

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА
имени МИРЗО УЛУГБЕКА**

На правах рукописи
УДК 547.944/945 547.856.1

САМАРОВ ЗАРИФ УЛАШОВИЧ

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2,3-ТРИМЕТИЛЕН-1,2,3,4-
ТЕТРАГИДРОХИНАЗОЛИН-4-ОНА И ЕГО ГОМОЛОГОВ С
ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Ташкент-2010

Работа выполнена в отделе органического синтеза Института химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шахидоятов Хуснутдин Мухитович

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Абдугафуров Ибрагимджан Азизович
кандидат химических наук, доцент
Султанкулов Азадбек Султанкулович

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

Защита состоится « ____ » _____ 2010 года в ____ часов на заседании Специализированного совета Д 067.02.09. при Национальном университете Узбекистана им. Мирзо Улугбека по адресу: 700174, г. Ташкент, Вузгородок, Химический факультет, ауд. 225.

Факс 998-71-244-77-28, 244-73-12.

E-mail: Zarif1980@rambler.ru

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Национального университета Узбекистана имени Мирзо Улугбека по адресу: 700174, г. Ташкент, Вузгородок.

Автореферат разослан: « ____ » _____ 2010 года

**Ученый секретарь Объединенного
специализированного совета**
доктор химических наук, профессор

Х.И. Акбаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Среди производных 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она найдены вещества, оказывающие диуретическое, анальгетическое, антигистаминное, противовоспалительное, седативное, местноанестезирующее, желчегонное и миорелаксантное действия. В этом ряду выявлены соединения для применения в сельском хозяйстве.

В молекуле 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов имеются несколько реакционных центров: атомы азота в положениях 1 и 3, карбонильная группа у С-4, ароматическое кольцо, а также насыщенная $-\text{NH}-\text{HC}-$ связь. Наличие их дает возможность проведения реакций с электрофильными и нуклеофильными реагентами по тому или иному реакционному центру.

В ИХРВ АН РУз им. С.Ю. Юнусова изучено алкилирование и ацилирование 2,3-полиметилена-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов. Однако до настоящего времени не исследованы их реакции с электрофильными агентами. В этой связи изучение их реакций с электрофильными реагентами, поиск биологически активных веществ в ряду синтезируемых соединений является актуальной проблемой.

Степень изученности проблемы. В отделе органического синтеза в течение многих лет проводятся фундаментальные исследования по выявлению реакционной способности пиримидин-4-онов, их конденсированных с бензольным (хиназолины), тиофеновым (тиенопиримидины), пиридиновым (пиридопиримидины) и др. кольцами аналогов. В результате были разработаны методы целенаправленного проведения реакций по одному или нескольким реакционным центрам. Одним из интересных направлений является реакция с участием $-\text{N}=\text{C}-$ связи, приводящая к комплексным соединениям (с Br_2 , SO_3 и т. д.), восстановлению её до одинарной связи, приводящее к возникновению ещё одного реакционного центра. Поэтому исследование восстановления $-\text{N}=\text{C}-$ связи, изучение химического поведения 2,3-полиметилена-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с электрофильными реагентами, выявление закономерностей протекания реакций является обходимым для решения важной фундаментальной проблемы органической химии. Решению этих вопросов посвящена данная диссертационная работа.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Работа выполнена в отделе органического синтеза ИХРВ АН РУз и является частью фундаментальных работ по программе 5-Ф «Синтез, трансформация природных соединений и их аналогов, поиск биологически активных веществ, выявление закономерностей химических процессов, зависимости структура-биологическая активность» (Гос. регистрации № 01.20.0008931) и ФА-ФЗ-Т-047: «Теоретические основы создания нового метода образования углерод-углеродной связи в ряду алкалоидов и их синтетических аналогов».

Цель исследования. Целью исследования является изучение: восстановления трициклических хиназолин-4-онов боргидридом натрия и

комплексом $\text{ВН}_3 \cdot \text{ТГФ}$; реакций 2,3-полиметилена-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с уксусным ангидридом и хлорангидридами карбоновых кислот и взаимодействия с изоцианатами и фенилизотиоцианатом; амидометилирования N-метилолпирролидоном-2; взаимодействия указанных хиназолин-4-онов с различными электрофильными реагентами ($(\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4)$, Br_2 , ICl); поиск биологически активных веществ среди синтезированных соединений.

Задача исследования: для достижения поставленной цели необходимо было выполнить следующие задачи:

- изучить восстановление 2,3-три-, -тетра-, -пента-, -гексаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов с помощью NaBH_4 и комплексом $\text{ВН}_3 \cdot \text{ТГФ}$;
- исследовать реакции ацилирования 2,3-три-, -тетра-, -пента-, -гексаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с уксусным ангидридом и хлорангидридами карбоновых кислот;
- изучить реакции 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с изоцианатами и фенилизотиоцианатом;
- провести амидометилирование 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов N-метилолпирролидоном-2;
- изучение реакции нитрования, бромирования и иодирования 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов;
- поиск биологически активных веществ среди синтезированных соединений.

Объект и предмет исследования. Объектами исследования служили 2,3-три-, -тетра-, -пента-, -гексаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-оны и продукты их восстановления -2,3-три-, -тетра-, -пента-, -гексаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны.

Предметом исследования является изучение некоторых реакций 2,3-полиметилена-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с электрофильными реагентами (уксусным ангидридом, хлорангидридами карбоновых кислот, изоцианатами, фенилизотиоцианатом, N-метилолпирролидоном-2).

Методы исследования. Тонкий органический синтез, ИК-, ^1H -ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия и рентгеноструктурный анализ.

Основные положения, выносимые на защиту:

- результаты восстановления трициклических хиназолин-4-онов боргидридом натрия и комплексом боран-тетрагидрофуран;
- данные по ацилированию 2,3-три-, -тетра-, -пента-, -гексаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов уксусным ангидридом и хлорангидридами карбоновых кислот;
- результаты реакции 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с изоцианатами и фенилизотиоцианатом;
- реакция амидометилирования 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов N-метилолпирролидоном-2;

- данные по взаимодействию 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с электрофильными реагентами ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$, Br_2 , ICl).

Научная новизна: усовершенствованы методы получения 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов восстановлением соответствующих 3,4-дигидрохиназолин-4-онов боргидридом натрия или комплексом $\text{VH}_3 \cdot \text{TGF}$;

- впервые проведены систематические исследования реакций ацилирования, карбамоилирования, амидометилирования 2,3-три-, -тетра-, -пента-, -гексаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов.

- показано, что в отличие от 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов, в случае которых реакция идет по α -метиленовой группе, ацилирование 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов хлорангидридами ароматических кислот идет по атому азота N-1, приводя к соответствующим 1-ароил производным;

- карбамоилированием и тиокарбамоилированием 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с изоцианатами и фенилизотиоцианатом получены неизвестные в литературе карбамоилные и тиокарбамоилные производные хиназолонов;

- найдено, что в условиях, приводящих к замещению атома водорода ароматического кольца, амидометилирование 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с N-метиллолпирролидоном-2 идет в положение N-1, приводя к новым 1-(пирролидон-2-метил)-трициклическим 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онам;

- показано, что 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны в реакциях электрофильного замещения (нитрование, бромирование и иодирование) ведут себя по разному. При мольном соотношении 1:1 реакция идет в положение 6, т.е. образуются нормальные монозамещенные продукты. Обнаружено, что при мольном соотношении 1:2 реакция идет аномально, затрагивая положения 6 и 8 с одновременной дегидрогенизацией $-\text{NH}-\text{HC}-$ связи, с образованием $-\text{N}=\text{C}-$ двойной связи;

- в результате проведенных исследований синтезированы 64 соединений, 50 из которых были получены впервые. Изучены физико-химические свойства и установлены особенности строения полученных веществ методами ИК-, ^1H -ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и РСА;

- среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие ростстимулирующей активностью: соединения OS-4 и OS-13 увеличивают рост проростков как корней, так и стеблей хлопчатника и по активности превышают эталон.

Научная и практическая значимость результатов исследования: разработаны методики получения 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов, их 1-ацил-, -карбамоил-, -пирролидон-2-метилпроизводных; 6,8-динитро-, -дибром-, -дииод-2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов. Создан способ синтеза

труднодоступных другими методами 6-нитро-, -бром-, -иод-2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с сохранением $-\text{NH}-\text{CH}-$ простой связи.

Среди синтезированных соединений обнаружены перспективные биологически активные вещества. Выявлены соединения, стимулирующие рост проростков и корней растений.

Реализация результатов: полученные экспериментальные данные могут быть использованы в научно-исследовательских работах по изучению электрофильного замещения 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов. Разработанный способ может быть применен для практических занятий по ацилированию и карбамоилированию. Полученные данные биологической активности позволяют предложить выявленные соединения в качестве перспективных биологически активных веществ.

Апробация работы: результаты работы были представлены на: Международной научной конференции (Томск, 2006), конференциях: «V-Республика ёш кимёгарлар анжумани» (Наманган, 2006), «Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожига келажак» (Тошкент, 2007), «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2009); на двух симпозиумах: «7-ом Международном симпозиуме по химии природных соединений» (Ташкент, 2007), «8-ом Международном симпозиуме по химии природных соединений» (Eskişehir, 2009).

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 4 статьи и 8 тезисов докладов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного текста, включает 4 рисунка и 9 таблиц. Состоит из введения, трех глав и выводов, библиографии, включающей 112 ссылок литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

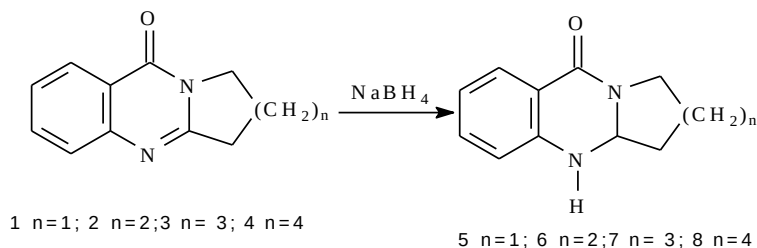
Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели и задачи, научная новизна, практическая значимость проведенных исследований.

В 1 главе, посвященной обзору литературы, проанализированы литературные данные по методам синтеза 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов, их химическим превращениям.

В главах 2, 3 обсуждены полученные результаты, приведены экспериментальная часть и основные выводы.

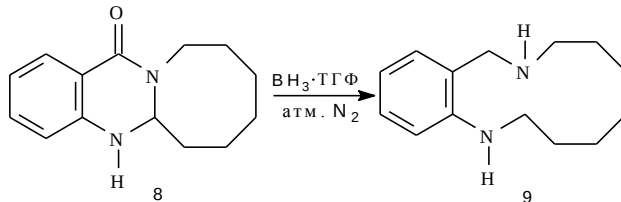
Синтез 2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она и его гомологов

Необходимые для исследований 2,3-три-(5),-тетра-(6),-пента-(7),-гекса(8)метилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны получены видоизмененным методом восстановления 2,3-три-(1),-тетра-(2),-пента-(3),-гекса(4)метиленхиназолин-4-онов боргидридом натрия по схеме:



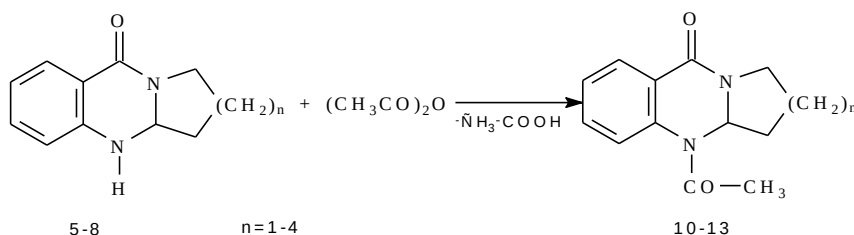
Строение соединений **5-8** подтверждено данными ИК-, ^1H -ЯМР-спектров.

Восстановление 2,3-три-, -тетра-, -пента-, -гексаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов (**1-4**) $\text{ВН}_3 \cdot \text{ТГФ}$ дает также продукты **5-8**, т.е. при этом реакция идет, как и в случае с боргидридом натрия, исключительно по $-\text{N}=\text{C}<-$ связи. В отличие от литературных данных соединение **4** также восстанавливается до 2,3-гексаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она (**8**). При восстановлении же **8** $\text{ВН}_3 \cdot \text{ТГФ}$ образуется 1,5-диазабензо[в]циклододекан (**9**):



Ацилирования 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов уксусным ангидридом и хлорангидридами карбоновых кислот

Известно, что ацетилирование 2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она дает 1-ацетилпроизводное. Нами проведено ацилирование соединений **5-8** уксусным ангидридом и хлорангидридами кислот. При использовании избыточного количества уксусного ангидрида реакция осуществляется по атому азота N-1 и дает 1-ацетил-2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он (**10**) и его гомологи (**11-13**):



Строение соединений **10-13** подтверждено данными физических методов исследования. Так, структура 1-ацетил-2,3-тетраметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она (**11**) наряду с ИК-, ^1H -ЯМР-спектрами установлена также с помощью рентгеноструктурного анализа.

Изучая ацилирование соединений **5-8** бензоил-, 4-толуил-, 4-нитробензоилхлоридами мы показали, что реакция идет легко в растворе хлороформа с затрагиванием атома азота N-1 и приводит к 1-ароил-2,3-три-, -тетра-, -пента-, -гексаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онам (**14-25**) (табл. 1):

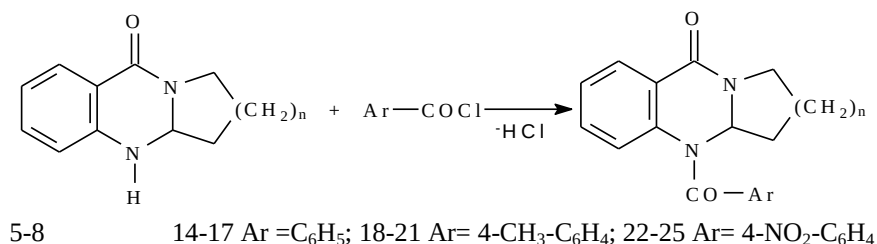


Таблица 1.

Выходы и некоторые физико-химические характеристики продуктов 1-ацил-2,3-полиметилена-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов

Продукт реакции	Исходные соединения и реагенты	T _{пл.} , °C	R _f (бензол-ацетон, 5:2)	Выход, %
10	5 (CH ₃ CO) ₂ O	120-122	0,65	68
11	6 (CH ₃ CO) ₂ O	130-132	0,68	87
12	7 (CH ₃ CO) ₂ O	118-120	0,67	90
13	8 (CH ₃ CO) ₂ O	132-133	0,68	70
14	5 C ₆ H ₅ COCl	128-130	0,64	69
15	6 C ₆ H ₅ COCl	181-183	0,68	78
16	7 C ₆ H ₅ COCl	90-92	0,67	79
17	8 C ₆ H ₅ COCl	176-178	0,77	64
18	5 п-CH ₃ C ₆ H ₄ COCl	146	0,60	65
19	6 п-CH ₃ C ₆ H ₄ COCl	154-156	0,63	68
20	7 п-CH ₃ C ₆ H ₄ COCl	139	0,65	70
21	8 п-CH ₃ C ₆ H ₄ COCl	148-150	0,67	63
22	5 п-NO ₂ C ₆ H ₄ COCl	158	0,70	70
23	6 п-NO ₂ C ₆ H ₄ COCl	184	0,77	80
24	7 п-NO ₂ C ₆ H ₄ COCl	149-151	0,8	80
25	8 п-NO ₂ C ₆ H ₄ COCl	179	0,65	84

В ИК-спектрах соединений **10-25** имеются полосы поглощения карбонильной группы в области 1646-1648 см⁻¹.

Спектры ^1H -ЯМР соединений **11**, **15**, **23** представляют собой обычную для хиназолин-4-онов спектральную структуру. Среди ароматических протонов особо выделяется своим слабопольным смещением сигнал протона H⁵ (7.85 м.д.). В соединениях **11** и **15** ароматические протоны образуют симметричную спектральную структуру, которую можно обозначить как АВ₂С. Химические сдвиги протонов С-6 и С-7 совпадают, а сигнал протона С-8 является почти зеркальным отражением сигнала С-5 относительно

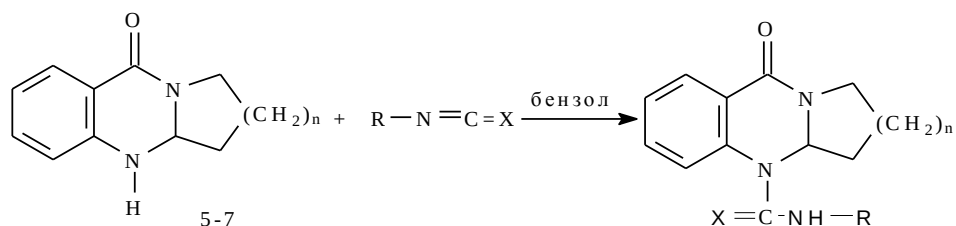
объединенного сигнала С-6 и С-7. В целом, эти сигналы образуют характерную симметричную структуру с дублетами ($J \approx 8.0$ Гц) по краям и двухпротонным триплетом в центре. В спектре соединения **23** протоны С-6, С-8 образуют несимметричную структуру, более характерную для соединения **11** (около 7.2 м.д.). В случае соединения **11** ароматические протоны бензольного ядра заместителя образуют один слегка уширенный синглет при 7.35 м.д. В случаях же соединений **11** и **23** ароматическое ядро ароилного заместителя проявляется двумя характерными двухпротонными дублетами с *орто* константой около 8.0 Гц. Наиболее примечательным отличием спектров соединений **15** и **23** от **11** является слабopольное смещение сигнала протона С-8 (на ≈ 0.5 м.д.). Это смещение обусловлено влиянием ацильной группы у атома азота при N-1. Полиметиленовая часть спектров **11**, **15**, **23** представлена тремя индивидуальными сигналами (H_{-2} , H_{e-12} и H_{a-12}) и общим шестипротонным мультиплетом в области 1.0-1.90 м.д. Введение ацильной группы способствует смещению сигнала протона С-8 в относительно слабое поле. Это влияние обусловлено действием электроноотрицательной ацетильной группы на протон С-8. Ароматические протоны же бензоильной, 4-нитробензоильной групп проявляются в области 7.35 м.д. (C_6H_5) и 7.63-8.40 м.д. ($C_6H_4-NO_2-4$).

Реакция изоцианатов и фенилизотиоцианата с 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онами

Мы исследовали взаимодействие соединений **5-7** с алкил и арилизоцианатами и фенилизотиоцианатом. В качестве изоцианатов использованы этилизоцианат, аллилизотиоцианат, 2-, 3-хлорфенилизотиоцианаты, 2-нитро-, 4-толилизотиоцианаты.

Реакция 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с изоцианатами и фенилизотиоцианатом идет в отсутствие катализаторов. Эту роль играет третичный атом азота в положении N-1, т.е. молекулы **5-7** сами катализируют этот процесс. Реакция проходит гладко при нагревании смеси реагентов в соотношении 1:2 в бензольном растворе.

Возможность протекания ее без применения катализаторов, в частности, часто используемого для этих целей триэтиламина, свидетельствует о достаточно высокой основности атома азота N-1 соединений **5-7**:



- 26 n=1, R=C₂H₅; 27 n=2, R= C₂H₅; 28 n=3, R=C₂H₅; X=O
 29. n=1, R=2-Cl-C₆H₄; 30 n=2, R=2-Cl-C₆H₄; 31 n=3, R=2-Cl-C₆H₄; X=O
 32. n=1, R=3-Cl-C₆H₄; 33 n=2, R=3-Cl-C₆H₄; 34 n=3, R=3-Cl-C₆H₄; X=O
 35. n=1, R=2-NO₂-C₆H₄; 36 n=2, R=2-NO₂-C₆H₄; 37 n=3, R=2-NO₂-C₆H₄; X=O
 38. n=1, R=4-CH₃-C₆H₄; 39 n=2, R=4-CH₃-C₆H₄; 40 n=3, R=4-CH₃-C₆H₄; X=O
 41. n=1, R=C₆H₅; 42 n=2, R=C₆H₅; 43 n=3, R=C₆H₅; X=S

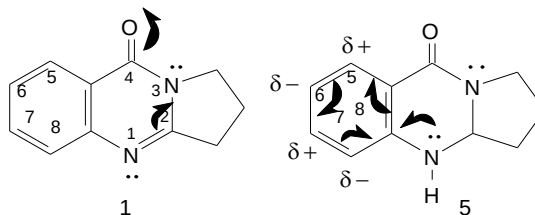
Свойства полученных 1-алкил(арил)карбамоил-2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолонов-4 приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Выходы и некоторые физико-химические характеристики продуктов реакции 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с изоцианатами и фенилизотиоцианатом

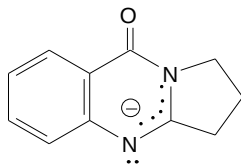
Полученные продукты	Исходные соединения		Выход, %	Т., пл. С ⁰	Rf, (бензол-ацетон, 5:2)
26	5	C ₂ H ₅ NCO	60	206-208	0,49
27	6	C ₂ H ₅ NCO	65	214-216	0,52
28	7	C ₂ H ₅ NCO	67	196-198	0,56
29	5	o-Cl-C ₆ H ₄ NCO	41	210	0,48
30	6	o-Cl-C ₆ H ₄ NCO	68	214	0,67
31	7	o-Cl-C ₆ H ₄ NCO	48	248	0,74
32	5	m-Cl-C ₆ H ₄ NCO	48	258-259	0,48
33	6	m-Cl-C ₆ H ₄ NCO	70	245	0,68
34	7	m-Cl-C ₆ H ₄ NCO	49	255	0,69
35	5	o-NO ₂ -C ₆ H ₄ NCO	73	205	0,57
36	6	o-NO ₂ -C ₆ H ₄ NCO	71	195	0,68
37	7	o-NO ₂ -C ₆ H ₄ NCO	68	210-212	0,85
38	5	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ NCO	70	253	0,61
39	6	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ NCO	60	273	0,68
40	7	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ NCO	60	242	0,65
41	5	C ₆ H ₅ NCS	20	206	0,58
42	6	C ₆ H ₅ NCS	29	212-214	0,68
43	7	C ₆ H ₅ NCS	32	189-191	0,7

Протекание реакций в отсутствии катализаторов можно объяснить следующим образом. Сравнение молекулы 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов (на примере 2,3-триметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она (1)) с их 1,2,3,4-тетрагидропроизводными, т.е. 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онами (на примере 2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она (5)) показывает, что основность последних выше, чем у первых.



Это связано с тем, что в молекуле соединения 1 имеется цепь сопряжения -C5=C6-C7=C8-, -N1=C2-N3-C4=O, которая способствует

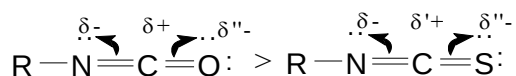
взаимодействию неподеленной электронной пары атома азота в положении 1 как с бензольным кольцом, так и с атомом азота N3, образуя сопряженную систему с участием фрагмента --N1=C2--N3-- :



В случае же соединения **5** неподеленная электронная пара атома азота N1 находится в сопряжении только с ароматическим кольцом из-за отсутствия --:N=C< двойной связи. Поэтому молекулу соединения **1** можно рассматривать как амидиновую систему, сопряженную с бензольным циклом. Структуру же соединения **5** можно сравнить с ароматическими аминами, замещенными у N-1. Поэтому в случае **5** основность выше, чем в сопряженных амидинах. В соединении **5** неподеленная электронная пара атома азота в положении N-3 смещена в сторону карбонильной группы и не влияет на основность N-1 атома азота. В соединении же **1** наряду со смещением неподеленной электронной пары N-1 с бензольным кольцом он находится также под влиянием N-3 атома азота из-за наличия --:N=C< двойной связи. Кроме того, неподеленная электронная пара атома азота в положении N-3 смещена в сторону карбонильной группы. Все это приводит к тому, что основность соединения **5** выше, чем таковая для соединения **1**.

В связи с вышеизложенным, в реакции соединений **5-7** с изоцианатами и фенилизотиоцианатом катализирующую роль играют сами молекулы **5-7**.

Как видно из данных, приведенных в табл. 2, выход тиомочевины относительно низкий. Этот факт объясняется, вероятно, относительно низкой электроотрицательностью атома серы в фенилизотиоцианате. Из-за этого положительный заряд в случае изоцианатов выше, чем в изотиоцианатах. Поэтому при нуклеофильной атаке фенилизотиоцианат менее активен, чем изоцианат, т.е. $\delta^+ > \delta'^+$.



Поэтому они в реакциях с 2,3-полиметил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онами реагируют хуже, чем с другими аминами.

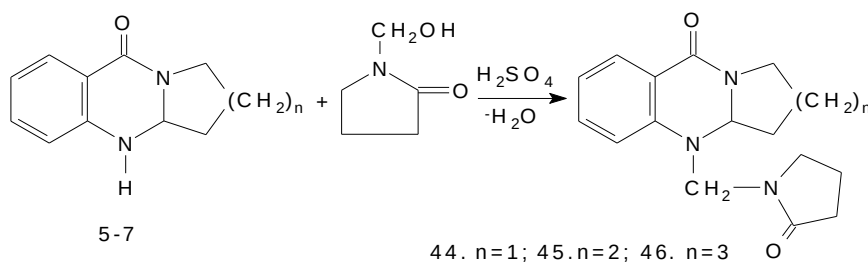
Строение соединений **26-42** установлено спектральными данными, а соединений **27, 29, 33** дополнительно рентгеноструктурным анализом.

В ИК-спектре **26-43** имеются полосы поглощения в области 1681-1648 см^{-1} , 1628-1647 см^{-1} , 3434-3390 см^{-1} . Полоса поглощения карбонильной группы соединения **26** проявляется при 1694 см^{-1} , а NH-колебания- при 3185 см^{-1} .

В масс-спектрах соединений **36-38** обнаружены пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры. Масс-спектры характеризуются образованием фрагментов $[\text{M}^+-\text{RNHCO}]$ и $[\text{CONHR}]$.

Амидометилирование 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-4-онов N-метилолпирролидоном-2

Представлял интерес изучить амидометилирование 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов, поскольку реакция амидометилирования позволяет ввести одновременно амидную и метиленовую группы. В качестве объекта мы выбрали N-метилолпирролидон-2, в качестве катализатора была использована концентрированная серная кислота; реакция идет при температуре 5⁰С с образованием соединений **44-46**:



Строение полученных соединений подтверждено данными ИК-, ¹H-ЯМР-спектров и на примере 1-(пирролидон-2-метил)-2,3-тетраметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она (**45**) дополнительно методом РСА. В ИК-спектрах продуктов реакции зарегистрированы полосы валентных колебаний карбонильной группы в области 1647-1649 см⁻¹. Еще более интенсивные полосы характеризуют колебания азометиновых связей, причем поглощение их наблюдается в относительно более высокочастотной области (1610 см⁻¹).

Результаты рентгенструктурного анализа подтверждают предложенную структуру 1-(пирролидон-2-метил)-2,3-тетраметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она. Монокристаллы соединения **45** содержат две молекулы воды, т.е. они оказались дигидратами (C₁₇H₂₁O₂N₃*2H₂O):

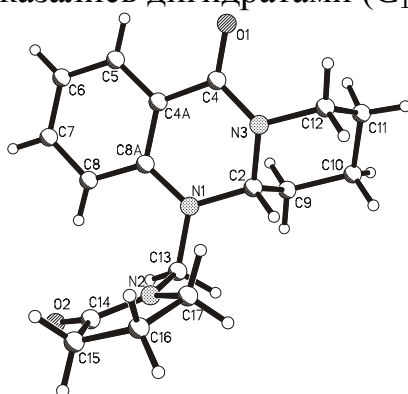


Рис.2. Пространственное строение 1-(пирролидон-2-метил)-2,3-тетраметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она (**45**).

Пространственное строение показано на рис. 2, из которого следует, что хиназолиновое ядро за исключением атома С-2 плоское (с точностью ±0,083 Å). Шестичленный гетероцикл в хиназолиновом ядре принимает конформацию софы с выходом атома С-2 из плоскости атомов на -0,409Å.

Третий цикл, содержащий пиперидиновый фрагмент, имеет конформацию кресла. Пирролидон-2-метиловое кольцо у атома N-1 также плоское (с точностью $\pm 0,005 \text{ \AA}$).

В молекуле длины однотипных C4=O1 (1,241(2) Å) и C14=O2 (1,228(2) Å) связей слегка удлинены от общепринятой величины C=O (1,21 Å). Планарность валентных связей атомов N-2 и N-3 указывает на наличие сопряжения π -электронной системы карбонильной группы с неподеленной электронной парой соответствующих атомов N-2 и N-3. Аномальных значений длин валентных связей ароматической, полиметиленовой частей и разнотипных гетеросвязей -NC-N< не наблюдаются.

Реакции электрофильного замещения в ароматическом кольце 2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она и его гомологов

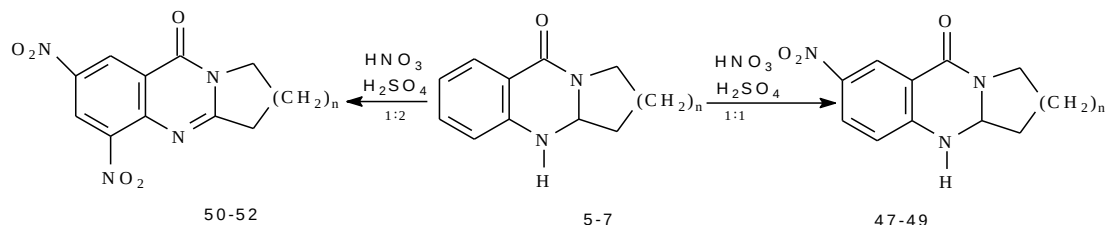
В 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онах в отличие от 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов отсутствует --:N=C< -двойная связь, образующая сопряженную систему --:N=C<- фрагмент с --:N-C=O- фрагментом, т.е. имеется обычная одинарная -NH-NC<-связь. Поэтому можно было предположить, что это приведет к частичному увеличению нуклеофильности бензольного кольца. Поэтому представлял интерес изучение реакции 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с электрофильными реагентами. Электрофильное замещение вышеуказанных соединений мы изучили на примере нитрования (нитрующая смесь), бромирования (бром в 70%-ной уксусной кислоте), иодирования (иод однохлористый в 70%-ной уксусной кислоте).

Изучение реакции нитрования соединений 5-7 показало, что при соотношении 5-7: нитрующая смесь 1:1 образуются 6-нитро-2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны (47-49); использование же соотношения реагентов 1:2 приводит к образованию 6,8-динитро-2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов (50-52) вместо ожидаемых 6,8-динитро-2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов (табл. 3).

Таким образом нами выявлено, что при соотношении 1:1 реакция идет нормально с замещением атома водорода у C-6; при этом -NH-NC<-связь не затрагивается. В случае же использования соотношения 1:2 происходит более глубокое превращение, т.е. наблюдается одновременное нитрование 6-го и 8-го положений хиназолинонов 5-7. Дальнейшее превращение -NH-NC<-связи в --:N=C<- двойную связь происходит в результате дегидрогенизации -NH-NC<-связи азотной кислотой. Этот факт объясняется, по-видимому, наличием двух электроноакцепторных нитрогрупп, облегчающих дегидрированию -NH-NC<-группы.

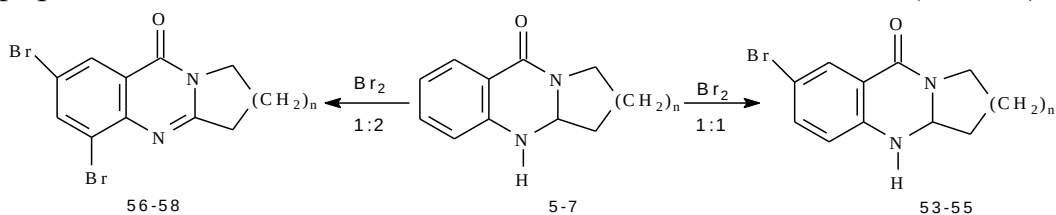
Можно было также допустить первоначальное дегидрирование 5-7 до соответствующих 3,4-дигидрохиназолин-4-онов или их 6-нитропроизводных

(первичных продуктов нитрования) до 6,8-динитро-2,3-полиметилеи-3,4-динитрохиназолин-4-онов. Однако этот путь опровергается литературными данными по нитрованию 2,3-полиметилеи-3,4-дигидрохиназолин-4-онов, поскольку процесс останавливается на стадии образования 6-нитро-2,3-полиметилеи-3,4-дигидрохиназолин-4-онов:



6,8-Динитро-2,3-полиметилеи-3,4-дигидрохиназолин-4-оны трудно-доступные соединения, поскольку одновременное введение двух нитрогрупп в положения С-6 и С-8 прямым нитрованием 2,3-полиметилеи-3,4-дигидрохиназолин-4-онов невозможно. Поэтому разработанный нами метод получения 6,8-динитропроизводных трициклических 3,4-дигидрохиназолин-4-онов представляет несомненный практический интерес для синтеза их и подобных им соединений.

Представлял интерес исследование поведения соединений 5-7 при взаимодействии с другими электрофильными реагентами, например, с бромом. Бромирование 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилеи-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов бромом в 70%-ной уксусной кислоте при соотношении 5-7: бром-1:1 приводит к образованию 6-бром-2,3-три-, -тетра-, -пентаметилеи-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-4-онов (53-55), использование же соотношения 1:2 дает 6,8-дибром-2,3-полиметилеи-3,4-дигидрохиназолин-4-оны (56-58); т.е. бромирование идет аналогично реакции нитрования с одновременным дегидрированием --:NH--HC< -связи до --:N=C< -двойной связи (табл. 3).



Мы также обнаружили, что бромирование 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилеи-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов в отличие от соответствующих 3,4-дигидрохиназолин-4-онов не протекает по α -углеродному атому. Это связано отсутствием --:N=C< -связи, активирующей подвижность атомов водородов α -углеродного атома, в результате чего отщепление водорода в виде протона невозможно.

В свете результатов, полученных при нитровании и бромировании 5-7, представляло интерес изучить поведение их в реакции иодирования. Оказалось, что и в реакции с ICl при соотношении 1:1 образуются 6-иод-2,3-полиметилеи-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны (59-61), а использование двойного избытка однохлористого иода приводит к 6,8-дииод-2,3-полиметилеи-3,4-дигидрохиназолин-4-онам (62-64) (таблица 3):

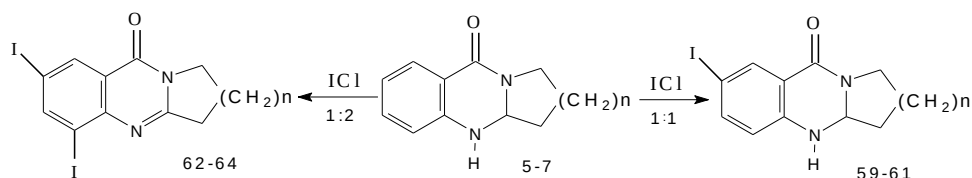


Таблица 3.

Выходы и некоторые физико-химические характеристики продуктов реакции 2,3-полиметилден-1,2,3,4-тетрагидрохинозолин-4-онов с электрофильными реагентами

Продукт	Исходные соединения		Соотношение	Выход, %	T _{пл.} , °C	R _f (бензол-ацетон-5:2)
47	5	HNO ₃ +H ₂ SO ₄	1:1	80	210	0,49
48	6	HNO ₃ +H ₂ SO ₄	1:1	78	224-226	0,56
49	7	HNO ₃ +H ₂ SO ₄	1:1	82	175-177	0,55
50	5	HNO ₃ +H ₂ SO ₄	1:2	90	216-218	0,69
51	6	HNO ₃ +H ₂ SO ₄	1:2	85	220-222	0,7
52	7	HNO ₃ +H ₂ SO ₄	1:2	90	239-241	0,75
53	5	Br ₂	1:1	36	218-220	0,62
54	6	Br ₂	1:1	40	214-216	0,52
55	7	Br ₂	1:1	38	245-247	0,72
56	5	Br ₂	1:2	87	255-257	0,66
57	6	Br ₂	1:2	85	217-218	0,75
58	7	Br ₂	1:2	87	166-168	0,83
59	5	ICl	1:1	42	149-152	0,54
60	6	ICl	1:1	48	168-170	0,58
61	7	ICl	1:1	49	154-156	0,6
62	5	ICl	1:2	68	180-182	0,62
63	6	ICl	1:2	74	167-169	0,64
64	7	ICl	1:2	76	196-198	0,7

Строение синтезированных соединений **47-64** подтверждено методами ИК-, ¹H-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК-спектрах соединений **47-64** характерными являются наличие полос поглощения валентных асимметричных и симметричных колебаний групп -NO₂, -Br, -I в области 1522-851 см⁻¹. Валентные колебания карбонильной группы проявляются в области 1645-1643 см⁻¹.

В масс-спектрах соединений **47-64** обнаружены пики молекулярных ионов и фрагментов, полностью подтверждающие предложенные структуры.

В ¹H-ЯМР-спектрах соединений **47-64** имеются характерные сигналы протонов хинолонового фрагмента: дублет Н-5 в области 8.87-9.25 м.д. (J³=2.4-2.8 Гц), а также дублет Н-8 при 8.55-8.67 м.д., (J³=2.4-2.8 Гц). Сигналы протонов метиленовых групп проявляются в достаточно сильном поле (4.2-2.27 м.д.). Структура образующихся 6,8-дизамещенных-2,3-полиметилден-3,4-дигидрохинозолин-4-онов дополнительно подтверждена на примере **52** рентгеноструктурным анализом:

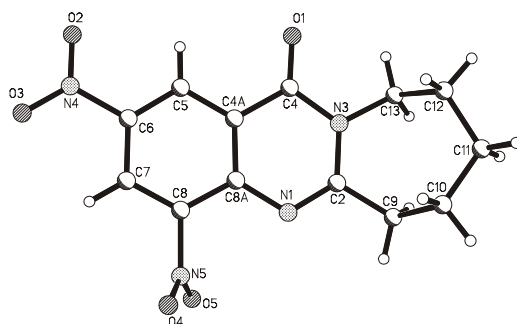


Рис.2. Пространственное строение молекулы
6,8-динитро-2,3-пентаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она (52).

Таким образом, 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны во всех трех типах реакций электрофильного замещения (нитрование, бромирование, иодирование) ведут себя аналогично, т.е. при соотношении субстрат: электрофильной реаген 1:1 образуются нормальные продукты электрофильного замещения атома С-6 с образованием 6-нитро(бром,иод)-2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов. Использование же соотношения 1:2 приводит к одновременному замещению атомов водорода углеродных атомов в положениях 6 и 8. Наличие двух электроноакцепторных групп или атомов галоида с -I-эффектом облегчает дегидрирование $-\text{NH}-\text{HC}-$ одинарной связи до $-\text{N}=\text{C}-$ двойной связи с образованием 6,8-динитро (дибром, диiod)-2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов. Этим путь дал возможность нам перейти от незамещенных 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов к 6,8-дизамещенным-3,4-дигидрохиназолин-4-онам, которые невозможно синтезировать прямым электрофильным замещением 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов. Полученные результаты позволяют считать, что для введения двух электрофильных частиц в ароматическое кольцо трициклических хиназолинов необходимо либо отсутствие $-\text{N}=\text{C}-$ двойной связи как в случае 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов, либо карбонильной группы у С-4, известно, что трициклические 3,4-дигидрохиназолины также подвергаются электрофильному ароматическому замещению с образованием либо моно-, либо дизамещенных производных с затрагиванием С-6 или С-6, С-8 углеродных атомов.

Биологическая активность синтезированных соединений

Биологические испытания по определению оптимальной стимулирующей концентрации соединений OS-4, OS-9, OS-10, OS-11, OS-12, OS-13 и OS-14 проведены на гипокотильях хлопчатника сорта С-6524 сотрудниками лаборатории фитотоксикологии ИХРВ АН РУз.

Предпосевная обработка семян проведена замочкой семян хлопчатника в течение 8-12 часов в растворах испытуемых препаратов. Норма расхода рабочей жидкости составлена из расчета 180л на одну тонну семян с последующим проращиванием в стаканчиках в термостате при температуре

27⁰С. Параллельно с данным опытом, семена хлопчатника проращивались в чашках Петри, где проведены учеты биологических показателей. Биологическая активность определялась по всхожести семян на третьи, 5 и 7 сутки по показателям роста стебля и корня. Норма расхода была 0,1%, 0,01%, 0,001%. Опыты проводились в 4-х кратной повторности. В качестве эталона использовался рекомендованной для применения в сельском хозяйстве препарат Рослин, контроль-семена без обработки (БОС). Норма расхода эталона 1л на тонну семян (табл. 4).

Таблица 4.

Влияние соединений на всхожесть семян и проростки хлопчатника сорта С-6524 (лабораторный опыт, замочка семян)

Варианты	Конц. (%)	Всхожесть на 3 сутки, %	Рост 7 суточных проростков, %	
			Корни	Стебли
Контроль БОС	---	53,3	100,0	100,0
Эталон-Рослин	л/т. с *	93,3	115,7	98,8
OS-4	0,01	94,6	116,5	119,6
OS-13	0,01	91,2	116,9	112,5
OS-10	0,01	60,5	89,6	76,4
OS-11	0,01	60,8	70,9	69,2
OS-12	0,01	55,1	65,9	75,6
OS-14	0,01	62,4	71,9	73,5
OS-9	0,01	38,5	46,9	59,4

* л/т. с-литр на тонну семян

Как видно из данных, приведенных в табл.4, наилучшую всхожесть показали варианты с применением соединений OS-4 и OS-13 в концентрации 0,01%. Они по всхожести и росту 7-ми суточных проростков превзошли показатели контроля и эталона. Повышение нормы расхода соединений не дало увеличения всхожести семян, а рост 7-ми суточных проростков был на уровне контроля. Результаты опытов показали, что при замочке семян препаратом Рослин всхожесть семян на 3 сутки составила 93,3% и превышала контроль на 40,0%, а длина корней и высота проростков были 115,7 и 98,8% соответственно.

Таким образом, соединения OS-4 и OS-13 по активности превышают эталон Рослин, увеличивая рост проростков, корней и стеблей. Следует отметить, что норма расхода Рослин была 1л на тонну семян, т. е. она была очень высокой по сравнению с таковыми для OS-4 и OS-13.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведены систематические исследования реакций ацилирования, карбамоилирования, амидометилирования 2,3-три-, -тетра-, -пента-, -гексаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов.
2. Показано, что ацилирование 2,3-полиметилена-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов идет по атому азота N-1, приводя к соответствующим 1-ацил(ароил) производным.
3. Карбамоилированием и тиокарбамоилированием 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с изоцианатами и фенилизотиоцианатом получены новые карбамоильные и тиокарбамоильные производные хиназолин-4-онов.
4. Найдено, что амидометилирование 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов с N-метиллолпирролидоном-2 в условиях, приводящих к идет в положение N-1 с образованием новых 1-(пирролидон-2-метил)трициклическим хиназолин-4-онов.
5. Показано, что 2,3-три-, -тетра-, -пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны в реакциях электрофильного замещения (нитрование, бромирование и иодирование) ведут себя по разному. При мольном соотношении 1:1 реакция идет в положение 6, т.е. образуются нормальные монозамещенные продукты. Обнаружено, что при мольном соотношении 1:2 реакция идет аномально, затрагивая положения 6, 8 с одновременной дегидрогенизацией $-\text{NH}-\text{HC}<$ -связи в $-\text{N}=\text{C}<$ -двойную связь.
6. Усовершенствованы методы получения 2,3-полиметилена-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов восстановлением соответствующих 3,4-дигидрохиназолин-4-онов боргидридом натрия или его комплексом $\text{VH}_3 \cdot \text{TGF}$. Выявлено, что восстановление 2,3-гексаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она комплексом $\text{VH}_3 \cdot \text{TGF}$ идет с более глубоким превращением и образованием аннелированного с бензольным кольцом циклического 1,5-диазабензо[b]циклододекана.
7. В результате проведенных исследований синтезированы 64 соединений, 50 из которых были получены впервые. Изучены физико-химические свойства и установлены особенности строения полученных веществ методами ИК-, ^1H -ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и РСА.
8. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие ростстимулирующей активностью: соединения OS-4 и OS-13 увеличивают рост проростков как корней, так и стеблей хлопчатника и по активности превышают эталон Рослин.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Х.М. Шахидоятов, З.У. Самаров, Н.И. Мукаррамов, М.Г. Левкович, Н.Д. Абдуллаев, Б.Ташходжаев, Яссер Баракат, Б.А. Ураков. Химическая модификация алкалоида 2,3-тетраметил-3,4-дигидрохиназолона-4. Химия природ. соедин. 2007. -С. 364-370.
2. З.У. Самаров, З.М. Хакимова, Р. Окманов, Б. Ташходжаев, Х.М. Шахидоятов. Особенности поведения хиназолиновых алкалоидов и их производных при взаимодействии с электрофильными реагентами. Химия природ. соедин. 2008. -С. 387-393.
3. R.Ya. Okmanov, Z.U. Samarov, K.K. Turgunov, B. Tashkhodjaev and Kh. M. Shahidoyatov. 6,7,8,9,10,11-Hexahydro-13H-azocino[2,1-b]quinazolin-13-one. Acta Cryst. (2009). E65, o1776.
4. Zarif U. Samarov, Rasul Ya. Okmanov, Bakhodir Tashkhodjaev, Khusnutdin M. Shakhidoyatov. 5N-(2'-Oxo-pyrrolidin-1'-ylmethyl)-5,6,7,8,9,14-hexahydro-pyrido[2,1-b]quinazolin-11-one dihydrate. Acta Cryst. (2010). E66, o890.
5. З.У. Самаров, Н.И. Мукаррамов, Б.А. Ураков, Х.М. Шахидоятов. Синтез и ацилирование 2,3-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов Сборник тезисов. Международной научной конференции «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий». -Томск, 2006. -С. 309.
6. З.У. Самаров, А.Г. Тожибоев, К.К. Тургунов, Б. Ташходжаев, Н.И. Мукаррамов, Х.М. Шахидоятов. Кристаллическая и молекулярная структура тетрахлорцинката бис-2,3-гексаметил-3,4-дигидрохиназолина-4-она. Сборник тезисов. «V-республика ёш кимёгарлар анжумани». -Наманган, 2006. -С. 34.
7. З.У. Самаров, Н.И. Мукаррамов, Х.М. Шахидоятов. Синтез 2,3-тетраметил-3,4-дигидрохиназолона-4 и взаимодействие его с изоцианатами. Сборник тезисов. «V-республика ёш кимёгарлар анжумани». -Наманган, 2006. -С. 34.
8. З.У. Самаров, Н.И. Мукаррамов, Х.М. Шахидоятов. Химическая модификация алкалоида дезоксивазисинона. Сборник тезисов. «Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривож ва келажаги». -Ташкент, 2007. -С. 134-135.
9. Z.U. Samarov, N.I. Mukarramov, B.A. Urakov, A. Malik, Kh.M. Shakhidoyatov. About reaction route of 1,2-dihydrodeoxivazisinone and 2,3-tetramethylen-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-one with electrophilic reagents. «7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds». -Tashkent, 2007. -P. 145.
10. A.G. Tojiboev, K.K. Turgunov, Z.U. Samarov. Crystal structure of 2,3-hexamethylene-3,4-dihydroquinazolin-4-one and bis-(2,3-hexamethylene-3,4-dihydroquinazolinium) tetrachlorozincate. «7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds». -Tashkent, 2007. -P. 195.

11. Самаров З.У. Амидометилирование 2,3-тетраметилен-1,2,3,4-тетрагидро-хиназолин-4-она с N-метиллолпирролидоном. «Актуальные проблемы химии природных соединений». -Ташкент, 2009. -С. 328.
12. Z.U. Samarov, Kh.M. Shakhidoyatov. A study about the reaction direction of 1,2-dihydrodeoxyvasicinone and its analogs with electrophylic reagents. «8th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds» - Eskişehir, Turkey 2009. -P. 70.

Кимё фанлари номзоди илмий даражасига талабгор З.У. Самаровнинг 02.00.03-органик кимё ихтисослиги бўйича «2,3-Триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-он ва унинг гомологлари электофил реагентлар билан таъсирланиши» мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онлар, натрий боргидрид, ациллаш, карбамоиллаш, амидометиллаш, электофил алмашиниш.

Тақиқот объектлари: 2,3-три-, -тетра-, -пента-, -гексаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онлар.

Ишнинг мақсади: 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онларни натрий боргидрид билан қайтариш, тегишли 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онларни ациллаш, карбамоиллаш, амидометиллаш ва электофил алмашиниш реакцияларини систематик равишда ўрганиш. Биологик фаол моддаларни излаш.

Тадқиқот методлари: органик синтез, ИҚ-, ^1H -ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, ЮҚХ, РТТ.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онларни қайтариб тегишли 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онлар олинди. Ациллаш, карбамоиллаш, амидометиллаш реакциялари N-1 атомига кетганлиги, тегишли 1-ацил-, алкил(арил)амино-(тио)карбамоил- ва -пирролидон-2-метил қатори моддалари ҳосил бўлиши кўрсатилди. Электофил алмашиниш реакцияси 1:1 моль нисбатда олиб борилганда реакция C-6 ҳолатга кетиб, моноалмашинган моддалар, реакция 1:2 моль нисбатларда олиб борилганда реакция тарзда C-6, C-8 ҳолатларга кетиши билан бир вақтда $-\text{NH}-\text{HC}<$ -боғининг дегидрогенланиши, яни $-\text{N}=\text{C}<$ -қўш боғига айланиши кузатилди.

Амалий аҳамияти: 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онлар, уларнинг 1-ацил-, -карбамоил-, -пирролидон-2-метил ҳосилалари олиш услуби, шунингдек бошқа усуллар билан қийин олинадиган 6,8-диалмашинган-2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онлар синтезининг янги усули яратилди. 6-Моноалмашинган-2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онлар синтези йўлга қўйилди. Синтез қилинган моддалар орасида биологик фаол моддалар борлиги аниқланди.

Тадбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: синтез қилинган моддалар орасида ўстирувчилик хоссасига эга бўлган моддалар топилди. Улар келажакда стимуляторлар сифатида ишлатилиши мумкин.

Қўлланиш соҳаси: органик кимё, қишлоқ хўжалиги.

РЕЗЮМЕ

диссертации З.У. Самарова на тему «Взаимодействие 2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она и его гомологов с электрофильными реагентами» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-Органическая химия

Ключевые слова: 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны, натрий боргидрид, ацилирование, карбамоилирование, амидометилирование, электрофильное замещение.

Объекты исследования: 2,3-три-, тетра-, пента-, гексаметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-оны.

Цель работы: восстановление 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-она боргидридом натрия, систематическое исследование реакций ацилирования, карбамоилирования, амидометилирования и электрофильного замещения соответствующих 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов, выявление оптимальных условий реакций. Поиск биологически активных веществ.

Метод исследования: органический синтез, методы ИК-, ^1H -ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрия, ТСХ, РСА.

Полученные результаты и их новизна: усовершенствованы методы получения 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов восстановлением соответствующих 3,4-дигидрохиназолин-4-онов. Показано, что ацилирование, карбамоилирование, амидометилирование их идет по атому азота N-1, приводя к соответствующим 1-ацил-, алкил(арил)амино(тио)-карбамоил- и -пирролидон-2-метилпроизводным. Выявлено, что в реакциях электрофильного замещения при мольном соотношении 1:1 реакция идет в положение C-6, т.е. образуются нормальные монозамещенные продукты, при мольном соотношении 1:2 реакция идет с образованием дизамещенных, затрагивая положения C-6, C-8 с одновременной дегидрогенизацией $-\text{NH}-\text{HC}<$ фрагмент связи, т.е. с образованием $-\text{N}=\text{C}<$ -двойной связи.

Практическая значимость: разработаны методики получения 2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов, их 1-ацил-, -карбамоил-, -тиокарбамоил-, -пирролидон-2-метилпроизводных, а также 6,8-дизамещенных-2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов, труднодоступных другими методами. Создан способ синтеза 6-монозамещенных-2,3-полиметилен-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-онов. Среди синтезированных соединений выявлены биологически активные вещества.

Степень внедрения и экономическая эффективность: среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие ростстимулирующей активностью. В перспективе они могут найти применение в качестве стимуляторов.

Область применения: органическая химия, сельское хозяйство.

RESUME

Thesis of Z.U. Samarov on the scientific degree competition of the doctor of philosophy in chemistry by speciality 02.00.03-Organic chemistry, subject: «**Interaction 2,3-trimethylen-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-one and its homologous with electrophilic reagents**».

Key words: 2,3-polymethylen-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones, sodium borohydride, acylation, carbamoylation, amidomethylation, electrophilic reagents

Subjects of the inquiry: 2,3-tri-, -tetra-, -penta-, -hexamethylene-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones.

Aim of the inquiry: reduction of 2,3-polymethylen-3,4-dihydroquinazolin-4-ones by sodium borohydride, systematic study of acylation, carbamoylation, amidomethylation and electrophyl substitution 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones, revealing the optimum conditions reaction. Research of biological activity of synthesized compounds.

Method the inquiry: organic synthesis, IR-, ^1H -NMR-spectroscopy, mass-spectrometry, TLC, X-RAY.

The results achieved and their novelty: reception methods 2,3-polymethylene-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones by reduction of 3,4-dihydroquinazolin-4-one are improved. It is shown that acylation, carbamoylation, amidomethylation of them goes on atom of nitrogen N-1, leading corresponding 1-acyl(aryl)amino(tio)carbamoyl-, -pyrrolidon-2-methyl derivatives. It is revealed that in reactions electrophyl substitution at relation 1:1 reaction goes to position C-6, i.e. the normal monosubstituted products are formed, at relation 1:2 reaction goes unnormal, mentioning positions C-6, C-8 with simultaneous dehydrogenization $-\text{NH}-\text{HC}<$ -bonds, i.e. with formation of $-\text{N}=\text{C}<$ -double bond.

Practical value: the designed methods of the obtaining 2,3-polymethylen-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones, their 1-acyl-, -carbamoyl-, -pyrrolidon-2-methyl derivatives, as well as 6,8-disubstituted-2,3-polymethylen-3,4-dihydroquinazolin-4-ones, which is difficult to obtain by other methods. It is created way of the syntheses 6-monosubstituted-2,3-polymethylen-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones. Amongst synthesized compounds are revealed biologically active ones.

Degree of embed and economical effectively: amongst synthesized compounds are revealed compounds, possessing plant growing activity. In future they can find using as stimulators.

Sphere of usage: organic chemistry, agriculture.

Соискатель: