

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

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**НАСРУЛЛАЕВ АЗИЗБЕК ОЗОДОВИЧ**

**2,3-ТРИ, -ТЕТРАМЕТИЛЕН-3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИН-4-ТИОНЛАРНИНГ  
КИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ**

**02.00.03-Органик кимё**

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

**Тошкент – 2018**

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

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

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

**Насруллаев Азизбек Озодович**

2,3-Три, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг  
кимёвий ўзгаришлари ..... 3

**Насруллаев Азизбек Озодович**

Химические превращения 2,3-три, -тетраметилен-3,4-  
дигидрохиназолин-4-тионов ..... 23

**Nasrullayev Azizbek**

Chemical transformations of 2,3-tri, -tetramethylene-3,4-  
dihydroquinazoline-4-thiones ..... 43

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

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

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

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**НАСРУЛЛАЕВ АЗИЗБЕК ОЗОДОВИЧ**

**2,3-ТРИ, -ТЕТРАМЕТИЛЕН-3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИН-4-ТИОНЛАРНИНГ  
КИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ**

**02.00.03-Органик кимё**

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

**Тошкент – 2018**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.PhD/К33 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.ik-kimyo.nuuz.uz](http://www.ik-kimyo.nuuz.uz)) ва «Ziynet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Элмурадov Бурхон Жўраевич**  
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

**Расмий оппонентлар:**

**Абдугофуров Ибрагимджан Азизович**  
кимё фанлари доктори

**Зоҳидов Қосим Оқилович**  
кимё фанлари номзоди, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент фармацевтика институти**

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc27.06.2017.К.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «23» октябр соат 16<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (99871)227-12-24, факс (99824)246-53-21; 246-02-24. e-mail:chem0102@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2018 йил «8» октябр куни тарқатилди.

(2018 йил «6» октябрдаги 22 рақамли реестр баённомаси).

**Х.Т. Шарипов**

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

**Д.А. Гафурова**

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

**А. К. Абдушукуров**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда табиий ва синтетик гетероциклик бирикмалар халқ хўжалигининг турли соҳаларида кўлланилиб келинаётган кўпгина препаратларнинг асоси ҳисобланади. Мана шундай бирикмалар қаторига хиназолин алкалоидлари, уларнинг аналоглари ва ҳосилаларини киритишимиз мумкин. Сўнгги йиллардаги жаҳонда органик кимё соҳасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижаси таҳлили молекуласида хиназолин ҳалқасини сақлаган гетероциклик бирикмалар орасида турли фармакологик фаол препаратлар кўпайиб бораётганини кўрсатади.

Бугунги кунда жаҳонда муҳим масалалардан бири хиназолин алкалоидлари, уларнинг аналоглари ва ҳосилаларининг карбонил ва тиокарбонил гуруҳларини реакциялар йўналишига таъсирини, уларнинг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан ҳосил қилган маҳсулотларининг тузилишини аниқлаш ва истиқболли моддаларни мақсадли синтез қилиш ҳамда улар асосида самарали биологик фаол препаратлар яратишдан иборат. Жумладан трициклик хиназолин-4-онларнинг янги ҳосилаларини замонавий органик синтез усуллари ёрдамида олиш, биологик фаолликларини аниқлаш ва улар асосида фармакологик фаолликка эга бўлган дори воситаларини яратиш тез суръатларда ривожланиб бормоқда.

Республикамизда маҳаллий хомашёлар асосида дори воситаларини яратишни ривожлантириш йўналишида илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва фармацевтика бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва натижада рақобатбардош препаратларни ҳам табиий хомашёлар ҳам органик синтез маҳсулотлари асосида яратиш борасида муҳим натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида<sup>1</sup> «Фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, трициклик хиназолин алкалоидлари ва уларнинг тиоаналогларини муқобил синтези, тузилиши ва реакцион қобилиятини ўзига хос жиҳатларини аниқлаш, ҳамда таркибида янги фармакофор гуруҳлар ва фрагментлар бўлган биологик фаол моддаларни яратишга йўналтирилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» Фармони ва 2017 йил 14 мартдаги ПҚ-2831-сон «Иқтисодиётнинг базавий тармоқларида лойиҳа ишлари самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий

---

<sup>1</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» Фармони.

хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Трициклик хиназолин алкалоидларини ўрганиш деярли 100 йилдан бери доимий ўрганиб келинмоқда. Дунёнинг кўпгина мамлакатларида бу синф алкалоидлари асосидаги изланишлар жадал олиб борилмоқда. Хусусан, хорижлик олимлар – A.Saeed, K.-H. Lee, J. P. Michael, B. Mhaske, N.P. Argade, D. Seidel, Atta-ur-Rahman, J. A. Lambertson, W. R. Bowman, M. V. Rao, H. Fujioka, A. Kamal, K.L. Reddy, K. L. Dhar, M. Kurimoto, A. Cagir, Э.Э. Шульц, С.М. Адекенов ва бошқалар хиназолин алкалоидларини ўсимликлардан ажратиш ва уларнинг турли ҳосилаларини синтези, модификацияси ҳамда биологик фаолликларини ўрганиш билан шуғулланган. Республикада мазкур йўналиш ривожига С.Ю. Юнусов, Х.М. Шахидоятлов, Ч.Ш. Кадыров, М.В. Тележенецкая, Э.Орипов, Н.Д. Абдуллаев, Б.Ж. Элмурадов, Т.С. Туляганов, Х.Н. Хашимов, А. Ирисбаев, Б. Ташходжаев, М.Г. Левкович, Л.В. Молчанов, Г.В. Мусаева, Н.И. Мукаррамов, А.Ш. Абдуразақов ва бошқалар ўзларининг изланишлари асосида хиназолин алкалоидларини ўсимликларда тарқалиши, уларни аналоглари ва ҳосилаларини синтези, кимёвий ўзгаришлари ва тузилишини ҳамда биологик фаоллигини аниқлаш муаммоларини ҳал этишга катта ҳисса қўшган.

Ушбу изланишларга қадар адабиётларда фақат карбонил гуруҳи тутган би- ва трициклик хиназолин-4-онларнинг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан реакциялари ўрганилган. Лекин, 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг кимёвий ўзгаришлари ва биологик фаолликлари тўғрисида маълумотлар адабиётларда келтирилмаган. Шунинг учун, карбонил ва тиокарбонил гуруҳларининг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан реакцияларида қиёсий реакцион қобилиятини ва маҳсулотлар тузилишини аниқлаш, истиқболли моддаларнинг мақсадли синтезини амалга ошириш янги ва самарали биологик фаол бирикмалар яратиш нуқтаи-назаридан мақсадга мувофиқдир.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг А-10-151 «Маҳаллий хом-ашё асосида ошқозон-ичак йўли касалликларини даволаш учун юқори самарали воситаларни яратиш» (2006-2008 йй.) лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларни янги ҳосилаларининг синтез усулларини ишлаб чиқиш ҳамда уларни физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг синтезини муқобил шароитларини яратиш ҳамда уларни нитролаш, бромлаш ва Вильсмейер-Хаак реагенти билан формиллаш реакцияларини ўтказиш;

$\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионнинг тионил хлорид иштирокида турли шароитларда нуклеофил алмашилиш реакцияларини олиб бориш;

$\alpha$ -хлорметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион ва натрий гидроселениддан  $\alpha$ -гидроселенилметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионни синтез қилиш ҳамда уни алкиллаш ва ациллаш реакцияларини ўтказиш;

2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларни ароматик альдегидлар билан реакциясини кислотали ва ишқорий шароитда ўтказиш;

2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларни гидразин гидрат билан реакцияси ёрдамида 4-гидразоно-ҳосилаларни синтез қилиш ва уларни карбонил бирикмалар билан ўзаро таъсирини амалга ошириш;

синтез қилинган бирикмалар орасидан биологик фаол моддалар излаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онлар ва 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионлар, алмашинган хиназолинлар ва уларни янги ҳосилалари танланган.

**Тадқиқотнинг предмети** 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионлар, уларни кислородли аналоглари ва ҳосилаларининг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан таъсирланишларидан олинган  $\alpha$ -арилиден(фурфурилиден-2)-,  $\alpha$ -арил-, -гидроксиметил-ҳосилалар, пербромидлар, гидробромидлар, бромли комплекслар,  $\alpha$ -гидрокси-, -хлорметилиден-, -гидроселенилметилиден-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионлар, 4-гидразоно-хиназолинлар ва уларнинг карбонил бирикмалар билан маҳсулотларини олишнинг шароитлари, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Нозик органик синтез усуллари, ИҚ-,  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хроматография (юпқа қатламли хроматография (ЮҚХ) ва колонкали) ва биологик тадқиқот усуллари.

### **Тадқиқотнинг илмий янгилigi:**

илк бор 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан реакциялари амалга оширилган ҳамда жараёнларнинг боришига таъсир этувчи асосий омиллар аниқланган;

2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онлар ва -тионларнинг ароматик альдегидлар билан ишқорий ва кислотали муҳитда таъсирлашганда реакция шароити ҳамда альдегидлар тузилишига қараб  $\alpha$ -арилиден- ёки  $\alpha$ -арил-, -гидроксиметилҳосилалар ҳосил бўлиши аниқланган;

2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларни нитролаш ва формиллаш реакциялари хиназолин-4-онлардан фарқли равишда, тиокарбонил гуруҳининг карбонил гуруҳигача оксидланиши ва енол шаклдаги изомер маҳсулот -  $\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-

дигидрохиназолин-4-тион ҳосил бўлиши билан кетиши исботланган;

илк бор 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг молекуляр бром ва гидразин гидрат билан реакцияларидан пербромидлар ва муҳим синтонлар - (*E*)-4-гидразоно-хиназолинлар синтез қилинган;

илк бор  $\alpha$ -хлорметилен-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионнинг натрий гидроселенид билан реакцияси ёрдамида таркибида селен атоми сақлаган  $\alpha$ -гидроселенилметилен-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион синтез қилинган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионлардан  $\alpha$ -арилиден- ва  $\alpha$ -арил-, -гидроксиметилҳосилалар синтез қилишнинг самарали усуллари яратилган;

муҳим синтонлар - (*E*)-4-гидразоно-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолинлар олишнинг янги усуллари яратилган;

юқори реакцион фаолликка эга  $\alpha$ -гидроксиметилен-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионни синтез қилишнинг самарали усули топилган;

янги гетероциклик бирикмалар олишда муҳим билдинг-блок вазифасини бажарувчи гидразонлар синтез қилиш усуллари ишлаб чиқилган;

олиб борилган тадқиқотлар натижасида самарали ўстирувчилик ва микробларга қарши фаолликка эга бўлган моддалар борлиги аниқланган.

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

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор систематик тарзда 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан реакциялари олиб борилган ва жараёнларнинг боришига таъсир этувчи асосий омиллар аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, синтез қилинган бирикмалар орасида ўстирувчилик ва микробларга қарши фаолликка эга моддалар борлиги аниқланган. Олинган  $\alpha$ -арилиден-,  $\alpha$ -арил-, -гидроксиметил-,  $\alpha$ -гидрокси-,  $\alpha$ -хлор-,  $\alpha$ -гидроселенилметилен-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионлар, пербромидларнинг ва (*E*)-4-гидразоно-хиназолинларни синтез усуллари яратилган. (*E*)-4-Гидразоно-ҳосилаларни карбонил бирикмалар билан таъсирдан янги гетероциклик бирикмалар синтезида синтон бўлиб ишлатиладиган гидразонлар синтези йўлга қўйилган. Тадқиқотлар натижасида 52 та бирикма синтез қилинган, улардан 42 таси янги ҳисобланади.

**Тадқиқотларнинг жорий қилиниши.** Трициклик хиназолин-4-онлар ва –тионларнинг самарали синтез усуллари, модификациясини ва биологик хоссаларини тадқиқ қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

6-(4-нитробензилиден)-6,7,8,9-тетрагидро-11Н-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион, 6,7,8,9-тетрагидро-11Н-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тион, 6,7,8,9,10,12-гексагидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-12-тион, 2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]



хиназолин-9(1H)-тион, 9-гидразино-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолинларнинг рентген тузилиш таҳлили натижалари Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, CCDC, 1402646, 1482606, 1482607, 886969, 1819031). Натижада базага киритилган янги бирикмалар ўхшаш моддаларни тузилишини аниқлаш имконини берган;

трициклик хиназолин-4-тионларнинг олиниш усуллари ва реакцияларидан 31110103908 рақамли лойиҳада хиназолиннинг янги ҳосилаларини синтез қилишда фойдаланилган (Синцзьян физика ва кимё техника институти маълумотномаси, Хитой Халқ Республикаси). Натижада янги синтетик бирикмалар молекуласига тиокарбонил гуруҳи киритиш усуллари яратилган ва бунинг натижасида олинган моддаларнинг микробларга қарши фаоллигини ошириш имконини берган;

хиназолин қатори алкалоидлари синтези ва биологик фаолликлари бўйича тадқиқот натижалари асосида олий таълим муассасаларининг кимё таълим йўналиши бўйича «Биоорганик кимё» номли ўқув қўлланмасида ўз ифодасини топган (392-18 рақамли гувоҳнома). Натижада таълим жараёнида машғулотлар мазмунини такомиллаштиришга, ўқув дастурларини тайёрлаш ҳамда фанни ўқитишда таълим самарадорлигини ошириш имконини берган;

2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларни модификацияси ФА-Ф3-Т047 рақамли «Алкалоидлар ва уларнинг синтетик аналоглари қаторида янги С-С- боғларини ҳосил бўлиш усуллариининг назарий асослари» ва ФА-Ф7-Т207 рақамли «Биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари» мавзусидаги фундаментал лойиҳаларда янги алкалоид ҳосилалар ва биологик фаол моддаларни синтез қилишда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси фанлар академиясининг 2018 йил 22 майдаги 4/1255-1330-сон маълумотномаси). Натижада биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида янги С-С боғлари ва асимметрик марказ ҳосил қилишнинг самарали усуллари яратиш имконини берган;

хиназолин-4-тионларнинг синтез усуллари КА-9-002 рақамли «Қишлоқ хўжалиги, чорвачилик ва паррандачиликда қўллаш учун юқори самарали маҳаллий антигельминт препарат Хиназол ва Госсипрен озуқа концентратини яратиш» мавзусидаги амалий лойиҳада антигельминт препарат яратишда фойдаланилган (Фан ва технологиялар агентлигининг 2017 йил 18 декабрдаги ФТА-02-11/1319-сон маълумотномаси). Натижада яратилган тионлаш усуллари Хиназол препаратининг янги ва юқори самарали тиоаналоглари синтез қилиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 14 та, жумладан 9 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган

илмий нашрларда 4 та мақола республика, 5 та мақола хорижий ва халқаро журналларда нашр этилган.

**Диссертация тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Пиримидинтионлар ва уларнинг конденсирланган аналоглари кимёси**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотларнинг натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Маълумотлар умумлаштирилган ва илмий-таҳлилий хулосалар чиқарилган ҳамда илмий адабиётлардаги маълумотлардан келиб чиққан ҳолда диссертация ишининг мақсади, вазифалари, долзарблиги ва муҳимлиги белгилаб берилган.

Диссертациянинг «**2,3-Три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг кимёвий ўзгаришлари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот натижалари келтирилган<sup>2</sup>.

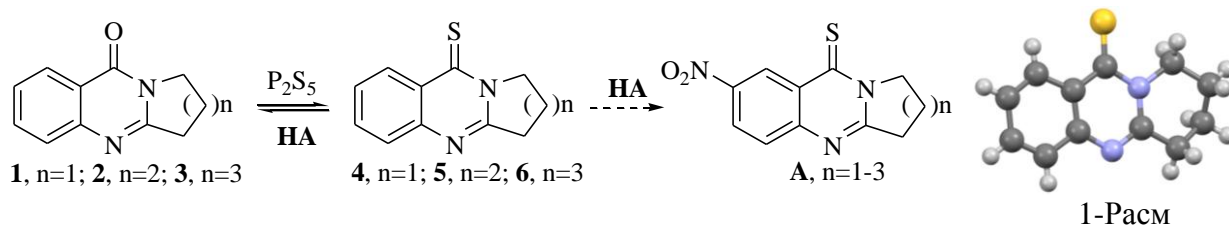
*2,3-Три-, -тетра-, -пентаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг синтези ва нитроловчи аралашма билан таъсирлашиши*

Тадқиқотнинг мақсади ва вазифаларидан келиб чиққан ҳолда тадқиқот объектлари- 2,3-три-, -тетра-, пентаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионлар (**4-6**) тегишли кислородли аналоглар- 2,3-три-, -тетра-, пентаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онлар (**1-3**) ва фосфорпентасульфидни ( $P_2S_5$ ) эквимоляр аралашмасини м-ксиллда 3 соат (пиридинда 4 соат) давомида қайнатиш натижасида 70-72% унум билан синтез қилинди. **5**-бирикманинг пиридиндаги унуми 83% ни ташкил этади. 1-Расмда **5**- бирикманинг кристалдаги (РТТ - рентген тузилиш таҳлили) тузилиши келтирилган. Таъкидлаш керакки, бошланғич моддалар (**1-3**) нитроловчи аралашма (**НА**,  $HNO_3+H_2SO_4$ ) билан таъсирлашганда жуда юмшоқ шароитда ( $-5^{\circ}-0^{\circ}C$ ) 6-нитроҳосилалар олинган. Мазкур ишларни тионларга (**4-6**) қўллаш ва нитро-маҳсулотларни (**А**) синтез қилиш учун тионларни **НА** билан реакциясини ўргандик. Натижада, трициклик хиназолин-4-тионлар (**4-6**) кислородли аналогларидан (**1-3**) фарқли равишда тегишли нитроҳосилаларни (**А**) ҳосил қилмайди. Бунда 6-

---

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

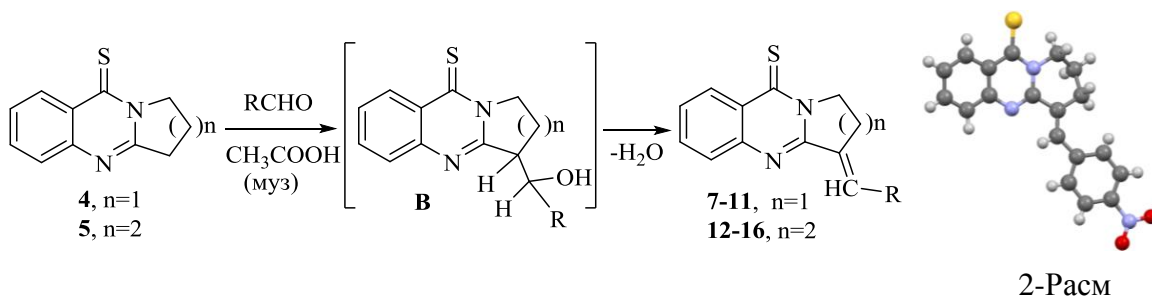
ҳолатда электрофил алмашилиш кетмасдан, 4-ҳолатдаги тиокарбонил гуруҳининг карбонил гуруҳигача оксидланиши кузатилди:



Таъкидлаш керакки, оксидланиш маҳсулотлари (1-3) деярли миқдорий унумлар (95-98%) билан ажратиб олинди. Бу трициклик хиназолин-4-тионларни (4-6) нитролаш реакциялари хиназолин-4-онлардан (1-3) фарқли равишда кетишини кўрсатади.

*2,3-Три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг альдегидлар билан конденсацияси*

Маълумки, трициклик хиназолин-4-онлар ва уларни ҳосилаларининг альдегидлар билан конденсацияси кислотали, ишқорий ва нейтрал муҳитларда, эритувчисиз ва турли кутблиликка эга эритувчиларда олиб борилган. Конденсация субстратларнинг  $\alpha$ -ҳолатидаги метилен гуруҳига бориши ва тегишли  $\alpha$ -арилиден- ёки  $\alpha$ -(арил-, -гидроксиметил)- маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланган. Бирикмалар тури субстрат ва альдегидларнинг тузилишига, реакция ҳарорати ва давомийлигига боғлиқ эканлиги топилган. Биз ушбу реакцияларни хиназолин-4-тионларга (4,5) татбиқ этиш учун уларни турли альдегидлар билан конденсация реакцияларини ўргандик. Реакциялар тионларнинг (4,5) кислородли аналоглари (1,2) билан олиб борилган шароитларда ўтказилди: реагентларнинг эквимольяр аралашмалари муз сирка кислотада 2-4 соат қиздирилди ва тегишли  $\alpha$ -арилиден(фурфурилиден-2)-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионлар (7-16) олинди (1-жадвал). Ушбу конденсацияда ҳосил бўлиши мумкин бўлган оралиқ маҳсулотлар (B) индивидуал ҳолда ажратиб олинмади. Бирикмаларнинг (7-16)  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрлари<sup>3</sup> таҳлили натижалари шуни кўрсатадики, тиокарбонил гуруҳига нисбатан пери-ҳолатда жойлашган Н-5 ароматик протонларнинг сигнали кучсиз майдонда (8.3-8.7 м.у.) намоён бўлади, бу сигнал тегишли хиназолин-4-онларда 8.0-8.2 м.у. да бўлиши аниқланган:



<sup>3</sup> Муаллиф е.и.х., проф. Н.Д.Абдуллаев раҳбарлигидаги “Тадқиқотларнинг физик усуллари” лабораторияси ходимларига синтез қилинган бирикмаларнинг тузилишини ўрганишда ёрдам берганликлари учун ўз миннатдорлигини билдиради.

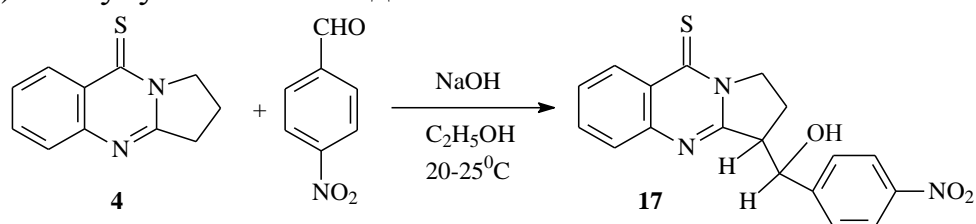
$\alpha$ -Арилиден(фурфурилиден-2)-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг (7-16) физик-кимёвий катталиклари

n/n	Дастлабки моддалар		Реакция маҳсулоти	Унум, %	Суюқ. ҳарорати, С	R <sub>f</sub> (бензол : метанол= 5:1)	Брутто-формула
1	4	Бензальдегид	7	48.3	214	0.89	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S
2	4	4-гидрокси-бензальдегид	8	24.5	257-259	0.52	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS
3	4	4-диметиламино-бензальдегид	9	65.7	242	0.87	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S
4	4	4-нитро-бензальдегид	10	59.7	288-290	0.88	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
5	4	фурфурол	11	62.5	250	0.85	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS
6	5	Бензальдегид	12	65	168	0.86	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S
7	5	4-гидрокси-бензальдегид	13	65	146	0.82	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS
8	5	4-диметиламино-бензальдегид	14	60	184	0.87	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S
9	5	4-нитро-бензальдегид	15	74	208-210	0.88	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
10	5	фурфурол	16	68	170	0.88	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS

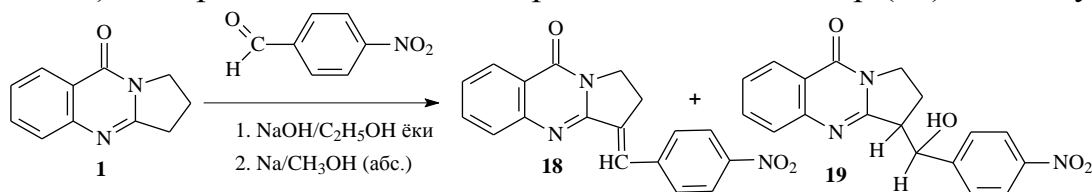
Шунингдек, Н-6 протон сигнали нисбатан кучли майдонда (7.32-7.46 м.у.), Н-7 протон сигнали 7.57-7.79 м.у. да, Н-8 протон сигнали эса 7.36-7.68 м.у. да кўринади. Олефин (=СН-) протони  $\beta$ -СН<sub>2</sub> гуруҳ протонлари билан аллил спин-спин таъсирлашишга эга бўлади ( $J=2.5-2.9$  Гц). Дастлабки бирикмаларнинг  $\beta$ -СН<sub>2</sub> протонларини мультиплет сигнали дублетлар триплети шаклига ўтади (**7**, **8**, **10**, **11**) ва =СНAr(Нет) протони билан спин-спин таъсирлашиш констатаси  $J=2.5-2.9$  Гц, 3.21-3.30 м.у.да намоён бўлади.  $\gamma$ -Ҳолатдаги метилен гуруҳлари протонларининг сигнали эса триплет шаклида 4.37-4.5 м.у. соҳада кўринади.  $\beta$ - ва  $\gamma$ -Метилен гуруҳлари протонларининг триплет шаклида кўриниши,  $\alpha$ -метилен гуруҳи протонининг 3.25 м.у.даги сигнаolini (2Н, триплет) йўқолиши кузатилади. Реакциянинг ушбу йўналишда бориши  $\alpha$ -(4-нитро)бензилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионнинг (**15**) кристал тузилиши РТТ ёрдамида ҳам тасдиқланди (2-расм). Синтез қилинган **12-16**-бирикмаларнинг <sup>1</sup>Н ЯМР-спектрларида ароматик протонларнинг кимёвий силжиши юқорида муҳокама этилган **7-11** – моддаларни кига ўхшаш кўринишда эканлигини кўришимиз мумкин. Уларни ИҚ-спектрида  $\nu_{C=S}$  гуруҳининг валент тебранишлари 1223-1292 см<sup>-1</sup> соҳа оралиғида ютилиш частотасига эга,  $\nu_{C=N}$  гуруҳлари - 1566-1611 см<sup>-1</sup> да,  $\nu_{C-N}$  - 1460-1491 см<sup>-1</sup> да, **10**, **15** бирикмаларнинг  $\nu_{NO_2}$  гуруҳларига тегишли ютилиш частоталари 1508-1509 см<sup>-1</sup> соҳада, **8**, **13** бирикмаларнинг  $\nu_{O-H}$  гуруҳлари эса 3478-3480 см<sup>-1</sup> да намоён бўлади. Шундай қилиб, 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг ароматик альдегидлар билан кислотали муҳитда реакцияси  $\alpha$ -арилиден маҳсулотларга олиб келади.

*2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион ва 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онларнинг нитробензальдегидлар билан ишқорий шароитдаги реакцияси*

Реакцияларнинг ишқорий муҳитда олиб борилиши хирал марказли бирикмалар синтезига олиб келиши мумкин. Шунинг учун биз, 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионни (**4**) 96% ли спирт эритмасида *n*-нитробензальдегид билан NaOH иштирокида хона ҳароратида реакциясини олиб бордик. Бунда реагентлар **4**:альдегид:NaOH – 1:1:0.2 нисбатларда олинди. Реакцион аралашма 24 соат қолдирилганда реакция маҳсулоти –  $\alpha$ -(*n*-нитрофенил-, -гидроксиметил)-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион (**17**) 68% унум билан олинди:



Унинг ИҚ-спектрида OH гуруҳининг валент тебранишлари ( $\nu_{OH}$ ) 3258  $\text{cm}^{-1}$  да, метилен гуруҳлар ( $\nu_{CH_2}$ ) - 2964  $\text{cm}^{-1}$  да, C=N боғи  $\nu_{C=N}$  - 1554  $\text{cm}^{-1}$  да, нитро гуруҳи  $\nu_{NO_2}$  - 1520  $\text{cm}^{-1}$  да, C-N боғи  $\nu_{C-N}$  - 1473  $\text{cm}^{-1}$  да, тиокарбонил гуруҳи (C=S) эса  $\nu_{C=S}$  - 1289  $\text{cm}^{-1}$  соҳада намоён бўлади. Олинган натижаларни **4**-бирикманинг кислородли аналоги (**1**) билан таққослаш мақсадида биз 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-оннинг (**1**) *n*-нитробензальдегид билан реакцияларини NaOH/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH ва Na/CH<sub>3</sub>OH (абс.) шароитда 20-25°C да олиб бордик. Бунда реагентларнинг ўзаро нисбати **1**:альдегид:NaOH – 1:1:0.2 ва **1**:альдегид:CH<sub>3</sub>ONa – 1:1:1 да олиб борилди ва  $\alpha$ -(*n*-нитро)бензилиден-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**18**) ва  $\alpha$ -(*n*-нитрофенил-, -гидроксиметил)-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онлар (**19**) ҳосил бўлди:

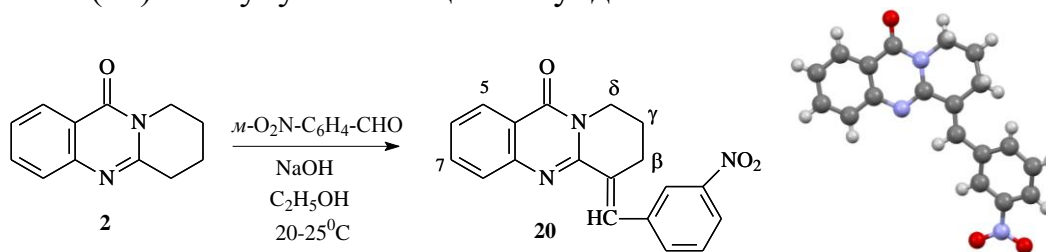


Конденсация реакциялари хона ҳароратида секин кетади. Масалан, NaOH/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH да уч ҳафтадан сўнг маҳсулот унуми 61.3% ни ташкил этади. Реакция натрий метилат иштирокида (Na/CH<sub>3</sub>OH (абс.)) олиб борилганда, уч ҳафтадан кейин маҳсулотлар (**18**, **19**) унуми 80% ни ташкил этди.

Бирикманинг (**19**) тузилиши <sup>1</sup>НЯМР-спектри орқали тўлиқ тасдиқланди. Унинг <sup>1</sup>Н ЯМР-спектрида Н-3',5' ароматик протонлар 8.2 м.у. да (J=8.7) икки протонли дублет, Н-5 протон 8.1 м.у. да дублетлар дублети (дд) бўлиб, спин-спин таъсирлашиш константаси (ССТК) J=1.4 ва J=8.0 га тенг бўлган сигналга эга. Н-7 протон 7.77 м.у. да дублетлар триплети (дт) шаклида (J=1.4, J=7.5), Н-2',6' ароматик протонлар иккипротонли дублет шаклида 7.71 м.у. да (J=8.4), Н-8 протон сигнали 7.64 м.у. да дублет (J=7.5) шаклида, Н-6 протон эса 7.46 м.у. да дублетлар триплети (дт, J=1.4, J=7.1)

шаклида намоён бўлади. Шунингдек, ОН гуруҳнинг бир протонли дублети 5.92 м.у. да ( $J=4.6$ ), (ОН)СН эса 5.46 м.у. да дублетлар дублети (дд,  $J=4.8$ ),  $\gamma$ -СН<sub>2</sub> (а) протон сигнали 3.87-3.90 м.у. да бирпротонли мультиплет,  $\alpha$ -СН протонининг бир протонли дублетлар триплети (дт) 3.64 м.у. да,  $\beta$ -СН<sub>2</sub> (а) гуруҳининг сигнали 2.04-2.11 м.у. да (мультиплет),  $\beta$ -СН<sub>2</sub> (б) гуруҳининг протони эса 1.79-1.86 м.у соҳада мультиплет шаклидаги сигналларини кўришимиз мумкин. Мазкур натижалар **19**-бирикма  $\alpha$ -ҳолатга электрофил бирикиш маҳсулоти эканлигини билдиради.

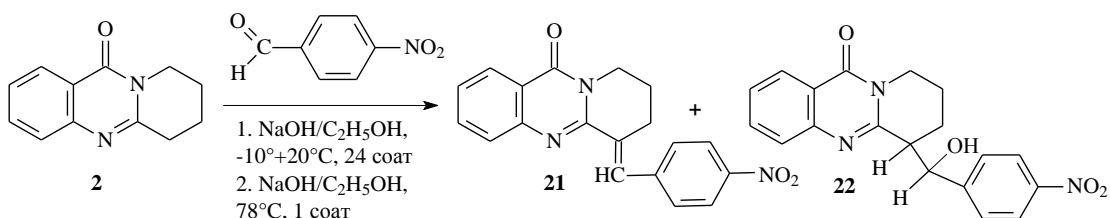
2,3-Тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-оннинг (**2**) *m*-нитробензальдегид иштирокида реакцияси реагентларнинг – **2**:альдегид: NaOH – 1:1:0.2 нисбатларда спиртда (96%) хона ҳароратида (20-25°C) икки ҳафта қолдирилганда 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-ондан (**1**) фарқли равишда, фақат  $\alpha$ -(*m*-нитробензилиден)-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**20**) 60% унум билан ҳосил бўлди:



3-Расм

Олинган **20** - моддани тузилиши масс-, <sup>1</sup>Н ЯМР-спектрлари ва рентген тузилиш таҳлили (РТТ) асосида ўрганилди (3-расм). Уни молекуляр массаси  $m/z=333$  ни ташкил этди. <sup>1</sup>Н ЯМР-спектрида ароматик ( $H_{Ar}$ ) ва олефин (=СН-) протонлари 8.12-8.33 м.у.да намоён бўлади,  $\delta$ -СН<sub>2</sub> кимёвий силжиши 4.13 м.у. да триплет ( $J=5.9$ ),  $\beta$ -СН<sub>2</sub> гуруҳи 2.90 м.у. да икки протонли дублетлар триплети (дт) ( $J=6.7$ ),  $\gamma$ -СН<sub>2</sub> гуруҳи эса 1.98-2.04 м.у.да мультиплет шаклида кўринади. Унга асосан, **20**-бирикма -  $\alpha$ -арилиден ҳосила, яъни электрофил бирикиш – элиминация маҳсулоти эканлиги исботланди.

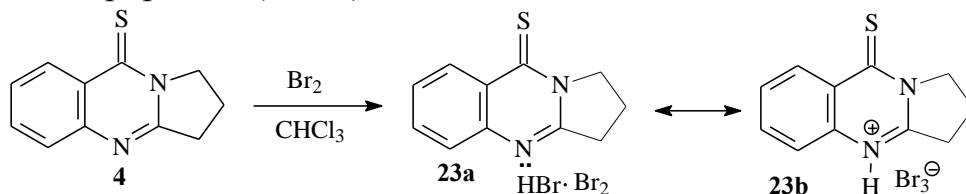
2,3-Тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-оннинг (**2**) *n*-нитробензальдегид билан реакцияларини реагентларнинг – **2**:альдегид:NaOH – 1:1:0.2 нисбатларда, турли ҳароратда (-10°C+20°C; 5°C+6°C; 20°C+25°C; 78°C) 24 соат давомида олиб борилганда тегишли  $\alpha$ -(*n*-нитробензилиден)-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**21**) ва  $\alpha$ -(*n*-нитрофенил-, -гидрокси-симетил)-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онларнинг (**22**) аралашмаси ҳосил бўлди. Реакцияни хона ҳароратида (20-25°C) олиб борилганда 62.5 % унум билан маҳсулот олинди. Маълумки, реакция вақтида ҳосил бўладиган **22**-маҳсулот икки жуфт энантиомерлар ҳолида бўлиши мумкин. Ҳосил бўлган моддалар бензол ва этилацетатдан қайта кристаллаб тозалангач **21**-бирикманинг унуми 6.1 % ни, **22**-бирикманики эса 56.4 % ни ташкил этди:



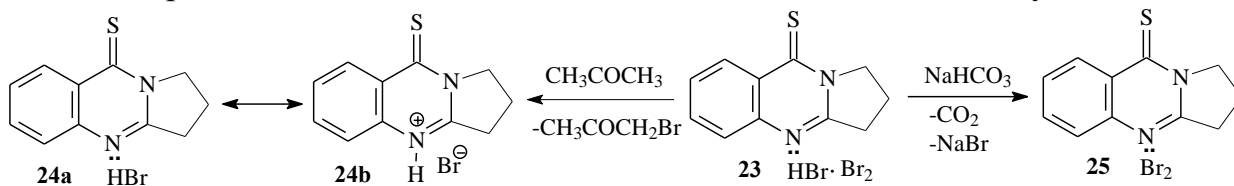
Таъкидлаш керакки, реакция ҳарорати ва давомийлигини ўзгариши ҳосил бўладиган бирикмаларнинг (**21**, **22**) унумига сезиларли таъсир этади. Масалан, ҳарорат  $-10^{\circ}\text{C}$  гача пасайтирилиши асосан **22**-бирикма ҳосил бўлишига олиб келади, лекин маҳсулот унуми анча паст бўлади. Ҳароратнинг кўтарилиши  $\alpha$ -арилиден ҳосиланинг (**21**) унуми ошишига сабаб бўлади, реакция спиртнинг қайнаш ҳароратида ўтказилганда фақат **21**-бирикма (78%) ҳосил бўлади. Бирикманинг (**22**)  $^1\text{H}$  ЯМР спектрини батафсил ўрганиш ва масс-спектри натижаси ( $m/z=351$ ) асосида унинг тузилиши тўлиқ тасдиқланди.

### 2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионнинг бром билан реакциялари

Маълумки, трициклик хиназолинлар, хиназолин-4-онлар ва уларнинг ҳосилалари бром билан муз сирка кислотада таъсирлашиб тегишли пербромидларни ҳосил қилади. Тадқиқотларни давом эттириб, 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионни (**4**) молекуляр бром билан реагентларнинг  $4:\text{Br}_2 - 1:2$  нисбатларида сувсиз хлороформда  $0-5^{\circ}\text{C}$  да реакциясини ўргандик; бунда икки хил резонанс шаклда мавжуд бўлиши мумкин бўлган пербромид (**23a,b**) олинди:



Синтез қилинган пербромиднинг (**23**) ИҚ-спектрида  $\text{C}=\text{N}$  гуруҳининг валент тебранишлари  $1650\text{ cm}^{-1}$  да намоён бўлади,  $\text{C}=\text{S}$  гуруҳи эса  $1286\text{ cm}^{-1}$  соҳада кўринади. Айтиб лозимки, дастлабки бирикма (**4**) да  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$   $1584\text{ cm}^{-1}$  да,  $\nu_{\text{C}=\text{S}}$   $1293\text{ cm}^{-1}$  да ютилади. Бу ҳосил бўлган бирикмада  $\text{Br}_3^-$  анионининг асосан  $\text{C}=\text{N}$  фрагменти валент тебранишига таъсир этишини кўрсатади. Пербромидларни ацетон билан ишлаш натижасида ацетоннинг бромланиши ва тегишли оқ чўкма - гидробромид (**24a,b**) ҳосил бўлиши кузатилди. Пербромид **23** 5% ли натрий бикарбонатнинг сувли эритмаси таъсирида бромли комплексга (**25**) айланади. Бирикманинг (**25**) ИҚ-спектрида  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  боғи валент тебраниши  $1624\text{ cm}^{-1}$  да,  $\nu_{\text{C}=\text{S}}$  эса  $1295\text{ cm}^{-1}$  соҳада намоён бўлади:



Гидробромид (**24**) 25% ли сувли аммиак таъсирида деярли миқдорий унум (97%) билан тионга (**4**) ўтади. Шундай қилиб, 2,3-триметилен-3,4-

дигидрохиназолин-4-тионнинг (4) бром билан таъсирлашиши трициклик хиназолин-4-онларга ўхшаш боради ва тегишли пербромидларни ҳосил қилади (2-жадвал).

2-Жадвал

2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионнинг пербромиди, гидробромиди ва бромли комплексининг (4, 23-25) унуми ва баъзи катталиклари.

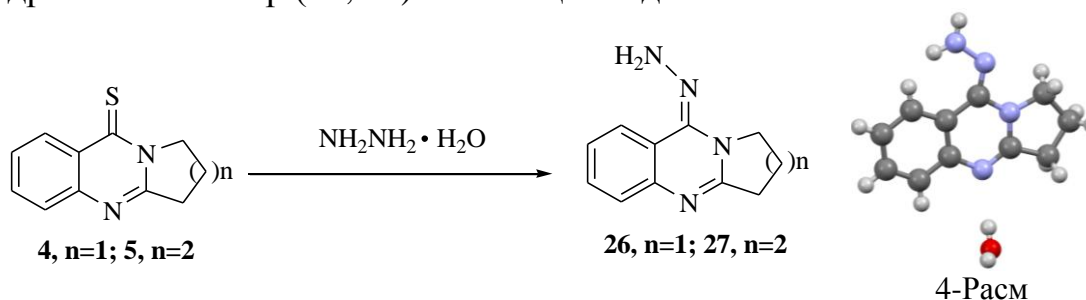
Бошланғич модда	Олинган бирикма	Брутто-формула	Суюқ. ҳарорати, °С	Унуми, %
4	23	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> Br <sub>3</sub> S	108	90
23	24	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> BrS	278-280	71
23	25	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> S	140	74
24	4	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S	140-142	97*

\*Тегишли гидробромид (24) ва аммиакнинг ўзаро таъсиридан олинган 4-бирикманинг унуми.

Бромли комплекси 25 донор-акцептор туридаги комплексларга киритиш мумкин. Унинг ҳосил бўлишида азот атомининг n-бўлинмаган электрон жуфти ва бром атомининг δ-бўшаштирувчи орбитали иштирок этади. Бунда nδ (>N·Br<sub>2</sub>) комплекси ҳосил бўлади.

*2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионнинг гидразин гидрат билан реакцияси*

Маълумки, тиокарбонил гуруҳи карбонил гуруҳига нисбатан нуклеофил реагентлар билан осонроқ реакцияга киришади, бу эса турли ҳосилалар синтезига олиб келади. Трициклик хиназолин-4-тионларнинг (4, 5) 80% ли гидразин гидрат билан реакцияси турли (эритувчи, реагентлар нисбати, вақт) шароитларда олиб борилди. Айтиш лозимки, хиназолин-4-онларда мазкур реакцияларни амалга оширишнинг имкони йўқ. Реакциялар натижасида муҳим интермедиатлар - (E)-4-гидразоно-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолинлар (26, 27) синтез қилинди:

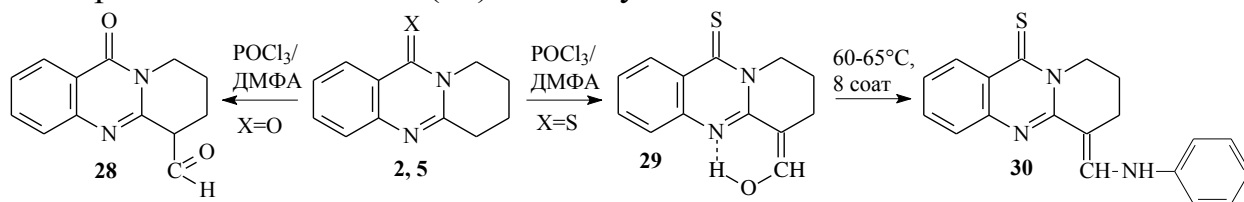


Бу интермедиатлар кейинги тадқиқотларимиз учун жуда муҳим бўлганлиги учун тажрибаларни 26-бирикма синтези мисолида муқобиллаштирдик. Бунда реакциялар эритувчилар - этил спирти ва пиридинда, ёки эритувчисиз муҳитда, 20°C-115°C ҳароратда ҳамда 5-48 соат давомида олиб борилди. Натижалар шуни кўрсатадики, реакция эритувчисиз ёки этил спиртида олиб борилганда маҳсулот унуми паст бўлиб фақат 15-30%ни ташкил этади. Энг яхши натижага реакция пиридинда 4 соат қайнатиб олиб борилганда эришилди, яъни бунда реакция қисқа вақт ичида юқори унум (88%) билан тегишли (E)-4-гидразоно-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин (26) ҳосил бўлишига олиб келди (4-Расм).



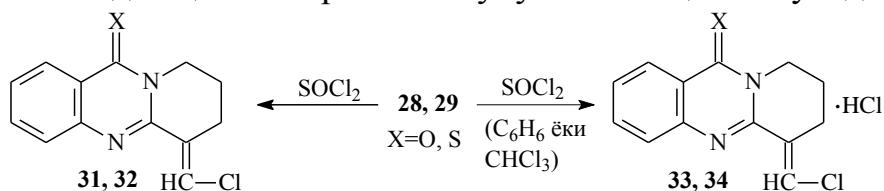
*α-Формил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он ва -тионнинг  
синтези ва кимёвий ўзгаришлари*

Маълумки, 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (2) Вильсмейер-Хаак реагенти ( $\text{POCl}_3$ -ДМФА) ёрдамида формилланганда фақат  $\alpha$ -формил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онни (28) ҳосил қилади. Биз 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионни (5) формиллаш реакциясини олиб борганимизда  $\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион (29) ҳосил бўлишини аниқладик:



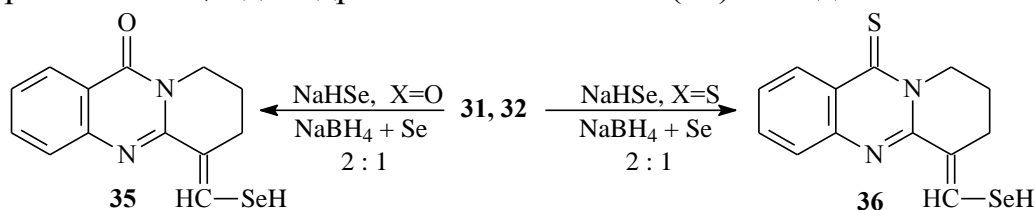
ИҚ-,  $^1\text{H}$ ЯМР-спектроскопия натижалари ҳосил бўлган бирикма ичкимолекуляр водород боғи ҳисобига барқарор енол шаклда мавжуд бўлишини тасдиқлади. Хусусан, бу модданинг ИҚ-спектрида  $\nu_{\text{C}=\text{S}}$  гуруҳининг валент тебранишлари  $1283\text{ см}^{-1}$  да,  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  гуруҳи -  $1563\text{ см}^{-1}$  да,  $\nu_{\text{C}-\text{N}}$  гуруҳи -  $1488\text{ см}^{-1}$  да, гидроксил гуруҳи ( $\nu_{\text{O}-\text{H}}$ ) -  $3435\text{ см}^{-1}$  да кўринади. Унинг  $^1\text{H}$  ЯМР спектрида ОН гуруҳининг бир протонли синглети 14.7 м.у. да,  $\delta$ -ҳолатдаги метилен гуруҳи протонлари 3.83 м.у.да (триплет),  $\beta$ - ҳолатдаги протонлар- 2.48 м.у. (триплет),  $\gamma$ -ҳолатдаги протонлар эса 1.91 м.у. да (мультиплет) намоён бўлади; олефин протони ( $=\text{CH}$ ) 8.76 м.у. да (синглет), ароматик протонлар 7.11-8.03 м.у.да кимёвий силжишга эга бўлади. Олинган 29-модданинг анилин билан нуклеофил алмашиниш реакциялари ўрганилди ва уни кислородли аналогларига нисбатан қийинроқ ва узокроқ вақтда кетиши кузатилди. Реакциялар 29:анилин – 1:9 нисбатда  $60\text{-}65^\circ\text{C}$  да 8 соат давомида қиздириб олиб борилди ва 73% унум билан  $\alpha$ -анилинометилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион (30) синтез қилинди.

Бирикмалар (28, 29) ортикча  $\text{SOCl}_2$  билан таъсирлашиб гидроксил гуруҳининг хлор атомига нуклеофил алмашиниши содир бўлади ва  $\alpha$ -хлорметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (31) ва  $\alpha$ -хлорметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион (32) ҳосил бўлади. Бунда  $\alpha$ -хлорметилиден ҳосилалар 70-98% унум билан ҳосил бўлади:



Бу бирикмаларни барқарор шаклда олиш учун, уларнинг (28, 29)  $\text{SOCl}_2$  билан эквимоляр миқдорларини абсолют бензол ёки хлороформдаги реакцияларини амалга оширдик ва тегишли хлоргидратларни (33, 34) яхши унумлар билан синтез қилдик. Олинган  $\alpha$ -хлорметилиден-ҳосилаларнинг (31, 32) хлор атомлари ҳаракатчанлигидан келиб чиққан ҳолда уларнинг  $\text{NaHSe}$  билан ўзаро таъсири ўрганилди ва тегишли  $\alpha$ -гидроселенилметилиден-2,3-

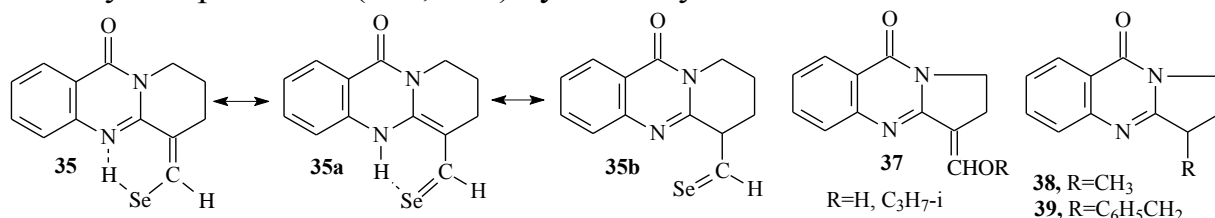
тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**35**) ва  $\alpha$ -гидроселенилметиленден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион (**36**) олинди:



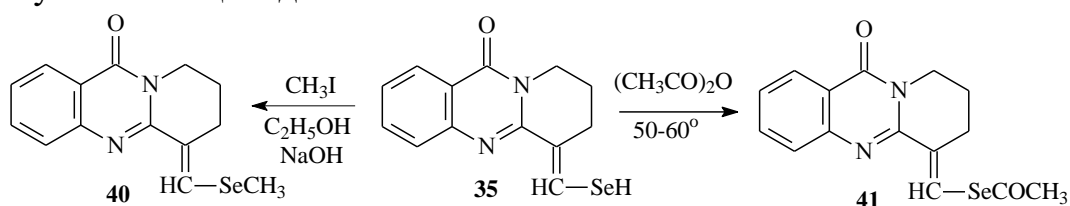
Олинган бирикмалар (**35**, **36**) таркибида селен (Se) атоми сақловчи *Mackinlaya Subulata Philipson* ўсимлигидан ажратиб олинган алкалоидларнинг тионалоглари қаторида биринчи вакил ҳисобланади. Шунингдек, гидроселенил гуруҳи сақловчи бирикмаларнинг баъзи бир кимёвий ўзгаришларини ўрганиш катта қизиқиш уйғотади.

*$\alpha$ -Гидроселенилметиленден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онни алкиллаш ва ациллаш реакциялари*

**35** – Бирикма ўзининг  $\alpha$ -гидроксиметиленден аналоги (**29**) сингари бир неча таутомер шаклда (**35a**, **35b**) бўлиши мумкин:



Хусусан,  $\alpha$ -гидроксиметиленден-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**37**, R=H) мисолида алкилловчи агентларнинг (метил йодид, изопропил йодид, бензил хлорид) тузилишига қараб O-алкил (**37**, R=C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-i) ёки C-метил/бензил ҳосилалар (**38**, **39**) ҳосил бўлади. Шуларни ҳисобга олган ҳолда биз  $\alpha$ -гидроселенилметиленден-ҳосиланинг (**35**) метил йодид билан реакциясини ўргандик. Реакция хона ҳароратида этил спиртининг ишқорли эритмада олиб борилганида 40% унум билан  $\alpha$ -метилселенилметиленден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**40**) ҳосил бўлди. Айтиб ўтилганидек,  $\alpha$ -гидроксиметиленден-ҳосилани (**37**, R=H) ҳам ациллаш реакциялари ўрганилган. Шу реакцияни **35**- бирикмага татбиқ этиш учун унинг сирка ангидриди билан ацилланиш реакциясини ўтказдик. Реакция 50-60°Cда олиб борилганда реакция селен атомига кетиб 45% унум билан  $\alpha$ -ацетилселенилметиленден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**41**) ҳосил бўлиши аниқланди:

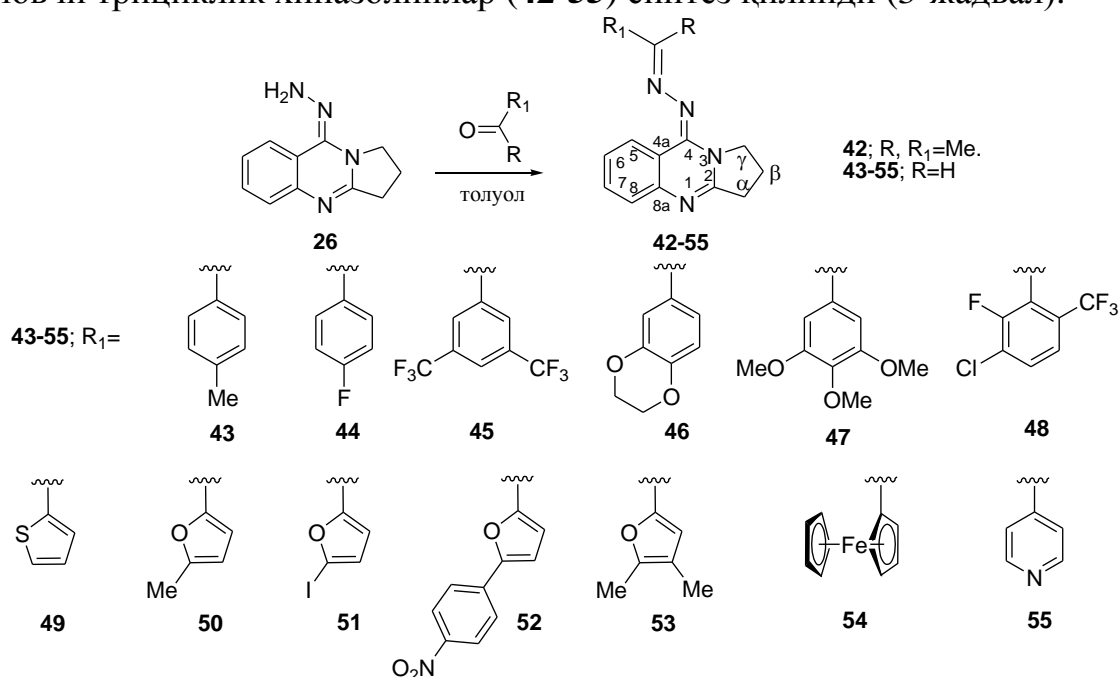


Шундай қилиб, **35** ни алкиллаш реакцияси селен атомига кетиши кўрсатилди.  $\alpha$ -Гидроксиметиленден-2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он ва — тионларнинг бир-биридан кескин фарқ қилиши, яъни бунда реакция йўналишининг кескин ўзгариши (яъни O/Se-алкил ёки C-алкил маҳсулотлар

ҳосил бўлиши) кислород ва селен атомларининг ҳар хил электроманфийлиги ва ҳажмининг турличалиги билан тушунтирилади.

*4-Гидразоно-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолиннинг карбонил бирикмалар билан таъсирлашиши*

Трициклик хиназолинларнинг 4-ҳолатида гидразон фрагменти сақлаган ҳосилалар кимёвий ва биологик жиҳатдан жуда муҳимдир. Олинган 4-гидразоно-ҳосилалар кейинги тадқиқотлар учун муҳим объект бўлиб хизмат қилиши мумкин. Шунинг учун, гидразонни (**26**) турли карбонил бирикмалар билан ўзаро таъсири ўрганилди. Натижада илк бор таркибида янги алмашинган гидразонлар (носимметрик азинлар,  $RR_1C=N-N=CR_2R_3$ ) сақловчи трициклик хиназолинлар (**42-55**) синтез қилинди (3-жадвал):



Реакциялар гидразон (**26**):карбонил бирикма – 1:1.5 нисбатлардаги аралашмасини толуолда 4 соат давомида қайнатиш билан олиб борилди ва 67-92% унум билан тегишли гидразонлар (**42-55**) олинди. Синтез қилинган янги бирикмаларнинг (**26**, **42-55**) тузилиши  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопик таҳлил асосида ишончли тарзда исботланди. Масалан, гидразоннинг (**26**)  $^1\text{H}$  ЯМР спектрида хиназолин фрагментининг метилен гуруҳлари протонлари 2.93 м.у. (2H, т,  $J = 8.0$ ,  $\alpha\text{-CH}_2$ ), 2.15 (2H, м,  $\beta\text{-CH}_2$ ), 3.82 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\gamma\text{-CH}_2$ ) соҳаларда намоён бўлади,  $\text{NH}_2$  гуруҳнинг 4.85 м.у. да кенгайган синглетининг кимёвий силжишини аниқлашимиз мумкин. Ароматик соҳа протонларининг 4 та мультиплет сигналларни мос ҳолда 7.41 (H-8), 7.20 (H-7), 7.47 (H-6) ва 7.68 (H-5) м.у. ларда кузатилади. Реакция маҳсулотларининг (**42-55**)  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрларида хиназолин фрагментининг сигналлари гидразон (**26**) спектридаги каби аналогик соҳада намоён бўлади.

Шундай қилиб, 4-гидразоно-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолинни (**27**) карбонил бирикмалар билан таъсиридан янги - гетероциклик бирикмалар синтезида синтон бўлиб ишлатиладиган гидразонлар (**42-55**) синтез қилинди.

## Олинган гидразонларнинг (42-55) физик-кимёвий катталиклари

n/n	Маҳсулот	Унум, %	Суюкланиш харорати, <sup>0</sup> С	R <sub>f</sub> (Бензол: метанол - 5:1)	Брутто-формула
1	<b>42</b>	92	110-112	0,42	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>
2	<b>43</b>	72	138-140	0,5	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub>
3	<b>44</b>	73	134-135	0,47	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub>
4	<b>45</b>	68	169-170	0,56	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub>
5	<b>46</b>	81	144-146	0,5	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub>
6	<b>47</b>	67	131-133	0,42	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub>
7	<b>48</b>	85	188-189	0,46	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>4</sub>
8	<b>49</b>	84	136-138	0,5	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S
9	<b>50</b>	76	98-100	0,53	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O
10	<b>51</b>	79	176-178	0,46	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> IN <sub>4</sub> O
11	<b>52</b>	85	220-222	0,51	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>
12	<b>53</b>	75	175-177	0,42	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O
13	<b>54</b>	75	168-170	0,53	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> FeN <sub>4</sub>
14	<b>55</b>	82	124-126	0,53	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>

*Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги*

Синтез қилинган бирикмаларнинг ўстирувчилик, фунгицидлик, инсектицидлик ва микробларга қарши фаолликлари ўрганилди.

*Фунгицидлик ва ўстирувчилик фаолликлари.* Синтез қилинган бирикмалардан 12 тасининг (**4, 5, 7, 9, 10, 12, 14-16, 17, 29, 32**) фунгицидлик хоссаси ўсимлик моддалари кимёси институтида гўза фитопатогенлари - *Fusarium oxysporum* (фузариоз) ва *Xanthomonas malvacearum* (гоммозга) нисбатан ўрганилди. Бирламчи лаборатория тадқиқотлари бу моддалар фунгицидлик хоссага эга эмаслигини кўрсатди. Ушбу бирикмаларнинг ўстирувчилик хоссаси буғдойнинг «Москвич» навига нисбатан уч хил концентрацияда (0,01; 0,001; 0,0001%) ўрганилди. Эталон сифатида «Новосил» (0,001%) препарати ишлатилди. Бирламчи лаборатория синовлари натижалари текширилган бирикмалардан 5 таси (**9, 12, 16, 17, 32**) назоратга нисбатан яхши ўстирувчилик фаоллиқни кўрсатди. Таъкидлаш керакки, таркибида асимметрик углерод атоми сақлаган бирикма (**17**) 3 хил концентрацияда (0,01%, 0,001%, 0,0001%) ҳам назоратга нисбатан юқорирок ўстирувчилик фаоллиқни намоён қилди.

*Микробларга қарши фаоллиги.* Синтез қилинган бирикмаларнинг - **1,2, 4,5, 7-12, 14-16, 17, 29, 32, 34, 36** беш хил граммусбат ва грамманфий бактерия ва замбуруғ штаммларига: *S. aureus* ATCC 25923/004134; *E. coli* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853/004135; *Bacillus cereus*

24/003600; *Candida albicans* 7/003838 нисбатан фаолликлари текширилди. Натижада 3 та бирикма-  $\alpha$ -хлорметилен-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион (**32**), унинг гидрохлориди (**34**) ва  $\alpha$ -гидроселенилметилен-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион (**36**) кенг доирадаги микробларга қарши фаолликка эгаллиги аниқланди. Минимал ингибирлаш концентрацияси (МИК) натижалари энг фаол 3 та бирикма (**32**, **34**, **36**) орасида энг истиқболлиси **32**-бирикма (1.25 мг/мл) эканлигини кўрсатди.

Шунингдек, синтез қилинган янги гидразонларнинг (**42-55**) уч хил патоген микроорганизмларга – икки хил бактерия (*Staphylococcus aureus* ва *Escherichia coli*), ҳамда битта замбуруғ (*Candida albicans*) штамmlарига нисбатан микробларга қарши фаолликлари ўрганилди. Текширилган аксарият моддалар стандарт дорилар – ампициллин ва амфотерицин В га нисбатан ўртача антимиқроб фаолликни намоён қилади. Лекин, молекуласида 5-(4'-нитрофенил)-фуран-2-ил фрагменти сақлаган ҳосила (**52**) *Candida albicans* замбуруғи штамmlарига нисбатан юқори фунгицид фаолликни кўрсатди, пиридин-4-ил фрагменти сақловчи хиназолин ҳосиласи (**55**) *Staphylococcus aureus* бактерияси штаммига нисбатан яхши (ингибирлаш зонаси=15 мм) фаоллик намоён қилди. Натижалар 5-(4'-нитрофенил)-фуран-2-ил фрагменти сақлаган хиназолин ҳосиласи (**52**) *Candida albicans* замбуруғи штамmlарига стандарт дори – Ампициллин билан бир хил юқори фаолликни намоён қилиши аниқланди.

Тадқиқотларимиз давомида 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионлар (**4-6**), 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолиннинг (дезоксипеганин) гидрохлорид ва 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-оннинг (**1**) (дезоксивазицинон) гидрохлоридларини инсектицидлик фаоллигини стандарт восита– имидаклопридга нисбатан аниқланди. Бунда аниқландики, бирикмаларнинг инсектицидлик фаоллиги стандартга нисбатан пастроқ бўлсада, лекин 4-ҳолатида карбонил гуруҳи тутган (хиназолин-4-онлар), водород атоми сақлаган (хиназолинлар) ва тиокарбонил гуруҳи тутган моддалар (хиназолин-4-тионлар, **4-6**) қаторида фаолликни ошиб боришини, шунингдек тиоамидлар (**4-6**) қаторида ҳам метилен гуруҳлари сони ошиб бориши билан уларнинг биологик фаоллиги кучайишини кузатишимиз мумкин. Мазкур гомологик қаторда, айниқса **5** ( $30 \pm 0,2$ ) ва **6** ( $33 \pm 0,9$ ) моддалар 1 мкг/мл концентрацияда ҳужайра ўсишини имидаклопридга ( $51 \pm 0,6$ ) нисбатан 59% ва 65% ингибирлаши кузатилди. Ушбу натижалар, мазкур диссертация учун объект сифатида танланган трициклик 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг нафақат кимёвий нуқтаи-назардан, балки биологик жиҳатдан ҳам катта аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди. Шунинг учун, трициклик хиназолин-4-тионлар қаторида потенциал биологик фаол моддалар излаш истиқболли эканлигини билдиради.

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

## ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан реакциялари систематик тарзда олиб борилди ва жараёнларга таъсир этувчи асосий омиллар кўрсатиб берилди.
2. 2,3-Три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он ва -тионларнинг ароматик альдегидлар билан ишқорий ва кислотали муҳитдаги реакциялари натижасида  $\alpha$ -арилиден- ёки  $\alpha$ -арил-, -гидроксиметил-ҳосилаларни препаратив олиш усуллари ишлаб чиқилди.
3. 2,3-Три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг нитролаш ва формиллаш реакциялари хиназолин-4-онлардан фарқли равишда, тиокарбонил гуруҳининг карбонил гуруҳигача оксидланиши ва енол шаклдаги изомер маҳсулот -  $\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион ҳосил бўлиши кўрсатиб ўтилди.
4. 2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионнинг молекуляр бром билан таъсирлашиши мос хиназолин-4-онлар сингари пербромид ҳосил бўлиши билан бориши аниқланган. Пербромиднинг баъзи кимёвий ўзгаришлари ўрганилиб бромли комплекс, гидробромидлар олинган ва бромли комплекснинг  $n\delta$  туридаги комплексларга мансублиги кўрсатиб берилди.
5. Илк бор  $\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионнинг тионилхлорид билан таъсирдан олинган  $\alpha$ -хлорметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионни натрий гидроселенид билан реакцияси натижасида таркибида селен атоми сақловчи  $\alpha$ -гидроселенилметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион синтез қилинди ва уни селектив алкиллаш ҳамда ациллаш усуллари тавсия қилинди.
6. 2,3-Три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионларнинг гидразин гидрат билан реакциясидан илк бор тегишли гидразонлар ҳосил бўлиши кўрсатиб берилган, реакция шароитлари муқобиллаштирилган ва муҳим синтонлар - (*E*)-4-гидразоно-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолинлар синтез қилишнинг янги усули тавсия этилди.
7. 4-Гидразоно-ҳосилаларнинг турли карбонил бирикмалар билан таъсири натижасида янги гетероциклик бирикмалар синтезида истиқболли билдинг-блок бўлиб хизмат қилувчи гидразонлар олишнинг самарали усуллари ишлаб чиқилди.
8. Илк бор олиб борилган изланишлар натижасида 42 та янги бирикмалар синтез қилинган ҳамда улар орасида ўстирувчилик ва микробларга қарши юқори фаоллик кўрсатувчи моддалар борлиги тасдиқланди.

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

---

**ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**НАСРУЛЛАЕВ АЗИЗБЕК ОЗОДОВИЧ**

**ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 2,3-ТРИ, -ТЕТРАМЕТИЛЕН-3,4-  
ДИГИДРОХИНАЗОЛИН-4-ТИОНОВ**

**02.00.03 - Органическая химия**

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

**Ташкент – 2018**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.2.PhD/K33.**

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

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

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

**Официальные оппоненты:** **Абдугофуров Ибрагимджан Азизович**  
доктор химических наук

**Захидов Касым Акилович**  
кандидат химических наук, доцент

**Ведущая организация:** **Ташкентский фармацевтический институт**

Защита диссертации состоится «23» октября 2018 года в «16<sup>00</sup>» часов на заседании Научного совета DSc27.06.2017.K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел: (99871) 227-12-24; факс: (99824) 246-53-21, 246-02-24. e-mail:chem0102@mail.ru. Административное здание Национального университета Узбекистана).

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

Автореферат диссертации разослан «8» октября 2018 года.

(реестр протокол рассылки №22 от «6» октября 2018 года).

**Х.Т. Шарипов**

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

**Д.А. Гафурова**

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

**А. К. Абдушукуров**

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



## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире природные и синтетические гетероциклические соединения являются основой препаратов, применяемых в различных отраслях народного хозяйства. Одним из них являются хиназолиновые алкалоиды, их аналоги и производные. Анализ литературных данных опубликованных в последние годы позволяет полагать, что в ряду гетероциклических соединений, содержащих хиназолиновое кольцо наблюдается увеличение количества фармакологически активных веществ.

В настоящее время в мире определение влияний карбонильной и тиокарбонильной групп хиназолиновых алкалоидов, их аналогов и производных на направление реакций, идентификация структуры продуктов реакций их с электрофильными и нуклеофильными реагентами, целенаправленный синтез перспективных соединений и разработка биологически активных препаратов на их основе является актуальной задачей. В том числе, бурно развиваются работы по получению новых производных трициклических хиназолин-4-онов на основе методов современного органического синтеза, определение их биологической активности и разработка лекарственных средств.

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

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнение задач, затронутых в Указе Президента Республики Узбекистан УП-4947 «Стратегия действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, и в Постановлении от 14 марта 2017 года № ПП-2831 «О дополнительных мерах по повышению эффективности проектных работ в базовых отраслях экономики», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

---

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

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

**Степень изученности проблемы.** Исследование трициклических хиназолиновых алкалоидов начато 100 лет назад. Целенаправленные исследования на основе этих алкалоидов ведутся во многих странах мира. Ряд зарубежных ученых – A.Saeed, K.-H. Lee, J. P. Michael, B. Mhaske, N.P. Argade, D. Seidel, Atta-ur-Rahman, J. A. Lamberton, W. R. Bowman, M. V. Rao, H. Fujioka, A. Kamal, K.L. Reddy, K. L. Dhar, M. Kurimoto, A. Cagir, Э.Э. Шульц, С.М. Адекенов занимались синтезом и модификаций различных производных хиназолина, исследованием их физико-химических свойств и биологической активности. В нашей республике в развитие данного направления внесли весомый вклад С.Ю. Юнусов, Х.М. Шахидоятов, Ч.Ш. Кадыров, М.В. Тележенецкая, Э.Орипов, Н.Д. Абдуллаев, Б.Ж. Элмурадов, Т.С. Туляганов, Х.Н. Хашимов, А. Ирисбаев, Б. Ташходжаев, М.Г. Левкович, Л.В. Молчанов, Г.В. Мусаева, Н.И. Мукаррамов, А.Ш. Абдуразаков и др. своими исследованиями в разработку синтеза производных хиназолинов, их производных и исследование их структуры и биологической активности.

В литературе приведены сведения по синтезу, модификации и биологической активности би- и трициклических хиназолин-4-онов, однако нет сведений по синтезу и исследованию активности их тиоаналогов – 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов. Поэтому определение сравнительной реакционной способности карбонильной и тиокарбонильной групп в реакциях с электрофильными и нуклеофильными реагентами открывает возможности целенаправленного синтеза перспективных биологически активных соединений.

**Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ по теме А-10-151 «Разработка высокоэффективных средств для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта на основе местного сырья» (2006-2008 гг.).

**Целью исследования** является разработка способов получения новых производных 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов, а также определение их физико-химических и биологических свойств.

**Задачи исследования:**

разработка усовершенствованных методов синтеза 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов и проведение их нитрование, бромирование и формилирование реагентом Вильсмейера-Хаака;

осуществление нуклеофильного замещения  $\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона с хлористым тионом в различных условиях;

синтез  $\alpha$ -гидроселенилметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназо-

лин-4-тиона реакцией  $\alpha$ -хлорметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона гидроселенидом натрия и проведение его реакции алкилирования и ацилирования;

осуществление конденсации 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов с альдегидами в кислой и щелочной средах;

синтез 4-гидразино производных взаимодействием 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов гидразин гидратом и изучение реакций их с карбонильными соединениями;

поиск биологически активных веществ среди синтезированных соединений.

**Объектами исследования** являются 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-оны, 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионы, замещенные хиназолины и их новые производные.

**Предметом исследования** является синтез  $\alpha$ -арилиден(фурфурилиден-2)-,  $\alpha$ -арил-, -гидроксиметил производных, пербромидов, гидробромидов, бромных комплексов,  $\alpha$ -гидрокси-, -хлорметилиден-, -гидроселенилметилиден-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов, 4-гидразино производных, полученные взаимодействием 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов, их кислородных аналогов и производных с электрофильными и нуклеофильными реагентами, выявление их физико-химических и биологических свойств.

**Методы исследования.** Тонкий органический синтез, ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ (РСА), хроматография (ТСХ, колоночная) и биологические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые осуществлены реакции 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов с электрофильными и нуклеофильными реагентами и определены основные факторы, влияющие на протекание процессов;

выявлено образование  $\alpha$ -арилиден- или  $\alpha$ -арил-, -гидроксиметил-производных в реакциях 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов и -тионов с ароматическими альдегидами в щелочной и кислой средах в зависимости от условий реакции и структуры альдегидов;

доказано, что реакции нитрования и формилирования 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов в отличие от хиназолин-4-онов протекает окислением тиокарбонильной группы до карбонильной группы и образованием устойчивой енольной таутомерной формы-  $\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона;

впервые осуществлен синтез пербромидов и важных синтонов - (*E*)-4-гидразинохиназолинов реакцией 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов с молекулярным бромом и гидразин гидратом;

впервые реакцией  $\alpha$ -хлорметилиден-производного с гидроселенидом натрия синтезирован  $\alpha$ -гидроселенилметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона, содержащий атом селена.

### **Практические результаты исследования:**

разработаны эффективные способы синтеза  $\alpha$ -арилиден- и  $\alpha$ -арил-, -гидроксиметил производных из 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов;

разработаны новые методы получения важных синтонов - (*E*)-4-гидразоно-2,3-три-, тетраметилен-3,4-дигидрохиназолинов;

обнаружен эффективный способ получения реакционноспособного  $\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона;

разработаны методы синтеза гидразонов, которые являются важными билдинг-блоками для получения новых гетероциклических соединений;

в результате проведенных исследований выявлены вещества, обладающие ростостимулирующей и противомикробной активностями;

**Достоверность результатов исследования.** Полученные экспериментальные данные подтверждены современными методами исследования на основе: ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографическими методами (ТСХ, колоночная), биологическими методами и др.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования состоит в использовании систематических реакций 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов с электрофильными и нуклеофильными реагентами, выявление основных факторов, влияющие на протекание реакций.

Практическая значимость результатов исследований состоит в выявлении веществ с ростостимулирующей и противомикробной активностью среди синтезированных соединений, разработке эффективных способов получения  $\alpha$ -арилиден-,  $\alpha$ -арил-, -гидроксиметил-производных, пербромидов,  $\alpha$ -гидрокси-,  $\alpha$ -хлор-,  $\alpha$ -гидроселенилметилиден-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов и (*E*)-4-гидразонохиназолинов, новых гидразонов в ряду несимметричных азинов. В результате исследований синтезированы 52 соединений, 42 из них являются новыми.

**Внедрение результатов исследования.** На основе научных результатов, полученных по изучению эффективных способов синтеза и модификации трициклических хиназолин-4-онов и -тионов, а также их производных:

результаты рентгеноструктурного анализа 6-(4-нитробензилиден)-6,7,8,9-тетрагидро-11Н-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тиона, 6,7,8,9-тетрагидро-11Н-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-11-тиона, 6,7,8,9,10,12-гексагидроазепино[2,1-*b*]хиназолин-12-тиона, 2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9(1Н)-тиона, 9-гидразино-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]хиназолина включены в базу кристаллографических данных Кембриджа (The Cambridge Structural Database, CCDC, 1402646, 1482606, 1482607, 886969, 1819031). В результате включенные в базу новые вещества дали возможность их использования при доказательстве структур аналогических соединений;

способы получения и реакции хиназолин-4-тионов использованы в проекте 31110103908 (справка Синцзянского технического института физики и химии, КНР). В результате разработаны методы введения

тиокарбонильной группы в молекулы новых синтетических соединений и выявлено увеличение противомикробных свойств синтезированных веществ

методы получения новых природных веществ и их синтетических аналогов изложены в учебнике для вузов по направлению химического обучения «Биоорганическая химия» (свидетельство под номером 392-18). В результате в процессе обучения было достигнуто улучшение содержания занятий, повышение эффективности преподавания при обучении предмета;

результаты модификаций 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов использованы для синтеза новых производных алкалоидов и биологически активных веществ в фундаментальных проектах ФА-ФЗ-Т047 «Теоретические основы создания нового метода образования углерод - углеродной связи в ряду алкалоидов и их синтетических аналогов» и ФА-Ф7-Т207 «Теоретические аспекты создания асимметрического центра в молекулах биологически активных гетероциклических соединений» (справка 4/1255-1330 Академии наук Республики Узбекистан от 22 мая 2018 года). В результате выявлены возможности разработки эффективных способов образования новой С-С связи и асимметрического атома углерода в молекулах биологически активных гетероциклических соединений;

способы синтеза хиназолин-4-тионов использованы при разработке нового антигельминтного препарата в прикладном проекте КА-9-002 «Создание высокоэффективного отечественного антигельминтного препарата Хиназола и кормового концентрата Госсипрена для применения в сельском хозяйстве, животноводстве и птицеводстве» (справка ФТА-02-11/1319 Агентства науки и технологии от 18 декабря 2017 года). В результате разработанные способы тионирования позволили синтезировать новых и высокоэффективных тиоаналогов препарата Хиназол;

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были доложены и обсуждены на 14 научно-практических конференциях, в том числе на 9 международных и 5 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 23 научных работ, из них 9 научных статей, в том числе 4 в республиканских и 5 в международных журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 118 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику

результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Химия пиридинтионов и их конденсированных аналогов» изложены результаты проведённых исследований из иностранной и отечественной литературы. Данные объединены и сделаны научные выводы, а также на основе анализа данной литературы определены цели, задачи, актуальность и важность диссертационной работы.

Вторая глава диссертации посвящена «Химическим превращениям 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов». В главе представлены результаты собственных исследований.<sup>2</sup>

*Синтез и взаимодействие 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов с нитрующей смесью*

Исходя из цели и задач исследования, синтезированы объекты исследований - 2,3-три-, -тетра-, пентаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионы (**4-6**) кипячением эквимольных количеств кислородных аналогов их - 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов (**1-3**) и пентасульфида фосфора ( $P_2S_5$ ) в м-ксилоле в течении 3 ч; при этом выходы продуктов составляют 70-72%. Выход соединения **5** в пиридине (кипячение 4 ч) составляет 83%. На рис.1 приведена структура соединения **5** в кристалле. Известно, что 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-оны (**1-3**) взаимодействуют с нитрующей смесью ( $HC$ ,  $HNO_3+H_2SO_4$ ) в относительно мягких условиях ( $-5^{\circ}-0^{\circ}C$ ) с образованием 6-нитропроизводных. С целью применения этой реакции к 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионам (**4-6**) и синтеза 6-нитропроизводных (**A**), нами изучено нитрование этих тионов с нитрующей смесью; при этом обнаружено, что трициклические хиназолин-4-тионы (**4-6**) в отличие их кислородных аналогов (**1-3**) не образуют 6-нитропроизводные (**A**), т.е. вместо электрофильного замещения в 6-ом положении происходит окисление тиокарбонильной группы до карбонильной группы. Следует подчеркнуть, что продукты окисления (**1-3**) образуются почти с количественными выходами (95-98%):

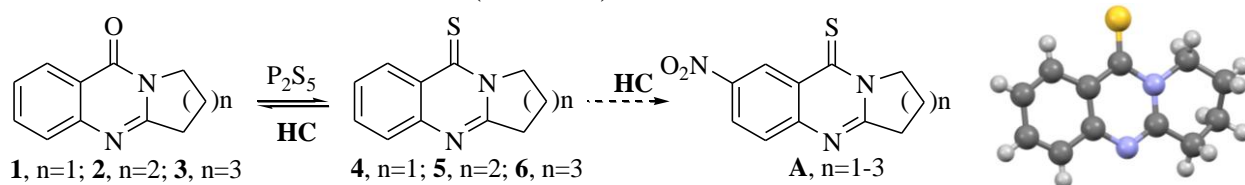


Рис.1

Это доказывает, что реакции трициклических хиназолин-4-тионов (**4-6**) с нитрующей смесью идет в другом направлении.

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

### Конденсация 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов с альдегидами

Конденсация трициклических хиназолин-4-онов и их производных с альдегидами проведены в кислой, щелочной и нейтральной средах, без растворителя, а также в растворителях с различной полярностью; при этом выявлено, что реакция идет с участием  $\alpha$ -метиленовой группы субстратов и образуются соответствующие  $\alpha$ -арилиден- или  $\alpha$ -(арил-, -гидроксиметил)-производные. Кроме того, показано, что тип образующихся продуктов сильно зависит от структуры субстрата и альдегида, температуры и продолжительности реакции. С целью применения этой реакции для **4,5** нами осуществлено взаимодействие тионов с различными альдегидами. Реакции проведены нагреванием эквимольных количеств 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов (**4**, **5**) и альдегидов в ледяной уксусной кислоте в течение 2-4 часов и получены  $\alpha$ -арилиден(фурфурилиден-2)-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионы (**7-16**) (таблица 1). При этом не были выделены промежуточные продукты (**B**):

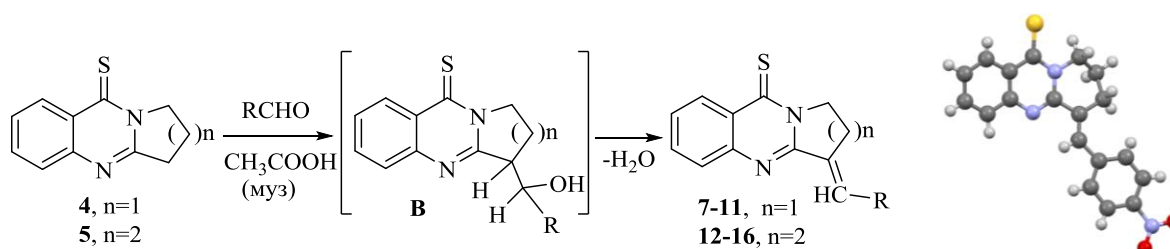


Рис.2

Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектров<sup>3</sup> соединений **7-16** показывают, что сигналы ароматических протонов Н-5, расположенных в пери-положении относительно тиокарбонильной группы, проявляются в слабом поле (8.3-8.7м.д), чем таковые для соответствующих хиназолин-4-онов (8.0-8.2м.д.). Сигнал протона Н-6 проявляется в относительно сильном поле (7.32-7.46 м.д.), сигналы протонов Н-7 – при 7.57 - 7.79 м.д., сигналы протонов Н-8 – при 7.36-7.68 м.д. Олефиновый протон (=CH-) имеет аллильное спин-спиновое взаимодействие с протонами  $\beta$ -CH<sub>2</sub> (J=2.5-2.9 Гц). Кроме того, мультиплетный сигнал протонов  $\beta$ -CH<sub>2</sub> приобретает форму триплета дублетов (**7**, **8**, **10**, **11**) с дальней константой (J=2.5–2.9 Гц) с протонами группировки =CHAr(Het) в области 3.21-3.30 м.д., а сигналы протонов  $\gamma$ -CH<sub>2</sub> наблюдаются в виде триплетов в области 4.37 – 4.5 м.д. Отсутствие сигнала протонов  $\alpha$ -метиленовой группы при 3.25 м.д. (2H, триплет), проявление протонов  $\beta$ - и  $\gamma$ -метиленовых групп в виде триплетов подтверждает протекание конденсации по  $\alpha$ -углеродному атому. Протекание реакции по этому направлению окончательно доказано с помощью РСА на примере  $\alpha$ -(4-

<sup>3</sup> Автор благодарит сотрудников лаборатории «Физические методы исследования» во главе в.н.с., проф. Н.Д. Абдуллаева за оказанную помощь при изучении спектральных характеристик синтезированных соединений.

нитро)бензилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона (Рис.2). (15)

Таблица 1

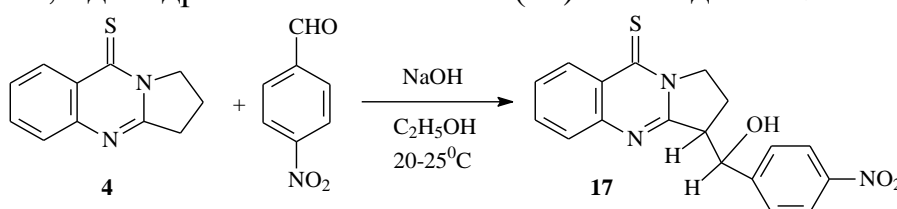
Физико-химические характеристики  $\alpha$ -арилиден(фурфурилиден-2)-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов (7-16)

n/n	Исходные соединения	Продукт реакции	Выход, %	Т.пл., °С	R <sub>f</sub> (бензол:метанол=5:1)	Брутто-формула
1	4 Бензальдегид	7	48.3	214	0.89	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S
2	4 4-гидрокси-бензальдегид	8	24.5	257-259	0.52	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS
3	4 4-диметиламино-бензальдегид	9	65.7	242	0.87	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S
4	4 4-нитро-бензальдегид	10	59.7	288-290	0.88	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
5	4 фурфурол	11	62.5	250	0.85	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS
6	5 Бензальдегид	12	65	168	0.86	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S
7	5 4-гидрокси-бензальдегид	13	65	146	0.82	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS
8	5 4-диметиламино-бензальдегид	14	60	184	0.87	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S
9	5 4-нитро-бензальдегид	15	74	208-210	0.88	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
10	5 фурфурол	16	68	170	0.88	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS

В <sup>1</sup>H ЯМР спектре соединений **12-16** химический сдвиг ароматических протонов проявляются аналогично соединениям **7-11**. В их ИК-спектре валентные колебания  $\nu_{C=S}$  группы проявляются в интервале 1223-1292 см<sup>-1</sup>,  $\nu_{C=N}$  групп – при 1566-1611 см<sup>-1</sup>,  $\nu_{C-N}$  – при 1460-1491 см<sup>-1</sup>, частоты колебаний  $\nu_{NO_2}$  группы соединений **10, 15** – при 1508-1509 см<sup>-1</sup>,  $\nu_{O-H}$  группы соединений **8, 13** - при 3478-3480 см<sup>-1</sup>. Таким образом, реакции 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов с ароматическими альдегидами в кислой среде приводят к соответствующим  $\alpha$ -арилиден производным **7-16**.

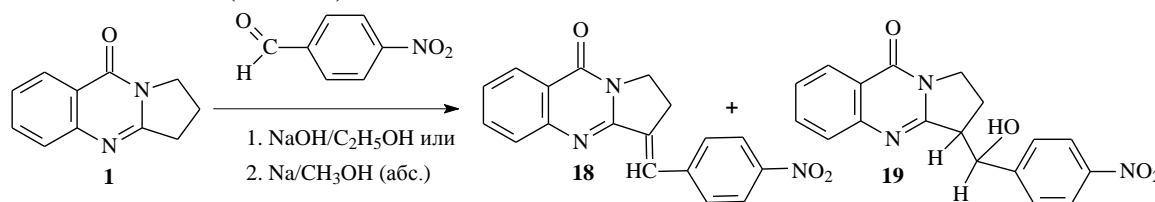
*Взаимодействие 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона, 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов нитробензальдегидами в щелочной среде*

Проведение реакции в щелочной среде может привести к синтезу соединений с хиральным центром. Поэтому мы изучили взаимодействие 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона (**4**) с *n*-нитробензальдегидом при комнатной температуре в присутствии NaOH в 96%-ного этилового спирта. Соотношение реагентов **4**: альдегид:NaOH – было 1:1:0.2. Реакционную смесь оставляли 24 ч и получили  $\alpha$ -(*n*-нитрофенил-, -гидроксиметил)-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион (**17**) с выходом 68%:





В его ИК-спектре валентные колебания ОН группы ( $\nu_{\text{OH}}$ ) проявляется при  $3258 \text{ см}^{-1}$ , метиленовые группы ( $\nu_{\text{CH}_2}$ ) – при  $2964 \text{ см}^{-1}$ , C=N связь  $\nu_{\text{C=N}}$  – при  $1554 \text{ см}^{-1}$ , нитро группа ( $\nu_{\text{NO}_2}$ ) - при  $1520 \text{ см}^{-1}$ , C-N связь  $\nu_{\text{C-N}}$  - при  $1473 \text{ см}^{-1}$ , тиокарбонильная группа (C=S)  $\nu_{\text{C=S}}$  – при  $1289 \text{ см}^{-1}$ . Для сравнения полученных результатов с кислородными аналогами соединения **4** нами изучена реакция 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она (**1**) с *n*-нитробензальдегидом в присутствии NaOH/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH или Na/CH<sub>3</sub>OH (абс.) при 20-25°C. Соотношение реагентов **1**:альдегид:NaOH – 1:1:0.2 и **1**:альдегид:CH<sub>3</sub>ONa – 1:1:1. В результате реакции получили смесь  $\alpha$ -(*n*-нитро)бензилиден-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**18**) и  $\alpha$ -(*n*-нитро-фенил-, -гидроксиметил)-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**19**). При комнатной температуре конденсация идет медленно. Например, в среде NaOH/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH после 3<sup>x</sup> недель выход продукта составляет 61.3%. При проведении реакций в присутствии метилата натрия (Na/CH<sub>3</sub>OH (абс.)) выход продуктов **18**, **19** составляет 80%. Структура соединения **19** доказана с помощью <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии. Сигналы ароматических протонов Н-3',5' обнаружены при 8.2 м.д. (J=8.7 Гц) в виде двухпротонного дублета, Н-5 протон – при 8.1 м.д. как дублет дублетов (дд) с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) J=1.4 Гц и J=8.0 Гц:



Сигнал протона Н-7 – при 7.77 м.д. в виде триплет дублетов (тд) (J=1.4 Гц, J=7.5 Гц), ароматические Н-2',6' протоны как двухпротонный дублет при 7.71 м.д. (J=8.4 Гц), сигналы протонов Н-8 - при 7.64 м.д. (J=7.5 Гц) и Н-6 – при 7.46 м.д. как триплет дублетов (тд, J=1.4 Гц, J=7.1 Гц). Также, обнаружено однопротонный дублет ОН группы при 5.92 м.д. (J=4.6 Гц), а сигнал группировки (ОН)СН - при 5.46 м.д. в виде дублет дублетов (дд, J=4.8 Гц), сигнал  $\gamma$ -СН<sub>2</sub> (а) протона как однопротонный мультиплет – при 3.87-3.90 м.д., однопротонный триплет дублетов (тд)  $\alpha$ -СН группы – при 3.64 м.д., сигнал  $\beta$ -СН<sub>2</sub> (а) группы - при 2.04-2.11 м.д. (мультиплет), сигнал  $\beta$ -СН<sub>2</sub> (б) группы – при 1.79-1.86 м.д. как двухпротонный мультиплет. Эти данные подтверждают, что соединение **19** является продуктом электрофильного присоединения в  $\alpha$ -положении.

Реакция 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она (**2**) с *m*-нитробензальдегидом (соотношение– **2**:альдегид:NaOH – 1:1:0.2) при комнатной температуре (20-25°C) идет в течении двух недель; в отличие от 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она (**1**) образуется только  $\alpha$ -(*m*-нитробензилиден)-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**20**) с выходом 60%:

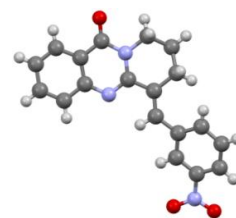
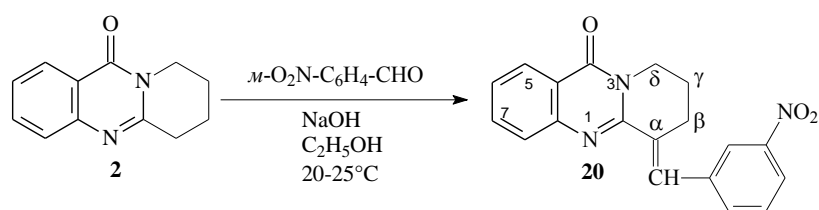
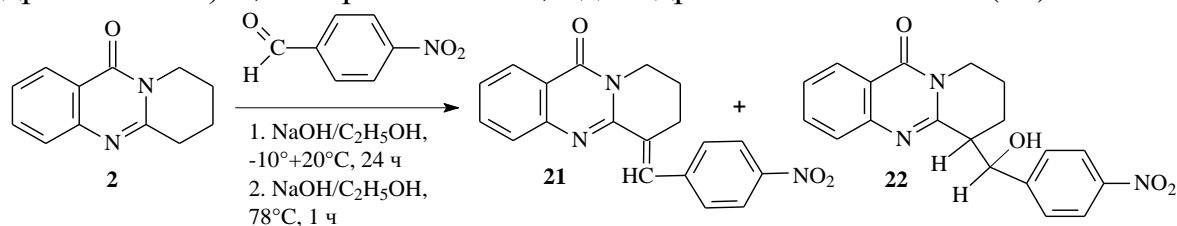


Рис.3

Структура **20** доказана на основе данных масс- и  $^1\text{H}$ ЯМР-спектров и рентгеноструктурного анализа (Рис.3). Его молекулярная масса составляет  $m/z=333$ , в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре сигналы ароматических ( $\text{H}_{\text{Ar}}$ ) и олефинового ( $=\text{CH}-$ ) протонов обнаружены в области 8.12-8.33 м.д., химический сдвиг  $\delta$ - $\text{CH}_2$  группы как триплет – при 4.13 м.д. ( $J=5.9$  Гц), двухпротонный триплет дублетов (тд)  $\beta$ - $\text{CH}_2$  группы – при 2.90 м.д. ( $J=6.7$  Гц), а сигнал  $\gamma$ - $\text{CH}_2$  группы - при 1.98-2.04 м.д. в виде мультиплета. На основе этих данных можно сказать, что соединения **20** –  $\alpha$ -арилиденное производное, т.е. продукт электрофильного присоединения – элиминации.

Взаимодействие 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она (**2**) и *m*-нитробензальдегида в соотношениях реагентов – **2**:альдегид:NaOH – 1:1:0.2, в различных температурах ( $-10^\circ\text{C}+20^\circ\text{C}$ ;  $5^\circ\text{C}+6^\circ\text{C}$ ;  $20^\circ\text{C}+25^\circ\text{C}$ ;  $78^\circ\text{C}$ ) в течении 24 часов приводит к образованию смеси  $\alpha$ -(*m*-нитробензилиден)-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она (**21**) и  $\alpha$ -(*m*-нитрофенил-, -гидрокси метил)-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она (**22**):

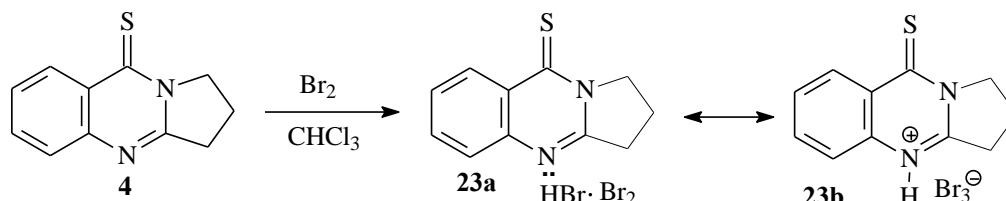


При проведении реакции при  $20-25^\circ\text{C}$  выход продуктов составляет 62.5%. Следует подчеркнуть, что соединение **22** может существовать в виде двух пар энантиомеров. После очистки продуктов (**21**, **22**) из бензола и этилацетата выход соединения **21** составляет 6.1%, а соединения **22** - 56.4%. Следует подчеркнуть, что изменение температуры и продолжительности реакции значительно влияет на выход образующихся продуктов (**21**, **22**). Например, при температуре  $-10^\circ\text{C}$  образуется соединение **22**, хотя его выход очень низкий. Повышение температуры реакции приводит к увеличению выхода  $\alpha$ -арилиден производного (**21**). Если реакция проводится в кипящем спирте, то образуется исключительно соединение **21** (выход 78 %). Структура соединения **22** доказана с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии ( $M=351$ ).

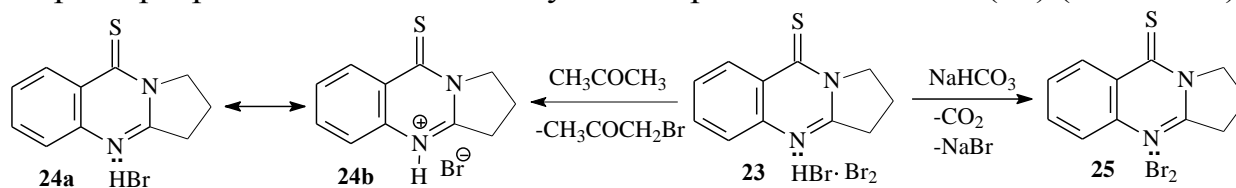
#### Взаимодействие 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона с бромом

Известно, что трициклические хиназолины и хиназолин-4-оны, их некоторые производные взаимодействуют с бромом в ледяной уксусной кислоте и образуют соответствующие пербромиды. Продолжая эти исследования, нами проведена реакция 2,3-триметилен-3,4-

дигидрохиназолин-4-тиона (**4**) с молекулярным бромом при соотношении реагентов  $4:Br_2 = 1:2$  в безводном хлороформе при  $0-5^\circ C$ ; при этом получено пербромид (**23a,b**), который может существовать в двух резонансных формах:



В ИК-спектре пербромид (**23**) валентные колебания C=N группы проявляются при  $1650\text{ см}^{-1}$ , C=S группы – при  $1286\text{ см}^{-1}$ . В исходном соединении (**4**) поглощение  $\nu_{C=N}$  группы наблюдается при  $1584\text{ см}^{-1}$ ,  $\nu_{C=S}$  – при  $1293\text{ см}^{-1}$ . Это показывает, что образующийся анион  $Br_3^-$  влияет в основном на валентные колебания C=N группы. Хранение соединения **23** при комнатной температуре приводит к отщеплению молекулярного брома образуя гидробромид **24**. Взаимодействие пербромид с ацетоном приводит к бромированию ацетона и образованию белых кристаллов - гидробромид (**24a,b**). В ИК-спектре гидробромид резонансные формы валентных колебаний  $\nu_{C=N}$  связи наблюдаются при  $1650\text{ см}^{-1}$ ,  $\nu_{C=S}$  группы – при  $1295\text{ см}^{-1}$ . Пербромид **23** при обработке с 5%-ным водным раствором бикарбоната натрия превращается в соответствующий бромный комплекс (**25**) (таблица 2):



В ИК-спектре этого соединения валентные колебания  $\nu_{C=N}$  связи проявляются при  $1624\text{ см}^{-1}$ ,  $\nu_{C=S}$  группы – при  $1295\text{ см}^{-1}$ .

Таблица 2

Выходы и некоторые характеристики пербромид, гидробромид и бромного комплекса 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона (**4**, **23-25**)

Исходное соединение	Продукт реакции	Брутто-формула	Тпл., $^\circ C$	Выход, %
<b>4</b>	<b>23</b>	$C_{11}H_{11}N_2Br_3S$	108	90
<b>23</b>	<b>24</b>	$C_{11}H_{11}N_2BrS$	278-280	71
<b>23</b>	<b>25</b>	$C_{11}H_{10}N_2Br_2S$	140	74
<b>24</b>	<b>4</b>	$C_{11}H_{10}N_2S$	140-142	97*

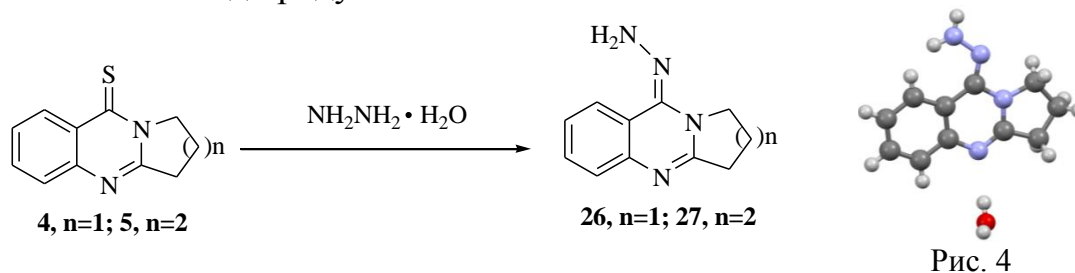
\*Выход продукта **4** полученный реакцией гидробромид (**24**) с аммиаком.

Гидробромид (**24**) под действием 25%-ного водного аммиака переходит в тион (**4**) с почти количественным выходом (97%). Таким образом, реакция 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона (**4**) с бромом идет аналогично трициклическим хиринолин-4-онам и образуется соответствующий пербромид. Соединение **25** относится к донорно-акцепторным комплексам. При образовании его участвуют n-неподеленные электронные пары атома

азота и  $\delta$ -разрыхляющие орбитали атома брома; при этом образуется  $n\delta(>N \cdot Br_2)$  комплекс.

*Реакция 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона с гидразин гидратом*

Известно, что тиокарбонильная группа легче вступает в реакцию с нуклеофильными реагентами по сравнению с карбонильной группой. Нами проведено взаимодействие трициклических хиназолин-4-тионов (**4,5**) с 80%-ным гидразин гидратом в различных (растворитель, соотношение реагентов, время) условиях. Надо сказать, что осуществление такого синтеза невозможно в случае хиназолин-4-онов. В результате впервые синтезированы важные интермедиаты- (*E*)-4-гидразоно-2,3-три-, тетраметилен-3,4-дигидрохиназолины (**26,27**). Поэтому, нами усовершенствован способ их получения на примере соединения **26**. Реакции проведены в этиловом спирте и пиридине, или без растворителя, при интервале 20°C-115°C и в течении 5-48 часов. Результаты показывают, что проведение реакций без растворителя или в этаноле выход продукта составляет 15-30%:

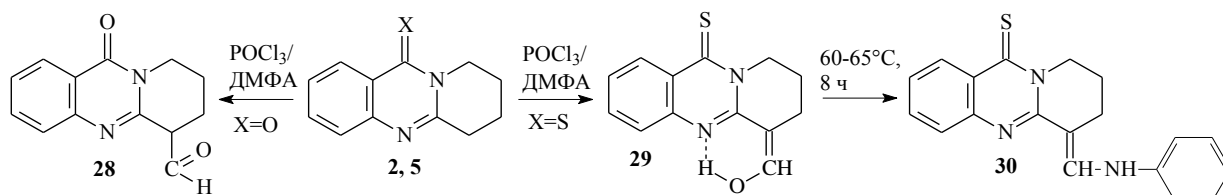


Самый хороший результат получен при кипячении в пиридине в течении 4 ч; при этом в относительно короткое время (*E*)-4-гидразоно-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин (**26**) синтезирован с высоким выходом (88%) (Рис.4).

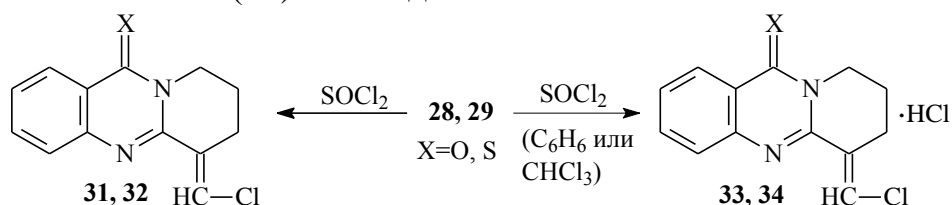
*Синтез и химические превращения  $\alpha$ -формил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она и -тиона*

Известно, что при формилировании 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она (**2**) образуется исключительно  $\alpha$ -формил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**28**). Нами обнаружено, что формилирование 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона (**4**) реагентом Вильсмейера – Хаака ( $POCl_3$ -DMFA) приводит к образованию  $\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона (**29**). Результаты ИК- и  $^1H$ ЯМР-спектроскопии показывает наличие внутримолекулярной водородной связи, что является причиной существования **29** в устойчивой енольной форме. В его ИК-спектре частоты валентных колебаний  $\nu_{C=S}$  группы проявляются при 1283  $cm^{-1}$ ,  $\nu_{C=N}$  группы – при 1563  $cm^{-1}$ ,  $\nu_{C-N}$  группы – при 1488  $cm^{-1}$ , гидроксильной группы ( $\nu_{O-H}$ ) – при 3435  $cm^{-1}$ . В спектре  $^1H$  ЯМР, однопротонный синглет ОН группы проявляется при 14.7 м.д., химический сдвиг (ХС) протонов метиленовых групп в  $\delta$ -положении – при 3.83 м.д. (триплет), сигналы протонов в  $\beta$ -положении – при 2.48 м.д. (триплет), протоны в  $\gamma$ -углеродного атома – при 1.91 м.д. (мультиплет), олефиновый протон (=CH) –при 8.76 м.д. (синглет),

сигналы ароматических протонов бензольного кольца находится в области 7.11-8.03 м.д. Обнаружено, что нуклеофильное замещение соединения **29** анилином идет труднее и более продолжительное время чем их кислородные аналоги. Реакции проведены в соотношении **29**:анилин – 1:9 при 60-65°C в течении 8 часов и  $\alpha$ -анилинометилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион (**30**) образуется с выходом 73%:

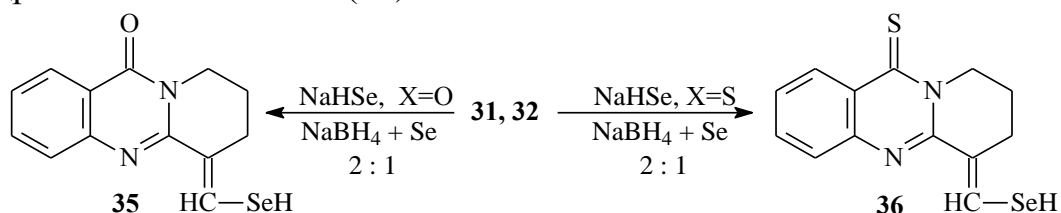


Соединения **28** и **29** реагируют с избыточным количеством хлористого тионила и образуют соответствующие  $\alpha$ -хлорметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**31**) и  $\alpha$ -хлорметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион (**32**) с выходами 70-98%:



С целью синтеза устойчивых форм нами проведены реакции соединений **28**, **29** с эквимольным количеством  $\text{SOCl}_2$  при нагревании в абсолютном бензоле или хлороформе и с хорошими выходами получили соответствующие достаточно стабильные гидрохлориды **33**, **34**.

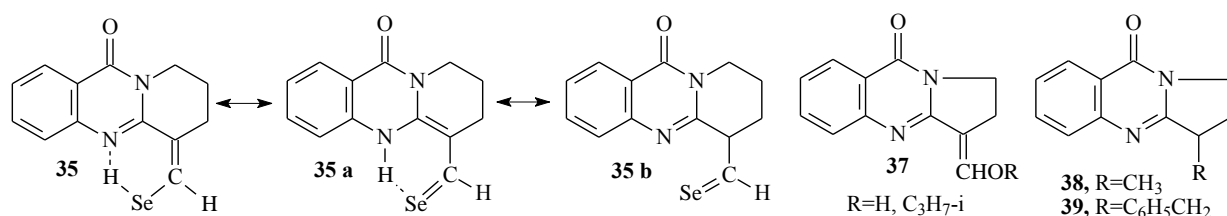
Используя подвижность атома хлора соединений **31**, **32** изучили реакцию их с гидроселенидом натрия в момент образования, в результате чего были получены  $\alpha$ -гидроселенилметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**35**) и  $\alpha$ -гидроселенилметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион (**36**):



Полученные соединения **35**, **36** являются первыми представителями селен содержащих хиназолиновых алкалоидов и их тиоаналогов, выделенных из растения *Mackinlaya Subulata Philipson*. Соединения, содержащие гидроселенильную группу также представляют интерес с точки зрения изучения их химической модификации.

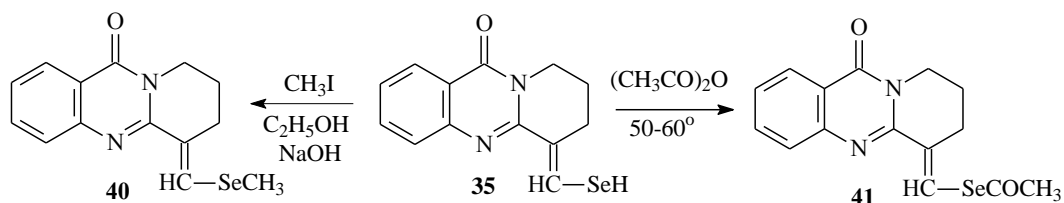
#### Алкилирование и ацилирование $\alpha$ -гидроселенилметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она

Соединения **35** как свой  $\alpha$ -гидроксиметилиденный аналог (**29**) способен находиться в различных таутомерных (**35a**, **35b**) формах:



Например, алкилирование  $\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она (**37**, R=H) в зависимости от структуры алкилирующего агента (иодистый метил, иодистый изопропил, хлористый бензил) образуются *O*-алкил (**37**, R=C<sub>3</sub>H<sub>7-i</sub>) или *C*-алкил продукты (**38**, **39**).

Нами изучена реакция  $\alpha$ -гидроселенилметилиден-производного (**35**) с иодистым метилом при комнатной температуре в щелочном растворе этилового спирта и получили  $\alpha$ -метилселенилметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**40**) с выходом 40%. Следует отметить, что в отличие от  $\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она (**37**, R=H) метилирование соединения **35** идет по гидроселенильной группе:



Ранее было изучено ацилирование **37** (R=H). С целью сравнения реакционной способности нами проведено ацилирование соединения **35** уксусным ангидридом при 50-60°C и получен  $\alpha$ -ацетилселенилметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-он (**41**) с выходом 45%. Таким образом выявлено, что ацилирование соединения **35** также идет по гетероатому (селену). Направление алкилирования в ряду  $\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов и -тионов отличаются друг от друга, т.е. образование *O*/Se-алкил или *C*-алкил производных обусловлено различной электроотрицательностью и объемов атомов кислорода и селена.

#### *Взаимодействие 4-гидразоно-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолина с карбонильными соединениями*

Трициклические хиназолины, содержащие в положении 4 фрагменты гидразонов – важные объекты с точки зрения их химической модификации и биологической активности. Поскольку 4-гидразоно производные являются важными синтонами для дальнейших превращений, нами изучены реакции гидразона (**26**) с различными карбонильными соединениями. В результате впервые синтезированы замещенные гидразоны (несимметричные азины, RR<sub>1</sub>C=N-N=CR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>), содержащие хиназолинового фрагмента:

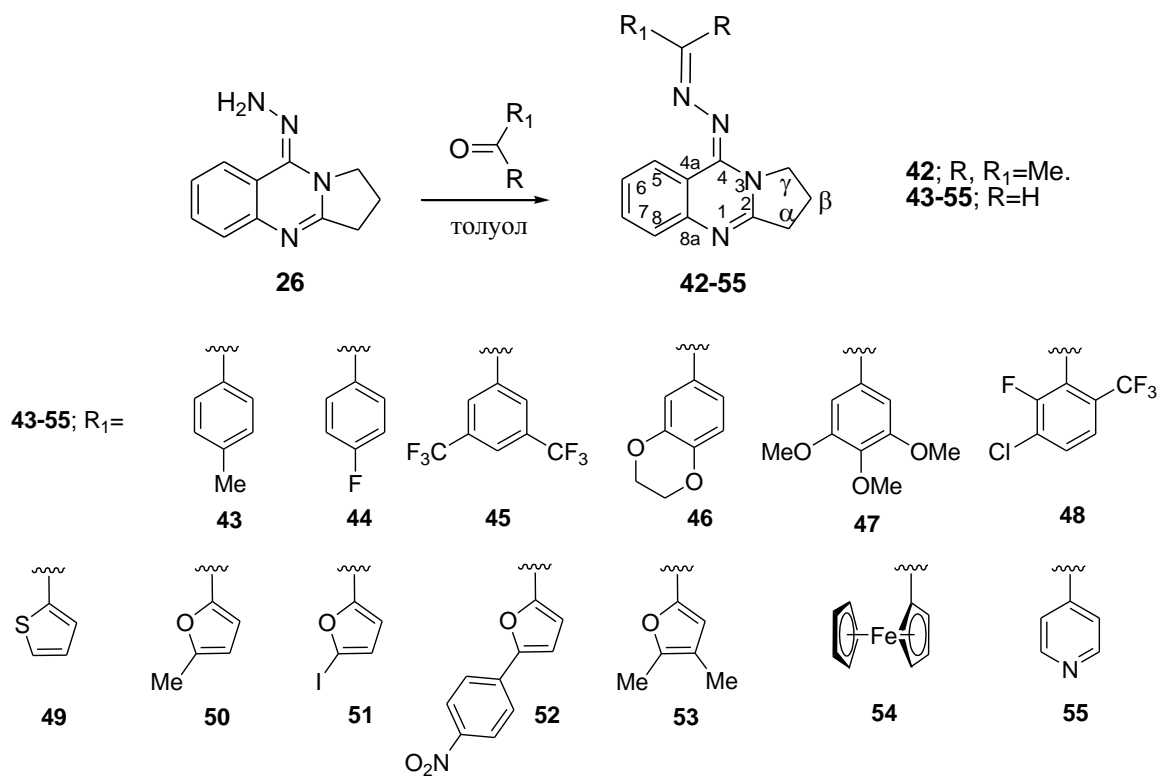


Таблица 3

Физико-химические характеристики синтезированных гидразонов (**42-55**)

n/n	Продукт	Выход, %	Т.пл., °С	R <sub>f</sub> (Бензол: метанол - 5:1)	Брутто-формула
1	<b>42</b>	92	110-112	0,42	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>
2	<b>43</b>	72	138-140	0,5	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub>
3	<b>44</b>	73	134-135	0,47	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub>
4	<b>45</b>	68	169-170	0,56	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub>
5	<b>46</b>	81	144-146	0,5	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub>
6	<b>47</b>	67	131-133	0,42	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub>
7	<b>48</b>	85	188-189	0,46	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>4</sub> N <sub>4</sub>
8	<b>49</b>	84	136-138	0,5	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S
9	<b>50</b>	76	98-100	0,53	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O
10	<b>51</b>	79	176-178	0,46	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> IN <sub>4</sub> O
11	<b>52</b>	85	220-222	0,51	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>
12	<b>53</b>	75	175-177	0,42	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O
13	<b>54</b>	75	168-170	0,53	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> FeN <sub>4</sub>
14	<b>55</b>	82	124-126	0,53	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub>

Реакции проведены в соотношении **26**:карбонильное соединение – 1:1.5 при кипячении в течение 4 ч в толуоле и получены гидразоны (**42-55**) с выходами 67-92% (таблица 3). Структура синтезированных новых соединений (**26**, **42-55**) достоверно доказана с помощью <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР

спектроскопии. Например, в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре гидразона (26) сигналы метиленовых групп хиназолинового фрагмента проявляются при 2.93 м.д. (2H, т,  $J = 8.0$ ,  $\alpha\text{-CH}_2$ ), 2.15 (2H, м,  $\beta\text{-CH}_2$ ), 3.82 (2H, т,  $J = 7.2$ ,  $\gamma\text{-CH}_2$ ), уширенный синглет  $\text{NH}_2$  группы – при 4.85 м.д. Четыре мультиплетные сигналы ароматических протонов обнаружены – при 7.41 м.д. (H-8), 7.20 (H-7), 7.47 (H-6) и 7.68 (H-5), соответственно. Следует подчеркнуть, что в  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах продуктов реакции (42–55), сигналы протонов хиназолинового фрагмента проявляются в аналогичных областях как в спектрах гидразона (26). Таким образом, взаимодействием 4-гидразоно-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолина (26) с карбонильными соединениями получены новые гидразоны (42–55), которые могут быть использованы для синтеза новых гетероциклических соединений.

#### *Биологическая активность синтезированных соединений*

Изучены ростостимулирующая, фунгицидная, инсектицидная и противомикробная активности синтезированных соединений.

*Фунгицидная и ростостимулирующая активности.* Фунгицидная активность 12 соединений (4, 5, 7, 9, 10, 12, 14-16, 17, 29, 32) изучена в Институте химии растительных веществ против фитопатогенов хлопчатника - *Fusarium oxysporum* (фузариоз) и *Xanthomonas malvacearum* (гоммоз). Первичные испытания показали, что исследованные соединения не обладают фунгицидной активностью. Ростостимулирующая активность этих соединений изучена на пшенице сорта «Москвич» в трех концентрациях (0,01; 0,001; 0,0001%). В качестве эталона использовали препарат «Новосил» (0,001 %). Было выявлено, что 5 соединений (9, 12, 16, 17, 32) обладают хорошей активностью относительно контроля. Следует подчеркнуть, что соединение 17, содержащее асимметрический атом углерода во всех трех концентрациях проявляет относительно высокую активность, чем контроль.

*Противомикробная активность соединений - 1, 2, 4, 5, 7-12, 14-16, 17, 29, 32, 34, 36* изучена относительно 5 штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов: *S. aureus* ATCC 25923/004134; *E. coli* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853/004135; *Bacillus cereus* 24/003600; *Candida albicans* 7/003838. В результате проведенных исследований установлено, что наиболее широкий спектр противомикробной активности в ряду трициклических хиназолин-4-тионов наблюдался у  $\alpha$ -хлорметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона (32), его гидрохлорида (34) и  $\alpha$ -гидроселенилметилиден-производного (36). Из них ярко выделялся  $\alpha$ -хлорметилиден производное (32) (1.25 мг/мл), которое оказалось активным как в отношении грамположительных бактерий *S. aureus* и дрожжеподобных грибов *C. albicans*, так и грамотрицательных *B. cereus*, что подтвердилось определением минимальной ингибирующей концентрации (МИК) изученных соединений.



Изучена противомикробная активность синтезированных новых гидразонов (**42-55**) против 3<sup>x</sup> видов патогенных микроорганизмов – двух штаммов бактерий (*Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*), одного гриба (*Candida albicans*). Практически все тестированные соединения показали среднюю активность относительно к стандартным лекарствам - ампициллину и амфотерицину В. Однако, соединение **52**, содержащее в молекуле 5-(4'-нитрофенил)-фуран-2-ильного фрагмента показал высокую активность против штамма гриба *Candida albicans*, а производное хиназолина с пиридин-4-ильным фрагментом (**55**) обладает хорошей активностью против бактерии *Staphylococcus aureus* (зона ингибирования=15 мм). Результаты показали, что соединение **52** имеет одинаково высокий показатель по сравнению стандартом – Ампициллином относительно штамма гриба *Candida albicans*.

Продолжая исследования, нами изучена инсектицидная активность 2,3-полиметилена-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов (**4-6**), гидрохлоридов 2,3-триметилена-3,4-дигидрохиназолина (дезоксипеганина) и 2,3-триметилена-3,4-дигидрохиназолин-4-она (дезоксивазицинона, **1**) относительно стандарта – имидаклоприда. При этом обнаружено, что тестированные соединения обладают сравнительно низкой инсектицидной активностью относительно стандарта. Однако, в ряду соединений, содержащих при положении 4 карбонильную группу (хиназолин-4-оны), атомов водорода (хиназолинлар) и тиокарбонильную группу (хиназолин-4-тионы, **4-6**), а также с увеличением количества метиленовых групп повышается их биологическая активность. Например, в ряду гомологов – 2,3-три- (**4**), -тетра- (**5**), -пентаметилена-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов (**6**), соединения **5** ( $30 \pm 0,2$ ) и **6** ( $33 \pm 0,9$ ) в концентрации 1 мкг/мл ингибируют рост клеток на 59% и 65% относительно имидаклоприду ( $51 \pm 0,6$ ). Полученные результаты, позволяют сделать вывод, что выбранные объекты диссертационной работы - трициклические 2,3-полиметилена-3,4-дигидрохиназолин-4-тионы представляют огромный интерес с химической и биологической точек зрения. Поэтому, поиск потенциально активных соединений в ряду трициклических хинолино-4-тионов и их производных является перспективным.

**В третьей главе** диссертации приведена экспериментальная часть, в которой даны характеристики использованных реактивов, методики проведения химических превращений и физико-химические характеристики синтезированных соединений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые систематически проведены реакции 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов с электрофильными и нуклеофильными реагентами и показаны основные факторы, влияющие на процесс.
2. Впервые осуществлен синтез  $\alpha$ -арилиден- или  $\alpha$ -арил-, -гидроксиметил-производных реакцией 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов и -тионов с ароматическими альдегидами в щелочной и кислой средах, предложена препаративная методика их синтеза.
3. Показано, что реакции нитрования и формилирования 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов в отличие от хиназолин-4-онов идет окислением тиокарбонильной группы до карбонильной группы и образованием устойчивого изомера в енольной форме-  $\alpha$ -гидроксиметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона.
4. Доказано, что взаимодействие 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона с молекулярным бромом идет аналогично хиназолин-4-онам с образованием пербромидов, изучены его химические превращения и получены соответствующие бромные комплексы, гидробромиды и показано, что бромный комплекс является  $\pi$  комплексом.
5. Впервые синтезирован  $\alpha$ -хлорметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион взаимодействием  $\alpha$ -гидроксиметилиден-производного с хлористым тионилем, реакцией его с гидроселенидом натрия получен  $\alpha$ -гидроселенилметилиден-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тион и предложены селективные методы алкилирования и ацилирования.
6. Впервые реакцией 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тионов с гидразин гидратом показано образование соответствующих гидразонов, усовершенствованы условия реакций, предложены новые способы получения важных синтонов - (*E*)-4-гидразоно-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолинов.
7. Взаимодействием 4-гидразоно-производных с различными карбонильными соединениями разработаны эффективные способы получения гидразонов, которые являются перспективными билдинг - блоками при синтезе новых гетероциклических соединений.
8. В результате проведенных исследований синтезировано 42 новых соединений, среди которых подтверждены вещества с высокой ростостимулирующей и противомикробной активностью.

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

---

**INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**NASRULLAYEV AZIZBEK**

**CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 2,3-TRI, -TETRAMETHYLENE-  
3,4-DIHYDROQUINAZOLIN-4-THIONES**

**02.00.03 - Organic chemistry**

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

**Tashkent – 2018**

**The title of the doctoral of philosophy (PhD) dissertation has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.2.PhD/K33**

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

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

<b>Scientific supervisor:</b>	<b>Elmuradov Burkhon</b> doctor of philosophy (PhD) in chemical sciences, senior scientific researcher
<b>Official opponents:</b>	<b>Abdugafurov Ibragimdjan</b> Doctor of Chemical Sciences <b>Zakhidov Kasim</b> doctor of philosophy (PhD) in chemical sciences, docent
<b>Leading organization:</b>	<b>Tashkent pharmaceutical institute</b>

The defense of the dissertation will take place on «23» October 2018 in «16<sup>00</sup>» at the meeting of Scientific council DSc 27.06.2018.K.01.03 at the National University of Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, Universitetical street, 4. Phone: (99871)227-12-24, Fax: (99824) 246-53-21; 246-02-24. e-mail:chem0102@mail.ru).

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

The abstract of the dissertation has been distributed on «8» October 2018 year

Protocol at the register № 22 dated «6» October 2018 year

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

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

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

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of research work** is developing of the methods of synthesise of new derivatives of the 2,3-tri-, -tetramethylene-3,4-dihydroquinazoline-4-thiones, identification of their physic-chemical and biological properties.

**The objects of the research work** are 2,3-tri-, -tetramethylene-3,4-dihydroquinazolin-4-ones, 2,3-tri-, -tetramethylene-3,4-dihydroquinazolin-4-thiones, substituted quinazolines and their new derivatives.

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

first time the reactions of 2,3-tri-, tetramethylene-3,4-dihydroquinazoline-4-thiones with electrophilic and nucleophilic reagents carried out and the main factors influencing to the course of processes were determined;

it was revealed a formation of  $\alpha$ -arylidene- or  $\alpha$ -aryl-, -hydroxymethyl derivatives in reactions of 2,3-tri-, -tetramethylene-3,4-dihydroquinazolin-4-ones and -thiones with aromatic aldehydes in alkaline and acidic media, depending on the reaction conditions and structure of aldehydes;

it was proved that a nitration and formylation of 2,3-tri-, -tetramethylene-3,4-dihydroquinazoline-4-thiones in contrast to quinazolin-4-ones, proceeds by oxidation of the thiocarbonyl group to the carbonyl group and the formation of a stable enolic tautomeric form -  $\alpha$ -hydroxymethylidene-2,3-tetramethylene-3,4-dihydroquinazolin-4-thione;

it was first time carried out synthesis of perbromides and important synthones - (*E*)-4-hydrazono-quinazolines by reactions with of 2,3-tri-, -tetramethylene-3,4-dihydroquinazoline-4-thiones with molecular bromine and hydrazine hydrate;

by reaction of  $\alpha$ -chloromethylidene-derivative with sodium hydroselenide was first time carried out the  $\alpha$ -hydroselenylmethylidene-2,3-tetramethylene-3,4-dihydroquinazoline-4-thione, containing in the molecule of selenium atom.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on the study of effective methods for the synthesis and modification of tricyclic quinazoline-4-ones and -thiones:

results of X-ray diffraction analyses of 6-(4-nitrobenzylidene)-6,7,8,9-tetrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-thione, 6,7,8,9-tetrahydro-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-11-thione, 6,7,8,9,10,12-hexahydroazepino[2,1-b]quinazoline-12-thione, 2,3-dihydropyrrolo[2,1-b]quinazoline-9(1H)-thione and 9-hydrazono-1,2,3,9-tetrahydropyrrolo[2,1-b]quinazoline were included to the Cambridge Structural Database, CCDC, 1402646, 1482606, 1482607, 886969, 1819031. Scientific results are successfully used in the revealing of structures of the similar heterocyclic compounds;

the methods on obtaining of new natural substances and their synthetic analogues were written in the textbook "Bioorganic Chemistry" for universities on the direction of chemical training (certificate number 392-18). As a result improved content of lessons in teaching process, improved effectiveness of teaching at preparing of study program;

the methods of obtaining and reactions of quinazoline-4-thiones were used in the project 3110103908 (certificate of Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, CAS). As a result developed methods of introducing of thiocarbonyl

group into molecule of new synthetic compounds and increasing of antimicrobial activities of synthesized substances are revealed;

the results of chemical transformations of 2,3-polymethylene-3,4-dihydroquinazoline-4-thiones for the synthesis of new derivatives of alkaloids and biological active compounds have been successfully used in the fundamental projects FA-F3-T047 «Theoretical basis for the creation of a new method for the formation of a carbon-carbon bond in the series of alkaloids and their synthetic analogues» and FA-F7-T207 «Theoretical aspects of creating an asymmetric center in molecules of biologically active heterocyclic compounds» (certificate 4/1255-1330 of the Academy of Sciences of Uzbekistan dated May 22, 2018). As a result, it was revealed possibility of developing effective methods for the formation of new C-C bond and an asymmetric carbon atom in molecules of biological active heterocyclic compounds;

the methods of synthesis of quinazoline-4-ones was used at developing of anthelmintic drug in the applied project KA-9-002 «Development of highly efficient domestic anthelmintic drug Quinazole and fodder concentrate Gossiprene for use in agriculture, cattle breeding and poultry» (certificate STA-02-11/1319 of the Agency of Science and Technology dated December 18, 2017). As a result, the developed methods of thionation allowed synthesising of new and highly effective thio-analogs of the drug Quinazole.

**The structure and volume of the thesis.** The structure of the dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusion, a list of references and an appendix. The volume of the thesis is 118 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Насруллаев А.О., Элмурадов Б.Ж., Махмадиярова Ч.Э., Бобакулов Х.М., Шахидоятов Х.М. Взаимодействие 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона с электрофильными реагентами // Химия и химическая технология. –Ташкент. –2011. –№4. –С. 30-34 (02.00.00, №3).

2. Махмадиёрова Ч.Э., Насруллаев А.О., Элмурадов Б.Ж., Шахидоятов Х.М. Синтез и химические превращения пербромидов 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолина и 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона // Узбекский химический журнал. –Ташкент. –2011. Спец. вып. –С. 48-50 (02.00.00, № 6).

3. Nasrullayev A.O., Elmuradov B.Zh., Turgunov K.K., Tashkhodjaev B., Shakhidoyatov Kh.M. 2,3-Dihydropyrrolo[2,1-*b*]quinazoline-9(1H)-thione // Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications. –2012. –E. 68. –P. 1746-1752 (№40, Research Gate Journal impact - 0.35).

4. Насруллаев А.О., Турдибаев Ж.Э., Элмурадов Б.Ж., Yili A., Aisa H.A., Шахидоятов Х.М. Химические превращения макиназолинона и его производных // Химия природных соединений, –Ташкент. –2012. –№4. –С. 573-577 (02.00.00, №1).

5. Насруллаев А.О., Элмурадов Б.Ж., Тургунов К.К., Шахидоятов Х.М. Синтез и структурные исследования строения 4-(*n*-нитробензилиден)-2,3,4,10-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-тиона // Узбекский химический журнал. –Ташкент. –2015. –№3. –С. 7-11 (02.00.00, №6).

6. Nasrullayev A.O., Tosheva N.A., Elmuradov B.Zh., Eshmuratova A.A., Azimova Sh.S. Synthesis and in vitro investigation of insecticidal activity of some tricyclic quinazolines and their thioanalogues // Journal of Basic and Applied Research. –2016. –2(4). –P. 470-475 (№23, SJIF - 7.33).

7. Nasrullayev A.O., Turgunov K.K., Kadyrov A.A., Elmuradov B.Zh. Synthesis and study of influence of the methylene group quantity on the structural behavior of polymethylene-quinazolinethiones // Journal of Basic and Applied Research. –2016. –2(4). –P. 552-555 (№23, SJIF - 7.33).

8. Насруллаев А.О., Исламова Ж.И., Элмурадов Б.Ж., Бектемиров А.М., Осипова С.О., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Шахидоятов Х.М. Синтез и противомикробная активность трициклических хиназолин-4-тионов // Химико-фармацевтический журнал. –Москва. –2017. –№5. –С. 29-34 (№1, Web of Science, IF - 0.32).

9. Насруллаев А.О., Зокирова Р.П., Элмурадов Б.Ж. Синтез и изучение взаимосвязи «структура – биологическая активность» трициклических хиназолин-4-тионов и их производных // Доклады Академии наук РУз. –Ташкент. –2017. –№4. –С. 48-51 (02.00.00, №8).

## II бўлим ( II часть; II part)

1. Abdurazakov A.Sh., Elmuradov B.J., Nasrullayev A.O., Makhmudov S.A., Shakhidoyatov Kh.M. The New derivatives of alkaloid deoxyvasicinone as potentially active compounds. Highlights in the Evolution of Phytochemistry // 50 Years of the Phytochemical Society of Europe: Abstract book. –Cambridge, – 2007. –P. 122.

2. Насруллаев А.О., Элмурадов Б.Ж., Давронов М.Д., Шахидоятов Х.М. Конденсация 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона с альдегидами // «Кимёнинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий конференцияси материаллари I-қисм. –Самарқанд, –2009. –Б. 54.

3. Elmuradov B.Zh., Shakhidoyatov Kh.M., Nasrullayev A.O., Abdurazakov A.Sh., Bozorov Kh.A., Turdibaev Zh.E. Successes in chemistry of tricyclic quinazoline alkaloids and their analogues // Current issues of natural products chemistry and biotechnology: 2nd Annual Russian-Korean Conference. – Novosibirsk, –2010. –P. 4.

4. Элмурадов Б.Ж., Бозоров Х.А., Абдуразаков А.Ш., Насруллаев А.О., Турдибаев Ж.Э., Махмадиёрова Ч.Э., Шахидоятов Х.М. Химический дизайн хиназолиновых алкалоидов и их аналогов // Химия и полная переработка биомассы леса. Разработка лекарственных и физиологически активных соединений на основе природных веществ: Симпозиум некоммерческого партнерства институтов РАН «ОрХиМед». –Санкт-Петербург, –2010. –С. 346-347.

5. Бозоров Х.А., Турдибаев Ж.Э., Абдуразаков А.Ш., Насруллаев А.О., Элмурадов Б.Ж., Шахидоятов Х.М. Химические превращения конденсированных бензо - и тиенопиримидин-4-онов // Фаннинг долзарб муаммолари ёш олимлар нигоҳида. –Тошкент, –2010. –Б. 44.

6. Nasrullayev A.O., Elmuradov B.Zh., Turdibaev Zh.E., Shakhidoyatov Kh.M. Nucleophilic substitution reactions of  $\alpha$ -oxymethylidene-2,3,4,10-tetrahydro-1H-pyrido[2,1-b]quinazolin-10-one // 9th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. –Urumqi. China, –2011. –P.111.

7. Nasrullayev A.O., Elmuradov B.Zh., Makhmadiyoroova Ch.E., Davronov M.D., Shakhidoyatov Kh.M. Interaction of 2,3-trimethylene-3,4-dihydroquinazoline and 2,3-trimethylene-3,4-dihydroquinazolin-4-thione with bromine // V International Conference devoted to Twenty years creation of scientific and technical society of Uzbekistan “TINBO. –Tashkent, –2011. –P. 196.

8. Турдибаев Ж.Э., Насруллаев А.О., Махмадиёрова Ч.Э., Элмурадов Б.Ж., Джалилов М.У., Шахидоятов Х.М. Применение методов современной органической химии в учебном процессе // Перспективы развития техники и технологии и достижения горно-металлургической отрасли за годы независимости Республики Узбекистан. –Навои, –2011. –С. 488-489.

9. Nasrullayev A.O., Elmuradov B. Zh., Davronov M.D., Shakhidoyatov Kh.M. Tautomerism of  $\alpha$ -hydroxymethylidene-mackinazolinethione // X<sup>th</sup> International symposium on the chemistry of natural compounds. –Tashkent-Vuxara, –2013. –P. 93.



10. Насруллаев А.О., Тожибоев А., Элмурадов Б.Ж., Кучкаров Х. Методы изучения строения вещества: Рентгеноструктурный анализ кристаллической структуры  $\alpha$ -фурфурилиден-2,3-тетраметил-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона // Материалы III международной конференции «Оптические и фотоэлектрические явления в полупроводниковых микро- и наноструктурах». –Фергана, –2014. –С. 44-45.

11. Насруллаев А.О., Тожибоев А., Элмурадов Б.Ж., Тургунов К.К., Х.М. Шахидоятов. Синтез и исследования кристаллических структур трициклических хиназолин-4-тионов // Актуальные проблемы химии природных соединений. Конференция молодых ученых посвященная памяти академика С.Ю. Юнусова. –Ташкент, –2015. –С. 229.

12. Насруллаев А.О., Жураев Б.Б., Левкович М.Г., Элмурадов Б.Ж. Селективное восстановление 2,3-триметил-3,4-дигидрохиназолин-4-тиона // Международный Конгресс «КОСТ-2015» по химии гетероциклических соединений, МГУ имени М.В.Ломоносова. –Москва, –2015. –С. 527.

13. Nasrullayev A.O., Elmuradov B.Zh. Synthesis and modifications of the deoxyvasicinone and mackinazolinone derivatives // 11th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC 2015). –Antalya, –С. 229

14. Nasrullayev A.O., Elmuradov B.Zh., Zakirova R.P. Growth-regulatory and inhibitory activity of the novel quinazoline thioamides // Актуальные проблемы химии природных соединений. Посвященная памяти академика С.Ю. Юнусова. –Ташкент, –2017. –С. 151.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририятида таҳрирдан  
ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 02.10.2018 йил  
Қоғоз бичими 60x84 1/16. Адади: 100 нусха.  
Буюртма № 23/18. ЎзР ФА ЎМКИ  
Матбаа бўлимида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек кўчаси, 77-уй.



