

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС

ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ

Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети

кўлёзма ҳуқуқида

УДК 547.856.1

ТАШНИЯЗОВ АЗАМАТ АТАНИЯЗОВИЧ

**2-(Н) МЕТИЛХИНАЗОЛИН-4-ТИОННИНГ СИНТЕЗИ ВА
АЛКИЛЛОВЧИ АГЕНТЛАР БИЛАН АЛКИЛЛАШ РЕАКЦИЯЛАРИНИ
ЎРГАНИШ**

Мутахассислик: 5A140501-«Кимё (фан йўналишлари бўйича)»

Диссертация

Кимё магистри академик даражасини олиш учун

Иш кўрилди ва химоя
қилишга рухсат берилди

Илмий раҳбарлар:

к.ф.д. проф. Шахидоятов Ҳ.М.

к.ф.н.доц.ТожимуҳамедовҲ.С.

Органик кимё
кафедраси мудири

к.ф.н., доц. в.б. Ахмедов Ў.Ч.

«____» _____ 2014 й

Тошкент-2014

Қисқартирилган сўзлар

ДМФА - Диметилформамид

ДМСО - Диметилсульфоксид

КЁРҚ - Кўп ёқлама реакцион қобилият

ИЁРҚ - Икки ёқлама реакцион қобилият

ҚЮКА - Қаттиқ юмшоқ кислотали-асослар

ЮҚХ - Юпқа қатламли хроматография

МУНДАРИЖА

КИРИШ	3
I-БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ	6
1.1. 2–Тиоксо (амино) хиназолин-4-онни амбидент ва полидент анионларини алкиллаш.....	6
1.2. 3–Метил-, 3–фенил–2–тиоксо-, 2–метилтиохиназолин-4-оннинг икки ёқлама реакцион қобилияти.....	8
1.3. Алкилловчи агент табиатининг 2 – амино (тиоксо) – хиназолин – 4-онларнинг ИЁРҚ ёки КЁРҚ га таъсири.....	15
1.4. Эритувчи табиатининг 6-нитро ва –метил-2-аминохиназолин-4-он КЁРҚ га таъсири.....	17
1.5. 2,4 - Диоксохиназолинлар ва уларнинг ўринбосар сақловчи ҳосилаларини алкиллаш.....	22
1.6. Ўриндошларнинг электрон эффектлари.....	24
1.7. Антранил эфир асосидаги 3 – ҳолатда ўрин алмашган хиназолин – 4 – онлар синтезига янгича ёндашиш.....	31
1.8. 2-Тиоксопиримидин-4-онни алкиллаш.....	34
1.9. 2-Тиоксо-6- фенилпиримидин-4-он полидент анионларини C ₄ -C ₉ алкилгалогенидлар билан алкиллаш реакциялари.....	42
1.10. Ацетанилид қолдиғи сақловчи хиназолин-4 (ЗН) –он ҳосилалари қаторидаги бирикмаларнинг фармакологик хоссаларидаги аномалиялар.....	47
II-БОБ. НАТИЖАЛАР МУҲОКАМАСИ	50
2.1. Антранил кислотани сирка ангидрид иштирокида N-ацетилантранил кислотага ўтказиш.....	51
2.2. 2-Метилхиназолин-4-он синтези.....	51
2.3. 2-Метилхиназолин-4-тион синтези.....	52
2.4. 2-метилхиназолин-4-тионнинг алкиллаш.....	52
III-БОБ. ТАЖРИБАВИЙ ҚИСМ	55
3.1. Дастлабки моддаларнинг синтези.....	56
3.2. 2-Метилхиназолин-4-тионни н-пропилйодид билан реакцияси (хона ҳароратида).....	59
3.3. 2-Метилхиназолин-4-тионни н-пропилйодид билан реакцияси (80 – 90 ⁰ С) да.....	60
3.4. 2-Метилхиназолин-4-тионни н-бутилйодид билан реакцияси (хона ҳароратида).....	61
3.5. 2-Метилхиназолин-4-тионни н-бутилйодид билан реакцияси (80 – 90 ⁰ С) да.....	62
3.6. 2-Метилхиназолин-4-тионни метилйодид билан реакцияси (хона ҳароратида).....	63
ХУЛОСАЛАР	64
Фойдаланилган адабиётлар руйхати	65
ИЛОВАЛАР	72

КИРИШ

Мавзунинг долзарблиги: Ҳозирги кунда барча фанларни ўқитиш мақсади ва мазмунида янгилашни рўй бермоқда. Бунга сабаб, илм-фан ва техника шиддат билан ривожланишидир. Ушбу ривожланиш органик кимёдаги янгиликларда ҳам ўз аксини топиб бормоқда. Бугунги кунда қишлоқ хўжалиги ва медицина соҳасининг биологик фаол моддаларга бўлган эҳтиёжи кундан - кунга ошмоқда. Мамлакатимизнинг биологик фаол моддаларга бўлган эҳтиёжини тўлдириш, ҳамда импорт ўрнини босувчи янги бирикмаларни синтез қилиш ва амалиётга тадбиқ қилиш кимёгарлар олдида турган долзарб вазифалардан биридир. Хиназолин-4 ва унинг гомологлари турли хил биологик фаоликларни намоён қилади. Улар гербицид, фунгицид инсектицид ва фармакологик (антиаритмик, ракка қарши ва бошқа) хусусиятларга эга.

Бундан ташқари уларни саноатнинг турли тармоқлари учун ярим маҳсулотлар, радиопротекторлар ва бошқа кўплаб препаратлар олишда қўланилиши мумкин.

Хиназолин-4 ва унинг гомологлари ўзида бир неча хил функционал гуруҳлар сақлаб кўпёқлама реакцион қобилият намоён қилади. Уларни реакцион хусусиятини ўрганиш назарий жиҳатдан қизиқарлидир. Бу бирикмалар орасидан қишлоқ хўжалигида ишлатиладиган маҳсулотлар учун хомашёлар қидириб топиш мумкин. Шунинг учун улар қаторида биологик фаол моддалар қидириш актуал масала ҳисобланади. Бундан ташқари 2-метилхиназолин-4-тионнинг алкилловчи агентлар билан реакцияларини ўрганиш, уларга таъсир этувчи омилларни аниқлаш назарий органик кимё учун катта аҳамиятга эга.

Ишнинг мақсади: 2-Метилхиназолин-4-тионни синтез қилиш ва эритувчи иштирокида, ишқорий муҳитда алкилловчи агентлар билан

алкиллаш, олинган бирикмаларнинг тузилишини физик – кимёвий усуллар ёрдамида ўрганиш.

Ишнинг вазифаси: 2- Метилхиназолин-4-тионни синтез қилиш. Олинган 2-метилхиназолин-4-тионни алкилловчи агентлар (метилйодид, пропилийодид, бутилийодид) билан реакцияларини ўрганиш.

2-Метилхиназолин-4-тионни алкиллаш реакцияси йўналишига алкилловчи агент табиати ва температура таъирини ўрганиш:

Синтез қилинган алкилмаҳсулотларнинг ИҚ, ЯМР-спектрлари ёрдамида ўрганиш:

Ишнинг илмий янгилиги: Илк мартаба 2-метилхиназолин-4-тион синтез қилинди ва алкилловчи агентлар билан реакцияси биринчи марта ўрганилиб, янги моддалар синтез қилинди ва улар синтезининг муқобил шароитлари топилди. Реакциялар йўналиши ва қонуниятлари аниқланди.

Тадқиқод натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти: Диссертациянинг илмий аҳамияти шундан иборатки 2-метилхиназолин-4-тион ва алкилловчи агентлар билан реакциялари тўғрисида адабиётларда маълумотлар йўқ. Шу туфайли бу реакциялардан олинган ҳар бир натижа назарий органик кимё фани учун янги маълумот ҳисобланади.

Олиб борилган илмий тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, синтез қилинган 2-метилхиназолин-4-тион гербицидлик, фунгицидлик хоссаларини ўрганишга берилди.

Ҳимоя қилинади: 2-Метилхиназолин-4-тионни синтези ва алкилловчи агентлар билан алкиллаш реакциялари натижалари.

Диссертация ишининг муҳокамаси ва илмий журналларда эълон қилинганлиги:

Диссертация мавзуси бўйича олинган натижалар 2014-йил, 19-20 май кунлари ўтказилган М. Улуғбек номидаги ЎзМУ кимё факультети профессор-ўқитувчилари ва ёш олимларининг илмий-амалий анжуманида 2 та маъруза тезиси чоп этилди.

Диссертация мавзуси бўйича ҳам муаллифликда 1 та мақола чоп этиш учун Англиянинг “*Acta Crystallogr. Sect. E.*” журнаliga берилди.

Магистрлик диссертациясининг тузилиши ва ҳажми:

Магистрлик диссертацияси 3 та бобдан иборат. I-бобда адабиётлар шарҳи келтирилган. Тадқиқот ишининг II-боби ушбу диссертация иши ва шу йўналишда амалга оширилган тажриба натижаларининг муҳокамасига бағишланган. Магистрлик диссертациясининг III-бобида тажрибалар бўлими ёритилган. Шу билан биргаликда хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, иловалар келтирилган бўлиб 78 бетни ташкил этади. Олинган моддаларнинг спектрлари иловада келтирилган. Ишда 61 та адабиёт маълумотларидан фойдаланилган.

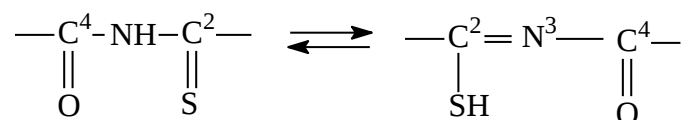
I-БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

1.1. 2–Тиоксо (амино) хиназолин-4-онни амбидент ва полидент анионларини алкиллаш

Амбидент системаларни алкиллаш йўналиши катор факторлар билан аниқланади. Буларга алкилловчи агентнинг табиати /2, 3/ ион қаршилиги /4, 5/ мухит эффекти /6-8/ субстратнинг қутблилик ва асослилик хусусияти киради /9, 10/.

Шоҳидоятов ва унинг ходимлари /1, 11/ тўртта потенциал реакция марказга эга бўлган 2–тиоксохиназолин-4-он молекуласи S^2- , N^1 ва N^3 -метил изомерлар аралашмасини ҳосил қилишда урта реакция марказни номоён қилишини кўрсатиб берганлар. Бу реакция натижасида 1–метил–2–тиоксо-, 2–метилтио-, 3–метил–2–тиоксо-ва 3–метил–2–метилтиохиназолин-4-он аралашмаси ҳосил бўлади. Ҳосил бўлган изомерларни ажратиш ва S- ва N-алкил ҳосилаларнинг миқдорий нисбатини ўрганиш жуда мураккаб, бу эса реакциянинг йўналишига таъсир қилувчи факторларни аниқлашни қийинлаштиради. Шунинг учун яна 1–метил–2–метилтиохиназолин-4-оннинг /1, 12/ реакция қобилияти ҳам ўрганилди ва унинг амбидент анионини алкиллашда асосий қонуниятлари аниқланган.

Бу системада 1-ҳолатдаги N атоми метил гуруҳи билан ҳимояланган ва алкиллашда фақат



фрагменти иштирок этади, у 3 та реакция марказга эга бўлсада тузларнинг ионлар координациясида кислород атоми иштирок этса ҳам, улардан фақат

иккитаси, яъни N ва S атоми реакцияда иштирок этади /1/. Учинчи ҳолатдаги N атоми билан ҳимояланган 2–тиоксохиназолин-4-он хосилаларини ИЁРҚ ни ўрганиш қизиқарлидир. Бу системада реакцияларда N¹ ва S атомлари иштирок этиши мумкин. Унинг 3-метил аналогини алкиллаш реакцияси 3–метил–2–метилтиокхиназолин-4-онни /1/ синтез қилиш учун ўрганилди. Лекин реакциянинг кетишига таъсир кўрсатувчи факторлар ўрганилмади.

КЁРҚ га 2-ҳолатдаги ўринбосарли хиназолин ҳалқасига ҳар хил гетероатомларнинг таъсирини ўрганиш муайян назарий аҳамиятга эга. Шу муносабат билан тиоксогуруҳни иминогогуруҳга алмаштириш ва унинг хосилаларини алкиллаш реакциясини ўрганиш қизиқарлидир. Бунда 2–аминохиназолин-4-он молекуласи аминформада бўлишини кўзда тутиш керак, фақат унинг анионида бошқа шакллари ҳам иштирок этиши мумкин. Ароматик ҳалқада ҳар хил ўринбосарларига эга 2–аминохиназолин-4-он хосилаларида айниқса бундай шаклларнинг иштирок этиши муҳим ўрин тутди.

Алкиллаш реакцияларини асосан иккита эритувчида–диметилформамид (ДМФА) ва протон–этанолда “юмшоқ” алкилловчи агент метилйодид ва “ қаттиқ ” алкилловчи агент метилтозилат, туз ҳосил қилувчи сифатида натрий гидриди иштирокида ўтказдилар. Реакциялар асосан иккита кетма-кет босқичда кетади. Биринчи босқич субстрат тузининг ҳосил қилади, кейин у алкиллаш реакциясига киришади. Тузларнинг концентрацияси асосан 0,2 моль/л дан иборат бўлади.

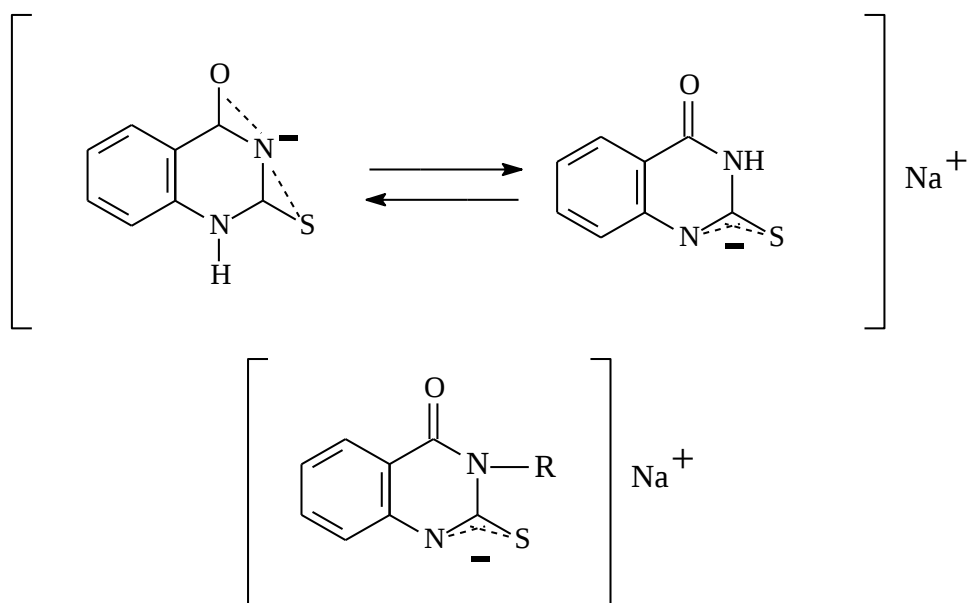
Реакциянинг кетишини нейтрал алюминий оксиди ва “Silufol–UV 254 пластинкаларида юпқа қатлам хроматография (ЮҚХ) ёрдамида текшириб борилди. Ҳосил бўлган изомер алкил моддаларнинг миқдорий нисбатини аниқлаш учун, кейинги йилларда шундай саволларни ечимини ҳал қилишда кенг ишлатилаётган ПМР-спектроскопия усули ишлатилди /1,13-14/. Бунда маҳсулотнинг ПМР-спектрида N¹, N² (S), N³ -ва O-атомларидаги метил гуруҳларнинг сигналларининг интеграль интенсивлиги ўлчанади. Метил

гурухнинг сигналлари силжишини муқобил синтез билан олинган модел бирикмалар сигналлари билан солиштириб кузатиб бордилар.

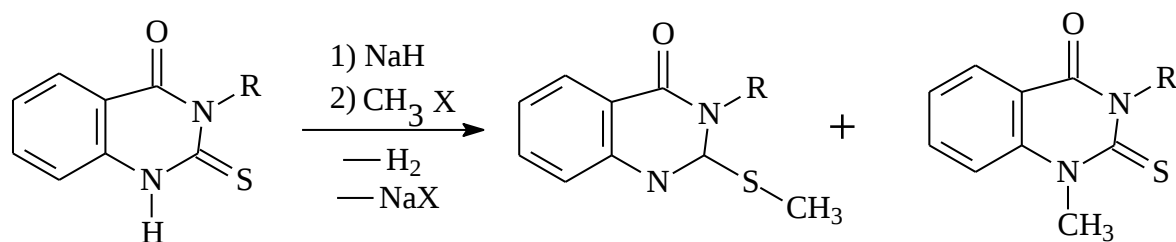
1. 2. 3–Метил-, 3–фенил–2–тиоксо-, 2–метилтиохиназолин-4-оннинг икки ёқлама реакция қобиляти

Тўртта потенциал реакция марказ $-S$, N^1 , N^3 ва O атомларига эга бўлган 2–тиоксохиназолин-4-оннинг /1/ учта реакция қобилятини ўрганишда (O -алкиллаш моддаси топилмади) олдин айтиб ўтганимиздек, шароитига боғлиқ ҳолда алкиллаш реакцияси учта йўналиш бўйича, ёки фақат S атомига йўналиши мумкин. 2–Тиоксохиназолин-4-оннинг мустақкам бириккан азот N^3 атомининг ўзи электрон зичликнинг тақсимланишида иштирок этолмайди ва карбонил гурухининг иштирок этишига имкон бермайди, демак 3-ўриндаги азот атоми ва тўртинчи углерод атомидаги кислород электрофил алмашиниш реакцияларига киришмайди. Бундай молекулаларда 4 та эмас, балки 2 та потенциал реакция марказ мавжуд. Агар 2–тиоксохиназолин-4-он тузларида манфий заряд бешта ($O^4-C^4-N^3-C^2-S$ фрагменти) ёки учта (N^1-C^2-S фрагменти) атомлари ўртасида делокалланган бўлса, 3–алмашинган-2–тиоксохиназолин-4-он бўлганида манфий заряд типик амбидент анион ҳосил қилиб электронлар фақат учта ($N^1=C^2=S$ фрагменти) атом ўртасида делокаланган.

Бундай анионларда реакциянинг йўналишига реагент табиати ва N^3 атомидаги ўринбосарларининг ҳажми таъсир этиши керак. Шунинг учун объект сифатида ўзида электронодонор ва кичик ҳажмли, яъни метил гуруҳ, ва қисман каттароқ ҳажмли, шунингдек $-J$ ва $+M$ таъсирга эга фенил гуруҳ тутган бирикмалар танлаб олинган.



Улар 3-метил ($R=CH_3$) ва фенил ($R=C_6H_5$)–2-тиоксохиназолин-4-онни натрий гидрид иштирокида метилйодид ва метилтозилат билан хона шароитида, шунингдек поляр эритувчилар ДМФА ва этанолда қиздириб алкиллаш реакциясини олиб бордилар.



$R=CH_3, C_6H_5$; $X=I^-, OTs^-$;

Хона ҳароратида ва қиздириб 3-метил-2-тиоксохиназолин-4-онни ДМФА иштирокида метилйодид билан алкиллаганда реакция фақат битта йўналишда кетади, натижада S-марказга тегмасдан 3-метил-2-метил тиохиназолин-4-он ҳосил бўлади. Бу эса Пирсоннинг ҚЮКА принципага мос келади /15/. Бу принцип доирасида алкилловчи агентдан кетаётган гуруҳнинг таъсири ўтиш ҳолатидаги барқарор симбиотик эффекти номи билан изоҳланади, кетаётган гуруҳ ва нуклеофил агент бир вақтда юмшоқ (қаттиқ) асос бўлганларида катта барқарорликка эга бўлади. Реакцияни

“қаттиқ” метилтозилат билан ўтказилганда бу эритувчида S-метил ҳосила билан бирга 1,3-диметил-2-тиоксохиназолин-4-он ҳалқасидаги амбидент анионнинг нисбатан қаттиқроқ маркази- N^1 -метил ҳосиласи ҳам ҳосил бўлади, аммо унинг ҳиссаси S-ҳосилага нисбатан камроқдир. ҚЮКА принципи бўйича амбидент анионнинг нисбатан қаттиқроқ маркази, яъни уларнинг- N^1 -маркази атоми орқали ҳосил бўлган ҳосиланинг миқдори “юмшоқ” S- маркази орқали ҳосил бўладиган ҳосила миқдорига нисбатан кўп бўлиши керак эди, аммо уларнинг ўрганаётган реакцияларида бундай натижа олинмаган. Уларнинг фикрича, асосий ролни реакцион марказнинг қутбланиши ўйнайди, албатта бу реакцияда қутбланиш олтингугурт атомида кўпроқ. N^1 -атоми ҳосиласининг ҳиссаси, қутилганидек, реакцияни қиздириш билан олиб борилганда кўпаяди, аммо бу шароитда ҳам асосий маҳсулот S-метил моддадир.

Алкиллаш реакциясини иккала алкилловчи агент билан этанолда хона хароратида, шунингдек қиздириш билан олиб борилганида ҳам реакция фақат битта йўналишда боради, натижасида 3-метил-2-метилтиохиназолин-4-он ҳосил бўлади. Бунда N^1 - марказ реакцияда қатнашмайди, алкилланиш реакцияси натижасида “юмшоқ”, осон қутбланидиган амбидент система маркази – S атоми маҳсулоти ҳосил бўлади. Бундай бўлишига “қаттиқ” марказининг водород боғи билан ўзига хос боғланиши сабабчи, бунинг натижасида бу жойга электрофил хужуми бўлмайди. Бошқа авторлар ҳам 5 - фурфурилиденроданиннинг алкиллаш реакцияси кетишини ўргангандан сўнг шундай хулосага келишган /2/.

Юқорида кўрсатилган шароитларда 3-фенил-2-тиоксохиназолин-4-он иккала алкилловчи агентлар ДМФА да ҳам, этанолда ҳам 3-фенил-2-метилтиохиназолин-4-он ҳосил қилади, бирор марта ҳам N^1 - марказ бўйича алкил ҳосиласи ҳосил бўлмайди. Бу ҳолат фенил гуруҳнинг системанинг реакцион қобилиятига таъсири бўлса керак. 3-Метил-2-тиоксохиназолин-4-он молекуласидаги метил гуруҳи ўзининг +I – индуктив таъсири билан-N—

C - S фрагментининг электрон зичлигини (тегишли равишда асослигини ҳам) оширади. Фенил гурухи метил гурухидан фарқли ўлароқ бундай таъсирга эга эмас ва 3-фенил-2-тиоксохиназолин-4-он молекуласидаги реакцион марказлар камроқ фаоллиги сабабли, реакция фақат олтингугурт атомига кетади. Бу факт шуни кўрсатадики, 2 - тиоксохиназолин - 4-оннинг метилланиш реакциясининг йўналиши 3-халатда жойлашган ўринбосарларнинг фазовий таъсирига боғлиқ эмас.

Тадқиқотда / 1 / кўрсатилганидек, 1 - метил - 2 - тиоксохиназолин - 4-онни метилйодид билан спирт эритмасида ёки ацетонда алкилланганда реакция асосан олтингугурт атоми бўйича кетади. Реакция апротон диполяр эритувчиларда (диметилформамид, диметилсульфоксид, диметилацетамид, ацетонитрил, гексаметилфосфотриамид) асосан N - марказга кетади. Юқорида келтирилган маълумотлар эритувчининг кутблилигининг ортиши N - алкил хосиланинг, яъни амбидент системани “каттик” маркази ҳисобига кетган реакция маҳсулотнинг кўпайишига олиб келади. Бу қонуният 1 - метил - 2 -тиоксохиназолин - 4-он тузининг метилтозилат билан алкиллаш реакциясини ўрганганда кўпроқ кўринади. Бунда фақат N - метил маҳсулот хосил бўлади.

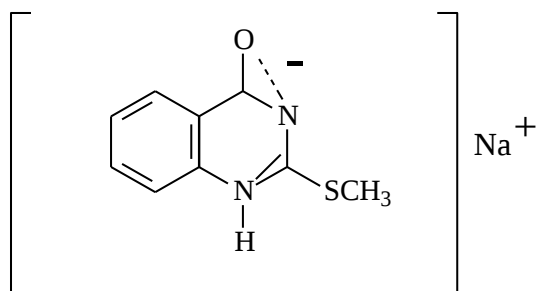
3 - Метил (фенил) - 2 - тиоксохиназолин - 4-он спирт ёки ДМФА эритмасида хоҳ метилйодид билан бўлсин, хоҳ метилтозилат билан бўлсин алкилланганда асосан 3 - метил (фенил) - 2 - тиоксохиназолин -4-он хосил бўлади . N - метиллаш хосилалари фақат 3 - метил (фенил) - 2 - тиоксохиназолин - 4-онни метилтозилат билан метиллаганда кўп хосил бўлади. Реакция йўналишида бундай фарқнинг бўлиши 1 - метил - 2 - тиоксохиназолин - 4-он амбидент системаси КЮКА принципига бўйсунганини кўрсатади. 3 - Метил (фенил) - 2 -тиоксохиназолин - 4-он реакциясида эса олтингугурт атоми билан металл координацияси, N¹ азот атомининг кучсиз асослиги туфайли унинг бўлинмаган электрон жуфти бензол ҳалқасини π - электронлари билан туташishi муҳим роль ўйнайди.

Бундай туташиш 1 – метил – 2 – тиоксохиназолин – 4-онда кам бўлиб, карбонил гурухи орқали кетади.

Шундай қилиб, 3 – метил - ва – фенил – 2 – тиоксохиназолин – 4-онни алкиллаш реакциясининг йўналиши эритувчининг, алкилловчи агентнинг ва 3 - ҳолатдаги ўринбосарнинг табиатига боғлиқ.

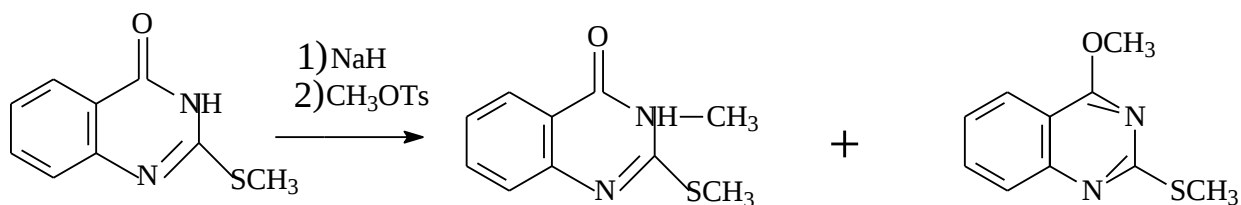
Бу бирикмаларнинг, шунингдек 1 – метил – 2 – тиоксохиназолин – 4-оннинг реакцион қобилиятига умуман олганда олтингугурт атомининг асосий реакцион марказининг қутбланиши таъсир қилади. Бундан шундай савол туғилади – тиогуруҳ билан боғланган 2 - алмашинган хиназолин – 4-онларда алкиллаш реакциясининг йўналиши қандай ўзгаради, масалан, 2 – метилтиохиназолин – 4-онда. Бу бирикмадаги ИЁРҚ га таъсир қилувчи асосий омил нима?

2 – Тиоксохиназолин – 4-онни метилйодид билан 90% ли сув - спирт ишқор эритмасида метиллаганда 2 – метилтиохиназолин – 4-он ҳосил бўлади /1/. Тиогуруҳ метилгуруҳи билан маҳкам боғланганлиги учун 2 – метилтиохиназолин – 4-оннинг молекуласи термодинамик турғун шакли олади, бунда кўш боғ ҳалқанинг N^1 ва C^2 атомлари ўртасида бўлади. Натижада, унинг 1 - ва 2 - ҳолатда электрофил реагентларга нисбатан инерт бўлиб қолади ва иккита потенциал реакцион марказга - N^3 ва O^4 га эга бўлган типик амбидент система ҳосил бўлади. 2 – Метилтиохиназолин – 4-он тузларида протоннинг металл ионига алмашиниши N^3 да кетади. Анионда электрон зичлик асосан N^3 ва O^4 атомлари ўртасида делокалланган янада электроманфий бўлган кислород атоми билан боғланган натрийли тузнинг ИҚ - спектри буни тасдиқлайди. Субстрат $C = O$ боғининг валент тебранишига тегишли бўлган 1690 см^{-1} даги ютилиш чизиғи унинг тузида кўринмайди, аксинча $C=N$ га жавоб берувчи 1620 см^{-1} ютилиш чизиғи қолади. Шундай қилиб, 2 – метилтиохиназолин – 4-оннинг тузи формуласини қуйидаги тузилишда ёзиш мумкин:



Тузнинг бундай тузилиши уни ДМФА ва этанолда метилйодид ва метилтозилат таъсирида юқорида кўрсатилган шароитларда алкиллаш реакциялари билан исботланди. Иккала алкилловчи агент билан этанолда алкиллаш реакцияси ҳамма ҳолатларда ҳам 3 – метил – 2 – метилтиохиназолин-он ҳосил қилиб фақат юмшоқ N³ марказга кетади. О - метил ҳосила реакцияни “қаттиқ” метилтозилат билан қайнатилганда ҳам кўринмайди, бу биринчидан, “қаттиқ” марказнинг водород боғи билан ўзига хос солватланишига / 7 / ва иккинчидан, 4 – метокси – 2 – метилтиохиназолининг 3 – метил – 2 – метилтиохиназолин – 4-онга нисбатан термодинамик беқарорлиги билан боғлиқ.

2 – Метилтиохиназолин – 4-онни метилйодид билан хона ҳароратида ҳам, қиздирганда ҳам ДМФА да метилланганда битта бирикма – 3 – метил – 2 –метилтиохиназолин – 4-он ҳосил бўлади, яъни реакция фақат амбидент системанинг N³ марказига кетади. Реакция метилтозилат билан ўтказилганида икки хил маҳсулотнинг ҳосил бўлиши кузатилади. У “қаттиқ”алкилловчи агент бўлиб реакцияни “қаттиқ” марказ бўлган C⁴ даги кислород атомига йўналтиради (1 – жадвал).



2 – Метилтиохиназолин – 4-оннинг алкиллаш натижалари

1 - жадвал

№	Эритувчи	Алкилловчи агент	Харорат °С	Вақт, Соат	Алкилмаҳсулотлар улуши, %	
					N ³	O
1.	ДМФА	CH ₃ I	20-25	24	100	-
2.	- // -	CH ₃ I	90-95	4	100	-
3.	- // -	CH ₃ Ts	20-25	24	94	6
4.	- // -	CH ₃ Ts	90-95	4	95	5
5.	Этанол	CH ₃ I	20-25	24	100	-
6.	- // -	CH ₃ I	77-78	4	100	-
7.	- // -	CH ₃ Ts	20-25	24	100	-
8.	- // -	CH ₃ Ts	77-78	4	100	-

O - Метил хосила реакцияни хона хароратида ҳам, қиздириб олиб борганда ҳам хосил бўлади. Унинг миқдорининг камлигига юқорида кўрсатилганидек, унинг термодинамик беқарорлиги ва метил гурухнинг бу марказнинг натрий иони билан ўзаро боғлиги учун O - марказга хужумининг қийинлиги сабаб бўлади. Биринчи фактор кўпроқ аҳамиятга эга, чунки тузнинг катта бўлмаган концентрациясида (0,2 моль / л), у асосан диссоцияланган ҳолатда бўлади.

Шундай қилиб, 2 – метилтиохиназолин – 4-оннинг алкиллаш реакцияси, асосан амбидент системанинг N³ марказига кетади. O - марказига бориш реакцияни апротон диполяр эритувчи – ДМФА да олиб борилганида айниқса яхши ва бу процесс термодинамик назорат қилинади / 17 /.

1.3. Алкилловчи агент табиатининг 2 – амина (тиоксо) – хиназолин – 4-онларнинг ИЁРҚ ёки КЁРҚ га таъсири

Маълумки, амбидент (полидент) анионларнинг алкиллаш реакцияси йўналишига алкилловчи агентдаги ўринбосар X гуруҳининг табиати жиддий равишда таъсир этади [2, 3, 17, 18]. Бундай таъсир ўрин алмашилиш кетадиган углерод атомидаги қисман мусбат заряднинг кўпайиши ва чиқиб кетувчи гуруҳнинг электрманфийлиги ортиши натижасида алкилловчи агентнинг электрофиллигининг ошишига олиб келиши билан изоҳланади. Пирсоннинг ҚЮКА принциpidан [15] шундай хулоса келиб чиқадики, агар ўрин алмашинувчи гуруҳ “қаттиқ” Льюис асоси бўлган анион сифатида чиқиб кетса электрофил катта тезликда амбидент анионнинг “қаттиқ” маркази бўйича реакцияга киришади, ва аксинча, агар кетувчи гуруҳ – “юмшоқ” асос бўлса, реакция асосан “юмшоқ” марказга боради. Бунда ўтиш ҳолатнинг барқарорлашуви чиқиб кетувчи гуруҳ ва нуклеофил агент бир вақтда “юмшоқ” ёки “қаттиқ” бўлсагина вужудга келади.

Бундан ташқари алкилловчи агентлар табиатини объектлар ИЁРҚ ва КЁРҚ га таъсирини тадқиқ этиш учун ҚЮКА принциpidан фойдаланилди. Бунинг учун “юмшоқ” алкилловчи агент – метилйодид ва “қаттиқ” агент – метилтозилат олинган. Муҳокама учун объектларнинг ИЁРҚ (КЁРҚ) яхши намоён бўладиган, 24 соат давомида ДМФА диполярли апротонли эритувчида хона ҳароратида метиллашдан олинган натижаларни кўриб чиқамиз. Реакция йўналишини асосан шу принципдан келиб чиқиб тушунтириш мумкин, лекин ҳосил бўлувчи изомерлар нисбати алкилловчи агент табиатига боғлиқ бўлмаган ҳолатлар ҳам кўп.

Масалан, 3 – метил – 2 – тиоксохиназолин – 4-он метилйодид билан алкилланганда фақат S - метилланган маҳсулот ҳосил бўлса, метилтозилат билан алкиллаганда N¹ - атоми бўйича маҳсулотлар ҳам ҳосил бўлади .

3 – фенил – 2 – тиоксохиназолин – 4-оннинг алкиллаш реакцияларида эса алкилловчи агент табиати таъсир этмайди, яъни “юмшоқ” ва “қаттиқ” алкилловчи агентлар билан алкиллаш амбдинет анионнинг кўпроқ кутбланувчи S - маркази бўйича ҳосил бўлувчи маҳсулотга олиб келади.

3 – Метил – 2 – тиоксохиназолин – 4-он мисолидаги каби алкилловчи агент табиатининг 3 - метил ва 2 – метиламино (метилтио) хиназолин – 4-оннинг икки ёқлама реакцион қобилиятга таъсири ҳам яққол намоён бўлади. 3 – Метил – 2 –аминохиназолин – 4-он метилйодид билан алкилланганида амбидент анионнинг иккала маркази бўйича маҳсулот ҳосил бўлса ҳам “қаттиқ” метилтозилат билан реакциядан олиб фарқли равишда “қаттиқ” – N¹ - марказ бўйича ҳосил бўлган маҳсулот анчагина кам (19%). 2 – Метиламино (метилтио) хиназолин – 4-он ҳам ўзини шундай тутди: метилтозилат билан реакцияда “қаттиқ” O⁴ - марказ бўйича маҳсулот 17% (2 – метилтио-4-мутоксихиназолин, 6%) ни ташкил этса, метилйодид билан реакциясида фақат бу бирикманинг изларигина аниқланган.

2 - жадвалда берилган маълумотлар асосида шуни айтиш мумкинки 2 – тиоксохиназолин – 4-онларни иккала усулда алкиллашда асосан S - алкилмаҳсулот, 3 – метил – 2 – аминохиназолин - 4 да N² - метилланган маҳсулот, 2 – метиламино (тио) хиназолин – 4-онда амбидент системанинг N³ - маркази бўйича маҳсулотлар устунлик қилади. Бунга сабаб S² (тиоксохиназолинларда), N² (аминохиназолинларда) реакцион марказларининг осон кутбланиши ҳамда асосий маҳсулотларнинг термодинамик барқарорлигидир, (чунки 3 – метил – 2 – метиламино (метилтио) хиназолин – 4-онлар термодинамик жиҳатдан унинг изомери бўлган 4 – метокси – 2 – метиламино (метилтио) хиназолиндан анча барқарор.

Алкилловчи агент табиати 6 – ҳолатда ўрин алмашган 2 – аминохиназолин – 4-онлар КЁРҚ га ҳам таъсир этади. 6 - нитро, - бром, -

метил – 2 – аминохиназолин – 4-онларнинг алкилланиш реакциялари ўрганиб чиқилган.

6 – Нитро – 2 – аминохиназолин – 4-он “юмшоқ” алкилловчи агент билан алкилланганда субстрат уч ёклама реакцион қобилият намоён этади ва асосан (>90%) N^3 - алкилланиш маҳсулоти ҳосил бўлиб, N^2 - маҳсулот миқдори 7% га этади ва “қаттиқ” N^1 -марказ бўйича алкилмаҳсулотлар атиги 2-3% ни ташкил этади. Бунда O^4 - алкилланиш маҳсулотлари аниқланмаган. Метилтозилат билан реакция амалга оширилганда эса изомер маҳсулотлар нисбати кескин ўзгариб алкиллаш барча мавжуд реакцион марказлар бўйича кетади ва энг “қаттиқ” марказ ҳисобланган O^4 - атоми бўйича ҳам маҳсулот ҳосил бўлади. N^3 - алкилмаҳсулот бўйича миқдори кескин камаяди ва бунинг ҳисобига N^2 - ва N^1 - маркази маҳсулотлари кўпаяди. 6 - бром ва –метил – 2 – аминохиназолин – 4-онлар реакциялари ҳам шундай тарзда боради.

1.4. Эритувчи табиатининг 6-нитро ва –метил-2-аминохиназолин-4-он КЁРҚ га таъсири

Айрим гетероциклик бирикмалар ИЁРҚ га эритувчи табиатининг таъсири Белецкая [7] ва Гинак [6, 8, 16, 19] ишларида ўрганилган.

Ушбу ишларда у ёки бу марказ бўйича ҳосил бўлувчи маҳсулотлар нисбати алкиллаш реакцияси олиб борилган муҳит характериға кучли боғлиқ бўлади.

Ҳозирги даврда катион ва анион сольватланиш амбидент системаларнинг алкилланиш реакциялари йўналишиға таъсир этувчи муҳим омиллардан саналади. Ушбу масала β - карбонил бирикмаларнинг ишқорли енолятларини алкиллаш мисолида батафсил ўрганилган [20].

2 – Аминохиназолин – 4-он ҳосилаларининг КЁРҚ га эритувчи табиатининг таъсири ҳам ўрганилган.

6 - Нитро ва –метил – 2 – аминохиназолин – 4-онларнинг натрийли тузларининг метиллаш реакциялари метилйодид ва метилтозат билан

апротонли эритувчиларда (ДМФА, ДМСО, гексаметилфосфотриамид, гексаметапол, ГМП, ацетонитрил), кутбсиз диоксан ва протонли эритувчи–этанолда амалга оширилган.

6-Нитро-2-аминохиназолин-4-онни турли эритувчиларда алкиллаш

2 - жадвал

№	Эритувчи	Алкилловч и агент	Ҳарорат °C	Алкилмаҳсулотлар улуши, %			
				N ³	N ²	N ¹	O
9.	ДМФА	CH ₃ I*	20-25	94	4	2	-
10.	- // -	CH ₃ I**	90-95	90	7	3	-
11.	- // -	CH ₃ Ts*	20-25	56	30	Излари	13
12.	- // -	CH ₃ Ts**	90-95	54	26	8	12
13.	ДМСО	CH ₃ I*	20-25	97	-	3	-
14.	- // -	CH ₃ I**	90-95	99	-	1	-
15.	- // -	CH ₃ Ts*	20-25	98	-	2	-
16.	- // -	CH ₃ Ts**	90-95	100	-	-	-
17.	ГМП	CH ₃ I*	20-25	82	11	3	4
18.	- // -	CH ₃ I**	90-95	99	-	Излари	-
19.	- // -	CH ₃ Ts*	20-25	95	-	-	5
20.	- // -	CH ₃ Ts**	90-95	100	-	-	-
21.	Диоксан***	CH ₃ I*	20-25	56	-	44	-
22.	- // -	CH ₃ I**	90-95	62	-	38	-
23.	- // -	CH ₃ Ts*	20-25	69	-	31	-
24.	- // -	CH ₃ Ts**	90-95	75	-	18	7
25.	Ацетонитрил ***	CH ₃ I*	20-25	-	-	-	-
26.	- // -	CH ₃ I**	80-81	-	-	-	-

27.	- // -	CH ₃ Ts*	20-25	-	-	-	-
28.	- // -	CH ₃ Ts**	80-81	79	-	14	7
29.	Этанол ***	CH ₃ I*	20-25	-	-	-	-
30.	- // -	CH ₃ I**	77-78	100	-	-	-
31.	- // -	CH ₃ Ts*	20-25	99	-	Излари	-
32.	- // -	CH ₃ Ts**	77-78	89	Излари	10	-

Изоҳ:

* реакция хона шароитида олиб борилган (24 соат)

** Реакция сув ҳаммомида қиздириш билан олиб борилди (24 соат)

*** Реакциянинг умумий унуми жуда оз

Субстратларнинг умумий реакцион қобиляти ацетонитрил < диоксан < этанол < ДМСО < ГМП < ДМФА каторида ортиб ҳосил бўлувчи маҳсулот изомерлар таркиби эса асосий қоидаларига мос келади [17], яъни “қаттиқ” реакцион марказ бўйича ҳосил бўлувчи алкилмаҳсулот миқдори қутбсиз эритувчидан қутбли эритувчи томон ўтишда ортади (2- ва 3- жадвал). 6 – Нитро – 2 – аминохиназолин – 4-оннинг диоксандаги метилтозилат билан метиллаш реакцияси бундан мустасно бўлиб, бу шароитда О - алкиллаш маҳсулоти ҳосил ҳам бўлади, ДМСО каби қутбли эритувчида метиллашда эса шундай шароитда О - метилмаҳсулот олинган. 6 – Нитро – 2 – аминохиназолин – 4-онни ДМСО да метиллаш реакцияси асосан N³ - метилҳосиласи ҳосил бўлиши билан кечади, яъни алкилланиш полидент системанинг “юмшоқ” маркази бўйича боради. Унинг миқдори 97 - 100% атрофида бўлиб, алкилловчи агентнинг қаттиқлиги ортиши билан кўпайсада, изомерлар нисбати алкилловчи агент табиатига боғлиқ бўлмаган ҳолда ўзгармайди (2 - жадвал). Шу каби натижалар ГМП да ҳам олинди. Ушбу эритувчиларда қиздириб метилтозилат билан реакцияларни олиб бориш фақат N³ - метилмаҳсулот беради холос (2 – жадвал). Бу натижалар ҚЮКА принципига мос келмайди, яъни бир вақтда эритувчининг қутблилиги,

алкилловчи агентнинг қаттиқлиги ва реакция ҳароратининг (қизидириш) ошиши полидент системанинг янада “қаттиқ” марказ бўйича маҳсулотининг кўпайишига олиб келмайди; реакция фақат “юмшоқ” (N^3) марказ бўйича боради.

6 – Метил – 2 – аминохиназолин – 4-оннинг турли эритувчиларда алкиллаш реакцияларидаги реакцион қобилияти 6 – нитро – 2 – аминохиназолин – 4-онга ўхшаш бўлади. 6 – ҳолатда метил ва нитро ўринбосар бўлган бирикмалар мисолида (диоксанда О - алкилланиш маҳсулоти ҳосил бўлишида) бундай кескин фарқланувчи натижалар кузатилмади ва ДМСО, ГМПда реакциялар яхши кетади (асосий принциплардан силжишлар сезиларли эмас). ГМПда кечадиган реакцияларда барча ҳолда тўрттала реакцион марказ бўйича маҳсулот ҳосил бўлиши кузатилади, бироқ айрим изомерлар миқдори кўп эмас. Нисбаттан кучли “қаттиқ” марказлар (О ва N^1) бўйича метиллаш маҳсулотларнинг улуши метилтозилат билан реакциясида метилйодидникига нисбатан кўпроқ (3–жадвал).

Эритувчи табиатининг 6 – ҳолатда ўринбосар сақловчи 2 – аминохиназолин – 4-он КЁРҚ сига таъсирини ўрганиш натижалари ушбу синф бирикмалари асосан эритувчининг амбидент анионлари КЁРҚ га таъсирининг умумий принципларига бўйсунганини кўрсатади [17]. Масалан, уларнинг хоссалари протонли эритувчидан апротонли диполяр эритувчига ўтишда намоён бўлади. Лекин бу принциплардан чекланишлар ҳам бор. Мисол учун бу 6 – нитро – 2 – аминохиназолин – 4-онда мавжуд. Бизнинг фикримизча бу чекланишлар нитрогуруҳнинг анион таутомер мувозанати ва ушбу шаклларнинг муайян реакцион (эритувчи) муҳитга боғлиқ равишда реализация қилиниш таъсирига боғлиқдир.

6-Метил-2-аминохиназолин-4-онни турли эритувчиларда алкиллаш

3 - жадвал

№	Эритувчи	Алкилловч и агент	Ҳарорат, °C	Алкилмахсулотлар улуши, %			
				N ³	N ²	N ¹	O
33.	ДМФА	CH ₃ I*	20-25	59	29	12	-
34.	- // -	CH ₃ I**	90-95	40	47	13	-
35.	- // -	CH ₃ Ts*	20-25	41	56	-	3
36.	- // -	CH ₃ Ts**	90-95	42	53	-	5
37.	ДМСО	CH ₃ I*	20-25	77	11	12	-
38.	- // -	CH ₃ I**	90-95	67	13	20	-
39.	- // -	CH ₃ Ts*	20-25	91	-	9	-
40.	- // -	CH ₃ Ts**	90-95	77	-	23	-
41.	ГМП	CH ₃ I*	20-25	79	9	11	Излар
42.	- // -	CH ₃ I**	90-95	86	7	5	2
43.	- // -	CH ₃ Ts*	20-25	87	4	8	Излар
44.	- // -	CH ₃ Ts**	90-95	75	5	16	4
45.	Диоксан***	CH ₃ I*	20-25	81	-	19	2
46.	- // -	CH ₃ I**	90-95	60	-	40	-
47.	- // -	CH ₃ Ts*	20-25	100	-	-	-

48.	- // -	CH ₃ Ts**	90-95	73	-	27	-
49.	Ацетонитрил ****	CH ₃ I*	20-25	-	-	-	-
50.	- // -	CH ₃ I**	80-81	53	33	14	-
51.	- // -	CH ₃ Ts*	20-25	-	-		-
52.	- // -	CH ₃ Ts**	80-81	86	Излар	13	-
53.	Этанол ***	CH ₃ I*	20-25	100	-	-	-
54.	- // -	CH ₃ I**	77-78	100	-	-	-
55.	- // -	CH ₃ Ts*	20-25	99	-	Излар	-
56.	- // -	CH ₃ Ts**	77-78	94	-	6	-

Изоҳ:

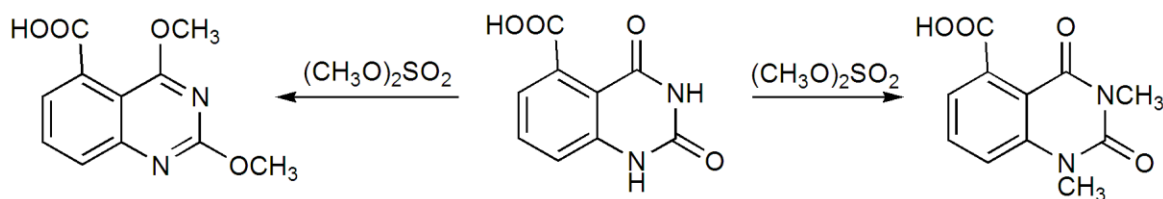
* реакция хона шароитида олиб борилган (24 соат)

** Реакция сув ҳаммомида қиздириш билан олиб борилган (24 соат)

*** Реакциянинг умумий унуми жуда оз

1.5. 2,4 - Диоксохиназолинлар ва уларнинг ўринбосар сақловчи ҳосилаларини алкиллаш

Адабиётларда 2,4 - диоксохиназолинларни алкиллаш [21, 22, 23, 24, 26, 28 – 30] бўйича маълумотлар берилган. Дастлабки ишларда, хусусан Скотт ишларида, 2,4 - диоксохиназолинни диметилсульфат билан алкиллашда реакция кислород атоми бўйича кетиб О - алкилланиш маҳсулоти ҳосил бўлади [22]. Бироқ кейинроқ 5 – карбокси - 2,4 - диоксохиназолин тузларини диметилсульфат билан ишқорий эритмада алкилланганида реакция кислород атоми бўйича кетмасдан азот атоми бўйича кетиб N - метил маҳсулот ҳосил бўлиши кўрсатилган. [28].



О - Метил ҳосилалар 5 – карбокси - 2,4 - диоксохиназолин ва 2,4 - дихлорхиназолинни натрий метилати ва метанол иштирокидаги реакциясида синтез қилинади.

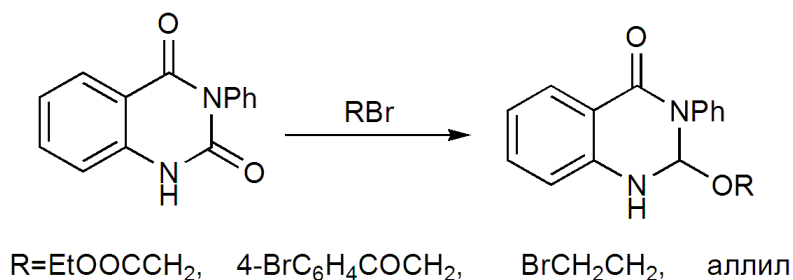
Кўпгина ҳолларда алкилловчи агентлар сифатида алкилгалогенидлардан фойдаланилган [23, 24, 26, 28 - 30].

Алкилловчи агент субстрат 1:1 нисбатида бўлганда асосан N^3 - алкилмаҳсулот ҳосил бўлади. Айрим ҳолларда улар билан бирга N - алкилмаҳсулотлар ҳам ҳосил бўлади.

Реакция 2:1 нисбатда олиб борилганда N^1 -, N^3 - моноалкил ва N^1, N^3 - диалкил маҳсулотлар аралашмаси ҳосил бўлишига олиб келади. 1 - ҳолатда ўринбосарлар бўлганда реакция N^3 бўйича осонгина кетиб, диалкил маҳсулотлар ҳосил бўлади. 1 - Этил, - фенил, - п-толил - 2,4 - диоксохиназолинларни этилхлорид билан алкиллаш тегишли 3 - этилҳосилаларга олиб келади [30].

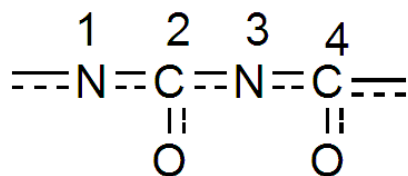
3 - ҳолатда ўринбосарлар бўлганда (масалан, алкил гуруҳ,) алкиллаш N^1 ёки O^2 атомлари бўйича кетади, бироқ реакция маҳсулотлари жуда кўп бўлмайди. 6 – Этоксикарбонил - 5,7 - диметил – 3 (о – хлорфенил) – 2,4 - диоксохиназолинни 1 - (- 2 – хлорэтил) – 4 - фенилпиперидин билан натрий гидрид иштирокида алкилланганда тегишли 6 – этоксикарбонил - 5,7 – диметил–3- (о – хлорфенил) – 1 – 4 – фенилпиперидиноэтил - 4 – оксохиназолин-он олинган [30]. Шундай йўл билан бошқа 1,3 - ўрин алмашган ҳосилалар синтез қилинган.

Диоксохиназолинни бромсирка кислотасининг этил эфири, фенацилбромид, 4 - бромфенацилбромид, дибромэтан ва аллилбромид билан реакцияларида 2 - ҳолатидаги кислород бўйича маҳсулот ҳосил бўлади.[31].



Фазалараро катализаторлардан фойдаланиладиган аминоклллаш ва N¹,N³ - диалкилллаш реакциялари ҳам маълум [32]. Реакция бензол ёки дихлорэтанда тетрабутиламмонийнинг ишқорли эритмаси иштирокида амалга оширилган. Алкилловчи агент сифатида дихлорметан, метилбромид, диметилсульфат, этил-, пропилбромидлар ва бензилхлоридлардан фойдаланилган. Ушбу усул N¹, N³ - диалкил маҳсулотлар олиш учун содда ва селектив усулдир.

Шундай қилиб 2,4 - диоксохиназолинни алкиллашга қатор ишлар бағишланган. Бироқ бу реакцияларни систематик ўрганиш ишлари олиб борилмаган. Бундан ташқари, бу тадқиқотларда иш бу бирикмалар амбифункционал система анионлари полидент анионлар сифатида кўрилмаган.



Реакция боришининг асосий қонуниятларини, яъни унинг йўналиши ва реакцион қобилиятига таъсир этувчи омилларни аниқлаш реакцияни у ёки бу марказ бўйлаб йўналтиришга имкон беради. Бу ўз навбатида хиназолин қатори биологик актив моддаларни йўналган синтезини амалга оширишда назарий ва амалий жиҳатдан муҳим аҳамиятга эга. Шунинг учун 2,4 - диоксохиназолин ва унинг ароматик ҳалқада ўринбосарлари бўлган хосилаларини турли “қаттиқлик” ва “юмшоқликдаги” (метилтозилат ва метилйодид) алкилловчи агентлар билан турли эритувчиларда метилланишини тадқиқ этиш ва ўринбосар, алкилловчи агент табиатлари,

катионлар ҳажми ҳамда муҳитнинг таъсирини аниқлаштириш мақсад қилинган. Шу билан бирга олинган натижаларни 2 - ҳолатида тиоксо -, - амина - 4 -оксохиназолинларни алкиллаш натижалари [25, 27] билан солиштириш ва реакциянинг умумий қонуниятларини аниқлаш алоҳида вазифалардир.

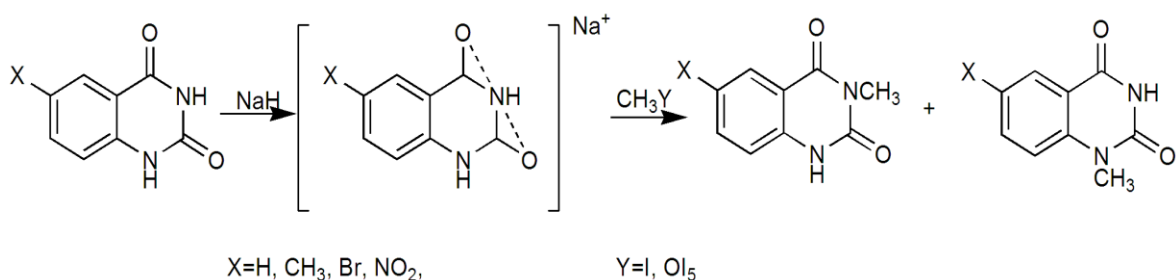
Ушбу бўлимда ўринбосарларнинг электрон таъсирлари, эритувчи, катион ва алкилловчи агент табиатининг 2,4 - диоксохиназолиннинг реакцион қобилиятига таъсири кўриб чиқилади.

1.6. Ўриндошларнинг электрон эффектлари

Амбидиент анионларнинг реакцион қобилиятига таъсир этувчи омиллардан бири системадаги электрон зичлик тақсимланишидаги ўзгаришлардир. Маълумки, ароматик ядродаги электронодонор ёки электроноакцептор ўринбосарлар молекуланинг реакцион марказидаги электрон зичликни кескин ўзгартиради [33, 34- 36]. 2,4 -Диоксохиназолинлар ҳам шундай системаларга мансубдир.

Ўринбосарларнинг реакция йўналишига таъсирини ўрганиш учун 2,4 - диоксохиназолинларни 6 - ҳолатида алмашган (нитро -, бром -, метил -) ҳосилаларининг дипольяр апротон эритувчида – диметилформамидда метилйодид ва метилтозилат билан метиллаш реакциялари амалга оширилган. [37-39]. Албатта бу ерда алкилловчи агент табиати ва температурани ҳисобга олиш даркор, чунки уларнинг таъсири ўринбосар таъсиридан кам эмас. 6 – ҳолатда ўринбосар сақлаган 2,4 - диоксохиназолинларни хона температурасида ва қиздириш билан олиб борилган иккала алкилловчи агентлар билан метиллаш реакцияларининг натижалари 4 - жадвалда берилган.

2,4 - Диоксохиназолинларни метилйодид ва метилтозилат билан метиллашда иккита маҳсулот ҳосил бўлади:



Хона ҳароратидаги реакция асосан учинчи ва биринчи ҳолатдаги азот атомлари бўйича кетиб N^3 - метил ҳосила (80-92%) ва N^1 азот атоми метиллаш маҳсулоти ҳосил бўлади. Қиздиришда олиб бориладиган реакция N-метилҳосила улушини (метилтозилат иштирокида 34% гача)ошишига олиб келади. 6-Бром - 2,4 - диоксохиназолин учун ҳам хона температурасидаги маълумотлар келтирилган. Бироқ қиздиришда олиб бориладиган реакцияда ўринбосар табиати муҳим аҳамиятга эга. Бунда N^1 - метил маҳсулот 28.8% гача ошса, 2,4 - диоксохиназолин ўзи учун 20% ни ташкил этади. Шундай шароитда метилтозилатдан фойдаланилганда N^1 - метил маҳсулот 50% гача этади .

Электрондор метил гуруҳнинг таъсири бромникига нисбатан кучли, чунки бу гуруҳ ўзининг мусбат эффекти билан асосан биринчи ҳолатдаги азот атомининг асослилигига таъсир этади. Бу билан N^1 -марказнинг “қаттиқлиги” ортиб реакцияни N^3 - атоми бўйича кетишини таъминлайди. N^1 - Метил маҳсулот миқдори эса камаяди. Иккала метилловчи агент иштирокида хона температурасида фақат 3 – метил - 2,4 -диоксохиназолин ҳосил бўлади. Қиздиришда N^3 - метил маҳсулотнинг камайиши сезилмайди.

Конденсирланган системанинг деярли барча атомларининг асослигини сусайтириш қобилиятига эга электронакцептор нитрогуруҳнинг таъсирини кўриб чиқамиз. Бу таъсир барча реакция марказларга тегишли деб кутилади. Бироқ 1 - ва 3 - ҳолатлардаги азот атомларининг реакция қобилияти кескин ўзгариб реакциялар кислород атомлари томон йўлланмайди. Тахминан, ушбу марказлар бўйича реакция термодинамик назорат қилинмайди. Қиздириш билан олиб борилган метилтозилат билан метиллаш реакцияси бундан

истиснодир, қолган барча ҳолатларда 6 – нитро - 1,3 – диметил - 2,4 - диоксохиназолин ҳосил бўлади ва N³-метил маҳсулот миқдори камаяди.

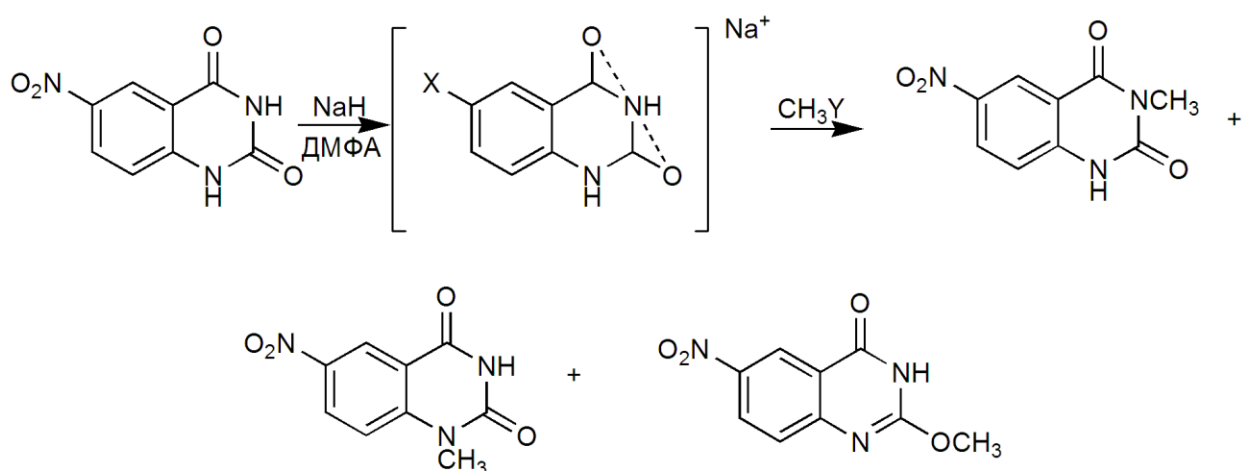
2,4-Диоксохиназолин ва унинг 6-ҳолатида алмашган ҳосилаларини метиллаш

4 - жадвал

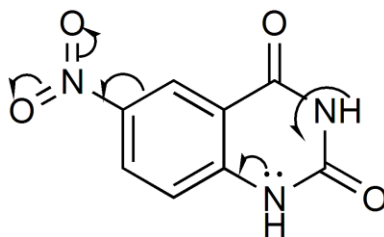
№	Субстрат	Метиллов чи агент	Давоми йлик Соат	Ҳа- рорат 0C	Изомерлар таркиби %			
					N ³	N ¹	N ³ N ¹	O ²
1	2,4- диоксохиназолин	CH ₃ I	24	20-25	82	18	-	-
2	—//—	—//—	4	90-95	80	20	-	-
3	—//—	CH ₃ OTs	24	20-25	78	22	-	-

4	—//—	—//—	4	90-95	6 6	34	-	-
5	6-метил-2,4- диоксохиназолин	CH ₃ I	24	20-25	1 0 0	-	-	-
6	—//—	—//—	4	90-95	8 1 , 5	18, 5	-	-
7	—//—	CH ₃ OTs	24	20-25	1 0 0	-	-	-
8	—//—	—//—	4	90-95	6 8	32	-	-
9	6-бром -2,4- диоксохиназолин	CH ₃ I	24	20-25	8 1	19	-	-
1 0	—//—	—//—	4	90-95	7 8 , 5	21, 5	-	-
1 1	—//—	CH ₃ OTs	24	20-25	8 0	20	-	-
1 2	—//—	—//—	4	90-95	5 0	50	-	-
1 3	6-нитро-2,4- диоксохиназолин	CH ₃ I	24	20-25	4 0	12	48	-
1 4	—//—	—//—	4	90-95	3 7	25	37,5	-

					5			
15	—//—	CH ₃ OTs	24	20-25	19	-	81	-
16	—//—	—//—	4	90-95	72	28	-	-
17	—//—	—//—	4	90-95	66	28	-	6



6-Нитро - 2,4 - диоксохиназолин метилтозилат билан гексаметанолда метилланганда азот атоми бўйича алкилланиш маҳсулотлар билан бирга 6 – нитро – 2 – метокси – 4 - оксохиназолин (6% гача) ҳосил бўлди. Таҳминий,олганда нитрогуруҳ таъсири остида асосликни анча камайиши ва гексаметаполнинг специфик сольватловчи қобилияти реакцияни ушбу марказ бўйича боришига қулайлик яратади. Метиллаш бўйича олинган маълумотларга кўра ва кислота-асос хоссаларни ўрганишга асосланиб ўринбосарнинг электрон таъсири реакцион марказларга қўйидагича ўтиши мумкин деган хулосага келинган:



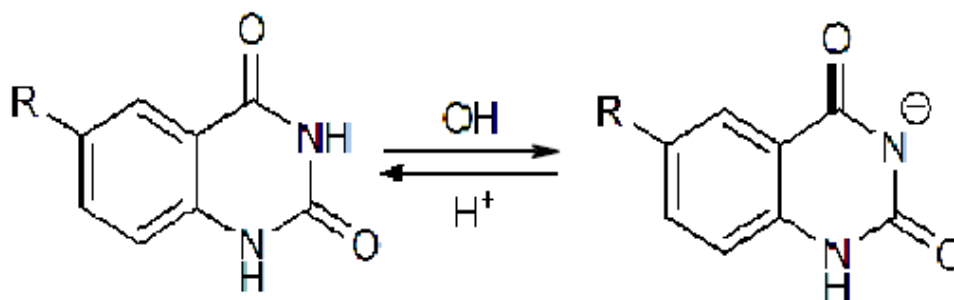
2 - ва 4 - ҳолатлардаги углерод атомларининг мусбат заряди иккита электроманфий кислород атомларининг мавжудлиги туфайли ортади ва ва шунинг учун электронодонор ўриндошлар учун ҳам электронакцептор ўриндошлар учун ҳам электронлар ўтказиши маълум даражада сўнади. Шу сабабли N^3 азот атомига нисбатан N^1 атомининг асослиги кучлироқ ўзгаради.

6 - ҳолатда метил гуруҳ мавжудлигида электрон зичлик кўпроқ N^1 атомида бўлиб протонга нисбатан асослилиқ кўпаяди ва юқорида келтирилгандек реакция кетиши қийинлашади.

Электронакцептор нитрогуруҳ мавжудлигида азот атомларининг асослилиги камаяди. Бу ўз навбатида 6 – нитро - 2,4 - диоксохиназолин учун N^1 атомининг реакция қобилиятини кучайишига олиб келади. Натижада N^3 ва N^1 атомларининг реакция қобилиятлари яқин бўлади ва кўп миқдорда N^1, N^3 - диалкил маҳсулотлар ҳосил бўлади.

Юқорида келтирилганлар 2,4 - диоксохиназолин ҳосилаларининг кислота - асослилиқ хоссаларини ўрганишда олинган маълумотлар билан тасдиқланади. Кейинги [40] ишда 1 - метил ва 3 – метил - 2,4 - диоксохиназолинлар учун pK_a кўрсаткичлари ўрганилган ва улар 9.75 ва 10.6 эканлиги кўрсатилган. 6 - Нитро, -бром, - метил, - амино - 2,4 - диоксохиназолинлар ва 2,4 -диоксохиназолинларнинг pK_a кўрсаткичлари сувли буфер эритмаларида ($pH=2 - 10$) ва 1 н.гача концентрацияли сульфат кислота эритмаларида ўлчанган. Бирикмаларнинг, 6 - аминоҳосиласидан ташқари, УБ - спектрида узун тўлқинли соҳада $pH=0 - 7$ да ўзгариш йўқ, $pH > 7$ да эса батохром силжишлар мавжуд бўлиб амидли протонни ионланишига оид, чунки 2,4 -диоксохиназолинларнинг pK_a кўрсаткичлари [40] 1 - метил-2,4 -диоксохиназолинларнинг учун топилган pK_a кўрсаткичларига яқин. 2,4 -

Диоксохиназолин ҳосилаларининг рКа кўрсаткичлари ўринбосарларнинг δ-констаталари билан мос тушади (корреляция бўлади), рН = 0 - 4 да яна бир кислота – асос мувозанатига эга 6 – amino - 2,4 - диоксохиназолин бундан истисно. Ушбу модданинг бундай аномалияси тахминан аминогуруҳнинг протонлашиши билан ифодаланади.



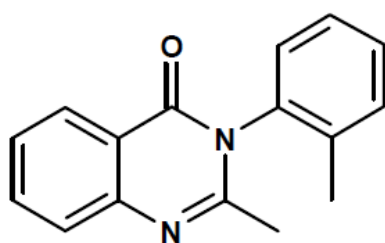
Ушбу бирикмаларнинг анионлари анча мустаҳкам, чунки 0.05 - 1 н. ли ишқор эритмалардаги УБ - спектрлари бир неча соат мобайнида ўзгармайди.

Шундай қилиб, кутилгандек ўринбосар табиати учинчи ҳолатдаги амид азот атомининг кислоталигига жиддий таъсир этиб, ионланиш константасини ўзгартиради. Электронодонор ўринбосарлар кислоталигини камайтирса, электроноакцептор ўринбосарлар уни оширади. Бундай таъсир биринчи ҳолатдаги иккинчи амидли азот атоми учун янада кўпроқ кўринади, бунга исбот сифатида 6 – ҳолатда ўрин алмашган 2.4 - диоксохиназолинларни метиллаш натижаларини олиш мумкин.

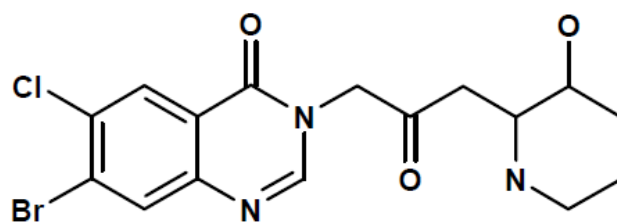
1.7. Антранил эфир асосидаги 3 – ҳолатда ўрин алмашган хиназолин – 4 – онлар синтезига янгича ёндашиш

Антранил эфирнинг диметилформамиднинг диметилацетали билан таъсирлашишидан олинган бензой кислотанинг метил эфирининг ҳосиласи янги синтетик усуллари кўллаш асосида 3 – ҳолатда ўрин алмашган хиназолин – 4 - оннинг олиш усуллари оson ва оддий усуллари ишлаб чиқилган. 3 – ўрин ҳолатда алмашинган хиназолин – 4 -онлар каторида ҳар хил бирламчи аминлар билан цикоконденсацияси маҳсулотлари яхши унум

билан олинган.[41] Хиназолин – 4 - он синтези усулига қизиқиш уларнинг хосилаларини медицина амалиётида қўллаш ва ҳар хил биологик ва фармакологик фаоллигини аниқлаш билан боғлиқ. Хусусан, метаквалон [43] (2 – метил – 3 - (0 – толил) – 4 - хиназолин ва унинг хосилалари - дипроквалон, этаквалон, метилметаквалон, мекоквалон, меброквалон ва хлораквалон - XX асрнинг 60 - йилидан ҳозирги вақтгача седатив уйқу дори, томир тортишишга қарши, йўталга қарши қўлланилиб келади улар яна барбитуратлар, анальгетиклар, нейролептиклар ва кодеинлар ҳаракатини оширади. Галофугинон Хитой Dichron febrifugасидан биринчи марта ажратилган ва ветеринарияда ишлатилади. [42]



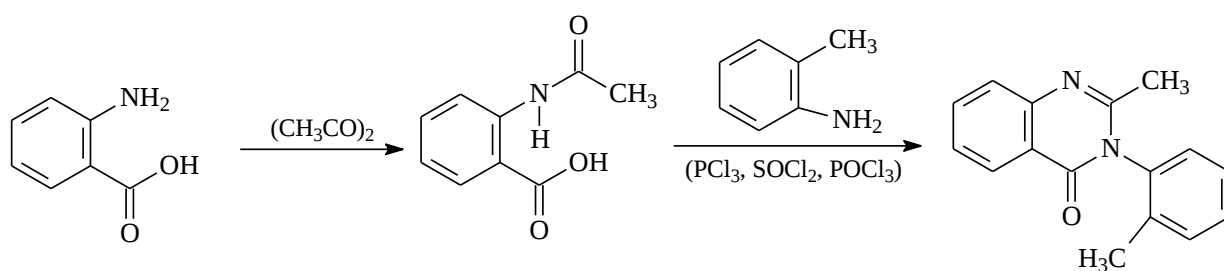
Метаквалон



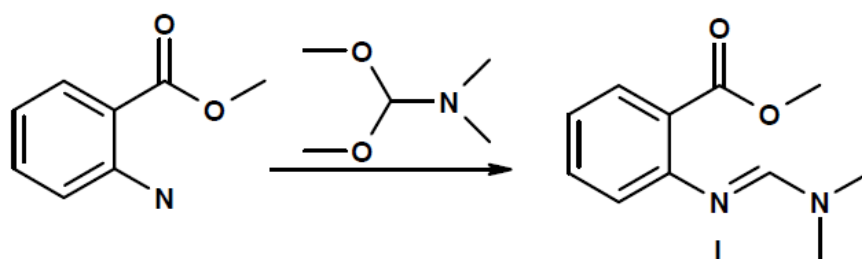
Галофугинон

Бу синф вакиллари антибактериал, антигипнотик ва антималяр фаолликни намоён қилади, баъзи бир ўрин алмашган N - 3,4 – дигидро – 4 – оксохиназолинлар кислотали катализаторлар таъсирида стереоселектив конфигурацияли азиридинлар ҳосил қилади. Хиназолинларнинг радио – 34 - йодли хосилалари диагностикада ва саратон касалликларини даволашда қўлланилади. Бу синфга бир қанча алкалоидлар ҳам киради.

3–Арилхиназолин – 4 - онларни олишнинг кўп қўлланиладиган усули бу антранил кислота ва сирка ангидриднинг таъсиридан олинган N - ацетил хосилаларнинг ҳар хил аминлар билан конденсациясига асосланган. Шу жумладан метаквалон олиш учун орто - толуидин билан конденсация олиб борилади.



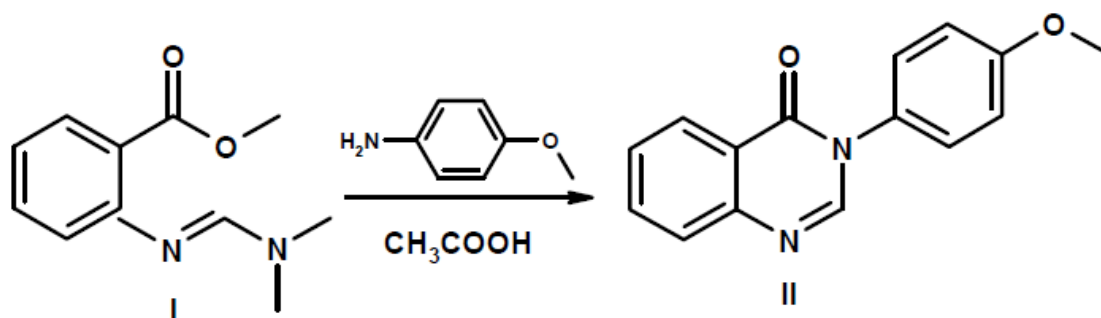
Бу методнинг чекланган ҳолда қўлланилиши куйидагичадир: албатта олинган хиназолинда С - 2 атомида метил ўринбосари бўлиши керак, галогенловчи агентларни қўллаш билан боғлиқ, охирги синтезларни олиб боришда қаттиқ шароитлар ва оралиқ бирикмалар синтези учун назоратловчи маҳсулотларини сирка ангидридини қўллашдир. Шунини айтиш керакки, биологик фаол модда тузилишида метил гуруҳларнинг бўлиши муҳим роль ўйнайди ва махсус таъсирнинг ўзгаришига олиб келади. Адреналин азот атомида метил гуруҳи йўқлиги билан фарқ қилувчи ноадриналин жуда кучли томир торайтирувчи ва прессор таъсирга эга ва юрак қисқаришига ва модда алмашинувига кам таъсир кўрсатувчи бирикмалар. Енаминлар асосида гетероциклик системалар хиназолин ҳосилалари синтезининг осон усулини ишлаб чиқиш мақсадида уларни олишнинг янги методи амалга оширилган. Бу метод бензой кислотанинг метил эфери 2 - диметиламинометиленамино ҳосиласини қўллашга асосланган.



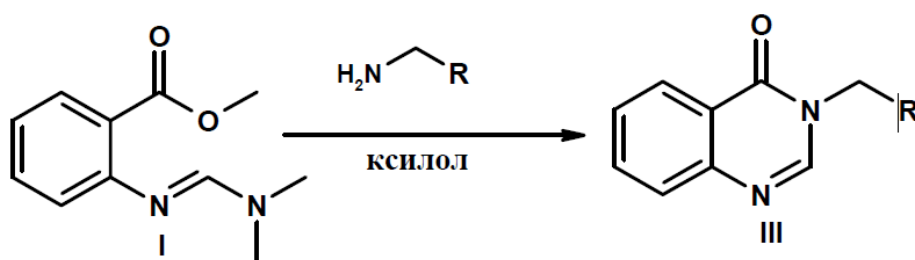
Бу янги ҳосила осон топиладиган реагентлардан: антранил кислотанинг метил эфери ва диметилформаиднинг диметилацеталидан сувсиз 0 - ксилол аралашмасида қайнатиш билан 20 соат давомида, 70 % унум билан олинди.

Олинган ҳосила (I) ҳар хил аминлар билан реакцияга киритилган. Ароматик ва гетероциклик ўринбосорлари бўлган ҳам ароматик, ҳам

алифатик аминлар қўлланилган. Анилин билан реакцияда энг оптимал шароит эквимолекуляр миқдордаги бирикма ва анилинларнинг 15-20 соат давомида музсли сирка кислота эритмасида қайнатишни ташкил этади. Натижада 3 – арилхиназолин – 4 - онларни 50% унум билан олишга эришилган.



Анилин қатори ҳосилаларини олиниши учун патент мавжуд. Алифатик ўринбосарли аминлар билан реакциядаги оптимал шароит (I)-бирикманинг 3 марта ортиқча амин билан 25 - 30 соат давомида абсолют 0 -кислот эритмасида олиб бориш ҳисобланади.

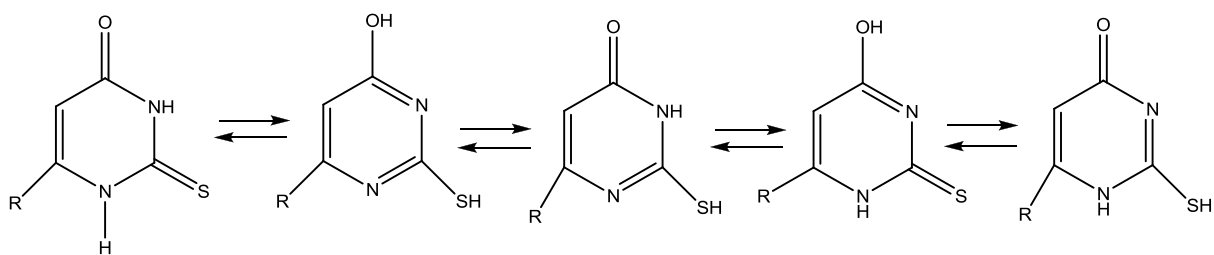


$R = C_6H_5$ (IIIa), $p-C_6H_4Cl$ (IIIb), $p-C_6H_4CH_3$ (IIIc); $R=3-Py$ (IV).

Шунга ўхшаш реакциялар алифатик ҳамда гетероциклик аминобирикмалар, шу жумладан 3 – аминотетрагидропиридин билан ҳам боради.

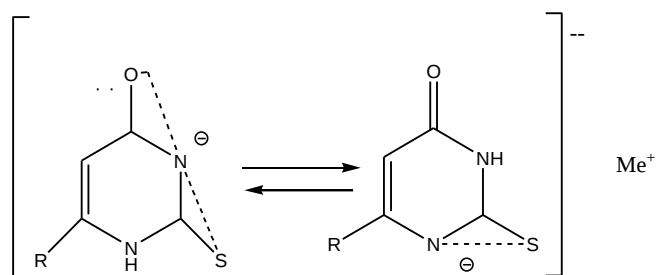
1.8. 2-Тиоксопиримидин-4-онни алкиллаш

2-тиоксопиримидин-4-он қуйидаги таутомер ҳолатларда бўлиши мумкин



2-Тиоксопиримидин-4-он у ёки бу ҳолатда бўлиши 6-ҳолатдаги ўринбосарнинг табиатига боғлиқ. Шу ҳолатда турган алкил гуруҳи ўзининг мусбат индуктив эффекти туфайли реакцион марказларнинг асослилик хоссасини оширади. Шу билан бирга пиримидин ҳалқаси билан туташган арил гуруҳлардаги ўринбосарларнинг табиатига қараб таутомернинг барқарорлиги баҳоланади. Бундан ташқари улар реакцион марказларнинг асослилик хоссасига ва реакцион қобилиятига таъсир қилади.

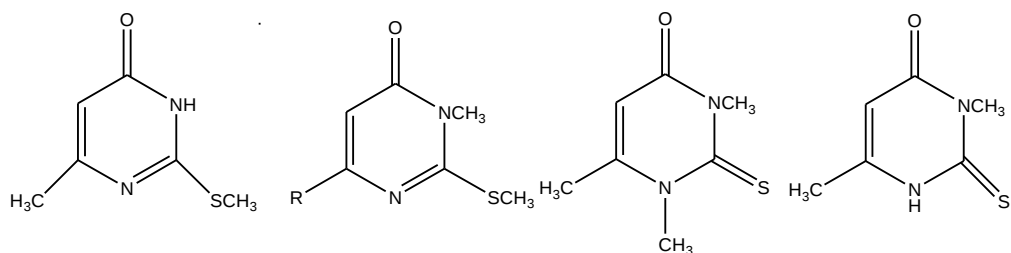
6-Метил-2-тиоксопиримидин-4-он тузларида [44] металл катионининг координацияси кислород атоми атоми бўйича боради. Натижада ҳосил бўлган анион қуйидаги кўринишларда бўлиши мумкин.



Системаларида манфий заряд делокалланади, чунки кўрсатиб ўтилган анионларда бир неча потенциал реакцион марказлар бор. Шу сабабли алкилланиш N^1, N^3, S, O атомлари бўйича ўтиши мумкин.

6-Метил-2-тиоксопиримидин-4-ондаги олтингугурт атоми кучли қутбланган шунинг учун 6-метил-2-ОР-4 нинг алкилланишидан фарқли ўлароқ 2-тиоксопиримидин-4-оннинг алкилланиши олтингугурт атомига боради. Ростдан ҳам 6-метил -2-тиоксопиримидин-4-оннинг натрийли тузини спирт эритмасидаги метилйодид билан алкиллаш натижасида асосан 6-

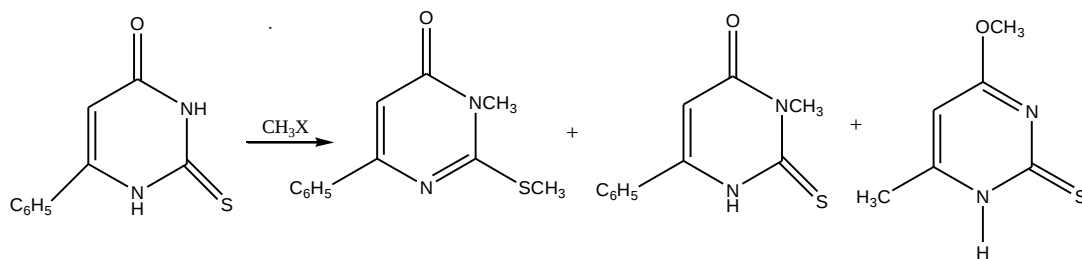
метил-2-метилтиопиримидин-4-он ҳосил бўлади. Шулар асосида диалкиллаш маҳсулоти 3,6-диметил-2-метилтиопиримидин-4-он реакциянинг хона температурасида ўтказилганда [9% гача] ҳосил бўлади.



6-Метил-2-тиоксопиримидин-4-онни бошқа алкиллаш агентлари билан алкилланиши ҳам олтингугурт атоми бўйича боради. [44]. Пиримидин-4-оннинг бошқа ҳосилаларининг, масалан 5-(2-гидроксиэтил)-2-Тиоксопиримидин-4-оннинг метилланишидан 2-метилтиохосилалари ҳосил бўлади.

Умумий ҳолда 2-тиоксопиримидин-4-он ва аналогларини алкиллаш турли йўналишларда боради. Бу икки системалар асосидаги реакциялар турли йўналишда боради. Бу кислород ва олтингугуртнинг турли электроманфийликка эга эканлигига асосланган. 6-Метил(фенил)-2 - тиоксопиримидин-4-онларнинг анионлар полидент характерга эга, бунда манфий заряд кислород атомидан бошқа гетероатом томонга делокалланган бўлади. [45]

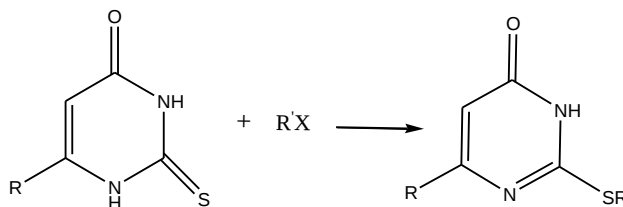
6-Метил ва — фенил-2-тиоксопиримидин-4-онларнинг реакцион қобилиятларини реакция йўналишини ўрганиш учун муаллифлар [45] 6-фенил-2-тиоксопиримидин-4-оннинг алкиллаш реакцияларини ўрганишган. Уни спирт эритмасидаги метилйодид билан алкиллаш реакциялари турли температураларда олиб борилганда фақатгина S атоми бўйича боради. 6-фенил-2-тиоксопиримидин-4-онни алкиллаш метилтозилат билан эритувчи ва хона температураси муҳитида амалга оширилганда ҳам реакция йўналиши ўзгармайди, лекин температуранинг кўтарилиши йўналишни кескин ўзгартиради.



Бунда SCH_3 , N^3CH_3 , O^4CH_3 аралашмаларининг нибатлари мос равишда 50:47:3 % га тенг.

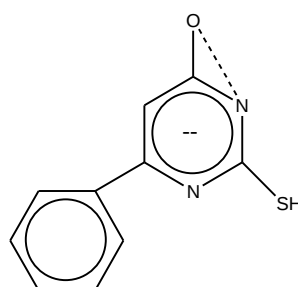
6-Фенил-2-тиоксопиримидин-4-онни метилйодид билан ДМФА муҳитида хона температурасида ҳам, қиздирилганда ҳам S va N^3 - марказлари бўйича маҳсулотлар ҳосил бўлади, уларнинг нисбати 94:6 (20°C) ва 70:30 (90-95 %). Метилтозилатнинг қўлланилиши SCH_3 , N^3CH_3 изомерлар нисбатини ўзгартиради. Шу билан биргаликда O^4CH_3 изомерининг ҳам ҳосил бўлиши кузатилади (15 % гача). 6-Фенил-2-тиоксопиримидин-4-оннинг метилланиш реакцияларидан ҳеч бирида N^3 азот атомининг алкилланиши кузатилмайди.

2-ОР-4 ни C_4 - C_9 алкилгалогенидлари билан алкилланиши метиллашдан бироз бошқачароқ кечади. Шу нуқтаи назардан 2-тиоксопиримидин-4-оннинг юқоридаги бирикмалар билан алкиллаш қизиқиш уйғотиши аниқ. Муаллифлар [45, 46] реакцияларни ўрганишди ва шундай қарорга келишди. 6-Метил(фенил) -2- тиоксопиримидин-4-онни C_4 - C_9 алкилгалогенидлари билан 1:1 нисбатда алкилланганда реакция силлиқ ўтади ва бунда 2-алкилтио-6-метил-, -фенилпиримидин-4-онларнинг яхши унум билан ҳосил бўлиши кузатилади.

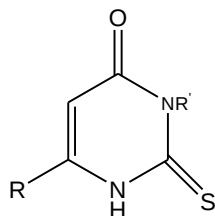


Маҳсулотларнинг унуми худди 6-метил -2-ОР-4 каби алкил қолдиғининг ва ажралаётган X^- гуруҳнинг табиатиға боғлиқ ҳолда ўзгаради.

6-Фенил-2-тиоксопиримидин-4-оннинг алкилланиш реакцияси 6-метил-2-тиоксопиримидин-4-оннидан осонроқ боради. Муаллифлар бу ҳодисани метил ва фенил гуруҳларнинг реакциянинг боришига турлича таъсир кўрсатиши билан тушунтирдилар. Метил гуруҳ ўзининг мусбат индуктив эффекти билан реакцион марказларнинг асослик хоссасини оширади, қисман C=S боғнинг кутбланувчанлигини камайтиради. Фенил гуруҳ ҳолатида эса бензол ҳалқаси пиримидин ҳалқаси билан тўлиғича ва амид карбонили билан қисман туташган бўлади, бунинг натижасида алкиллаш агентининг карбокатиони ҳужумига осон учрайдиган анион ҳосил бўлаи.



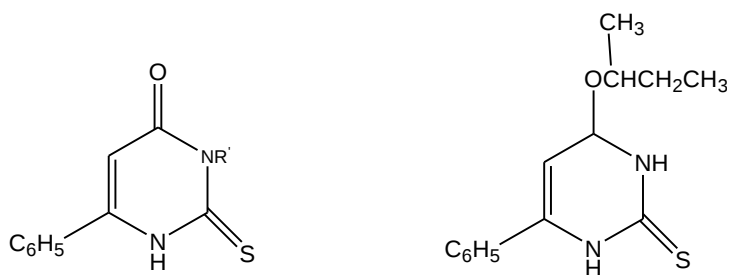
6-Метил-2-тиоксопиримидин-4-онни ДМФА муҳитида н-бутилбромид, CH_3CN билан 20° да, н-гептил-,н-нонильодид билан спирт муҳитида 80° ва 20° ларда алкиллаш олиб борилганда асосан N^3 - алкилланиш маҳсулоти ҳосил бўлади. 6-Метил-2-тиоксопиримидин-4-онни спирт муҳитида 20° да н-нонильодид билан алкиллаш натижасида 2-тиоксо-4-нонилокси-6-метилпиримидин 7 % дан ошмаган улуш билан ҳосил бўлади. Шунинг таъкидлаш жоизки ҳеч бир тажрибада кўпроқ кутбланган S алкилланиши кузатилмади.



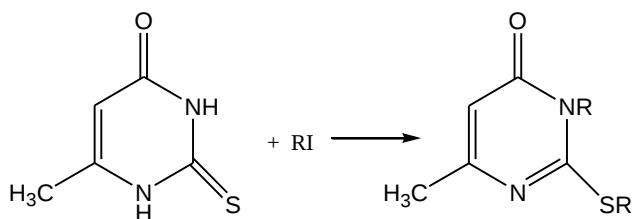
6-Фенил-2-тиоксопиримидин-4-онни н-бутилбромид билан спиртта алкиллаш натижасида 3-н-бутил-6-фенил-2-тиоксопиримидин-4-он ҳосил

бўлади. Шунга ўхшаш натижа CH_3CN нинг натрий гидрид иштирокидаги реакциясида ҳам кузатилади.

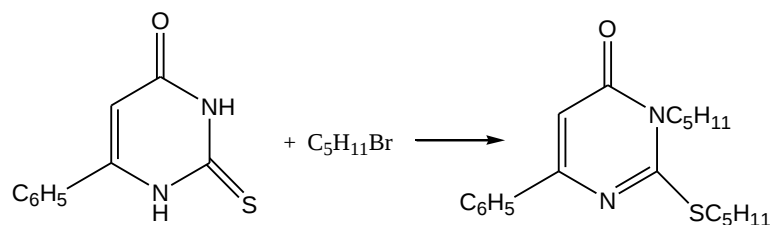
6-Фенил-2-тиоксопиримидин-4-оннинг калийли тузини н-гексилбромид, -гептил-, -октил-, -нонийодидлар билан абсолют спирт муҳотида алкиллаш натижасида N^3 - маркази маҳсулотлари ҳосил бўлади. Нормал тузилишли алкилгалогенидлардан изотузилишли алкилгалогенидларга ўтганда реакция йўналиши кескин ўзгаради. 6-Фенил-2-тиоксопиримидин-4-оннинг натрийли тузи иккиламчи бутилйодид билан спирт ва ДМФА муҳитларида алкилланганда бошқа реакциялардан фарқли равишда 2-тиоксо-4-иккиламчи бутокси – 6-фенилпиримидин ҳосил бўлади, реакция О-марказ бўйича боради.



6-метил-2-тиоксопиримидин-4-он н-гептил ва -октил йодидлар билан алкиллаш (реагентлар нисбати 1:5 реакция спирт ёки ДМФА муҳотида олиб борилганда диакилҳосилалар 2-н-гептил-, -октилтио-3-н-гептил-, -октил-6-метил-пиримидин-4-онлар ҳосил бўлади.



6-Фенил-2-тиоксопиримидин-4-онни ортиқча миқдордаги н-пентилбромид билан алкиллаш ДМФА муҳотида амалга ошганда ҳам диалкил маҳсулот 2-н-пентилтио-3-н-пентил-6-фенилпиримидин-4-он ҳосил бўлади, реакция қутбланган олтингугурт атомига ва N^3 атомига йўналади.



6-Метил-2-тиоксопиримидин-4-он ва 6-фенил -2-тиоксопиримидин-4-онни алкиллаш натижалари ва метилланиш реакциялари натижалари солиштирилганда шу маълум бўлдики, охирги реакция S атоми, N³, N¹-марказлари бўйича боради. , бироқ энг кўп S-алкилмаҳсулот олинади. Метилйодид билан метиллаш S ва N³ – марказларига боради. Метилтозилат билан метиллаш натижасида S ва N³- марказлари маҳсулоти билан бир қаторда 6-диметил-2-тиоксопиримидин-4-он яъни N- маҳсулоти ҳам ҳосил бўлади.

N³ изомерининг ҳосил бўлиши катионнинг эритувчи билан солватланиши билан тушунтирилади.

6-Метил-2-тиоксопиримидин-4-онни н-бутилбромид билан ДМФА да, CH₃CN,да н-гептил-, н-нонильодид спиртда алкилланишидан N³- марказ маҳсулоти ҳосил бўлади. Реакцияларнинг бундай турлича йўналишга эга бўлиши алкиллаш агентининг алкил қолдиғи ҳажмининг роли ва алкил гуруҳнинг “қаттиқ” N³ марказга “қаттиқ” алкиллаш агенти сифатида таъсир қилиши билан тушунтирилади. Бир қанча миқдордаги 4-н-нонилокси -6-метил-2-тиоксопиримидиннинг юқоридаги моддага н-нонильодид таъсир эттириб алкиллаш маҳсулоти сифатида “қаттиқ” марказга “қаттиқ” алкил агенти билан таъсир этганда ҳосил бўлади деб тушунтирилади.

6-Фенил-2-тиоксопиримидин-4-онга спирт муҳитида метилйодид билан таъсир этганда реакция асосан азот атомига йўналади. Агар “қаттиқ” метилтозилатга ўтадиган бўлсак, S ва N³ –маҳсулотлари тенг миқдорда ҳосил бўлади. Бундан ташқари O-маҳсулоти ҳам кам(2 %) миқдорда ҳосил бўлади. Бу маҳсулотнинг улуши 10-15 % га етиши учун 6-метил-2-

тиоксопиримидин-4-оннинг метилтозилат билан реакцияси ДМФА да олиб борилиши керак.

Бу фарқли равишда 6-фенил-2 –тиоксопиримидин-4-оннинг н-гексилбромид, -гептил-, -октил-, -нонильодидлар билан алкилланилиши N³ азот атомига боради.

Нормал тузилишли алкилгалогениддан изотузилишли алкигалогенидга ўтилганда реакция O⁴—марказ бўйича боради. Бу маълумотлар алкил гуруҳнинг фазовий тузилиш эффектнинг алкиллаш жараёнига таъсирини тасдиқлайди.

6-Метил ва –фенил-2-тиоксопиримидин-4-онларнинг алкиллаш реакциялари натижалари ўрганилганда 6-ҳолатдаги метил ва фенил гуруҳнинг таъсири борлигини сезишимиз мумкин. Ҳақиқатдан ҳам юқорида айтиб ўтилганидек бензол ҳалқаси пиримидин цикли билан туташган. Шунинг учун у турли даражада реакция марказларнинг электрон зичлигини ўзгартиради, шунга мувофиқ реакция у ёки бу марказ бўйича боради.

Бошқа эритувчилардан фарқли равишда 6-метил-2-тиоксопиримидин-4-онни метилтозилат билан ДМФА муҳитида алкиллашдан N- метил маҳсулоти 20 % ҳосил бўлади, агар CH₃I билан алкиллаш агенти ишлатилганда 20°C да маҳсулотнинг миқдори 6 % бўлади. Изомерларнинг нисбати 67:33 % ва 90-95 °C да 90:10 % бўлади

6-Метил-2-тиоксопиримидин-4-онни метиллаш реакциясида O⁴-марказ бўйича маҳсулот ҳосил бўлади. Бунинг сабаби метил гуруҳ таъсирида S²-марказнинг қутбланувчанлиги ошиб кетади, ораларидаги масофа катта бўлгани учун C⁴ ва N³- марказларга таъсир этмайди.

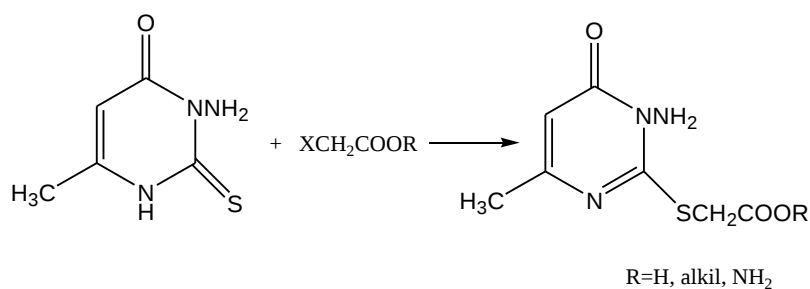
Бошқа 2-тиоксопиримидин-4-онларни алкиллаш асосан экзоциклик S атомига боради. 6-Метил, -5,6-диметил-5-(2-оксоэтил)-, 5-(п-алкоксибензил)-6-метил-2-тиоксопиримидин-4-онларни алкильодидлар билан алкиллашдан 2-алкилтиохосилалари [47] олинади.

6-Метил-2-тиоксопиримидин-4-онни бензилгалогенид билан алкиллашдан S- бензилҳосилалари 6-метил-2-(п-алкоксибензилтио) пиримидин. -4-онлар ҳосил синтез қилинган.

2-тиоксопиримидиннинг хлорсирка билан таъсирлашишидан 2-карбоксиметилпиримидин [47] ҳосил бўлади

6-Метил-2-Р-4, 6-фенил-2-тиоксопиримидин-4-онларни ортиқча миқдордаги алкилгалогенидлар билан алкиллаш натижасида бис-маҳсулотлар ҳосил бўлади, реакция S- va N³- марказларига вақтнинг ўзида боради.

5-Метокси-2-тиоксопиримидин-4-онни бензолсулфокислотанинг метил эфири билан алкиллаш СО марказга бориб, бунда 5-метокси-2-метилтиопиримидин -4 ҳосил бўлади. [48]



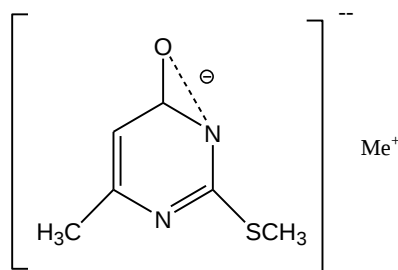
Бу реакцияда аминогруҳнинг алкилланиши кузатилмайди.

6-Метил-2-метилтиопиримидин -4-оннинг алкилланиш реакцияси йўналиши муҳит таъсирига боғлиқ. Гексаметилтри-фосфорамиди муҳитида хлорацетонитрил билан таъсирлашишидан О-алкиллаш маҳсулоти 6-метил-2-метилтио - 4 –цианметилоксипиримидин ҳосил бўлади.

Диоксан ва ТГФ муҳитида 6-метил -2-метилтио-4-цианметилпиримидин -4-он ҳосил бўлади, яъни N³- азот атомининг алкилланиши маҳсулоти кузатилади.

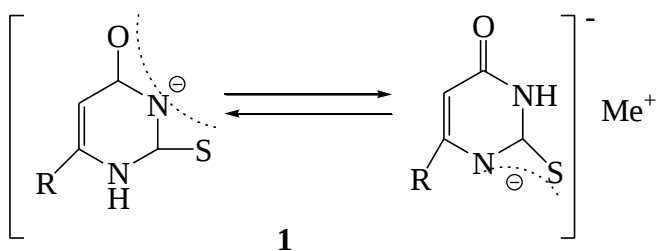
2- Тиоксопиримидин-4-он молекулаларидан фарқли равишда 2-метилтио-6-метил-пиримидин-4-он да олтингугурт атоми метил гуруҳи билан мустаҳкамланган, N¹ va C² қўш боғ ҳисобига 2-метилтио-6-пиримидин- 4-он молекуласи термодинамик барқарор бўлади .

Шунинг натижасида N^1 азот атоми электрофил агентлар билан қисман алкиллаш агентлари билан реакцияга крмайди, бунда асосий реакция манбалари N^3 ва O^4 атомлари бўлиб, улар тиоксопиримидинон амбидент система ҳосил қила олади. 2-Метилтио-6-метилпиримидин -4-он аниони электрон зичлик N^3 ва O^4 атомлари ўртасида амбидент система ҳосил қилиб, делокалланган бўлади. Юқорида таъкидлаганимиздек пиримидин-4-онлардаги каби металл атоми электроманфийлиги каттароқ бўлган О кислород билан координацияланади.



1.9. 2-Тиоксо-6- фенилпиримидин-4-он полидент анионларини C_4 - C_9 алкилгалогенидлар билан алкиллаш реакциялари

2-Тиоксо-6-фенилпиримидин-4-онни C_4 - C_9 алкилгалогенидлар билан алкиллаш ўрганилган. Реакция шароити, реагентлар нисбатига қараб 2-S-алкил, N^3 - ва O^4 - маҳсулотларнинг ҳосил бўлиши кўрсатилган. 2-Тиоксо-6-фенилпиримидин-4-онни метилйодид ва метилтозилат билан алкиллашдан фарқли ўлароқ уни C_4 - C_9 алкилгалогенидлар билан алкиллаш 2-S-алкилмаҳсулотдан ташқари изомер N^3 - ва O^4 - алкилмаҳсулотлар аралашмасига олиб келиши аниқланган.[49]. 2-Тиоксопиримидин-4-онларни алкиллаш реакцияси 2-оксопиримидин-4-онлардаги каби турли йўналиш бўйича кетади. Бунга сабаб, 2-тиоксо-6-метилпиримидин-4-он анионлари полидент характерга эга бўлсада, кислород ва олтингугурт атомларининг турли электрманфийлигидир. Бу анионларда заряд кислород атомидан бошқа гетероатомлар томон йўналган. [50].



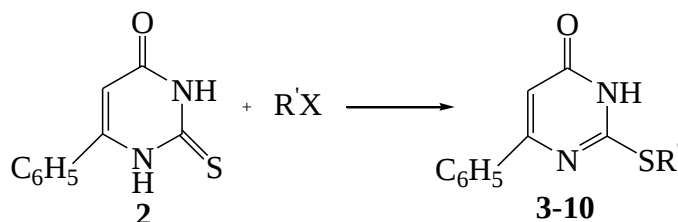
Маълумки, 2-тиоксопиримидин-4-онлар ва уларнинг бензоаналоглари бўлган хиназолин-4-онларининг кислородли аналоглари асосан S-марказ бўйича метилланади [51 - 53]. Бунга сабаб C=S боғининг кучли қутблилигидир.

5- ва 6 - ҳолатда турли ўринбосарларга эга бўлган 2-тиоксо-6-метилпиримидин-4-онлар ҳам S-марказ бўйича метилланади. Ушбу бирикмалар бошқа алкилловчи агентлар билан алкилланганида ҳам реакция шундай тарзда амалга ошади. Бошқа атомлар (N³, N¹, O⁴) бўйича алкиллаш маҳсулотлари фақат 2-Тиоксо-6-метилпиримидин-4-онни “қаттиқ” алкилловчи агент метилтозилат билан турли эритувчиларда метилланганда ҳосил бўлган [51]. 2-тиоксо-6-фенилпиримидин-4-онни ДМФА да метилтозилат ва метилйодид билан метилланганда эса алкилловчи агент S-марказ билан бир қаторда 3- ҳолатдаги азот атоми томон ҳам йўнанади. 2-Тиоксо-6-фенилпиримидин-4-он кислороди атомининг алкилланиши ДМФА да метилтозилат билан метиллашда ҳам кузатилади.

Реакция йўналишини ўзгариши 2-оксо- ва –тиоксо-6-метилпиримидин-4-онларни C₄-C₉ алкилгалогенидлар билан алкиллашда рўй беради [54,55].

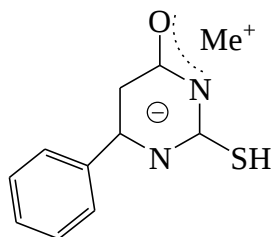
2-Тиоксопиримидин-4-онларни метиллашда бундай турлича йўналиши ушбу бирикмаларни юқори алкилгалогенидлар билан алкиллаш бўйича тадқиқотлар олиб боришни тақозо этади.

1- анионни алкилланиши реагентларни 1:1 нисбатида бир текис кетиб асосан 2-алкилтио-6- фенилпиримидин-4-онлар яхши унум билан ҳосил бўлади [50,52].



$R^1 = \text{н-С}_4\text{Н}_9$ (**3**); $\text{вт-С}_4\text{Н}_9$ (**4**); $\text{изо-С}_4\text{Н}_9$ (**5**); $\text{н-С}_5\text{Н}_{11}$ (**6**); $\text{н-С}_6\text{Н}_{13}$ (**7**); $\text{н-С}_7\text{Н}_{15}$ (**8**); $\text{н-С}_8\text{Н}_{17}$ (**9**); $\text{н-С}_9\text{Н}_{19}$ (**10**).

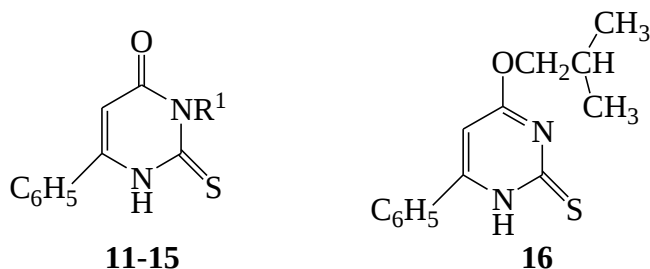
Кўриниб турибдики, реакция унуми 2-оксо- ва –тиоксо-6-метилпиримидин-4-онлардаги каби алкилловчи агентнинг алкил қолдиғи ва кетувчи Х-гурух табиатига боғлиқ равишда ўзгаради [54,55]. 2-Тиоксо-6-фенилпиримидин-4-он ва 2-тиоксо-6-метилпиримидин-4-онни алкиллаш реакцияларининг унумини солиштирилганда биринчисида у анча юкори, иккинчисида эса камлигини кўрсатади. Бунга сабаб метил ва фенил гурухлар табиатининг реакция кетишига таъсири бўлиб, метил гуруҳи ўзининг мусбат индуктив эффекти билан реакцион марказларнинг асослилигини оширади. Шу билан бирга у $\text{C}=\text{S}$ -боғининг қутблилигини камайтиради. Фенил гуруҳи бўлганда алкил $\text{C}_4\text{-C}_9$ гуруҳининг карбокатиони хужумига осон учровчи анион ҳосил бўлади.



2-Тиоксо-6-фенилпиримидин-4-онни н-бутилбромид билан абсолют спирт эритмасида алкиллашда 2-тиоксо-3-н-бутил-6- фенилпиримидин-4-он ҳосил бўлади. Шу каби маълумотлар реакцияни CH_3CN да натрий гидрид иштирокида ҳам олинган. Бу бирикманинг ПМР спектрида 3,25 м. у.да триплет кўринишдаги N^3 -метилен гуруҳнинг протонига хос бўлган сигнал мавжуд. Охирги метил гуруҳнинг протонлари маркази 0,75 м. у.да триплет берса, метилен гуруҳлар протонлари 1,25 ва 1,65 м. у.да икки мультиплет

ҳолида кўринади. Н-5 метин протони 6,92 м. у.да синглет ҳолида бўлиб 2-тиоксо-3-н-бутил-6- фенилпримидин-4-оннинг шундай сигналидан фарк қилиб (6,13 м.у.), бир оз кучсиз майдон томон силжиган. Бензол ҳалқа протонлари 7,40 ва 8,12 м. у. (мультиплетлар) да кўринади.

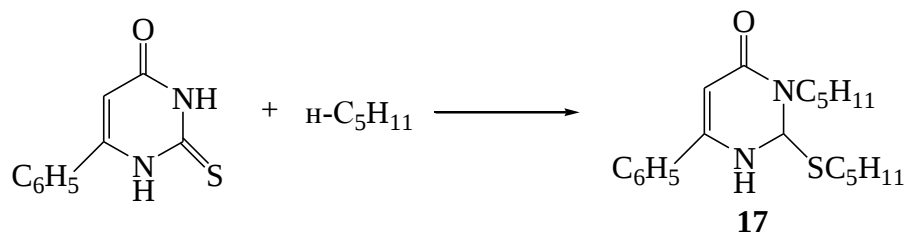
2-Тиоксо-6- фенилпиримидин-4-он калийли тузини н-гексилбромид, - гептил-, -октил-, -нонильодидлар билан абсолют спиртда алкиллаш юқоридаги йўналишда кетади. Олинган 2-тиоксо-6-фенил-3-н-бутил-, - гептил-, -октил-, нонилпиримидин-4-онларни ПМР спектрларида қуйидаги резонанс сигналлар мавжуд: 0,72 (кенгайган триплет, CH_3), 1,07-1,17 ва 1,65-1,07 (кенгайган мультиплетлар, 4CH_2), 3,25(триплет, $\text{N}-\text{CH}_2$), 6,92(Н-5), 7,40 ва 8,12 м. д. (мультиплетлар, Ar). Ушбу маълумотлар реакцияни учинчи азот атоми бўйича кетишини ва 3-алкил-6-фенил-2-тиоксопиримидин-4-онлар ҳосил бўлишини ифода қилади. Нормал тузилишли алкилгалогенидлардан изотузилишли алкилгалогенидларга ўтилган реакция йўналиши кескин ўзгаради. Масалан, 2-тиоксо-6-фенилпиримидин-4-оннинг натрийли тузи иккиламчи бутильодид билан алкилланганида спиртдаги реакцияда ҳам, ДМФА даги реакцияда ҳам 2-тиоксо-4-иккиламчи бутилокси-6-фенилпиримидин ҳосил бўлган [56].



11 $\text{R} = \text{n-C}_4\text{H}_9$, **12** $\text{R} = \text{n-C}_6\text{H}_{13}$, **13** $\text{R} = \text{n-C}_7\text{H}_{15}$, **14** $\text{R} = \text{n-C}_8\text{H}_{17}$, **15** $\text{R} = \text{n-C}_9\text{H}_{19}$

Ушбу бирикманинг ПМР спектрида О-метилен протонларига хос сигналлар мультиплет шаклида маркази 4,02 м.у. да, охирги метил гурухи - 0,87 м.у.да (триплет), вт. – бутил қолдиқнинг метил протонлари эса 1,32 м.у. да, унинг метилен протонлари 1,62 да мультиплет кўринишида намоён

бўлади. Н-5 метин протони 6,92 м.у. да (синглет), бензол ҳалқа протонлари эса 7,40 ва 8,12 м.у.да сигнал беради. 2-Тиоксо-6-фенилпиримидин-4-онни ортиқча н-пентилбромид билан ДМФА да алкиллаганда диалкиллаш маҳсулоти бўлган – 2-н-пентилтио-3-н-пентил-6-фенилпиримидин-4-он ҳосил бўлган (17).



Унинг тузилиши ИК-, масс-спектр маълумотлари асосида исботланган. ИҚ спектрда ν_{CO} ютилиш чизиқлари 1682 см⁻¹ да, $\nu_{\text{C=N}}$ ники 1625 см⁻¹ да мавжуд бўлиб ν_{NH} га хос бўлган 3100 см⁻¹даги сигнал йўқолади. Маҳсулотнинг масс-спектри m/z 316 бўлган молекуляр ион пики билан характерланади. Кейинчалик m/z 288(M⁺-28), 260(M⁺-56), 232(M⁺-84), 204(M⁺-112) ион пиклари пайдо бўлади, яъни бунда асосан алкил гуруҳ фрагментацияга дучор бўлади. 2-Тиоксо-6-метил- ва –фенилпиримидин-4-онларни C₄-C₉ алкилгалогенидлари билан алкиллашда олинган маълумотларни солиштириш шуни кўрсатадики, реакция олтингугурт, N³, N¹ атомлари бўйича кетади. Бироқ барча ҳолларда S-алкиллаш маҳсулотлари устунлик қилади.

2-Тиоксо-6-фенилпиримидин-4-онни метилйодид билан спиртда алкиллаш ҳам асосан олтингугурт атоми бўйича кетади. Метилтозилатга ўтганда S- ва N³- маҳсулотлар нисбати деярли бир ҳил миқдорда олинган. Бунда кислород атоми бўйича алкилланган маҳсулот (2%) ҳосил бўлади. олинган. Бу бирикманинг улуши ортиши (10-15%) 2-тиоксо-6-фенилпиримидин-4-онни метилтозилат билан ДМФА даги реакцияси амалга оширилганда кузатилади.

Шундай қилиб, 2-тиоксо-6-фенилпиримидин-4-он н-гексилбромид,

-гептил-, -октил-, -нонильодидлар билан алкилланиши N-3 атоми бўйича кетади. Нормал тузилишли алкилгалогенидлардан изо-аналогларга ўтилганда эса 4 ҳолатда кислород атоми алкилланади (иккиламчи –бутильодид мисолида). Бу маълумотлар ўрганилган реакциялардаги фазовий таъсир ролини кўрсатади.

2-Тиоксо-6-фенилпиримидин-4-онни ортиқча алкилгалогенид билан алкилланиши бис-маҳсулотлар ҳосил бўлишига олиб келади, яъни реакция бир вақтда S- ва N-3 марказларга кетади ва 2-алкилтио-3-алкил-6-фенилпиримидин-4-онлар ҳосил бўлади.

Шундай қилиб 2-тиоксо-6-фенилпиримидин-4-он полидент анионини C_4 - C_9 алкилгалогенидлари билан алкиллаганида, метилйодид ва метилтозилатдан фарқли ўлароқ эритувчи табиатига боғлиқ бўлган ҳолда 2-алкилтио-6-фенилпиримидин-4-оннинг ёки N^3 ва C^4 –алкилмаҳсулотлари, ёки S-алкилланиш маҳсулотлари ҳосил бўлиши билан боради.

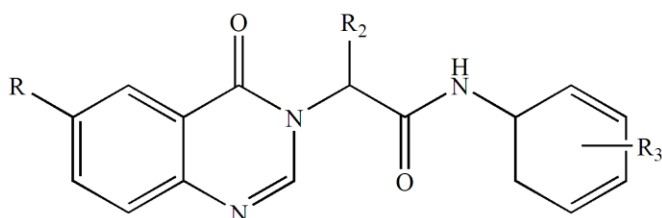
1.10. Ацетанилид қолдиғи сақловчи хиназолин-4 (3H) –он ҳосилалари қаторидаги бирикмаларнинг фармакологик хоссаларидаги аномалиялар

Юқорида биз химиявий ўзгаришлар усулида тўхталиб ўтганимизда хиназолин-4-он қатори бирикмалари (мекоквалон, дипроквалон, этаквалон, хлораквалон ва бошқалар турли кассаликларни даволашда ҳақида тўхталиб ўтган эдик. Улар ухлатувчи, томир тортишишига, йўталга қарши қўлланади. Биз бу бобда хиназолин-4-онларнинг бошқа аномал хусусиятлари ҳақида тўхталиб ўтишга қарор қилдик. Функционал гуруҳга нисбатан иккала орто-холатларда ўринбосарлари бўлган ароматик бирикмалар ҳосилалари кўпинча физик-кимёвий ва биологик хоссалари бўйича ўзгача ароматик ўрин олиш хоссаси бўйича ўзининг тузилиш аналогларидан кескин фарқ қилади. Орто-холатида иккита ўринбосари бўлган ҳосилаларнинг бундай ўзига ҳослиги

функционал гуруҳ таъсирининг кучли тўсилиши натижасида унинг реакцион қобилияти ва конформацион ҳаракатчанлигининг ўзгариши билан изоҳланади. Фармакологик жиҳатдан ароматик бирикмаларнинг орто-холатида иккита ўринбосари бўлган ҳосилалари, аввало феноллар (пропофол, дибунол, мексидол) ва аминлар (лидокаин, тримекаин, пиромекаин) ўзларининг изомерларидан таъсирлилиги ва таъсир давомлилиги жиҳатидан анча фаол ҳисобланади [57].

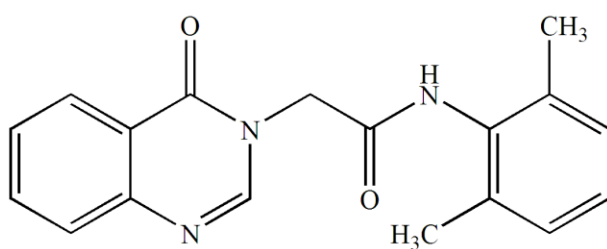
Аввал N3 азот атомида ўрин олувчига ҳамда фенол ва турли ароматик аминлар фрагментларига эга бир қатор хиназолин-4(3H)-он ҳосилаларининг синтезлари амалга оширилганди. [58, 59]. Ушбу турдаги бирикмаларга кизиқиш хиназолин қатори кўпгина ҳосилаларининг яққол аналгетик, тутқаноқ ва шомоллашга қарши таъсирга эгалигидадир [60]. Олинган моддаларнинг психофармакологик скрининги, орто-холатида иккита ўринбосари бўлган ҳосилаларига мансуб бир бирикмада аномал хусусият аниқланган.

Мақсадли синтез натижасида хиназолин-4(3H)-оннинг умумий формулага мос келадиган ҳосиласи олинган.



$R_1 = \text{H, Br, NO}_2$; $R_2 = \text{H, CH}_3$; $R_3 = \text{H, o-CH}_3, \text{p-CH}_3, \text{p-OCH}_3, \text{m-Br, o-NO}_2, \text{p-N(CH}_3)_2, \text{2,3-фенилен}$

Синтез қилинган моддаларнинг умумий тузилиш формуласи

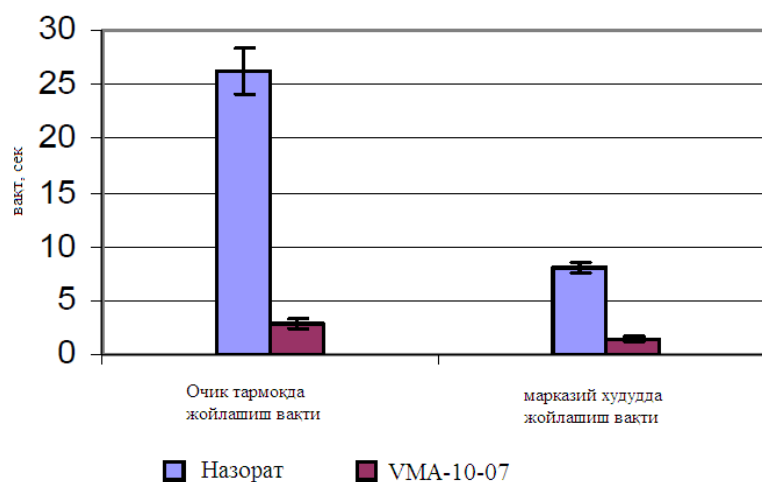


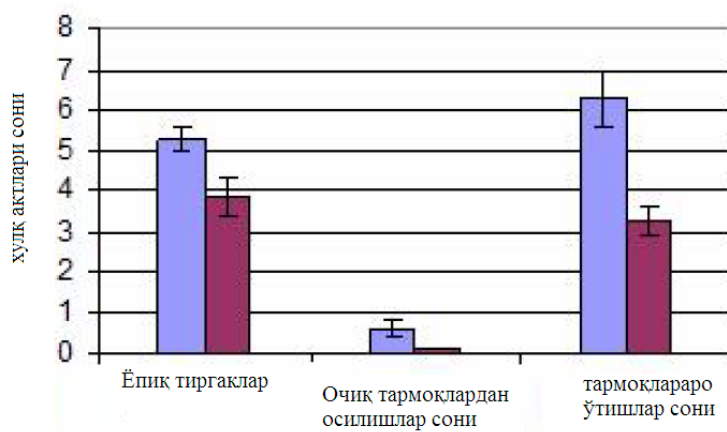
(I). VMA-10-07 бирикмасининг тузилиши

15 та бирикманинг психотроп фаоллигини ўрганиш натижасида улардан бирида у ёки бу даражада анксиолитик, антидепрессант ва ноотроп хусусиятлар борлиги аниқланган. Фақат VMA-10-07 – 3-[N-(2,6-диметилфенил)карбоксамидометил]-хиназолин-4(3H)-он (I) шифрига эга бирикма бундан мустасно бўлиб, унда психофармакологик хоссалари ичида, аксинча, ваҳима-фобияли ва продепрессив эффектлар устувор эди.

“Очиқ майдон” тестида VMA-10-07 бирикмасини қабул қилган ҳайвонларнинг локомотор ва ориентацияси назорат гуруҳи ҳайвонлариникидан фарқ қилмади. Бирикмани қабул қилган ҳайвонларда марказий ҳудудга чиқишлар бир оз камроқ бўлган, бироқ “ташвишли” груминг деб аталувчи қисқа муддатли актлар 2,5 баробар кўп бўлган.

“Кўтаринки крестсимон лабиринт” тестида ушбу бирикма берилган ҳайвонлар очик тармоқлар ва марказий ҳудудда вақт жиҳатидан 2-3 марта кам бўлиб, тармоқлараро ўтишлари кам бўлган, ёпиқ тармоқларда чидамли ва очик тармоқлардан осилишлар амалга оширилмаган (5-жадвал). Ҳайвонларни “очиқ майдон”да ва “кўтаринки крестсимон лабиринт”да бундай ўзини тутиши ташвишли-фобияли деб тушунилди.

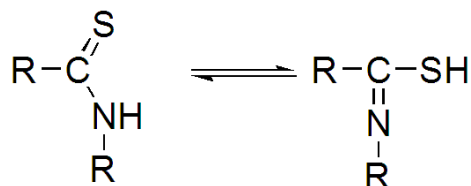




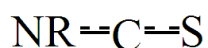
5-жадвал. Ҳайвонларни “кўтаринки крестсимон лабиринт” тестида ҳайвонлар ҳаракатига VMA-10-07 бирикмасининг таъсири.

II-БОБ. НАТИЖАЛАР МУҲОКАМАСИ

Амид ва тιοамид гуруҳи тутган органик моддалар алкилланганда реакция икки йўналишда амалга ошади. Шу сабабли бундай бирикмаларда реакция ё олтингугурт атомига ёки азот атомига бирикиш реакциялари амалга ошади.



Худди шундай системалар таутомер ҳолида амид ҳамда имин шаклида бўлади. Шу сабабли бундай бирикмалар алкилланганда алкиллаш реакциялари олтингугурт атоми ёки азот атоми томонга йўналади. Хиназолин-4-тионлар ҳам бошқа гетероциклик бирикмалар сингари тιοамид гуруҳига эга бўлиб, кимёвий реакцияларда анионлар ҳосил қилишида манфий заряд учала атомга бир хил тегишли бўлиши керак.



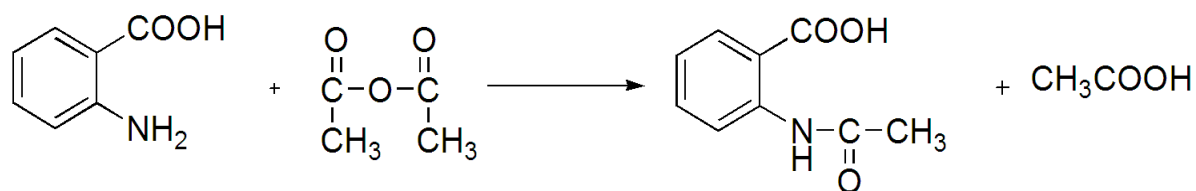
Шу сабабли кимёвий жараёнларда реакция S ёки N³ атомлари томон йўналади. Бу бирикмаларнинг йўналиши назарий ва амалий жихатдан катта кизиқиш уйғотади. Иккинчи ҳолатда алмашган хиназолин-4-тионлар ва

уларнинг гомологларида реакция бориши эритувчи табиатига, алкилловчи агентларда ва ароматик ҳалқада ўринбосар табиатига боғлиқ бўлади.

Худди шунингдек, 2-метилхиназолин-4-тионнинг синтези ва алкилловчи агентлар билан алкиллаш реакцияларида ҳам содир бўлиши мумкин. Ушбу иш шу масалаларни ечишга қаратилган.

2.1. 2-Метилхиназолин-4-тион уч босқичда синтез қилиб олинди.

1) Антранил кислотани сирка ангидрид иштирокида N-ацетилантранил кислотага ўтказиш



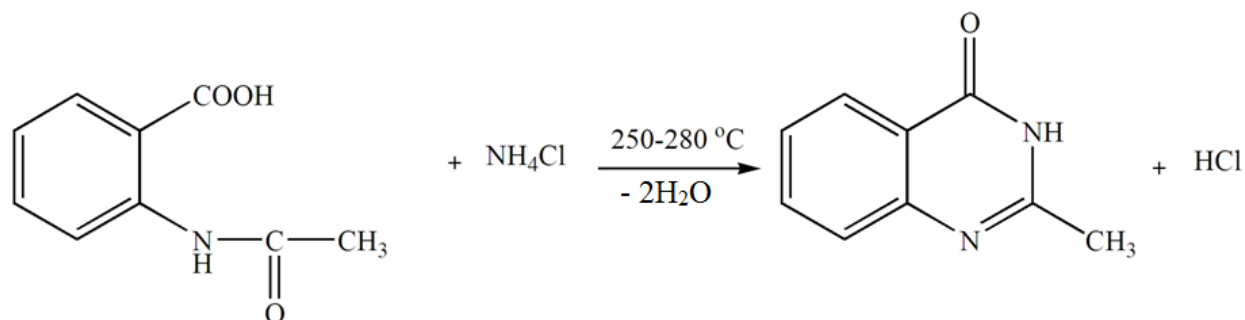
Бу кимёвий реакция абсолют бензолда антранил кислотани сирка ангидрид билан таъсирлашишига асосланган. 200 мл ли туби ясси колбага антранил кислота солиб устидан бензол солиб қиздирилди ва антранил кислота тўлиқ эригандан сўнг оз-оздан томчилатиб сирка ангидриди қўшилади. Ҳосил бўлган реакцион аралашма совутилди. Бунда оппоқ чўкма тушди ва уни филтрлаб олиб қуритилди. Сувда қайта кристалланади, олинган модда кейинги босқич учун хизмат қилади.

2.2. N-ацетил антранил кислотани аммоний хлорид билан реакцияси.

2-Метилхиназолин-4-он синтези

Синтез қилинган N-ацетил антранил кислота ва аммоний хлорид 1:7 нисбатда олинди. Қум ҳаммомида тескари совуткич ёрдамида 250-280°C ҳароратда 4-5 соат қиздирилди. Сўнг қайноқ сув билан қисмларга бўлиб эритиб олинди.

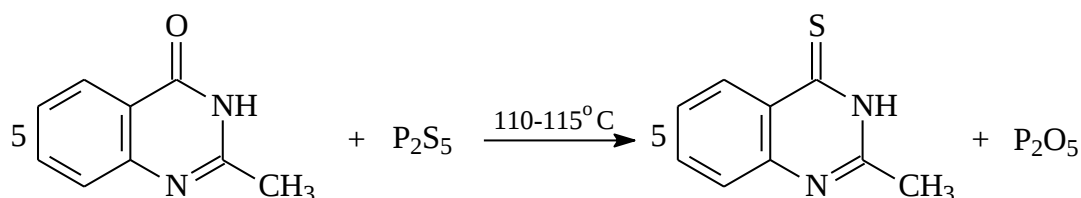
Ундан сўнг эритмалар бирлаштирилиб рН=7-8 га қадар NH_3 билан кучсиз ишқорий муҳитга келтирилди. Ҳосил бўлган чўкмалар филтрлаб олинди ва қуритилди. Спиртда қайта кристалланди. Олинган модда кейинги босқич учун ишлатилади. Реакция тенгламаси қуйидагича амалга ошади:



2.3. 2-метилхиназолин-4-онни фосфорпентасульфид билан реакцияси.

2-Метилхиназолин-4-тион синтези

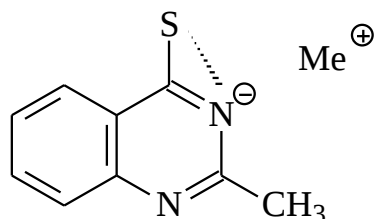
Синтез қилинган 2-метилхиназолин-4-он пиридинда эритилиб фосфорпентасульфид билан $110-115^\circ\text{C}$ оралиғида 3 соат давомида тескари совутгич орқали қиздирилади. Реакция тўхтатилиб совутилди ҳамда устидан совуқ сув солинди. Ҳосил бўлган чўкма филтрлаб олинди ва KOH нинг сувли эритмасида эритилиб сўнгра филтрланди. Филтратни HCl суюлтирилган эритмаси билан нейтралланди, реакция аралашма 60°C гача қиздирилди ва совутилди. Ҳосил бўлган чўкма филтрланиб олинди ва яхшилаб сув билан ювилди ҳамда қуритилди. Кимёвий реакция қуйидагича боради:



2.4. 2-метилхиназолин-4-тионнинг алкиллаш

Адабиёт шарҳида айтиб ўтилгандек тιοамидлар алкиллаш реакцияларида ўзгариши турлича номоён этади, яъни икки кўп ёқлама реакцион қобилият номоён қилади.

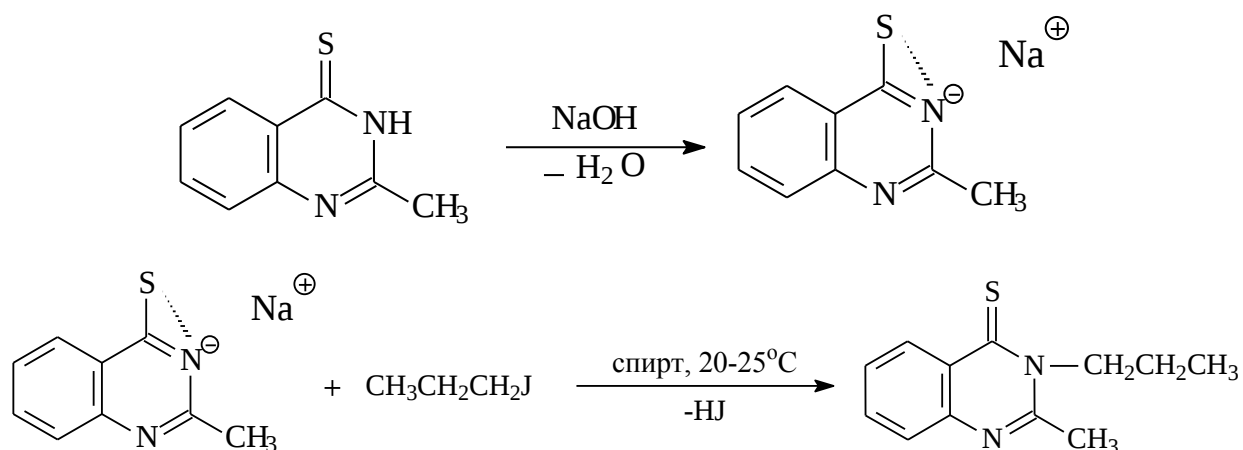
2-Метилхиназолин-4-тион ишқорий агент иштирокида анион ҳолатига ўтади бунда олтингугурт атомининг электроманфийлик қиймати азот атомини электроманфийлик қийматидан нисбаттан паст бўлганлиги сабабли манфий заряд кўпроқ азот атомига силжиган бўлади.

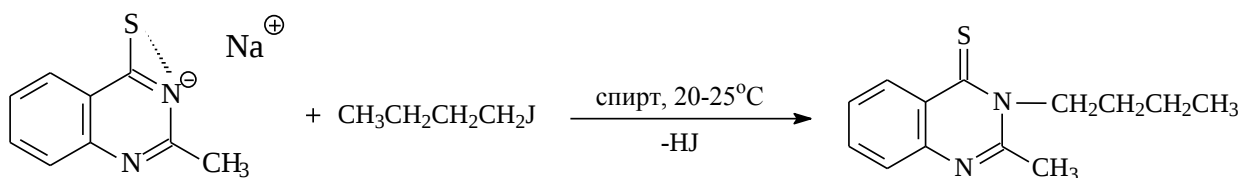


Бу анионларни алкиллаш реакциялари азот ва олтингугурт атомларида амалга ошади.

Алкиллаш жараёни метилйодид, пропилийодид, бутилийодидларнинг спиртдаги эритмаси таъсирида ўтказилди, бунда ҳарорат 20 – 25° С, 80 – 90° С оралиғида бўлди, субстрат концентрацияси 0,01 моль/л, туз ҳосил қилувчи сифатида натрий ишқори ишлатилди.

Иккита алкилловчи агент (пропилийодид, бутилийодид) билан 20 – 25° С да этанолда реакция ўтказилганда фақат учинчи азот атоми бўйича алкилмаҳсулот ҳосил бўлганлиги аниқланди.

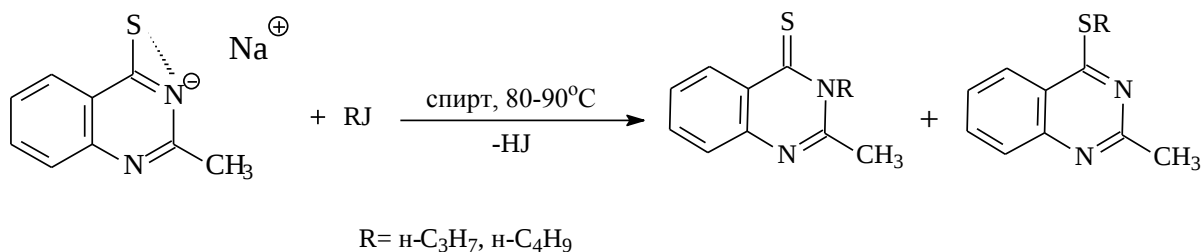




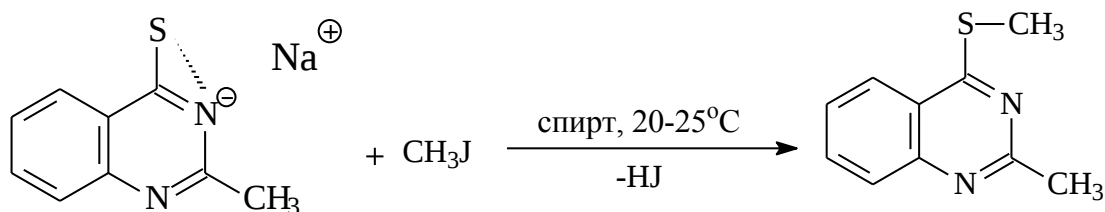
Ушбу моддаларнинг ҳосил бўлиши уларнинг ПМР – спектрини ўрганишга асосланди. Бунда учинчи азот атомига бирлашган метилен гуруҳи 3,61 м.у. да кимёвий силжиш борлиги асос қилиб олинди.

Реакция 80–90°C да этанолда ўтказилганда S ва N³ атомлари бўйича алкилмаҳсулотлар ҳосил бўлиши кузатилди. Бунда реакция аралашмада N-3-н-пропил (н-бутил)-2-метилхиназолин-4-тионлар ва 4-алкил (н-пропил, н-бутил) тио -2-метилхиназолинлар борлиги топилди.

Реакциянинг N³ ва S-атомларига йўналиши адабиёт шарҳида кўрсатилганидек 2-тиоксохиназолин-4-он ва унинг ҳосилалари мисолида кўрсатилган. 2-Метил-4-алкилтиохиназолинларни ҳосил бўлиши аралашмадаги S-CH₂-протонларини 3,84 м.у. даги кимёвий силжишлар борлиги билан тасдиқланади. Аралашмадаги 2-метил-3-алкилхиназолин-4-тионларининг N³-CH₂ гуруҳи протонлари 3,62 м.у.да номоён бўлади.



Худди шундай қонуниятда метилловчи агент ишлатилганда, алкиллаш реакция йўналиши ўзгарди. 2-Метилхиназолин-4-тионни хона ҳароратида метилйодид билан метиллаш натижасида S – алкилмаҳсулот олинди.



Шундай қилиб 2-метилхиназолин-4-тионни синтези ва алкиллаш реакция йўналишларига алкилловчи агентнинг табиати ва температура таъсир кўрсатиши аниқланди. Реакция хона ҳароратида (20-25⁰С) олиб борилганда 2-метил-3-алкил(н-пропил, н-бутил) хиназолин-4-тионлар ҳосил бўлади. Агар у қиздириш 80-90⁰С билан ўтказилганда N³- ва S-алкилмаҳсулотлар аралашмаси ҳосил бўлишига олиб келади.

III-БОБ. ТАЖРИБАВИЙ ҚИСМ

Синтез қилинган бирикмаларнинг ИҚ-спектрлари “Perkin-Elmer” фирмасининг “ИК-Фурье, система -2000” спектрометрида KBr ли таблеткаларда, ¹H-ЯМР-спектрлари эса Unity 400+ асбобида (ишчи частотаси – 400 МГц, ички стандарт ГМДС, δ-шкаласи/ТФК+CD₃COOD, ТФК+(CD₃)₂SO, Py-d₅ эритмаларида олинди.

Маҳсулотларнинг тозалиги ва реакцияларнинг бориши юпқа қатламли хроматография (ЮҚХ) усулида “Whatman® UV-254” (Германия) пластинкаларида текширилди. Элюентлар сифатида бензол:ацетон 1:1 (система А), бензол:ацетон 2:1 (система Б), бензол:ацетон 4:1 (система В) нисбатларда ишлатилди. Очилтирувчи (проявитель) УБ-нури (254 ва 365 нм Spectroline, АҚШ) ва йод буғлари.

Тадқиқот учун ишлатилган реагентлар ва эритувчилар

А) Реагентлар [61]

- 1) Антранил кислота (о-аминобензой кислота) – сувда қайта кристаллаб тозаланди, $T_{\text{суюқ}} - 145^{\circ}\text{C}$
- 2) Сирка ангидрид – вакуумда ҳайдаб тозаланди, $T_{\text{қайн}} - 140^{\circ}\text{C}$
- 3) Диметилформамид $((\text{CH}_3)_2\text{NCHO})$ – ҳайдаш йўли билан тозаланди.
 $T_{\text{қайн}} - 152^{\circ}\text{C}$
- 4) Диметилсульфоксид $(\text{CH}_3\text{SOCH}_3)$ – ҳайдаш йўли билан тозаланди.
 $T_{\text{қайн}} - 189^{\circ}\text{C}$
- 5) Сульфат кислота (H_2SO_4) – $\rho = 1,835 \text{ г/см}^3$; 95,72%
- 6) Хлорид кислота (HCl) – $\rho = 1,198 \text{ г/см}^3$; 40%
- 7) Нитрат кислота $-(\text{HNO}_3)$ $\rho = 1,365 \text{ г/см}^3$; 59,6%
- 8) Аммиак (NH_3) – марка “ч” ишлатилди
- 9) Метилйодид (CH_3J) $T_{\text{қайн}} - 42,5^{\circ}\text{C}$ $\rho = 2,33 \text{ г/см}^3$
- 10) Пропилйодид $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{J})$ $T_{\text{қайн}} - 102,5^{\circ}\text{C}$ $\rho = 1,74 \text{ г/см}^3$
- 11) Бутилйодид $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{J})$ $T_{\text{қайн}} - 131^{\circ}\text{C}$ $\rho = 1,617 \text{ г/см}^3$
- 12) Натрий сульфат (Na_2SO_4) – марка “ч” ишлатилди

Б – эритувчилар [61]

- 1) Метил спирти (CH_3OH) – ҳайдаш йўли билан тозаланди. $T_{\text{қайн}} - 64-65^{\circ}\text{C}$
- 2) Этил спирти $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH})$ – ҳайдаш йўли билан тозаланди. $T_{\text{қайн}} - 78^{\circ}\text{C}$
- 3) Хлороформ (CHCl_3) – ҳайдаш йўли билан тозаланди. $T_{\text{қайн}} - 58-61^{\circ}\text{C}$
- 4) Ацетон $(\text{CH}_3\text{COCH}_3)$ – ҳайдаш йўли билан тозаланди. $T_{\text{қайн}} - 55-56^{\circ}\text{C}$
- 5) Гексан $(\text{C}_6\text{H}_{14})$ – ҳайдаш йўли билан тозаланди. $T_{\text{қайн}} - 89,5^{\circ}\text{C}$
- 6) Бензол (C_6H_6) – ҳайдаш йўли билан тозаланди. $T_{\text{қайн}} - 80^{\circ}\text{C}$
- 7) Пиридин $(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})$ – ҳайдаш йўли билан тозаланди. $T_{\text{қайн}} - 115,3^{\circ}\text{C}$
- 8) Диметилформамид $((\text{CH}_3)_2\text{NCHO})$ – ҳайдаш йўли билан тозаланди.
 $T_{\text{қайн}} - 152^{\circ}\text{C}$
- 9) Диметилсульфоксид $(\text{CH}_3\text{SOCH}_3)$ – ҳайдаш йўли билан тозаланди.
 $T_{\text{қайн}} - 189^{\circ}\text{C}$
- 10) о-Ксилол – ҳайдаш йўли билан тозаланди. $T_{\text{қайн}} - 144,41^{\circ}\text{C}$

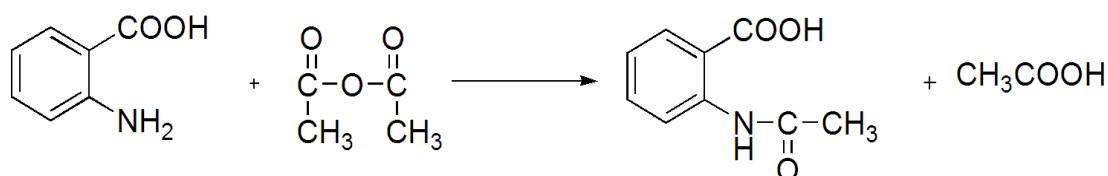
11) м-Ксилол – ҳайдаш йўли билан тозаланди. $T_{\text{кайн}} - 139,1\text{ }^{\circ}\text{C}$

12) Ацетонитрил ($\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$) – ҳайдаш йўли билан тозаланди. $T_{\text{кайн}} - 81,6\text{ }^{\circ}\text{C}$

3.1. Дастлабки моддаларнинг синтези.

N-Ацетилантранил кислота синтези.

Реакция тенгламаси:



Реакция учун олинди:

Антранил кислота 13,7 г (0,1 моль)

Бензол 80 мл

Сирка ангидрид 14,2 мл (0,15 моль)

250 мл ли туби ясси колбага 13,7 г (0,1 моль) антранил кислота солиб устидан 80 мл бензол солинди ва аралашма қиздирилди. Антранил кислота тўлиқ эриб кетгандан сўнг 14,2 мл (0,15 моль) сирка ангидрид қўшилди. Ҳосил бўлган реакцион аралашмани 5-10 дақиқа давомида қиздириб ундан сўнг совутилди. Совутилганда оппоқ чўкма тушди. Улар филтраб олинди ва қуритилди. Сувда қайта кристалланди.

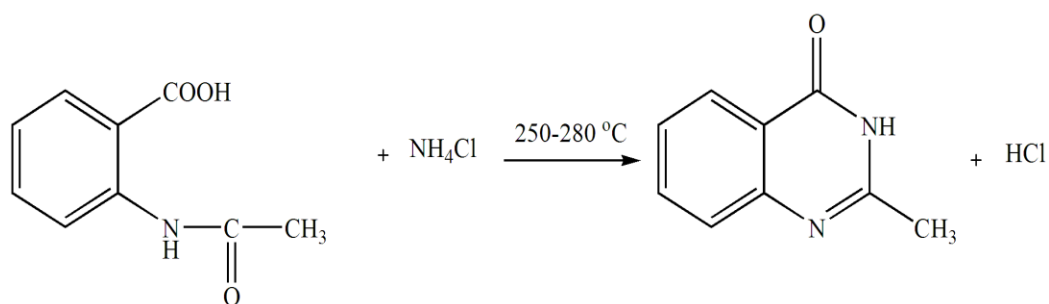
$T_{\text{суюк}} = 187\text{ }^{\circ}\text{C}$

Реакция унуми 96,6 % (17,3 г)

$R_f = 0,40$. Система; бензол:ацетон 1:1

2-Метилхиназолин-4-он синтези

Реакция тенгламаси



Реакция учун олинди:

N-Ацетилантранил кислота

17,9 г (0,1 моль)

Аммоний хлорид

37,45 г (0,7 моль)

17,9 г (0,1 моль) N-Ацетилантранил кислота ва 37,45 г аммоний хлорид ҳавончага солиб аралаштирилди ва 200 мл ли туби ясси колбага солиб қум ҳаммомида тескари совуткич ёрдамида 250-280 °C да 4-5 соат давомида қиздирилди ва совутилди. Сўнг қайноқ сув билан қисмларга бўлиб эритиб олинди. Эритмалар бирлаштирилиб pH=7-8 га қадар NH₃ билан кучсиз ишқорий муҳитга келтирилди ва тушган чўкма филтрлаб олинди, хона ҳароратида қуритилди. Спиртда қайта кристалланди.

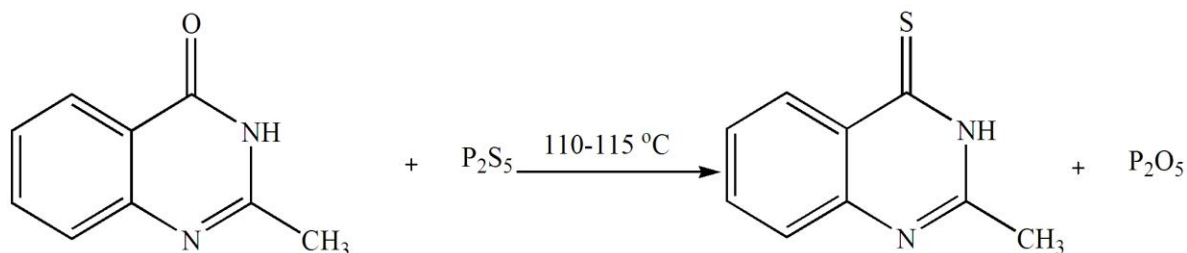
T_{суюқ}=239 °C

Реакция унуми 85,6 % (13,7 г)

R_f = 0,56. Система; бензол:ацетон 2:1

2-Метилхиназолин-4-тион синтези

Реакция тенгламаси



Реакция учун олинди:

2-Метилхиназолин-4-он	16 г (0,1 моль)
Пиридин	140 мл
P ₂ S ₅	22,2 г (0,1 моль)

16г 2-Метилхиназолин-4-он 22,2 г P₂S₅ ва 140 мл пиридин 3соат давомида кайнатилди. Совутилди ва 400 мл совуқ сувга қўйилади. Сарик рангли кристаллар филтрлаб олиниб куритилди. Олинган моддани 5,6 КОН 400 мл сувли эритмасида эритилиб хона ҳароратида филтрланди ва филтратни НСl суюлтирилган эритмаси билан нейтралланди. 60 °С гача қиздирилди. Совутилгандан кейин сарик рангли чикқан модда филтрланди ва сув билан ювилиб куритилди. Спиртда қайта кристалланди.

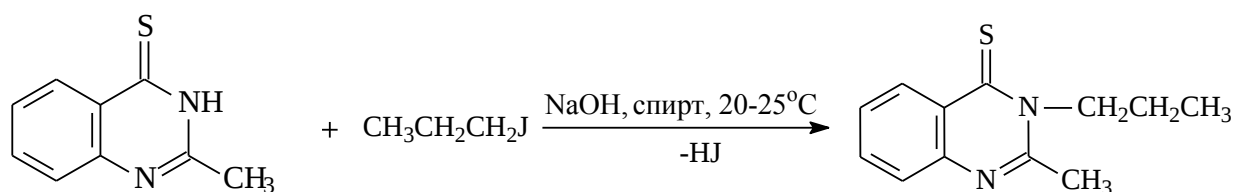
T_{суюк} = 210 °С

Реакция унуми 77,8 % (13,7 г)

R_f = 0,32. Система; бензол:ацетон 1:1

3.2. 2-Метилхиназолин-4-тионни н-пропилйодид билан реакцияси (хона ҳароратида)

Реакция тенгламаси



Реакция учун олинди:

2-Метилхиназолин-4-тион	1,76 г (0,01 моль)
Этил спирт	20 мл
н-Пропилйодид	0,97 мл (0,01 моль)
NaOH	0,4 г (0,01 моль)

Уч оғизли колбага тескари совутгич хлоркальцийли найча, иккинчи оғзига механик аралаштиргич ўрнатилди. 1,76 г (0,01 моль) 2-метилхиназолин-4-тион 20 мл абсолют спиртда эритилиб аралаштирилган ҳолда 0,4 г (0,01 моль) NaOH қўшилди. 30 дақиқа давомида аралаштирилди, сўнг пропилйодид 0,97 мл (0,01 моль) ($\rho=1,74 \text{ г/см}^3$) томчилатиб эритмага қўшилди. Реакцион аралашма 24 соат давомида хона ҳароратида механик аралаштиргич ёрдамида аралаштирилди. 100 мл совуқ сув қўшилди. Ҳосил бўлган чўкма филтрланиб олинди.

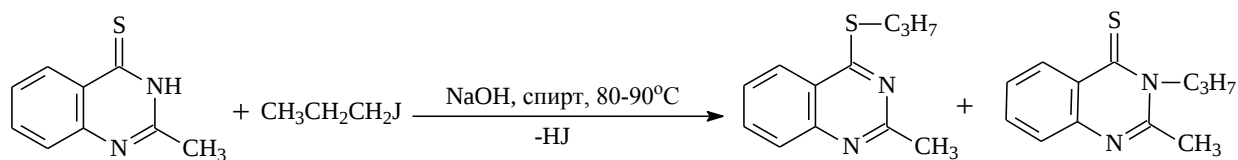
$T_{\text{суюқ}} = 231^\circ\text{C}$

Реакция унуми 94,3 % (2,01 г)

$R_f = 0,71$. Система; бензол:ацетон 4:1

3.3. 2-Метилхиназолин-4-тионни н-пропилйодид билан реакцияси (80 – 90⁰С) да

Реакция тенгламаси



Реакция учун олинди:

2-Метилхиназолин-4-тион	1,76 г (0,01 моль)
Этил спирт	20 мл
н-Пропилйодид	0,97 мл (0,01 моль)
NaOH	0,4 г (0,01 моль)

Уч оғизли колбага тескари совутгич хлоркальцийли найча, иккинчи оғзига механик аралаштиргич ўрнатилди. 1,76 г (0,01 моль) 2-метилхиназолин-4-тион, 20 мл абсолют спиртта эритилиб аралаштирилган ҳолда 0,4 г (0,01 моль) NaOH қўшилди. 30 дақиқа давомида аралаштирилди, н-пропилйодид 0,97 мл (0,01 моль) ($\rho=1,74 \text{ г/см}^3$) томчилатиб эритмага қўшилди. Реакцион аралашма 4 соат давомида $80-90^\circ \text{C}$ да механик аралаштиргич ёрдамида аралаштирилди. 100 мл совуқ сув қўшилди. Чўкма ҳосил бўлмади, хлороформ билан экстракция қилинди. Na_2SO_4 да қурилди. Эритувчи ҳайдалди. Қолдиқ ПМР-спектр ёрдамида таҳлил қилинди. Бунда N-CH_2 - ва S-CH_2 – протонларининг интеграл интенсивлиги аниқланди ва 2-метил-3-н-пропилхиназолин-4-тион (41%) ва 2-метил-4-н-пропилхиназолин (51%) аралашмаси эканлиги топилди.

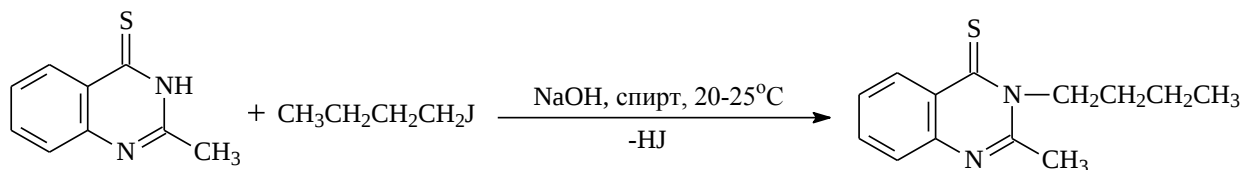
Реакция унуми 81,4 % (1,77 г)

$R_f^1 = 0,69$, $R_f^2 = 0,78$. Система; бензол:ацетон 4:1

3.4. 2-Метилхиназолин-4-тионни н-бутилйодид билан реакцияси

(хона ҳароратида)

Реакция тенгламаси



Реакция учун олинди:

2-Метилхиназолин-4-тион	1,76 г (0,01 моль)
Этил спирти	30 мл
Бутильйодид	1,14 мл (0,01 моль)
NaOH	0,4 г (0,01 моль)

Уч оғизли колбага тескари совутгич, хлоркальцийли найча, иккинчи оғзига механик аралаштиргич ўрнатилди. 1,76 г (0,01 моль) 2-метилхиназолин-4-тион 20 мл абсолют спиртда эритилиб, аралаштирилган ҳолда 0,4 г (0,01 моль) NaOH қўшилди. 30 дақиқа давомида аралаштирилди, сўнг н-бутильйодид 1,14 мл (0,01 моль) ($\rho=1,617 \text{ г/см}^3$) томчилатиб эритмага қўшилди. Реакцион аралашма 24 соат давомида хона ҳароратида механик аралаштиргич ёрдамида аралаштирилди. 100 мл совуқ сув қўшилди. Ҳосил бўлган чўкмалар филтрланиб олинади, қуригилади ва қайта кристалланиди.

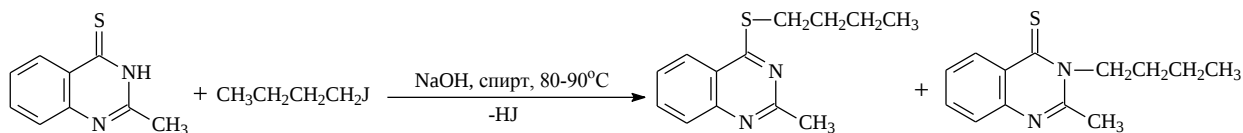
$T_{\text{суюқ}} = 244^\circ\text{C}$

Реакция унуми 79,3 % (1,79 г)

$R_f = 0,30$. Система; бензол:ацетон 1:1

3.5. 2-Метилхиназолин-4-тионни н-бутилийодид билан реакцияси (80 – 90⁰С) да

Реакция тенгламаси



Реакция учун олинди:

2-Метилхиназолин-4-тион	1,76 г (0,01 моль)
Этил спирт	30 мл
Бутилийодид	1,14 мл (0,01 моль)
NaOH	0,4 г (0,01 моль)

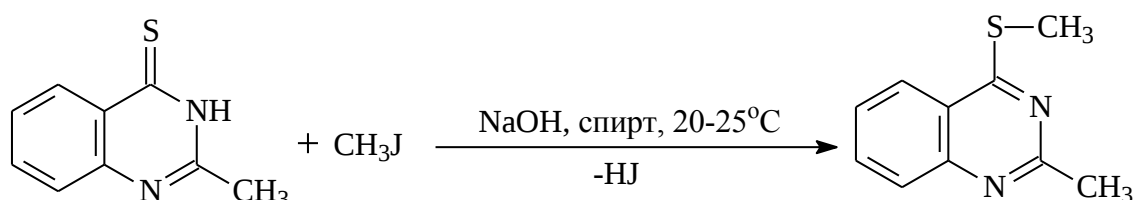
Уч оғизли колбага тескари совутгич, хлоркальцийли найча, иккинчи оғзига механик аралаштиргич ўрнатилди. 1,76 г (0,01 моль) 2-метилхиназолин-4-тион 20 мл абсолют спиртда эритилиб, аралаштирилган ҳолда 0,4 г (0,01 моль) NaOH қўшилди. 30 дақиқа давомида аралаштирилади, сўнг н-бутилийодид 1,14 мл (0,01 моль) ($\rho=1,617 \text{ г/см}^3$) томчилатиб эритмага қўшилди. Реакцион аралашма 4 соат давомида 80-90⁰ С да механик аралаштиргич ёрдамида аралаштирилади. 100 мл совуқ сув қўшилади. Ҳосил бўлган чўкмалар филтрланиб олинди ва қуритилди. Ҳосил бўлган S-ва N³-алкилмаҳсулотлар ПМР-спектри ёрдамида таҳлил қилинди. S-бутил маҳсулот унуми 45% ни, N³-бутил маҳсулот унуми 55% ни ташкил қилади.

Реакция унуми 86,2 % (1,94 г)

$R_f^1 = 0,31$, $R_f^2 = 0,39$. Система; бензол:цетон 1:1

3.6. 2-Метилхиназолин-4-тионни метилйодид билан реакцияси (хона ҳароратида)

Реакция тенгламаси



Реакция учун олинди:

2-Метилхиназолин-4-тион	1,76 г (0,01 моль)
Этил спирт	30 мл
Метилйодид	0,60 мл (0,01 моль)
NaOH	0,4 г (0,01 моль)

Уч оғизли колбага тескари совутгич, хлоркальцийли найча, иккинчи оғзига механик аралаштиргич ўрнатилди. 1,76 г (0,01 моль) 2-метилхиназолин-4-тион 20 мл абсолют спиртда эритилиб, аралаштирилган ҳолда 0,4 г (0,01 моль) NaOH қўшилди. 30 дақиқа давомида аралаштирилди, сўнг метилйодид 0,60 мл (0,01 моль) ($\rho=2,33 \text{ г/см}^3$) томчилатиб эритмага қўшилади. Реакцион аралашма 24 соат давомида хона ҳароратида механик аралаштиргич ёрдамида аралаштирилади. 100 мл совуқ сув қўшилади. Ҳосил бўлган чўкма филтрланиб олинди ва қуритилди.

$T_{\text{суюқ}} = 223-224^\circ\text{C}$

Реакция унуми 71,8 % (1,36 г)

$R_f = 0,47$. Система; бензол:ацетон 2:1

ХУЛОСАЛАР

1. 2-Метилхиназолин-4-тионни 3 босқичли синтези амалга оширилди.
2. 2-Метилхиназолин-4-тионни метилйодид, пропилийодид ва бутилийодидлар билан реакциялари ўтказилди.
3. 2-Метилхиназолин-4-тион анионини алкиллаш реакцияси алкилловчи агент табиати ва температура таъсирига боғлиқ эканлиги аниқланди.
4. Алкилловчи агентлар билан спиртда ишқорий муҳитда алкиллаш реакциялари икки гетероатом бўйича амалга ошириш топилди, бунда реакциянинг N³- ва S- атомларига бориши кўрсатиб берилди.
5. Хона ҳароратида реакциянинг N³ атомига бориши топилди.
6. Ҳосил бўлган S- ва N³- маҳсулотларнинг нисбати ПМР- спектри ёрдамида S-CH₂- N³-CH₂- протонларнинг интеграл интенсивлигини ўлчаш билан аниқланди.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Янгибаев С. Взаимодействие 2 – тиоксо (амино) – хиназолонов – 4 и их производных с электрофильными реагентами: Дис..... канд. хим. наук. Ташкент. – 1985.
2. Масиас А., Торрес Д., Белецкая И. П. Двойственная реакционная способность щелочных солей 5 – фурфурилиденроданина в реакциях алкилирования. III. Влияние природы уходящей группы на соотношение S – и N – алкилированных изомеров // Журн. орган. химии. – 1979. Т. 15, № 5. – С. 889 – 892.
3. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XXIX. Влияние природы алкилирующего агента на двойственную реакционную способность солей 5 – бензилиденроданинов / А. А. Волкова, К. А. Вьюнов, А. И. Гинак и др. // Там же – 1979. – Т. 15, № 8. – С. 1718 – 1720.
4. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XXXVII. Влияние природы противоиона на двойственную реакционную способность 5 – бензилиденроданина при метилировании / А. А. Волкова, К. А. Вьюнов, А. И. Гинак и др. // Там же. – 1981. – Т. 17, № 4. – С. 835 – 837.
5. Масиас А., Торрес Д., Белецкая И. П. Двойственная реакционная способность щелочных солей 5 – фурфурилиденроданина в реакциях алкилирования. I. Влияние природы металла и концентрации на соотношение S – и N – алкилированных изомеров // Там же. – 1979. – Т. 15, № 4. – С. 665 – 669.
6. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XXXII. Влияние природы растворителя на двойственную реакционную способность 5 – бензилиденроданина в реакции метилирования / А. А. Волкова, К. А. Вьюнов, А. И. Гинак и др. // Там же. – 1979. – Т. 16, № I. – С.

122–124.

7. Масиас А., Торрес Д., Белецкая И. П. Двойственная реакционная способность щелочных солей 5 – фурфурилиденроданина в реакциях алкилирования. II. Влияние природы металла и концентрации на соотношение S – и N – алкилированных изомеров // Там же. – 1979. – Т. 15, № 4. – С. 669 – 674.
8. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XXXVI. Влияние природы алкилирующего агента и растворителя на двойственную реакционную способность амбидентных анионов 2 – арилиминотиазолидин – 4 – онов / С. М. Рамш, А. И. Гинак, Ю. Г. Басова, Л. П. Шамина // Журн. орган. химии. – 1981. – Т. 17, № 4 – С. 851 – 855.
9. Вьюнов К. А., Гинак А. И., Рамш С. М. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XLV. Оценка вклада поляризуемости – основности N-, S– реакционных центров амбидентных 5 – бензилиденроданинов при метилировании йодистым метилом // Там же. – 1983. – Т. 19, № I. – С. 212 – 215.
10. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XXXV. Двойственная реакционная способность амбидентных анионов 2 – арилиминотиазолидин – 4 – онов / С. М. Рамш, А. И. Гинак, Ю. Г. Басова, Л. П. Шамина // Там же. – 1981. – Т. 17, № 4. – С. 846 – 851.
11. Синтез, алкилирование 2 – меркаптохиназолона – 4 и фунгицидная активность полученных соединений / Шахидоятов, С. Янгибаев, Л. М. Ю. и др. // Химия природ. соедин. 1982. - № I. – С. 112 – 118.
12. Влияние различных факторов на направление реакции алкилирования 1 – метил – 2 – тиоксохиназолоно – 4 / С. Янгибаев, Л. М. Ю, Н. Д. Абдуллаев, Х. М. Шахидоятов // Докл. АН УзССР. – 1984. - № II. – С. 37 – 39.
13. Rasmussen M., Chan J. H. S. Heterocyclic Ambident Nucleophiles: The Alkulation of Sodium N⁶ – Acyladenides // Austral. J. Chem. – 1975. – Vol. 28, N 5. – P. 859 – 865.

14. Beasley A. E. , Rasmussen M. Heterocyclic Ambident Nucleophiles. II. The Alkylation of Adenine // Ibid. – 1981. – Vol. 34, N 5. – P. 1107 -1116.
15. Pearson R. G. , Songstags J. J. Application of the Principle of Hard and Soft Acids and Bases to Organic Chemistry // J. Amer. Chem Soc. – 1967. – Vol. 89, N 8. – P. 1827 – 1836; Успехи химии. – 1969. – Т. 38, вып. 7. – С. 1233 – 1243; Пирсон Р. Ж. Жёсткие и мягкие кислоты и основания // Там же. 1971 – Т. 40, вып. 7. – С. 1259 – 1282.
16. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XXVIII. Двойственная реакционная способность 5 – арилиден – 2 – тиоксазолидин – 4 – онов / Н. А. Шенберг, А. И. Гинак, С. М. Рамш, Е. Г. Социлин // Журн. орган. химии. – 1979. – Т. 15, вып. 7. – С. 1513 – 1515.
17. Шевелев С. А. Двойственная реакционная способность амбидентных анионов // Успехи химии. – 1970 – Т. 39, вып. 10. – С. 1773 – 1800.
18. Вьюнов К.А., Гинак А. И., Социлин Е. Г. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XXII. Алкилирование солей 2,4 – тиазолидиндионов // Там же .- 1978. – Т. 14, вып. 5. – С. 1075 – 1078.
19. Исследование реакционной способности в ряду азолидинов. XXVI. Алкилирование солей 2 – тиотиазолидина. / Н. А. Шенберг, А. И. Гинак, Е. Г. Социлин // Там же. – Т. 15, вып. 6. – С. 1305 – 1307.
20. Реакционная способность амбидентных анионов. Влияние природы растворителя на соотношение О – и С – продуктов алкилирования щелочных енолятов ацетоуксусного эфира и ацетилацетона / А. Л. Курс, А. Масиас, Н. К. Генкина, И. П.Белецкая, О. А. Реутов // Докл. АН СССР. – 1969. – Т. 187. – С. 807 – 809.
21. Huntress E.H., Glading V.K. The Synthesis of Aminobenzoylen Urea and of Dihydroxyquinoxalines Isomeric with “Luminol” // J. Amer. Chem. Soc.-1942.- Vol.64. N5.-P.2644-2630.
22. Scott J.R, Gohen J.B On some Carbamidoacids and Their Hydantoins // J. Chem. Soc.-1921.- Vol.119. N 5.-P.664-672.

23. Meyeda S. –Methy1 benzoylberger // J. Pharm. Soc. Japan. -1916, N 117. - P.17-20
24. Jacobs A.W., and Hoidelberger M. On amides, uramino compounds and uraides containing an aromatic nucleus // J. Amer. Chem. Soc.- 1917 .- Vol.3,9, N 10.-P.2418-2443.
25. Янгибаев Сю Взаимодействие 2-тиоксо(амино) – хиназолонов-4 и их производных с электрофильными реагентами // Дис. ...канд. хим. Наук.-Ташкент, -1985,
26. Парканий К. Исследования в ряду тиохиназолонов У. –Метильные производные 2,4-диоксо-и 2-тиоксо-4-1, 2,3,4,-тетрагидро хиназолина // Czech. Collec.chem.Comm.-1961.-V.26, N 4.-P .998-1001.
27. Самиев Р.А. Алкирование амбидентных анионов 2-аммно (тиоксо) хиназолонов-4 // Дис. ...каид. Хим. Наук.-Ташкент, - 1989.
28. Lango N. A., Chisholm D.C. and szabo J.L. Quinazolines. VIII. The Mathyl Estors of 1,3,-dimahyl benzoylene-urea-5-carboxylic Acid //J.Amer. Chem. Soc.- 1939.-Vol.61.-P.2170-2176.
29. Wang C.H. And Christensen B.E. Quinazolines. VIII. The Synthesis of an Amino Alcohol Darived from 2,4- Quinazolinedione-5-carboxylic Acid // J.Amer. Chem. Soc.-1949.- Vol. 71. N 8.- P.1440-1445 .
30. Osman A.N., Kanifa M., Ismaul M.A. Synthesis and biological activity of cortain derivates of 2,4-dioxo -1,2,3,4-tetrahydroquinazoline // Rer. Roum. Chim.- 1982.-Vol.27, N 7.-P.859-864.
31. Psinha K.S., Shani P.M., Singh Quinazolones. Part XII. A new route to oxazolon quinazolones // Indian Jour. Chem.- 1986. Vol.24, N10.-P.1035-1038.
32. Hedayatullah M. Une method simple de N' , N³ –dialkylaton selective de la tetrahydro-1,2,3,4-dioxo-2,4- quinazoline en catalyse par transfert de phase // C.r. Acad. sci.-1979.-C289.N 14.-P.365-367.
33. Рамш С.М., Гинак А.И., Басова Ю.Г.идр. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XXXУТ. Влияние природы

алкилирующего агента и растворителя на двойственную реакционную способность амбидентных анионов 2-арилиминотиазолидин-4-онов // Там же. -1981.-Т.17, № 4.-С.851-855.

34. Рами С.М., Гинак А.И., Басова Ю.Г. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидонов. XXXУ. Двойственная реакционная способность амбидентных анионов 2-арилиминотиазолидин-4-онов // Там же.- 1981.- Т. 17, № 4.-С.846-851.

35. Рами С.М., Гинак А. И., Кузин Н.А.и др. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. XIX. Получение алкилпроизводных 2-арилиминотиазолидин -4-онов // Там же.-1977.-Т.13, вып.4.-С.868-872. 21. Huntress E.H., Glading V.K. The Synthesis of Aminobenzoylen Urea and of Dihydroxyquinoxalines Isomeric with "Luminol" // J. Amer. Chem. Soc.-1942.-Vol.64. N5.-P.2644-2630.

36. Басова Ю.Г., Рами С.М., Гинак А.И. и др. Исследование реакционной способности и таутомерии азолидинов. X IV. Влияние температуры и концентрации нуклеофила на отношение выходов изомерных продуктов реакции метилирования метилирования натиевой соли

2-фенилиминотиазолидин-4 –она диметилирования в ацетонитриле // Там же.-1982.-Т.18., вып.10.- С. 2205-2211.

37. The alkylation of ambident anions of 2-substituted quinazolin-4-ones / L.M.Jun, R.A.Samiev, B.A, Uzakov // Intern. Conf. of organic Synthesis, August 10-15, 1986; Moscow, USSR; Programme and Abstr. Of Papers. – Moscow-1986.-P.141.

38. 2-Замещенные хиназолон-4 в реакции алкилирования / Р.А. Салиев, Б.А. Ураков, Л.М.Ю н и др.// Тез. Докл. IV Всесоюз. Конф. "Химия" азотсодержащих гетероциклов".-Новосибирск,-Сентябрь 2-4. 1987.-С.170.

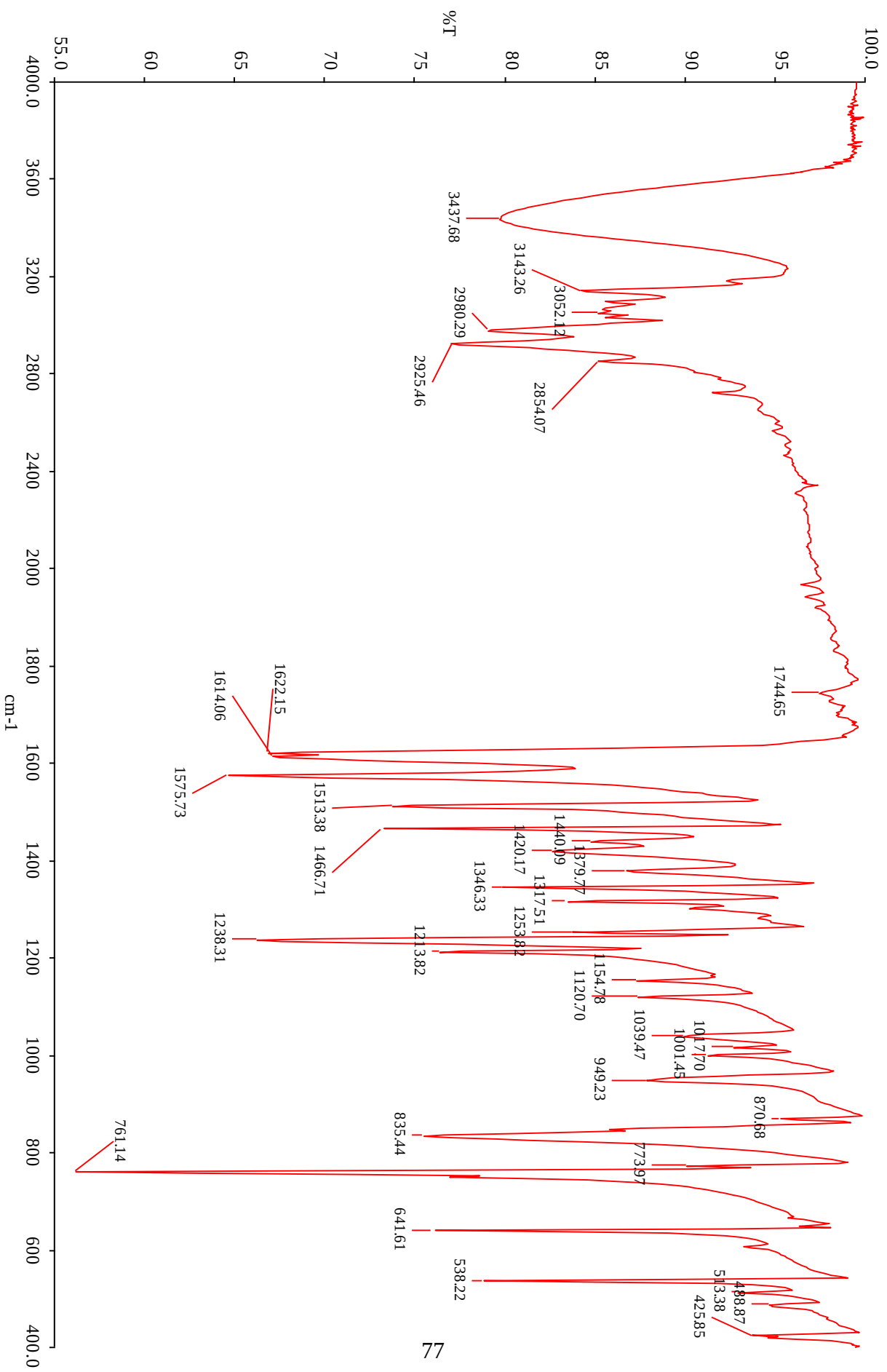
39. Ураков Б.А., Юн Л.М., Абдуллаев П.Д.и др. Алкилирование хиназолиндионов-2,4 // Докл. АН УзССР.-1989.- №1. –С.37-39.

40. Albert A. and Phillips J/N/ Ionization Constants of Heterocyclic Substances. Part II. Hydroxyl. derivatives of Nitrogenous Six-membered Ring-Compounds. // J. Org. Chem.-1956, N 6.-P.1294-1304
41. Г. С. Меликян, А. А. Ованисян, Л. А. Аристакесян Новый подход к синтезу 3 – замещенных хиназолин – 4 – онов на базе антранилового эфира // Ереванского государственного университета, журн. Химия и биология, 2008. С. 33 – 36.
42. Usha A., Swati O., Dinesh B. Ganap ARCIVOC, 2006, v. XIII, p. 83–89.
43. Melikyan G.S., Hovhannisyan A.A., Piroyan A.O. RESC Collaboration in Chemistry. Biology and Medicine, Abstr., Aghveran (Armenia), 2008, p. 39–41.
44. Захидов К. А. Синтез 2 – оксо - , - тиоксо - , - селенноксо - , аминипиримидинонов – 4 и алкилирование их полидентных анионов: Дис. канд. хим. наук. Ташкент, 1993.
45. Нурбаев Х. И. , Орипов Э. О., Шахидоятов Х. М. Поиск биологические активных соединений среди 2 – замещенных пиримидининов-4 / тезисы докл. “Научное обеспечение ветеринарного благополучия животноводства Узбекистана”. Самарканд. 1996. С. 112.
46. Нурбаев Х. И. , Орипов Э. О., Абдуллаев Н. Д., Шахидоятов Х. М. Алкилирование 2 – оксо - , тиоксопиримидинов – 4// Химия природ. Соедин. 1997. Спецвыпуск. С. 35-36.
47. Противовирусная активность производных пиримидинил – 2 – тиоуксусной кислоты. Кокшарова Т. Г., Волкова Н. В., Дианова Л. Н., Ильенко В. И., Платанов В. Г., Щербакова И. Р. //Хим. – фарм. Журн. 1992. Т. 26, № №. С. 57 – 59.
48. Сядяровичюте В., Вайнилавичюс П. Алкилирование 4 – гидроксид – 6 – метил – 2 – метилтиопиримидина хлорацетонитрилом //Химия гетероцикл. Соедин. 1992. № 11. С. 1525 – 1527.

49. А. О. Насруллаев, Х. И. Нурбоев, Х. М. Шахидоятов,/ Полидентные анионы 2 – тиоксо – 6 – фенилпиримидин – 4 – она в реакции C₄ – C₉ алкилирования. Узб.Хим. Журнал. 2013, № 2 С. 26-30.
50. Нурбоев Х.И., Орипов Э.О., Абдуллаев Н.Д., Шахидоятов Х.М. Алкилирование 2-оксо-, -тиоксопиримидинов-4 // Химия природ. соед. , 1997. спецвыпуск. - С.35-36.
51. Захидов К.А. Синтез 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, -аминопиримидинов-4 и алкилирование их полидентных анионов // Дис. ... канд.хим.наук, Ташкент, 1993. 104 С.
52. Нурбоев Х.И., Орипов Э.О., Шахидоятов Х.М. Поиск биологически активных соединений среды производных пиримидинов // конференции: Научное обеспечение ветеринарного благокология животноводства узбекистана. Самарканд , 1996 . С. 112.
53. Самиев Р.А. Алкилирование амбидентных анионов 2-амино(тиоксо)хиназолонов-4 // Дис. канд. хим. наук. Ташкент. 1989. 169 С.
54. Нурбоев Х.И., Ортиков И.С., Ф.Е.Саиткулов, Б.А.Ураков, Абдуллаев Н.Д., Шахидоятов Х.М. Алкилирование 2–оксо–6–метилпиримидин –4–она алкилгалогенидами C₄ - C₉// Узб. Хим. Журнал. 2013, N 2. С. 48-52.
55. Ортиков И.С., Нурбоев Х.И., А.О.Насруллаев., Абдуллаев Н.Д., Шахидоятов Х.М. О направлениях реакции 2-тиоксо-6-метил пиримидин-4-она C₄-C₉ алкилгалогенидами // Узб. Хим. Журнал. 2013, N 3. С. 26-30.
56. Нурбоев Х.И. Алкилирование полидентных анионов 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо-, -метилтио-, -амино-6-метил, 2-тиоксо-6-фенилпиримидинов-4 алкилгалогенидами C₄-C₉ // Дис. ... канд. хим. наук., Ташкент, 1998. 127 С
57. Граник В. Г. Основы медицинской химии. — М.:Вузовская книга, 2001. — 384 с.
58. Озеров А. А., Новиков М. С., Солодунова Е. А. и др. //Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. —2009. — Вып. 2. — С. 25—27.

- 59.** Озеров А. А., Шматова Е. Н., Арчакова Ю. В. // Со-временные проблемы науки и образования. — 2011. — № 6. — С. 3.
- 60.** Alagarsamy V., Shankar D., Murugan M., et al. // Arch.Pharm. Chem. LifeSci. — 2007. — Vol. 340. — P. 41—46.
- 61.** Гордон А., Форд Р., Спутник химика физико – химические свойства методики библиография. Пер. с англ. – М.: мир, 1976. – 541 С.

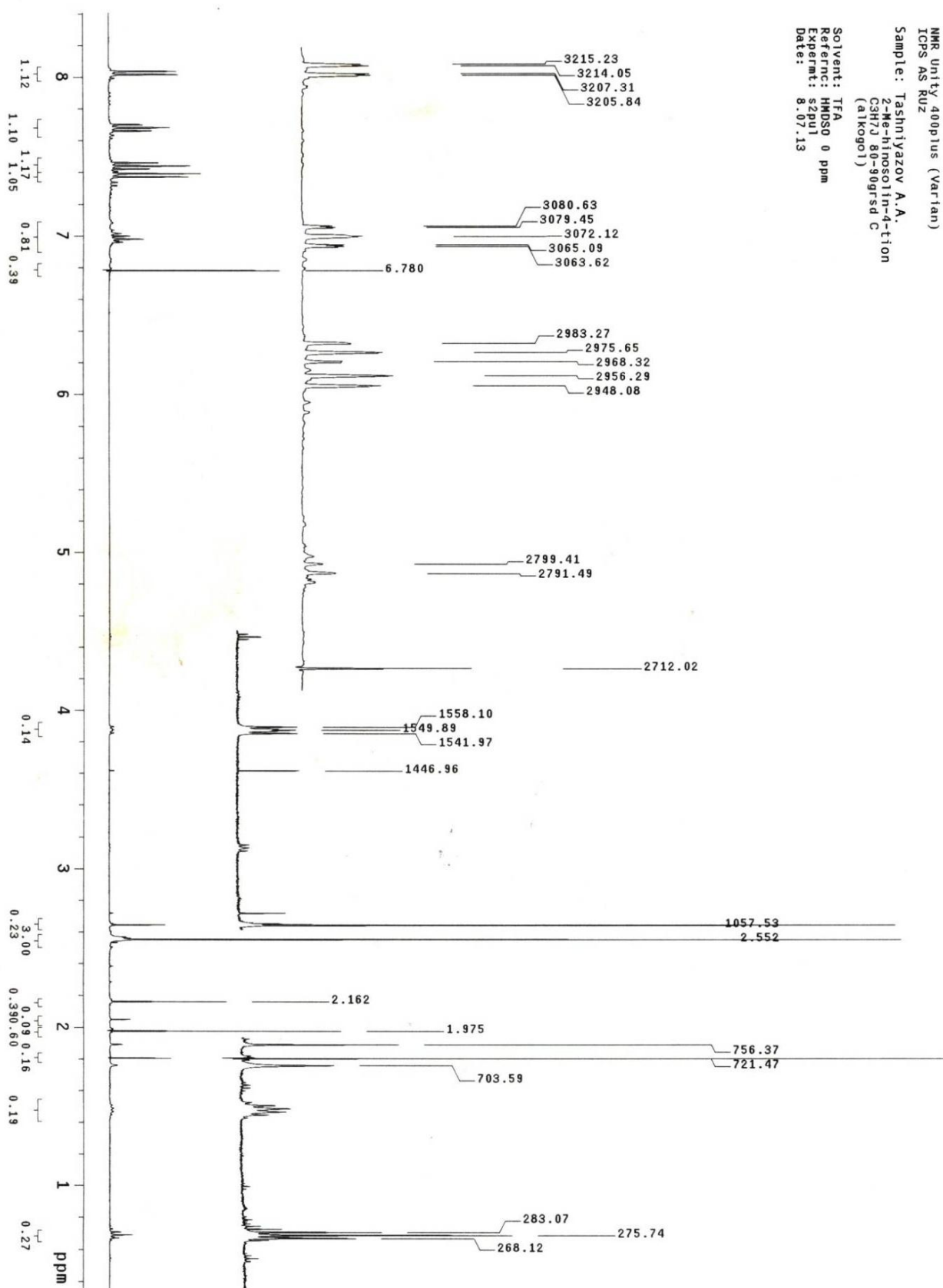
И Л О В А

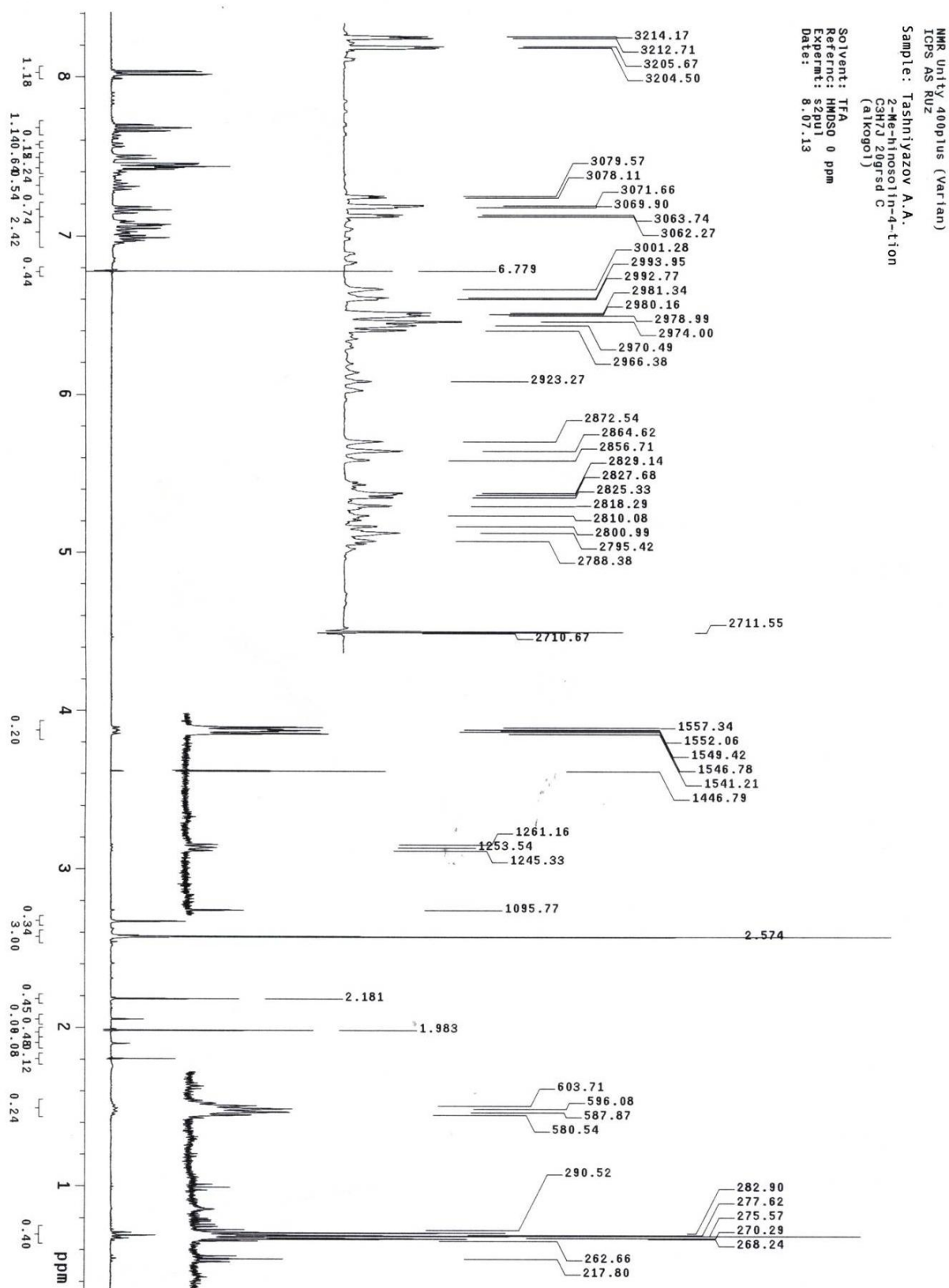


NMR Unit: 400plus (Varian)
ICPS AS R02

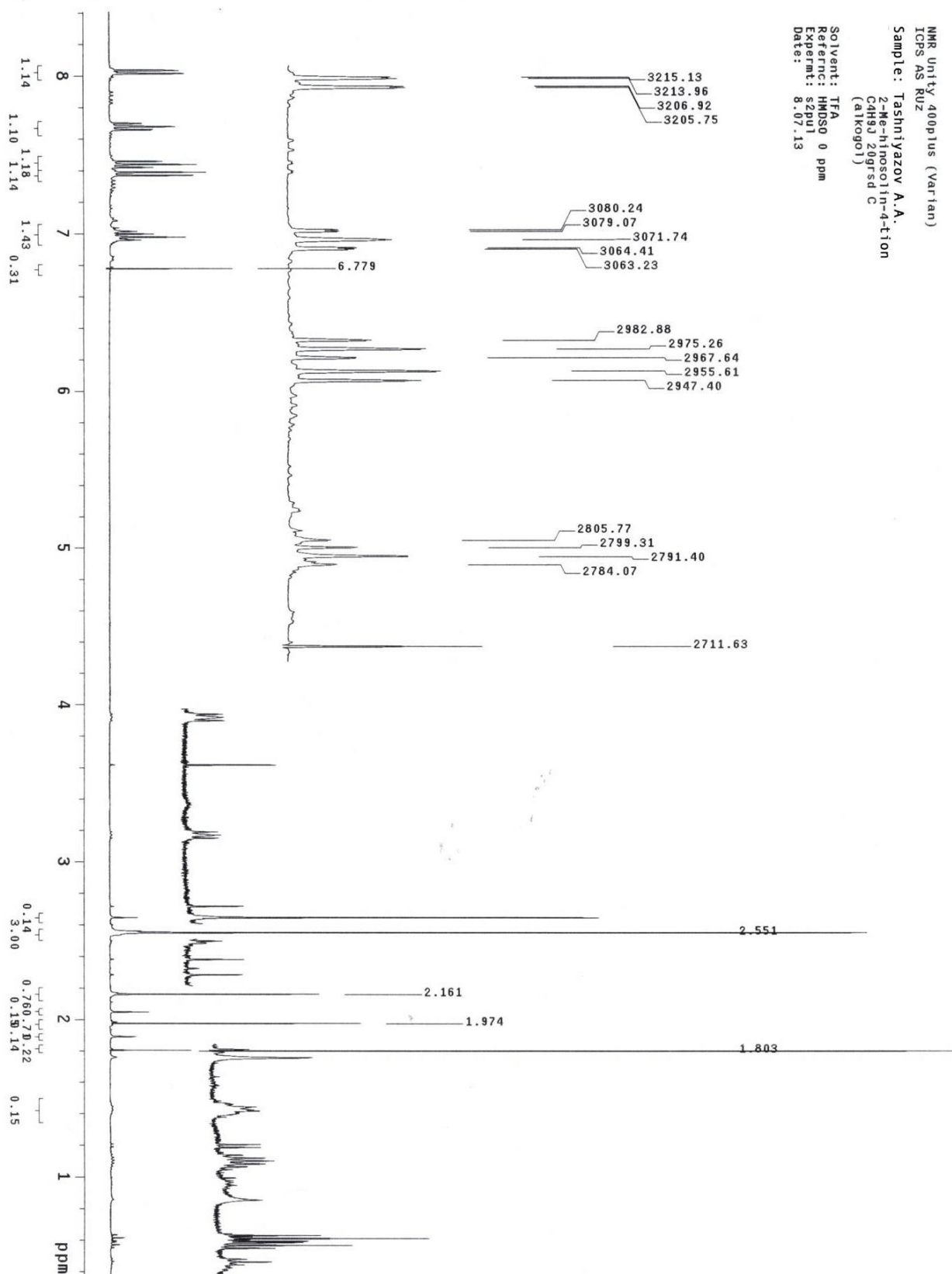
Sample: Tashniyazov A.A.
2-Me-4-nitrophenol
C₈H₇O₂N
(alkaloid)

Solvent: TFA
Reference: HMDSO 0 ppm
Experiment: szpu1
Date: 8.07.13





NMR Unitly 400plus (Varian)
 ICPS AS Ruz
 Sample: Tashniyazov A.A.
 2-Me-hinosolin-4-tion
 C₁₄H₁₃N 20grsd C
 (alkogol)
 Solvent: TFA
 Reference: HMDSO 0 ppm
 Experiment: szp1
 Date: 8.07.13



NMR Unity 400plus (Varian)
ICPS AS KUZ

Sample: Tashiyazov A.A.
2-Me-4-hydroxy-4'-tion
(acetone-tril)

Solvent: TFA
Reference: HMDSO 0 ppm
Experiment: szp1
Date: 8.07.13

