

**ЎЗБЕКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ЖОҚАРЫ ҲӘМ
ОРТА АРНАЎЛЫ БИЛИМЛЕНДИРИЎ МИНИСТИРЛИГИ**

**БЕРДАҚ АТЫНДАҒЫ ҚАРАҚАЛПАҚ МӘМЛЕКЕТЛИК
УНИВЕРСИТЕТИ**

Қол жазба хуқында

УДК 547.466

САПАРОВА ГУЛНАР ДАУЛЕТМУРАТОВНА

**Трициклик хиназолин дузларының айрым тәбийий алкалоидлар хәм
аминокислоталар менен реакциялары**

5A140501-(Биоорганикалык Химия) қәнийгелиги бойынша
магистр академиялық дәрежесин алыу ушын жазылған

ДИССЕРТАЦИЯ

МАКда жақлауға рухсат етилди
Магистратура бөлими баслығы:
_____ Гулимов А.Б.

Органикалық хәм органикалық
емес химия кафедрасы баслығы:
_____ Утениязов К.Қ.

Илимий басшы: Органикалык
хәм органикалық емес химия
кафедрасы доценти, х.и.к.
Генжемуратова Г.П. _____

Нөкис 2019

М А З М У Н Ы		
	КИРИСИҮ	3
БАП.І.	ӘДЕБИЯТЛАРДЫ ШОЛЫҮ	6
1.1.	2-Оксо-, -тиоксопиримидинон-4 лердің, хәм олардың бензол, тиофен менен конденсирленген хәм пиримидин аналогларын ациллеу	6
1.2.	Тиоамидлердің синтези. Вильгеродт-Киндлер реакциялары механизими	13
1.3	Хиназолон-4 лердің оксидлениу-қайтарылыу хәм алкиллениу реакциялары	23
1.4	1-Хлорацил-2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолон-4 лерде нуклеофил алмасыныу реакциялары	29
БАП.ІІ.	АЛЫНҒАН НӘТИЙЖЕЛЕРДИ ТАЛЫҚЛАҮ	35
2.1.	Басланғыш затлардың синтези	35
2.2.	2,3-три-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары менен цитизин хәм аминокислоталар тәсирлесиуи	41
БАП.ІІІ.	ТӘЖИРИЙБЕ БӨЛИМИ	50
3.1.	Реакцияға кирисиуши дәслепки затлар синтези	50
3.2.	2,3-три-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузларының цитизин хәм аминокислоталарға тәсири	55
	ЖУҮМАҚЛАҮ	60
	Әдебиятлар дизими	

Теманың тийкарламасы хәм актуаллығы: трициклик хиназолон бирикпелери арасында жоқары эффектли биологиялық актив затлар табылған болып. Олар хәзирги уақытта Республикамызда кең қолланылып киятыр, мысал ушын, аўыл хожалығында фунгицид (КМАХ), бактерицид (Никамизолон), медицинада болса дәрилик затлар сыпатында (Дезоксипеганин) ислетилип келинбекте. Хиназолон-4 группасының молекулаларында бир неше реакцион орайлар бар: 1- хәм 3- жағдайдағы азот атомлары, С-4 те карбонил группасы, α-жағдайдағы углерод атомының хәмде бензол халқасының барлығы бул бирикпелер менен электрофил хәм нуклеофил алмасының реакцияларын үйрениў ушын үлкен әхмийетке ийе. 2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 тиң α-жағдайдағы метилен группасының активлиги себепли, оны бромлаў, формиллеў, ациллеў хәм басқада реакциялары үйренілген. Айтып өтиў мумкин, тәбийий бирикпелер тийкарында аўыл хожалығында, медицинада ислетиў мумкин болған дәрилик затларды Республикамыздың шийки заты тийкарында жаратыў мумкын.

Объекти хәм предмети: магистрлик диссертация жумысының объекти сыпатында 2,3-три-, -тетраметилен- 3,4-дигидрохиназолон-4 лер, алкалоид хәм аминокислоталар ислетилди.

➤ Жумыс предмети 1-ацил(ароил)-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары менен цитизин алкалоидын, аминокислоталарды ациллеў болып табылады.

Мақсет хәм ұазыйпалары: 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 лерди кислота галогенангидридлери менен реакциясын үйрениў, оларды NH-группасын сақлаўшы алкалоид хәм аминокислоталар менен ациллеў усылларын ислеп шығыўдан ибарат.

Илимий жаңалығы: N-ацилхиназолон-4 дузларын NH-группасын сақлаўшы алкалоид хәм аминокислоталарда ациллеўши агент сыпатында

ислетиӯ усыллары ислеп шығылды. Реакция барыӯ процесине тәсир етиӯши факторлар табылды.

Изертлеӯдің тийкарғы мәселелери хәм болжаӯлары: магистрлик диссертация жумысында алынатуғын нәтийжелер N-ацил(ароил)-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары менен цитизин алкалоидын, аминокислаларды ациллеӯ реакциялары

Изертлеӯ темасы бойынша әдебиетлар түсіндирмеси (анализ):

диссертация жумысының темасы бойынша 82 атамадағы республика хәм шет ел масштабндағы илимий мийнетлерге әдебий шолыӯ жасалады. Хиназолон-4 группасының молекулаларында бир неше реакцион орайлар бар: 1- хәм 3- жағдайдағы азот атомлары сол себепли, оны бромлаӯ, формиллеӯ, ациллеӯ хәм басқада реакциялары үйренілген. Айтып өтиӯ мүмкин, тәбийий бирикпелер тийкарында ауыл хожалығында, медицинада ислетиӯ мүмкин болған дәрилик затларды Республикамыздың шийки заты тийкарында жаратыӯ хаққында заманагөй көз қараслар да әдебиетларды шолыӯ бөлиминде айрықша орын ийелейди.

Усы темадағы илимий изертлеӯ жумысы бойынша алынған нәтийжелер 1 илимий мақала хәм 1 тезис түрінде баспадан шығарылды

Изертлеӯде қолланылған методика:

Органикалық химияның синтетик усыллары, изертлеӯдің физик-химиялық усыллары.

Изертлеӯ нәтийжелериниң теориялық хәм әмелий ахмийети:

Синтез қылынған N-ацил-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары келешекте N-ациллеӯ реакцияларын әмелге асырыӯ ушын кең қолланылыуы хәм бул менен әмелге асырыӯ ушын кең қолланылыуы хәм буның менен әмелий, хәм теориялық химияны байытады.

Жумыстың дүзилиси хәм сыпатламасы: магистрлик диссертация кирисиӯ, әдебиетларды шолыӯ, алынған нәтийжелер хәм оларды додалаӯ,

тәжірийбе бөлімі, жуўмақлаў хәм пайдаланылған әдебиятлар дизиминен ибарат.

Кирисиў бөлімінде жұмыстың актуаллығы, мақсети, ўазийпалары хәм әмелий аҳмийети көрсетилген.

Әдебиятларды шолыў бөлімінде иззертлеўге тийисли мағлыўматлар келтирилген.

Алынған нәтийжелер хәм оларды додалаў бөлімі магистрант тәрәпинен алынған нәтийжелер хәм оларды талқылаўға бағышланған.

Тәжірийбе бөлімінде қолланылған усыллардың нәтийжелери сәўлеленген.

Пайдаланылған әдебиятлар дизиминде темаға байланыслы болған әдебиятлар дизими келтирилген.

I Бап. Әдебиетларға шолыу

2-Оксо-, -тиоксопиримидинон-4 лердин, хәм олардың бензол, тиофен менен конденсирленген хәм пиримидин аналогларын ациллеу

Гетероцикли бирикпелердин азот сақлаған тууындыларының, ең керекли классларының бири хиназолин хәм оның тууындылары болып табылады. Бул бирикпелер тийкарында көплек (100 ден артык) дәрилик затлар табылған хәм оларды, хәр қыйлы тарауларда қолланыу ушын рухсат етилген [1-4]; олар уйқлатыушы, тутқанақа қарсы препаратлар табылған [2]. Пиримидин тууындылары антибиотиклер болып табылады [5], гербицидлик, бактерицидлик қасиетлерди көрсетеди [5]; хәр қыйлы жаралаға қарсы активлике ийе болған кең биологиялық спектрлерди өз ишине алады [6,7]. Бул қатарда әсиресе гетероциклик бирикпелер, қурамындағы экзоциклик азот атомында жайласқан ацил группаның барлығы үлкен қызығыушылықты оятады. Сондай-ақ, 2-метоксикарбонилбензимидазол гелминитке қарсы «Медамин» [2] атлы препарат, ал оның алты ағзалы аналогы «КМАХ» хәм «Никамизолон» жоқары фунгицид хәм бактерицид активлике ийе [8,11]. Жоқарыда көрсетилген препаратлар ауыл хожалығында шириу хәм пахта тамырларының шириуиниң алдын алыуда қолланылады [9].

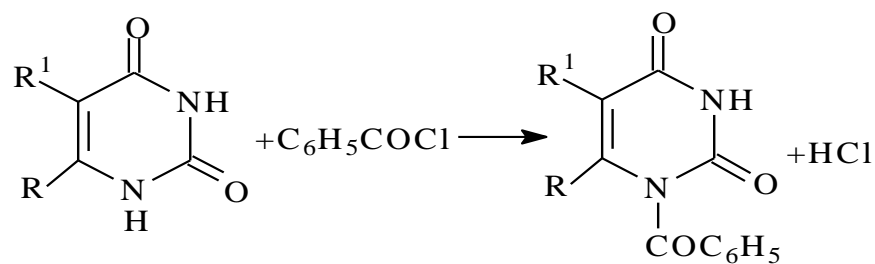
Хиназолон-4 лер тәбиятта кең тарқалған болып, өсимлик қурамынан ажыратып алынған тәбийғый бирикпелер [2,5,6]. Бул затлар менен ислеу хәм химиялық, хәм фармакологиялық тәрептен зәрүрли хәм қызықарлы. Себеби трициклик хиназолон-4 лер хәм оның тууындылары арасында медицинада ислетилиуи мүмкин болған түрли дәрилик затлар табылған. Хиназолин алкалоиды пеганин [12], пеганол [13], дезоксопеганин [14], пеганидин [15], изопеганидин [16], дезоксипеганидин [17], пегамин [18] хәм т.б., *Peganum harmala*, өсимлигинен ажратып алынған хәм хәр қыйли биологиялық тәсирлерди көрсетеди [19,20]. Солай етип, пеганин хәм

дезоксопеганин алкалоиды медицинада антихолинэстераза препараты [21] сыпатында қолланылады. Пеганин басқа өсимликлерденде ажратып алынған [22,23]. Хиназолон-4 тууындылары туберкулоостатик активлиликкеде ийе [24].

Буннан тысқары бул затлардың молекуласында хәр қыйлы реакцион орайларды (1,3-жағдайдағы азот атомлары, 4-жағдайдағы карбонил группасы, ароматикалық халқа хәм циклоалкан халқалары) көриуимиз мумкин. Бул орайлардың болыуы трициклик хиназолон-4 лер менен органикалық химияда қолланылатуғын жудә көплеген реакцияларды мәселен ациллеу, алкиллеу нитроллау жәнеде электрофиль хәм нуклеофиль алмасынуу, конденсация, циклизация х.т.б., реакцияларды әмелге асырууда жақсы имканиятларды береді. Бул уатанымыздың түрли тарауларында, халық хожалығы ушын биостимулятор, гербицид, пестицид, ицектицид препаратлары, медицинада болса синтетикалық дәрилерди алыуда жәрдем береді. Солардан келип шыққан халда, трициклик хиназолон-4 алкалоидларын тек ғана өсимликлерден ажыратуу емес, ал оларды синтетикалық жоллар менен алыу усыллары, химиялық өзгерислерине хәр тәрәплеме тоқталуу мақсетке мууапық деп ойлаймыз.

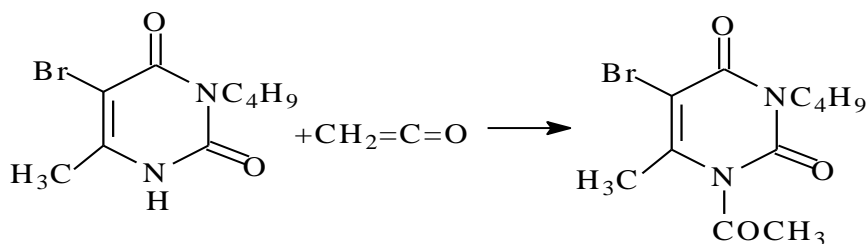
Магистрлик диссертация жумысы 1-ацилхиназолон-4 дузларын N-ациллеу реакцияларында қолланыуға арналған болып, биз әдебиятлардағы шолыуды, пиримидин, олардың конденсирленген бензол менен (хинозолинлер), тионопиримидинлер, пиридопиримидинлердин аналоглары менен ациллеу реакцияларына арналған.

2-Оксопиримидинон-4 бензоилхлорид пенен бензоиллау биринши жағдайдағы азот атомын ацилlep, 1-бензоил-2-оксо- пиримидинон-4ти [25] пайда етеди:



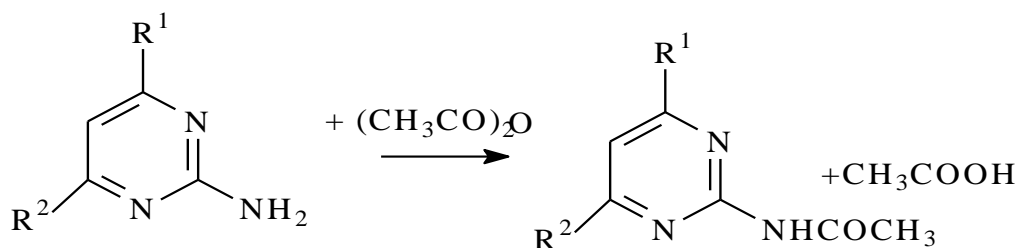
Реакция ацетонитрил:пиридин (5:1)араласпасы ислетиў менен алып барылды. Бундай жол менен оны ациллеў гидроксibenзоилхлорид пенен яғный еки жағдайда да моноароилтуўынды алынады. Егерде реагент хэм еритпениң (ацетонитрил:пиридин, 5:2) қатнастарын өзгерткенде N-1, N-3-добензоилтуўындылар алынады [25].

Егерде N-3- алмасынған туўындысы, мәселен, 3-бутил-5-бром-6-метил-2-оксопиримидинон-4 ти N-1-ацетилтуўындылары алынды [13,25]. Сол себептен ациллеўши агент сыпатында кетен алынды:

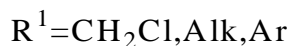
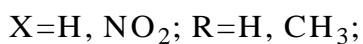
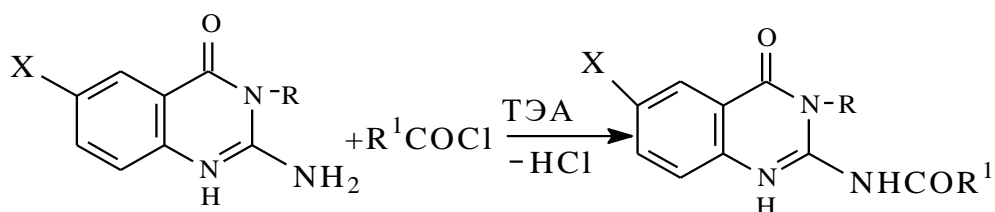


2-оксопиримидинон-4ның дикетен менен тәсирлесіуі моноацилтуўындыдан 8-метилен-2,4-дiazобицикло /4,2-О/ октан-3,5-дионға шекем алынады [25]. 2-Оксопиримидинон-4 ти ацетиллеўде N-1 - хэм N-3- ацетилмаксулатлар алынады. 2-Оксо-, -тиоксопиримидинон-4лердин, аннелирленген бензол, тиофенлер менен хэм пиридин халқасының аналоглары, 2-аминопиримидинлер менен ациллеў бирқанша жақсы үйренілген. Соны айтып кетиў керек, 2-оксо-, -тиоксо-, -селеноксо аналоглары 2-аминопиримидинон-4 қатты халында хэм еритпеді көбинесе аминаформада блады, яғный оларда қос байланыс N-1, - C-2 атомларына беккемленген. Бул олардың химиялық қәсийетлери ушын жақсы, әсиресе, 2-аминопиримидин хэм 2-аминопиримидинон-4ларды ациллеўде. Сондай-ақ, 2-оксопиримидинон-4лардан айырмашылығы олардың 2-

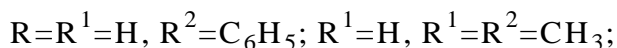
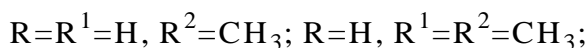
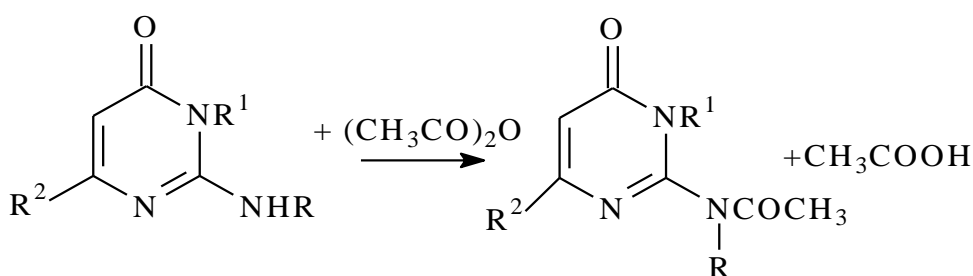
аминотууындылары экзоциклик аминогруппасы ацилленеди. Мәселен, аминопиримидинлерди уксус ангидриди менен ацетиллеуде 2-ацетил-аминотууындыларының жоқары өнім менен алынады [26]:



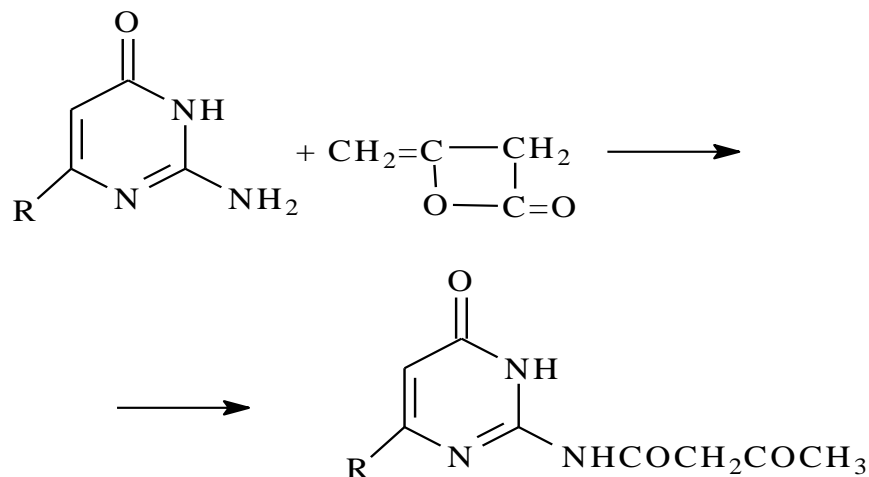
2-Аминохиназолон-4 ти хәм оның тууындыларында ациллегенде де экзоциклик аминогруппаға қарай кетип 2-ацил(ароил)-аминохиназолон-4-ларды пайда етеди [9,27]:



Бундай усыл менен 2-амино-6-метил-3,6-диметил-,6-фенилпиримидинон-4лар хәм 2-метиламино-6-метилпиримидинон-4ның уксус ангидриди менен ациллегенде 2-ацетиламино- пиримидинон-4 алынады:

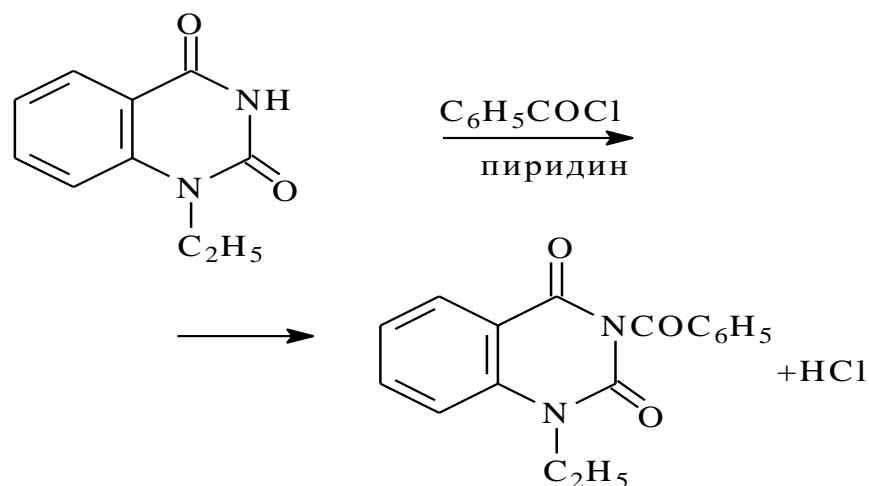


2-Аминопиримидинон-4 лардың туұындыларын ациллеудің хәр қыйлы ұсыллары қолланылды. 2-Аминопиримидинон-4 ларды дикетонлар менен ациллеуде де ациллеу экзоциклик аминогруппаға қарай [28]:



Егерде молекулада пиримидинон-4те бирнешше аминогруппа болса, онда биринши орында 5 жағдайдағы аминогруппаға ациллеу кетеди [29].

Соның ишинде 2-оксохиназолон-4(2-оксобензпиримидинон-4) лерди ациллеу бойынша әдебиятларда мағлұматлар жудә аз берилген. Мысал ушын, 2-оксохиназолон-4 ациллеуге тек бир ғана жұмыс арналған. Онда 1-этил-2-оксохиназолон-4 бензоил хлорид пенен бензоиллау үйренілген. Реакция пиридин орталығында алып барылған хәм алынған махсулат 1-этил-3-бензоил-2-оксохиназолон-4 [8] екенлиги көрсетилген, яғный ациллеу реакциясы үшінши жағдайдағы азот атомына кететуғынлығы көрсетилген.

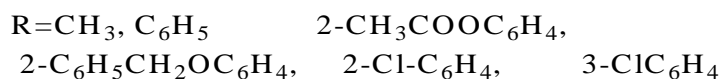
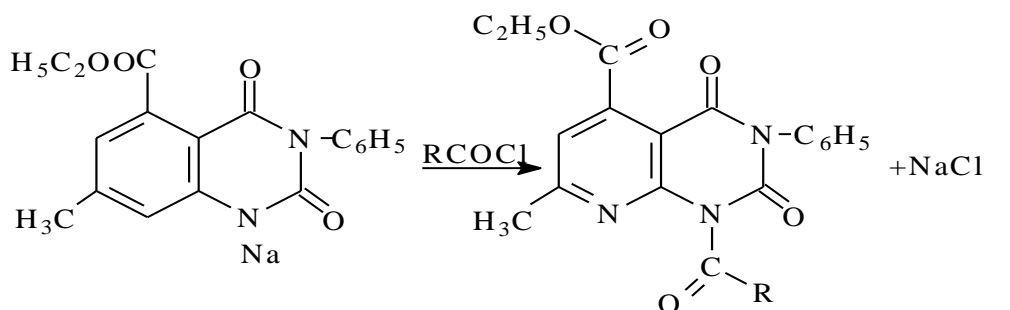


Алынған пиримидин мақсулатлары ишинен анальгетик қәсийетке ийе болған, аязға қарсы, тынышлантаырыушы, хәм орайлық нерв системасына тәсир етиуши затлар табылған [30,31].

Усы бағдарда көплеген авторлар, пиридо[2,3-d]пиримидинон-4 лерди конденсирленген ацилмақсулатлар катарынан биологиялық актив затларды анықлау үстинде жұмыслар алып барылған.

2-Оксопиридо[2,3-d]пиримидинон-4 лерди (2-ОПП-4) ациллеу бойынша, әдебиятларда мағлыуаматлар жүдә аз берилген.

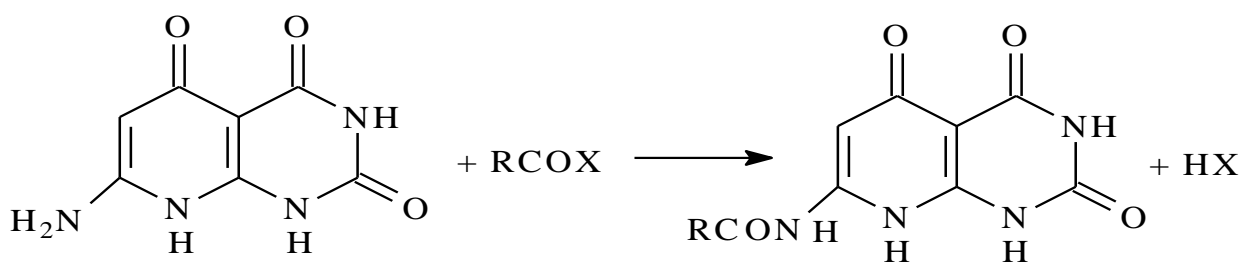
Бизге белгили, 2-оксо-3-фенил-5-этоксикарбонил-7-метилпиридо[2,1-в]пиримидинон-4 тиң ациллеу реакциялары алып барылған. Бул реакцияда оны ацилхлоридти бензол ямаса тололда қыздырыу жолы менен алып барылады. Бул уақытта пиридо[3,2-d] пиримидинон-4 тиң N-1-мақсулатлары алынған:



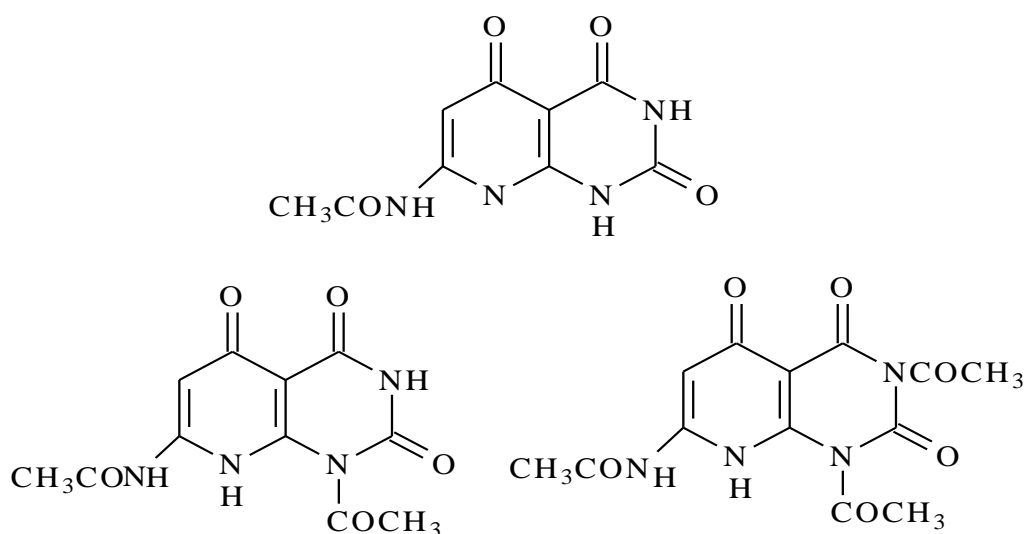
Ациллеуши агент сыпатында уксус ангидриди, бензоилхлорид, *o*-ацетилокси-, *o*-бензоилокси-, *o*-хлор-, *m*-хлорбензоил- хлоридлери қолланылған.

Ациллеу реакциялары 2,4,5-триоксо-7-аминопиридо[2,3-*d*] пиримидин-4-он лардың ациллениуи ациллеуши агенттиң тәбиятына, яғный олардағы реагентлердин қатнасына, хәм басқада факторларға байланыслы [31].

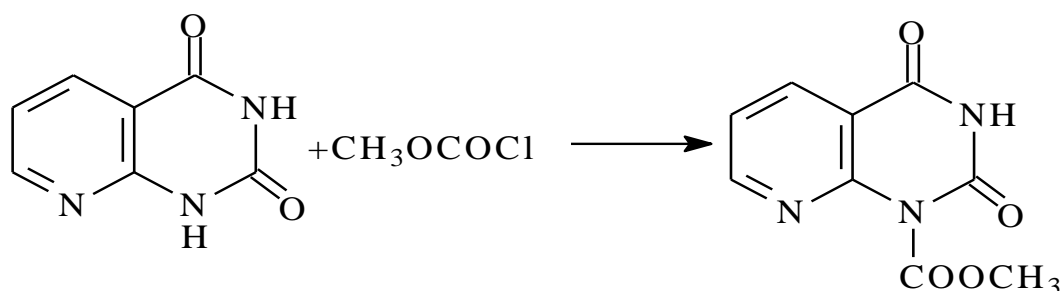
Солай етип, реакция аминогруппаға кеткениндей халқадағы азот атомынада кетеди. Бул уақытта қумырысқа кислотасы, пиридиндеги хлорацетилхлориди, уксус ангидридиндеги циануксус кислотасы, оксалилхлоридлер менен, синтез алып барылған моноацил махсулатлары, 7-ациламино-махсулатлары, яғный бул уақытта реакция туура аромат халқадағы 7 жағдайдағы экзоциклик аминогруппаға кетеди:



Усы уақытта бул бирикпе уксус ангидриди менен қыздырылғанда моно-, ди-, триацетил махсулатларын пайда етеди [31]:



Хлоркөмір кислотасының метил эфиринің 2-оксохиназолон-4 пенен болған реакциясында, ацилленіу азот атомына N-1-1-метоксикарбонил махсулатына кетеди [32]:



1.2 Тиоамидлердің синтези. Вильгеродт-Киндлер реакциялары механизими

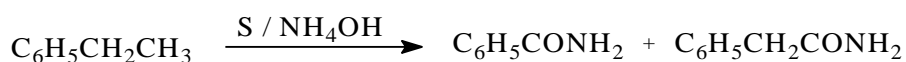
Тиоамидлер реакцияға кирисиушең хәмде хәр түрли химиялық қәсийетлерди пайда еткенлиги себепли синтетик әмелиятда қең қолланылады.

Тиоамидлер төмендеги усыллар менен алынады [33]:

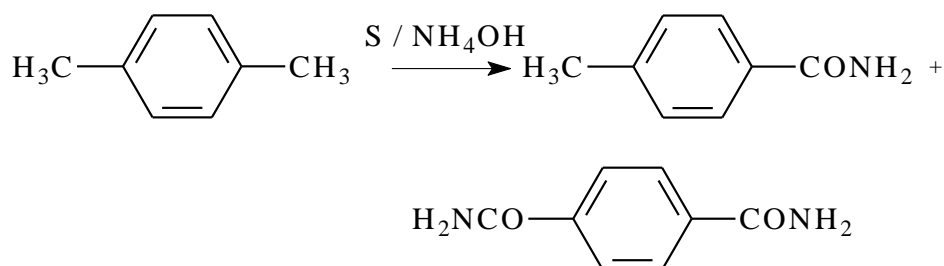
- а) Нитриллердің водород сульфид пенен реакциясы арқалы;
- б) Амидинлер, амидонимлер, иминоэфирлердің водород сульфид пенен реакциясы;
- в) Имидилхлоридлерди водород сульфид хәм тиокислоталар менен тәсирлесіуі арқалы;
- г) Амидлердің фосфор (V)-хлорид пенен реакциясы арқалы;
- д) Сульфидлердің алюминий яки темир менен реакциясы арқалы;
- е) Вильгеродт-Киндлер реакциясы арқалы;
- и) Аминларди тиоациллеу арқалы;
- з) Түрли гетероцикллердің тарқалыуы арқалы алыу мумкин.

Киндлердің гетероциклик системаларындағы реакцияларын үйрениуден алдын Вильгеродтың ароматик углеводородларға (алкил группа тутыушы) тийисли реакцияларға тоқталып өтеміз

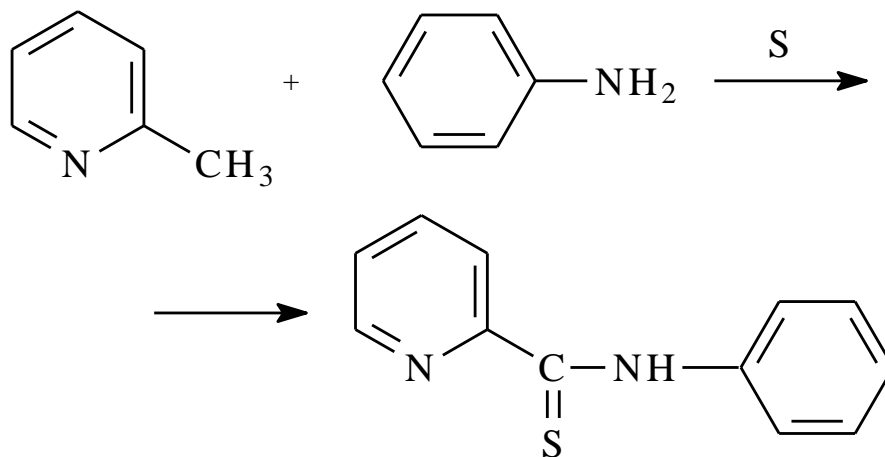
Мәселен, толуол, этилбензол, п-ксилол, изопропилбензол [34] Вильгеродт реакциясы шараятында ариамидлерге айланады. Толуол өними тек 20% болған бензамид пайда етеди. Басқа углеводородлардан алынатуғын бирикпелердің структурасы олардың дузлисине байланысly. Мәселен, этилбензол, бензамид ва фенилацетамидлар араласпалаын (улыўма өним 20%) пайда етеди:



п-Толуиламид хэм тrefтал кислотаның диамиди араласпасы болса, п-ксилолдан пайд болады. Бул жағдайда реакция бир ямаса еки группа қатнасында барады:

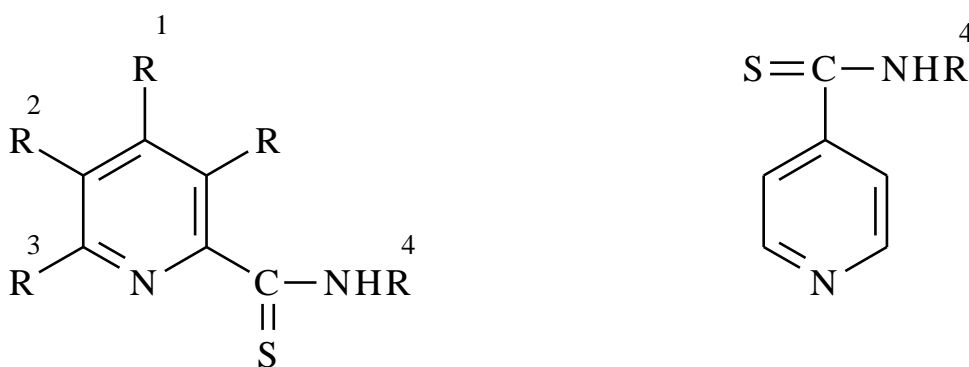


Тап усындай изопропилбензолдан хэм бензамид ва α -метилфенил ацетамидлер араласпасы пайда болады. Активленген метилен группа тутыўшы гетероцикллик бирикпелердің биринши ўэкили α -пиколин болып табылады. Оның гетероцикллик хэм ароматик аминлар менен реакциясы үйренилген [35-38]. Исленген бирикпелер арасында анилин ең көп өним береди.



α -Пиколин морфолин менен реакцияға кирискенде 22% өним менен тиоморфолид пайда болады [35-38].

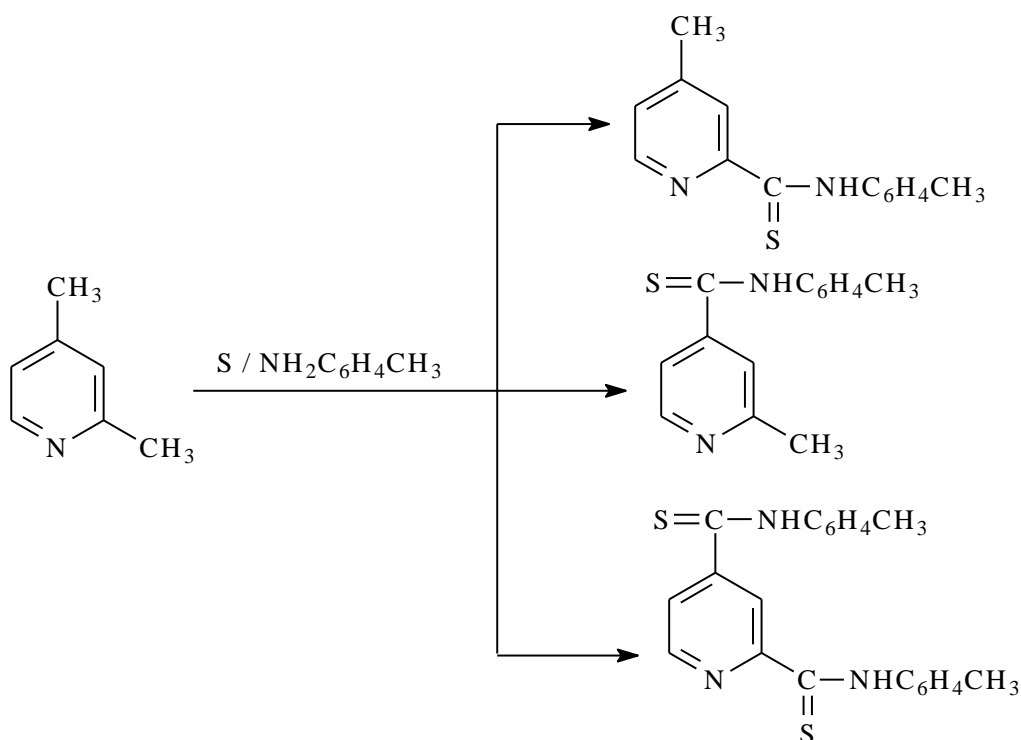
N-үшлемши алкил тиопиколинамидлер хэм N-үшлемши алкил тиоизо – пиколинтиоамидлер туўра келетуғын алкилпиридинлер хэм үшлемши алкиламинларден күкирт қатнасында: алкилпиридин: үшлемши алкиламин: күкиртлердиң моляр қатнастарында=1:1:3-4:1:6 (2:1:6 салыстырғанда жақсырақ) пайда болады [39,40].



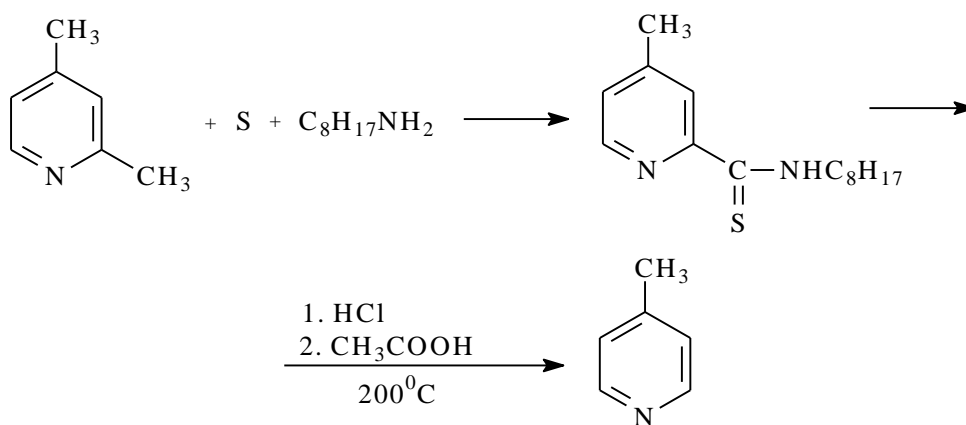
Бул реакцияда амин компонент сыпатында диметиламин, α -аминопиридин, п-толуидин, п-аминобензой кислота, п-аминобензолсульфамид, α -нафтиламинлер ислетилген[33].

Вильгеродт-Киндлер реакцияси γ -пиколин мысалында анық үйренилди. Оны түрли аминлер менен (пиперидин, тиосемикарбазид, анилин, п-толуидин, диметиламин, п-диметиламиноанилин, п-анизидин, п-фенетидин, п-н-пропил-, изопропил-, окси-, н-бутил-, үшлемшибутоксанилин) реакция өнимлериниң бир биринен парқ етеди [35-40].

Диметиламин хэм морфолинлердиң γ -этил-, н-пропилпиридин менен күкирт қатнасында реакция үйренилген 2,4-Лутидин диметиламин, үшлемшибутиламин, н-бутиламин, анилин, п-толуидин, α -аминопиридин менен тәсирлескенде түрли затлар араласпасы пайда. Мәселен, 2,4-лутидин, п-толуидин хэм күкирт реакциясында үш тиотолуидидлер араласпасы пайда болыўы мумкин[34].



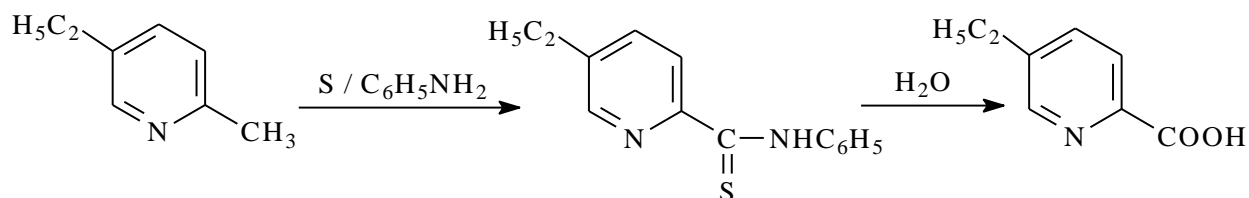
2,4-Лутидиннинг, н-октиламин ва олтингурут билан реакциясида 4-метилтиопиколин кислотанинг α -н-октиламиди ҳосил бўлади. Ҳосил бўлган тиоамид концентрланган хлорид ёки сирка кислота гидролизида 4-метилпиридинга айланади [37].



Солай етип, 2,4-лутидинниң п-толуидин мене реакциясында 2-метил группа да реакцияда катнасады. 2,4-Лутидинниң анилин хэм кукирт пенен реакциясында 2-тиоанилид пенен бир қатарда 4-изомерде пайда болады. Бирақ оны ажыратып болмайды. 2,6-Лутидинди анилин хэм кукирт пенен реакциясында тек 6-метилпиколин кислотаның тиоанилиди алынған; п-

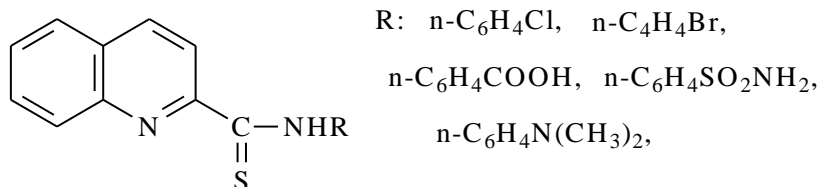
нитротолуол, п-толуидин хэм кукиртлердиң реакциясынан да тиотолуидид пайда болады [37].

Вильгеродт-Киндлер реакциясын өткериүде 5-этилпиколин, анилин хэм кукирттен 5-этилпиколин кислотаның тиоанилиди 65% өним менен пайда болады [41,42]. Бунда реакция С-2 деги метил группасы қатнасында барады:



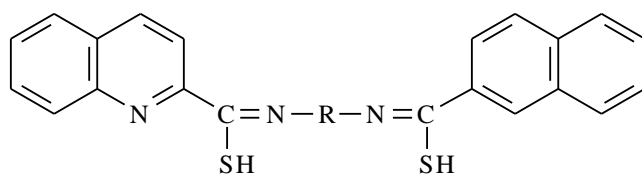
Пайда болған тиоамид концентрленген сульфат кислота менен гидролизленгенде өним 84% болған 5-этилпиколин кислотаға айланады [41,42]. Вильгеродт-Киндлер реакциясын селектив өткериү 2-метил-5-винилпиридинди, амин хэм кукирт араласпасы менен ислеү бнриүде пайда болатуғын тиоамидлерде көриү мумкин. Мәселен, 2-метил-5-винилпиридин морфолин хэм кукирт пенен тәсирлесип өними 50-52% болған 2-метилпиридил-5-тиосирке кислотаның морфолидин пайда етеди. Пайда болған тиоамид қайнаған хлорид кислота менен гидролизленип, соң спирт пенен этерификация қылынса, 2-метилпиридил-5-сирке кислотаның этил эфири пайда етеди [43].

Хинальдинтиоамидлер [44] тийисли аминлерди хинальдин хэм кукирттен Вильгеродт-Киндлер реакциясы бойынша алынады.

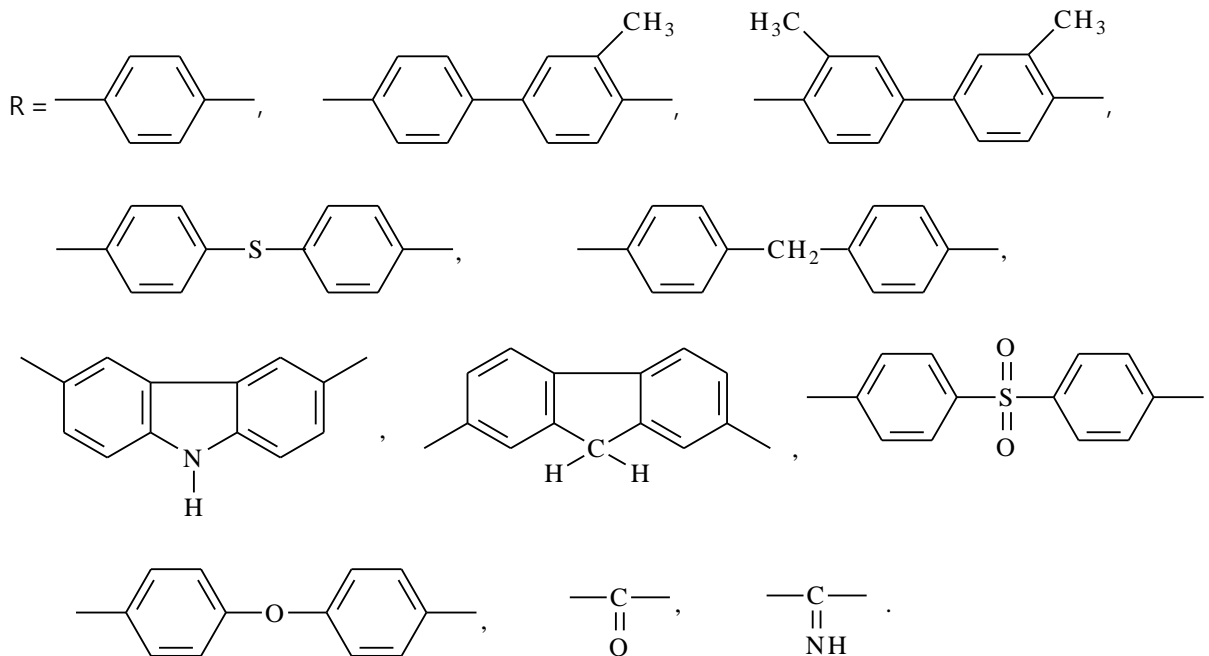


α-пиридил, α-хинолинил; карбозолил-3, бензтиазолил-2, акридил-9, α-C₁₀H₇.

Хинальдинди турли диаминлер хэм кукирт пенен тәсиринен бис-α-хинальдинтиоамидлер синтез қилинган [45].



Бул жерде:



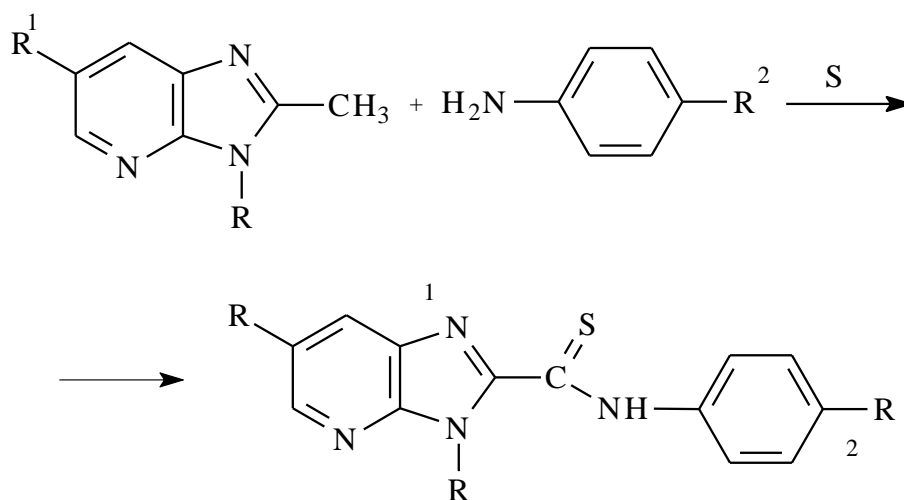
Вильгеродт-Киндлер реакциясы сандай-ақ, 2,4-диметилхинолин хәмде,

6-метоксихинальдинлердиң морфолин хәм кукирт пенен [44], 2,5-диметилпиперазин хәм 2-метилбензтиазолларың диметиламин хәм кукирт пенен де өткерилген [45].

Вильгеродт-Киндлер реакциясын 2-метилимидазопиридин хәм анилин менен өткеренде имидазопиридин-2-тиокарбон кислотаның анилидлери пайда болады.

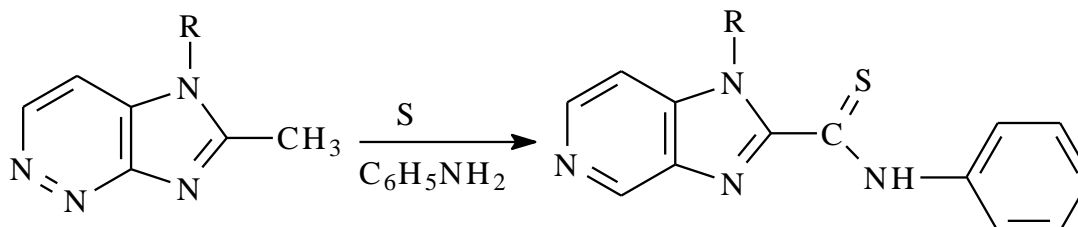
Вильгеродт-Киндлер реакциясын имидазопиридинлер қатарында үйрениў нәтийжесинде 2-метилимидазопиридинди 170-180°C да ароматик аминлар қатнасында кукирт пенен қыздырылғанда реагентлер қатнасы 1:5:4 болғанда 15 саат ишинде имидазопиридинтиокарбон кислоталардың арилаидлери пайда болады (өними 60-80%). Реакцияны 1,2-диметил-ямаса 1-бензил-2-метилимидазо [4,5,-в] пиридинлерди эквимоляр қатасын

кукирт хэм еки есе көп анилин менен өткергенде тиоанилидлер көбирек өним менен пайда болады [46].



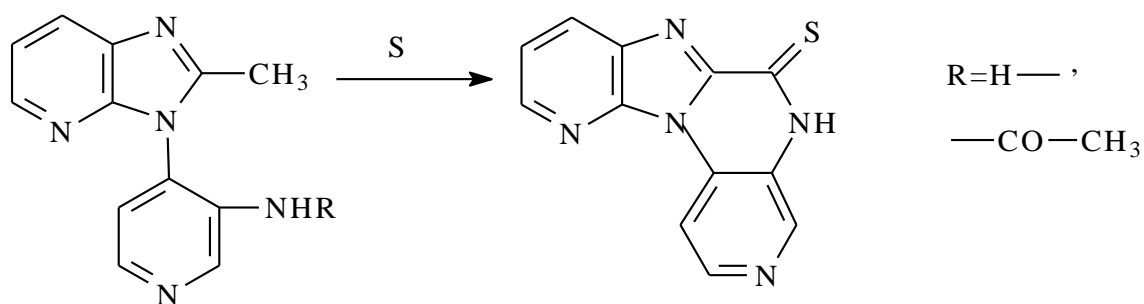
$R = \text{CH}_3\text{—}, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{—}, \text{C}_6\text{H}_5\text{—}; \text{R}^1 = \text{H—}, \text{Br—}; \text{R}^2 = \text{H—}, \text{CH}_3\text{—}, \text{—OCH}_3.$

Имидазо [4,5-с] пиридин туўындылары да аналогик реакцияға кириседи:

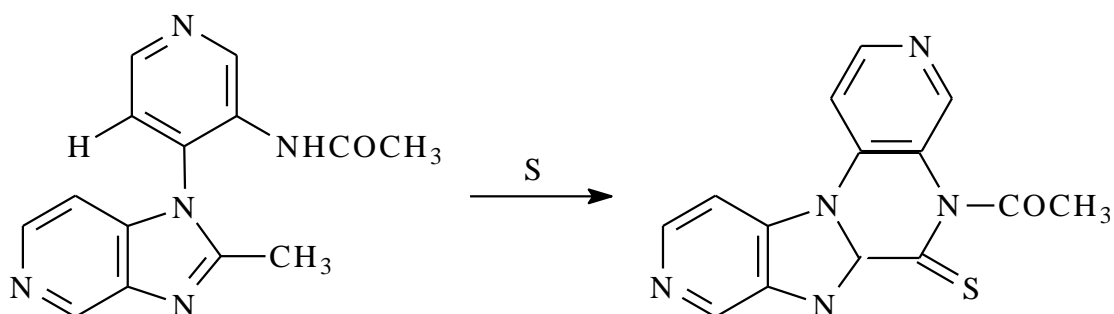


$R = \text{CH}_3\text{—}, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{—}, \text{C}_6\text{H}_5\text{—};$

Вильгеродт-Киндлер реакциясын ишкимолекуляр өткерийү имканиятын аныклай ушын авторлар бензимидазо туўындыларының өз-ара тәсирин үйренген [46], олар молекуласында фазалық жақынласқан амино группа хэм активленген метил группасы бар болады.



Бир уақыттың өзінде имидазопиридин хәм пиримидинпиридин халкаларын тутушы гетероциклик тиоамид 1-(3-ацетиламин-4-пиридил-2)-метил-1н-имидазо [4,5-с] пиридин кукирт жәрдеминде ишкимолекуляр халқаланыу арқалы пайда болады:



Махсулат өними төмен болып (30%) реакцияны өткеріу үшін реагентлер араласпасын 8 саат дауамында 300°C да суйылтырылған реагентлер менен өткеріу талап етеди. Ишкимолекуляр халқаланыуды өткеріу үшін қатаң шараятларды колланыу мүмкинлигин авторлар фазовий эффект яғный, 2-пиридин халқасындағы водород атомларының ийтерилисиуи менен түсиндириледі. Олар соныңдай-ақ, бул эффект жаңа халқа пайда болуына хәм халқаларды компланар жайласуына тосқынлық етиуін тахмин қылған.

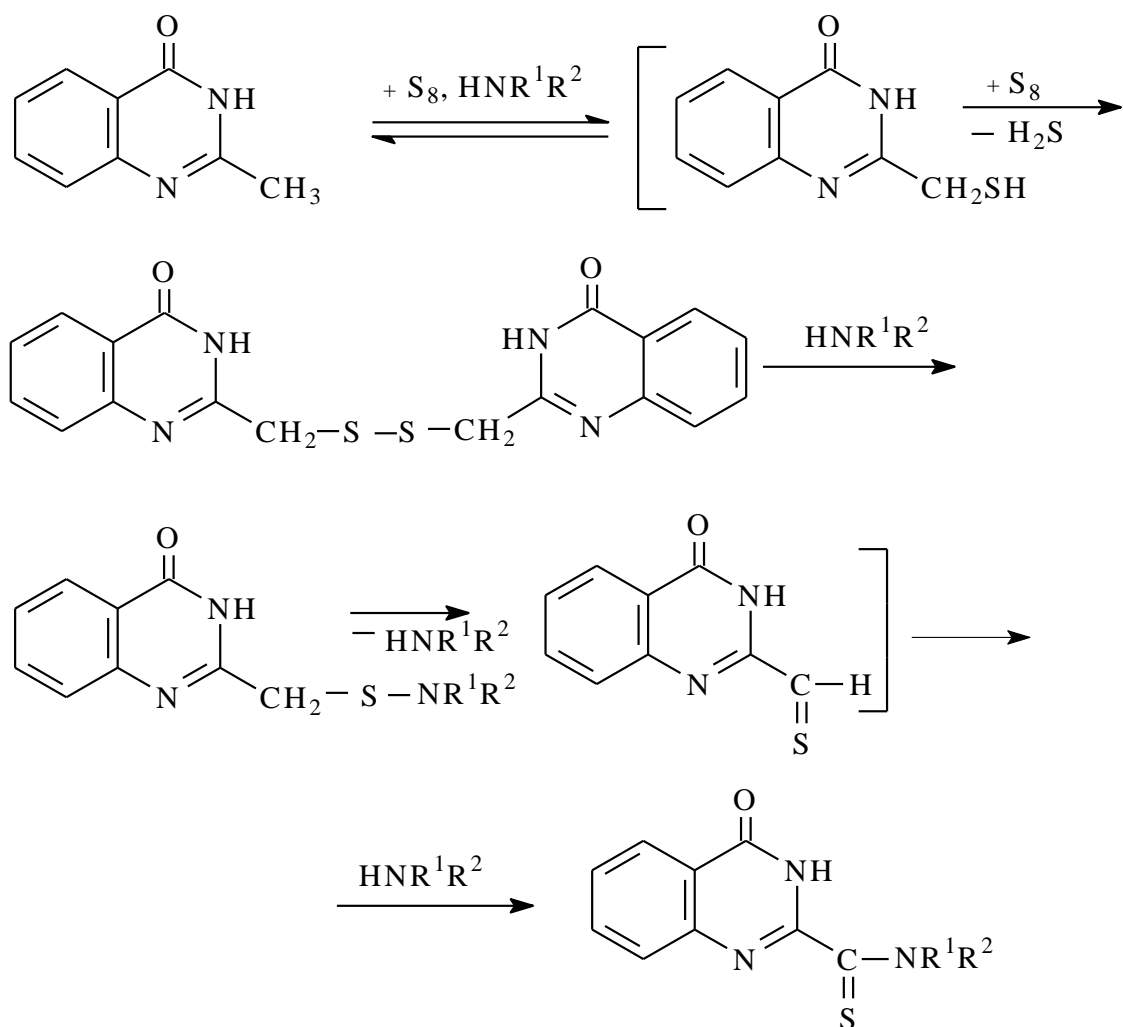
Солай етип, Вильгеродт реакцияларын изертлеу хәм Киндлер модификацияларын уйрениу нәтижелеринен көринеди, Вильгеродт-Киндлер реакцияларын кең көлемдеги органикалық бирикпелер үшін қоллау мүмкин. Мәселен, Төменнен жоқары углеводородларға шекем, курамалы гетероциклик бирикпелерге шекем, конденсирланған бензимидазоллар, имидазопиридинларға дейин х.т.б. қоллау мүмкин. Бул реакция нәтийжесінде пайда болушы тиоамидлер хәм амидлер бир

қанша қызығарлы: бириншіден, олар биологиялық актив затлар; екіншіден олар құрамалы затлар алыуда аралық зат болыуы мүмкін; үшіншіден, олардың трансформациясы түрлі бирикпелер пайда етеді (карбодиимидлар, кислоталар, нитриллер, углеводородлар, аминлер хәм басқа). Сондай-ақ, гетероциклик бирикпелер де пайда болыуы мүмкін (1,2,4-тиадиазоллар, пиридинлер хәм басқа).

Берілген мағлыматларға сүйене отырып, бул реакцияны базы бир активленген метифаоллашган метил группалы гетероциклик затларға қоллансада, басқа саҳаларда тексерилмеген. Сол себептен, еки метил группалы хиназолин тууындылары болып есапланады. Бул бирикпелер аңсат пайда болады.

Вильгеродт-Киндлер реакциясының хиназолин қатарының тиоамидларіндеги нәтийжесине қарай, олар түрлі бирикпелер ушын қыйын алыныушы басқа усылларға қарағанда аңсат кешеди. Соның ушын булл жұмыс Вильгеродт-Киндлер реакцияларын ең аңсат хиназолон-4 тууындылары менен өткерип, хиназолон-4-ил-2-тиокарбон кислота амидлариниң пайда болыуы, олардың химиялық өзгерислерин (алкиллеу қайта амидлеу, кислота хлорангидридлар менен тәсирлесіу) хәм алынған затлардың нуклеофиль алмасыныу реакцияларын үйрениуге қаратылған.

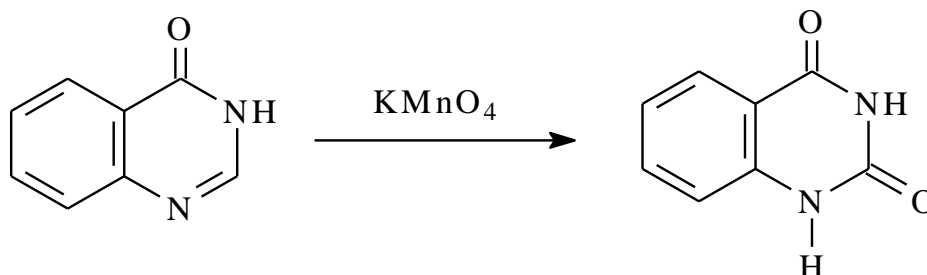
Вильгеродт-Киндлер реакциялары [47] да хәм механизми [48] да жарытылған. Бирақ, хәзирге шекем Вильгеродт реакцияси механизми толық анықланбаған. Имканияты жоқары болған механизмге қарай, кетонлар, аминлер хәм кукирт қатнасында тиоамидлерге айланыуы болып табылады. Әдебиятларда α -углерод атомында активленген метил группа тутыушы гетероциклик бирикпелер ушын Вильгеродт-Киндлер реакциялары механизмлери көрсетилмеген. Әдебиятлар хәм биз тәрептен алынған нәтийжелерге тийкарланып, 6-нитро-2-метилхиназолон-4 ның 6-нитрохиназолон-4-ил-2 карбон кислотаның тиоамидлерге айланыуын төмендегише көрсетиу мүмкін.



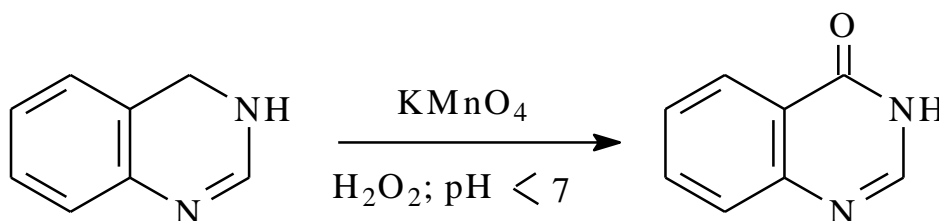
Реакция α -меркаптометилхиназolon-4 болуўы менен басланады. Бул баскыш эсте барғаны ушын ол реакция тезлигин анықлайды. Пайда болған бирикпе кукирт тәсиринде водород сульфид шығарып бис-(хиназolon-4-ил-2-метил) дисульфидти пайда етеди. Ол болса, оксосульфидти кислотаның амиди арқалы хиназolon-4-ил-2-тиокарбоксальдегидке айланады. Тиокарбоксальдегид аминлер қатнасында Канницарро реакциясы бойынша диспропорциаланып тиоамидлерди пайда етеди. Бирақ, келтирилген механизмнен басқа Вильгеродт-Киндлер реакциялары механизминің тусиндирмелериде бар. Бунда базы авторлар пикирине қарай, Вильгеродт-Киндлер реакциялары өткеріу шараяты хәм ислетилген шийки зат хәр турлилиги себепли бир механизм қәлибине туспейди.

1.3. Хиназолон-4 лердің оксидлениу-қәлпине келиу хәм алкилеу реакциялары

Хиназолон-4 калий перманганат пенен оксидленгенде хиназолин-2,4-дион пайда болады:

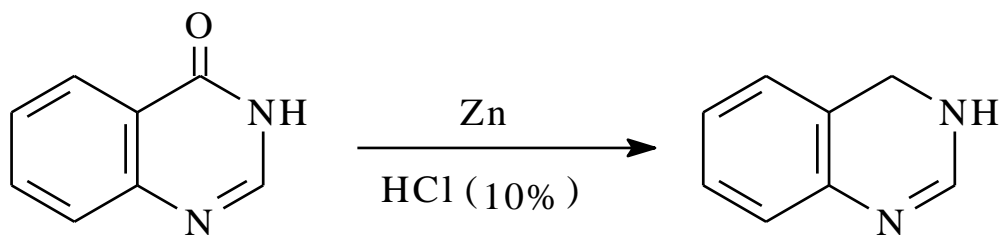


Хиназолон-4 ден парклы турде хиназолин калий перманганат ямаса водород пероксид пенен кислоталы шараятда оксидленгенде аңсат хиназолон-4 ҳосил бўлади [23, 24]:

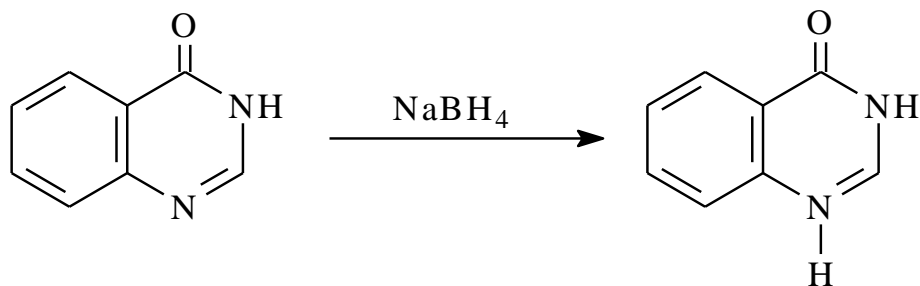


Қәпине келиу реакциялары қайтарыушының турине қарап хиназолон-4 тиң 4-жағдайдағы карбонил ($\text{C}=\text{O}$) группасы ямаса 2-жағдайдағы углерод хәм 1-жағдайдағы азот атомы пайда еткен $\text{C}=\text{N}$ группасы, хәмде бир уақыттың өзінде $\text{C}=\text{O}$ хәм $\text{C}=\text{N}$ группаларының қәлпине келиуи менен кетиуи мүмкин.

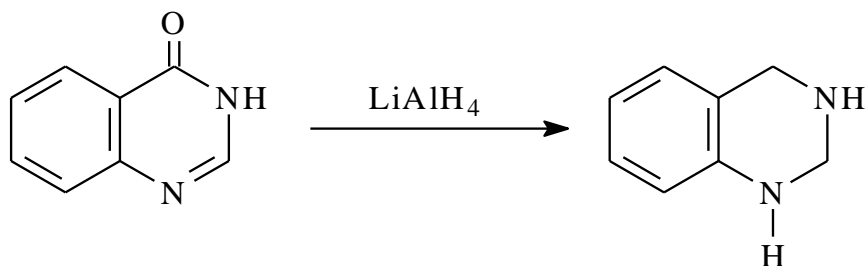
А) Қәлпине келиу цинк (Zn) металы хәм хлорид кислота (HCl) қатнасында алып барылса, бунда тек $\text{C}=\text{O}$ группасы қәлпине келеди хәм хиназолон пайда болады [26]:



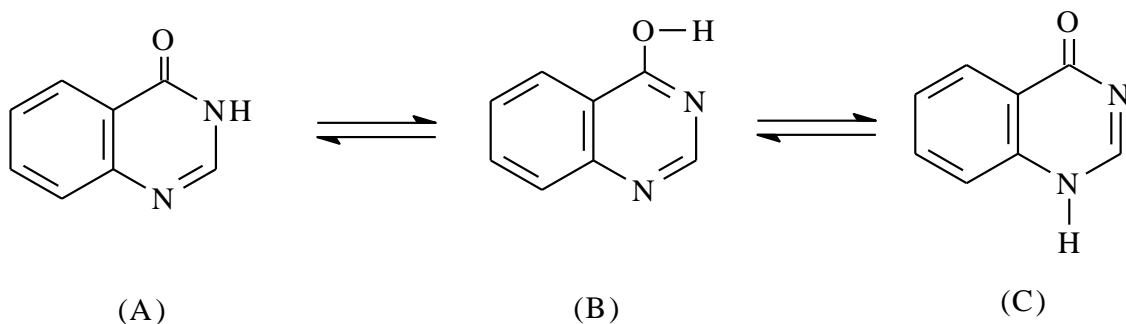
Б) Қалпине келиу реакциясы натрий боргидрид (NaBH_4) қатнасында алып барылса $\text{C}=\text{N}$ байланысы қалпине келтириледі [27]:



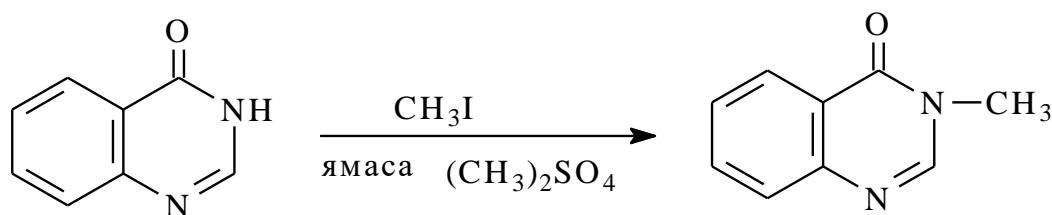
В) Қалпине келиу реакциясын литий алюмогидрид жәрдеминде алып барылса, бир уақыттың өзінде $\text{C}=\text{O}$ хәм $\text{C}=\text{N}$ группалары қалпине келеді [28]:



Хиназолин тууындыларын алкиллеу хәр қыйлы бағытта кетеди. Бұған себеп хиназолон-4 тиң хәр түрли (А, В, С) таутомер жағдайда болыуы:

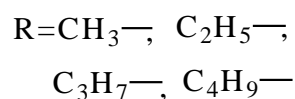
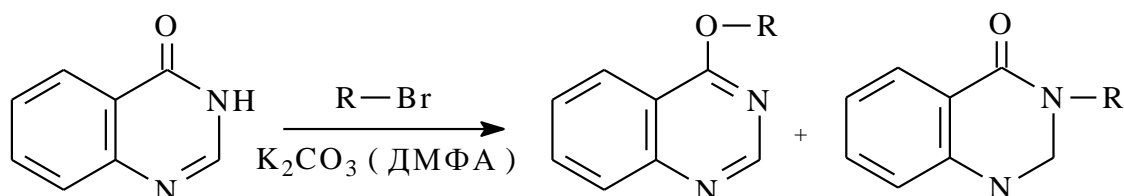


Мәселен, метил йодид (CH_3I) ямаса диметилсульфат ($(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$) пене алкиллеу реакциялары өткерилгенде реакция махсулаты сыпатында тек 3-метилхиназолон-4 пайда болады [25]:



Бул реакциялар (NaOH) натрий гидроксид ямаса калий гидроксид (KOH) тиң спиртли еритпесинде алып барылады.

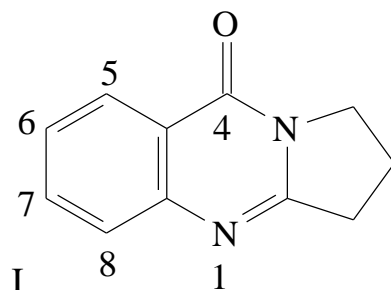
Алкиллеу реакциялары алкил бромидлер қатнасында хәмде поташ (K_2CO_3) хәм диметилформаид пенен бирга алып барылғанда, реакция махсулоты сыпатында О-алкил- хәм N^3 -алкил махсулотлары пайда болады;



1,2,3,4-Тетрагидрохиназолон-4 тууындылары биологиялық активликтиң айрықша түрлерине ийе [48-52]. Олардың 1-ацилтууындылары, α -жағдайындағы хорацетил группасының тугууы, өз алдына қызығушылықты көрсетеди. Бул 1,2,3,4-тетрагидрохиназолон-4 тиң хлорацетилхлоридлер менен ациллениуи кем уйренілген. Солай етип 1,2,3,4-тетрагидрохиназолон-4 хлорацетилхлорид пенен ацетонлы

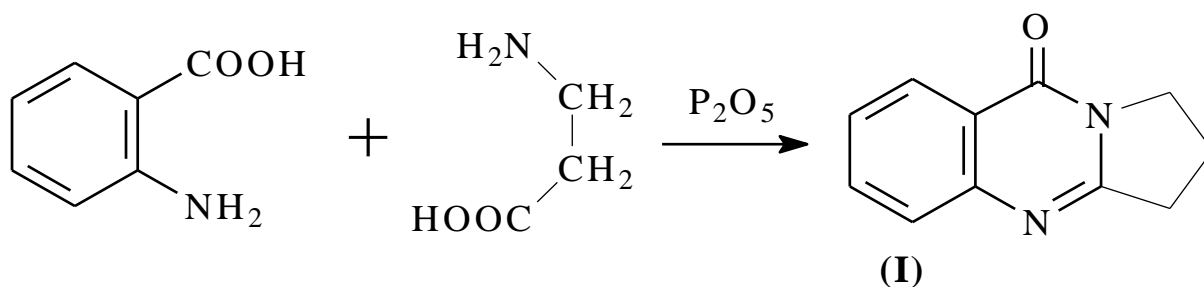
еритпедіе карбонат калий қатнасында 1-хлорацетилтууындлары пайда болады [53], яғный реакция N-орайына кетеді.

2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 тиң дүзилісі көріп шығатуғын болсақ (1).



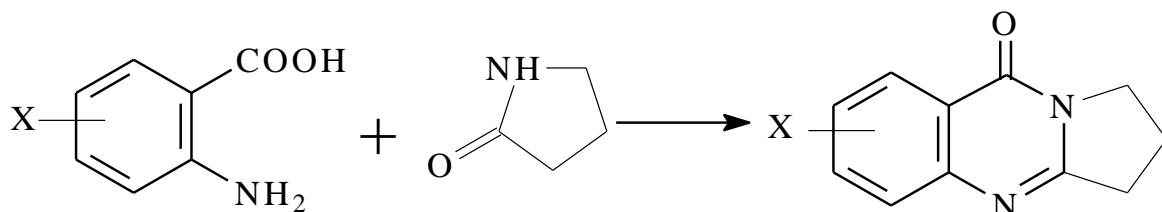
2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (ИЮПАК номенклатурасы бойынша) ямаса дезоксивазицинон (тривиал аты) деп жүртиледі. Хиназолон-4 синтезиниң ең көп ушрасатуғын усылларынан бирин қарап өтемиз.

Бул бирикпелердиң ең әпиуайы уәкили 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 ти алыу ушын антранил кислотасын γ -аминомай кислотасының фосфор (V) оксиди (P_2O_5) қатнасында реакция әмелге асырылған [54].



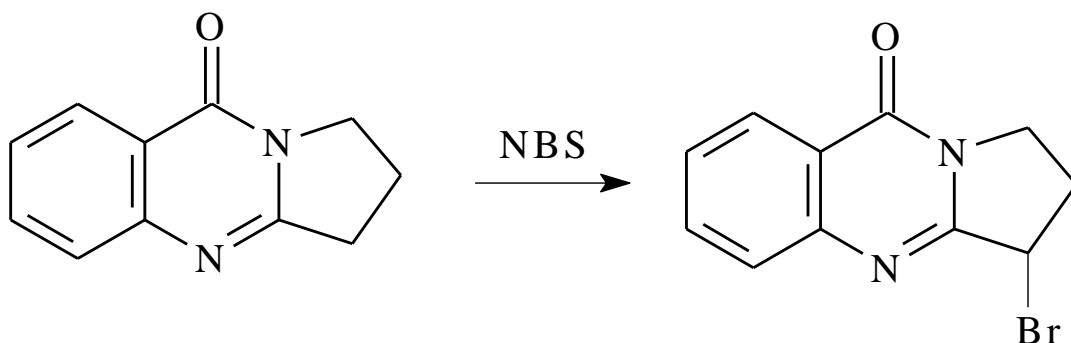
2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 ти синтез қылуыдың хәр турли усыллары бар, бирақ олардың көпшилиги менен ислесиу қолайсыз хәм көп басқышлы. Антранил кислотасы хәм оның тууындлары лактамлар менен конденсация агентлери: органик емес кислоталардың хлорангидридлери- тионил хлорид ($SOCl_2$); фосфор (III) хлорид (PCl_3);

фосфор (V) хлорид (PCl_5); фосфороксохлорид (POCl_3) қатнасында реакцияларды әмелге асыруу усуллары ислеп шығылған хәмде өним менен 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хәм оның алмасынған тууындылары синтез қылып алынған[54].

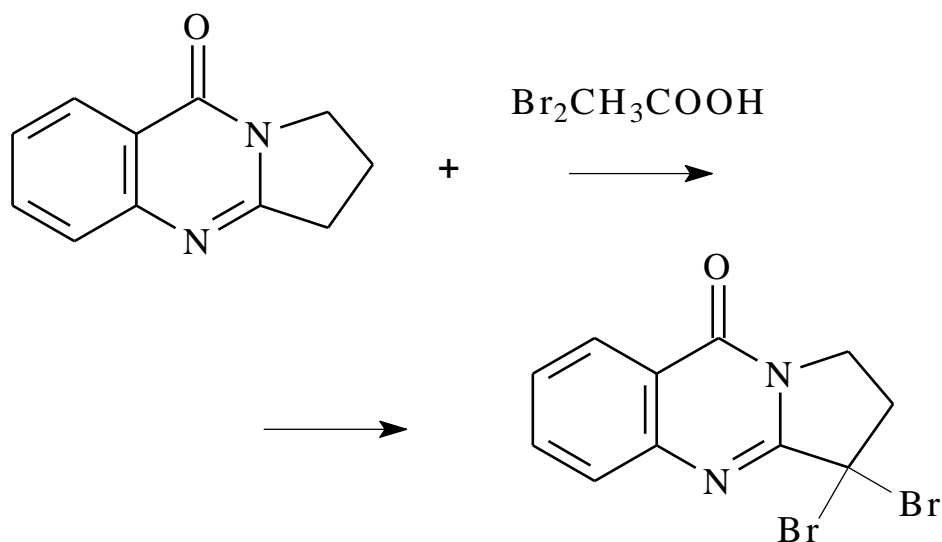


2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 лердин ацилмақсулатларын синтезлеу әмелий жақтан нәзерге түседі.

Бромлау реакциялары әдетте бром хәм 75% ли сирке кислотасы (CH_3COOH) ямаса N-бромсукцинимид (NBS) хәм бензоил перексид қатнасында алып барылады. Бунда реакция өнилериетинде α -монобром



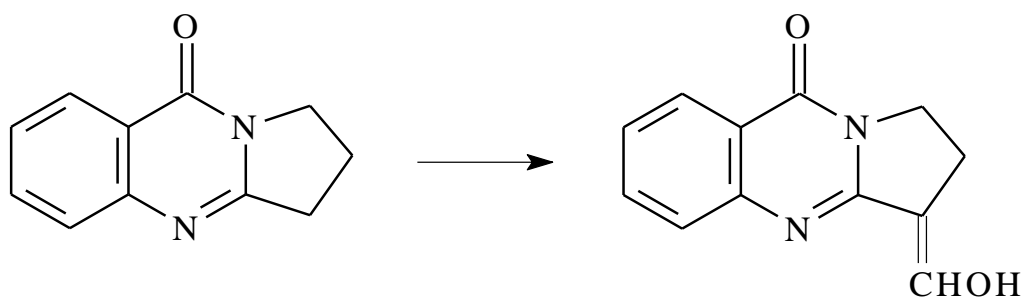
ямаса α,α -дибромхиназолон-4 пайда болады



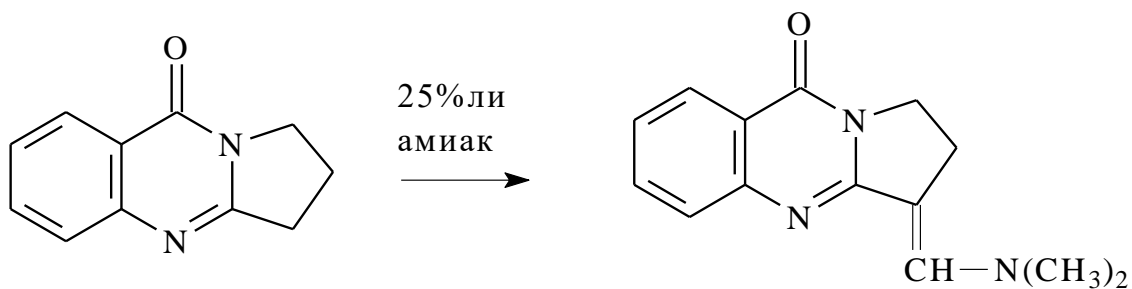
Кислоталы шараятта бромлау дәслеп, кос байланыстың α -жағдайындағы углерод атомына изомерлениуи менен N^1 -жағдайдағы азот атомының протонланыуы гүзетиледи [55,56]. Бул болса бром атомының хужимин аңсатластырады.

Хиназолон-4 лерди формиллеу реакциялары яғный формил (карбонил) группасын киргизиу реакциялары әдетте Вильсмейер-Хаак реагентлери (диметилформаид+фосфороксихлорид, ДМФА+ $POCl_3$) амелге асырылады.

2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хәм ДМФА+ $POCl_3$ араласпасы өз-ара тәсирлескенде α -жағдайдағы углерод атомының формиллениуи гүзетилип, реакцион араласпаны ислеу усылына қарап α -окси ямаса α -диметиламинометиленден-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4-лер пайда болады. Егер араласпаны натрий ацетатының тойынған еритпеси менен исленсе, α -оксиметиленден-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 алынады [57].



Ал 25% аммиак пенен исленсе, α -диметиламинометиленден-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4.



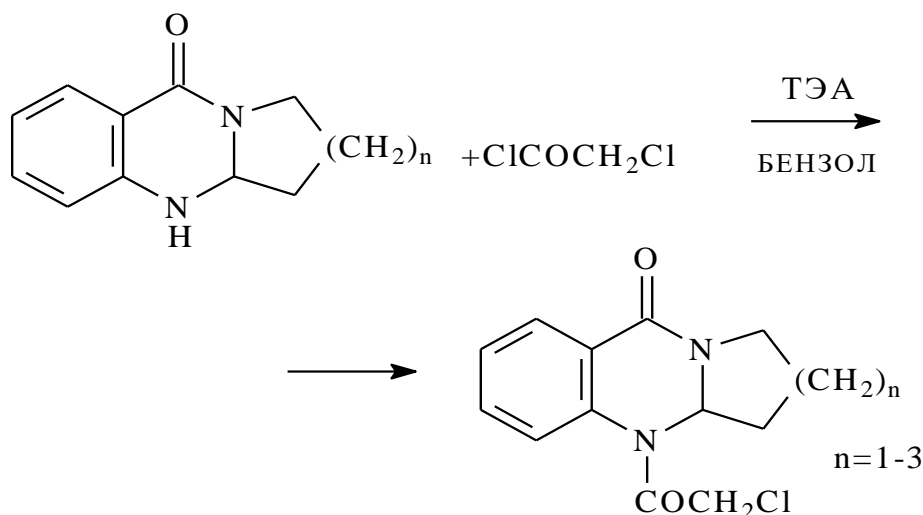
2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 ти кислота галогенангидридлери хәм үшэтиламин катнасында да үшэтиламин

тәсирсизде N-бензоил хиразолон-4 дузлары алынады [57]. Реагентлердің қатнастары хәр қыйлылығынан реакция басқа бағытқа қарай кетеди.

1.4. 1-Хлорацил-2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолон-4 лерде нуклеофиль алмасыныу реакциялары

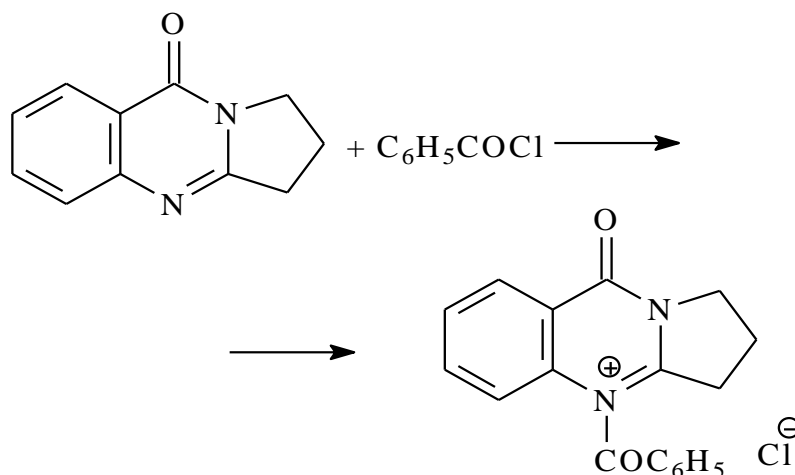
2,3-Полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолон-4 лердің хлорацетилхлорид пенен ациллеу реакциялары, ациллеуши агентлердің реакция уқышлылығын салыстырыуды уйрениуге қызығушылық туудырады, хәмде 1-хлорацетил-2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4теги хлор атомының қозғалуышаңлығынан нуклеофиль алмасыныу реакциялары барады.

Авторлардың көз қарасынан [55] 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-дигидрохиназолин-4-лердің хлорацетилхлорид пенен ациллеу реакциялары уйренилди. Реакция үшэтиламин қатнасында бензол еритпесинде аңсат кетеди хәм керекли 1-хлорацетил-2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он лар [55,56,57] жоқары өнім менен алынады (80-90%):

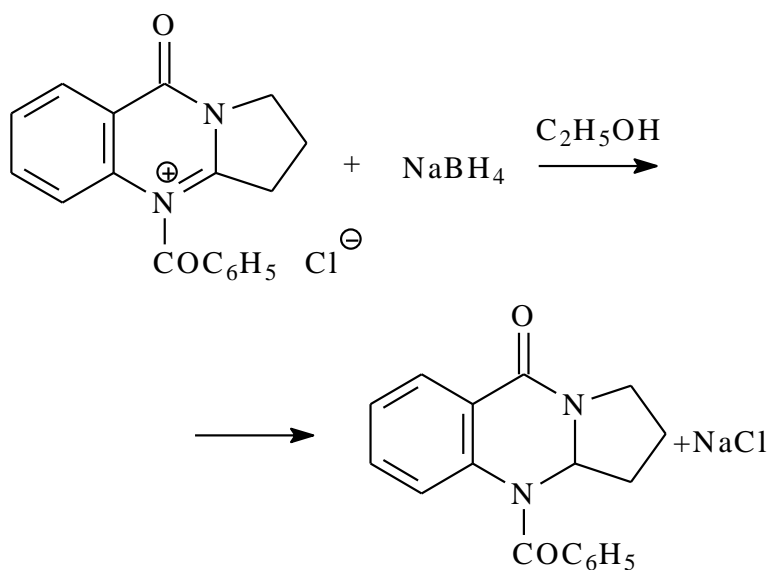


2,3-Триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолон-4 ти бензоилхлорид пенен бензол еритпесинде триэтиламин тәсиринде бензоиллағанда 1-бензоил тууындыларын пайда етеди [57]. Бул бирикпе 2,3-триметилен-

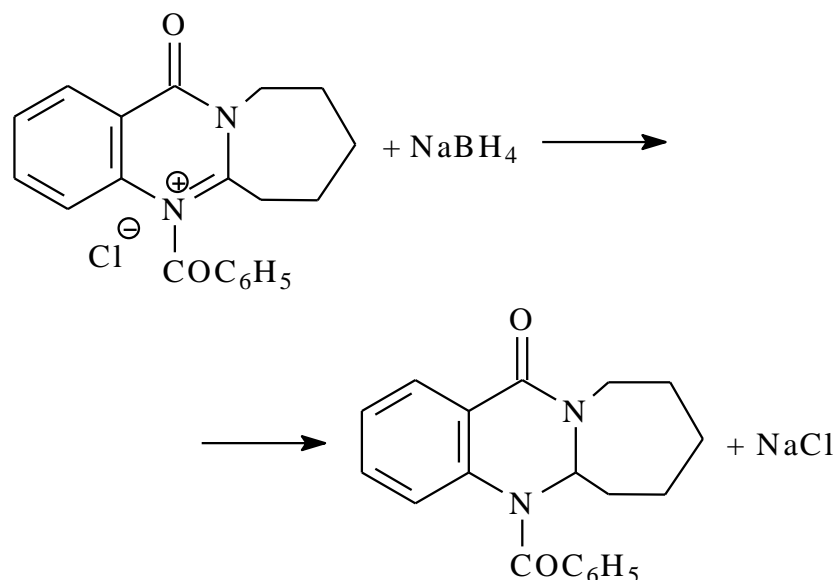
3,4-дигидрохиназolon-4 ке бензоил хлорид пенен тәсирлесиўинен синтез етип алынған 1-бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназolon-4 тен алынады, [55,59,60]:



Спиртли еритпедегги боргидрид натрий менен қәлпине келтирилгенде 1-бензоил-2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он [59]: пайда болады.



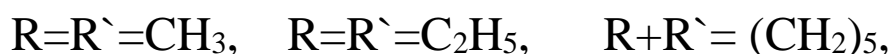
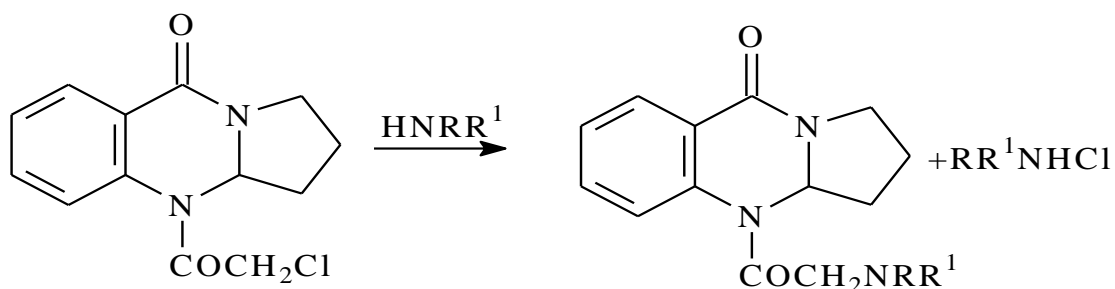
Усындай жағдайда 1-бензоил-2,3-пентаметилен-3,4-дигидрохиназolon-4 хлориди боргидрид натрий менен қәлпине келип, 1-бензоил-2,3-пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он хәм натрий хлориди ажралып шығады.



Улыўма жоқарыдағы әдебияттағы мағлыуматларға тийкарланған халда айтып өтиў мумкин, 2-аминопиримидинон-4 лер хәм -хиназолон-4 лер менен ациллеў реакциялары экзоцикллик аминогруппаларға кетеди. 1,2-Дигидрохиназолон-4 лер ациллеўши агентлер менен реакциялар N-1 орайына кетеди.

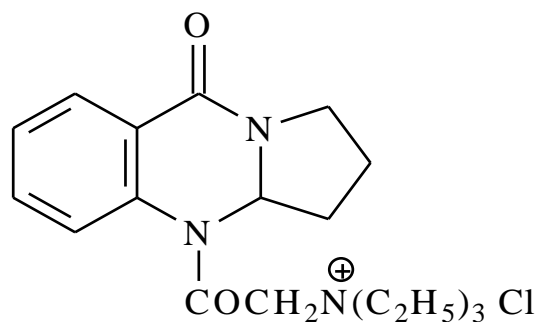
1-Хлорацетил-2,3-три-, -тетраметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолон-4 лер, дигидрохиназолон-4 хлорацетилхлорид пенен ациллеў нәтийжесинде алынған, сондай –ақ α-хлорацетамидлерди де көрип шықсақ болады.

1-Хлорацетил-2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он аминлер тәсирлесиўи олардың тәбиятына тийкарына байланыслы хәр қыйлы усылларда тәсирлеседи [59,60]:

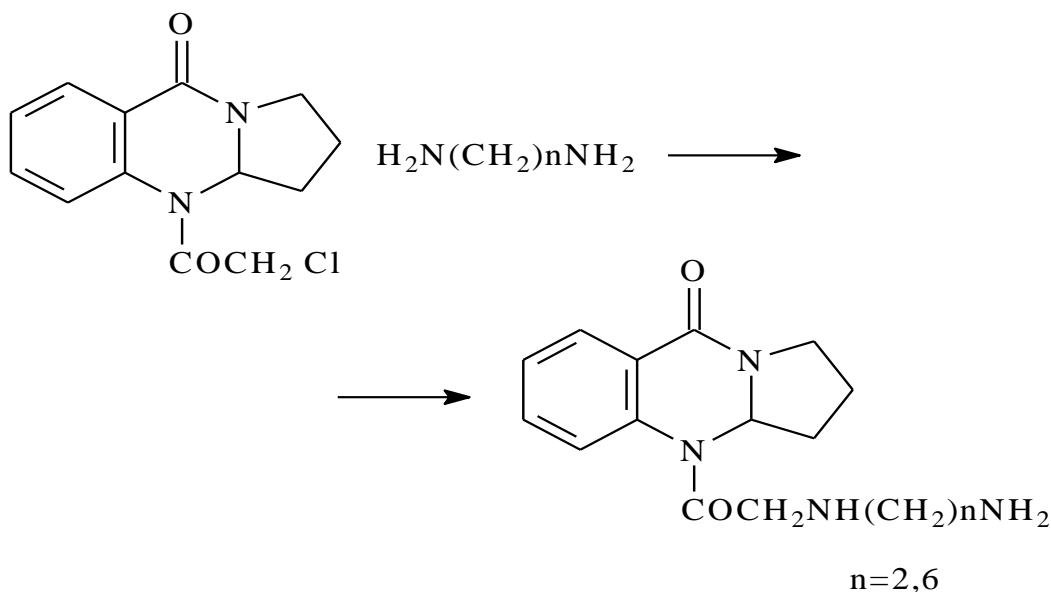


Алифатик (диметил, диэтиламини) аминлерде абсолют бензолда эквимоляр муғдардағы реагентлер менен қыздырғанда реакция женил

кетеди. Ал реакцияны триэтиламин менен тәсирлестиргенде триэтиламмоний дузлары пайда болады. [60]:



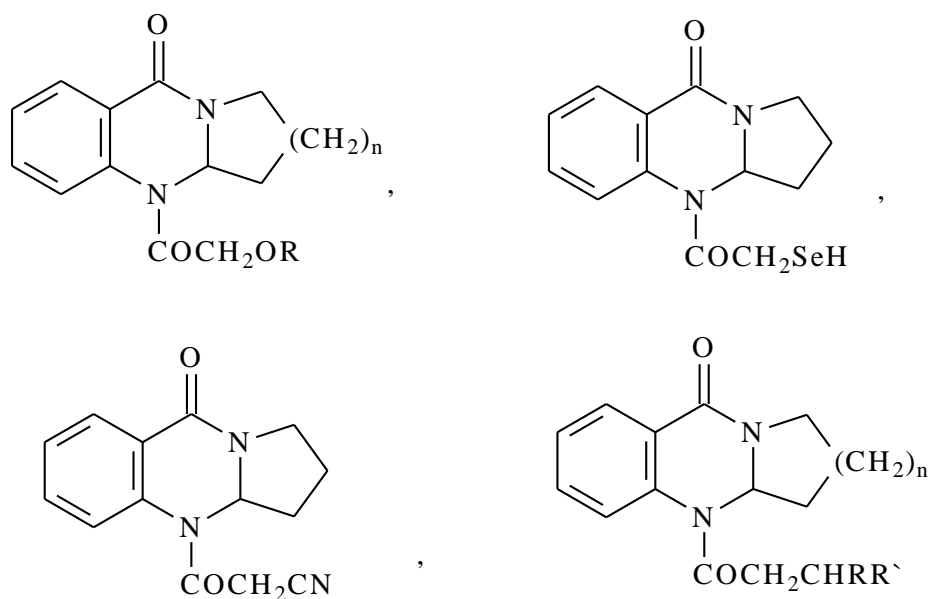
Этилендиамин хәм 1,6-гексаметилендиамин сыяқлы алифатик диаминлер 1-хлорацетил-2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолон-4-лердиң эквимоляр муғдардағы реагентлер менен 3 саат даўамында қыздырыў нәтийжесинде 1-β-аминоэтил,-6-аминогексаметиламиноацетил-2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он лар алынады [60]:



1-Хлорацетил-2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он лар жәнede ароматик (анилин, *n*-толуидин) аминлери менен тәсирлесип 1-ариламиноацетил туўындыларын пайда етеди.

Солай етип, жоқары тийкарлы алифатик аминлерге салыстырғанда, төмен тийкарлы аминлер тәсиринде изленип атырған хлор атомының нуклеофил алмсыныўы әстелик пенен кетеди.

Буған қарай отырып авторлар жоқарыда көрсетілген 1-хлорацетил туўындылары алкоголятлар, фенолят-ионлары, анионлар менен активлестирилген метилен группа, цианид-ион бирикпелери менен нуклеофил алмасыныў имканияларын излеген. Усындай жол менен авторлар эпиуайы эфирлерди, фенокси эфирлерди, селенидлерди хэм хиназолин қатарындағы нитриллер қатарлары төмендеги қурылысларда келтирилген:



$n=1-3$, R=алкил, арил; $R^1=R^2=COOC_2H_5$;

$R^1=COOC_2H_5$; $R^2=COCH_3$;

$R^1=COOC_2H_5$; $R^2=CN$; $R^1=R^2=COCH_3$

1-Хлорацетил-2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он лар абсолют метанолда ямаса натрий фенолят жәнede цианид-ион менен тәсирлесиўинен 2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он лар алынады [60].

Алынған мағлыұматларға тийкарланған ҳалда төмендегидей жуўмаққа келдик, кушли тийкарлы (метилат, фенолят натрий, гидроселенид натрий, цианид калий, натрий малонат, ацетоацетат, цианацетат, ацетонилацетат)

лар 2,3-полиметилен- 1,2,3,4-тетрагидрохиназолон-4 хлорацетил калдығындағы карбонил группаға хужим етеди.

Солай етип әдебиятлардағы мағлыұматлардың анализиниң нәтийжеси соны көрсетеди, бунда пиримидинлерди хәм оның бензол хәм тиофенлер менен конденсирленген аналоглары, пиридин халқасы менен ациллеӯде реакция хәр қыйлы бағытқа журиӯи оның қурамындағы 2-жағдайдағы гетероатом тәбиятына байланыслы.

Солай етип, жоқарыда келтирилген хиназолон-4 лер хәм 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (I) хәмде α-бензоилоксибензилиден-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 бирикпелериниң алыныӯы органикалық химияда ациллеӯ реакцияларын кең үйрениӯге болады. Бул имканиятларды өнимли пайдаланыӯ болса Республикамыздың тез раӯажланып атырған химия санаатына үлкен улес қосылады деп ойлаймыз. 2,3-Полиметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузларын ациллеӯде қолланыӯ мүмкинчилиги көрип шығылды. Реакция жүриӯи ушын 1-бензоил-2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 тиң кристалл дузлары керекчилиги оны кем муғдардағы реагентлерди ациллеӯ ушын ислетиӯ имканын береді. 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолон-4лер хлорангидрид кислоталары менен тәсирлесіӯинен пайда болған тұрақлы 1-ацил-2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары бизлерде оларды ациллеӯши агент сыпатында N-ациллеӯ реакцияларын әмелге асырыӯ мүмкин деген пикир болды. Сол себептен биз магистрлик диссертация жұмысын, аминлер менен 1-ацил-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузларын ациллеӯ реакцияларында үйрениӯди мақсет етип алдық.

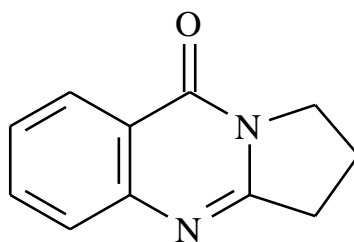
II Бап Алынған нәтижелерди талықлау

2.1. Дәслепки затлардың синтези

Трициклик хиназолин бирикпелери арасында жоқары эффектли биологиялық актив затлар табылған болып. Олар хәзирги уақытта Республикамызда ЎзРФА Өсимлик затлары химиясы институты органикалық синтез бөлиминде кең қолланылып киятыр, мысал ушын, аўыл хожалығында фунгицид (КМАХ), бактерицид (Никамизолон), медицинада болса дәрилик затлар сыпатында (Дезоксипеганин) препараты, жаратылған хәм ислетилиуғе рухсат берилген. Соның менен бир қатарда трициклик хиназолон бирикпелерин кислота хлорангидридлери менен реакциясын үйрениу. 2,3-Полиметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 группасының молекулаларында бир неше реакцион орайлар бар: 1- хәм 3- жағдайдағы азот атомлары, С-4 те карбонил группасы, α-жағдайдағы углерод атомының хәмде бензол халқасының барлығы бул бирикпелер менен электрофил хәм нуклеофил алмасыныу реакцияларын үйрениу ушын үлкен әҳмийетке ийе.

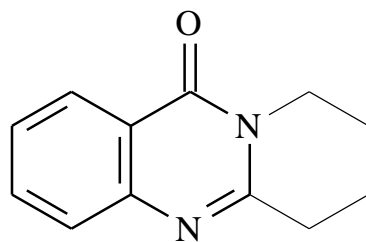
2,3-Полиметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 тиң α-жағдайдағы метилен группасының активлиги себепли, оны бромлау, формиллеу, ациллеу хәм басқада реакциялары үйренилген.

Трициклик хиназолин алкалоидлары тәбиятта кең таркалған [2,5,6]: дезоксивазицинон, *Peganum harmala* (ысырық) өсимлигинен ажыратылып алынған 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (1),



1

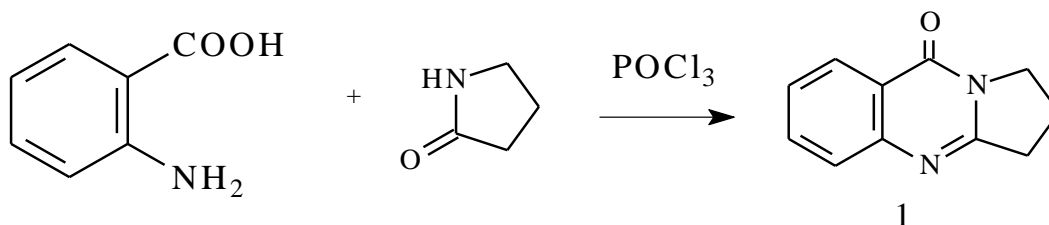
Хәм оның аналогы 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (2):



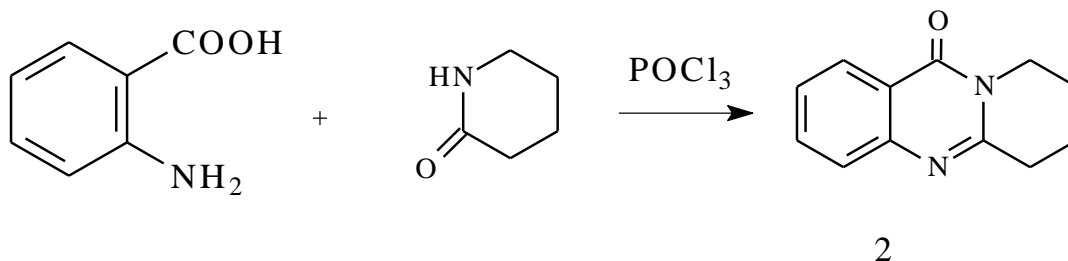
2

Әдебийи мағлыұматларда көргенимиздей 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 ти бир басқышта синтез қылыұ ушын антранил кислотаны γ -бутиролактама, δ -валеролактама менен POCl_3 қатнасында конденсация реакциясы менен әмелге асырылады [55,56].

2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 тиң аллыныұы:



2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 тиң алыныұы:



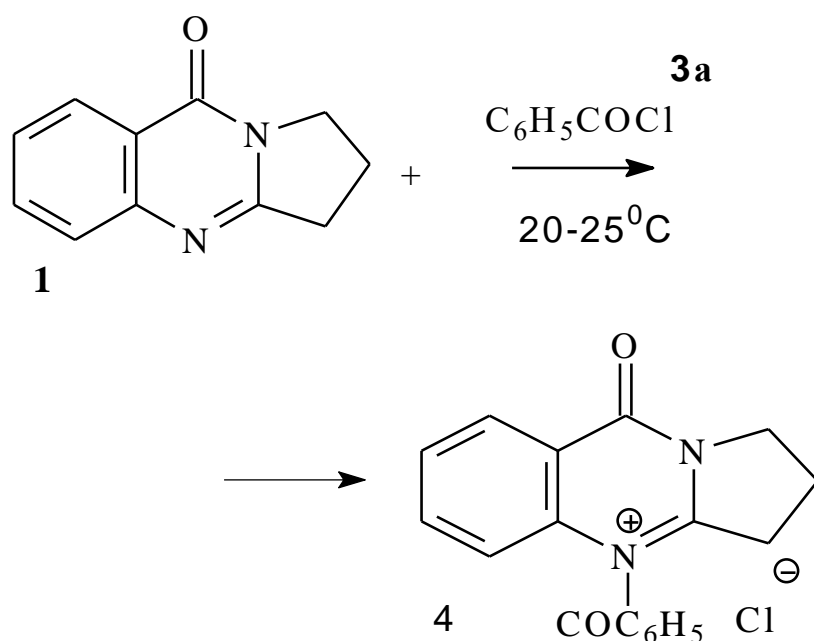
Магистрлик диссертация жұмысы 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (I) дузлары менен цитизин, хәм аминокислоталар менен бирге ациллеұ реакциялары нәтийжесинде N-ацил алкалоид, ациламинокислоталар алыұ усылларын қолланыұ мүмкиншилигин уйрениұге арналналған.

Көрип турғанымыздай, 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 молекулаларында бирнеше реакцияға уқышлы орайлар барлығы себепли, биз 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузларын алыұ, хәм

алынған дузларды ациллеу реакцияларын әмелге асыруу мақсетінде, синтез қылып алынған 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 те реакция азот атомы, ароматик халқа бойынша, α-углерод атомына кетеди, соның ишинде биз N¹-азот атомына реакциялардың кетиуин , яғный N¹-ароил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары N-ацилеу реакцияларын үйрениуди алдымызға мақсет етип алдық

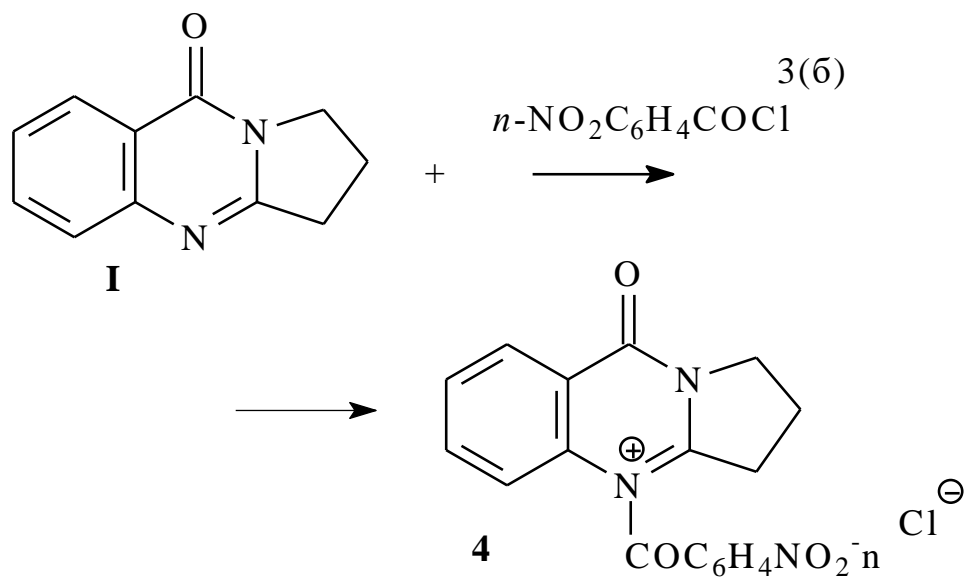
Биз 1-бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузларын үй температурасында 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 ти ароилгалогенидлер менен 1:1 қатнаста әдебиятлардағы мәлим болған усыллар бойынша синтез қылдық.

2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 ти бензоилхлорид пенен реакциясында N-бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди алынды(4).

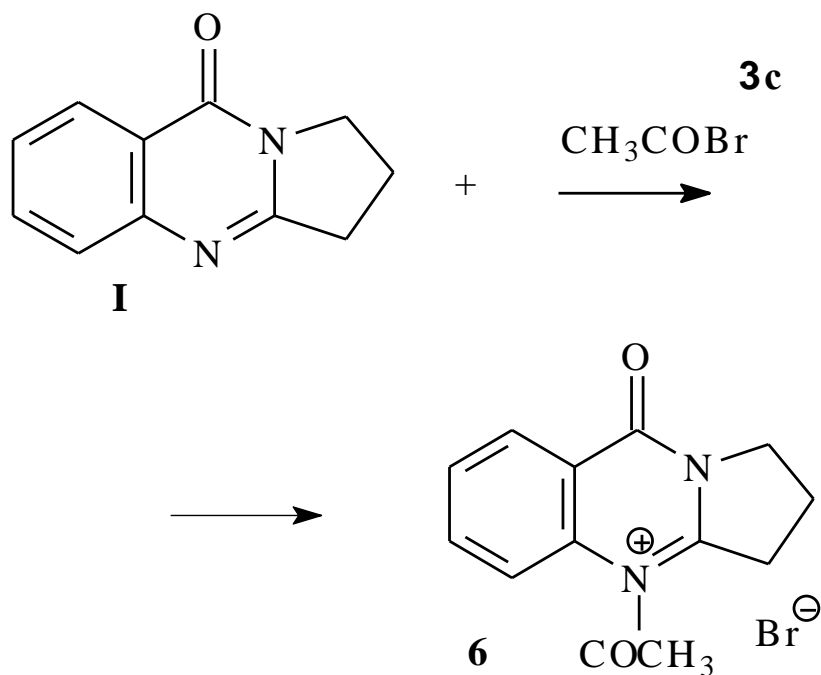


N-Бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары тууындыларын алыу ушын *n*-нитробензоилхлорид (3а) пенен реакцияларын әмелге асырғанымызда, 1-*n*-нитробензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди (4) синтез қылып алынды.

2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 ти *n*-нитробензоилхлорид пенен реакциясы:

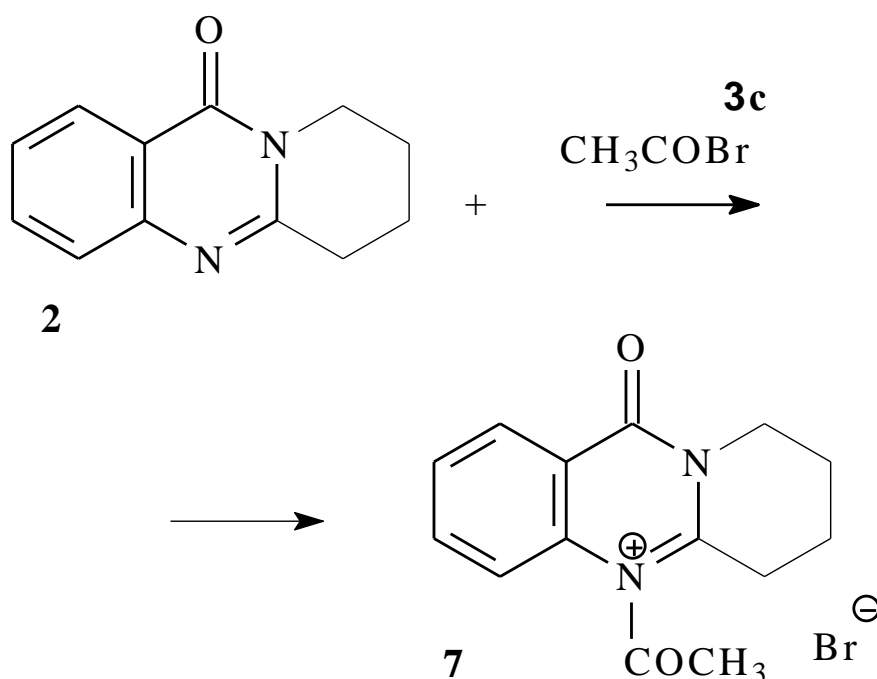


Ацетилбромид пенен реакциясы абсолют бензолдағы еритпесине үй температурасында ацетилбромидтиң бензолдаги еритпеси қосылды. Араласпа бир саат даўамында араластырылды, түскен шөкпе фильтрлеп алынды, хәм бензол менен жуўылып қурытылды.

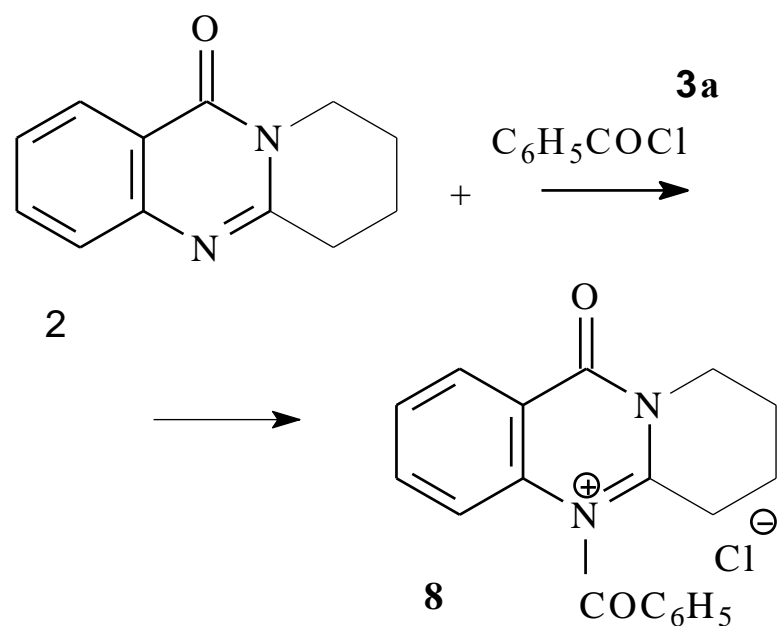


2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 тиң аналогы 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 ке бензоилхлорид *n*-нитробензоилхлорид хәм ацетилбромид тасир еттириў натийжасинде биз 1-ацетил-,(бензоил-,*n*-нитробензоил)-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (4,5,6) дузлары алынды.

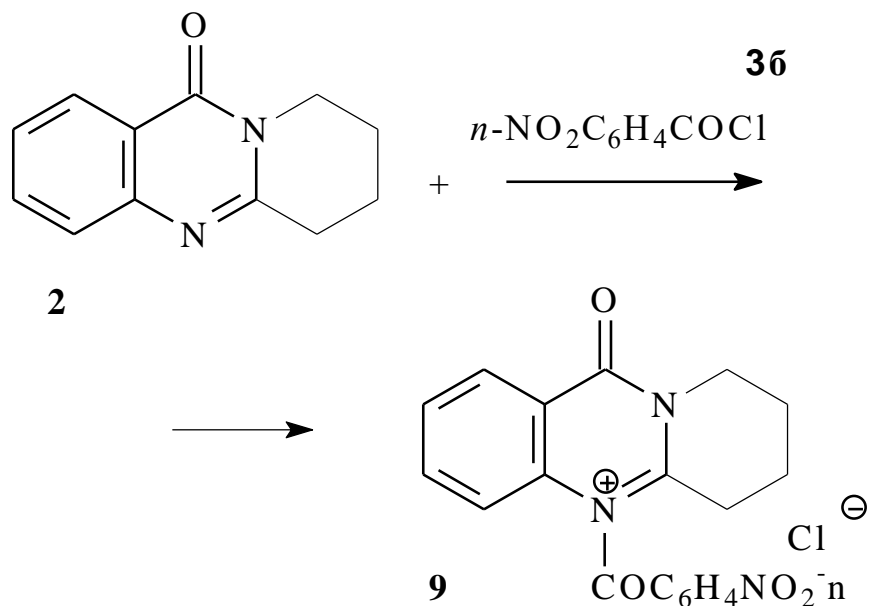
2,3-Триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 тиң аналогы 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 ке бензоилхлорид, *n*-нитробензоилхлорид хәм ацетилбромид тәсир еттириў нәтийжесинде биз 1-ацетил-,(бензоил-,*n*-нитробензоил)-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (7,8,9) дузлары алынды.



2,3-Тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 тиң бензоилхлорид пенен реакциясы, абсолют бензолда бензоилхлорид пенен төмен температурада үш саат даўамында араластырылған ҳалда алып барылады. Дуз кристалл шөкпе туринде туседи алынған шөкпени бензолда жуўып вакуумда кептирилип алынады.



2,3-Тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 тиң *n*-нитробензоилхлорид пенен реакциясы нәтийжесинде 1-*n*-нитробензоил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди (9) алынды.



Көрип турғанымыздай, 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 ти ацилгалогенидлер менен тәсирлесіуі нәтийжесинде, N-1 азот атомы бойынша кетип тийісли, N- ацетил-, (ароил)-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары пайда болыуы көрсетилди. Бул дузлар

жоқары температурада балқыйтуғын унтақ түрдеги бирикпелер болып, олар аз муғдардағы затлар менен ислесиуде жудә қолайлы. 2,3-Три-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузларын ацилеуде қолланыу мүмкинчилиги көрип шығылды. Реакция жүриуи ушын 1- ацетил-, (ароил)-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 тиң кристалл дузлары керекчилиги оны кем муғдардағы реагентлерди ациллеу ушын ислетиу имканын береді. 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4-лер хлорангидрид кислоталары менен тәсирлесиюинен пайда болған турақлы 1-ацил-(ароил)-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары бизлерде оларды ацилеуши агент сыпатында N-ациллеу реакцияларын әмелге асыруу мумкин деген пикир болды. Сол себептен биз магистрлик диссертация жумысын, 1-ацил(ароил)-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузларын тәбийий алкалоидлар хәм аминокислоталарды ациллеу реакцияларында үйрениуді лазым таптық.

2.2. N-Бензоил-2,3-три-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4

дузларының цитизин хәм аминокислоталар менен тәсирлесиюи.

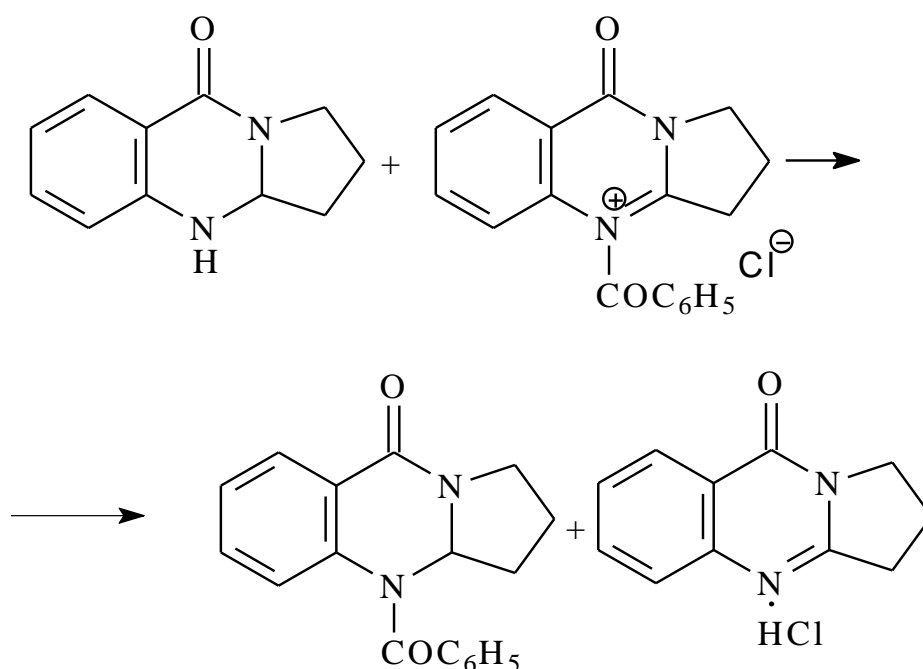
Алынған N-ароил-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары жоқары температурада ериуши унтақ түриндеги бирикпелер болып, хауа ығаллылығысыз сақланбағандада турақлы. 1-Ацил-2,3-три-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары эффектив ациллеу реагентлери болғанлығы ушын, оларды бирлемши хәм екилемши аминокислоталары бар тәбийий бирикпелерди ациллеуде қолланыу мумкин.

Олар ислетиу ушын қолайлы әсиресе кем муғдарда. 2,3-Три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 лер 1-ацилмахсулотларына активленген ацил өнімлери деп қарау мумкин. Олар нуклеофиль реагент пенен аңсат реакцияға кириседи. Соны есапқа алып биз олардың алкалоид хәм аминокислоталар менен реакциясын үйрениуді нәзерде туттық.

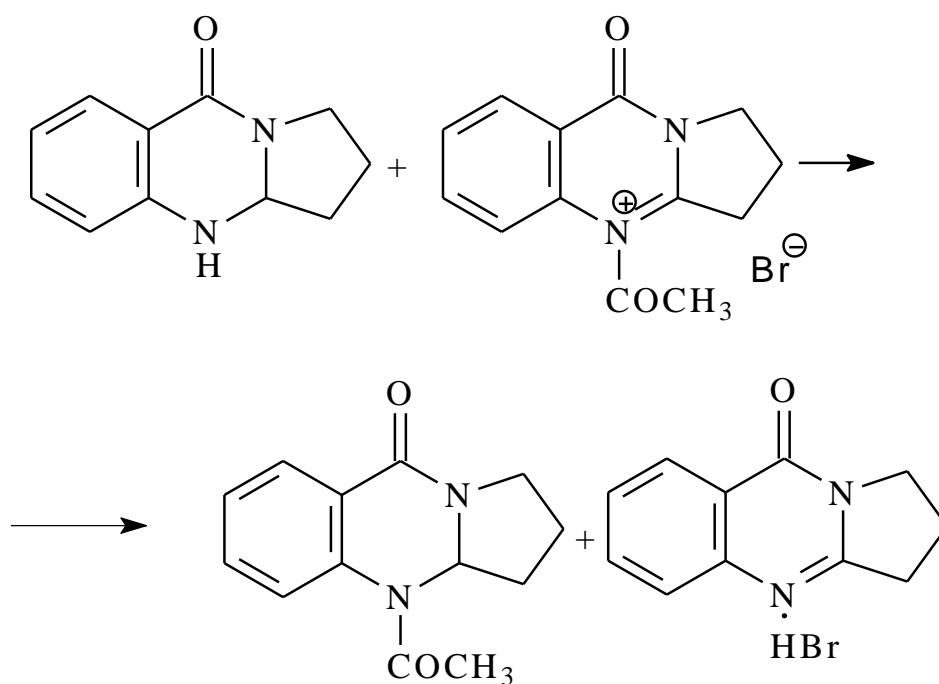
Бул жагдайда биз 1-Ацил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузларын базы тэбийий алкалоидлар, олардың тууындылары менен өз-ара тэсирин үйрендик.

2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолон-4 (1,2-дигидродезоксивазицинон алкалоиды) 1-Ацил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары менен ацилленгенде реакция аңсат кетеди хэм 1-бензоил -2,3-триметилен-1,2,3,4-дигидрохиназолон-4 ти пайда етеди[77].

2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолон-4 ти 1-Ацил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары менен ациллеу реакциялары:

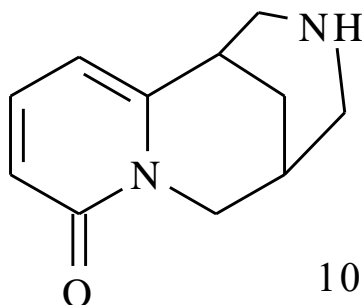


1,2-дигидродезоксивазицинон алкалоидын 1-Ацетил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары менен ацилленгенде реакция аңсат кетеди хэм 1- ацетил -2,3-триметилен-1,2,3,4-дигидрохиназолон-4 бромидин пайда етеди.



Аминлер ациллениўи әдетте кислота ангидридлери ямаса кислота хлорангидридлери менен өткериледи [77]. Бул усылды реагентлер муғдары көп жететуғын дәрежеде алып қолланылады. Ал бул усыл дәслепки затлардың кем муғдарларында ислетиў қолайлы емес.

Бурыннан белгили болған, цитизин алкалоиды (10)



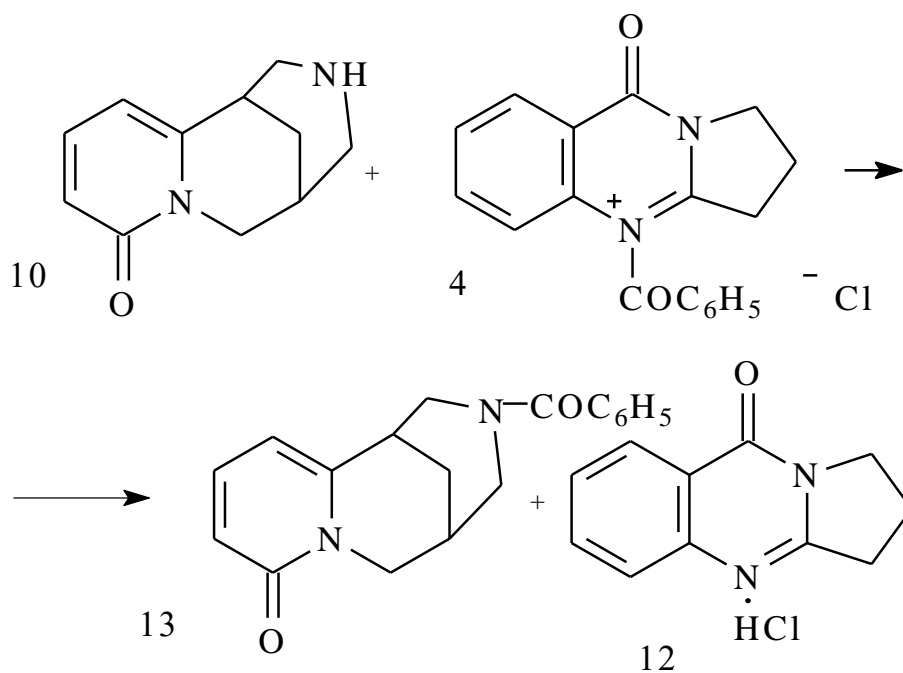
«Цититон» деб аталған 0,15% суў еритпеси түринде дем алыў аналептиги сыпатында ислетиледи.

Бул алкалоид Термопсис ланцетнолистный (*Termopsis lancelata*) өсимлигинен алынған. Собықлылар туўысласына (*Leguminosae*) кирип санаат дәрежесине шығарылған [73].

Медицина хизметинде биологиялық актив бирикпелерди алыў мақсетинде хәр қыйлы фармакологиялық топарларды цитизин

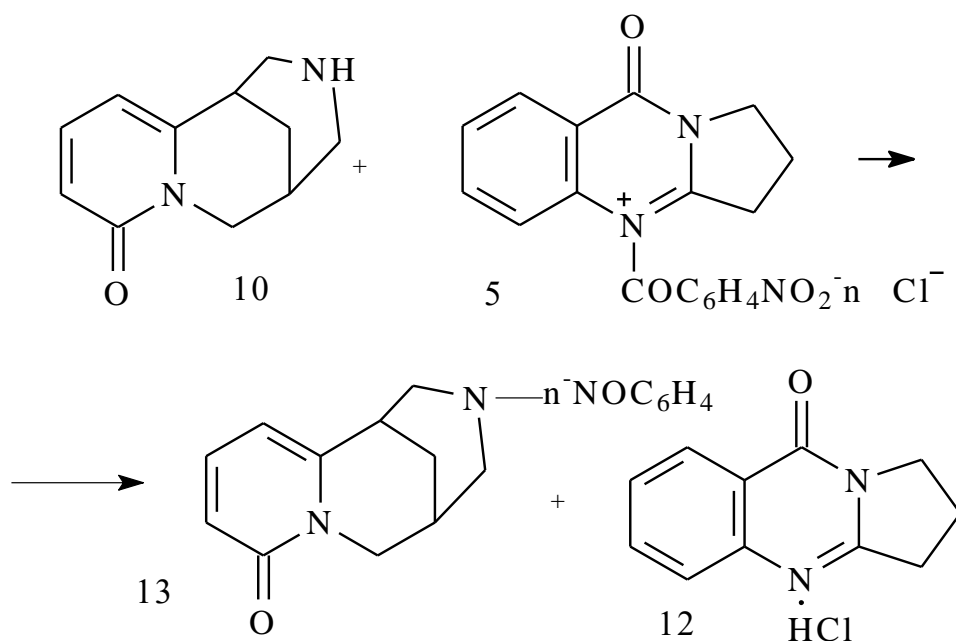
молекуласына қосыу мумкиншилигин уйрениу ушын биз оны N-ацил (ацетил-,бензоил-, п-нитробензоил)-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлоридлери ямаса бромидлери менен ациллеуди өткердик нәтийжеде цитизиннің керекли N-ацил тууындыларын ажратып алдық.

N- Бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди менен ациллеу реакциясы:

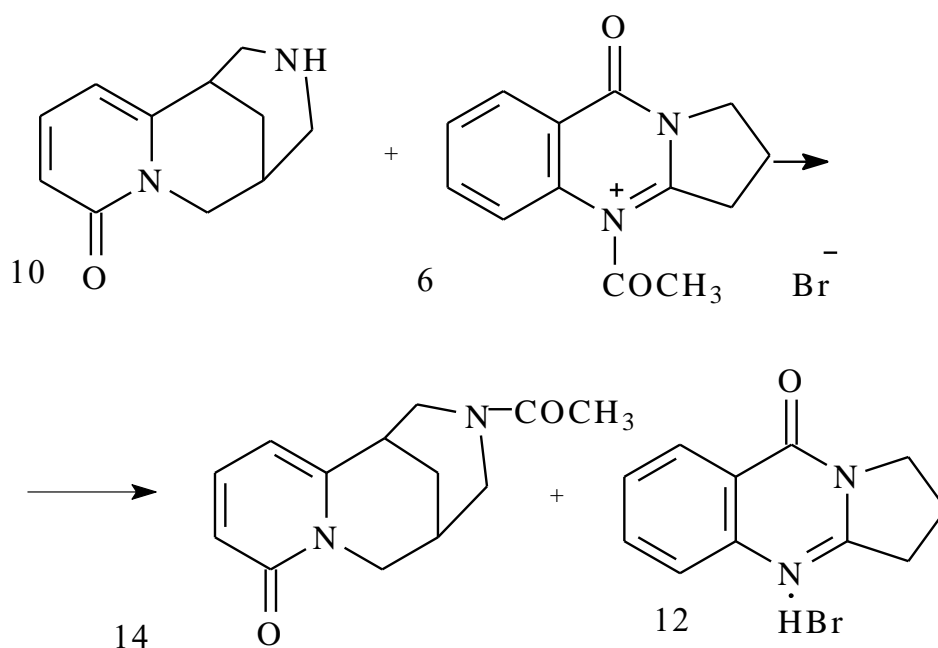


N-бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди менен ациллеу реакциясы нәтийжесинде биз керекли N- бензоилцитизинди синтез етип алдық. Реакцияны 20-25⁰ С температурада цитизиннің ацетондағы еритпеси тамшылатылған халда араластырылады. Алынған бирикпени 10 минут дауамында араластырылғаннан соң суу қосып және 5-10 минут араластырамыз[76,77].

N- п-нитробензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлоридинің цитизин менен ациллеу реакцияларыда жоқарыдағы усул бойынша алынады.



N-ацетил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 бромиди менен ациллеу реакциясы:



Бизин излениулеримизден көриуге болады, N-ацил (ацетил-,бензоил-п-нитробензоил)-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары цитизинниң кем муғдарын ациллеуи цитизиннинг N-ацил туўындыларын жоқары өнимде пайда болыуына алып келди(94-95%)

**2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4тиң
дузлары менен цитизинди ациллеу реакцияларындағы
физика-химиялық көрсеткіштері**

Алынған бирикпелер	Реакция өними	шығын %	Тбал., (Тқайн*). 0 С	Rf (silufol)	Тбал., (Тқайн*) ⁰ С (Әдеб.мағ
4	ТГДОВ	-	82	0,55	-
6	ТГДОВ	-	87	0,63	120-22
4	цитизин	11	95	0,53	116
5	цитизин	13	94	0,51	-
6	цитизин	14	95	0,12	209

Өткерілген тәжрийибелер хәм ерисилген нәтийжелер тийкарында N-ацетил-(бензоил)-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузларын алкалоидларды ациллеуде ислетиу ұсыллары. Оны аз муғдардағы хәр қандай NH- группасы сақлаушы алкалоидлар ушын ислетиу мүмкин.

Алынған N-ацетил-(ароил)-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузларының дузилиси физикалық ұсыллар тийкарында, ал алкалоидлар дүзилиси болса физика-химиялық қәсийетлерин әдебият мағлыұматлары хәм спектрларына салыстырыу жолы менен тастыйқланған.

Реакция нәтийжесинде цитизинди N-ацетил-, бензоил-, п-нитробензоил)-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары менен тәсирлесіуинен цитизиннинг N-ацил тууындылары жоқары өнимде (94-95%) хәм 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 галогенидлери пайда етип алынды

1-Ацил-2,3-три-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4

дузларының аминокислоталарда ациллеуши

агент сыпатында қолланыу.

Бул усылды реагентлер муғдары көп жететуғын дәрежеде алып қолланылады. Ал бул ұсыл дәслепки затлардың кем муғдарларында ислетиу қолайлы емес.

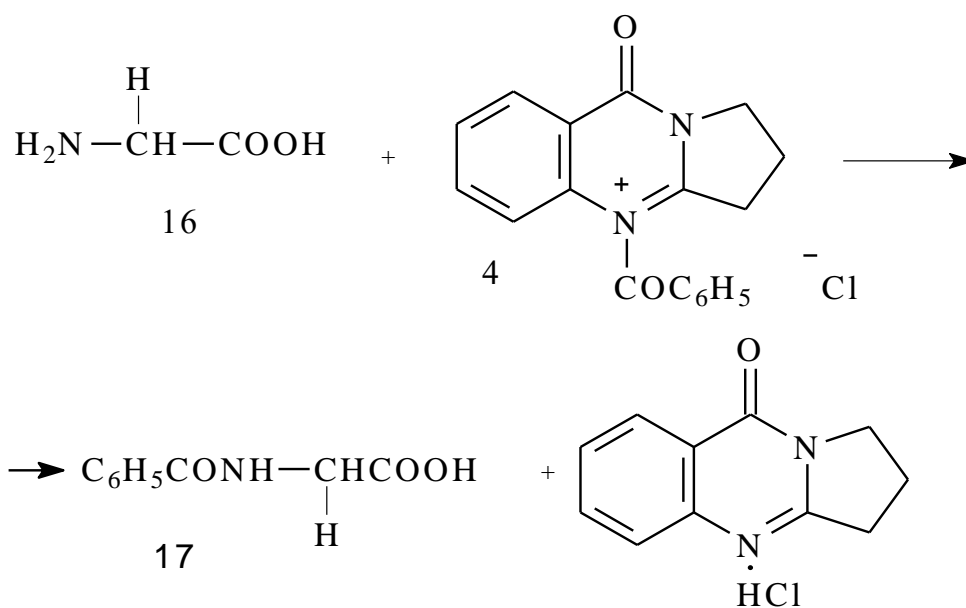
Амелий жақтан аминокислоталар жүдә қызықлы, себеби оларды амидлер сыпатында, пептидлер молекуласына кириуши, өмир процессинде жүдә әхәмийетли роль ойнайды. Сол себептен оларды алыудың әпиуайы хәм қолайлы усылларын ислеп шығыу хәзирде машқалалы мәселердин бири.

Сондай-ақ, излениулер нәтийжесинде синтез етип алынған трициклик хиназолин алкалоидларының N-ацилтууындыларының дузларын ислетиудың қолайлылығы, бунда аз муғдардағы аминокислоталарды ациллеуди әмелге асырыу.

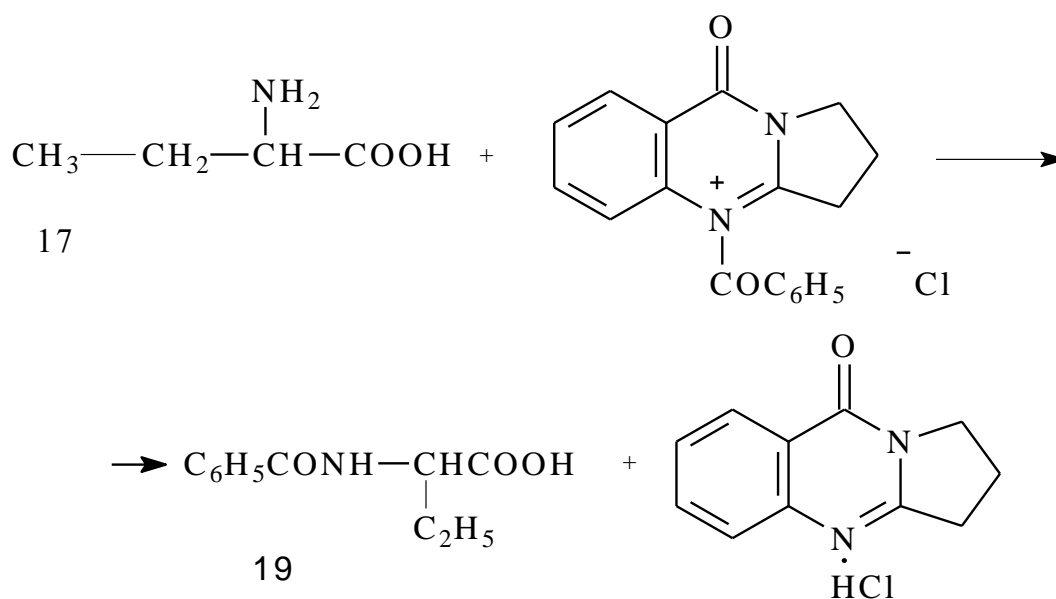
Биз аминокислоталардың 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары менен тәсирлесиуин уйрендик. Усы синтез етип алынған бирикпелер аминокислоталарды яғный глицин, β -аланин, α -аминомай кислоталарын 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары менен ациллеу жүдә жақсы барады, хәм керекли бензоиламинокислоталар жоқары шығымда алынады.

Реакция абсолют бензолда алып барылады; реакция нәтийжесинде 17-19-21 бирикпелер жоқары өним менен алынды 77-95% [78]. Бирақ α -бензоиламиномай кислотасы (19), N-бензоилглицин хәм аланин бирикпелерге қарағанда төмен өним берди (77%) буның себеби аминоксиппаға н-пропиль қалдығы жақын болғанлықтан реакция қыйын кетеди хәм өним төмен болады:

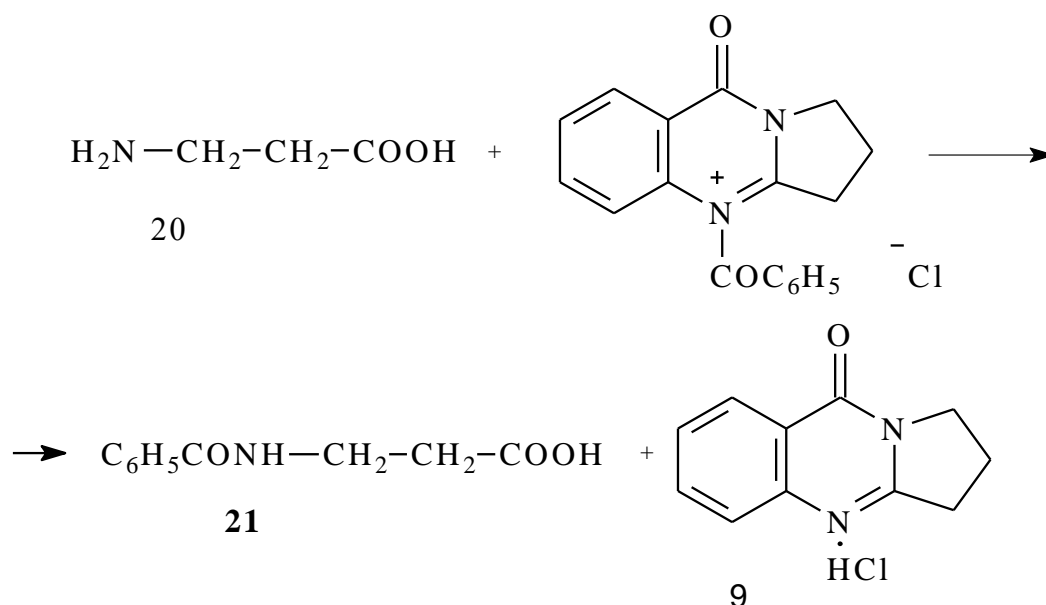
Көрип турғанымыздай глицин, N-бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди менен тәсирлесиуи нәтийжесинде керекли N-бензоилглицин (17) алынады



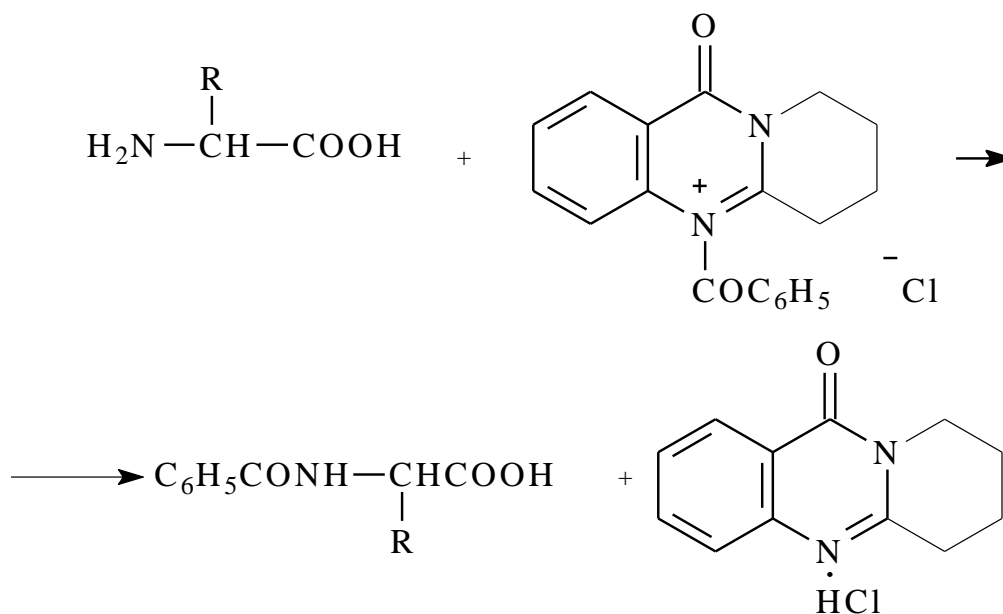
α -аминомай кислотасы менен N-бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди менен тәсирлесиүи нәтийжесинде керекли N-бензоил- α -аминомай кислотасы (19) алынады



β -аланин менен N-бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди менен тәсирлесиүи нәтийжесинде керекли N-бензоил β -аланин (21) алынады



Реакцияны Төрт метилен группа сақлаған хиразолон-4 дузлары менен реакциясы әмелге асырғанымызда бизде керкели N-бензоиламинокислоталар жоқары өнім(87-90%) менен алдық



Өткерилген тәжірийбелер хәм ерисилген нәтийжелер тийкарында N-бензоил-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиразолон-4 хлоридлерин ациллеу реакцияларында ислетиу усыллары. Оны аз муғдардағы хәр қандай NH- группасы сақлаушы аминокислоталар ушын ислетиу мүмкин.

Алынған N-бензоил-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузларының дузилиси физикалық усыллар тийкарында, ал аминокислоталар дузилиси болса физико-химиялық қәсийетлерин әдебият мағлыұматлары хәм спекторларына салыстырыұ жолы менен тастыйқланған.

кесте 1

Аминокислоталарды 2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузлары менен ацилеу реакцияларының нәтийжелери

Алынған бирикпелер	Реакция өними	шығым, %	Т.бал., С ⁰	Rf (silufol)	Т.бал., С ⁰ (Лит.дан)
4 глицин	17	88,5	186-187	0,27	187
4 α-аминомай кислота	19	77	145-146	0,42	145
4 β-аланин	21	88,5	118-119	0,35	120
8 глицин	17	88	186-187	0,27	187
8 α-аминомай кислота	19	87	145-146	0,42	145
8 β-аланин	21	90	118-119	0,35	120

Солай етип, цитизин алкалоиды хәм аминокислоталардың аз муғдарын ациллеу методы ислеп шығылды.

N-бензоил-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 тиң дузлары менен ациллеу реакцияларын цитизин алкалоиды хәм аминокислоталарда қолланыу жүдә жақсы эффект берип, олар менен әсиресе ациллеуши агентлер менен де ислесиу қолайлы.

III. БАП Тәжрийбе бөлими

Синтез кылынған бирикпелердің ИҚ-спектри (Perkin Elmer) фирмасының Ферье- спектрометринде КVг таблеткасында.

Заттың тазалығын хәм реакциялардың барысын ЖҚХ усылы (Silufol UV-254) жәрдемінде анықланды, система А: хлороформ эфир-2:1; система Б: хлороформ эфир-2:1; система В: хлороформ эфир-2:1; система Г: хлороформ эфир-2:1; система Д: хлороформ эфир-2:1; система Е: хлороформ эфир-2:1; система Ж: хлороформ эфир-2:1;

Проявитель сыпатында; иод парлары, УФ-свет, Боэтиуса приборында балқыу температуралары өлшенди.

3.1. Реакцияға кирисиуши дәслепки затлар синтези

Домалақ түбли колбаға 13,7 г антранил кислотасы 11г γ -бутиролактамы салынды соң 30мл (0,1 мол) фосфор хлор окис тамшылатып қосылады. Араласпа суу қаммомында хлорид кислота шығып кеткенше қыздырылады хәм 2 саат дауамында сууытылады. Араласпаны 100 мл таза суу менен пәршеленди, пайда болған еритпени 25% аммоний гидроксиди менен РН-8,9 ға дейин силтили шараятқа алып барылды. Түскен шөкпе филтрленеди, кептириледи хәм циклогександа қайта кристалланады.

2,3-Триметилен-3,4-диги дрохиназолон-4 (I) Шығым (78%) ериу темп. 110-111⁰С. (циклогексан)

2,3-Тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (II) Шығым (63%) ериу темп. 98-99⁰С. (циклогексан)

1-Бензоил-2,3-триметилен- 3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди(4) синтези

1-ўсыл

Домалақ түбли магнит араластырғыш салынған колбаға 0.93г (5ммол) 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (1) салынды, үй

температурасында араластырылған халда 1,053 мл (7,5ммоль) бензоил хлорид қосылды. Реакцион бирикпе бір саат дауамында араластырылады хәм бир түнге қалдырылады. Соннан кейин араластырылған халда 15 мл абсолют эфир қосылды. Түскен шөкпе филтрленди хәм вакуум эксикаторда кептирилди. 1,2г 1-бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди алынды. Шығым (75%) ериу темп. 278-280⁰С.

ИК-спектр: 1850 (ν NCO) cm^{-1} ; 1710 (ν C=O); 1670 (ν C=N).

Эфир филтрат парландырылып, қалдық суу менен жууылды. 0,2 г 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (1) дәслепки зат ажыралып шықты.

2-ўсыл

0.93г (5ммол) 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (1) алынды, 10 мл абсолют бензолдағы 1,4г бензоилхлорид араластырылған халда 0+5⁰С үш саат дауамында қосылды. Түскен шөкпе филтрленди, бензол менен жууылды хәм вакуум эксикаторда кептирилди. 2,8г 1-бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди алынды. Шығым (86%) ериу темп. 278-280⁰С.

1-Бензоил-2,3-тетраметилен- 3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди (8) синтези

1-ўсыл

Домалақ түбли магнит араластырғыш салынған колбаға 1,0г (5ммол) 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (2) салынды, үй температурасында араластырылған халда 1,053 мл (7,5ммоль) бензоил хлорид қосылды. Соң колбаға араластырылған халда 15 мл абсолют эфир қосылды. Реакцион бирикпе еки саат дауамында араластырылады. Түскен шөкпе филтрленди хәм вакуум эксикаторда кептирилди. 1,2г 1-бензоил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди алынды. Өним 80% ериу темп. 215-218⁰С.

2-ўсыл

1,0г (5ммол) 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (1) алынды, 10 мл абсолют бензолдашы 1,4г бензоилхлорид араластырылған халда 0+5⁰С та үш саат даўамында қосылды. Түскен шөкпе филтирленди, бензол менен жуўылды хәм ваккум эксикаторда кептирилди. 2,8г 1-бензоил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди алынды. Шығым (86%) ериў темп. 215-218⁰С.

1-*n*-Нитробензоил-2,3-триметилен-3,4- дигидрохиназолон-4 хлориди (5)

0,93г (5ммоль) 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 10мл абсолют бензол еритпесин 0,93г (7,5ммоль) *n*-нитробензоилхлорид 5мл сол еритпеден қосылады. Реакцион араласпаны үй шараятында 30 минут араластырылды. Түскен шөкпе филтирленди, бензол менен жуўылды хәм ваккум эксикаторда кептирилди. 1,2г 1-*n*-нитробензоил-2,3-триметилен-3,4- дигидрохиназолон-4 хлориди алынды.

Шығым (70%) ериў темп. 210-212⁰С.

ИҚ-спектр: 1847 (ν NCO⁻) см⁻¹; 1700 (ν C=O); 1666 (ν C=N);

Фильтраттан қалған бензолдан 0,2 г 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (1) дәслепки зат ажыралып шықты.

2-ўсыл

0.93г (5ммол) 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (1) алынды, 0,93г (5 ммоль) *n*-нитробензоилхлоридти 10мл абсолют бензолда 3-5⁰С араластырылған халда 30 минут дауамында услап турылды. Түскен шөкпе филтирленди, суўық бензол менен жуўылды хәм кептирилди. 1,2г 1- *n*-нитробензоил -2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди алынды. Шығым (65%) ериў темп. 209-210⁰С.

1-*n*-Нитробензоил-2,3-тетраметилен-3,4- дигидрохиназолон-4 хлориди (9)

1,0г (5ммоль) 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (2) 10мл абсалют бензол еритпесин 0,93г (5ммоль) *n*-нитробензоилхлорид сол еритпеден тамшылатып үй шараятында 15 минут араластырылып қосылады. Реакцион араласпаны 1 саат араластырылып бир түнге қалдырылады. Түскен шөкпе филтирленди, бензол менен жууылды хәм вакуум эксикаторда кептирилди. 1-*n*-нитробензоил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди алынды. Шығым 1,2г (68%) ериу темп. 190-192⁰С.

ИҚ-спектр: 1847 (ν NCO⁻) см⁻¹; 1700 (ν C=O); 1666 (ν C=N);

Бензол филтраттан қалған қалдықты жууғаннан соң суу менен 0,3 г 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (1) дәслепки зат ажыралып шықты.

2-ўсыл

1,0г (5ммоль) 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (2) хәм 0,93г (5ммоль) *n*-нитробензоилхлоридти 10мл абсалют бензол еритпеден араластырылған халда 3-5⁰С температурада 30 минут дауамында услап турылды. Түскен кристаллар филтирленди, сууық бензол менен жууылды хәм кептирилди. 1-*n*-нитробензоил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлориди алынды. Шығым 1,8г (97%) ериу темп. 190-192⁰С.

1-ацетил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 бромиди (6)

0,37г (2 ммол) 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 ке 15 мл абсолют бензолдағы еритпесине уй шараятында 0,19 г (2,4ммол) ацетилбромид 3 мл бензолдағы еритпеси қосылды. Араласпа бир саат дауамында араластырылды, түскен шөкпе филтрлеп алынды, бензол менен жууылып хәм кептирилди. 0,48г дуз (6) алынды. Шығым (80%) ериу темп. 269-271⁰С.

ИҚ-спектри: 1846 (NC=O); (ν , см⁻¹): 1707 (C=O), 1643 (C=N).

1-ацетил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 бромиди (7)

0,37г (2 ммол) 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 ке 10 мл абсолют бензолдағы еритпесине уй шараятында 0,28 г (3,6ммол) ацетилбромид 3 мл бензолдағы еритпеси қосылды. Араласпа еки саат дауамында араластырылды, түскен шөкпе филтрлеп алынды, бензол менен жууылып хэм кептирилди. 0,53г дуз (6) алынды. Шығым (83%) ериу темп. 269-271⁰С.

ИҚ-спектри: 1846 (N–C=O); (ν , см⁻¹): 1707 (C=O), 1643 (C=N).

1-ацил-2,3-три-,тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4-дузларының цитизин менен тәсирлесіуі.

N-бензоилцитизин синтези (11)

0,33 г (1ммоль) 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлоридиниң 3 мл ацетондағы араласпасына уй температурасында араластырылған халда 0,19 г (1 ммоль) цитизинниң 3 мл ацетондағы еритпесин тамшылатып қосылды. Реакцион еритпени 10 минут араластырып, 10 мл суу қосылады, хэм және 5-10 минут араластырылады. Пайда болған шөкпени филтрлеп алып, сууда жууып, қурытылады. 0,28 г (95%) N-бензоилцитизин (11) алынды. Т.суйық. 115-116⁰С; әдебиятлардағы мағлыуматларға қарағанда, Т.суйық. 116⁰С. R_f=0,53, ацетон : хлороформ-1:1.

ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 1652,1634 (CO),

ЯМР ¹H (400МГц,CDCl₃), (d-ацетон,м.д.,J/Гц): 1.97(2H-8,м, CH₂), 2.41(H-9,с,CH), 2.96(H-7,с, CH), 3.10(2H-11, 13,м, CH₂), 3.77(H-10а, дд 15.7, 6.3,CH аксиалный), 4.14 (H-10э,д 15.7,CH экваториал), 5.90.(H-3,с,CH), 6.48(H-5, дд 9.1, 1.3,CH), 6.92(2H- α -бензоил,м, 2CH), 7.17-7.30(4H, м,H-4, β и γ бензоил)

Суулы-спиртли еритпени 25%-ли аммиак еритпеси менен силтили халатқа келтирип хлороформ менен экстракцияладық (үш мәрте 15 мл ден) органикалық қатламды ажыратып алып, суу менен жууып Na_2SO_4 те қурытып алдық. Еритпедегі қалдықты (0,16 г) циклогександа қайта кристаллап, 11 г 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 (1) алынды т.суйық. 110-111°C,

1-*n*-нитробензоил-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4-хлоридлериниң цитизин менен тәсирлесіуі.

N-*n*-Нитробензоилцитизин синтези (13)

Жоқарыда жазылғандағыдай 0,376 г (1ммоль) N-*n*-нитробензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4- дузларын (7), 0,19 г (1 ммоль) цитизин менен тәсирлесіуінен 0,32 г N-*n*-нитробензоилцитизин (13) алынды. Шығым 94%, Т.суйық. 206 °C $R_f=0.51$ ацетон:гексан-1:1.

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1652,1634 (CO),

ЯМР $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$, 2.10(2H-8,м, CH_2), 2.40 и 2.60 (H-9, уш.с,CH), 3.15(H-7,м, CH), 6.05(H-3, уш.д 7.0, CH), 6.50 (H-5а, дд 9.0, 1.5, CH), 7.00 (2H- α -бензоил, уш.д 8.0,2CH), 7.45 (H-4,м,CH), 8.15(2H- β -бензоил, д,8.00, 2CH).

1-ацетил-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4-дузларының цитизин менен тәсирлесіуі.

N-Ацетилцитизин синтези (14)

0,155г (0,5ммоль) 1-ацетил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4-бромидине, 0,095г (5ммоль) 3 мл ацетондағы араласпасына уй температурасында араластырылған халда 0,095г (5ммоль) цитизинниң 3 мл ацетондағы еритпесин тамшылатып қосылды. Реакцион еритпени 10 минут араластырып, 10 мл суу қосылады, хәм және 5-10 минут араластырылады. Пайда болған шөкпени фильтрлеп алып, сууда жууып, қурытылады. 0,11 г ацетилцитизин синтезленип алынды (14). Шығым

95%, т.суйық. 209-210°C (ацетон); әдеб. мағл.қарағанда, Т.суйық..209°C.
 $R_f=0,12$ (система Б).

**Аминокислоталар менен 1-бензоил- 2,3- триметилен-3,4-
дигидрохиназолон-4 тиң хлоридиниң (4)тәсилесиўи .**

N-бензоиламинокислота синтези

N-Бензоилглицин (17). 0,66г (2ммоль) N-бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлорид араласпасына в 5 мл қурғақ бензолды араластырылған жағдайда тамшылатып 0,15 г (1 ммоль) глицинди 5 мл бензолға қосамыз. Реакцион бирикпени үй шараятында 10 минут дауамында араластырылып, 10 мл суў қосамыз хәм 30 минут даўамында араластырылады. Пайда болған шөкпени фильтрлеп үш мәрте суўд шайқап кептиремиз. Шыққан 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлоргидрат өними 0,35 г (94%). N-бензоилглицин 0,31 г (88,5%) **(17)** Т.бал. 186-187°C әдеб. мағлыўмат, т.бал. 187°C. $R_f=0,27$ (система 1).

N-Бензоил- α -аминомай кислота (19).

0,660 г (2 ммоль) N-бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлорид араласпасына в 5 мл қурғақ бензолды араластырылған жағдайда тамшылатып 0,203г (1ммоль) α -аминомай кислотаны 5 мл бензолға қосамыз. Реакцион бирикпени үй шараятында 10 минут дауамында араластырылып, 10 мл суў қосамыз хәм 30 минут даўамында араластырылады. Пайда болған шөкпени фильтрлеп үш мәрте суўда шайқап кептиремиз. Шыққан 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлоргидрат өними 0,35 г (94%). N-бензоилглицин 0,48 г (77%) **(19)** Т.бал. 145-146°C әдеб. мағлыўмат, т.бал. 145°C. $R_f=0,42$ (система 2).

N-Бензоил- β -аланин.(21)

0,66 г (2 ммоль) N-бензоил-2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназolon-4 хлорид араласпасына в 5 мл қурғақ бензолды араластырылған жағдайда тамшылатып 0,18г (1 ммоль) β-аланин 5 мл бензолға қосамыз. Реакцион бирикпени үй шараятында 10 минут дауамында араластырылып, 10 мл суу қосамыз хәм 30 минут дауамында араластырылады. Пайда болған шөкпени филтрлеп үш мәрте сууда шайқап кептиремиз. Шыққан 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлоргидрат (8) өними 0,35 г (94%). N-бензоил-β-аланин 88,5%, (19) Т.бал. 118-119°C әдеб. мағлыұмат, т.бал. 120°C. R_f =0,35 (система 2).

**N-бензоил -2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназolon-4
хлоридиниң (5) аминокислоталар менен реакциясы
N-Бензоилглицин (17).**

0,68мг (2 ммоль) N-бензоил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназolon-4 хлорид араласпасына в 5 мл қурғақ бензолды араластырылған жағдайда тамшылатып 0,15 г (1 ммоль) глицинди 5 мл бензолға қосамыз. Реакцион бирикпени үй шараятында 10 минут дауамында араластырылып, 10 мл суу қосамыз хәм 30 минут дауамында араластырылады. Пайда болған шөкпени филтрлеп үш мәрте сууд шайқап кептиремиз. Шыққан 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлоргидрат өними 0,35 г (94%). N-бензоилглицин 88%, Т.бал. 118-119°C әдеб. мағлыұмат, т.бал. 120°C. R_f =0,35 (система 2).

N-Бензоил-α-аминомай кислота (19).

0,34 г (1 ммоль) N-бензоил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназolon-4 хлорид араласпасына в 5 мл қурғақ бензолды араластырылған жағдайда тамшылатып 0,1 г α-аминомай кислотаны 5 мл бензолға қосамыз. Реакцион бирикпени үй шараятында 10 минут дауамында араластырылып, 10 мл суу қосамыз хәм 30 минут дауамында араластырылады. Пайда болған шөкпени филтрлеп үш мәрте сууда шайқап кептиремиз. Шыққан 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлоргидрат өними 0,19 г (95%).

N-бензоилглицин 0,18 г (87%.) Т.бал. 145-146°C әдеб. мағлыұмат, т.бал. 145°C. $R_f=0,42$ (система 2).

N-Бензоил-β-аланин (21).

1,0 г (3 ммоль) N-бензоил-2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлорид араласпасына в 10 мл құрғақ бензолды араластырылған жағдайда тамшылатып 0,18г (1 ммоль) β-аланин 5 мл бензолға қосамыз. Реакцион бирикпени үй шараятында 10 минут даұамында араластырылып, 10 мл суұ қосамыз хэм 30 минут даұамында араластырылады. Пайда болған шөкпени филтрлеп үш мәрте суұда шайқап кептиремиз. Шыққан 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 хлоргидрат өними 0,55 г (91%). N-бензоил-β-аланин 0,45мг (90%), Т.бал. 118-119°C әдеб. мағлыұмат, т.бал. 120°C. $R_f=0,35$ (система 2).

ЖУЌМАКЛАЌ

- 2,3-Три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 лердин кислота галогенангидридлери менен тасирлесийинен дузларды синтез қылып алынды.
- 1-ацил(ароил)-2,3-три-, -тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 дузларын N-ацилалкалоидын хэм N-бензоиламинокислоталар алыў ушын нәтийжели ациллеўши агентлер екенлиги табылған.
- Ислеп шығылған N-ациллеў усылын кем муғдардағы NH группасы сақлаўшы бирикпелерде пайдаланыў мумкинлиги табылды.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЯТЛАР

I. Норматив-ҳуқуқий ҳужжетлер

1. Ўзбекистон Республикаси Конституцияси.–Т.; Ўзбекистон, 2018
2. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги ПФ-4947-сонли Фармони. Lex.uz
3. Қарақалпақстан Республикасы Конституциясы-2009 Нукус.

II. Басшы әдебиятлар

1. Мирзиёев Ш. Эркин ва фаровон, демократик Ўзбекистон давлатини бир галиқда барпо этамиз. Ўзбекистон Республикаси Президенти лавозимига киришиш тантанали маросимига бағишланган Олий Мажлис палаталарининг қўшма мажлисидаги нутқ. /Ш.М. Мирзиёев. - Тошкент: «Ўзбекистан» НМИУ, 2016. - 56 б.

2. Мирзиёев Ш. Танқидий таҳлил, катъий тартиб-интизом ва шахсий жавобгарлик - ҳар бир раҳбар фаолиятининг кундалик қоидаси бўлиши керак. Мамлакатимизни 2016 йилда ижтимоий-иқтисодий ривожлантиришнинг асосий яқунлари ва 2017 йилга мўлжалланган иқтисодий дастурнинг энг муҳим устувор йўналишларига бағишланган Вазирлар Маҳкамасининг кенгайтирилган мажлисидаги маъруза, 2017 йил 14 январь. - Тошкент: «Ўзбекистон», 2017. - 104 б.

3. Ўзбекистон Республикаси Президенти Шавкат Мирзиёевнинг Олий Мажлисга Мурожаатномаси // HUUQUQ, 2019 йил 3-январь

Ш. Арнаўлы эдебиятлар

1. Карнейский И.Я., Михайлов С.М., Циелитя А.С., Зидерман А.А., Кравченко И.М., Лидак М.Д., Жук Р.А. Аналоги пиримидиннуклеозидов. //Химия гетероцикл. соедин. –Рига: 1980,- №11, -С. 1541-1544.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособия для врачей. В 2-х т Ташкент: 1998. Том 2. С 399.
3. Патент Япония. №16Е461 МКИ (С 07 D405/04). Получение производных урацила. /Сакаи Кацуёси, Иномати Йоситака. //Р.Ж.Хим. -1978.-200123.
4. Патент США №4492981. 2-(Пиридилоксофенил)-8-замещенные пиридо [2,3-d] пиримидин-5(8Н)-оны. /Лишер Ж.Ж., Ласковский С.К., Сингх Б. // РЖХим.-1984.-22О154П.
5. Мелик-Оганджян Р.Г., Хачатрян В.Э., Гапоян А.С. Фууро-, тиено- и пирроло [2,3-d] пиримидины // Успехи химии. –Москва: 1985.-№3.- С.450-478.
6. Patent (USA) №4054656 Thieno [2,3-d] pyrimidine antiallergic agents / Temple, Davis L., Jr.(Mead Johnson and Co.) / Chem. Abstr.-1979. Vol. 88.- P. 37830 p
7. Patent (Belgium) №859818 Antiallergic thieno[2,3-d] pyrimidines / Bristol-Myers Co // Chem. Abstr. С.А. -1979.-Vol. 90.-P. 3895 2h.
8. Шахидоятов Х.М., Л.М.Юн, Хасанов Т.К. и др. КМАХ - новый оригинальный препарат в борьбе с вилтом хлопчатника // Пестициды (ДСП).-Ташкент: Фан, 1987.-С.3-32.
9. Юн Л.М., Шахидоятов Х.М. Химические превращения 2-метокси-карбониламинохиназолонa и его производных // Пестициды (ДСП).- Ташкент: Фан, 1987.- С. 131-162.
10. Корецкая Н. И. Алкалоиды *Reganium harmala L.* Журнал общей химии. Москва. 1957.-27. №12. С 3361.
11. Юнусов С.Ю. Алкалоиды. - Ташкент: Фан, 1974. изд. 3-е.

12. Итоги исследования алкалоидоносных растений. Под. ред. Арипова Х.Н. - Ташкент; Фан, 1993. -С. 221.
13. Корецкая Н. И. Алкалоиды *Reganum harmala* L. Журнал общей химии. Москва. 1957.-27. №12. С 3361.
14. Тележенецкая М.В.. Хашимов Х.Н., Юнусов С.Ю. Пеганол-новый алкалоид из растения *Reganum harmala* // Химия природ. соедин. – Ташкент: 1971.-№6. -С. 849.
15. Хашимов Х.Н., Тележенецкая М.В. Юнусов С.Ю. Дезоксипеганин - новый алкалоид из *Reganum harmala* // Химия природ. соедин. – Ташкент:1969. №5. -С.456.
16. Хашимов Х.Н., Тележенецкая М.В., Юнусов С.Ю Пеганидин-новое основание из *Reganum harmala* // Химия природ. соедин. – Ташкент:1969 -№6 –С.599.
17. Жарекеев Б.Х, Хашимов Х.Н., Тележенецкая М.В. Юнусов С.Ю. Новый алкалоид из *Reganum harmala* // Химия природ. Соедин. – Ташкент: 1974. -№2. -С. 264.
18. Жарекеев Х.Б., Тележенецкая .М.В., Юнусов С. Ю. Дезоксипеганидин-новый алкалоид из *Reganum harmala* // Химия природ. соедин.- Ташкент: 1973. -№2. –С.279.
19. Хашимов Х.Н., Тележенецкая М.В., Рашкес Я.В. Юнусов С.Ю Пеганин-новый алкалоид из *Reganum harmala* // Химия природ.соедин.- Ташкент: 1970. -№4. -С. 453.
20. Туляганов Н. Холинэргические свойства хиназолиновых алкалоидов *Reganum harmala* Фармакология растительных веществ. –Ташкент: Фан, 1976.с.101.
21. Шарапов Н.М. Фармакология пеганина. Фармакология и токсикология. Т.22. -Москва. 1959.с.69
22. Шахидятов Х.М., Хиназолон-4 и их биологическая активность. – Ташкент: Фан, -1988. -С. 104.

23. Меньшиков Г.П., Банковский Л. И., Фролова В.И. Химическое изучение алкалоидов *Linaria vulgaris* mill // Журнал общей химии. – Москва: 1959. 29. №11.-С. 3846.
24. Юнусов С.Ю., Исмаилов З.Ф. Об алкалоидах *Linaria porovii* kurpian // ДАН УзССР. Ташкент: 1956, №11. –С. 25.
25. Cruichshank Kenneth, Jiricky Losef, Reese Colin B. The benzylation of uracil and thimine // Tetrahedron Lett. -1984. –v.25, №6. – P. 681-684.
26. Philips A.P., Mentha J. Alkylation of some aminopyrimidines. // J.Amer. Chem. Soc. -1954.-V.76, №23. – P.6200-6202.
27. Юн Л.М., Махмудов С.А., Абдувалиев З. Шахидоятов Х.М., Взаимодействие производных 2-аминохиназолона-4 с ангидридами кислот, альдегидами и дизамещенными формамидами. // Пестициды. Ташкент: Фан, -1987.-с.86-101.
28. Kato Tesubro, Yamanaka Cheroci, Norya Chirotaka. Studies on Ketene and its derivatives. VIII The reaction of diketene with aminoheterocycles // J.Parmac. Soc. Japan: -1964.-V.84, №12. – P.1201-1205.
29. Студенцов Е. П., Немец В.Г. Синтез бис (2¹-хлорэтил) амида β-(гуанил-8)-пропионовой кислоты //Химия гетероцикл. соед. Рига: 1968.- №5. –С.930-932.
30. Патент Япония. №57-60353 Оксотетрагидропиридо[2,3-d]пиримидиновые производные./ Нода К., Накагава Н., Мотомура Т. и др.// РЖХим. -1984. - 20 О 122 П.
31. Бурова О.А., Быстрякова И.Д., Смирнова Н.М., Седсонова Т.С. //Пиридо [2,3-d] пиримидины. Ацилирование 2,4,5-триоксо-7-амино-8Н-пиридо [2,3-d] пиримидина // Химия гетероцикл. соедин. Рига: - 1990. -№6 с. 811-814.
32. Halasa A.F., Smith G.E.P., of the Michael and Mannich Reactions with Benzothiazole-2-thiol. // J. Org. Chem.-1971.- Vol.36. –N 5.- P. 636-641.
33. Farrar W.V. The oxidation of Some Quinazoline Derivatives // J.Chem. Soc. 1954. P. 3253.

34. Шахидоятов Х.М., Ирисбаев А., Абдуллаев Н.П. Синтез потенциальных регуляторов роста растений в ряду N-замещенных лактамов и хиनाзолинов // Регуляторы роста растений и гербициды. Ташкент. ФАН, 1978. С. 166-195.
35. Б.Х.Жарекеев., М.В.Тележнецкая., Х.Н.Хошимов., С.Ю.Юнусов Восстановление некоторых алкалоидов *Reganum Harmala* боргидридос натрия // Химия природ. соедин. 1974. №5. С. 679-680.
36. Корецкая Н.И., Уткин Л.М. Алкалоиды *Reganum Harmala* L Ji о строениях двух новых алкалоидов // Журн. об. Химии. 1958. Т. 28. Вып, 4С. 668-670.
37. Петров К.А. и Андреев Л.Н. Синтез тиоамидов // –М.: Успехи химии –1969. Т. XXXVIII. С. 41-71.
38. Сычева Т.П., Щукина М.Н. Соединения с потенциальной противотуберкулезной активностью. Взаимодействие 2,4- и 2,6-лутидинов с серой и аминами // Биолог. актив. соединения. АН СССР–1965. –С. 42-46.
39. Методы получения химических реагентов и препаратов Сб. науч. тр. Всесоюзного научно-исследовательского института химических веществ. –Москва. 1964. Вып. 11. С. 110-113.
40. Кост А.Н., Терентьев П.Б., Головлева Л.А. О синтезе 5-этилпиколиновой кислоты. –Вести. Моск. Ун-та. Химия .1964. №6. С. 56-59.
41. Сумиков С.И. Селективная реакция Вильгеродт-Киндлера с участием 2-метил-5-винилпиридина
42. Чупахин О.Н., Пушкарева З.Б., Коношко З.Ю., Подгорная М.И. Синтез и свойства тиохинальдиамидов // Журн. Орг. Хим. –1965. –Т. 1. –Вып. 4. –С. 772-777.
43. Чупахин О.Н., Пушкарева З.Б., Дариенко Е.П. Исследование реакции и производных хинаядина. Синтез и свойства некоторых бис- α -

- тиохинолыдинамидов // Журн. Орг. Хим. –1963. –Т. 33. –Вып. 7. –С. 2401-2407
44. Ютипов Ю.М., Шербина Л.И. Реакция Вильгеродта в ряду производных имидазопиридинов // Журн. Орг. Хим. –1996. –Т. 32. –Вып. 4. –С. 586-590
45. King J.A., Milan F.H. Studies of the Willgerodt reaction. IV. The preparation of nuclear-substituted phenylacetic acids and some further extensions of the reaction // J. Amer. Chem. Soc. –1946. –V. 68. –P. 2335-2337
46. Cerwonka E., Anderson R.C. Studies in the mechanism of the Willgerodt reaction. II. Direction of migration of the functional group in aliphatic ketones // J. Amer. Chem. Soc. –1953. –V. 73. –P. 28-29
47. Сатарова О.Е., Залесова В.С. Продел Ш.И. Синтез и свойства 3,(4'-бромфенил) -1,2,3,4-тетрагидрохиназолонов-4. //Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств – Харьков: 1981. –с 128-129.
48. Каркодинова Л.М., Вахрин М.И. Синтез и свойства производных 1,2,3,4-тетрагидрохиназолона-4. //Пермь: 1989. Деп. в Винити. 02.03.89.№1470-B89.
49. Чернобровин Н.Н., Кожевников Ю.В., Пункова О.В //Синтез и свойства 2,3-диарил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолонов-4. //Пермь: 1988. Деп. в Винити. 10.11.88. №796-B88..
50. Сатарова О.Е., Кожевников Ю.В., Залесов В.С. Никулина С.Н. Синтез и биологическая активность 1,2,3,4-тетрагидрохиназолона-4. // Хим. фарм. журн. Москва: 1984. -№10. с.1208-1210
51. Баракат Яссер. Синтез и химические превращения 1,2,3,4-тетрагидрохиназолонов-4: Дис....канд. хим. наук. Ташкент. 1998г
52. Chatterjee A., Ganguly M. Alkaloidal Constituents of Peganum harmala and synthesis of the Minor Alkaloid Deoxyvasicinon// Phytochemistry. 1968. Vol.7. №2.P.397-311

53. Баракат Яссер. Синтез и химические превращения 1,2,3,4-тетрагидрохиназолонов-4: Дис...канд. хим. наук. Ташкент. 1998г.
54. Баракат Яссер. Шахидоятов Х.М. Бициклические аналоги 1,2-дигидродезоксивазицинона. // Химия природ. соедин. Ташкент: -1998. спец.вып. С. 74-76
55. Чернобровин Н.Н., Кожевников Ю.В., Бобровская О.В., Сыропятов Б.Я. Синтез и биологическая активность 1-ацетил-2,3-диарил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолонов-4. // Хим.фарм.журн. Москва. с.37-39
56. Шахидоятов Х.М. Белова Г.А. Синтез, метилирование и ацилирование 1,2-дигидродезоксивазицинона и его гомологов. // Химия природ. соедин. Ташкент: 1990. -№5.- С. 659-665
57. Орипов Э. Исследование реакции 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолонов-4 с электрофильными реагентами: Дис...канд. хим. наук. Ташкент: 1980
58. Орипов Э.О., Шахидоятов Х.М., Кадыров Ч.Ш., Абдуллаев Н.Д. Хиназолины. 13. О некоторых реакциях 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолонов-4 с электрофильными реагентами // Химия гетероцикл. соедин. Рига: -1979.-№5.-С.684-961
59. Шахидоятов Х. М., Яманкулов М. Я., Кадыров Ч. Ш. Хиназолины. XI. Конденсация дезоксивазицинона с альдегидами// Химия природ. соедин. Ташкент: 1977. №4. С. 552-556.
60. Armarego W.L.F. Quinazolines //Adv. Heterocyclic Chem Ed. by A.R. Katritzky. USA: 1963.Vol. 1. P. 253-309; 1979. Vol. 24. P. 1-62.
61. Kametani T., Niga T., Fukumoto K., Koizumi M. //One-Step Synthesis of Evodiamine and Rutecarpine // Heterocycles. Japan: 1976.Vol. 4. № 1. P. 23-28.
62. Шахидоятов Х. М., Орипов Э., Юн Л. М., Яманкулов М.Я, Кадыров Ч.Ш. Синтез потенциальных фунгицидов в ряду хиназолина// Фунгициды. Ташкент: Фан, 1980. С. 66-81.

63. Шахидоятов Х. М., Ирисбаев А., Орипов Э., Кадыров Ч.Ш., Хиназолины IX. 9-окси-,9-диметиламиноформилидендезоксивазицино-ны// Химия. природ. соедин. Ташкент: 1976. №6. С. 825-826.
64. Орипов Э., Юн Л.М., Шахидоятов Х.М., Кадыров Ч.Ш. Некоторые реакции α -окси- и α -диметиламиноформилиден-2,3-полиметилена-3,4-дигидрохиназолонов-4 // Химия природ. соедин. Ташкент: 1978. №5. С. 603-609
65. Генжемуратова Г.П., Якубов У.М., Сейтмуратов.Е., Шахидоятов Х.М. Соли N-аройлхиназолонов-4 в синтезе амидов // Узб. хим. журн. Ташкент: 2006. -№2. С. 23-27.
66. Gengemuratova G.P., Yakubov U.M., Shakhidoyatov Kh.M. Salts of N-aroyleoxyvasicinone as intermediates in the of novel therapeutic agents // 4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry. August 27-31. 2006. Thessaloniki, Greece, Book of abstracts. -P. 162.
67. Gengemuratova G.P., Yakubov U.M., Shakhidoyatov Kh.M. Salts of N-acyl thricyclic quinazoline alkaloids in the synthesis of amides // 7th international symposium on the chemistry of natural compounds(scnc) October 16-18,2007 Taskent, Uzbekistan. P. 212
68. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Ташкент: В 22-х т.1998. Том 1. с. 127
69. Yakubov U.M., Gengemuratova G.P., Shakhidoyatov Kh.M. Salts of N-aroyledesoxivazicinon as acylating agents //6th International symposium on the chemistry of natural compounds (scnc). 28-29-June, 2005, Ankara-TURKEY P. 82.
70. Генжемуратова Г.П., Шахидоятов Х.М. Новый метод ацилирования NH-алкалоидов и аминов. Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья. // Республиканская научно-практическая конференция Ташкент: 2006г. С.36,

71. Шахидоятов Х.М., Самаров З.У., Мукаррамов Н.И., Левкович М.Г., Абдуллаев Н.Д., Ташходжаев Б., Яссер Баракат, Ураков Б.А. Химическая модификация алкалоида 2,3-тетраметилен-3,4-дигидрохиназолон-4 // Химия природ, соедин. Ташкент: 2007. №4. -С.364.
72. Шахидоятов Х.М., Генжемуратова Г.П., Орипов.Э. Соли N-ацилдезоксивазицинона - как эффективные промежуточные C- и N-ацилирующие агенты для алкалоидов и аминокислот // Химия природ. соедин. Ташкент: 2006. -С. 585-589.

IV. Илмий мақалалар

1. Цитизин алкалоидын N- ацилдезоксивазицион дузлары менен ациллеў реаклары. Бердақ атындағы Қарақалпақ мәмлекетлик университетиниң “Хабаршысы” 22-бет 2018 жыл
Трициклик хиназолин дузларының цитизин алкалоиды менен реакциялары. Магистрантлардың илимий мийнетлериниң топламы 32-бет 2018-жыл

V. Интернет материаллари

1. <http://www.gov.uz//>
2. <http://www.uz//>
3. <http://www.infocom.uz//>
4. <http://www.ziyonet.uz//>
5. <http://www.edu.uz//>
6. <http://www.nuu.uz//>
7. <http://www.karsu.uz//>

1.