilarning qaynash haroratlarida 6-10 soat davomida qizdirish orqali amalga oshirildi:



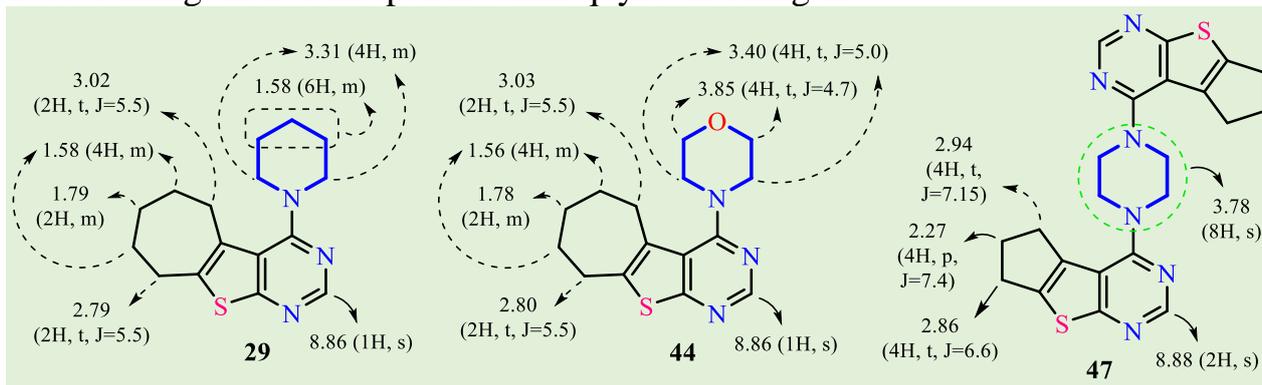
**5-Jadval. Sintez qilingan 27-51-moddalarning ba'zi fizik-kimyoviy kattaliklari**

№	Brutto formula	R <sub>f</sub>	Suyuq. har., °C	Unum, %
27	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S	0.36*	114-115	91
28	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	0.40*	88-90	92
29	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S	0.45*	127-128	85
30	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S	0.76*	114-115	95
31	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	0.23*	180-182	97
32	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	0.42**	137-138	88
33	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S	0.45**	132-134	93
34	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> S	0.39**	157-159	87
35	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	0.37**	144-145	94
36	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	0.47**	168-170	91
37	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	0.44**	143-145	98
38	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S	0.48**	138-139	92
39	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> S	0.50**	163-165	89
40	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	0.36**	154-155	95
41	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	0.46**	192-193	94
42	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	0.72*	90-92	78
43	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	0.77*	94-96	88
44	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS	0.76*	128-130	75
45	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	0.65*	115-117	90
46	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	0.81*	91-92	88
47	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	0.64***	293-294	68
48	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	0.72***	301-302	72
49	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	0.75***	308-310	51
50	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	0.81***	294-296	74
51	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	0.67***	331-333	76

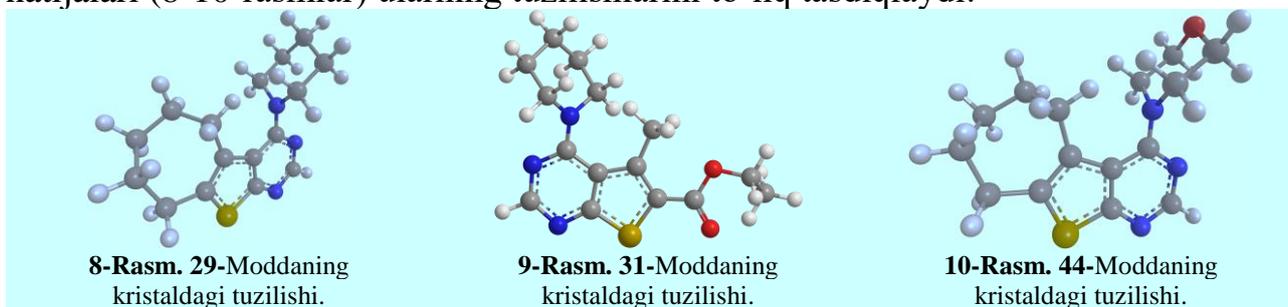
**Sistema:** \*benzol : metanol – 5 : 1; \*\*geksan : etilatsetat – 5 : 1, \*\*\*benzol : metanol – 3 : 1.

Natijada, yuqori unumlar bilan yangi C-N bog'li mono- va bis-almashingan gibril birikmalar: **27-31** (85-97%), **32-36** (88-94%), **37-41** (89-98%), **42-46** (75-90%)

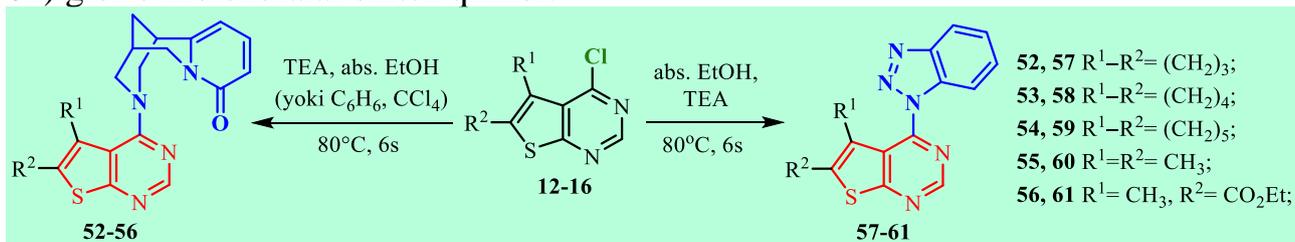
va **47-51** (51-76%) sintez qilindi (5-jadval). Birikmalarning (**27-51**) tuzilishi IQ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  YaMR spektroskopiya va RTT asosida tasdiqlandi. Xususan, **29**, **44** va **47**-moddalarning  $^1\text{H}$  YaMR spektri tahlili quyida keltirilgan:



**29**-Birikmaning deyeriylangan piridin- $d_5$  erituvchisida olingan  $^1\text{H}$  YaMR spektrida 8.86 m.u. sohada pirimidin halqasining 2-holatidagi C-H vodorodining bir protonli (1H, s) singlet, 3.31 m.u. da piperidinil guruhidagi azot atomiga bog‘langan har ikkala metilen ( $\text{CH}_2$ ) guruhi protonlariga tegishli to‘rt protonli (4H, m) keng multiplet, 3.02, 2.79 m.u. sohalarda molekulaning 5 va 9-holatidagi har ikkala metilen ( $\text{CH}_2$ ) guruhi vodorodlariga tegishli ikki protonli (mos ravishda 2H, t,  $J=5.5$ ; 2H, t,  $J=5.5$ ) tripletlar, 1.79 m.u. da kondensirlangan siklogeptan halqasidagi 7- $\text{CH}_2$  protonlariga xos ikki protonli (2H, m) multiplet, 1.58 m.u. sohada molekuladagi 6 va 8- $\text{CH}_2$  hamda piperidinil fragmentining 3,4,5-holatlaridagi metilen guruhi ( $\text{CH}_2$ ) vodorodlariga oid umumlashgan o‘n protonli (10H, m) multiplet tarzidagi KS larni keltirish mumkin. Shuningdek, **29**, **31** va **44**-moddalar monokristallarining RTT natijalari (8-10-rasmlar) ularning tuzilishlarini to‘liq tasdiqlaydi:



**Sitizin, benzotriazol va almashingan 4-xlortiyeno[2,3-d]pirimidinlar asosida yangi gibril molekular sintezi.** Tiyeno[2,3-d]pirimidinlar asosidagi tadqiqotlarimizni yanada kengaytirish maqsadida benzotriazol va xinolizidin qatori (–)–sitizin alkaloidi ishtirokida yangi – “TP-sitizin” (**52-56**) va “TP-benzotriazol” (**57-61**) gibril molekular sintez qilindi:

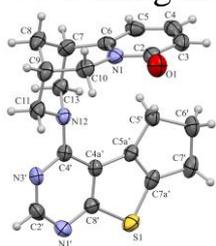


**12-16** ning sitizin bilan 1.5:1 nisbatdagi aralashmasi 1.5 ekvivalent TEA ishtirokida turli erituvchilar: etanol, benzol va  $\text{CCl}_4$  da 6 soat qaynatish bilan amalga oshirildi va **52-56**-moddalar olindi (6-jadval):

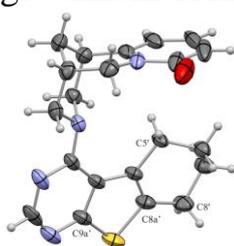
**6-Jadval. 52-56-Moddalarning turli erituvchidagi unumi va ba'zi fizik-kimyoviy kattaliklari**

№	Brutto formula	R <sub>f</sub> (benzol : metanol – 5 : 1)	Suyuq. har., °C	Unum, %		
				EtOH	CCl <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
52	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	0.26	183-185	84	86	84
53	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS	0.25	155-157	92	93	89
54	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> OS	0.27	143-144	86	85	83
55	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	0.30	165-167	87	88	84
56	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	0.28	191-192	88	90	85

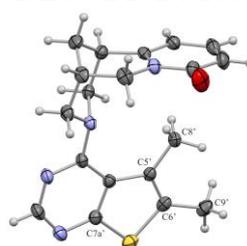
Sitizin bilan reaksiyalar etanolda amalga oshirilganda oz miqdorda oddiy efir tipidagi moddalar, benzolda smolalanish sodir bo'lishi sababli, reaksiyalar CCl<sub>4</sub> da olib borilganda mahsulotlar unumi biroz yuqori bo'lishi kuzatildi. Bu dastlabki 4-xlor-TP larni CCl<sub>4</sub> da yaxshi erishi bilan izohlanadi. Birikmalarning tuzilishi IQ, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C YaMR spektroskopiya usullari yordamida to'liq isbotlandi. Birikmalarning (52-56) <sup>1</sup>H YaMR spektrlarida esa xarakterli kimyoviy siljishlar (m.u.) sifatida barcha mahsulotlarda mavjud bo'lgan pirimidin halqasidagi aromatik (C-H) protonning 8.7 sohadagi bir protonli singletini, sitizin asosi tarkibidagi tegishli sohalarda: alifatik (1.69-3.82) va aromatik (5.93-7.20) protonlarga xos bo'lgan kimyoviy siljishlarni keltirish mumkin. **52** (CCDC 2279685), **53** (CCDC 2279686), **55** (CCDC 2279687), **56** (CCDC 2279688) - moddalarning kristaldagi tuzilishlari mos ravishda 11-14-rasmlarda keltirilgan:



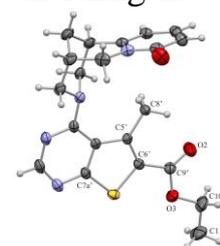
11-Rasm. 52-Moddaning kristaldagi tuzilishi.



12-Rasm. 53-Moddaning kristaldagi tuzilishi.



13-Rasm. 55-Moddaning kristaldagi tuzilishi.



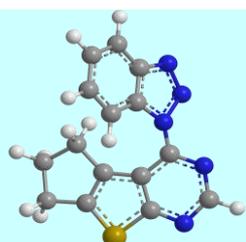
14-Rasm. 56-Moddaning kristaldagi tuzilishi.

“TP-benzotriazol” (**57-61**) gibril molekularini sintez qilish maqsadida 1H-1,2,3-benzotriazol bilan 4-xlor-TPlarning (**12-16**) 1.5:1 nisbatdagi aralashmalarini 1.5 ekvivalent TEA ishtirokida, etanolda 6 soat qaynatish orqali amalga oshirildi va yaxshi unumlar bilan **57-61**-mahsulotlar olindi (7-jadval):

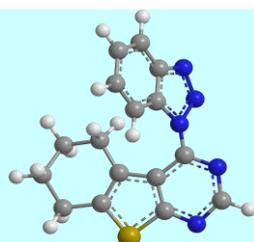
**7-Jadval. Sintez qilingan 57-61-moddalarning ba'zi fizik-kimyoviy kattaliklari**

№	Brutto formula	R <sub>f</sub> (gekstan : etilatsetat – 5 : 1)	Suyuq. har., °C	Unum, %
57	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> S	0.49	149-151	73
58	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> S	0.39	157-158	78
59	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> S	0.41	159-161	72
60	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> S	0.27	138-139	76
61	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	0.35	127-129	77

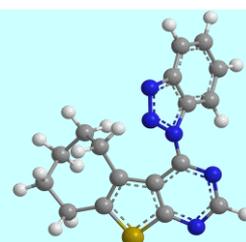
Olingan barcha moddalarning <sup>1</sup>H YaMR spektrlarida (m.u.) 7.42-7.47 va 7.59-7.63 sohalarda dubletlar dubletining dubleti (ddd) ko'rinishida bir protonli benzotriazol aromatik halqasiga tegishli signallar, 8.09-8.11 va 8.25-8.27 sohalarda ham ushbu aromatik halqaga mansub tripletlar-dubleti holatidagi kimyoviy siljishlarning, shuningdek, barcha moddalarda TP asosining 2-holatida joylashgan protonga xos bo'lgan 9.18 sohadagi bir protonli singlet signallar yangi gibril molekularning tuzilishini tasdiqlaydi. Olingan **57**, **58**, **59**- “TP-benzotriazol” gibril molekularning DMSO da o'stirilgan monokristallari tuzilishi quyida keltirilgan (15-17-rasmlar).



15-Rasm. 57-Moddanning kristaldagi tuzilishi.



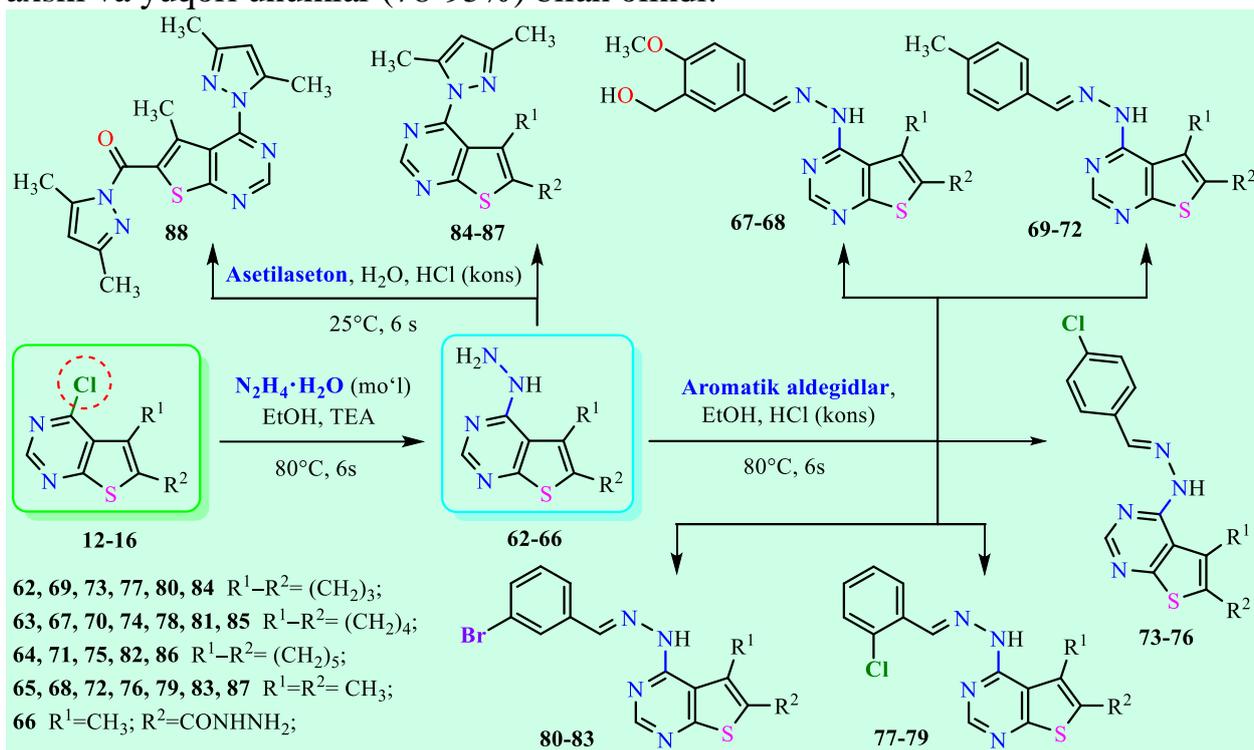
16-Rasm. 58-Moddanning kristaldagi tuzilishi.



17-Rasm. 59-Moddanning kristaldagi tuzilishi.

Shunday qilib, olib borilgan tadqiqotlar natijasida sintetik organik kimyo uchun juda muhim bo'lgan, molekulasida yangi C(sp<sup>2</sup>)-N bog'i saqlagan gibrid molekularlar (**57-61**) yaxshi unumlar bilan sintez qilindi.

**4-Gidrazinil tiyeno[2,3-d]pirimidinlar sintezi va ularning turli karbonil birikmalar bilan reaksiyalari.** Molekuladagi galogen atomini binukleofil guruhga almashinishi sintetik potentsiali yuqori bo'lgan 4-gidrazinil mahsulotlarga olib kelishi va ularning turli karbonil birikmalar bilan modifikatsiyasidan biologik faol moddalarning sintez qilinishi muhim ahamiyat kasb etadi. Dastlab, almashingan 5,6-dialmashingan 4-xlor-TPlar (**12-16**) bilan ortiqcha miqdorda olingan gidrazin gidratning TEA ishtirokidagi nukleofil almashinish reaksiyasi etanolning qaynash haroratida 6 soat qizdirish orqali olib borildi, natijada 4-gidrazinil mahsulotlar (**62-66**) yaxshi va yuqori unumlar (78-95%) bilan olindi:



Ta'kidlash kerakki, tarkibida o'rinbosar sifatida etoksikarbonil guruhi mavjud 6-etoksikarbonil-5-metil-4-xlor-TP (**16**) bilan olib borilganda etoksikarbonil guruhining ham gidrazin ta'sirida karbogidrazidga (**66**) aylanishi kuzatiladi. Bu esa ikki tomonlama reaksiyon qobiliyatga ega TPning digidrazidlari orqali yanada qiziqarli modifikatsiyalar olib borish imkoniyatini yaratdi. Reaksiyalar almashingan aromatik aldegidlar (1.2 ekv) bilan konsentrlangan HCl (32%) katalizatori ishtirokida 6 soat davomida etanolda qaynatish bilan olib borildi va *E*-izomer shakldagi TPning gidrazonlari (**67-83**) olindi. Tarkibida binukleofil (gidrazinil) guruhli birikmalarni

modifikatsiya qilishda ikki yoqlama elektrofil tabiatga ega reagentlar bilan geterosiklizatsiya reaksiyalarini amalga oshirish juda qiziqarlidir. 4-Gidrazinil hosilalarni (**62-66**) dikarbonil (atsetilatseton) birikma bilan reaksiyalari **62-65** : diketon - 1:1.2 va 1:2.5 (**66** misolida) nisbatdagi aralashmalari kons. HCl (32%) katalizatorligida distillangan suvda, 6 soat xona haroratida aralashirilgan holda amalga oshirildi (8-jadval).

**8-Jadval. Olingan 62-88-birikmalarning ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari**

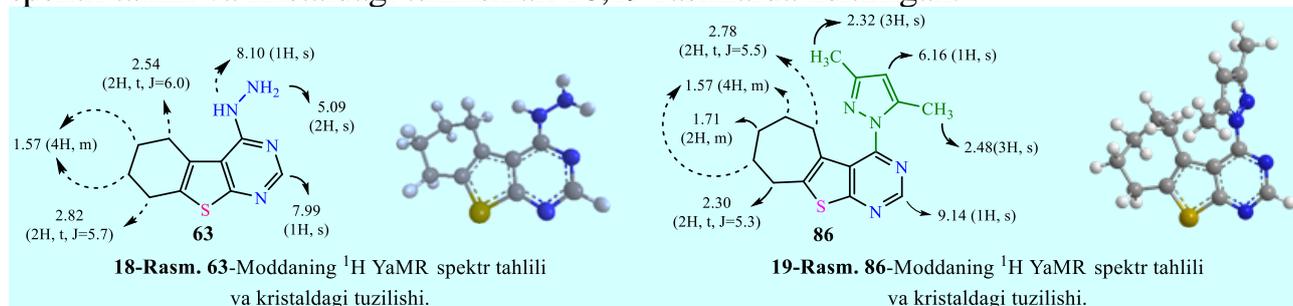
№	Brutto formula	R <sub>f</sub>	Suyuq. har., °C	Unum, %
62	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S	0.38*	119-121	82
63	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S	0.39*	127-128	88
64	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S	0.44*	129-131	78
65	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S	0.41*	114-115	90
66	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> OS	0.29**	177-179	95
67	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	0.47*	219-220	83
68	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	0.38*	231-232	89
69	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S	0.58*	199-201	82
70	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	0.63*	215-216	86
71	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S	0.66*	228-229	77
72	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S	0.54*	235-237	84
73	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.53*	210-212	78
74	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.70*	188-189	72
75	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.73*	187-189	81
76	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.58*	198-199	74
77	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.55*	181-183	70
78	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.47*	231-232	77
79	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.60*	203-205	75
80	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> S	0.50*	179-181	73
81	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> S	0.58*	212-214	82
82	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> S	0.71*	216-218	75
83	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> S	0.65*	204-205	78
84	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S	0.86*	152-153	96
85	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S	0.83*	157-158	97
86	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	0.72*	132-134	91
87	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S	0.71*	114-115	94
88	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> OS	0.86*	179-181	92

**Sistema:** \*benzol : metanol – 3 : 1; \*\*benzol : metanol – 1 : 1.

E'tiborli tomoni shundaki, bunda reaksiya "yashil kimyo" tamoyillariga mos sharoitda samarali ketishi va geterosiklizatsiya natijasida mono- (**84-87**) va bis- (**88**) almashingan "TP-pirazol" gibrid molekularlar sintezi amalga oshirildi. Reaksiyaning bu yo'nalishda ketishini faol metilen guruhli dikarbonil birikmalarning (atsetilatseton) eritmada *keto-yenol tautomerlar* shaklida bo'lishi bilan tushuntiriladi.

**72-Moddaning** piridin-d<sub>5</sub> da olingan <sup>1</sup>H YaMR spektr tahlili 12.79 m.u. sohada gidrazin qoldig'idagi azotga bog'langan vodorodning kuchsiz bir protonli (1H, keng s) singlet, 8.80 m.u. da TP asosining yagona aromatik protoniga xos bir protonli (1H, s) singlet, 8.10 m.u. da reaksiya natijasida hosil bo'lgan yangi gidrazometin (HN-N=CH) guruhiga ta'lluqli bir protonli (1H, s) singlet shakldagi signallar mavjudligini ko'rsatdi.

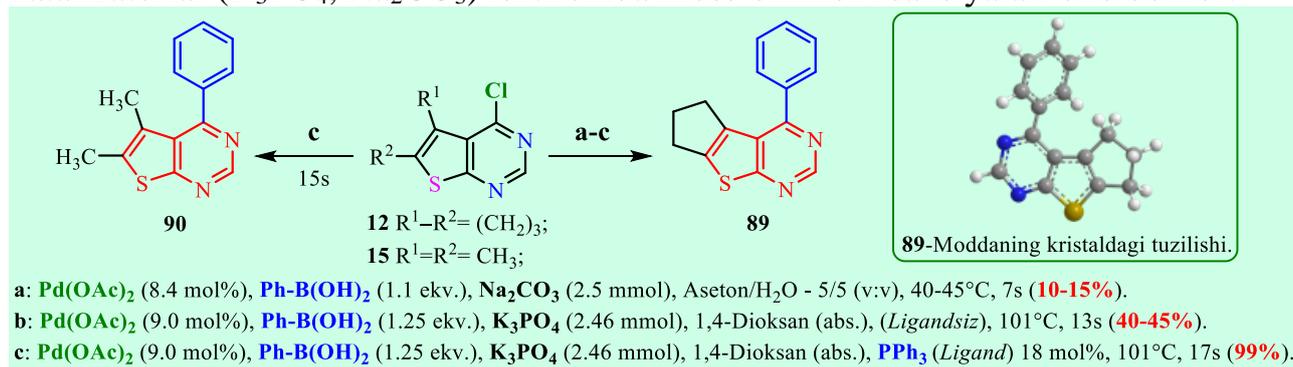
Bundan tashqari, 7.62, 7.04 m.u. sohalarda molekulaning yangi qismiga doir o'ziga xos signallar sifatida benzol halqasidagi (2',6' va 3',5') ekvivalent protonlarning har bir jufti uchun mos ravishda ikki protonli (2H, d, J=8.2; 2H, d, J=8.1) dubletlar shaklidagi signallarni namoyon qildi. 2.26 m.u. da benzol halqasining C-4' atomidagi -CH<sub>3</sub> ga tegishli uch protonli (3H, s) singlet ko'rinishidagi hamda 2.19, 2.76 m.u. sohalarda TP halqasining 5 va 6-holatidagi metil guruhlariga tegishli alohida, intensiv uch protonli (3H, s) singlet tarzidagi KS lar ushbu birikma tuzilishini isbotlaydi. Shuningdek, **63** va **86**-birikmalarning <sup>1</sup>H YaMR spektri tahlili va kristaldagi tuzilishlari 18,19-raslarda keltirilgan:



Olingan **86**-moddanning <sup>1</sup>H YaMR spektrida, bir protonli singletlar sifatida 9.14 m.u. sohada TP C-2 (1H, s) va 6.16 m.u. da yangi hosil bo'lgan pirazol halqasining C-4' holatidagi aromatik protonlariga tegishli signallarni ko'rishimiz mumkin. Shuningdek, 2.32, 2.48 m.u. sohalarda pirazol halqasining C-3' va C-5' holatlardagi CH<sub>3</sub> guruhi vodorodlariga tegishli alohida uch protonli (3H, s) singlet ko'rinishidagi KS lar mavjudligi ushbu birikmada pirazol halqasi shakllanganligini isbotlaydi. Polimetilen zanjiri protonlari 2.78 (2H, t, J=5.5, H-5), 2.30 m.u. (2H, t, J=5.3, H-9), 1.71 m.u. (2H, m, H-7), 1.57 m.u. (4H, m, H-6,8) sohalarda aniqlandi.

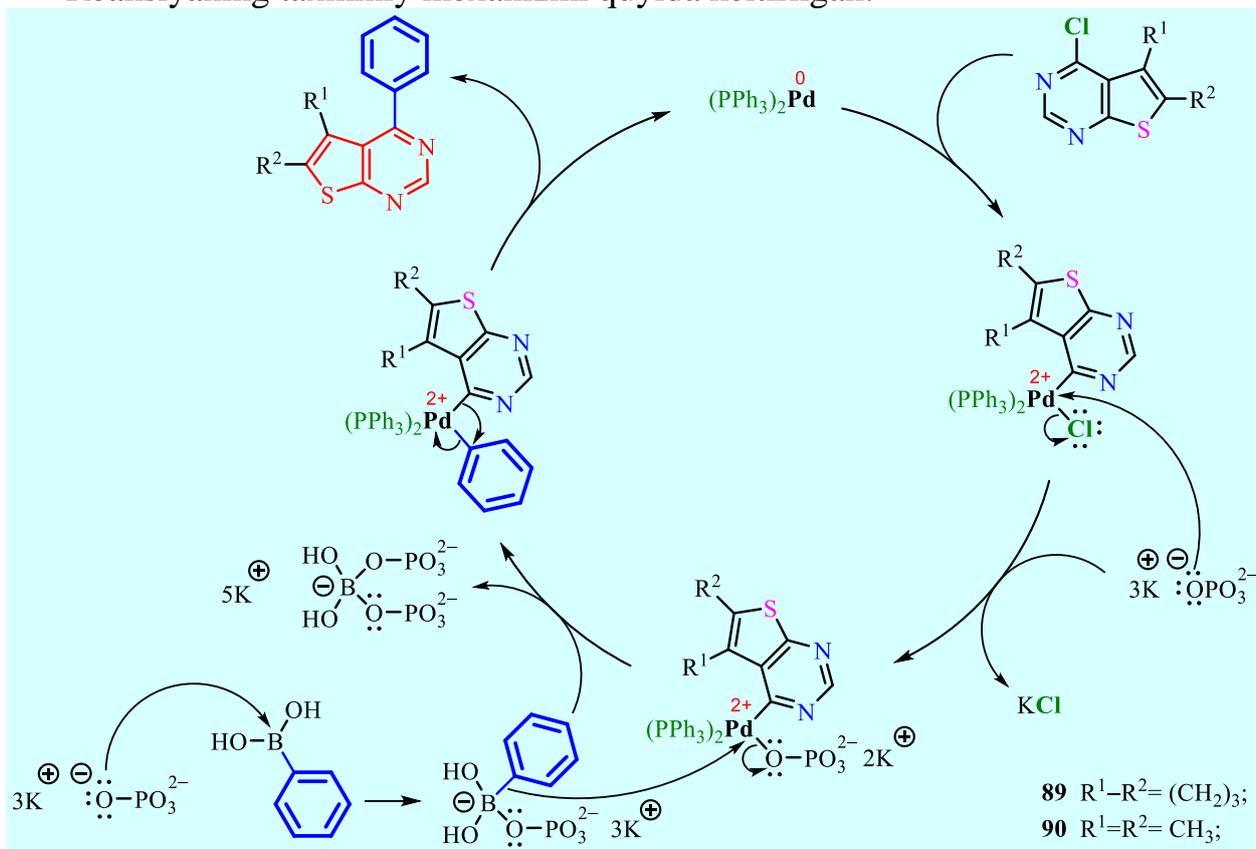
Shunday qilib, tadqiqotlar davomida binukleofil tabiatga ega bo'lgan 4-gidrazinil-TPlarning (**62-66**) karbonil birikmalar (aromatik aldegidlar va atsetilatseton) bilan reaksiyalari o'rganildi, elektrofil reagent tuzilishiga qarab *E*-izomer shakldagi yangi gidrazonlar (**67-83**) yoki geterosiklizatsiya mahsulotlari (**84-88**) yaxshi va yuqori unumlar bilan hosil bo'lishi aniqlandi.

**4-Xlortiyeno[2,3-d]pirimidinlar asosida Suzuki-Miyaura kross-birikish reaksiyalari.** Molekulasida C-Cl, C-Br va C-I bog'lari saqlagan aromatik va geterosiklik birikmalar qatorida zamonaviy kross-birikish reaksiyalarini amalga oshirish orqali yangi *aril-aril*, *aril-geteril* va *geteril-geteril* konyugatlar sintez qilish fundamental va amaliy organik kimyoning istiqbolli yo'nalishlaridan biridir. Shu maqsadda, geterohalqada xlor atomi saqlagan birikma (**12**) bilan uch xil (**a**, **b**, **c**) sharoitda, Pd(OAc)<sub>2</sub> katalizatori, fenilbor kislotasi, ligand(siz) va ishqoriy katalizatorlar (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) ishtirokida kross-birikish reaksiyalari olib borildi:



Bunda reaksiyalarning borishiga erituvchi, katalizator va ligandlarning taʼsirini oʻrganish orqali reaksiyaning maqbul sharoiti tanlandi.

Reaksiyaning taxminiy mexanizmi quyida keltirilgan:



Barcha usullarda kross-birikish amalga oshishi, lekin eng maqbul usul ligand (trifenilfosfin- $PPh_3$ ) ishtirokidagi **c**-usul ekanligi aniqlandi. Mazkur usul **15**-birikmaga ham qoʻllanildi va samarali natijaga erishildi. Natijada, miqdoriy unumlar bilan yangi C-C bogʻi saqlagan “*aril-geteril*” gibrid molekularlar - 4-fenil-6,7-digidro-5H-siklopenta[4,5]tiyeno[2,3-d]pirimidin (**89**, 99%) va 4-fenil-5,6-dimetiltiyeno[2,3-d]pirimidinlar (**90**, 99%) sintez qilindi (konversiya 100%). Birikmalarning tuzilishi fizik-tadqiqot usullari yordamida isbotlandi. Xususan, **89**-moddaning  $^1H$  YaMR spektrida 9.03 m.u. sohada TP asosining H-2 protoni singlet, fenil guruhi protonlari 7.64 m.u. da ekvivalent C-2', C-6' protonlar uchun ikki protonli (2H, m) va 7.52 m.u. da esa C-3'-C-5' protonlarning uch protonli (3H, m) multipletlari, siklopentan halqasining C-5, C-7 holatidagi metilen guruhi protonlari 3.06, 2.62 m.u. da ikki protonli (2H, t,  $J=6.8$ ; 2H, t,  $J=7.3$ ) tripletlar, C-6 metilen guruhi protonlari 2.38 m.u. da oʻziga xos ikki protonli (2H, p,  $J=7.2$ ) pentet shaklidagi KS qiymatlarining mavjud ekanligi birikmaning tuzilishini tasdiqlaydi. Shunday qilib, 4-xlor-TPlar qatorida Suzuki-Miyaura kross-birikish reaksiyalarini amalga oshirish orqali yangi aril-geteril konyugatlar yuqori unumlar bilan olindi va reaksiya borishiga taʼsir etuvchi omillar aniqlandi.

Dissertatsiyaning “**Sintez qilingan birikmalarning biologik faolligi**” deb nomlangan boʻlimida moddalarning biologik xossalarini tekshirish natijalari keltirilgan. Tadqiqotlar Oʻsimlik moddalari kimyosi institutining “Molekulyar genetika” laboratoriyasida (prof. Azimova Sh.S. va shogirdlari tomonidan) amalga oshirilgan.

**Mikroblarga va zamburug'larga qarshi faollik.** Sintez qilingan **67-72** va **77-79** birikmalarning mikroblarga va zamburug'larga qarshi faolliklari o'rganildi. Tekshiruvlar zamonaviy *in vitro* skrining uslubiga muvofiq agar-agar muhitida diffuzion usul yordamida olib borildi. Biologik tadqiqotlar uchun *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* kabi grammusbat va *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* singari grammanfiy bakteriya hamda achitqi zamburug'(lar)i qatorida *Candida albicans* shtammlaridan foydalanildi. Standart sifatida *Ampitsillin/Sulbaktam* (10 µg+10 µg/disk), *Gentamitsin* (10 µg/disk) kabi antimikrob hamda *Flukonazol* (25 µg/disk) antifungal preparatlari tanlab olindi. Test sinovlari birikmalarni bakteriya yoki zamburug' shtammlariga nisbatan kuchsiz ta'sirga ega ekanligini ko'rsatdi.

**Sitotoksik faollik.** Tadqiqotlar asosida olingan ayrim yangi birikmalarning sitotoksik faolligini *in vitro* sharoitida HeLa (bachadon bo'yni adenokarsinomasi) va Hep (halqum adenokarsinomasi) kabi saraton hujayrasi liniyalarida 100 µM/ml (P<0.01) konsentratsiyada o'rganildi. Aniqlanishicha, **69**, **70**, **77** va **79**-birikmalar yuqorida keltirilgan saraton hujayralarida faollik ko'rsatdi. Bunda, **69**-birikma HeLa da yuqoridagi konsentratsiyada 48.8%, Hep saraton hujayralarida 29.2% gacha faollikni namoyon qilgan bo'lsa, **77**-mahsulot HeLa hujayralarida 52.6% gacha Hep da esa 42.1% li ko'rsatkichni namoyon qildi. Shuningdek, **70**-modda faqat halqum adenokarsinomasida (Hep) nisbatan yuqoriroq, 51.7% faollikni ko'rsatgan bo'lsa, bachadon bo'yni adenokarsinomasida deyarli faollik ko'rsatmadi (19.2%). Ahamiyatli tomoni shundaki, olingan birikmalar orasidan tarkibida xlor atomi mavjud **79**-mahsulot boshqa birikmalarga nisbatan ikkita saraton hujayrasi liniyalarida yuqoriroq faollikka ega bo'ldi. Xususan, bachadon bo'yni adenokarsinomasida 55.1% va halqum adenokarsinomasida 53.1% gacha hujayralar o'sishini chekladi. Tajribalar uchun standart vosita sifatida hozirgi kunda rakka qarshi qo'llaniladigan preparat – *Sisplatindan* foydalanildi (HeLa va Hep da mos ravishda 91.4 va 72.2% sitotoksik faollikni namoyon etdi). Tadqiqotlar sintez qilingan TPlar orasida faol "nomzod" moddalar borligini tasdiqladi. O'rganilgan boshqa birikmalar (**67**, **68**, **71**, **72**, **78**) rak hujayralariga qarshi sitotoksik faollik namoyon etmadi.

Dissertatsiyaning **uchinchi bobida** tajribaviy qism, tadqiqot usullari, dastlabki birikmalar sintezi, ularni turli kimyoviy modifikatsiyalarini olib borish usullari keltirilgan. Birikmalarni identifikatsiya qilish va tuzilishini aniqlash usullari: xususan xromatografiya (YuQX), spektroskopiya (IQ, <sup>1</sup>H va <sup>13</sup>C YaMR), mass-spektrometriya va RTT natijalari bayon qilingan.

## XULOSALAR

1. Tadqiqotlarning asosiy obyektlari bo'lgan 2-aminotiofen efirlari, 5,6-dialmashingan TP-4-onlar, 4-xlor-TPlar, 4-gidrazinil-TPlarning takomillashtirilgan sintez usullari ishlab chiqilgan va amaliyotda qo'llash uchun tavsiya etilgan.
2. Ilk bor birlamchi (benzilamin, triptamin) aminlarning nukleofil hujumi 4-xlor-TPlarning elektrofilligi yuqori uglerod (imidoil xlorid, Cl-C<sup>4</sup>=N) atomida sodir bo'lishi va «NH-ko'priqli» potensial faol yangi gibril molekular hosil bo'lishi aniqlangan va reaksiya mexanizmi tavsiya etilgan.
3. Ilk bor ikkilamchi geterosiklik aminlar va 5,6-dialmashingan 4-xlor-TPlarning reaksiyalarida amino-komponent tuzilishiga qarab mono- va dialmashingan simmetrik mahsulotlar hosil bo'lishi, polimetilen zanjirining (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>→(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>→(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> qatorida dastlabki moddalar reaksiyon faolliklari va mahsulotlar unumi ortib borishi aniqlangan.
4. Sitizin alkaloidining 5,6-dialmashingan 4-xlor-TPlar bilan turli organik erituvchilar ishtirokida to'g'ridan-to'g'ri nukleofil almashinish reaksiyalarining maqbul sharoiti aniqlangan (erituvchi CCl<sub>4</sub>), natijada "sitizin-TP" gibril molekular sintezining oson va samarali usullari ishlab chiqilgan.
5. Ilk bor 5,6-dialmashingan 4-gidrazinil-TPlarning aromatik aldegidlar bilan kislota katalizatorligida boradigan *nukleofil birikish-eliminatsiya reaksiyalari* natijasida yuqori unumlar bilan *E*-izomer shakldagi benzilidengidrazinil-TPlar sintez qilingan va ularning tuzilishi zamonaviy spektral usullar yordamida tasdiqlangan.
6. Gidrazin (binukleofil) fragmenti saqlagan TPlarning dikarbonil birikma (atsetilatseton) bilan reaksiyalari "yashil kimyo" tamoyiliga mos sharoitda olib borilib, mono- va bis-geterosiklizatsiya natijasida "pirazol-TP" yangi gibril molekular hosil bo'lishi aniqlangan.
7. Ilk bor tarkibida passiv C-Cl bog'i saqlagan TPlar va fenilbor kislotaning Suzuki-Miyaura kross-birikish reaksiyalari natijasida yangi, fluorofor "geteril-aril" konyugatlar sintezi amalga oshirilgan va reaksiya borishiga ta'sir etuvchi omillar (ligand, reaksiya harorati va davomiyligi) aniqlangan.
8. Sintez qilingan 90 ta (65 tasi yangi) birikmaning tuzilishi spektral usullar yordamida to'liq tasdiqlangan, 21 ta moddaning kristaldagi tuzilishlari tadqiq etilgan, ulardan 4 tasining RTT natijalari Kembridj markaziy kristallografik ma'lumotlar bazasiga kiritilgan, birikmalar orasida yuqori sitotoksik faollikka ega moddalar borligi aniqlangan.

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

---

**ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**БЕРДИЕВ АБДУГАНИ УМИР УГЛИ**

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 5,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-4-  
ХЛОРТИЕНО[2,3-D]ПИРИМИДИНОВ**

**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 B2023.2.PhD/K620.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

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

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

**Официальные оппоненты:** Абдушукуров Анвар Кабирович,  
доктор химических наук, профессор  
Бозоров Хуршед Абдуллоевич,  
доктор химических наук, профессор

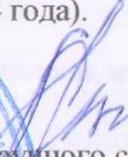
**Ведущая организация:** Ташкентский химико-технологический институт

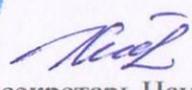
Защита диссертации состоится « 10 » сентябрь 2024 г. в 12<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 при Институте химии растительных веществ (адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48), e-mail [plant\\_inst@icps.org.uz](mailto:plant_inst@icps.org.uz), [ixrv@mail.ru](mailto:ixrv@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № 43). (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48, e-mail: [nhidirova@yandex.ru](mailto:nhidirova@yandex.ru)).

Автореферат диссертации разослан « 23 » август 2024 года.  
(реестр протокола рассылки 8 от 23 августа 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

 А.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 медицины и сельского хозяйства в мире является разработка высокоэффективных, безопасных и конкурентоспособных препаратов. Одними из важных исследований в создании этих препаратов являются синтез целевых веществ, содержащих в молекуле активные функциональные группы или фрагменты, и разработка практических методов модификации. В этом направлении теоретическое и практическое значение имеют исследование химии и фармакологии «аминомостиковых» бициклических гибридных тиенопиримидинов, содержащих фармакофорное пиримидиновое гетерокольцо. Среди этих соединений очень важно синтезировать соединения-кандидаты и определить их биологическую активность.

В мире препараты на основе бициклических тиенопиримидинов (ТП) широко используются в медицинской сфере в качестве противовоспалительных, противораковых, антимикробных, противовирусных и противотуберкулезных средств, а также антиоксидантов и защитных средств для центральной нервной системы. Следует отметить, что объектами исследования (ТП) диссертационной работы являются тиофеновые аналоги используемых в настоящее время противораковых препаратов, таких как гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб и канертиниб. Поэтому очень важно провести целенаправленный синтез и модификацию потенциально биологически активных тиенопиримидинов, содержащих в молекуле фармакофорное (пиримидиновое) кольцо, доказать их структуру современными методами, определить биологические свойства полученных соединений и создать новые, высокоэффективные препараты на основе перспективных веществ-кандидатов.

В Стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан<sup>1</sup>, намечены задачи по «развитию фармацевтической промышленности по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами». В этом направлении учеными Института химии растительных веществ созданы эффективные препараты для сельского хозяйства и медицины (учкун, розалин, никамизолон, галантамин, дезоксипеганин, цитизин и др.) на основе природных и синтетических веществ. Поэтому необходимо разработать оптимальные методы синтеза 5,6-дизамещенных-4-хлор(гидразинил)-ТП, систематически изучать их реакции с нуклеофильными и электрофильными агентами, определить основные факторы, влияющие на процессы и закономерности реакции, изучить физико-химические и биологические свойства полученных соединений важно для создания новых эффективных лекарственных средств.

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнение задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-4805 от 13 февраля 2021 года «О мерах по дальнейшему реформированию и финансовому оздоровлению предприятий химической промышленности, развитию производства химической продукции с высокой добавленной стоимостью»,

---

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

Указом Президента Республики Узбекистан УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», 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.** Научные исследования по синтезу, модификации и биологической активности тиенопиримидинов (ТП) начались во второй половине прошлого века. В настоящее время во многих странах мира интенсивно продолжаются исследования соединений этого класса. В частности, зарубежные ученые – А.Т. Mavrova, Sh. Taoda, B. Wilding, O.D. Vlasova, S. Bugge, J.W. De Schutter, N.S. Habib, J.L. Woodring, N.G. Haswani, L. Feize, Li Fei Nie, Z. Puterova, Eslam M.H. Ali, S.N. Milik, T.R. Rheault, V.P. Litvinov исследовали синтез, химические модификации и практическое использование тиенопиримидинов. В развитие этого направления в нашей стране своими исследованиями в синтез, реакции и биологическую активность тиенопиримидинов внесли свой вклад Х.М. Шахидоятов, Н.Д. Абдуллаев, Б.Ж. Элмурадов, Б. Ташходжаев, Б.А. Ураков, Х.А. Бозоров, Н.И. Мукаррамов, И.С. Ортиков и другие.

До этого исследования было проведено множество исследований в области ТП-4-онов, однако в литературе практически отсутствуют сведения об активации положения 4 пиримидинового кольца и повышении его синтетического потенциала, синтезе продуктов нуклеофильного замещения полученных 4-хлорпроизводных и их реакциях с электрофильными реагентами, биологической активности полученных гибридных молекул. Поэтому целесообразно разработка усовершенствованных методов синтеза этих соединений, изучение их целенаправленных модификаций, определение факторов, влияющих на ход и направление 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 АН РУз №Ф-ФА-2021-408 по теме «Изучение закономерностей введения фармакофорных фрагментов в молекулу на основе современных реакций кросс-сочетания и гетероциклизации» (2021-2024).

**Целью исследования** является разработка усовершенствованных методов синтеза эфиров дизамещенных 2-аминотиофенов, тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов и 4-хлор(гидразинил)тиено[2,3-d]пиримидинов, проведение реакций их нуклеофильного замещения и электрофильного присоединения с аминами (диаминами) и карбонильными соединениями, определение строения, физико-химических и биологических свойств синтезированных соединений.

**Задачи исследования:**

разработка методов синтеза эфиров 2-аминотиофена с использованием усовершенствованной реакции Гевальда;

эффективный синтез 5,6-дизамещенных ТП, которые являются основными объектами исследований;

разработка оптимальных методов синтеза 4-хлор-ТП с высоким синтетическим потенциалом, выявление факторов, влияющих на ход реакции;

проведение реакций нуклеофильного замещения 4-хлор-ТП с первичными аминами (бензиламин, алкалоид триптамин);

выявление основных факторов, влияющих на реакции 5,6-дизамещенных 4-хлор-ТП с вторичными синтетическими гетероциклическими аминами;

разработка методов получения гибридных молекул «цитизин-тиенопиримидин» и определение факторов, влияющих на выход продукта;

синтез новых гибридных молекул «бензотриазол-тиенопиримидин» и выявление факторов, влияющих на направление реакции;

проведение синтеза 4-гидразинил-ТП и их реакций с различными карбонильными соединениями, определение факторов, влияющих на тип продукта;

проведение реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияуры 4-хлор-ТП в присутствии палладиевого катализатора, определение влияний лигандов на ход реакций;

определение структуры синтезированных соединений с помощью физических методов исследования и поиск среди них биологически активных веществ.

**Объектами исследования** являются 2-аминотиофеновые эфиры, 5,6-дизамещенные ТП-4-оны, 4-хлор-ТП, продукты их нуклеофильного замещения и кросс-сочетания с аминами и арилборными кислотами, 4-гидразинил-ТП, их продукты конденсации и гетероциклизации.

**Предметом исследования** являются усовершенствованные методы синтеза исходных эфиров 2-аминотиофена (реакция Гевальда), 5,6-дизамещенных ТП-4-онов, 4-хлор-ТП, 4-гидразинил-ТП, их новые аминопроизводные с участием первичных и вторичных (природных и синтетических) аминов, ароматических альдегидов, ацетилацетона, арилборных кислот, способы получения гибридных молекул «цитизин-ТП», «бензотриазол-ТП», «пипразол-ТП», 4-арилиденгидразинил-ТП и продуктов кросс-сочетания, факторы, влияющие на направление реакций, и тип продуктов, условия синтеза, определение физико-химических и биологических свойств.

**Методы исследования.** Методы тонкого органического синтеза, ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографии (тонкослойной (ТСХ) и колоночной (КХ)) и биологических исследований.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

выявлено, что в результате увеличения электрофильности атома углерода имидоилхлоридного ( $\text{Cl}-\text{C}^4=\text{N}$ ) фрагмента 4-хлор-ТП, в этом центре происходит нуклеофильная атака аминов и образуются новые аминосоединения, содержащие  $\text{C}-\text{N}$  связи, и предложен механизм реакции;

впервые обнаружено, что реакции нуклеофильного замещения 5,6-дизамещенных 4-хлор-ТП триптамином (природным алкалоидом) в эквимольном соотношении реагентов идут нуклеофильной атакой экзоциклической аминогруппы и образованием «NH-мостиковой» новых «триптамин-ТП» гибридных молекул с высокими выходами;

впервые установлено, что реакция вторичных гетероциклических аминов с 5,6-дизамещенными 4-хлор-ТП приводит к образованию моно- и дизамещенных

симметричных продуктов в зависимости от строения аминокомпонента, реакционная способность исходных веществ и выход продуктов увеличиваются в ряду  $(\text{CH}_2)_5 \rightarrow (\text{CH}_2)_3 \rightarrow (\text{CH}_2)_4$  полиметиленовой цепи;

впервые проведены реакции нуклеофильного замещения природного алкалоида цитизина и 5,6-дизамещенных 4-хлор-ТП в различных растворителях ( $\text{EtOH}$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ), и выявлено, что наиболее подходящим растворителем является  $\text{CCl}_4$  и образуются новые «цитизин-ТП» гибридные молекулы с высокими выходами;

в результате реакции нуклеофильного присоединения - элиминации 5,6-дизамещенных 4-гидразинил-ТП с ароматическими альдегидами в присутствии кислых катализаторов синтезированы *E*-изомерные бензилиден-гидразинил-ТП с хорошими и высокими выходами, строение продуктов подтверждено современными спектральными методами;

впервые проведены реакции ТП, содержащих гидразиновый (бинуклеофильный) фрагмент, с дикарбонильным соединением (ацетилацетоном) в условиях «зеленой химии», и установлено, что в результате моно- и бис-гетероциклизации образуются новые гибридные молекулы, содержащие пиразольное кольцо;

впервые проведены реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры ТП, содержащих связи  $\text{C}-\text{Cl}$ , и фенилборной кислоты под действием  $\text{Pd}$ -катализатора и выявлены основные факторы, влияющие на выход продуктов.

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

рекомендованы усовершенствованные методы реакции Гевальда и термической циклизации для получения 2-аминотиофеновых эфиров и 5,6-дизамещенных ТП-4-онов, которые являются исходными объектами исследований;

разработаны простые и удобные методы количественного синтеза 5,6-дизамещенных 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинов с высоким синтетическим потенциалом;

с помощью реакций нуклеофильного замещения 5,6-дизамещенных 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинов с первичными (бензиламин, триптамин) аминами разработаны высокоэффективные методы синтеза потенциально активных гибридных молекул с «NH-мостиком»;

проведены реакции вторичных гетероциклических аминов (пиперидина, (метил)пиперидинов, морфолина, пиперазина, бензотриазола) с 4-хлор-ТП в различных соотношениях реагентов и разработаны способы получения моно- и бис-замещенных симметричных «гетерил-гетерил» конъюгатов;

определены оптимальные условия проведения реакций прямого нуклеофильного замещения алкалоида цитизина с 5,6-дизамещенными 4-хлор-ТП в присутствии различных растворителей, в результате разработаны простые и эффективные методы синтеза гибридных молекул «цитизин-ТП»;

в результате реакций 5,6-дизамещенных 4-гидразинил-ТП с карбонильными соединениями в каталитических условиях рекомендованы методы получения бензилиденгидразинил-ТП и новых гибридных молекул «пиразол-ТП» с высоким синтетическим потенциалом;

реакцией кросс-сочетания 5,6-дизамещенных 4-хлор-ТП, протекающих с образованием новой  $\text{C}-\text{C}$  связи, разработаны эффективные методы синтеза р-электронно-богатых флуорофорных «гетерил-арил» конъюгатов;

выявлено, что среди синтезированных соединений имеются вещества противомикробного и антигрибкового действия, а также с высокой цитотоксической активностью.

**Достоверность результатов исследований** доказана на основе результатов современных ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  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 систематически изучены модификации 5,6-дизамещенных ТП-4-онов, 4-хлор-ТП, 4-гидразинил-ТП нуклеофильными (первичные, вторичные синтетические и природные гетероциклические амины) и электрофильными (фосфороксихлорид, арилборные кислоты, карбонильные соединения) реагентами, в результате современными методами доказано образование аминосоединений, арилиденгидразинов, продуктов гетероциклизации и кросс-сочетания, содержащих новые С-N и С-С связи, определены и теоретически обоснованы основные факторы, влияющие на ход реакций (строение и соотношение реагентов, природа растворителя, температура и продолжительность реакции).

Практическая значимость результатов исследований состоит в выявлении веществ противомикробного, противогрибкового действия, с высокой цитотоксической активностью, а также разработке усовершенствованных методов синтеза эфиров 2-аминотиофена, 5,6-дизамещенных ТП-4-онов, 4-хлор-ТП, 4-гидразинил-ТП, способов получения целевых аминосоединений, гибридных молекул 4-арилиденгидразинил-ТП, «цитизин-ТП», «бензотриазол-ТП», «пиразол-ТП», продуктов кросс-сочетания, внесении результатов РСА 4 соединений в международную Кембриджскую центральную кристаллографическую базу данных, а также в разработке способов синтеза 90 соединений (65 новых).

**Внедрение результатов исследования.** На основе научных результатов, полученных по усовершенствованному синтезу эфиров 2-аминотиофена, 5,6-дизамещенных ТП-4-онов, 4-хлор-ТП, 4-гидразинил-ТП, получения целевых аминосоединений, гибридных молекул и продуктов кросс-сочетания, определения структуры и биологических свойств полученных соединений:

результаты РСА 3-(5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8Н-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-она, 3-(5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8Н-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-она, 3-(5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-8Н-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]диазоцин-8-она, 5-метил-4-(8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2Н-1,5-метанопиридо[1,2a][1,5]диазоцин-3(4Н)-ил)тиено [2,3-d]пиримидин-6-этилкарбоксилата включены в базу кристаллографических данных Кембриджа (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC: 2279685, 2279686, 2279687, 2279688). Результаты введения новых соединений в базу данных позволили синтезировать подобные соединения и описать их структуру;

результаты синтеза и химических превращений 5,6-дизамещенных-4-хлор(гидразинил)тиено[2,3-d]пиримидинов использованы в фундаментальном

проекте №ВА-ФА-Ф-7-006 «Фундаментальные основы синтеза селективных пестицидов нового поколения в ряду сульфонилмочевин, триазинов и их гетероциклических аналогов» при синтезе перспективных гидразинов реакцией 5,6-дизамещенных-4-хлортиено[2,3-d]пиримидинов с гидразингидратом и успешное взаимодействие их с карбонильными соединениями с образованием соответствующих потенциально активных арилгидразинов *E*-изомерных форм (Справка Академии наук Республики Узбекистан 4/1255-697 от 28 марта 2024 года). В результате установлено, что реакция 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона с гидразингидратом позволяет синтезировать перспективные гидразины и успешно использовать их в реакциях с карбонильными соединениями.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были доложены и обсуждены на 16 научно-практических конференциях, в том числе на 7 международных и 9 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы всего 22 научные работы, из них 6 научных статей, в том числе 5 в республиканских и 1 в международном журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и необходимость проведенных исследований, описываются цели и задачи, объект и предмет исследования, указывается соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, освещается научно-практическая значимость полученных результатов, приводятся сведения о внедрении результатов в практику, приведены данные об опубликованных научных работах и структуре диссертации.

**В первой главе** диссертации, озаглавленной «Синтез, реакции и биологическая активность функционально замещенных тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов», подробно описаны результаты проведенных исследований по данной теме, анализ зарубежной и отечественной литературы. На основе обобщенных данных и научно-аналитических выводов, а также информации, содержащейся в научной литературе, определены цель, задачи, актуальность и значимость диссертационной работы.

**Во второй главе** диссертации «Получение, модификация и биологическая активность 4-замещенных тиено[2,3-d]пиримидинов» представлены результаты исследований.

**Синтез эфиров 2-аминотиофена по реакции Гевальда.** Метод одnoreакторного многокомпонентного синтеза сложных эфиров 2-аминотиофена был предложен Гевальдом и его учениками (1961) и используется до сих пор. Эта реакция была нами частично изменена, т.е. реакцию проводили смесью серы, этилового эфира циануксусной кислоты и некоторых кетонов в

соотношении 1.1:1:1, в присутствии морфолина (1.1 экв.) в абсолютном этаноле путем нагревания в мягких условиях (45-50°C, 24 часа) и получили замещенные 2-аминотиофеновые эфиры (**1-6**) (табл. 1):

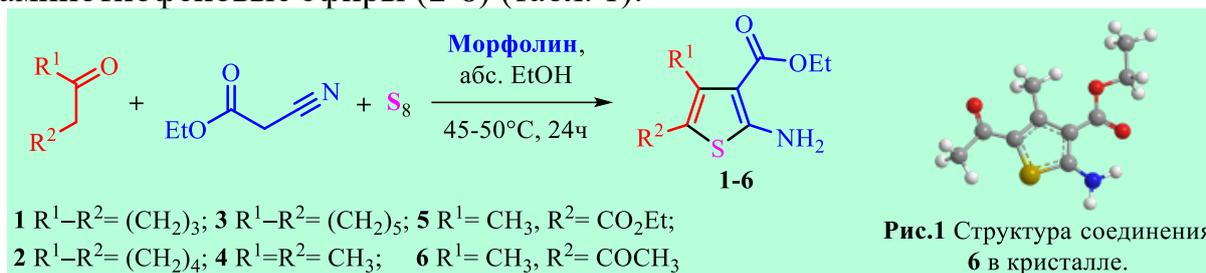


Таблица 1. Некоторые физико-химические данные синтезированных веществ **1-6**

№	Брутто формула	*R <sub>f</sub>	Т.пл., °С	Выход, %
1	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S	0.44	88-90	83
2	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S	0.47	115-116	88
3	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> S	0.50	118-120	75
4	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S	0.46	90-91	85
5	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S	0.29	104-105	80
6	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S	0.30**	158-159	68

Система: \*гексан : этилацетат – 5 : 1; \*\*гексан : этилацетат – 3 : 1

В спектре <sup>1</sup>H ЯМР соединения **6** (CDCl<sub>3</sub>) в области 6.62 м.д. наблюдается двухпротонный синглет (2H, с), принадлежащий аминогруппе (NH<sub>2</sub>) в положении 2 тиофенового кольца, в области 2.70 и 2.44 м.д. наблюдается трехпротонный синглет (3H, с) метильной (CH<sub>3</sub>) группы в положении 4 и ацетильной (CH<sub>3</sub>CO) группы в положении 5. Кроме того, было обнаружено, что в областях 1.38 и 4.33 м.д. наблюдаются химические сдвиги (ХС), принадлежащие водородам метиловой (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) и метиленовой (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) групп этоксикарбонильного заместителя в положении 3, в виде триплета (3H, т, J=7.15) и двухпротонного квартета (2H, к, J=7.1).

**Синтез 5,6-дизамещенных тиено[2,3-d]пиримидин-4-онов.** В ходе исследований циклизацией полученных сложных эфиров формамидом были синтезированы 5,6-дизамещенные тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны (**7-11**). Реакцию проводили на масляной бане при температуре 150-160°C в течение 4 часов в присутствии избытка формамида и получали необходимые соединения (**7-11**) с хорошими выходами (табл. 2):

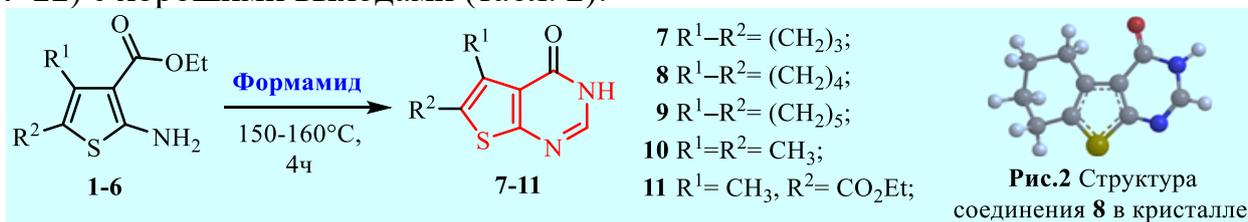


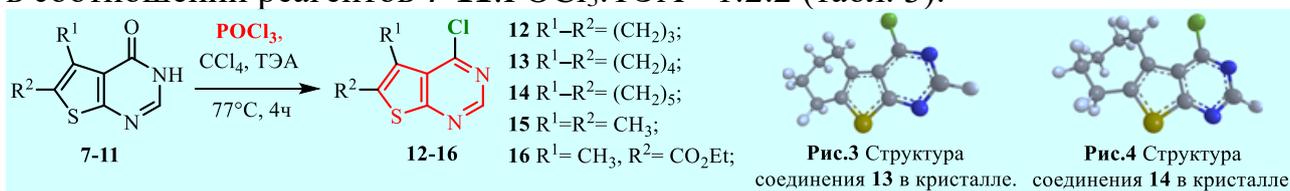
Таблица 2. Некоторые физико-химические данные полученных соединений **7-11**

№	Брутто формула	R <sub>f</sub> (бензол : метанол – 5:1)	Т.пл., °С	Выход, %
7	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS	0.36	216-218	76
8	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OS	0.37	257-259	86
9	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS	0.40	218-220	71
10	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS	0.38	268-270	90
11	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	0.35	243-244	88

Структуры веществ (**7-11**) были подтверждены спектральными методами. В частности, в спектре <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>) соединения **11** сигналы

метильных групп (5-CH<sub>3</sub>, 6-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) соответственно, проявляются относительно в сильном поле – 2.84 м.д. в виде трехпротонного (3H, с) синглета и в 1.39 м.д. как трехпротонного триплета (3H, т, J=7.1), в области 4.31 м.д. в виде двухпротонного квартета (2H, к, J=7.1) метиленовой группы (6-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Ароматический протон (H-2) в пиримидиновом кольце проявляется в области 7.99 м.д. в виде однопротонного синглета (1H, с), в то время как протон иминогруппы (NH) в области 12.49 м.д. дает ХС в виде слабого однопротонного синглета (1H, с).

**Синтез 5,6-дизамещенных 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинов.** Замена атома кислорода карбонильной группы ароматического или гетероциклического кольца на атом хлора позволяет получить синтоны, имеющие фундаментальное и практическое значение. В литературе подобные эксперименты проводились в присутствии избытка POCl<sub>3</sub> (т.кип. ~105°C) и ТЭА. Реакции проводили при температуре кипения неполярных растворителей (CCl<sub>4</sub> и бензола) (77°C и 81°C), в соотношении реагентов **7-11**:POCl<sub>3</sub>:ТЭА - 1:2:2 (табл. 3):



Реакции проводили кипячением в течение 4 часов и получали 4-хлор-ТП (**12-16**) с высокими выходами (90-97%). Их строение доказано спектральными методами и результатами РСА. В частности, в ИК спектрах было обнаружено, что частоты поглощения в областях 1659, 1656, 1656, 1692, 1684 см<sup>-1</sup>, относящихся к карбонильным группам (C=O) замещенных ТП (**7-11**), исчезают в ИК спектрах 4-хлор-ТП (**12-16**), а частоты поглощения, специфичные для связи С-Cl, проявляемые соответственно (см<sup>-1</sup>) в областях: 758, 730, 712, 740 и 761 подтверждают, что синтезированные соединения являются хлорсодержащими производными. В результате были разработаны оптимальные методы синтеза С-Cl связанных синтонов-4-хлор-ТП (**12-16**).

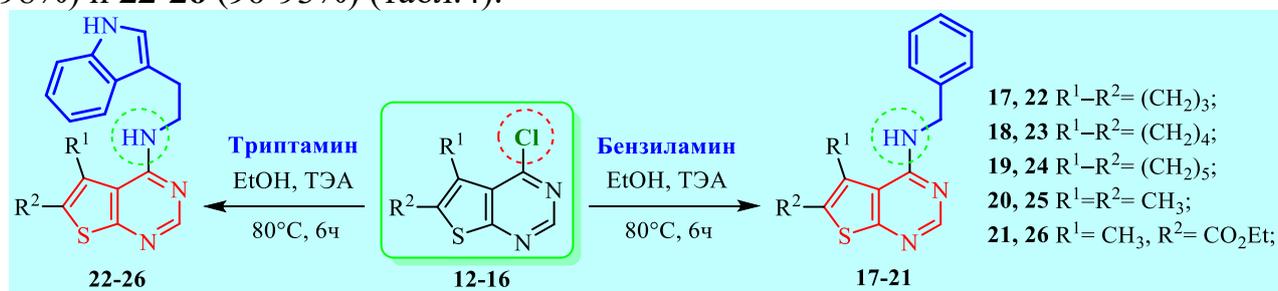
**Таблица 3. Некоторые физико-химические данные полученных соединений 12-16**

№	Брутто формула	R <sub>f</sub> (гексан : этилацетат – 5 : 1)	Т.пл., °С	Выход, %
12	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> S	0.75	103-104	96
13	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> S	0.77	111-112	97
14	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> S	0.76	61-62	92
15	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>2</sub> S	0.70	118-119	90
16	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	0.73	117-118	96

В <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) спектре вещества **14** в области 1.76 (С-6, С-8), 1.96 (С-7) м.д. наблюдаются мультиплетные сигналы с четырьмя (4H, м) и двумя (2H, м) протонами, относящиеся к водородам полиметиленовой цепочки, в областях 3.37 и 2.98 м.д. наблюдаются двухпротонные триплетные сигналы (2H, т, J=5.6; 2H, т, J=5.6), специфичные для обоих 5, 9-CH<sub>2</sub>, соединенных тиофеновым кольцом, а также при 8.71 м.д. однопротонный (1H, с) синглетный сигнал, относящийся к протону азометина (N=CH) в пиримидиновом кольце.

**Целенаправленные модификации 5,6-дизамещенных 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинов в присутствии первичных аминов.** Среди гетероциклических соединений, содержащих заместители с «NH-мостиком» в положении 4 пиримидинового кольца, распространены биологически активные соединения

«кандидаты» против раковых клеток. С этой целью проведены реакции нуклеофильного замещения 4-хлор-ТП (12-16) с бензиламином и алкалоидом триптамина, содержащими ароматический и гетероциклический фрагменты. Реакция проведена кипячением в этаноле смеси реагентов – 12-16:бензиламин /триптамин:ТЭА – в соотношении 1:1:2 в течение 6 часов и получены новые гибридные молекулы с «NH-мостиком» с количественными выходами 17-21 (93-98%) и 22-26 (90-93%) (табл.4).



Эти реакции протекают с участием экзоциклических первичных аминогрупп с высокой нуклеофильностью, эндоциклическая аминогруппа с низкой нуклеофильностью (в случае триптамина) в реакции не участвует, природа заместителей (электронодонорная и электроноакцепторная группы, полиметиленовые кольца) в 5,6-положениях не оказывает существенного влияния на выход продукта. Структура всех полученных соединений была полностью доказана на основе результатов ИК, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии и РСА (рис. 5-7).

Таблица 4. Некоторые физико-химические данные полученных соединений 17-26

№	Брутто формула	R <sub>f</sub> (бензол : метанол – 5:1)	Т.пл., °С	Выход, %
17	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S	0.73	152-154	93
18	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S	0.78	112-114	98
19	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	0.77	95-97	95
20	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S	0.69	164-166	94
21	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	0.81	129-131	95
22	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	0.42	177-178	92
23	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S	0.40	183-185	93
24	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S	0.49	167-168	93
25	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	0.42	154-155	90
26	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	0.58	144-146	92



Рис.5 Структура соединения 17 в кристалле.

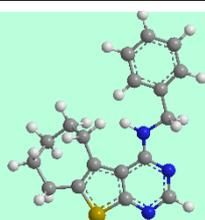


Рис.6 Структура соединения 19 в кристалле.

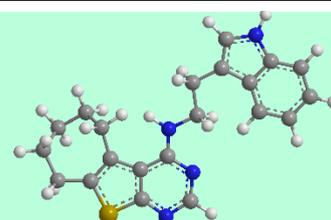
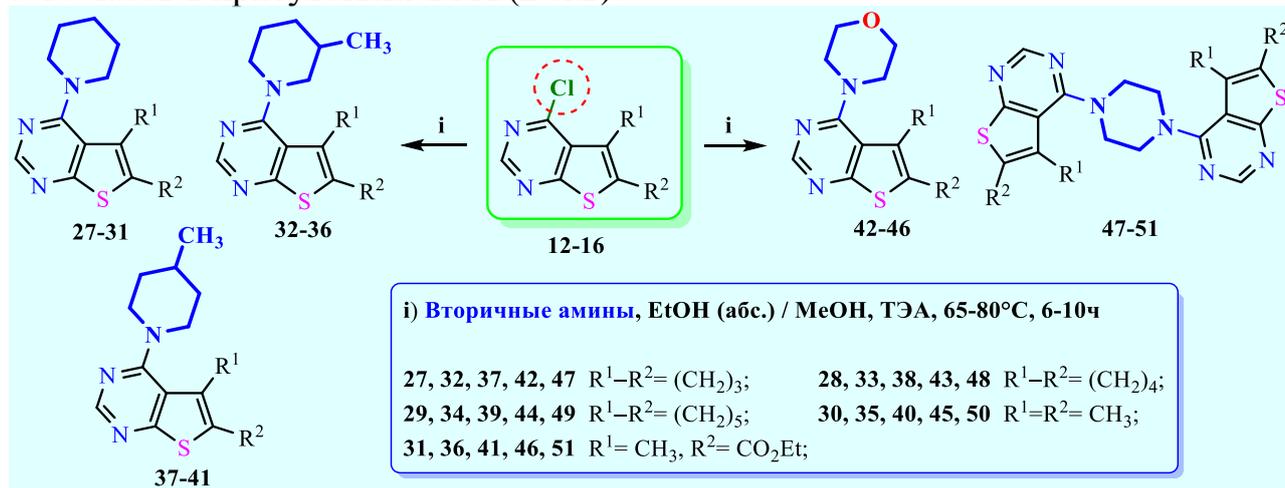


Рис.7 Структура соединения 24 в кристалле.

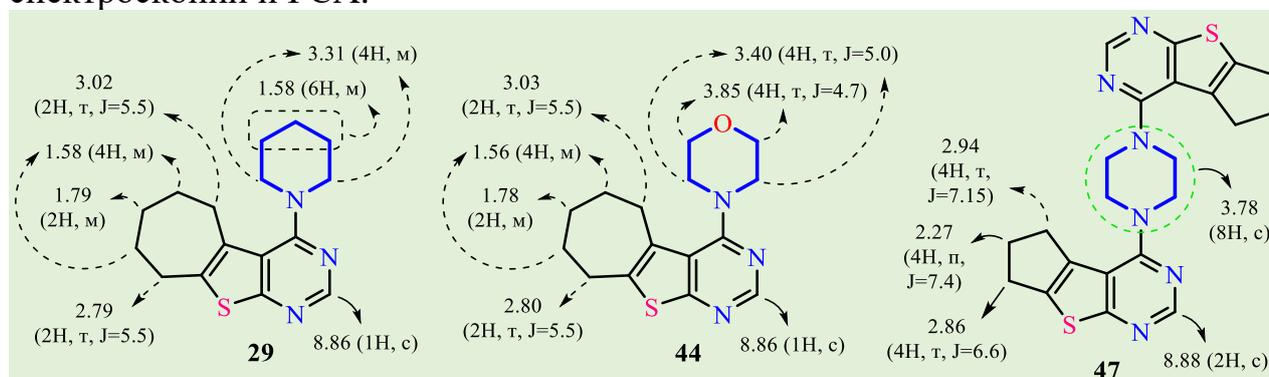
В спектрах <sup>1</sup>H ЯМР веществ 17-21 в качестве наиболее характерного ХС однопротонный синглет в области 8.41-8.53 м.д. ароматического протона пиримидинового кольца (Н-2), который присутствует во всех продуктах, смещен в область немного сильнее, чем исходные продукты (12-16).

Кроме того, проявление сигнала в виде однопротонного триплета в области 5.34-5.98 м.д. водорода С<sup>4</sup>-NH группы, сигнала в виде двухпротонного дублета в области 4.81-4.85 м.д., принадлежащий водородам метилена (СН<sub>2</sub>) бензильной группы, проявление водородов фенильной (С<sub>6</sub>Н<sub>5</sub>) группы в виде пятипротонных мультиплетов в области 7.34-7.37 м.д. подтверждает структуру соединений.

**Реакции 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинов с вторичными гетероциклическими аминами.** Производные хиназолина, содержащие фрагменты пиперидина, морфолина и пиперазина, обладают высокой противораковой активностью, для получения их тиено[2,3-d]пиримидиновых аналогов проведена модификация 4-хлор-ТП (**12-16**) с гетероциклическими вторичными аминами - пиперидином, 3-метилпиперидином, 4-метилпиперидином, морфолином и пиперазином. Реакции проводились в различных условиях, в частности, в экспериментах с морфолином, пиперидином и его производными (в избытке по отношению к субстрату) в качестве оптимального растворителя был выбран этанол, в модификациях с пиперазином (в количестве 0.5 экв по отношению к субстрату) использовался метанол. Все процессы осуществлялись нагреванием при температуре кипения растворителей в течение 6-10 часов в присутствии ТЭА (2 экв):



В результате получают новые С-Н связанные моно-и бис-замещенные гибридные соединения с высокой производительностью: **27-31** (85-97%), **32-36** (88-94%), **37-41** (89-98%), **42-46** (75-90%) и **47-51** (51-76%) (табл.5). Структура соединений (**27-51**) была подтверждена на основе ИК, <sup>1</sup>Н, <sup>13</sup>С ЯМР спектроскопии и РСА.



В частности, анализ спектра <sup>1</sup>Н ЯМР веществ **29**, **44** и **47** приведен ниже. В <sup>1</sup>Н ЯМР спектре соединения **29**, полученном в растворителе дейтерированного пиридина-d<sub>5</sub> в области 8.86 м.д. наблюдается однопротонный (1H, c) синглет водорода С-Н во 2-

м положении пиримидинового кольца, в области 3.31 м.д. четырехпротонный (4H, м) широкий мультиплет протонов обеих метиленовых (CH<sub>2</sub>) групп, связанных с атомом азота в пиперидиновой группе, сигналы при 3.02 м.д. и 2.79 м.д. относятся к водородам обеих метиленовых (CH<sub>2</sub>) групп в 5-м и 9-м положениях молекулы в виде двухпротонных триплетов (2H, т, J=5.5; 2H, т, J=5.5), в области 1.79 м.д. наблюдается двухпротонный (2H, м) мультиплет протонов 7-CH<sub>2</sub> в конденсированном циклогептановом кольце. В области 1.58 м.д. наблюдаются ХС в виде десятипротонных мультиплетов (10H, м) водородов метиленовой группы пиперидинового фрагмента в 3,4,5 положениях и в 6- и 8-CH<sub>2</sub> положениях.

**Таблица 5. Некоторые физико-химические данные полученных соединений 27-51**

№	Брутто формула	R <sub>f</sub>	Т.пл., °С	Выход, %
27	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S	0.36*	114-115	91
28	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	0.40*	88-90	92
29	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S	0.45*	127-128	85
30	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S	0.76*	114-115	95
31	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	0.23*	180-182	97
32	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	0.42**	137-138	88
33	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S	0.45**	132-134	93
34	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> S	0.39**	157-159	87
35	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	0.37**	144-145	94
36	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	0.47**	168-170	91
37	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	0.44**	143-145	98
38	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S	0.48**	138-139	92
39	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> S	0.50**	163-165	89
40	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S	0.36**	154-155	95
41	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	0.46**	192-193	94
42	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	0.72*	90-92	78
43	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	0.77*	94-96	88
44	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS	0.76*	128-130	75
45	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	0.65*	115-117	90
46	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	0.81*	91-92	88
47	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	0.64***	293-294	68
48	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	0.72***	301-302	72
49	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	0.75***	308-310	51
50	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	0.81***	294-296	74
51	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	0.67***	331-333	76

Система: \*бензол : метанол – 5 : 1; \*\*гексан : этилацетат – 5 : 1, \*\*\*бензол : метанол – 3 : 1.

Также результаты РСА монокристаллов веществ **29**, **31** и **44** (рис. 8-10) полностью подтверждают их строение:

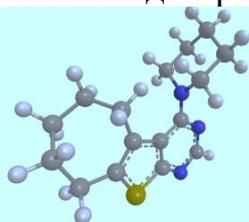


Рис.8 Структура соединения **29** в кристалле.

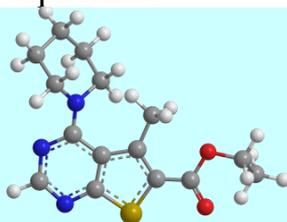


Рис.9 Структура соединения **31** в кристалле.

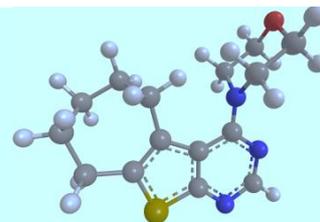
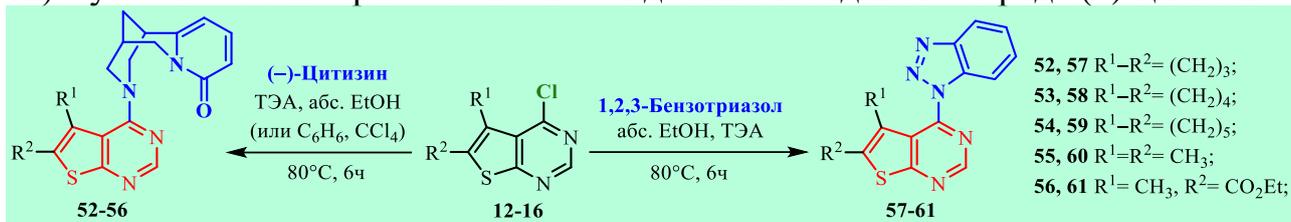


Рис.10 Структура соединения **44** в кристалле.

**Синтез новых гибридных молекул на основе цитизина, бензотриазола и замещенных 4-хлортиено[2,3-d]пиримидинов.** С целью дальнейшего расширения исследований на основе тиено[2,3-d]пиримидинов синтезированы

новые гибридные молекулы – «ТП-цитизин» (**52-56**) и «ТП-бензотриазол» (**57-61**) с участием бензотриазола и алкалоида хинолизидинового ряда (–)-цитизина:



Смесь веществ **12-16** с цитизином в соотношении 1.5:1 проводили кипячением в течение 6 часов в различных растворителях: этаноле, бензоле и CCl<sub>4</sub> в присутствии 1.5 эквивалента ТЭА и получали вещества **52-56** (табл. 6). Из-за того, что при проведении реакций с цитизином в этаноле в небольших количествах образуются простые эфиры, а в бензоле происходит осмоление, реакцию проводили в CCl<sub>4</sub> и выход продуктов был несколько выше. Объясняется это тем, что исходный 4-хлор-ТП хорошо растворяется в CCl<sub>4</sub>. Строение соединений доказано методами ИК, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии. Однако в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР соединений (**52-56**) наблюдаются характерные ХС (м.д.) в области 8.7 м.д. в виде однопротонного синглета ароматического (С-Н) протона в пиримидиновом кольце, присутствующего во всех продуктах ХС, характерных для цитизинового основания в соответствующих областях: алифатического (1.69-3.82) и ароматического (5.93-7.20) протонов.

Таблица 6. Выходы веществ **52-56** в различных растворителях и некоторые физико-химические данные

№	Брутто формула	R <sub>f</sub> (бензол : метанол – 5:1)	Т.пл., °С	Выход, %		
				EtOH	CCl <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
<b>52</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	0.26	183-185	84	86	84
<b>53</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS	0.25	155-157	92	93	89
<b>54</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> OS	0.27	143-144	86	85	83
<b>55</b>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	0.30	165-167	87	88	84
<b>56</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	0.28	191-192	88	90	85

Структуры веществ **52** (CCDC 2279685), **53** (CCDC 2279686), **55** (CCDC 2279687), **56** (CCDC 2279688) в кристалле представлены соответственно на рис. 11-14:

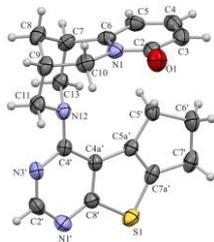


Рис.11 Структура соединения **52** в кристалле.

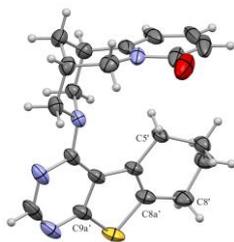


Рис.12 Структура соединения **53** в кристалле.

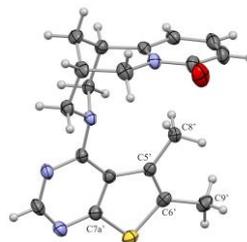


Рис.13 Структура соединения **55** в кристалле.

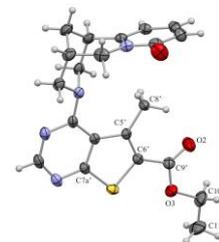


Рис.14 Структура соединения **56** в кристалле.

С целью синтеза гибридных молекул «ТП-бензотриазола» (**57-61**) смесь 1Н-1,2,3-бензотриазола и 4-хлор-ТП (**12-16**) в соотношении 1.5:1 в присутствии 1.5 эквивалента ТЭА кипятили в этаноле в течение 6 часов и получили продукты **57-61** с хорошими выходами (табл. 7):

В спектрах <sup>1</sup>H ЯМР (м.д.) всех полученных веществ в области 7.42-7.47 и 7.59-7.63 сигналы, относящиеся к однопротонному бензотриазольному ароматическому кольцу в виде дублет дублетных дублетов (ддд), а также в области 8.09-8.11 и 8.25-8.27 сигналы химических сдвигов в виде дублет триплетов, относящихся к этому

ароматическому кольцу, а также в области 9.18 однопротонные синглетные сигналы, относящиеся протону основания ТП во 2 положении во всех веществах, подтверждают строение новых гибридных молекул.

**Таблица 7. Некоторые физико-химические данные полученных соединений 57-61**

№	Брутто формула	R <sub>f</sub> (гексан : этилацетат – 5 : 1)	Т.пл., °С	Выход, %
57	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> S	0.49	149-151	73
58	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> S	0.39	157-158	78
59	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> S	0.41	159-161	72
60	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> S	0.27	138-139	76
61	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	0.35	127-129	77

Таким образом, в результате проведенных исследований были успешно синтезированы гибридные молекулы (57-61), содержащие новую связь C(sp<sup>2</sup>)-N, имеющие большое значение для синтетической органической химии. Строение монокристаллов гибридных молекул 57, 58, 59 «ТП-бензотриазола», выращенных в ДМСО приведены ниже (рисунки 15-17):

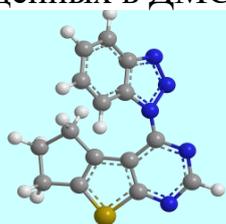


Рис.15 Структура соединения 57 в кристалле.



Рис.16 Структура соединения 58 в кристалле.

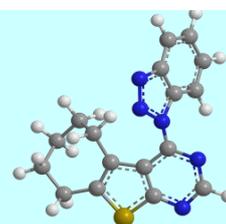
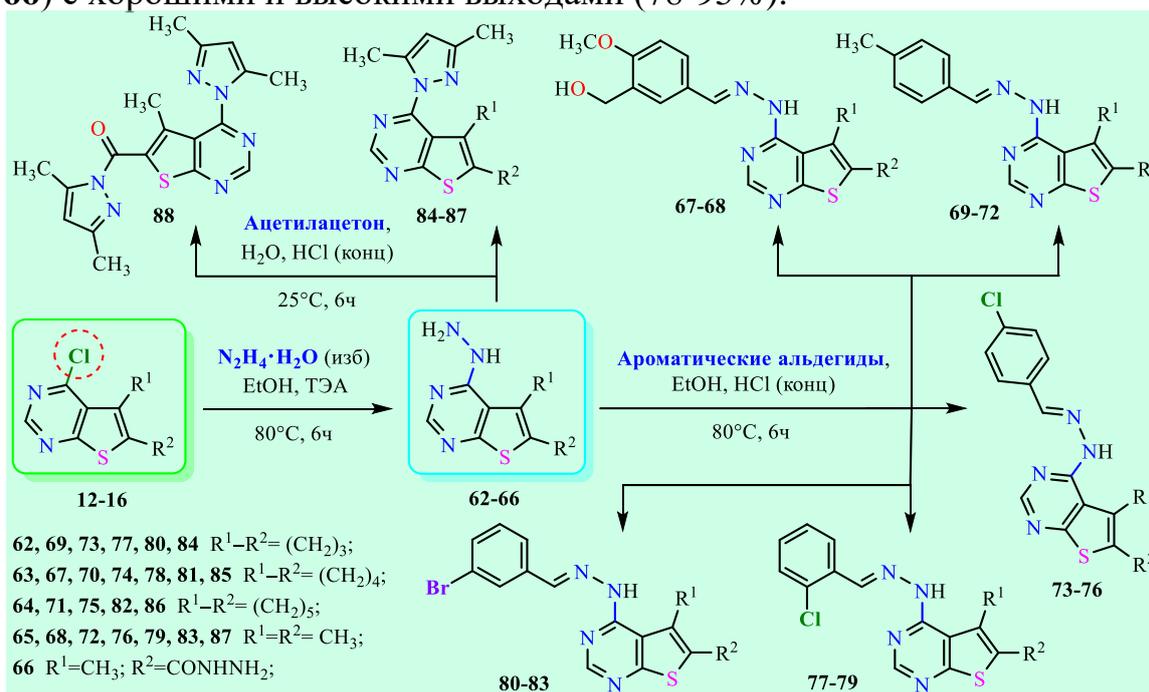


Рис.17 Структура соединения 59 в кристалле.

**Синтез 4-гидразинилтиено[2,3-d]пиримидинов и их реакции с различными карбонильными соединениями.** Замена атома галогена в молекуле на бинуклеофильную группу приводит к образованию 4-гидразинильных продуктов с высоким синтетическим потенциалом, а их модификация различными карбонильными соединениями имеет большое значение для синтеза биологически активных веществ. Сначала проводили реакцию нуклеофильного замещения полученного в избытке гидразингидрата с замещенными 5,6-дизамещенными 4-хлор-ТП (12-16) в присутствии ТЭА при нагревании при температуре кипения этанола в течение 6 ч, и получены 4-гидразинил продукты (62-66) с хорошими и высокими выходами (78-95%):



Следует отметить, что 6-этоксикарбонил-5-метил-4-хлор-ТП (**16**), содержит в качестве заместителя этоксикарбонильную группу, которая под действием гидразина превращается в карбогидразид (**66**). Это позволило проводить более интересные модификации через дигидразиды ТП, обладающие двусторонней реакционной способностью. Реакции проводили кипячением в этаноле в течение 6 ч, в присутствии катализатора концентрированной HCl (32%) с замещенными ароматическими альдегидами (1.2 экв) и получили гидразоны ТП (**67-83**) в *E*-изомерной форме. При модификации соединений с бинуклеофильной (гидразинильной) группой, очень интересно проводить реакции гетероциклизации с реагентами, имеющими двойную электрофильную природу. Реакции соединений **62-66** с дикарбонильным соединением (ацетилацетоном) проводили смешивая смесь **62-65**: дикетон в соотношениях 1:1.2 и 1:2.5 (на примере **66**), в присутствии катализатора конц. HCl (32%) в дистиллированной воде, при комнатной температуре в течение 6 часов (табл. 8).

**Таблица 8. Некоторые физико-химические данные полученных соединений 62-88**

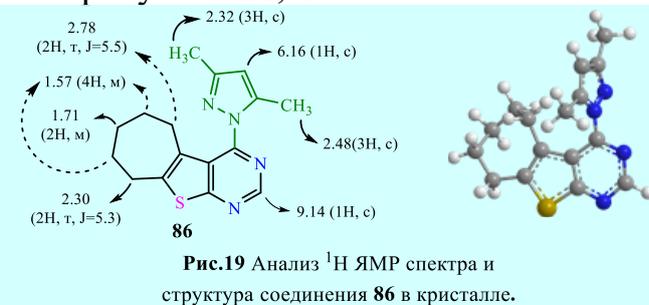
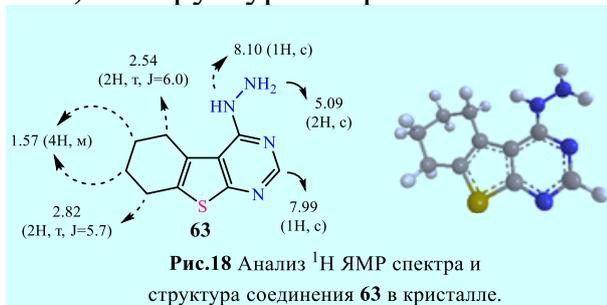
№	Брутто формула	R <sub>f</sub>	Т.пл., °С	Выход, %
62	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S	0.38*	119-121	82
63	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S	0.39*	127-128	88
64	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S	0.44*	129-131	78
65	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S	0.41*	114-115	90
66	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> OS	0.29**	177-179	95
67	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	0.47*	219-220	83
68	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	0.38*	231-232	89
69	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S	0.58*	199-201	82
70	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	0.63*	215-216	86
71	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S	0.66*	228-229	77
72	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S	0.54*	235-237	84
73	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.53*	210-212	78
74	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.70*	188-189	72
75	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.73*	187-189	81
76	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.58*	198-199	74
77	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.55*	181-183	70
78	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.47*	231-232	77
79	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> S	0.60*	203-205	75
80	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> S	0.50*	179-181	73
81	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> S	0.58*	212-214	82
82	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> S	0.71*	216-218	75
83	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> S	0.65*	204-205	78
84	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S	0.86*	152-153	96
85	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S	0.83*	157-158	97
86	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	0.72*	132-134	91
87	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S	0.71*	114-115	94
88	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> OS	0.86*	179-181	92

**Система:** \*бензол : метанол – 5 : 1; \*\*бензол : метанол – 1 : 1.

Примечательно, что реакция эффективно протекает в условиях «зеленой химии» и в результате гетероциклизации были синтезированы моно- (**84-87**) и бис- (**88**) замещенные гибридные молекулы «ТП-пиразола». Протекание реакции в этом направлении объясняется тем, что дикарбонильные соединения с

активной метиленовой группой (ацетилацетон) находятся в растворе в виде *кето-енольных таутомеров*.

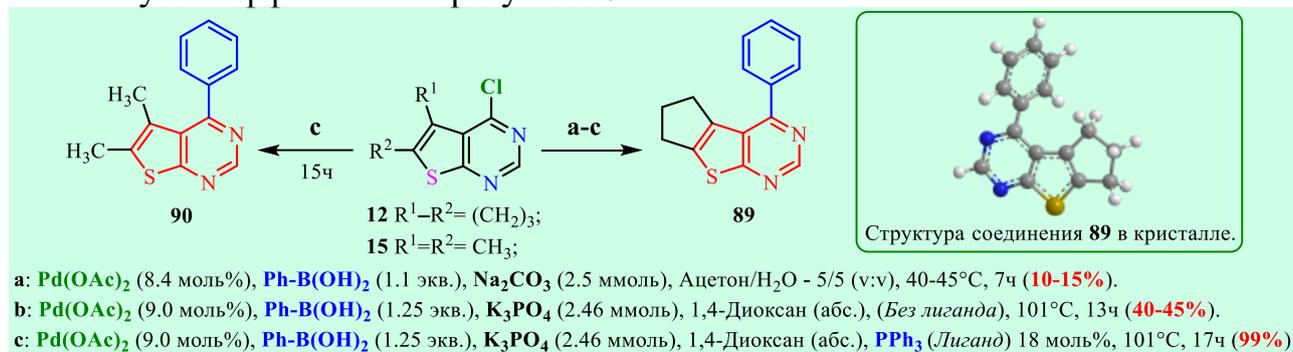
Анализ спектра  $^1\text{H}$  ЯМР вещества **72**, полученный на пиридине- $d_5$ , показал сигналы в области 12.79 м.д. слабого однопротонного синглета (1H, уш.с), атома водорода, связанного с азотом в остатке гидразина, в области 8.80 м.д. однопротонный синглет (1H, с) единственного ароматического протона ТП основания, в области 8.10 м.д. однопротонный синглет гидразометиновой группы ( $\text{HN-N}=\text{CH}$ ), образующейся в результате реакции. Кроме того, в областях 7.62 и 7.04 м.д. в качестве специфических сигналов для новой части молекулы он проявлял сигналы в виде дублетов с двумя протонами (2H, д,  $J=8.2$ ; 2H, д,  $J=8.1$ ) для каждой пары эквивалентных протонов в бензольном кольце (2',6' и 3',5'), соответственно. Химические сдвиги в виде трехпротонного (3H, с) синглета при 2.26 м.д., принадлежащие  $\text{CH}_3$  группе С-4' бензольного кольца, а также отдельные интенсивные трехпротонные (3H, с) синглеты в области 2.19 и 2.76 м.д., метильной группы ТП кольца в 5-м и 6-м положениях подтверждают структуру этого соединения. Кроме того, анализ спектра  $^1\text{H}$  ЯМР соединений **63** и **86**, их структуры в кристалле показаны на рисунках 18,19:



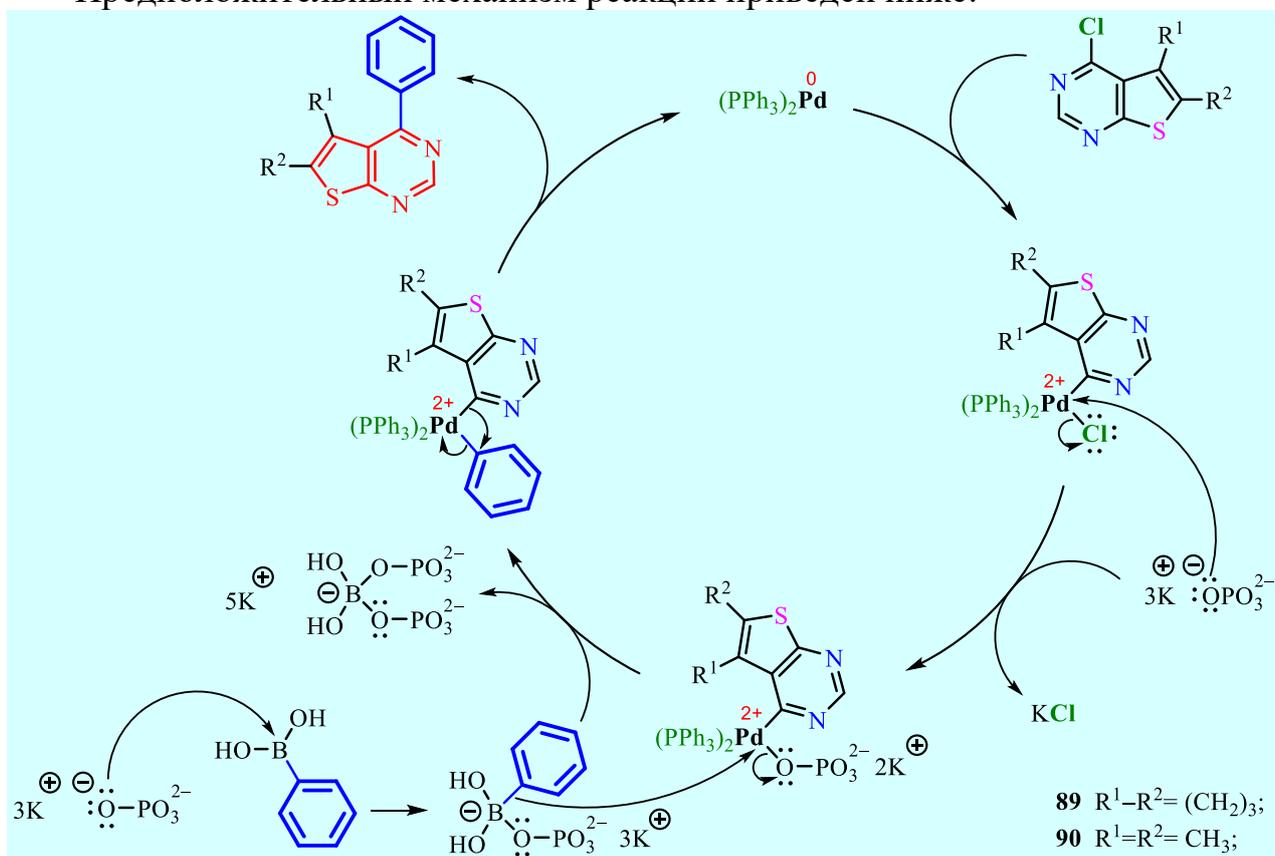
В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре полученного вещества **86** можно увидеть сигналы, в виде однопротонных синглетов в области 9.14 м.д. ТП при С-2 (1H, с) и в 6.16 м.д. относящиеся к ароматическим протонам образованного пиразольного кольца в положении С-4'. Также, наличие в области 2.32 и 2.48 м.д. химических сдвигов в виде отдельных трехпротонных синглетов (3H, с) водородов  $\text{CH}_3$  группы в положении С-3' и С-5' пиразольного кольца, подтверждает формирование пиразольного кольца. Сигналы протонов полиметиленовой цепи обнаружены в областях 2.78 м.д. (2H, т,  $J=5.5$ , Н-5), 2.30 м.д. (2H, т,  $J=5.3$ , Н-9), 1.71 м.д. (2H, м, Н-7), 1.57 м.д. (4H, м, Н-6,8). Так, в ходе исследований изучены реакции 4-гидразинил-ТП (**62-66**), имеющих бинуклеофильную природу с карбонильными соединениями (ароматическими альдегидами и ацетил-ацетоном), установлено, что в зависимости от структуры электрофильного реагента образуются новые гидразоны *E*-изомерной формы (**67-83**) или продукты гетероциклизации (**84-88**) с хорошими и высокими выходами.

**Реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры на основе 4-хлортиено[2,3-*d*]пиримидинов.** Одним из перспективных направлений фундаментальной и прикладной органической химии является синтез новых *арил-арильных*, *арил-гетерильных* и *гетерил-гетерильных* конъюгатов путем осуществления современных реакций кросс-сочетания ряда ароматических и гетероциклических соединений, в молекуле которых содержатся связи С-Cl, С-Br и С-I. С этой целью реакции кросс-сочетания соединения **12**, содержащего атом хлора в гетероцикле, в трех различных (**a**, **b**, **c**) условиях проводились в присутствии катализатора  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , фенолборной кислоты, (без)лигандов и щелочных катализаторов

( $K_3PO_4$ ,  $Na_2CO_3$ ). При этом оптимальные условия реакции были выбраны путем изучения влияния растворителя, катализатора и лигандов на ход реакции. Было обнаружено, что во всех методах происходит кросс-сочетание, но наиболее предпочтительным методом является **c**-метод с участием лиганда (трифенилфосфин- $PPh_3$ ). Этот метод также был применен к соединению **15**, и был получен эффективный результат:



Предположительный механизм реакции приведен ниже:



В результате получены новые «арил-гетерильные» гибридные молекулы – 4-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента [4,5]тиено[2,3-d]пиримидин (**89**, 99%) и 4-фенил-5,6-диметилтиено[2,3-d]пиримидины (**90**, 99%), содержащие С-С связи с количественными выходами (конверсия 100%). Строение соединений доказано с помощью физических методов исследования. В частности, в  $^1H$  ЯМР спектре вещества **89** в области 9.03 м.д. протон Н-2 ТП основания проявляется как синглет, а протоны фенильной группы в области 7.64 м.д. для эквивалентных протонов С-2', С-6' двухпротонный (2H, м) и при 7.52 м.д. трехпротонные (3H, м) мультиплеты протонов С-3'-С-5', протоны метиленовой группы в положении С-5, С-7 циклопентанового кольца в области 3.06 и 2.62 м.д. двухпротонные (2H, т,  $J=6.8$ ; 2H, т,  $J=7.3$ ) триплеты, протоны метиленовой группы С-6 в области 2.38 м.д.

специфический двухпротонный пентет (2H, п, J=7.2), наличие таких ХС подтверждают его структуру. Таким образом, реакцией кросс-сочетания Сузуки-Мияуры в ряду 4-хлор-ТП получены новые арил-гетерильные конъюгаты с высокими выходами и определены факторы, влияющие на ход реакции.

В разделе диссертации под названием «**Биологическая активность синтезированных соединений**» представлены результаты исследования биологических свойств веществ. Исследования проводились в лаборатории Молекулярной генетики Института химии растительных веществ (проф. Азимова Ш.С. и ее ученики).

**Антимикробная и противогрибковая активность.** Изучалась антимикробная и противогрибковая активность синтезированных соединений **67-72** и **77-79**. Исследования проводились диффузионным методом в агар-агаровой среде в соответствии с современным методом скрининга *in vitro*. Для биологических исследований использовались грамположительные бактерии, такие как *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, и грамотрицательные бактерии, такие как *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также штаммы *Candida albicans* в ряду дрожжевых грибов. В качестве стандарта были выбраны противомикробные препараты, такие как *Ampitsillin/Sulbaktam* (10 мкг+10 мкг/диск), *Gentamitsin* (10 мкг/диск), а также противогрибковый препарат *Flukonazol* (25 мкг/диск). Испытания показали, что соединения обладают слабым действием на штаммы бактерий или грибов.

**Цитотоксическая активность.** Цитотоксическая активность некоторых новых соединений, полученных на основе исследований, изучалась *in vitro* в концентрациях 100 мМ/мл (P<0,01) на линиях раковых клеток, таких как HeLa (аденокарцинома шейки матки) и Her (аденокарцинома гортани).

Было обнаружено, что соединения **69**, **70**, **77** и **79** проявляют активность в отношении вышеупомянутых раковых клеток. При этом соединение **69** показало активность 48.8% в отношении клеток HeLa при вышеуказанных концентрациях и до 29.2% раковых клеток Her, в то время как продукт **77** показал активность 42.1% при Her, до 52.6% - клетках HeLa. Кроме того, вещество **70** показало относительно более высокую активность 51.7% только при аденокарциноме гортани (Her), тогда как на аденокарциноме шейки матки практически не проявило активность (19.2%). Важно отметить, что из полученных соединений продукт **79**, содержащий атом хлора, имел более высокую активность на двух линиях раковых клеток по сравнению с другими соединениями. В частности, он ограничивал рост клеток до 55.1% при аденокарциноме шейки матки и 53.1% при аденокарциноме гортани. В качестве стандарта для экспериментов использовался препарат – *Цисплатин*, который в настоящее время используется против рака (проявляет цитотоксическую активность в HeLa и Her 91.4% и 72.2%, соответственно). Исследования подтвердили наличие активных соединений «кандидатов» среди синтезированных ТП. Другие изученные соединения (**67**, **68**, **71**, **72**, **78**) не проявляли цитотоксической активности против раковых клеток.

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

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны и рекомендованы к применению на практике усовершенствованные методы синтеза эфиров 2-аминотиофена, 5,6-дизамещенных ТП-4-онов, 4-хлор-ТПов, 4-гидразинил-ТПов, являющиеся основными объектами исследований.
2. Впервые было установлено, что нуклеофильная атака первичных (бензиламин, триптамин) аминов происходит на атоме углерода с высокой электрофильностью 4-хлор-ТП (имидоилхлорид,  $\text{Cl-C}^4=\text{N}$ ) и образуются потенциально активные новые гибридные молекулы с «NH-мостиком», и предложен механизм реакции.
3. Впервые установлено, что в реакциях вторичных гетероциклических аминов и 5,6-дизамещенных 4-хлор-ТПов в зависимости от структуры аминокомпонента образуются моно- и дизамещенные симметричные продукты, в ряду полиметиленовой цепи  $(\text{CH}_2)_5 \rightarrow (\text{CH}_2)_3 \rightarrow (\text{CH}_2)_4$  возрастает реакционная способность исходных веществ и выход продуктов.
4. Определены оптимальные условия реакций прямого нуклеофильного замещения алкалоида цитизина с 5,6-дизамещенными 4-хлор-ТП в присутствии различных органических растворителей (растворитель  $\text{CCl}_4$ ), в результате разработаны простые и эффективные методы синтеза гибридных молекул «цитизин-ТП».
5. Впервые синтезированы бензилиденгидразинил-ТП в *E*-изомерной форме с высокими выходами в результате *реакций нуклеофильного присоединения-элиминирования* 5,6-дизамещенных 4-гидразинил-ТП с ароматическими альдегидами, протекающих в присутствии кислых катализаторов, и их строение подтверждено современными спектральными методами.
6. Реакции ТП, содержащие гидразиновые (бинуклеофильные) фрагменты, с дикарбонильным соединением (ацетилацетоном), проводились в условиях, соответствующих принципу «зеленой химии», и было установлено, что в результате моно- и бис-гетероциклизации образуются новые гибридные молекулы «пиразол-ТП».
7. Впервые в результате реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияуры ТП, содержащие пассивную связь C-Cl и фенилборной кислоты осуществлен синтез новых флуорофорных «гетерил-арильных» конъюгатов, и определены факторы, влияющие на ход реакции (лиганд, температура и продолжительность реакции).
8. Строение 90 синтезированных (65 новых) соединений полностью подтверждено спектральными методами, исследованы кристаллические структуры 21 вещества, результаты РСА 4 из них внесены в Кембриджскую центральную кристаллографическую базу данных, установлено, что среди соединений имеются вещества с высокой цитотоксической активностью.

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

---

**INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**BERDIEV ABDUGANI**

**SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 5,6-  
DISUBSTITUTED-4-CHLOROTHIENO[2,3-d]PYRIMIDINES**

**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 B2023.2.PhD/K620.

The dissertation has been prepared at the 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](http://www.uzicps.uz)) and on the website of "Ziyonet" information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

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

**Official opponents:** Abdushukurov Anvar Kabirovich,  
doctor of chemical sciences, professor

Bozorov Khurshed Abdulloyevich,  
doctor of chemical sciences, professor

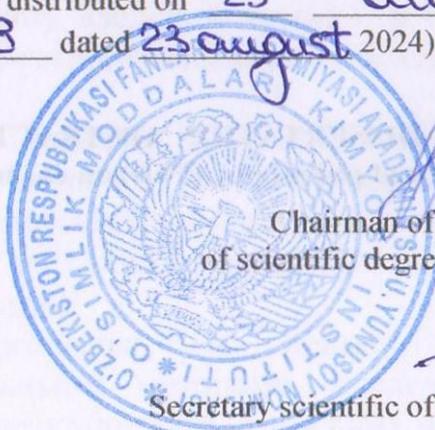
**Leading organization:** Tashkent Institute of chemical technology

The defense of the dissertation will take place on "10" september 2024 year at 1200 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 № 43). (Address: 100170, Tashkent, 77 Mirzo-Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48). e-mail [plant.inst@icps.org.uz](mailto:plant.inst@icps.org.uz), [ixrv@mail.ru](mailto: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](mailto:nhidirova@yandex.ru)).

Abstract of the dissertation is distributed on "23" august 2024.

(Protocol at the register № 8 dated 23 august 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 esters of disubstituted 2-aminothiophenes, thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones and 4-chloro(hydrazinyl)thieno[2,3-d]pyrimidines, carrying out reactions of their nucleophilic substitution and electrophilic additions with amines (diamines) and carbonyl compounds, determination of the structure, physicochemical and biological properties of the synthesized compounds.

**The objects of the research work** are 2-aminothiophene esters, 5,6-disubstituted TP-4-ones, 4-chloro-TP, products of their nucleophilic substitution and cross-coupling with amines and arylboronic acids, 4-hydrazinyl-TP, their condensation and heterocyclization products.

**The scientific novelty of the study** is as follows:

it was revealed that as a result of an increase in the electrophilicity of the carbon atom of the imidoyl chloride ( $\text{Cl-C}^4=\text{N}$ ) fragment of the 4-chloro-TP, a nucleophilic attack of amines occurs in these center and new amino compounds containing C-N bonds are formed and a reaction mechanism is proposed;

it was discovered for the first time that the reaction of nucleophilic substitution of 5,6-disubstituted 4-chloro-TP with tryptamine (a natural alkaloid) in an equimolar ratio of reagents is carried out by a nucleophilic attack of the exocyclic amino group and the formation of "NH-bridged" new "tryptamine-TP" hybrid molecules with high yields;

it was established for the first time that the reaction of secondary heterocyclic amines with 5,6-disubstituted 4-chloro-TP leads to the formation of mono- and disubstituted symmetrical products depending on the structure of the amino component; the reactivity of the starting substances and the yield of products increase in the series of  $(\text{CH}_2)_5 \rightarrow (\text{CH}_2)_3 \rightarrow (\text{CH}_2)_4$  polymethylene chain;

for the first time, reactions of nucleophilic substitution of the natural alkaloid cytosine and 5,6-disubstituted 4-chloro-TP in various solvents (EtOH,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ) were carried out, and it was revealed that the most suitable solvent is  $\text{CCl}_4$  and new "cytosine-TP" hybrid molecules are formed in high yields;

as a result of the *nucleophilic addition-elimination* reaction of 5,6-disubstituted 4-hydrazinyl-TP with aromatic aldehydes in the presence of acid catalysts, *E*-isomeric benzylidene-hydrazinyl-TP was synthesized in good and high yields, the structure of the products was confirmed by modern spectral methods;

for the first time, reactions of TP containing a hydrazine (binucleophilic) fragment with a dicarbonyl compound (acetylacetone) under "green chemistry" conditions were carried out, and it was established that as a result of mono- and bis-heterocyclization, new hybrid molecules containing a pyrazole ring are formed;

for the first time, Suzuki-Miyaura *cross-coupling reactions* of TP, containing C-Cl bonds and phenylboronic acid under the influence of a Pd catalyst were carried out and the main factors influencing the yield of products were identified.

**Implementation of the research results.** Based on scientific results obtained on the improved synthesis of 2-aminothiophene esters, 5,6-disubstituted TP-4-ones, 4-chloro-TP, 4-hydrazinyl-TP, preparation of targeted amino compounds, hybrid molecules and cross-coupling products, definitions structure and biological properties of the obtained compounds:

X-ray diffraction results of 3-(5,6,7-trihydrocyclopenta[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1, 5-methanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one, 3-(5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-methanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one, 3-(5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8H-1,5-methanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-8-one, 5-methyl-4-(8-oxo-1,5,6,8-tetrahydro-2H-1,5-methanopyrido[1,2-a][1,5]diazocin-3(4H)-yl) thieno[2,3-d]pyrimidine-6-ethylcarboxylate are included into Cambridge Crystallographic Database (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC: 2279685, 2279686, 2279687, 2279688). The results of including new compounds into the database made it possible to synthesize similar compounds and describe their structure;

the results of the synthesis and chemical transformations of 5,6-disubstituted-4-chloro(hydrazinyl)thieno[2,3-d]pyrimidines were used in the fundamental project No. VA-FA-F-7-006 "Fundamental principles of the synthesis of new generation selective pesticides in the series of sulfonylureas, triazines and their heterocyclic analogues" in the synthesis of promising hydrazines by the reaction of 5,6-disubstituted-4-chlorothieno[2,3-d]pyrimidines with hydrazine hydrate and their successful interaction with carbonyl compounds to form the corresponding potentially active arylhydrazines in *E*-isomeric forms (Certificate 4/1255-697 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated March 28, 2024). As a result, it was established that the reaction of 2,3-trimethylene-3,4-dihydroquinazoline-4-thione with hydrazine hydrate makes it possible to synthesize promising hydrazines and successfully use of them in reactions with carbonyl compounds.

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

**E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I bo'lim (часть I; part I)**

1. Ortikov I.S., Berdiyev A.U., Yakubov U.M., Maxmadiyorova Ch.E., Elmuradov B.J. 2-Alkil-5,6-dimetiltiyeno[2,3-d]pirimidin-4-onlar sintezi va metillash reaksiyasi. *O'zbekiston kimyo jurnali*. 2020. №2. 72-80 b. (02.00.00, №6).
2. Ortikov I.S., Berdiyev A.U., Abdugafurov I.A., Elmuradov B.J. 2-Alkiltio-5,6-dimetiltiyeno[2,3-d]pirimidin-4-onlar sintezi va ularni propargillash. *O'zbekiston kimyo jurnali*. 2020. №5. 73-79 b. (02.00.00, №6).
3. Ortikov I.S., Qudratov G'.N., Berdiyev A.U., Elmuradov B.J. Bisiklik tiyeno[2,3-d]pirimidin-4-onlar qatorida elektrofil *ipso*-almashinish reaksiyalari. *O'zbekiston kimyo jurnali*. 2020. №6. 49-58 b. (02.00.00, №6).
4. Бердиев А.У., Ортиков И.С., Элмурадов Б.Ж. Реакции нуклеофильного замещения 4-хлоро-5,6,7-тригидроциклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидина с некоторыми вторичными гетероциклическими аминами. *Узбекский химический журнал*. 2022. №4. с. 59-65. (02.00.00, №6).
5. Бердиев А.У., Мирсодиков М.М., Ортиков И.С., Элмурадов Б.Ж. Синтез новых гибридных молекул тиенопиримидин-бензотриазола. *Узбекский химический журнал*. 2023. №3. с. 76-84. (02.00.00, №6).
6. Berdiyev A.U., Ortikov I.S., Turgunov K.K., Elmuradov B.Zh., Abdullaev N.D., Tashkhodzhaev B. New Hybrid Cytisine Derivatives Containing a Thienopyrimidine Fragment. *Chemistry of Natural Compounds*. 2024. №1. Vol. 60. pp. 127-132. (02.00.00, №1).

**II bo'lim (часть II; part II)**

7. Berdiyev A.U., Ortikov I.S., Abdushukurov A.K., Elmuradov B.J. 2-Butil-3,5,6-trimetil tiyeno[2,3-d]pirimidin-4-onning sintezi va Mass-spektri tahlili. O'zMU Kimyo fakulteti "*O'zbekistonda kimyo fanining rivojlanishi va istiqbollari*" mavzusidagi ilmiy amaliy anjuman. 26-may. Toshkent. 2020. 78-79 b.
8. Berdiyev A.U., Ortikov I.S., Elmuradov B.J. 5,6-Polimetilen-4-xlortiyeno[2,3-d]pirimidinlar sintezi. Qarshi davlat universiteti "*Zamonaviy organik kimyoning dolzarb muammolari*" Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallari. 1-may. Qarshi. 2021. 11 b.
9. Berdiyev A.U., Ortikov I.S., Elmuradov B.J. Bisiklik 4-xlor tiyeno[2,3-d]pirimidinlar sintezi. Qarshi davlat universiteti "*Zamonaviy organik kimyoning dolzarb muammolari*" Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallari. 1-may. Qarshi. 2021. 43 b.
10. Ortikov I., Berdiyev A., Elmuradov B. 2-Karboksimetiltiyeno[3,2-d]pirimidin-4-onning sintezi. O'zMU Kimyo fakulteti "*Kimyoning rivojida fundamental, amaliy tadqiqotlar va ularning istiqbollari*" Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallari 22-23-sentabr. Toshkent. 2022. 150 b.

11. Berdiev A.U., Ortikov I.S., Elmuradov B.Zh. Synthesis of 4-substituted-5,6-polymethylenethieno[2,3-d]pyrimidines. Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances “Actual problems of the chemistry of natural compounds” scientific conference of young scientists. March 17. Tashkent. 2022. p. 22.
12. Berdiyev A.U., Mirsodiqov M.M., Ortikov I.S., Elmuradov B.J. Trisiklik tiyeno[2,3-d]pirimidinlar asosidagi yangi nukleofil almashinish reaksiyalari. NamDU “*Bioorganik kimyo fani muammolari*” X Respublika yosh kimyogarlar konferensiyasi materiallari. II qism. 25-26-noyabr. Namangan. 2022. 46-48 b.
13. Berdiyev A.U., Ortikov I.S., Elmuradov B.J. Trisiklik tiyenopirimidinlar sohasida maqsadli nukleofil almashinish reaksiyalari. O‘zMU Kimyo fakulteti “*Kimyoning rivojida fundamental, amaliy tadqiqotlar va ularning istiqbollari*” Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallari 22-23-sentabr. Toshkent. 2022. 110-111 b.
14. Kudratov G.N., Berdiev A.U., Ortikov I.S., Elmuradov B.Zh. Synthesis of new urea derivatives based on 2-aminothiophene esters (amide) and p-tolylicocyanate. Acad. S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances international scientific conference “Actual problems of the chemistry of natural compounds”. Abstarcts. March 15-16. Tashkent. 2023. p. 245.
15. Berdiev A.U., Yakubov U.M., Elmuradov B.Zh. Targeted synthesis and modifications of quinazoline alkaloids and their analogues. Academy of sciences of the Republic of Uzbekistan S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances “Actual problems of the chemistry of natural compounds” scientific conference of young scientists. March 15-16. Tashkent. 2023. p. 12.
16. Elmuradov B.Zh., Berdiev A.U., Juraev B.B., Khudoykulova R.Z., Zulpanov F.A. Recent advances of targeted synthesis, modifications and bioactivity of quinazoline alkaloids and their analogues. 15<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC 2023). Journal of Research in Farmacy. November 2-5. Antalya, Turkiye. 2023. p. 23.
17. Berdiev A.U., Hakimov M.O., Elmuradov Ch.Zh., Ortikov I.S., Turgunov K.K. Synthesis, crystal structure and Hirshfeld surface analysis of new derivative of thieno[2,3-d]pyrimidine. Acad. S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances international scientific conference “Actual problems of the chemistry of natural compounds”. Abstarcts. March 15-16. Tashkent. 2023. p. 263.
18. Berdiev A.U., Ortikov I.S., Elmuradov B.Zh. Synthesis of novel thienopyrimidine-benzimidazole hybride molecules. Acad. S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances international scientific conference “Actual problems of the chemistry of natural compounds”. Abstarcts. March 15-16. Tashkent. 2023. p. 261.
19. Berdiev A.U., Kudratov G.N., Ortikov I.S., Elmuradov B.Zh. Targeted syntheses of some novel (*E*)-1-(4-methylbenzoyl)-2-heterylhydrazines. O‘zMU ning 105-yilligiga bag‘ishlangan “*Analitik kimyoning dolzarb muammolari*” mavzusidagi xalqaro professor-o‘qituvchilar va yosh olimlar ishtirokidagi Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallari to‘plami. 11-12-may. Toshkent. 2023. 539 b.
20. Berdiev A.U., Ortikov I.S., Elmuradov B.Zh. “Targeted syntheses of some novel (*E*)-1-(4-chlorobenzylidene)-2-heterylhydrazines”. Acad. S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances international scientific conference “Actual

problems of the chemistry of natural compounds”. Abstracts. March 15-16. Tashkent. 2023. p. 260.

21. Berdiyev A.U., Ortikov I.S., Elmuradov B.J. Tiyeno[2,3-d]pirimidinlar qatorida maqsadli sintezlar. Namangan muhandislik-texnologiya instituti “*Fizikaviy va kolloid kimyo fanlarining fundamental va amaliy muammolari hamda ularning innovatsion yechimlari*” mavzusida xalqaro ilmiy-amaliy anjumani materiallari to‘plami. 9-10-fevral. Namangan. 2024. 1253-1254 b.
22. Berdiyev A.U., Zulpanov F.A., Elmuradov B.J. Tiyenopirimidin-xinazolin gibrid molekular sintezi. Namangan muhandislik-texnologiya instituti, “*Fizikaviy va kolloid kimyo fanlarining fundamental va amaliy muammolari hamda ularning innovatsion yechimlari*” mavzusida xalqaro ilmiy-amaliy anjumani materiallari to‘plami. 9-10-fevral. Namangan. 2024. 618-619 b.

Avtoreferat “Kimyo va kimyo texnologiyasi” jurnali tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi.

Bosishga ruxsat etildi: 17.08.2024-yil.  
Qog‘oz bichimi 60x84 1/16. Adadi 100 nusxa.  
Buyurtma №95.

“Go To Print” xususiy korxonasida chop etildi.  
Toshkent sh., Shiroq ko‘chasi, 100