

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ХОДЖАНИЯЗОВ ХАМИД УТКИРОВИЧ

**ПИРИДО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-ОНЛАР СИНТЕЗИ
ВА КИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ**

02.00.03 – Органик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Илмий кенгаш раиси, к.ф.д., проф. _____ **Х.Т. Шарипов**

Илмий кенгаш котиби, к.ф.д. _____ **Д.А. Гафурова**

Илмий маслаҳатчи, т.ф.д., проф. _____ **Ш.Ш. Сагдуллаев**

Диссертант _____ **Х.У. Ходжаниязов**

Тошкент – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the dissertation of doctor of science (DSc)

Ходжаниязов Хамид Уткирович

Пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар синтези
ва кимёвий ўзгаришлари..... 3

Ходжаниязов Хамид Уткирович

Синтез и химические превращения
пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов..... 29

Khodjaniyazov Khamid Utkirovich

Synthesis and chemical transformation of
pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 59

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ХОДЖАНИЯЗОВ ХАМИД УТКИРОВИЧ

**ПИРИДО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-ОНЛАР СИНТЕЗИ
ВА КИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ**

02.00.03 – Органик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.DSc./K30 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (ik-kimyo.puu.uz) ва «ZiyoNET» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович
техника фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Абдушукуров Анвар Кабирович
кимё фанлари доктори, профессор

Азизов Умархон Мухтарович
кимё фанлари доктори, профессор

Матчанов Алимжон Давлатбоевич
кимё фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент фармацевтика институти

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc27.06.2017.K.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел:(99871)227-12-24, факс(99824)246-53-21; 246-02-24. e-mail: chem0102@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2018 йил «_____» _____ кунни тарқатилди.

(2018 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Х.Т. Шарипов

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

Д.А. Гафурова

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

И.А. Абдугафуров

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси ўринбосари к.ф.д.

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда саноатнинг жадал ривожланиши учун назарий билимларни амалиётга кенгроқ тадбиқ этиш, юқори технологияларни қўллаш тобора долзарб масалага айланмоқда. Нефт-газ маҳсулотларини қайта ишлаш, қишлоқ хўжалиги ва фармацевтика соҳаларида ишлатилаётган кимёвий маҳсулотларни тайёрлашда органик синтез катта аҳамиятга эга. Азотли гетероциклик бирикма ҳисобланган пиримидинлар табиий бирикмаларга тузилиш жиҳатидан ўхшаш бўлиб, биологик фаолликларининг юқорилиги, қўлланиш соҳаларининг кенглиги сабабли синтетик органик кимёда ушбу йўналишдаги тадқиқотларни мақсади ривожлантиришни тақозо этади.

Жаҳонда пиридо[2,3-d]пиримидиннинг юқори физиологик фаол янги ҳосилаларини синтез қилиш ва улар асосида замонавий дори воситалари яратиш долзарб вазифалардан ҳисобланади. Маълумки, бугунги кунда ишлатилаётган саратонга қарши воситалар зарарли ўсмаларни йўқотиш баробарида соғлом ҳужайраларни ҳам зарарлантиради. Дунёнинг етакчи олимлари томонидан пиридо[2,3-d]пиримидинлар вакили бўлган юқори танлаб таъсир этувчи саратонга қарши палбоциклиб препарати, антибактериал таъсирга эга пипемид ва пиромид кислоталари ишлаб чиқилган.

Мамлакатимизда дори воситаларини яратишни ривожлантириш йўналишида илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва миллий фармацевтика бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилди. Бу борада жумладан, янги дори воситаларини синтез қилиш усуллари ишлаб чиқиш, уларнинг тузилишини аниқлаш, улар асосида янги биологик фаол моддаларни яратиш ва улардан фойдаланишда сезиларли натижаларга эришилди. **Шу билан бирга маҳаллий хом ашёлар асосида импорт ўрнини босувчи дори воситаларининг бирламчи маҳсулотларини олиш ва улар асосида фармацевтика саноати учун янги маҳсулотларни ишлаб чиқиш талаб этилмоқда.** Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, пиридо[2,3-d]-пиримидинларнинг таркибида турли функционал гуруҳлар ва асимметрик марказ сақлаган янги ҳосилаларини синтез қилиш, уларнинг тузилишидаги ўзига хосликларни аниқлашда соҳанинг дунё миқёсидаги тадқиқотлар билан рақобатлаша оладиган юқори технологияли ускуналарини қўллашга қаратилган илмий-тадқиқотлар

¹ Ўзбекистон Респудликаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

асосида янги биологик фаол моддаларни яратиш муҳим масалалардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2006 йил 14 июлдаги ПҚ-416-сон «Маҳаллий дори-дармон ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқарувчиларни қўллаб-қувватлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2010 йил 15 декабрдаги ПҚ-1442-сон «2011-2015 йилларда Ўзбекистон Республикаси саноатини ривожлантиришнинг устувор йўналишлари тўғрисида»ги, 2016 йил 31 октябрда қабул қилинган ПҚ-2647-сон «Аҳолини дори-дармон воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни янада яхшилашга доир чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида»ги Фармонида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши-нинг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VII. Кимё технологиялари ва нанотехнологиялар устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. Пиридо[2,3-d]пиримидинлар синтези, кимёвий ўзгаришлари ва уларнинг ишлатилишига йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Graduate School of Science, Tokyo university (Япония), Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima (Япония), Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University (Япония), Institut de Chimie Organique et Analytique, Universite d'Orleans (Франция), The Scripps Research Institute-Florida campus, Iowa State university (АҚШ), Institute of Pharmaceutical Sciences, Panjab University (Ҳиндистон), Medicinal Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, Assiut University (Миср), Department of Chemistry and Key Laboratory of Biotechnology for Medicinal Plants, Xuzhou Normal University (Хитой), Н.Д. Зелинский номи Органик кимё институти (Россия), Нозик органик кимё институти (Арманистон), Ўсимлик моддалари кимёси (Ўзбекистон) институтида олиб борилмоқда.

Пиридо[2,3-d]пиримидинларнинг турли функционал гуруҳлар сақлаган янги ҳосилалари синтезига оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: молекула таркибига морфолин фрагменти киритилиб саратонга қарши фаоллик намоён қилувчи бирикмалар олинган (Université d'Orléans, Франция); гепатит С вируси репликациясини ингибирловчи пиридо[2,3-d]пиримидин ҳосилаларини нуклеофил алмашилиш ва конденсация реакциялари натижасида синтез қилинган (Gilead Sciences, АҚШ); тиббиёт учун муҳим бўлган 4-аминопиридо[2,3-d]пиримидинларни Pd-катализаторлигида борадиган замонавий кросс-бирикиш реакцияларида **олинган** (VU University Amsterdam, Нидерландия, University of Antwerp, Бельгия); **2-алмашинган-**

5,7-диметилдигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4(1H)-онларнинг юқори антибактериал фаоллиги аниқланган (Institute of Pharmaceutical Sciences, Panjab University, Ҳиндистон).

Дунёда пиридо[2,3-d]пиримидинларнинг саратонга қарши, ВИЧ ва бошқа вирусли касалликларда самарали дори воситаларининг таъсир этувчи моддалари бўлган вакиллари синтез қилиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: пиридо[2,3-d]пиримидинларнинг янги вакиллари синтез қилишнинг янги экологик тоза усуллари ишлаб чиқиш; биологик фаол моддаларни ажратиш ва тозалаш; таркибида хирал марказ сақлаган гетероциклик бирикмалар олиш; янги потенциал табиий биологик фаол бирикмаларни аниқлаш учун тузилиш-фаоллик орасидаги боғлиқликни аниқлаш; дори воситаларининг таъсир механизмларини аниқлаш ва исботлаш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда пиридо[2,3-d]-пиримидинлар кимёси соҳасидаги илмий тадқиқот ишлари жадал суратларда ривожланиб бормоқда. Vinayak Gupta (АҚШ) пиридо[2,3-d]-пиримидинларнинг рақ хужайраларини ингибирловчи, М.С. Мохамед, С.М. Авад (Миср) антимиқроб ва шамоллашга қарши фаол вакиллари мақсадли синтез қилиш бўйича изланишлар олиб борган.

МДХ давлатларида, жумладан, Россия ва Арманистон олимлари томонидан пиридо[2,3-d]пиримидинларнинг биологик фаол янги ҳосилалари тузилиши ҳамда биологик фаоллигини ўрганиш ишлари О. А. Бузова, Н. М. Смирнова, А. Ш. Оганисян, А. С. Норавянлар томонидан амалга оширилмоқда.

Республикамизда пиридо[2,3-d]пиримидинларнинг кимёси соҳасидаги изланишлар Ўсимлик моддалари кимёси институтида проф. Ҳ. М. Шоҳидоятов раҳбарлигида бошланган. Унинг раҳбарлигида турли гетероциклик табиатли ҳалқалар билан конденсирланган пиримидинлар синтези, ушбу бирикмаларни бромлаш, нитролаш, алкиллаш, ациллаш реакциялари амалга оширилган. Натижада тиено[2,3-d]пиримидинлар қаторида *инсо*-алмашилиш, 1,2,4-тио(селено)мочевиналарнинг оксидланиш билан борадиган ҳалқаланиш реакциялари кашф этилган. Бугунги кунда унинг шогирдлари тиено[2,3-d]пиримидин таркибидаги метил гуруҳини карбоксилгача оксидлашни амалга ошириб, реакция йўналишига таъсир этувчи омилларни аниқладилар. Мазкур йўналиш ҳозирда жадал суратларда давом эттирилмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-А9-Т-200 «Диазоллар ва диазинлар қаторидаги янги бирикмаларнинг мақсадли синтези ва уларни қишлоқ хўжалигида қўллаш учун биологик синовдан ўтказиш. «Бионсульфон» фунгициди, ўсимликлар ўсишини бошқарувчи ва бактерицид «Реткил», «Термитоцидепин» инсектицидларини яратиш» (2012-2014 йй.); ФА-Ф7-Т207 «Биологик фаол гетероциклик бирикмалар

молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари» (2012-2016 йй.) лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар синтези ва электрофил реагентлар билан реакцияларидаги реакцион қобилиятини қиёслашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

конденсирланган би- ва трициклик [2,3-d]пиримидин-4-онлар синтези қонуниятларини ва реакция маҳсулотлари унумига *орто*-аминокарбон кислота табиатининг таъсирини аниқлаш;

2,3-полиметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг ароматик альдегидлар билан конденсациясини тадқиқ этиш;

2,3-полиметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларни Вильсмейер-Хаак реагенти билан формиллаш реакцияси кетма-кетлигини аниқлаш, формил ҳосилалар ва оралиқ бирикмаларни синтез қилиш;

пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг электрофил реагентлар билан ўзаро таъсирини тадқиқ этиш, пербромид, гидробромид ва бромли комплекслар синтези;

пиримидин ҳалқасидаги N1=C2 қўш боғни қайтариш натижасида таркибида асимметрик углерод атоми сақлаган бирикмалар олиш;

синтез қилинган бирикмалар тузилишини спектрал усуллар, ҳамда рентген тузилиш таҳлили ёрдамида исботлаш;

синтез қилинган бирикмалар орасидан биологик фаол моддаларни излашдан иборат.

Тадқиқотнинг объекти пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар ва 2,3-полиметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар, α -арилиден-2,3-полиметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар, (E)-9-(N,N-диметиламинометилен)-8,9-дигидропиридо[2,3-d]пирроло[1,2-a]пиримидин-5(7H)-он, (E)-11-аминометиленден-10,11-дигидропиридо[2,3-d]азепано[1,2-a]пиримидин-5(7H)-он, 2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар, 2,3-три-(тетра-, -пента)метиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг пербромид, гидробромид ва бромли комплексларидан иборат.

Тадқиқотнинг предмети 2,3-три(тетра, пента)метиленпиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онларнинг ароматик альдегидлар, Вильсмейера-Хаак реагенти, қайтарувчи агент ва бром билан реакциялари ташкил этади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотлар жараёнида органик кимёнинг тажрибавий усуллари, УБ-, ИҚ-, ^1H ва ^{13}C ЯМР- спектроскопия, суюқлик хроматографияси/масс-спектрометрияси (LC/MS), юпқа қатлам хроматографияси, юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ), рентген тузилиш таҳлили (РТТ), квант-кимёвий ва биологик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор таркибида пиримидин ҳалқаси билан конденсирланган уч, тўрт ва бешта метилен занжири сақлаган 2,3-полиметиленипиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онлар синтез қилинган;

илк бор 2,3-полиметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг ароматик альдегидлар билан конденсациялари ҳамда электрофил реагентлар, Вильсмейер-Хаак реагенти билан реакциялари, шунингдек, натрий боргидриди ишлатилган ҳолда қайтарилиш реакцияларининг бориши исботланган;

тадқиқотлар натижасида 48 та пиридо[2,3-d]пиримидин-4-он вакили синтез қилиниб, 30 та янги бирикманинг тузилиши аниқланган;

илк бора пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлардаги қўш боғга боғланган диметиламино-гуруҳнинг амина-гуруҳда нуклеофил алмашиниш реакциялари содир бўлиши исботланган;

2,3-триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-ондаги $N1=C2$ қўш боғини селектив қайтариш натижасида оптик изомерлар ҳосил бўлиши исботланган;

2,3-триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-оннинг α -C даги водород атомларининг кучли ишқорий ва кислотали муҳитда дейтерийга алмашиниши аниқланган;

2,3-полиметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар, уларнинг кимёвий ўзгариш маҳсулотлари тузилиши спектрал усулларда ва рентген тузилиш таҳлили усулида аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

2,3-три(тетра, пента)метиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларни синтез қилиш усуллари ишлаб чиқилган, уларнинг спектрал характеристикалари аниқланган;

(*E*)-9-(4-нитробензилиден)-8,9-дигидропиридо[2,3-d]пирроло[1,2-a]-пиримидин-5(7H)-он), (*E*)-9-(N,N-диметиламинометириди)-8,9-дигидропиридо[2,3-d]пирроло[1,2-a]пиримидин-5(7H)-он ва (*E*)-11-аминометириди-10,11-дигидропиридо[2,3-d]азепано[1,2-a]пиримидин-5(7H)-онлар тузилиши-нинг ишончлилиги рентген тузилиш таҳлили ёрдамида тасдиқланган, мазкур тузилиш маълумотлари Кембриж базасига киритилган;

диссертант томонидан ҳаммуаллифликда олий ўқув юртлари учун «Органик кимё» дарслиги чоп этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги синтези амалга оширилган пиридо[2,3-d]пиримидин қаторидаги бирикмаларнинг тузилиши УБ-, ИҚ-, ^1H ва ^{13}C ЯМР спектрал усуллари, суюқлик хроматография/масс-спектрометрия (LC/MS), рентген тузилиш таҳлили, ҳамда юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) ёрдамида исботланганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти углерод-углерод қўш боғига боғланган амина-гуруҳ сакловчи бирикма - (*E*)-11-аминометириди-10,11-дигидропиридо[2,3-d]азепано[1,2-a]пиримидин-5(7H)-он барқарор кристаллар шаклида ажратиб олинганлиги ва назарий органик кимёни бойитганлиги; тиено-, бенз- ва пиридопиримидинлар қаторида α -углероддаги

водородларнинг фаоллиги ортиши гетероҳалқа табиатига боғлиқ қонуният сифатида кўрсатиб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган 3та янги ҳосила тузилишининг ҳалқаро Кембриж маълумотлар базасига киритилганлиги; 2та бирикманинг цитокинин типдаги таъсир механизмига эга ўсимликлар ўсишини стимулловчи фаоллик намоён қилиши улар асосида истиқболли қишлоқ хўжалиги препаратларини яратишга хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Пиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онларнинг кимёвий ўзгаришларини тадқиқ этиб, янги бирикмалар синтез қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

(*E*)-9-(4-нитробензилиден)-8,9-дигидропиридо[2,3-d]пирроло[1,2-a]-пиримидин-5(7H)-он, (*E*)-9-(N,N-диметиламинометилен)-8,9-дигидропиридо[2,3-d]пирроло[1,2-a]пиримидин-5(7H)-он ва (*E*)-11-аминометилен-10,11-дигидропиридо[2,3-d]азепано[1,2-a]пиримидин-5(7H)-он бирикмаларининг рентген тузилиш таҳлили натижалари Кембриж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC, 1456732, 1476418, 1530092). Натижада базага киритилган янги моддалар ўхшаш моддаларни синтез қилишда фойдаланиш имконини берган;

пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар синтези ва кимёвий ўзгаришлари соҳасида олинган маълумотлардан хориждаги 3та импакт-фактори юқори илмий журналларда бирикмаларнинг физик-кимёвий ва спектрал таҳлили учун фойдаланилган (Journal of Basic and Applied Research, 2016, V. 2. №4. - P. 464-469, Scientific Journal Impact Factor, IF 3.458; Journal of Basic and Applied Research, 2016, V. 2. №4. -P. 476-479, Scientific Journal Impact Factor, IF 3.458; American Chemical Science Journal, 2015, V. 6. (02.00.00; № 2). Натижада пиримидин ҳосилалари ва уларнинг аналоглари қаторида бирикмаларни синтез қилишга ва янги биологик фаолликларнинг аниқланишига хизмат қилган;

янги моддаларнинг олиниш усуллари ва кимёвий хоссалари олий таълим муассасаларининг кимё таълим йўналиши бўйича «Органик кимё» номли дарслигида ўз ифодасини топган (79-005-сон гувоҳнома). Натижада таълим жараёнида машғулотлар мазмунини такомиллаштиришга, ўқув дастурларини тайёрлаш ҳамда фанни ўқитишда таълим самарадорлигини оширишга эришилган;

пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар синтези ва кимёвий ўзгаришлари бўйича олинган натижалардан ФА-Ф7-Т207 рақамли «Биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари» мавзусидаги лойиҳада конденсирланган [2,3-d]пиримидин-4-онларнинг пиримидин ҳалқасидаги N1=C2 қўш боғни қайтариб, таркибида асимметрик углерод атоми сақлаган бирикмалар синтез қилишда фойдаланилган (Фан ва технологиялар агентлигининг 2017 йил 18 августдаги ФТА-02-11/513-сон маълумотномаси). Натижада ишлаб чиқилган усул оптик фаол бирикмаларни ЮССХ усулида хирал

адсорбентли колонка ёрдамида индивидуал моддаларга ажратиш учун хизмат қилган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 26 та илмий иш чоп этилган, шулардан, 1 та монография, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 3 та мақола республика ва 7 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 193 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

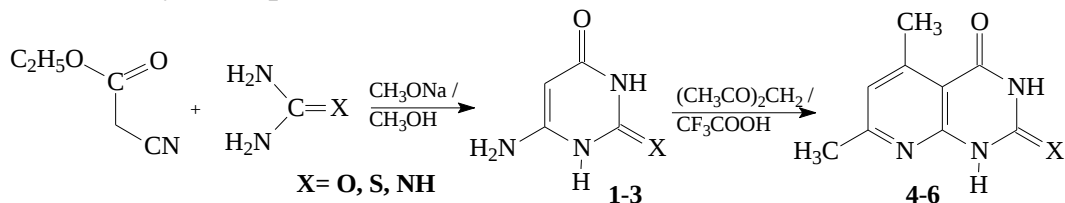
Диссертациянинг «**Пиридо[2,3-d]пиримидинлар синтези, кимёвий ўзгаришлари ва биологик фаоллиги**» деб номланган биринчи бобида пиридо[2,3-d]пиримидинларни синтез қилиш усуллари, пиридо[2,3-d]-пиримидинлар қаторида ва ўхшаш системалардаги нуклеофил ва электрофил алмашилиш, шунингдек, бошқа реакциялар ва пиридо[2,3-d]пиримидин-ларнинг биологик фаоллигига оид адабиёт маълумотлари батафсил ёритилган, улар умумлаштирилиб илмий-таҳлилий хулосалар чиқарилган.

Диссертациянинг «**Пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар синтези ва кимёвий ўзгаришлари**» деб номланган иккинчи бобида пиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онларнинг синтези ва кимёвий ўзгаришлари бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилган.

ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтининг органик синтез бўлимида охириги 35-40 йил мобайнида бензол ва тиофен ҳалқалари билан конденсирланган пиримидинлар синтези ва кимёвий ўзгаришлари бўйича тизимли тадқиқотлар олиб борилмоқда. 2000 йилларнинг бошида бу бирикмаларнинг уч ҳалқали вакиллари, яъни 2,3-полиметиленхиназолон ва 2,3-полиметилентиено[2,3-d]пиримидинларга алоҳида эътибор қаратилди.

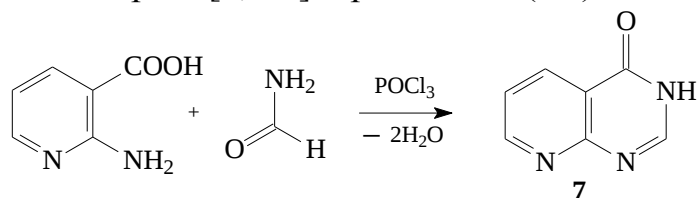
Мазкур ишда пиридо[2,3-d]пиримидинларнинг би- ва трициклик ҳосилалари синтези амалга оширилди. Жумладан, 2-оксо-, -тиоксо-, -амино-5,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар (**4-6**) циансирка кислотаси

этил эфирининг мос равишда мочевина, тиомочевин ва гуанидин карбонат билан конденсациялари натижасида синтез қилинди. Пиримидин ҳосилалари сифатида 2-оксо-, -тиоксо-6-аминопиримидин-4-онлар (**1**, **2**) ва 2,6-диамино-пиримидин-4-он (**3**) олинди. Сўнгра уларнинг ацетилацетон билан трифторсирка кислотаси муҳитидаги конденсацияси мақсад қилинган бициклик маҳсулотларга олиб келди.



2-оксо-, -тиоксо-, -амино-5,7-диметил-пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар

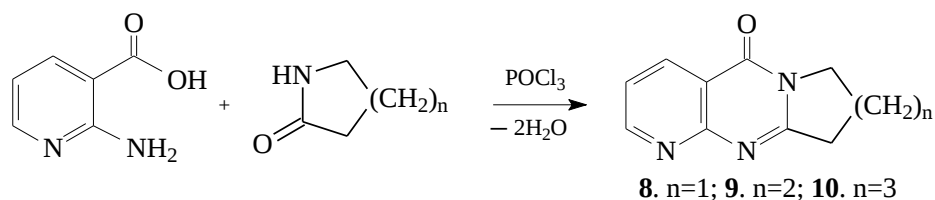
Шу билан бирга, 2-аминоникотин кислотанинг формамид билан фосфор оксихлориди (POCl_3) иштирокидаги конденсациясидан бициклик маҳсулотлар вакили - пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он синтез қилинди.



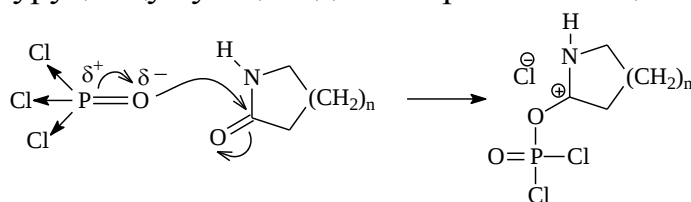
Пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (**7**) синтези миқдорий унумда адабиётдаги усулни қисман ўзгартирган ҳолда амалга оширилди. Адабиётда **7** нинг спектр маълумотлари келтирилмаганлиги сабабли, улар ўрганилди. Унинг ИҚ-спектрида амид карбонил гуруҳи 1691 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), $\text{N1}=\text{C2}$ қўш боғи 1611 см^{-1} соҳаларда кузатилди; ^1H ЯМР спектри дейтерийли хлороформ (CDCl_3) ва метанол (CD_3OD) эритувчилари аралашмасида: 7.45 м.у. (1H, дд, $J=4.6, 7.9$, H-6), 8.19 (1H, с, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.58 (1H, дд, $J=2.0, 7.9$, H-5), 8.91 (1H, дд, $J=2.0, 4.6$, H-7) олинди. ^{13}C ЯМР спектри (CD_3COOD): 119.01 (C-10), 124.51 (C-6), 138.64 (C-5), 150.54 (C-7), 156.69 (C-2), 158.01 (C-4), 178.10 (C-9).

Шундай қилиб, **7** бирикмасини 2-аминоникотин кислотанинг формамид билан POCl_3 иштирокидаги конденсациясидан олиш мумкинлиги кўрсатиб берилди, бу усул кейинчалик пиридо[2,3-d]пиримидинларнинг трициклик вакиллари синтез қилишда қўлланилди.

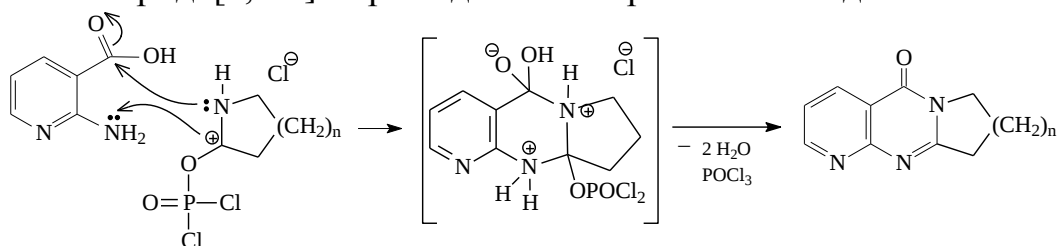
Трициклик пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар синтези. Трициклик 2,3-три(тетра, пента)метиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар (**8-10**) 2-аминоникотин кислотанинг мос равишда γ -бутиролактама, δ -валеролактама ва ε -капролактама билан POCl_3 иштирокидаги конденсацияси натижасида синтез қилинди.



Реакциялар учун қуйидаги механизм таклиф этилди: дастлабки босқичда POCl₃ карбонил гуруҳга ҳужум қилади ва карбокатион ҳосил бўлади:



Сўнгра бу карбокатион (электрофил) аминоникотин кислотанинг аминогуруҳига ҳужум қилади, бир вақтнинг ўзида карбоксил гуруҳнинг углерод атомига лактамнинг азот атоми (нуклеофил) ҳужум қилади. Натижада қуйидаги оралик маҳсулот ҳосил бўлади, ундан икки молекула сув ва POCl₃ (уларнинг реакция маҳсулотлари) ажралиши мақсад қилинган трициклик пиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онларга олиб келади:



Лактамлар билан конденсация унумлари 2-аминотиофен-3-карбон, 2-аминобензой ва 2-аминопиридин-3-карбон кислоталари каторида камайиб боради. Агар 2,3-полиметилентиено[2,3-d]пиримидин-4-онлар 81-92% унумларда, 2,3-полиметиленхиназolonлар 56-70% унумлар билан олинган бўлса, 2,3-полиметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар (**8-10**) 30-45% унумда олинади. Бу натижалар π-электронларга бой тиофен ҳалқасининг конденсацияни осонлаштириши, π-дефицит пиридин ҳалқасининг эса қийинлаштириши билан тушунтирилди.

1-жадвал

8-10 бирикмаларининг физик-кимёвий характеристикалари

№	Брутто формуласи	Унум, %	R _f (CHCl ₃ :CH ₃ OH, 11:1)	Суюқ.Т., °C	LC-MS (+ESI): [M+H] ⁺
8	C ₁₀ H ₉ N ₃ O	38	0.52	139-140	188
9	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O	45	0.55	161-162	202.2
10	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O	30	0.58	119-120	216.2

8-10 Бирикмаларнинг ИҚ-спектрларида амид карбонил гуруҳига (N-C=O) мос ютилиш чизиқлари 1722-1683 см⁻¹ соҳада, C2=N1 қўш боғининг ютилиш чизиқлари эса 1625-1594 см⁻¹ соҳада кузатилади.

8-10 Бирикмаларнинг ¹H ЯМР (CDCl₃) спектрларида ароматик протонлар кучсиз майдонда 7.31-7.34 м.у. соҳада дублетлар дублети (1H, дд, J= 4.6, 7.9, Н-6), 8.48-8.53 (1H, дд, J=2.0, 7.9, Н-5) ва 8.86-8.89 (1H, дд, J=2.0, 4.6, Н-7) шаклида кузатилиб, пиридин ҳалқаси протонларини характерлайди. Полиметилен занжирида С атомлари сони ортиб бориганда молекуланинг пиридин қисми протонларининг сигналлари ¹H ЯМР спектрининг кучли майдони томон силжиши кузатилади (2-жадвал).

8 Бирикма β-CH₂ гуруҳи протонлари 2.26 м.у. соҳасида квинтет шаклида кузатилади, аини шундай протонлар **9** бирикмасида 1.92 м.у.

соҳада, **10** протонлари эса γ -CH₂ гуруҳи протонлари билан устма-уст тушиб, 1.81-1.82 м.у. соҳада кузатилади. Шунга ўхшаш, α -CH₂ гуруҳи протонларининг кимёвий силжиш қийматлари мос равишда 3.2 (**8**), 3.03 (**9**) ва 3.102 м.у. (**10**) соҳаларида кузатилади. Барча ҳолатларда пиримидин ҳалқасидаги N3 атомига қўшни C протонлари нисбатан кучсиз майдонда, яъни 4.16 м.у. (**8**, γ -CH₂), 4.00 (**9**, δ -CH₂) ва 4.32 (**10**, ϵ -CH₂) соҳаларда кузатилади.

¹³C ЯМР спектрлари кучли майдондаги сигналлар молекулаларнинг полиметилен қисмга хос бўлишини кўрсатади. ¹³C ЯМР спектрда α -CH₂ гуруҳи углеродлари мос равишда 32.96 м.у. (**8**), 32.29 (**9**) ва 37.93 (**10**) соҳаларда кузатилади. ¹³C ЯМР спектрда β -CH₂ гуруҳи углеродлари мос равишда 19.48 (**8**), 19.23 (**9**) ва 25.13 м.у. (**10**) соҳаларида кузатилади. Охирги ҳолатларда петаметилен ҳосиланинг спектрида сезиларли фарқлар кўзга ташланади. Чунки, α -C сигналлари **8** ва **9** бирикмаларида яқин қийматларга эга бўлгани ҳолда, **10** бирикманинг сигнали кескин фарқ қилади. Бу ҳодисани **10** таркибидаги азепан ҳалқаси углеродларининг умумий ҳолда молекула текислигидан четланиши билан тушунтириш мумкин. γ -C ларнинг табиати ҳар хил бўлиб, сигналлари (46.88, 22.00 ва 27.95) кескин фарқланади.

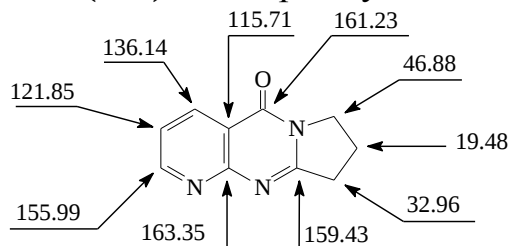
2-жадвал

8-10 спектрал характеристикалари

№	УБ	ИК (КВг, ν , см ⁻¹):	¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃ , δ , м.у., J/Гц)	¹³ C ЯМР (100МГц, CDCl ₃ , δ , м.у.)
8	нейтрал муҳит: 210.43, 268.93 (C=N), 301.93; кислотали муҳит: 269.36, 302.68, 316.01; ишқорий муҳит: 267.61, 301.58.	3409 (кучсиз), 3221, 2921, 2862, 1718 (N-C=O), 1625 (C=N), 1491, 1457, 1400, 1307, 1257, 1203, 1095, 1046, 947, 849, 702, 644, 567, 441.	2.26 (2H, кв, β -CH ₂), 3.2 (2H, т, J=7.9, α -CH ₂), 4.16 (2H, т, J=7.3, γ -CH ₂), 7.34 (1H, дд, J= 4.6, 7.9, H-6), 8.53 (1H, дд, J=2.0, 7.9, H-5), 8.89 (1H, дд, J=2.0, 4.6, H-7).	19.48 (β -C), 32.96 (α -C), 46.88 (γ -C), 115.71 (C-10), 121.85 (C-6), 136.14 (C-5), 155.99 (C-7), 159.43 (C-2), 161.23 (C-4), 163.35(C-9).
9	нейтрал муҳит: 275.13, 306.01; кислотали муҳит: 271.35, 284.72, 294.10, 305.99; ишқорий муҳит: 272.81, 305.87.	2948, 2875, 1683 (N-C=O), 1594, 1579, 1567, 1463, 1436, 1397, 1347, 1293, 1243, 1215, 1169, 1095, 992, 910, 795, 729, 703, 678, 634, 570, 433	1.92 (2H, кв, β -CH ₂), 1.97 (2H, кв, γ -CH ₂), 3.03 (2H, т, J=6.7, α -CH ₂), 4.00 (2H, т, J=6.2, δ -CH ₂), 7.31 (1H, дд, J= 4.6, 7.9, H-6), 8.49 (1H, дд, J=2.0, 7.9, H-5), 8.87 (1H, дд, J=2.0, 4.6, H-7).	19.23 (β -C), 22.00 (γ -C), 32.29 (α -C), 42.81 (δ -C), 115.35 (C-10), 121.70 (C-6), 136.22 (C-5), 156.19 (C-7), 157.43 (C-2), 158.75 (C-4), 162.62 (C-9).
10	нейтрал муҳит (этанол): 274.13, 303.89; кислотали муҳит: 284.91, 304.23, 327.06; ишқорий муҳит: 274.11, 303.91.	3442, 2934, 2859, 1722 (N-C=O), 1681, 1596, 1586, 1568, 1438, 1395, 1350, 1332, 1314, 1282, 1258, 1223, 1196, 1147, 1090, 1052, 978, 962, 926, 908, 890, 862, 848, 800, 733, 713, 688, 622, 566, 544, 490, 466, 434, 405.	1.81-1.82 (6H, м, β , γ , δ -CH ₂), 3.10 (2H, т, α -CH ₂), 4.32 (2H, т, J= 5.1, ϵ -CH ₂), 7.31 (1H, дд, J= 4.6, 7.9, H-6), 8.48 (1H, дд, J=2.0, 7.9, H-5), 8.86 (1H, дд, J=2.0, 4.6, H-7).	25.13, 27.95, 29.56 (β -C, γ -C, δ -C), 37.93 (α -C), 43.24 (ϵ -C), 121.98 (C-6), 136.58 (C-5), 156.06 (C-7), 115.23 (C-10), 157.45 (C-2), 162.29 (C-4), 163.48 (C-9).

Бу углерод **8** таркибида N3 атомига қўшни, **9** да эса у одатдаги тўйинган углерод ҳисобланади ва деярли молекула текислигида жойлашади, бу билан **10** даги тегишли C дан фарқланади. Бу ҳолда, N3 атомига қўшни углеродларнинг кимёвий силжиш қийматларини солиштириш мақсадга мувофиқ бўлади: 46.88 (γ -C, **8**) 42.81 (δ -C, **9**) ва 43.235 (ϵ -C, **10**).

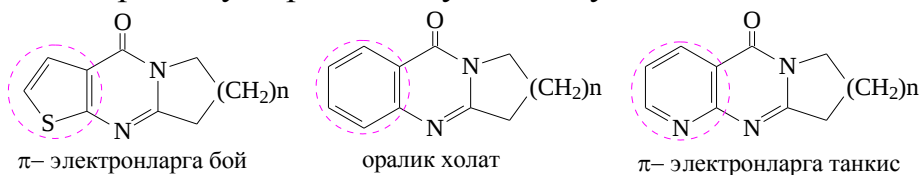
8-10 Бирикмаларнинг C=O гуруҳи углероди ва C-9 сигналлари ^{13}C ЯМР спектрнинг энг кучсиз майдонида, мос равишда 161.23, 158.75 ва 162.29 (C-4); 163.35, 162.62 ва 163.48 (C-9) соҳаларда кузатилади.



8 ^{13}C ЯМР спектридаги кимёвий силжиш қийматларининг тегишлилиги

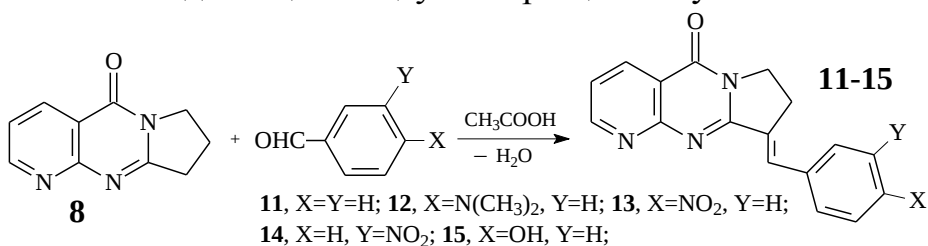
Шундай қилиб, трициклик пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларни 2-аминоникотин кислотанинг лактамлар билан POCl_3 муҳитидаги конденсациядан синтез қилишнинг янги усули ишлаб чиқилди. Капролактама билан реакциялар энг қийин ва кам унумларда борди. 2-Аминотиофен-3-карбон, 2-аминобензой ва 2-аминопиридин-3-карбон кислоталар қаторида лактамлар билан конденсация қийинлашиб бориши кўрадиб берилди.

Пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг кимёвий ўзгаришлари. Электронга танқис пиридин, π -электронларга бой тиофен ва бензол ҳалқали пиримидинлар ўзига хос қаторни ташкил этади, ушбу қаторда у ёки бу кимёвий хоссаларнинг ўзгаришини кузатиш мумкин.

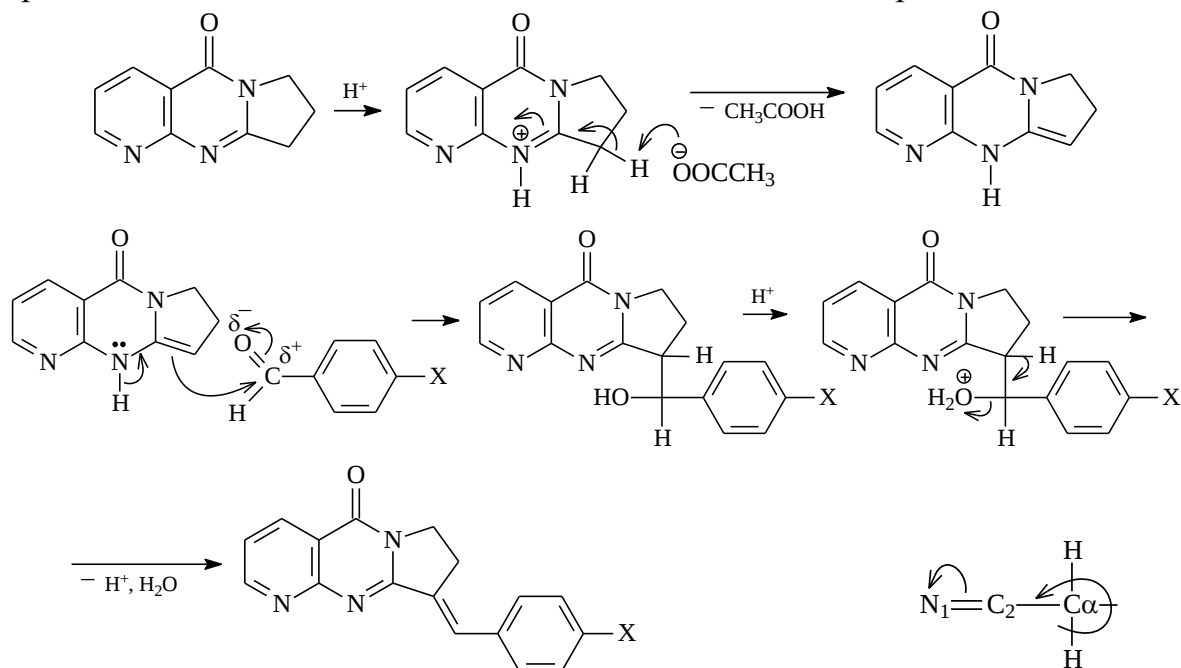


Пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар қаторида конденсация. **8-10** Бирикмаларнинг ароматик альдегидлар билан конденсацияси α -арилиден-2,3-три(тетра)метиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг юқори унумларда ҳосил бўлишига олиб келади.

2,3-Триметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-оннинг ароматик альдегидлар билан ўзаро таъсири. **8** Бирикманинг ароматик альдегид билан конденсацияси реакцияни массани сирка кислота муҳитида реагентларнинг 1:1.2 нисбатида қайнатиб олиб борилди. Альдегидлар сифатида бензальдегид, п-диметиламино-, п-нитро-, м-нитро- ва п-гидроксibenзальдегидлар ишлатилди. Реакциялар қуйидаги схема бўйича α -CH₂ гуруҳ қатнашган конденсация маҳсулотлари ҳосил бўлиши билан боради:



Реакциянинг эҳтимолий механизми альдол-кродон конденсацияси бўлиб, кислотали муҳитда протонланган N1 атоми α -CH₂ гуруҳдан Н нинг ажралишига хизмат қилади ва конденсацияни осонлаштиради.



σ, π -Туташиш қанчалик кучли бўлса, α -CH₂ гуруҳи водород атомларининг реакция қобилияти шунчалик юқори бўлади. N1 атомнинг σ, π -туташишда қатнашиши натижасида CH₂ гуруҳидан узатиладиган электрон зичлик азот атомида тўпланади. β - ва γ -CH₂ гуруҳларда эса туташиш бўлмайди ва улар конденсацияда қатнашмайди.

3-жадвал

11-15 бирикмаларининг физик кимёвий характеристикалари

№	Брутто формуласи	Унуми, %	R _f (CHCl ₃ :CH ₃ OH)	Суюқ.Т., °С	LC-MS (+ESI):
11	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O	60	0.58 (12:1)	215-217	-
12	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	85	0.54 (12:1)	268-269	319.2 [M+H] ⁺
13	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₃	94	0.47 (10:1)	294-295	321.2 [M+H] ⁺ , 284.3, 216.2, 113.2, 89.7, 46.3
14	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₃	75	0.82 (10:1)	322-323	321 [M+H] ⁺ , 290.1, 274.0, 261.8, 198.0
15	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂	90	0.636 (10:1)	333-334	292 [M+H] ⁺ , 273.8, 250.1, 228.8, 209.0, 184.9, 172.1, 145.2, 121.1, 106.9, 79.1.

4-жадвал

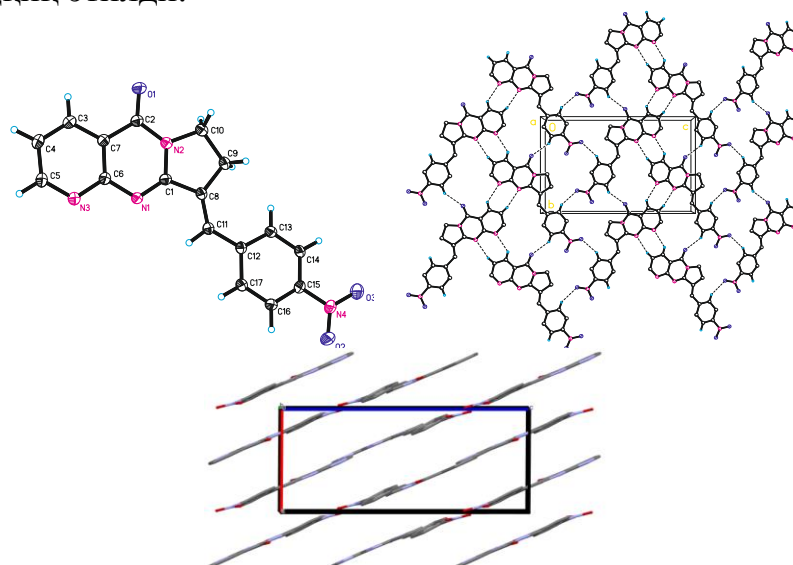
11-15 бирикмаларининг спектрал характеристикалари

№	ИК (KBr, ν , см ⁻¹):	¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃ , δ , м.у., J/Гц)	¹³ C ЯМР (100МГц, CDCl ₃ , δ , м.у.)
1	2	3	4
11	3496, 3072, 2958, 2901, 2829, 2667, 2555, 1677 (C=O), 1585, 1559, 1485, 1472, 1449, 1429, 1388, 1326, 1280, 1233, 1180, 1097, 1026, 934, 909, 785, 757, 705, 687, 549, 516, 422.	3.50 (2H, м, β -CH ₂), 4.25 (2H, т, J=7, γ -CH ₂), 7.31-7.34 (1H, кв, H-6), 8.54-8.56 (1H, дд, J=2, 7.9, H-5), 8.92-8.94 (1H, дд, J=2, 4.5, H-7).	-
12	3507, 3042, 2988, 2885, 2800, 1726 (N-C=O), 1669, 1573, 1555, 1523, 1423,	3.06 (6H, с, N(CH ₃) ₂), 3.10 (2H, тд, J ₁ =2.3, J ₂ =7.9, β -CH ₂), 4.14 (2H, т, J=7, γ -CH ₂), 7.34 (2H, д, J=8.7, H=2',6'), 7.50 (2H, д,	27.38 (β -C), 48.87 (γ -C), 50.06 (2C, N(CH ₃) ₂), 121.90 (α -C), 123.59 (2C, C-2', C-6'), 125.18 (C-10), 135.33 (C-6), 135.86 (2C,

	1361, 1189, 800, 677.	H=3',5'), 7.56-7.59 (1H, дд, J=6, 8, H-6), 7.79 (1H, т, J=2.7, =CH), 8.60 (1H, дд, J=1.4, 5.9, H-5), 8.99 (1H, дд, J=1.4, 7.9, H-7).	C-3', C-5'), 139.49 (C-5), 140.12 (C-2), 145.64 (C-7), 149.84 (C-1'), 150.50 (=CH), 156.66 (C-4'), 162.45 (C-9), 167.93 (C-4).
1	2	3	4
13	3430, 3120, 3061, 2980, 2924, 2852, 2012, 1672 (N-C=O), 1586, 1556, 1512, 1467, 1423, 1378, 1342, 1301, 1275, 1177, 1110, 909, 850, 805, 753, 723, 705, 679, 534, 502, 430.	3.15 (2H, т.д., J=6.5, 2.9, β -CH ₂), 4.16 (2H, т, J=6.5, γ -CH ₂), 7.44 (2H, д, J=9, H-2',6'), 7.60 (1H, дд, J=7.9, 5.9, H-6), 7.83 (1H, т, J=2.9, =CH), 7.98 (2H, д, J=8.8, H-3',5'), 8.63 (1H, дд, J=1.7, 5.9, H-5), 9.00 (1H, дд, J=1.7, 7.9, H-7).	27.26 (β -C), 48.59 (γ -C), 121.61 (C-10), 124.97 (α -C), 126.84 (2C, C-2', C-6'), 133.94 (2C, C-3', C-5'), 135.89 (C-1'), 139.42 (C-6), 143.23 (C-4'), 149.64 (C-5), 150.21 (C-7), 150.72 (=CH), 156.32 (C-2), 162.22 (C-4), 167.55 (C-9).
14	ИК: 3078, 3055, 3032, 1676 (N-C=O), 1601, 1585, 1557, 1543, 1524, 1470, 1431, 1423, 1383, 1366, 1346, 1327, 1306, 1298, 1275, 1256, 1221, 1204, 1175, 1130, 1101, 1092, 1015, 947, 928, 907, 812, 791, 758, 739, 725, 702, 671, 538, 480		
15	ИК: 2668, 2361, 1682 (N-C=O), 1645, 1558, 1531, 1514, 1470, 1443, 1406, 1377, 1329, 1278, 1247, 1227, 1204, 1175, 1146, 1136, 1111, 1101, 1055, 905, 824, 799, 783, 719, 679, 540, 529, 523, 519, 505, 500		

Конденсация маҳсулотларининг ¹H ЯМР спектрида α -CH₂ протонларига мос сигналлар кузатилмайди, **8** спектрида улар 3.20 м.у. соҳада триплет шаклида кузатилган. β -CH₂ гуруҳи протон сигналлари дастлабки моддага нисбатан (2.2-2.3 м.у.) кучсиз майдон томон кескин силжийди ва 3.1-3.5 м.у. соҳада кузатилади. γ -CH₂ гуруҳ протонларининг кимёвий силжиш қийматларида сезиларли ўзгаришлар кузатилмайди. Пиридин ҳалқаси протонлари арилиден фрагменти томонидан кучли таъсирга учрамайди ва 7.31-9.00 м.у. оралиғида кузатилади.

Ароматик альдегидлар билан конденсация маҳсулотларининг тузилишини ишончли тасдиқлаш мақсадида **13** бирикманинг монокристаллари хона ҳароратида этанол-сув (2:1) эритмасини секин буғлатиш билан ўстирилди ва кристалларнинг характеристикалари РТТ ёрдамида тадқиқ этилди.

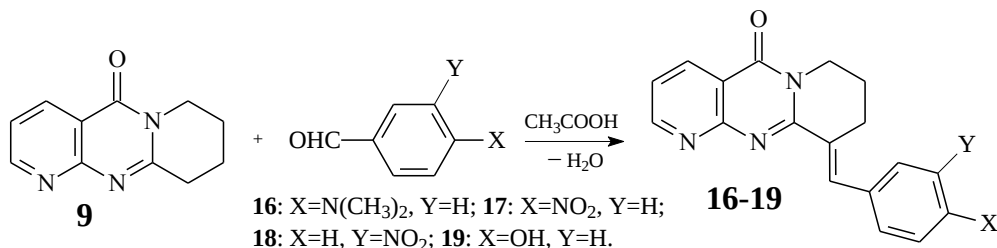


1-Расм. **13** Бирикманинг фазовий тузилиши, кристал ячеякадаги водород боғлар ва b ўқ бўйлаб кристаллар таҳланиши

Шундай қилиб, РТТ асосида (*E*)-9-(4-нитробензилиден)-8,9-дигидро-пиридо[2,3-d]пирроло[1,2-a]пиримидин-5(7H)-он (**13**) тузилиши ишончли

тасдиқланди. **13** Бирикма кристалл структурасининг рентген дифракцияси маълумотлари CIF файллар шаклида Кристаллографик маълумотларнинг Марказий Кембриж базасига киритилди (CCDC 1456732).

2,3-Тетра(пента)метиленипиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-оннинг (9) п-диметиламино-, п-нитро-, м-нитро- ва п-гидроксибензальдегид билан ўзаро таъсири α -CH₂ гуруҳ бўйича конденсация маҳсулотлари ҳосил бўлиши билан боради:



Дастлабки моддаларнинг ¹H ЯМР спектрларида 3.03–3.20 м.у. соҳада кузатиладиган α -CH₂ протон сигналлари конденсация маҳсулотларида кузатилмайди. Молекулаларнинг пиридин ҳалқаси протонлари арилиден фрагментининг кучли таъсирига учраб 7.22-9.00 м.у. оралиғида кузатилади.

α -C сигналлари ¹³C ЯМР спектрда дастлабки моддада 32.29 соҳада кузатилгани ҳолда, реакция маҳсулотларида кучсиз майдон томон силжиб, нитробензилиден ҳосилада 122.16 м.у. ва диметиламинобензилиден ҳосилада 123.63 м.у. соҳада кузатилади.

5-жадвал

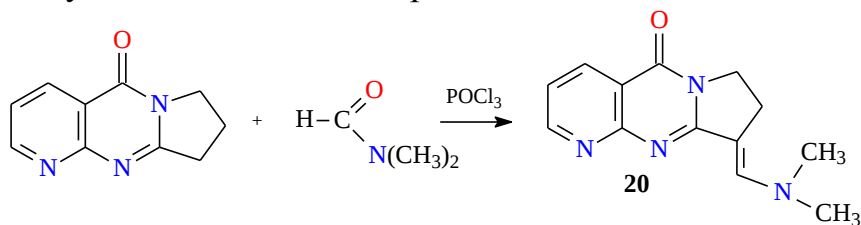
16-19 Бирикмаларнинг спектрал характеристикалари

№	ИК (KBr, ν , см ⁻¹):	¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃ , δ , м.у., J/Гц)	¹³ C ЯМР (100МГц, CDCl ₃ , δ , м.у.)
16	3435, 3064, 2925, 2891, 2852, 2812, 1673 (N-C=O), 1600, 1515, 1431, 1394, 1368, 1313, 1272, 1231, 1168, 948, 797, 732, 529, 450	1.96 (2H, кв, J=6.2, β -CH ₂), 2.92 (2H, т, J=6.1, γ -CH ₂), 2.95 (6H, с, N(CH ₃) ₂), 4.07 (2H, т, J=5.8, δ -CH ₂), 6.65 (1H, д, J=9.0, H-3',5'), 7.24 (1H, дд, J=7.9, 4.6, H-6), 7.42 (2H, д, J=8.9, H-2',6'), 8.41 (1H, кенг.с., =CH), 8.48 (1H, дд, J=2.1, 7.9, H-5), 8.87 (1H, дд, J=2.1, 4.6, H-7)	21.88 (γ -C), 26.46 (β -C), 40.28 (2C, NCH ₃), 42.51 (δ -C), 111.11 (C-6'), 111.79 (C-2'), 114.77 (C-10), 120.97 (C-6), 123.63 (α -C), 124.09 (C-4'), 132.62 (C-5'), 132.64 (C-3'), 136.65 (C-5), 139.09 (C-1'), 150.62 (=CH), 156.13 (C-7), 156.14 (C-2), 157.58 (C-4), 162.86 (C-9)
17	3436, 3081, 2926, 2852, 1673 (N-C=O), 1592, 1563, 1540, 1514, 1466, 1429, 1393, 1342, 1317, 1301, 1227, 1192, 1173, 1098, 924, 864, 845, 798, 753, 733, 714, 687, 557, 502	2.03 (2H, кв, J=4.1, β -CH ₂), 2.91 (2H, т, J=2.1, 7.9, γ -CH ₂), 4.12 (2H, т, J=5.9, δ -CH ₂), 7.35 (1H, дд, J=4.5, 7.9, H-6), 7.56 (2H, тд, J=8.9, H-2',6'), 8.21 (2H, тд, J=8.8, H-3',5'), 8.52 (1H, кенг.с., =CH), 8.53 (1H, дд, J=2.0, 7.9, H-5), 8.92 (1H, дд, J=2.0, 4.5, H-7)	эритувчи CF ₃ COOD: 21.68 (γ -C), 25.97 (β -C), 42.97 (δ -C), 115.50 (C-10), 122.16 (α -C), 123.88 (2C, C-2', C-6'), 130.78 (2C, C-3', C-5'), 132.46 (C-1'), 134.96 (C-6), 136.50 (C-4'), 142.50 (C-5), 147.29 (=CH), 153.93 (C-7), 156.65 (C-2), 157.17 (C-4), 162.62 (C-9)
18	ИК: 3433, 3076, 2929, 2857, 1676, 1622, 1591, 1564, 1528, 1477, 1431, 1391, 1350, 1296, 1226, 1191, 1167, 1097, 917, 839, 795, 739, 713, 664, 572, 434; УФ: 206, 269, 323		
19	ИК: 3504, 2924, 2854, 1675, 1596, 1573, 1535, 1512, 1433, 1393, 1284, 1250, 1232, 1170, 1107, 917, 839, 794, 697, 522, 430; УФ: 239, 360		

10 Бирикманинг альдегидлар билан конденсация маҳсулотларини олишга эришилмади. Бу ҳолатни α -С нинг молекула умумий текислигидан сезиларли четланиши ҳисобига N1-C2- α С тизимдаги σ, π -туташишнинг бузилиши билан тушунтириш мумкин. Чунки етти аъзоли азепан ҳалқаси эгилган қайиқ шаклига эга, бу эса туташ система ҳосил қилиш учун зарур бўлган орбитал симметриянинг бузилишига олиб келади. Шу билан бирга, полиметилен қисмининг электрондонорлик хоссалари ортиб бориши билан α -CH₂ гуруҳдаги водород атомларининг реакция қобилияти камаёди.

Демак, 2,3-полиметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг (**8-10**) ароматик альдегидлар билан конденсацияси илк маротаба амалга оширилиб α -арилиден **11-19** ҳосилаларга олиб келди. Метилен гуруҳларининг сони ортиб бориши билан ушбу қатордаги ароматик альдегидлар билан конденсация қийинлашади. α -Метилен гуруҳнинг ароматик альдегидлар билан реакциялардаги реакция қобилияти тиено-, бенз- ва пиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онлар қаторида ортиб боради.

2,3-Полиметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг Вильсмейер-Хаак реагенти билан ўзаро таъсири. 2,3-Триметиленпиридо[2,3-d]-пиримидин-4-он (8)ни формуллаш. 8 Бирикманинг Вильсмейер-Хаак реагенти билан реакцияси (E)-9-(N,N-диметиламинометилен)-8,9-дигидропиридо[2,3-d]-пирроло[1,2-a]пиримидин-5(7H)-он (**20**) ҳосил бўлишига олиб келади. Ушбу маҳсулот реакция аралашмани сув билан ишлаш ва сўнггра pH=9 бўлгунича сувли аммиак қўшиш натижасида ажратиб олинади.

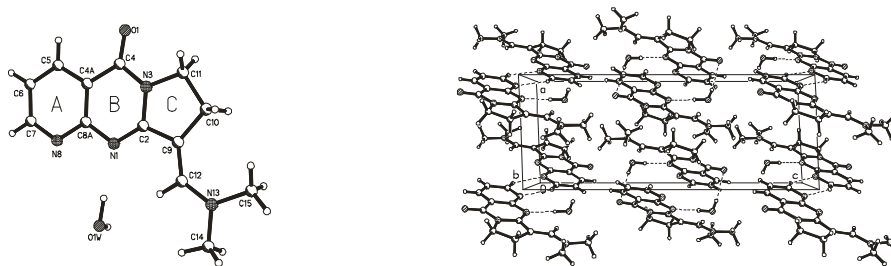


6-жадвал

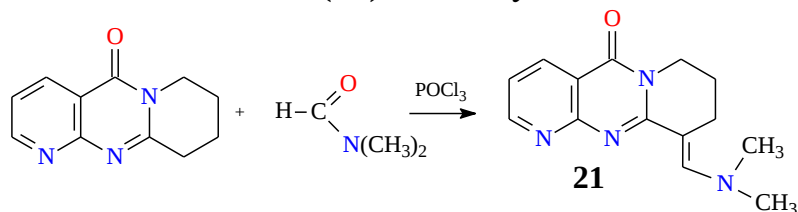
20 Бирикманинг физик-кимёвий ва спектрал характеристикалари

Брутто формуласи	Унуми, %	R _f (CHCl ₃ :CH ₃ OH, 10:1)	Суюқ.Т., °С	LC-MS (+ESI):
C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O	71	0.67	206-208	243.0 [M+H] ⁺ , 227.0, 213.0, 200.0, 186.0, 171.9, 146.0, 120.9, 93.1, 68.2, 58.1, 42.0.
УБ	нейтрал муҳит (этанол): 286.3, 356.96; кислотали муҳит (HCl, ранг ўзгариши): 288.2, 369.33, 426.08; ишқорий муҳит (NaOH): 285.26, 356.59			
ИК (KBr, ν, см ⁻¹)	3577, 3383, 3238, 3072, 2903, 2812, 2228, 1651 (N-C=O), 1614, 1590, 1550, 1477, 1436, 1412, 1391, 1370, 1320, 1301, 1284, 1244, 1179, 1125, 1090, 1061, 1018, 912, 882, 835, 802, 755, 728, 714, 555, 457, 419			
¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD, δ, м.у., J/Гц)	3.22 (2H, т, J=8.2, β-CH ₂), 4.08 (2H, т, J=8.0, γ-CH ₂), 7.65 (1H, кенг.с., =CH), 7.19 (1H, дд, J=4.7, 7.8, H-6), 8.39 (1H, дд, J=7.8, 2.0, H-5), 8.67 (1H, дд, J=4.7, 2.0, H-7).			

20 Тузилиши РТТ билан тадқиқ этилган. Унинг монокристаллари ацетонли эритмани хона ҳароратида оҳиста буғлатиб ўстирилди. РТТ натижалари Кембриж базасида CCDC 1476418 рақам билан қайд этилди.



2-Расм. **20** Моногидратининг фазовий тузилиши, кристалл ячеядаги водород боғлар
2,3-Тетраметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онни формулаи (9). **9**
 Бирикманинг Вильсмейер-Хаак реагенти билан ўзаро таъсиридан ҳам α-
 диметиламинометиленден ҳосила (**21**) ҳосил бўлади.

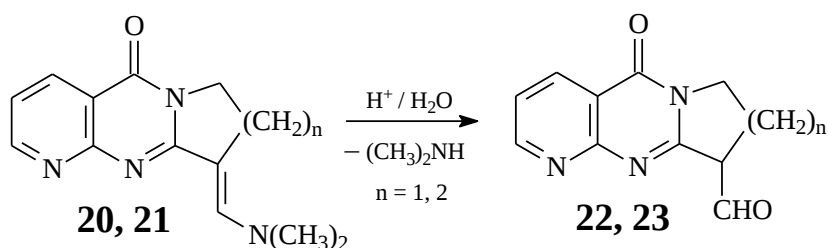


7-жадвал

21 Бирикманинг физик-кимёвий ва спектрал характеристикалари

Брутто формуласи	Унум, %	R _f (CHCl ₃ :CH ₃ OH, 11:1)	Суюқ. Т., °C	LC-MS (+ESI):
C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O	75	0.61	214-215	257 [M+H] ⁺ , 226.7, 214.0, 197.9, 172.1
УБ	нейтрал муҳит (этанол): 279.73, 334.22, 361.77; кислотали муҳит (HCl): 286.36, 332.65, 363.09; нейтралланиш (HCl+NaOH): 286.40, 363.02			
ИК (KBr, ν, см ⁻¹)	3432, 3069, 3019, 2938, 2896, 2849, 1696 (N-C=O), 1628, 1600, 1560, 1504, 1453, 1438, 1399, 1366, 1293, 1267, 1165, 1136, 1104, 1060, 1047, 1000, 940, 873, 844, 822, 808, 776, 724, 621, 539, 462, 436			
¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD, δ, м.у., J/Гц)	1.99 (2H, м, γ-CH ₂), 2.58 (2H, т, J=5.9, β-CH ₂), 3.97 (2H, т, J=5.9, δ-CH ₂), 7.29 (1H, дд, J=4.9, 7.8, H-6), 8.40 (1H, дд, J=7.8, 1.8, H-5), 8.60 (1H, дд, J=4.7, 1.7, H-7), 8.90 (1H, кенг.с., =CH)			

2,3-Три(тетра)метиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг α-
 диметил-аминометилен ҳосилаларининг (**20**, **21**) гидролизи (10%-ли HCl
 эритмаси таъсирида) натижасида α-формил-2,3-
 три(тетра)метиленпиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онлар (**22**, **23**) ҳосил бўлади:

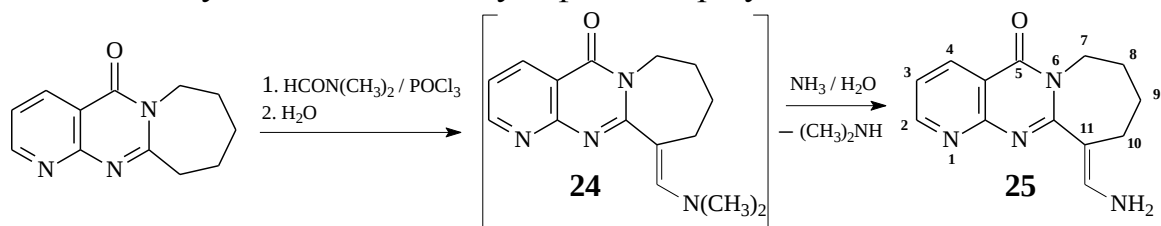


22 Бирикманинг ҳосил бўлганлигига суюқлик хроматографияси /масс
 спектрометриясида (LC-MS, MS/MS) молекуляр ион [M+H]⁺ 216 ва [M-H]⁻
 214 чўққиларининг ва уларга мос фрагмент ионларнинг борлиги далолат
 қилади.

2,3-Пентаметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-оннинг Вильсмейер-Хаак
 реагенти билан ўзаро таъсири. (E)-11-(Аминометиленден)-10,11-
 дигидропиридо[2,3-d]азепано[1,2-a]пиримидин-5(7H)-оннинг аномал ҳосил
 бўлиши ва унинг кристалл тузилиши. (E)-11-(Аминометиленден)-10,11-
 дигидропиридо[2,3-d]азепано[1,2-a]пиримидин-5(7H)-он (**25**)нинг ҳосил

бўлганлиги **10** бирикманинг Вильсмейер-Хаак реагенти билан таъсири, реакция аралашмани сув ва аммиакли сув билан ишлаш натижасида кузатилди. Ушбу тузилиш РТТ ва LC-MS маълумотлари билан тасдиқланди.

Реакция қуйидаги схемага мувофиқ содир бўлади:



8-жадвал

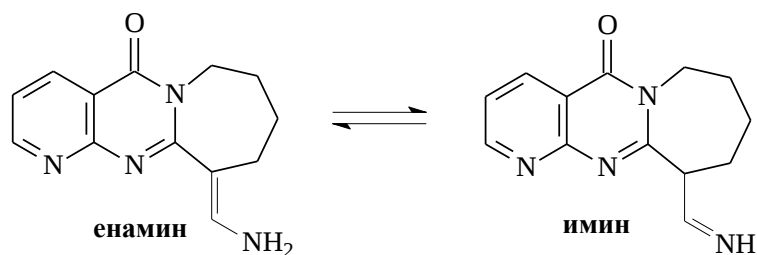
25 Бирикманинг физик-кимёвий ва спектрал характеристикалари

Брутто формуласи	Унуми, %	R _f (CHCl ₃ :CH ₃ OH, 10:1)	Суюқ.Т., °C	LC-MS (+ESI):
C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O	60	0.545	185-187	243.0 [M+H] ⁺ , 216.1, 201.1, 174, 160.9, 148.0, 121.0, 93.0, 79.0, 55.1, 39.1
УБ	нейтрал муҳит (этанол, λ _{max} , нм): 279.58, 348.97; кислотали муҳит (HCl): 280.24, 362.37, 420.80; нейтраланиш (HCl+NaOH): 279.12, 318.11, 362.29; ишқорий муҳит (NaOH): 275.83, 347.71			
ИК (KBr, ν, см ⁻¹)	3382 (NH ₂), 3325, 3203, 3064, 2924, 2869, 2824, 1642 (N-C=O), 1613 (NH), 1591, 1562, 1523, 1470, 1433, 1389, 1353, 1319, 1267, 1249, 1227, 1184, 1126, 1107, 1077, 1045, 976, 934, 864, 825, 783, 735, 688, 663, 601, 548, 420			
¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD, δ, м.у., J/Гц)	1.77 (2H, м, γ-CH ₂), 1.92 (2H, м, δ-CH ₂), 2.39 (2H, м, β-CH ₂), 4.20 (2H, т, J=6.1, ε-CH ₂), 7.45 (1H, кенг.с., =CH), 7.28 (1H, дд, J=4.6, 7.9, H-6), 8.45 (1H, дд, J=7.9, 2.1, H-5), 8.74 (1H, дд, J=4.6, 2.1, H-7)			

25 Монокристаллари метанолли эритманинг хона ҳароратида секин буғланишидан ўстирилган. Реакция маҳсулоти **8** ва **9** бирикмаларини формиллаш жараёнида олинган маҳсулотлардан фарқ қилади. Шундай қилиб, **10** нинг Вильсмейер-Хаак реагенти билан таъсирида (Е)-11-(аминометилиден)-10,11-дигидропиридо[2,3-*d*]азепано[1,2-*a*]пиримидин-5(7Н)-он (**25**) ҳосил бўлиши кузатилди. Олинган натижа дастлаб эҳтимолий ҳосил бўладиган 11-диметиламинометилиден (**24**) ҳосиланинг аммиак таъсирида қайта аминланиши билан тушунтирилади.



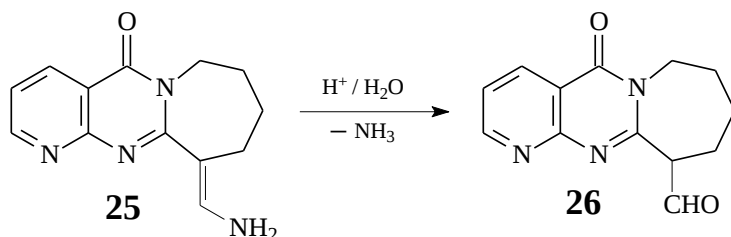
3-Расм. **25** нинг фазовий тузилиши ва кристалл ячеясида молекулаларнинг тахланиши
Маълумки, бу ҳолда қуйидаги таутомерия кузатилиши мумкин:



Тажрибаларда енамин **25** нинг кристалл ҳолда олинганлиги туташ система ҳисобига термодинамик барқарор шаклнинг ҳосил бўлиши билан тушунтирилади. Энергетик ютуқ ҳажмдор $-N(CH_3)_2$ гуруҳнинг кичик ўлчамдаги $-NH_2$ гуруҳга нуклеофил алмашилиши ҳисобига амалга ошади. Атомлараро $N \leftrightarrow C\beta$ масофанинг **20** [$(CH_3)_2N \leftrightarrow C\beta$ 3.25Å] ва **25** [$H_2N \leftrightarrow C\beta$ 2.93Å] кескин (0.32Å га) фарқ қилиши тетрагидропиррол (**20**) ҳалқасига нисбатан азепан (**25**) ҳалқасининг фазовий таъсирини миқдорий кўрсатади.

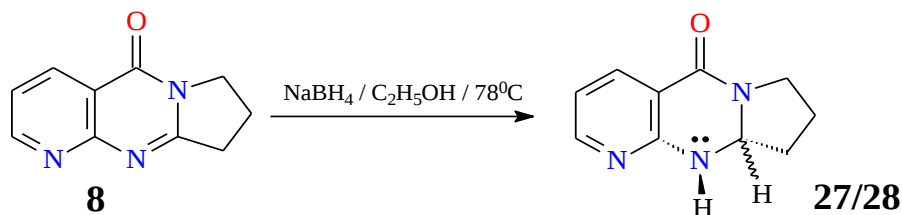
Шуни алоҳида таъкидлаш лозимки, барқарор бирикма таркибида ноодатий ($=CH-NH_2$) функционал гуруҳга эга маҳсулот илк маротаба ажратиб олинди. Бундай бирикмалар адабиётларда топилмади!

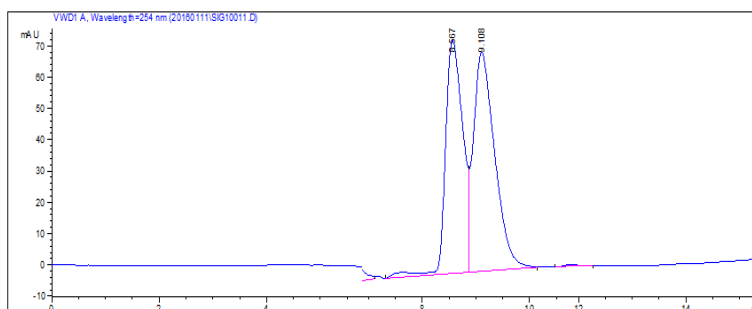
Аминометилен ҳосиланинг гидролизи α -формил-2,3-пентаметилен-пиридо[2,3-d]пиримидин-4-он (**26**) ҳосил бўлишига олиб келади, унинг брутто формуласи $C_{13}H_{13}N_3O_2$ ва $M=243$ бўлиб, LC-MS маълумотлари асосида тасдиқланди:



N1=C2 Боғини танлаб қайтариш. 2,3-Триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онни (**8**) спиртли эритмада $NaBH_4$ билан қайнатиб қайтарилганда энантиомер 2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар (**27/28**) ҳосил бўлди. Бу ҳолда пиримидин ҳалқасидаги қўш $N1=C2$ боғининг танлаб қайтарилиши содир бўлди, 4-ҳолатдаги карбонил $C=O$ гуруҳи ўзгаришга учрамади.

Қайтариш маҳсулотлари хирал адсорбентли колонка билан жиҳозланган ЮССХ усулида оптик антиподларга ажратилди. Ушланиш вақти RT мос равишда: 8.567 (46.5041%) ва 9.108 (53.4959%) ни ташкил этди.



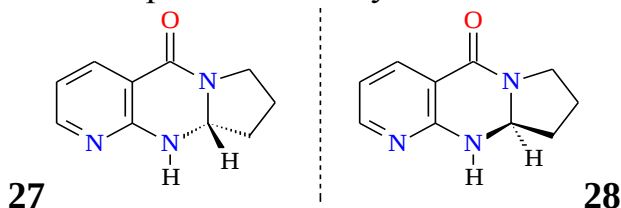


4-Расм. ЮССХ да ажратилган **27** ва **28** бирикмалар хроматограммаси

Маҳсулотнинг ESI-MS спектрида молекуляр $[M+H]^+$ ионнинг m/z 190 даги кучли чўққиси мавжуд, у бирикманинг молекуляр массаси 189ни тасдиқлайди, 1H ЯМР спектрал маълумотлар билан бирга $C_{10}H_{11}N_3O$ молекуляр формулага мос келади.

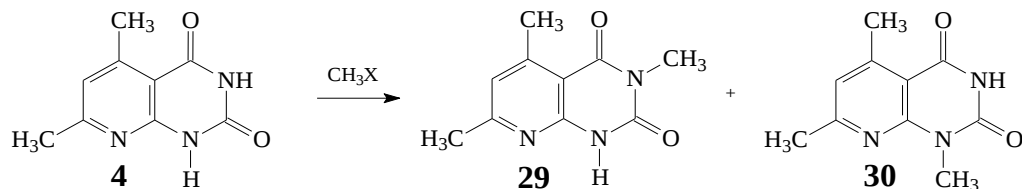
8 ни қайтарилганда ИҚ-спектрнинг 1625 см^{-1} соҳадаги ($C=N$) тебраниш чизиқлари (**27/28**) йўқолади. Дастлабки модда учун спектрнинг 1718 см^{-1} соҳасида кузатиладиган $C4$ карбонил гуруҳнинг тебраниш чизиқлари паст частотали соҳага (1654 см^{-1}) силжийди. Танлаб қайтарилиш натижасида тўйинган $N1-C2$ боғ (қайтарилиш маҳсулоти, **27/28**) ҳосил бўлади.

27/28 ларнинг 1H ЯМР спектрида α - ва β - CH_2 гуруҳлари протонларининг сигналлари 1.85-2.40 (4H) соҳада мультиплет шаклда кузатилади, бу дастлабки модданикидан фарқ қилади [3.20 (2H, т, $J=7.9$, α - CH_2), 2.26 (2H, кв., β - CH_2)]. γ - CH_2 гуруҳи протонларининг сигналлари 3.59 (1H, тд, $J=8.6$; 2.9, γ_a - CH_2) ва 3.70 (1H, м, γ_e - CH_2) соҳада кузатилади ва дастлабки моддадаги шундай сигналлардан фарқ қилади [4.16 (2H, т, $J=7.3$, γ - CH_2)]. Бу ўринда қўш $N1=C2$ боғнинг оддий $NH-CN$ боғгача қайтарилиши метилен гуруҳлари протон сигналларининг кучли майдон томон сезиларли силжишига олиб келиши яққол кўринади. Қайтарилиш жараёнида, шунингдек, пиридин ҳалқаси протонларининг сигналлари ҳам сезиларли силжиши кузатилди. Улар дастлабки моддада мос равишда 7.34 м.у. (1H, дд, $J=4.6, 7.9$, C_6-H), 8.53 (1H, дд, $J=2.0, 7.9$, C_5-H), 8.89 (1H, дд, $J=2.0, 4.6$, C_7-H) соҳаларда кузатилган бўлса, қайтарилиш маҳсулотида айни шу протонлар мос равишда 6.74 м.у. (1H, дд, $J=5.0$; 7.6, C_6-H), 8.06 (1H, дд, $J=1.8$; 7.4, C_5-H) ва 8.10 (1H, дд, $J=1.8$; 5.0, C_7-H) соҳаларда кузатилади; яъни бу ўринда протон сигналларининг кучли майдон томон силжиши кузатилади. Асимметрик углерод C_2-H протони 5.10 м.у. (1H, дд, $J=7.1$; 5.3) соҳада, $N1$ атомидаги протон эса 5.74 м.у. (1H, кенг.с., NH) кузатилади, бундай протонлар дастлабки модда таркибида мавжуд эмас.

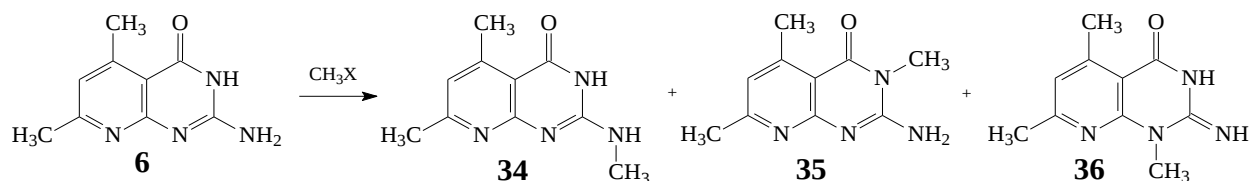
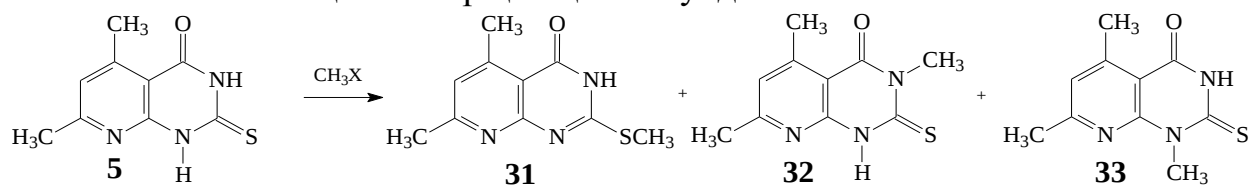


Шундай қилиб, спектрал маълумотлар асосида **8** га $NaBH_4$ таъсирида унинг таркибидаги айнан қўш $N1=C2$ боғи қайтарилганлиги исботланди.

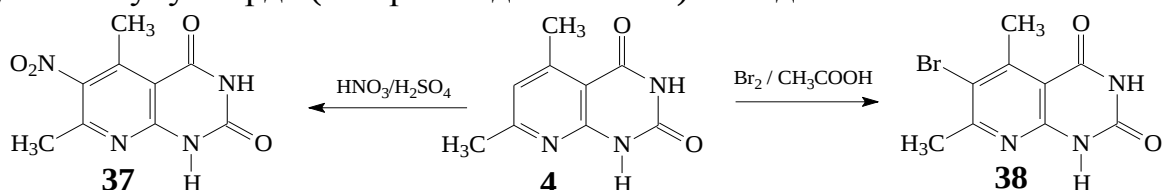
Электрофил алмашиниш ва бирикшиш. 2-Оксо-5,7-диметилпиридо[2,3-d]-пиридин-4-он (**4**)ни метилйодид ва метилтозилат таъсирида эритмада метиллаш пиридин ҳалқасининг экзоциклик N1 ва N3 атомларида боради. Бу ўринда 2- ва 4-ҳолатдаги О атомлари реакцияда қатнашмайди, яъни **4** метиллаш реакцияларида иккиёқлама реакцион қобилият намоён қилади:



Иккинчи ҳолатдаги О атомининг S (**5**) ёки NH-гурӯҳга (**6**) алмаштирилиши кўпёқлама реакцион қобилиятнинг пайдо бўлишига олиб келди, яъни бунда оксо ҳосиладан фарқли ўлароқ, N-метил ҳосилалар билан бирга 2-метилтио-ёки 2-метиламино- ҳосилалар ҳам ҳосил бўлди:

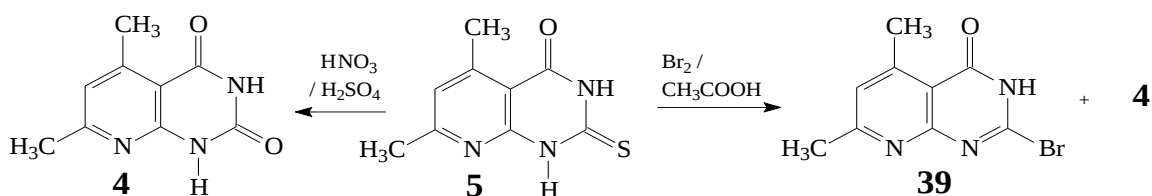


4 ни нитролаш ва бромлаш жараёнида пиридин ҳалқасида электрофил алмашиниш кузатилди, натижада 6-нитро(бром) ҳосилалар (**37**, **38**), юқори бўлмаган унумларда (мос равишда 12 ва 8%) олинди:



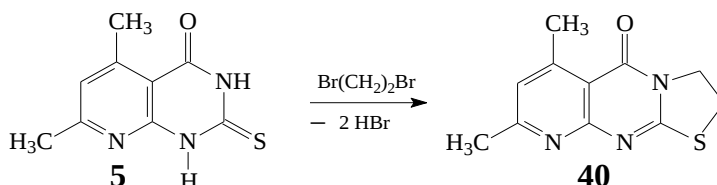
Алмашиниш маҳсулотларининг паст унумлари пиридин ҳалқасининг электрофил алмашиниш реакцияларига мойиллиги камлиги билан тушунтирилади. Иккала метил гуруҳларининг электрон донор таъсирлари натижасида 6-ҳолатда алмашинишни кам унумларда амалга ошириш имкони бўлади.

5 ни бромлашда ўзаро рақобатдаги SH-гуруҳнинг бромга (**39**, 8%) ёки гидроксил гуруҳга (78%) алмашиниши кузатилади, охириги маҳсулот унуми юқори бўлади. Уни нитролашда оксидланиш маҳсулоти (ёки тиол гуруҳнинг гидроксил гуруҳга нуклеофил алмашиниши) содир бўлиб **4** ни ҳосил қилади.

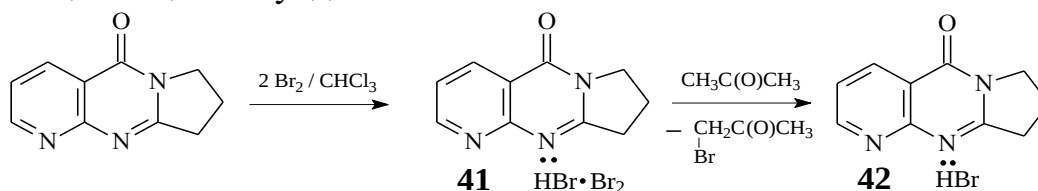


Бу натижалар иккинчи ҳолатдаги S атомининг O аналогига нисбатан нуклеофиллиги юқорилиги ва электроманфийлигининг кичиклиги билан тушунтирилади. 2,3-Три(тетра, пента)метиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар (**8-10**) мисолида метилен гуруҳларининг пиридин ядросига таъсири ушбу фрагментлар орасида пиримидин ҳалқасининг мавжудлиги сабабидан сўниб боради. Шунинг учун ҳам **8-10** ларни нисбатан паст ҳароратларда (70-90⁰С) нитроловчи аралашма (HNO₃/H₂SO₄) таъсирида нитролаш имкони бўлмади. Реакцияларни юқори ҳароратда (300-500⁰С) ўтказишни лозим топмадик.

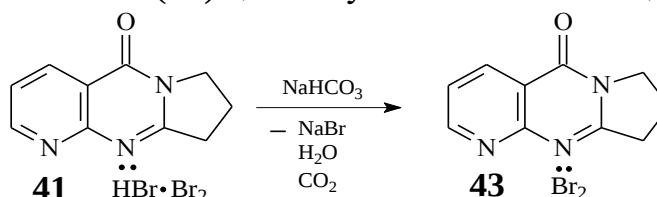
5 нинг 1,2-дибромэтан билан ўзаро таъсири натижасида бир вақтнинг ўзида иккита N3 ва S реакцион марказларнинг алкилланиши кузатилди. Бунда 4,5-дигидро-1,3-тиазоло-5,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-он (**40**) олинди.



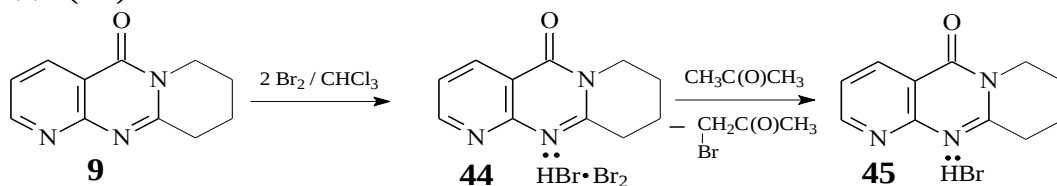
2,3-Триметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-он (**8**)ни хлороформ эритмасида тўғридан тўғри молекуляр бром таъсирида хона ҳароратида бромлашда 2,3-триметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-оннинг пербромиди (**41**) олинди. Охирги маҳсулотни ацетон билан ишланганда гидробромид **42** ва бромацетон ҳосил бўлди.



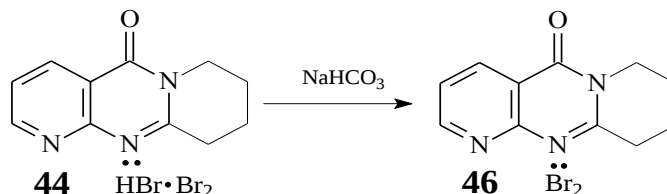
Таъкидлаш ўринлики, бромни пиридин ҳалқасига киритиш ҳаракатлари (100-110⁰С, Br₂/CH₃COOH) самарасиз якунланди. Бу натижа пиридин ҳалқасининг электрофил алмашилиш реакцияларига мойиллиги камлиги, яъни унинг таркибидаги азот атоми кислотали муҳитда протонланиб, электрофил алмашилишга тўсқинлик қилиши билан тушунтирилади. **41** ни NaHCO₃ эритмаси билан ишлаш 2,3-триметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-оннинг бромли комплекси (**43**) ҳосил бўлишига олиб келади:



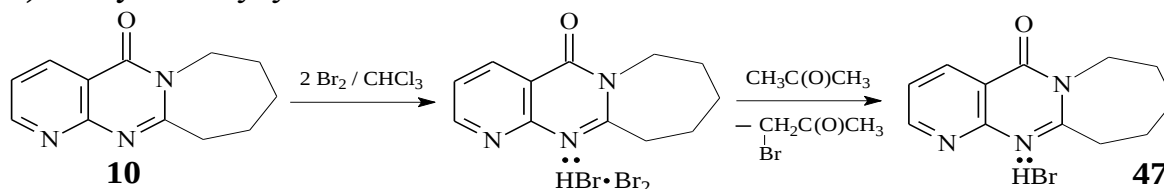
41 га ўхшаш ҳолда 2,3-тетраметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-оннинг ҳам пербромиди (**44**) олинди. Уни ацетон билан ишлаб гидробромиди ҳосил қилинди (**45**).



44 ни NaHCO_3 эритмаси билан ишланганда 2,3-тетраметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-оннинг бромли комплекси (**46**) ҳосил бўлди:



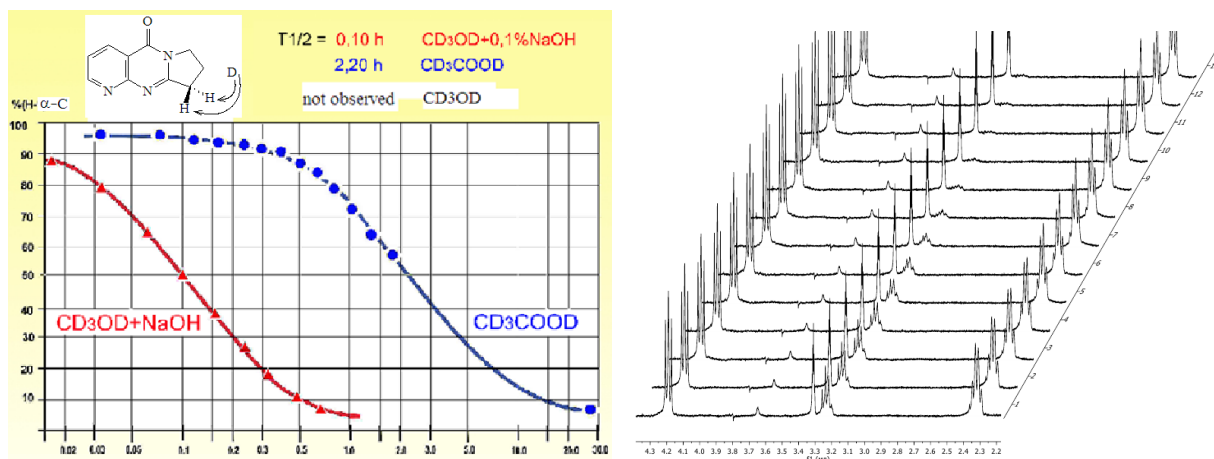
2,3-Пентаметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-оннинг гидробромиди (**47**) ҳам ўхшаш усулда ҳосил қилинди:



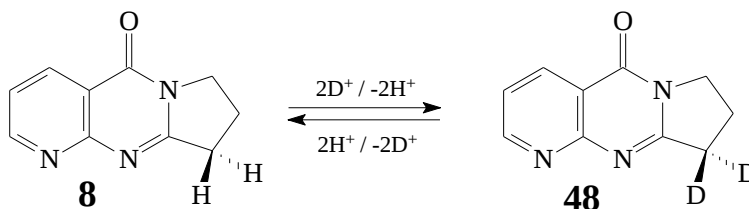
2,3-Три(тетра)метиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг пербромидларини (**41**, **43**) сирка кислота эритмасида қиздириш натижасида пиридин ҳалқасида ҳам, полиметилени занжирларида ҳам бромли ҳосила олинишига эришилмади. Ушбу натижа электронларга танқис пиридин ҳалқасининг табиати билан тушунтирилди.

Олинган маҳсулотлар таркибида $\text{HBr} \cdot \text{Br}_2$, HBr ёки Br_2 ларнинг координация ўрни N1 атоми бўлиши кўрсатилди. Бу **20** (3-расм) нинг моногидрат шаклдаги кристаллари олинганлиги билан исбот қилинди.

Дейтероалмашиниши жараёнини тадқиқ этиш. 2,3-Триметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-он (**8**) α -C атомидаги водородларнинг дейтерийга алмашиниши дейтерийланган эритувчиларда: дейтерометанол (CD_3OD , нейтрал муҳит), дейтерометанолга натрий гидроксиди қўшиб ($\text{CD}_3\text{OD} + 0.1\% \text{NaOH}$, ишқорий муҳит) ва дейтерийли сирка кислота (CD_3COOD , кислотали муҳит) ^1H ЯМР спектроскопии усулида тадқиқ этилди.



5-Расм. **8** нинг α -Cдаги водород атомларининг дейтерийга алмашиниши динамикаси
Бунда метанол эритмасида дейтероалмашиниш содир бўлмаслиги аниқланди. Ишқорий муҳитдаги дейтероалмашиниш сирка кислота муҳитидаги алмашиниш тезлигидан 22 карра катта бўлиши қайд этилди (5-расм).



α -C водород атомларига мос сигналларнинг спектрдаги кетма-кет камайиб бориши ва йўқолиши яққол кўринади (5-расм, марказий чизиқлар, ўтиш пастдан юқорига томон).

Демак, 2,3-триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-он (**8**)нинг α -C водородларининг дейтерийга алмашиниш жараёни кислотали муҳитдан ишқорийга ўтилганда тешлашиши топилди. Бунда α,α -дидейтеро-2,3-триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-он (**48**) ҳосил бўлади. Эритмадаги метилат анионининг ва туташ N1-C2-C α тизимнинг мавжудлиги дейтероалмашинишга шароит яратади. Чунки, ишқор қатнашмаган дейтерийли метанол эритмасида дейтероалмашиниш кузатилмади. Шу билан бирга қўшни метилен гуруҳларда ҳам дейтероалмашиниш содир бўлмайди.

Диссертациянинг «Синтез қилинган пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг биологик фаоллиги» деб номланган учинчи бобида моддаларнинг гербицид ва ўсишни бошқарувчи фаолликларини ЎЗР ФА ЎМКИнинг фитотоксикология лабораторияси ходимлари томонидан аниқлаш натижалари келтирилди. Бугдойнинг «Ғазғон», бодрингнинг «Ўзбекистон», қовоқнинг «Ширинтой» навларида олиб борилган тажрибалар **8** бирикманинг кучсиз ингибирловчи фаоллигини, **21** ва **22** бирикмаларнинг 0.0001 % ва 0.00001% концентрациялари эса цитокинин типигади юқори ўсишни стимулловчи фаоллик намоён қилишини кўрсатди. Бу бирикмалар асосида истиқболли препаратлар яратиш мумкинлиги кўрсатилди.

ЎзР ФА ЎМКИ молекуляр генетика лабораторияси ходими томонидан ўтказилган МТТ назорат натижаларига кўра 8 ва 9 бирикмаларнинг цитотоксик фаоллик намоён қилмаслиги аниқланди.

Диссертациянинг «**Пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг янги вакиллари синтези ва кимёвий ўзгаришлари бўйича олиб борилган тажрибалар**» деб номланган тўртинчи бобида олиб борилган тажриба усуллари, спектрал ва бошқа таҳлил натижалари баён қилинди.

ХУЛОСАЛАР

1. 2,3-Полиметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларни 2-аминоникотин кислотанинг лактамлар билан конденсацияси натижасида олишнинг янги усули таклиф этилди.

2. Лактамдаги метилени гуруҳларининг сони ортиши трициклик пиридопиримидинлар синтези ва конденсация реакцияларининг қийинлашишига олиб келиш қонуниятлари кўрсатилди.

3. Синтез қилинган 3та бирикманинг тузилиши рентген таҳлили ёрдамида тасдиқланди ва Кембриж кристаллографик маълумотлар базасига киритилди.

4. Полиметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларни Вильсмейер-Хаак реагенти билан формиллашда турли маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланди. Янги аминометилиден бирикма ҳосил бўлиш реакциясига кўш боғга бириккан диметиламино-гуруҳнинг амино-гуруҳга нуклеофил алмашилишидан иборат механизм таклиф этилди.

5. 2,3-Полиметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг HBr_3 , HBr ва Br_2 билан N1 атоми ҳисобига комплекс ҳосил қилиши кўрсатиб берилди.

6. Тиено-, бенз- ва пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар қаторида пиридин ҳалқасидаги электрофил алмашилишнинг қийинлашиб бориш қонунияти аниқланди.

7. 2,3-Триметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-оннинг $\text{N1}=\text{C2}$ қўш боғини танлаб қайтариш амалга оширилди ва бунда оптик фаол изомерлар ҳосил бўлиши исбот қилинди.

8. Квант кимёвий ҳисоблаш усулида пиримидин ядросидаги N1 атомининг протонланиш хоссаси билан турли ҳалқаларнинг электрон табиати орасида чизиқли боғланиш мавжудлиги кўрсатилди.

9. Биринчи марта 2,3-полиметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онларнинг масс спектридаги молекуляр ионнинг фрагментларга ажралиши молекуляр массаси 93 бўлган ионнинг ҳосил бўлиши билан бориши кўрсатилди.

10. Илк мартаба 2,3-триметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-оннинг α -C атомидаги водородларнинг кучли ишқорий ва кислотали муҳитда дейтерийга алмашилиши исботланди.

11. Полиметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онлар қаторида 0.0001-0.00001% концентрацияларда цитокинин типидagi ўсишни стимулловчи фаолликнинг аниқланиши мазкур соҳада амалий натижалар берадиган изланишларга илмий асос бўлиб хазмат қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 27.06.2017.К.01.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ХОДЖАНИЯЗОВ ХАМИД УТКИРОВИЧ

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
ПИРИДО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4-ОНОВ**

02.00.03 - Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ХИМИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

Ташкент – 2018

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.2.DSc./K30

Докторская диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу ik-kimyo.nuu.uz и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович доктор технических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Абдушукуров Анвар Кабирович доктор химических наук, профессор Азизов Умархон Мухтарович доктор химических наук, профессор Матчанов Алимжон Давлатбоевич доктор химических наук
Ведущая организация:	Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится "___" _____ 2018 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc 27.06.2017.K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Университетская 4. Тел.: (99871)227-12-24, факс: (99824) 246-53-21; 246-02-24. E-mail: pauka@nuu.uz. Административное здание Национального университета Узбекистана, 2-й этаж, 1-й каб.)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана (зарегистрирован за №___). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Университетская, 4. Административное здание Национального университета Узбекистана, 2-й этаж, 4-й каб.

Автореферат диссертации разослан "___" _____ 2018 года.
(протокол рассылки № _____ от "___" _____ 2018 года).

Х.Т. Шарипов
Председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней,
д.х.н., профессор

Д.А. Гафурова
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, д.х.н.

И.А. Абдугафуров
Заместитель председателя научного
семинара при Научном совете по
присуждению учёной степени, д.х.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день для ускоренного развития производства актуальной задачей становится более широкое внедрение теоретических знаний на практику, применение высоких технологий. Органический синтез имеет большое значение при переработке нефти-газовых продуктов, при подготовке химических товаров применяемые в отраслях сельского хозяйства и фармацевтики. Пиримидины являясь азотсодержащими гетероциклическими соединениями сходны по структуре к природным соединениям, имеют высокую биологическую активность, широкий спектр области применения, что создает необходимость целенаправленное развитие исследований в этом направлении в синтетической органической химии.

В мире синтез новых физиологически высокоактивных производных пиридо[2,3-d]пиримидина и создание на их основе современных лекарственных средств является актуальной задачей. Известно, что применяемые на сегодняшний день противораковые препараты, уничтожая злокачественные раковые клетки, одновременно повреждают и здоровые клетки. Представители пиридо[2,3-d]пиримидинов - избирательно действующий противораковый препарат палбоциклиб, препараты антибактериального действия пипемидовая и пиридомовая кислоты, разработаны ведущими учеными мира. Эти препараты, применяемые в медицине, повышают практический интерес к производным пиридо[2,3-d]-пиримидина.

В нашей стране был предпринят широкий спектр мер в направлении развития создания лекарственных средств, организация на высоком уровне научных исследований и обеспечения национального фармацевтического рынка качественными препаратами. В этой связи были достигнуты значительные результаты, включая разработку методов синтеза новых лекарственных средств, определении их структуры, создании на их основе новых биологически активных веществ и их применении. В то же время на основе местного сырья необходимо приобретать первичные продукты импортозамещающих лекарственных средств и разрабатывать на их основе новые продукты для фармацевтической промышленности. В Стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан¹ намечены задачи по «развитию фармацевтической промышленности по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами». В связи с этим на основе конкурентоспособных на мировом уровне научными исследованиями в области синтеза новых производных пиридо[2,3-d]пиримидинов, содержащих различные функциональные

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

группы и асимметрический центр, разработка методов их синтеза, установление структуры с применением современных приборов, создание новых биологически активных веществ является актуальной задачей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнение задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-416 от 14 июля 2006 г. «О мерах по поддержке отечественных производителей лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-1442 от 15 декабря 2010 г. «О приоритетах развития промышленности Республики Узбекистан в 2011-2015 годах», ПП-2647 от 31 октября 2016 г. «О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», УП-4947 от 7 февраля 2017 г. «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики: VII. Химические технологии и нанотехнологии.

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научные исследования в области синтеза, химических превращений пиридо[2,3-d]пиримидинов и их применения осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в: Graduate School of Science, Tokyo University (Япония), Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima (Япония), Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University (Япония), Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orléans (Франция), The Scripps Research Institute - Florida campus, Iowa State University (США), Institute of Pharmaceutical Sciences, Panjab University (Индия), Medicinal Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, Assiut University (Египет), Department of Chemistry and Key Laboratory of Biotechnology for Medicinal Plants, Xuzhou Normal University (Китай), Институте органической химии имени Н.Д. Зелинского (Россия), Институте тонкого органического синтеза (Армения), Институте химии растительных веществ (Узбекистан).

В результате исследований, проведенных в мире по синтезу новых производных пиридо[2,3-d]пиримидинов с различными функциональными группами, получен ряд результатов, в том числе: введением фрагмента морфолина в вышеуказанную молекулу получены соединения с противораковой активностью (Université d'Orléans, Франция), реакциями нуклеофильного замещения и конденсации синтезированы производные пиридо[2,3-d]пиримидинов – ингибиторы репликации вируса гепатита С (Gilead Sciences, АКШ), реакцией кросс-сочетания, катализируемой Pd, получены важные для медицины 4-аминопиридо[2,3-d]пиримидины (VU University Amsterdam, Нидерландия, University of Antwerp, Бельгия); **определена высокая антибактериальная активность 2-замещенных-5,7-**

В мире приоритетные направления исследований по синтезу пиридо[2,3-d]пиримидинов - действующих веществ эффективных при злокачественных, ВИЧ и других вирусных заболеваниях, в том числе включают разработку экологически чистых методов синтеза новых представителей пиридо[2,3-d]пиримидинов; выделению и очистки биологически активных веществ; **получение гетероциклических соединений содержащие хиральный центр**; определение взаимосвязи структура-активность для выявления новых потенциальных активных веществ; определение и доказательство механизма действия лекарственных препаратов.

Степень изученности проблемы. В настоящее время бурно развиваются научно-исследовательские работы, проводимые в области химии пиридо[2,3-d]пиримидинов. Vinayak Gupta (США) проведены исследования по целенаправленному синтезу производных пиридо[2,3-d]-пиримидинов, ингибирующих раковые клетки, М.С. Мохамед, С.М. Авад (Египет) осуществили целенаправленный синтез производных с антимикробной и противовоспалительной активностью.

В странах СНГ, в том числе, в России и Армении, учеными О.А. Буровой, Н.М. Смирновой, А.Ш. Оганисян, А.С. Норабян изучаются строение и биологические свойства новых производных пиридо[2,3-d]-пиримидинов.

В нашей Республике работы по изучению химии пиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онов были начаты под руководством проф. Х.М. Шахидоятова в Институте химии растительных веществ. По его руководством осуществлены синтезы пиримидинов, конденсированных с гетероциклическими кольцами различной природы, проведены реакции их бромирования, нитрования, алкилирования, ацилирования. В результате открыто *ипсо*-замещение в ряду тиено[2,3-d]пиримидинов, реакции окислительной циклоконденсации циклических тιο(селено)мочевин. В настоящее время его ученики осуществили окисление метильной группы тиено[2,3-d]пиримидина до карбоксильной группы, изучили факторы, влияющие на направление данной реакции. В настоящее время это направление продолжает развиваться.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ, научных проектов Института химии растительных веществ по темам: ФА-А9-Т-200 “Целенаправленный синтез и испытание новых биологически активных соединений в ряду диазолов и диазинов для применения в сельском хозяйстве. Создание фунгицида “Бионсульфон”, регулятора роста растений и бактерицида “Реткил”, инсектицида “Термитоцидепин” (2012-2014 гг.); ФА-Ф7-Т207

“Теоретические аспекты создания асимметрического центра в молекулах биологически активных гетероциклических соединений” (2012-2016гг.).

Цель исследования является синтез пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов и сравнение реакционной способности в реакциях с электрофильными реагентами.

Задачи исследования:

определение закономерности синтеза би- и трициклических конденсированных [2,3-d]пиримидин-4-онов и влияния природы циклических *орто*-аминокарбоновых кислот на выход продуктов реакций;

исследование конденсации 2,3-полиметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов с ароматическими альдегидами;

определение последовательности реакции формилирования 2,3-полиметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов с реагентом Вильсмейера-Хаака, синтез формильных производных и промежуточных соединений;

изучение взаимодействия пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов с электрофильными реагентами, синтез пербромидов, гидробромидов и бромных комплексов;

получение веществ, имеющих в составе асимметрический атом углерода восстановлением $N1=C2$ двойной связи пиримидинового кольца;

доказательство структур синтезированных соединений с помощью спектральных методов исследования, а также рентгеноструктурным анализом;

поиск биологически активных соединений среди синтезированных веществ.

Объектами исследования являются пиридо[2,3-d]пиримидин-4-оны и 2,3-полиметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-оны, α -арилиден-2,3-полиметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-оны, (E)-9-(N,N-диметиламинометилен)-8,9-дигидропиридо[2,3-d]пирроло[1,2-a]пиримидин-5(7H)-он, (E)-11-аминометилен-10,11-дигидропиридо[2,3-d]азепано[1,2-a]-пиримидин-5(7H)-он, 2,3-триметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-оны, пербромиды, гидробромиды и бромные комплексы 2,3-три(тетра-, пента)метиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов.

Предметом исследования являются реакции 2,3-три(тетра, пента)-метиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов с ароматическими альдегидами, реагентом Вильсмейера-Хаака, восстанавливающим агентом и бромом.

Методы исследования. В работе использованы экспериментальные методы органической химии, УФ-, ИК-, 1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектроскопии, жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (LC/MS), тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), рентгеноструктурный анализ (РСА), квантово-химические и биологические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые синтезированы 2,3-полиметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-оны, содержащие три, четыре и пять метиленовые цепочки, конденсированные с пиримидиновым кольцом;

впервые доказана протекания конденсации 2,3-три(тетра, пента)-метиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов с ароматическими альдегидами, а также реакции с электрофильными реагентами, с реагентом Вильсмейера-Хаака, восстановления с использованием боргидрида натрия;

синтезированы 48 представителей пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов, определены структуры 30 новых соединений;

впервые доказано протекание реакции нуклеофильного замещения диметиламино-группы, связанной с двойной связью, на амино-группу в пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онах;

доказано образование оптических изомеров в результате селективного восстановления N1=C2 двойной связи 2,3-триметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она;

определено замещение атомов водорода при α -C 2,3-триметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она на дейтерий в сильнощелочной и кислой средах;

установлены структуры 2,3-полиметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов и продуктов их химических превращений спектральными методами и рентгеноструктурным анализом.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны способы синтеза 2,3-три(тетра, пента)метиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов, определены их спектральные характеристики;

однозначность структур (E)-9-(4-нитробензилиден)-8,9-дигидропиридо[2,3-d]пирроло[1,2-a]пиримидин-5(7H)-она, (E)-9-(N,N-диметиламинометилен)-8,9-дигидропиридо[2,3-d]пирроло[1,2-a]-пиримидин-5(7H)-она и (E)-11-аминометилен-10,11-дигидропиридо[2,3-d]азепано[1,2-a]пиримидин-5(7H)-она доказана с помощью рентгеноструктурного анализа, данные этих структур включены в базу Кембриджа;

диссертантом в соавторстве опубликован учебник «Органическая химия» для высших учебных заведений.

Достоверность полученных результатов исследований подтверждается тем, что структура синтезированных соединений пиридо[2,3-d]пиримидинового ряда доказаны УФ-, ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР спектральными методами, жидкостной хроматографией/масс-спектрометрией (LC/MS), рентгеноструктурным анализом, а также высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ).

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в выделении в устойчивой кристаллической форме неизвестного в литературе (E)-11-аминометилен-10,11-дигидропиридо[2,3-d]азепано[1,2-a]пиримидин-5(7H)-она, содержащего амино-группу, соединенного с углерод-углерод двойной связью и в обогащении теоретической органической химии; увеличение активности атомов водорода при α -углероде в ряду тиено-, бенз- и пиридо[2,3-d]пиримидинов, как закономерно зависящей от электронной природы гетерокольца.

Практическая значимость результатов исследования заключается во внесении структур трех новых производных в Международную базу данных Кембриджа; в обнаружении у двух веществ ростстимулирующей активности по отношению растений с цитокининовым механизмом действия, что делает перспективным создание на их основе потенциальных сельскохозяйственных препаратов.

Внедрение результатов исследований. На основе полученных научных результатов по синтезу новых соединений при исследовании химических превращений пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-онов:

результаты рентгеноструктурного анализа (*E*)-9-(4-нитробензилиден)-8,9-дигидропиридо[2,3-*d*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-5(7H)-она, (*E*)-9-(*N,N*-диметиламинометилен)-8,9-дигидропиридо[2,3-*d*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-5(7H)-она и (*E*)-11-аминометилен-10,11-дигидропиридо[2,3-*d*]азепано[1,2-*a*]пиримидин-5(7H)-она включены в центральную базу кристаллографических данных Кембриджа (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC, 1456732, 1476418, 1530092). В результате включенные в базу новые вещества дали возможность использования при синтезе аналогичных соединений;

данные полученные в сфере синтеза и химических превращений пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-онов были применены в 3-х зарубежных научных журналах с высоким импакт-фактором для физико-химических и спектральных анализов соединений (Journal of Basic and Applied Research, 2016, V. 2. №4. -P. 464-469, Scientific Journal Impact Factor, IF 3.458; Journal of Basic and Applied Research, 2016, V. 2. №4. -P. 476-479, Scientific Journal Impact Factor, IF 3.458; American Chemical Science Journal, 2015, V. 6. (02.00.00; № 2). Результаты служили синтезу соединений в ряду производных пиримидинов и их аналогов и определению новых биологических активностей;

методы получения новых веществ и их химические свойства изложены в учебнике для вузов по направлению химического обучения “Органическая химия” (свидетельство под номером 79-005). В результате в процессе обучения было достигнуто улучшение содержания занятий, повышение эффективности преподавания при подготовке учебной программы, а также при обучении предмета;

результаты полученные по синтезу и химическим превращениям пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-онов использованы в проекте ФА-Ф7-Т207 “Теоретические аспекты создания асимметрического центра в молекулах биологически активных гетероциклических соединений” для синтеза соединений содержащие асимметрический атом углерода восстановлением двойной N1=C2 связи пиримидинового кольца конденсированных [2,3-*d*]пиримидин-4-онов (свидетельство ФТА-02-11/513 Агентства науки и технологии от 18 августа 2017 года). В результате разработанный метод служил разделению на индивидуальные вещества оптически активных изомеров методом ВЭЖХ на колонке с хиральным адсорбентом.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 26 научные работы, в том числе одна монография, 10 научных статей, в том числе 3 в республиканских и 7 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 193 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

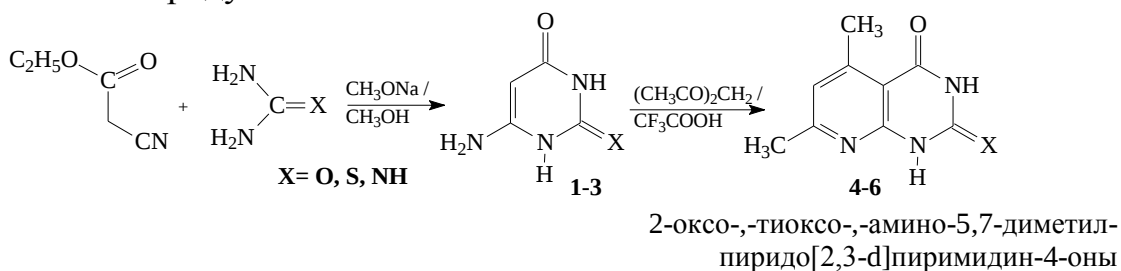
В первой главе диссертации **“Синтез, химические превращения и биологическая активность пиридо[2,3-d]пиримидинов”** подробно описаны методы синтеза пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов, реакции нуклефильного и электрофильного замещения в ряду пиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онов и аналогичных систем, а также другие реакции, литературный материал по биологической активности пиридо[2,3-d]-пиримидинов, обобщены и сделаны научно-аналитические выводы.

Во второй главе диссертации **“Синтез и химические превращения пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов”** приведены результаты исследования по синтезу и химическим превращениям пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов.

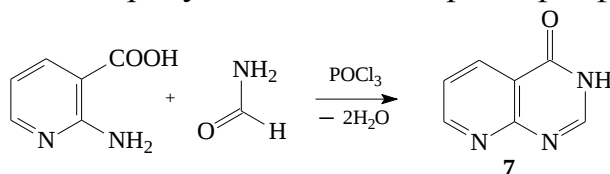
В отделе органического синтеза ИХРВ АН РУз в течение 35-40 лет ведутся систематические исследования по синтезу и химическим трансформациям пиримидинов, конденсированных с бензольным и тиофеновым кольцами. В работах начала 2000-ных годов особое внимание уделено трициклическим представителям этих соединений, а именно 2,3-полиметиленахиназолонам и 2,3-полиметилентиено[2,3-d]пиримидинам.

В настоящей работе осуществлены синтезы би- и трициклических производных пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов. Так, синтез 2-оксо-, -тиоксо-, -амино-5,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов (**4-6**) осуществлен конденсацией этилового эфира циануксусной кислоты с мочевиной, тиомочевиной и гуанидин карбонатом, соответственно. В качестве производных пиримидина получены 2-оксо-, -тиоксо-6-аминопиримидин-4-оны (**1, 2**) и 2,6-диамино-пиримидин-4-он (**3**). Последующая их конденсация

с ацетилацетоном в среде трифторуксусной кислоты приводил к целевым бициклическим продуктам.



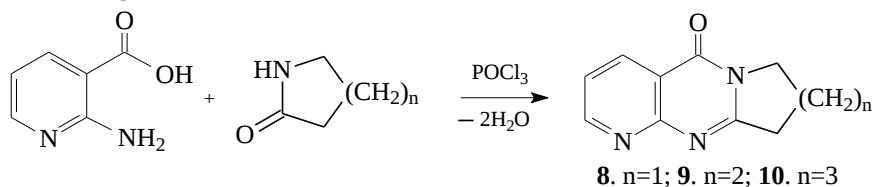
Кроме того, представитель бициклических продуктов - пиридо[2,3-d]-пиримидин-4-он был синтезирован конденсацией 2-аминоникотиновой кислоты с формамидом в присутствии оксихлорида фосфора (POCl_3).



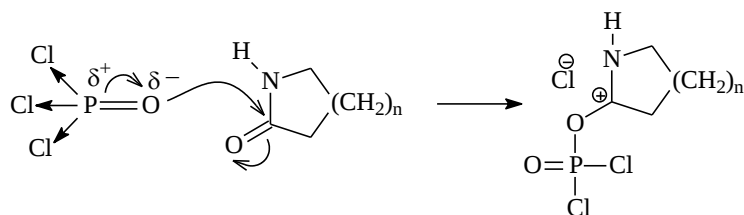
Пиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (7) синтезирован с количественным выходом по литературному методу с некоторой модификацией, и его физико-химические характеристики идентичны описанным в литературе. Поскольку в литературе не имелось спектральных данных 7, они были изучены. Так, амидная карбонильная группа в его ИК спектре проявляется в области 1691 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), а $\text{N}1=\text{C}2$ двойная связь - при 1611 см^{-1} . ^1H ЯМР спектр был снят в смеси растворителей - дейтерированного хлороформа (CDCl_3) и метанола (CD_3OD): 7.45 (1H, дд, $J=4.6, 7.9$, H-6), 8.19 (1H, с, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.58 (1H, дд, $J=2.0, 7.9$, H-5), 8.91 (1H, дд, $J=2.0, 4.6$, H-7), а также в кислой среде (дейтерированная уксусная кислота, CD_3COOD): 7.60 (1H, дд, $J=4.7, 7.9$, H-6), 8.54 (1H, с, $\text{C}_2\text{-H}$), 8.69 (1H, дд, $J=1.9, 8.0$, H-5), 9.03 (1H, уш.с., H-7). Спектр в кислой среде характеризуется смещением химических сдвигов в сторону слабых полей. ^{13}C ЯМР спектр (CD_3COOD): 119.01 (C-10), 124.51 (C-6), 138.64 (C-5), 150.54 (C-7), 156.69 (C-2), 158.01 (C-4), 178.10 (C-9).

Таким образом, показан способ синтеза 7 конденсацией 2-аминоникотиновой кислоты с формамидом в присутствии POCl_3 , который в дальнейшем был применен в синтезе трициклических пиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онов.

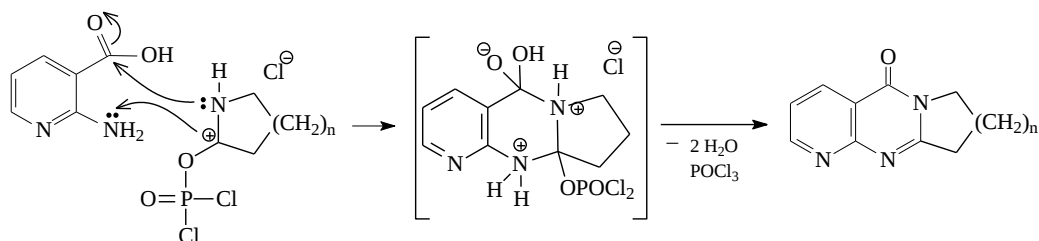
Синтез трициклических пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов.
Трициклические 2,3-три(тетра, пента)метиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-оны (8-10) были синтезированы исходя из 2-аминоникотиновой (2-амино-3-пиридин карбоновой) кислоты, которая подвергалась конденсации с γ -бутиролактамом, δ -валеролактамом и ϵ -капролактамом, соответственно, в присутствии POCl_3 .



Для этих реакций предложен следующий механизм: в начальной стадии POCl_3 атакует карбонильную группу, образуя карбокатион в составе циклического лактама:



Далее этот карбокатион (электрофил) атакует аминогруппу (нуклеофильный центр) аминоникотиновой кислоты, одновременно атакуется атом углерода карбоксильной группы атомом азота (нуклеофил) лактама. В результате образуется промежуточное соединение нижеприведенной структуры, отщепление от которого двух молекул воды и POCl_3 (возможно продукты их реакции) приводит к целевым трициклическим пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онам:



Выходы продуктов конденсации с лактамами в ряду 2-аминотиофен-3-карбоновой, 2-аминобензойной (антраниловой) и 2-аминопиридин-3-карбоновой кислот снижаются. Так, если 2,3-полиметилентиено[2,3-d]-пиримидин-4-оны получены с 81-92%-ными выходами, а 2,3-полиметиленихиназолы - с 56-70%-ными выходами, в случаях 2,3-полиметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов (**8-10**) они составили 30-45%. Этот факт объясняется тем, что π -электрон избыточное тиофеновое кольцо облегчает, а π -дефицитное пиридиновое кольцо затрудняет протекание данной конденсации.

Таблица 1.

Физико-химические характеристики **8-10**

№ соед.	Брутто формула	Выход, %	R_f ($\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$, 11:1)	Т пл., °C	LC-MS (+ESI): [M+H] ⁺
8	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$	38	0.52	139-140	188
9	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$	45	0.55	161-162	202.2
10	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$	30	0.58	119-120	216.2

В ИК-спектрах **8-10** имеются полосы поглощения, характерные для амидной карбонильной группы ($\text{N}-\text{C}=\text{O}$) в области $1722\text{-}1683\text{ см}^{-1}$, а полосы поглощения $\text{C}2=\text{N}1$ двойной связи проявляются в области $1625\text{-}1594\text{ см}^{-1}$.

В ^1H ЯМР спектрах **8-10** (CDCl_3) ароматические протоны наблюдаются в слабых полях при 7.31-7.34 м.д. в виде дублет дублетов (1H, дд, $J=4.6, 7.9$, H-6), 8.48-8.53 (1H, дд, $J=2.0, 7.9$, H-5) и 8.86-8.89 (1H, дд, $J=2.0, 4.6$, H-7). Они характеризуют химические сдвиги протонов пиридинового кольца молекул. При увеличении количества атомов углерода в полиметиленовой

цепочке обнаруживается смещение сигналов протонов пиридиновой части молекулы в сторону сильных полей спектра ЯМР ^1H (табл. 2.).

Увеличение количества атомов углерода в полиметиленовой цепочке также приводит к смещению сигналов протонов β -метиленовой группы в сторону сильных полей спектра ЯМР ^1H . Так, например, в случае **8** сигналы протонов β -метиленовой группы появляются при 2.26 м.д. в форме квинтета, эти протоны в **9** наблюдаются при 1.92 м.д., а протоны **10** накладываются с протонами γ -метиленовой группы и появляются при 1.81-1.82 м.д. Аналогично химические сдвиги протонов α -метиленовой группы наблюдаются при 3.2 (триметилен-производное, **8**), 3.03 (тетраметилен-производное, **9**) и 3.10 м.д. (пентаметилен-производное, **10**), соответственно. Во всех случаях сигналы протонов соседнего атома углерода с атомом азота N3 пиридинового кольца появляются в более слабой области, т.е. при 4.16 м.д. (**8**, $\gamma\text{-CH}_2$), 4.00 (**9**, $\delta\text{-CH}_2$) и 4.32 (**10**, $\varepsilon\text{-CH}_2$).

Кроме того, спектры ЯМР ^{13}C показали, что сигналы в сильной области являются характерными для полиметиленовой части молекул. В ^{13}C ЯМР спектре углеродные атомы α -метиленовой группы наблюдаются при 32.96 м.д. (**8**), 32.29 (**9**) и 37.93 (**10**), соответственно. Здесь также можно отметить смещение сигналов в сторону более сильных областей с увеличением полиметиленовой части молекулы. Атомы углеродов β -метиленовых групп в ^{13}C ЯМР спектре наблюдаются при 19.48 (**8**), 19.23 (**9**) и 25.13 (**10**), соответственно. В последних случаях наглядно становится отличие спектра для пентаметилен-производного, поскольку сигналы $\alpha\text{-C}$ атома **8** и **9** имеют близкие значения, в то время как сигнал **10** резко отличается. Это явление, по-видимому, является следствием отклонения углеродных атомов азепанового цикла у **10** от плоскости молекулы в целом. Сигналы $\gamma\text{-C}$ атомов (46.88, 22.00 и 27.95) резко отличаются, поскольку их природа также различна. Этот углерод у **8** соседствует с атомом азота N3, у **9** он имеет обычный характер насыщенного атома углерода, расположен почти в плоскости молекулы, в отличие от соответствующего углерода **10**. По-видимому, здесь будет целесообразно сравнение химических сдвигов углеродных атомов, соседствующих с N3 атомами: 46.88 ($\gamma\text{-C}$, **8**) 42.81 ($\delta\text{-C}$, **9**) и 43.24 ($\varepsilon\text{-C}$, **10**).

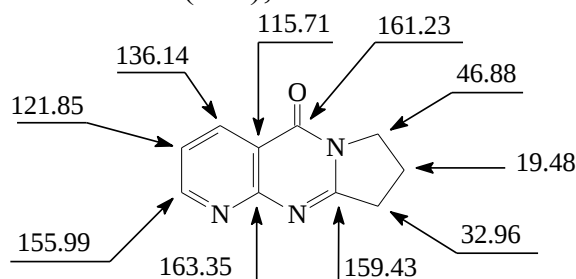
Таблица 2.

Спектральные характеристики **8-10**

№ соед.	УФ	ИК (KBr, ν , cm^{-1}):	^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц)	^{13}C ЯМР (100МГц, CDCl_3 , δ , м.д.)
8	нейтральная среда: 210.43, 268.93 (C=N), 301.93; кислая среда: 269.36, 302.68, 316.01; щелочная среда: 267.61, 301.58.	3409 (слаб.), 3221, 2921, 2862, 1718 (N- C=O), 1625 (C = N), 1491, 1457, 1400, 1307, 1257, 1203, 1095, 1046, 947, 849, 702, 644, 567, 441.	2.26 (2H, кв, $\beta\text{-CH}_2$), 3.20 (2H, т, J=7.9, $\alpha\text{-CH}_2$), 4.16 (2H, т, J=7.3, $\gamma\text{-CH}_2$), 7.34 (1H, дд, J= 4.6, 7.9, H-6), 8.53 (1H, дд, J=2.0, 7.9, H- 5), 8.89 (1H, дд, J=2.0, 4.6, H-7).	19.48 ($\beta\text{-C}$), 32.96 ($\alpha\text{-C}$), 46.88 ($\gamma\text{-C}$), 115.71 (C-10), 121.85 (C-6), 136.14 (C-5), 155.99 (C-7), 159.43 (C-2), 161.23 (C-4), 163.35(C-9).
9	нейтральная среда: 275.13, 306,01; кислая среда: 271.35,	2948, 2875, 1683 (N- C=O), 1594, 1579, 1567, 1463, 1436, 1397, 1347, 1293,	1.92 (2H, кв, $\beta\text{-CH}_2$), 1.97 (2H, кв, $\gamma\text{-CH}_2$), 3.03 (2H, т, J=6.7, $\alpha\text{-CH}_2$), 4.00 (2H, т, J=6.2, $\delta\text{-CH}_2$), 7.31 (1H, дд,	19.23 ($\beta\text{-C}$), 22.00 ($\gamma\text{-C}$), 32.29 ($\alpha\text{-C}$), 42.81 ($\delta\text{-C}$), 115.35 (C-10), 121.70 (C- 6), 136.22 (C-5), 156.19

	284.72, 294.10, 305.99; щелочная среда: 272.81, 305.87.	1243, 1215, 1169, 1095, 992, 910, 795, 729, 703, 678, 634, 570, 433	J= 4.6, 7.9, H-6), 8.49 (1H, дд, J=2.0, 7.9, H-5), 8.87 (1H, дд, J=2.0, 4.6, H-7).	(C-7), 157.43 (C-2), 158.75 (C-4), 162.617 (C-9).
10	нейтральная среда (этанол): 274.13, 303.89; кислая среда: 284.91, 304.23, 327.06; щелочная среда: 274.11, 303.91.	3442, 2934, 2859, 1722 (N-C=O), 1681, 1596, 1586, 1568, 1438, 1395, 1350, 1332, 1314, 1282, 1258, 1223, 1196, 1147, 1090, 1052, 978, 962, 926, 908, 890, 862, 848, 800, 733, 713, 688, 622, 566, 544, 490, 466, 434, 405.	1.81-1.82 (6H, м, β, γ, δ-CH ₂), 3.10 (2H, т, α-CH ₂), 4.32 (2H, т, J= 5.1, ε-CH ₂), 7.31 (1H, дд, J= 4.6, 7.9, H-6), 8.48 (1H, дд, J=2.0, 7.9, H-5), 8.86 (1H, дд, J=2.0, 4.6, H-7).	25.13, 27.95, 29.56 (β-C, γ-C, δ-C), 37.93 (α-C), 43.24 (ε-C), 121.98 (C-6), 136.58 (C-5), 156.06 (C-7), 115.23 (C-10), 157.45 (C-2), 162.29 (C-4), 163.48 (C-9).

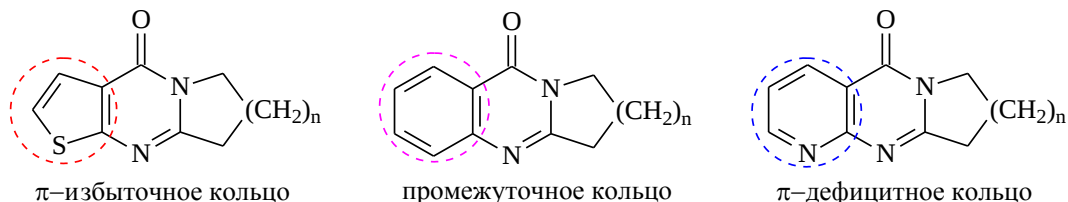
Сигналы углеродного атома карбонильной группы и атом C-9 **8-10** наблюдались в более слабом поле спектра ЯМР ¹³C: 161.23, 158.75 и 162.29 (C-4), и 163.35, 162.62 и 163.48 (C-9), соответственно.



Отнесение химических сдвигов углеродных атомов в ¹³C ЯМР спектре **8**

Таким образом, нами разработан новый способ получения трициклических пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов конденсацией 2-амино-никотиновой кислоты с лактамами в среде POCl₃. Наиболее трудно и с низким выходом протекает реакция с капролактамом. Показано, что протекания конденсации с лактамами в ряду 2-аминотиофен-3-карбоновой, 2-аминобензойной и 2-аминопиридин-3-карбоновой кислот затрудняется.

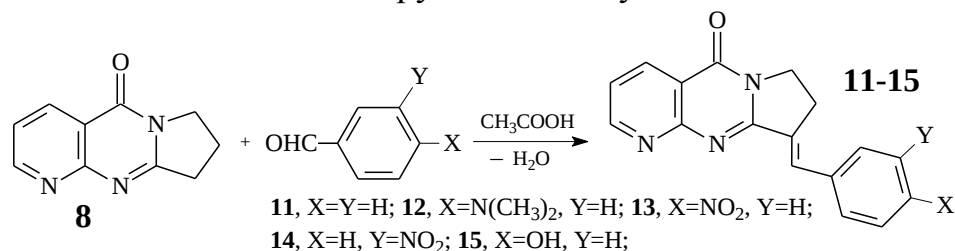
Химические превращения пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов. Электроно-дефицитное пиридиновое кольцо в сочетании с π-избыточным тиофеновым (тиено[2,3-d]пиримидин-4-оны) и бензольным кольцом (хиназолин-4-оны) составляет своеобразный ряд, в котором можно проследить изменение тех или иных химических свойств.



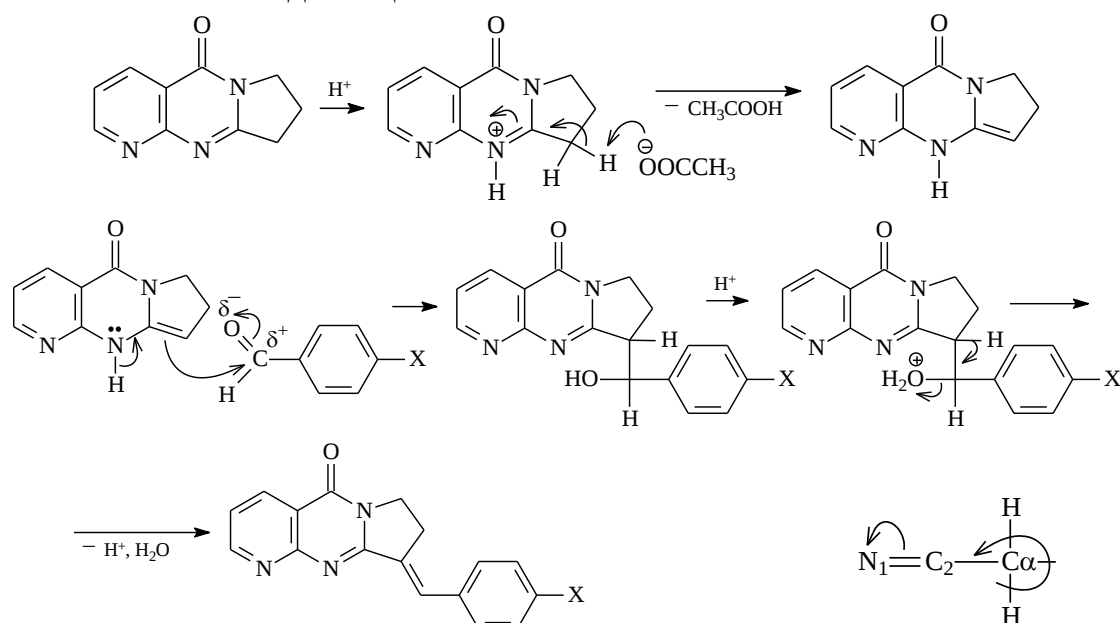
Конденсация в ряду пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов. Конденсация **8-10** с ароматическими альдегидами приводит к образованию α-арилиден-производных 2,3-три(тетра)метиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов с высокими выходами.

Взаимодействие 2,3-триметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (8) с ароматическими альдегидами. Конденсация **8** с ароматическим альдегидом осуществлена кипячением реакционной массы в среде уксусной кислоты в

соотношении реагентов 1:1.2. В качестве ароматических альдегидов были использованы бензальдегид, п-диметиламино-, п-нитро-, м-нитро- и п-гидроксibenзальдегиды. Реакции протекают с образованием продуктов конденсации по α -метиленовой группе по следующей схеме:



По-видимому, вероятный механизм реакции - это альдольно-котоновая конденсация. Протонированный атом азота N1 в кислой среде способствует легкому отщеплению водорода от α -метиленовой группы, тем самым облегчает конденсацию.



Чем сильнее σ, π -сопряжение, тем выше реакционная способность атомов водорода α -CH₂. При участии атома азота N1 в σ, π -сопряжении электронный заряд, передаваемый метиленовой группой, локализуется у атома азота, а не распределяется по циклу. В случае двух других β - и γ -метиленовых групп такое сопряжение не имеет места. Поэтому они не могут участвовать в аналогичных реакциях конденсации.

Таблица 3.

Физико-химические характеристики **11-15**

№ соед.	Брутто формула	Выход, %	R _f (CHCl ₃ :CH ₃ OH)	Т.пл., °C	LC-MS (+ESI):
11	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O	60	0.58 (12:1)	215-217	-
12	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	85	0.54 (12:1)	268-269	319.2 [M+H] ⁺
13	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₃	94	0.47 (10:1)	294-295	321.2 [M+H] ⁺ , 284.3, 216.2, 113.2, 89.7, 46.3
14	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₃	75	0.82 (10:1)	322-323	321 [M+H] ⁺ , 290.1, 274.0, 261.8, 198.0
15	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂	90	0.636 (10:1)	333-334	292 [M+H] ⁺ , 273.8, 250.1, 228.8, 209.0, 184.9, 172.1, 145.2, 121.1, 106.9, 79.1.

В продуктах конденсации отсутствуют сигналы протонов α -CH₂ в ¹H ЯМР спектре, которые в исходном соединении наблюдаются в области 3.20 м.д. в виде триплета. Протоны β -метиленовой группы резко сдвинуты в сторону слабого поля и наблюдаются в области 3.1-3.5 м.д., по сравнению с исходным соединением (2.26 м.д.). В то же время в химических сдвигах протонов γ -CH₂ группы значительных изменений не наблюдалось. Протоны пиридинового кольца молекулы также не чувствуют сильного влияния со стороны арилиденового фрагмента и наблюдаются в пределах 7.31-9.00 м.д.

Таблица 4.

Спектральные характеристики **11-15**

№ соед.	ИК (КВг, ν , cm^{-1}):	¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃ , δ , м.д., J/Гц)	¹³ C ЯМР (100МГц, CDCl ₃ , δ , м.д.)
11	3496, 3072, 2958, 2901, 2829, 2667, 2555, 1677 (N-C=O), 1585, 1559, 1485, 1472, 1449, 1429, 1388, 1326, 1280, 1233, 1180, 1097, 1026, 934, 909, 785, 757, 705, 687, 549, 516, 422.	3.50 (2H, м, β -CH ₂), 4.25 (2H, т, J=7, γ -CH ₂), 7.31-7.34 (1H, кв, Н-6), 8.54-8.56 (1H, дд, J=2, 7.9, Н-5), 8.92-8.94 (1H, дд, J=2, 4.5, Н-7).	-
12	3507, 3042, 2988, 2885, 2800, 1726 (N-C=O), 1669, 1573, 1555, 1523, 1423, 1361, 1189, 800, 677.	3.06 (6H, с, N(CH ₃) ₂), 3.10 (2H, тд, J ₁ =2.3, J ₂ =7.9, β -CH ₂), 4.14 (2H, т, J=7, γ -CH ₂), 7.34 (2H, д, J=8.7, Н=2',6'), 7.50 (2H, д, Н=3',5'), 7.56-7.59 (1H, дд, J=6, 8, Н-6), 7.79 (1H, т, J=2.7, =CH), 8.60 (1H, дд, J=1.4, 5.9, Н-5), 8.99 (1H, дд, J=1.4, 7.9, Н-7).	27.38 (β -C), 48.87 (γ -C), 50.06 (2C, N(CH ₃) ₂), 121.90 (α -C), 123.59 (2C, C-2', C-6'), 125.18 (C-10), 135.33 (C-6), 135.86 (2C, C-3', C-5'), 139.49 (C-5), 140.12 (C-2), 145.64 (C-7), 149.84 (C-1'), 150.50 (=CH), 156.66 (C-4'), 162.45 (C-9), 167.93 (C-4).
13	3430, 3120, 3061, 2980, 2924, 2852, 2012, 1672 (N-C=O), 1586, 1556, 1512, 1467, 1423, 1378, 1342, 1301, 1275, 1177, 1110, 909, 850, 805, 753, 723, 705, 679, 534, 502, 430.	3.15 (2H, т.д., J=6.5, 2.9, β -CH ₂), 4.16 (2H, т, J=6.5, γ -CH ₂), 7.44 (2H, д, J=9, Н=2',6'), 7.60 (1H, дд, J=7.9, 5.9, Н-6), 7.83 (1H, т, J=2.9, =CH), 7.98 (2H, д, J=8.8, Н=3',5'), 8.63 (1H, дд, J=1.7, 5.9, Н-5), 9.00 (1H, дд, J=1.7, 7.9, Н-7).	27.268 (β -C), 48.59 (γ -C), 121.61 (C-10), 124.97 (α -C), 126.84 (2C, C-2', C-6'), 133.94 (2C, C-3', C-5'), 135.89 (C-1'), 139.42 (C-6), 143.23 (C-4'), 149.64 (C-5), 150.21 (C-7), 150.72 (=CH), 156.32 (C-2), 162.22 (C-4), 167.55 (C-9).
14	ИК: 3078, 3055, 3032, 1676 (N-C=O), 1601, 1585, 1557, 1543, 1524, 1470, 1431, 1423, 1383, 1366, 1346, 1327, 1306, 1298, 1275, 1256, 1221, 1204, 1175, 1130, 1101, 1092, 1015, 947, 928, 907, 812, 791, 758, 739, 725, 702, 671, 538, 480		
15	ИК: 2668, 2361, 1682 (N-C=O), 1645, 1558, 1531, 1514, 1470, 1443, 1406, 1377, 1329, 1278, 1247, 1227, 1204, 1175, 1146, 1136, 1111, 1101, 1055, 905, 824, 799, 783, 719, 679, 540, 529, 523, 519, 505, 500		

Для однозначного подтверждения структур продуктов конденсации с ароматическими альдегидами нами были выращены монокристаллы **13**

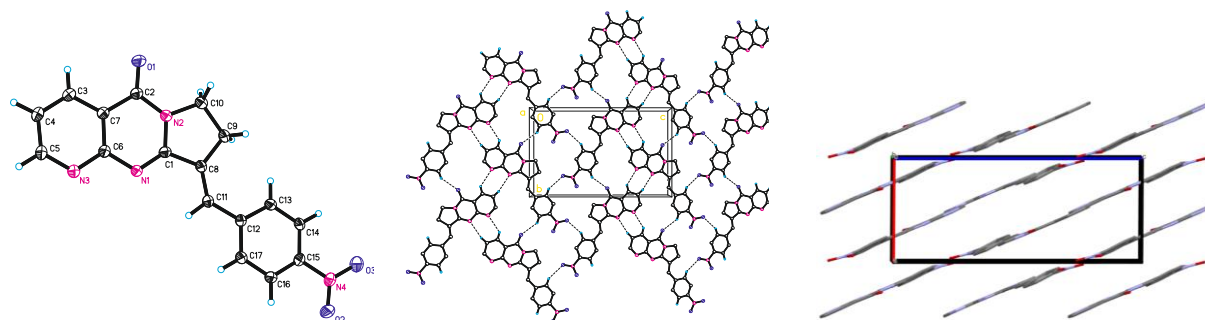
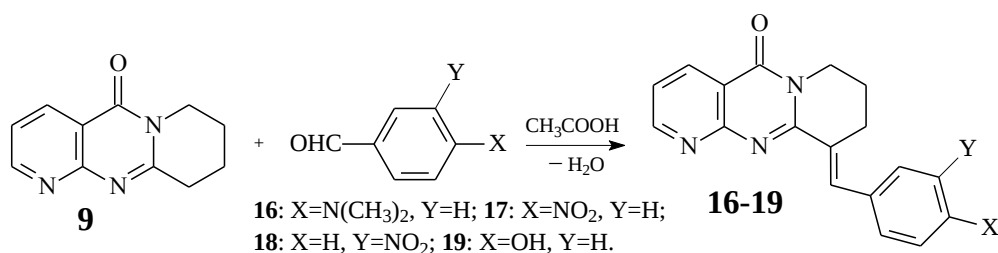


Рис. 1. Пространственная структура, водородные связи в кристаллической ячейке **13** и вид вдоль оси b кристаллической упаковки

медленным испарением раствора этанол-вода (2:1) при комнатной температуре и изучены характеристики кристаллов с помощью РСА.

Таким образом, на основе РСА однозначно доказана структура (E)-9-(4-нитробензилиден)-8,9-дигидропиридо[2,3-d]пирроло[1,2-a]пиримидин-5(7H)-она (**13**) и других продуктов конденсации с альдегидами. Материалы рентгеновской дифракции кристаллической структуры **13**, как CIF файлы, депонированы в центральной базе кристаллографических данных Кембриджа (CCDC 1456732).

Взаимодействие 2,3-тетраметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (**9**) с п-диметиламино-, п-нитро-, м-нитро- и п-гидроксibenзальдегидами идет с образованием продуктов конденсации по α-метиленовой группе:



В ¹H ЯМР спектрах продуктов конденсации исчезают сигналы протонов α-метиленовой группы, которые в исходных соединениях наблюдаются в области 3.03 м.д. Протоны пиридиновой части молекулы не испытывают сильного влияния со стороны арилиденового фрагмента и наблюдаются в пределах 7.24-8.92 м.д.

В ¹³C ЯМР спектре сигнал α-С атома претерпевает сильное смещение от значения 32.29 м.д. в исходном соединении в сторону слабых полей и наблюдается при 122.16 в случае нитробензилиден и при 123.63 в случае диметиламино-бензилиден производного, соответственно.

В случае **10** образование продуктов конденсации с альдегидами не обнаружено. Это объясняется, по-видимому, нарушением σ,π-сопряжении в системе N1-C2-αC из-за существенного отклонения α-С атома от плоскости молекулы в целом, поскольку семичленное азепановое кольцо имеет форму искривленной лодки, что приводит к нарушению орбитальной симметрии, которая необходима при образовании сопряженной системы. Кроме того, из-за увеличения электронодонорных свойств полиметиленовой цепочки уменьшается реакционная способность атомов водорода α-CH₂ группы.

Таблица 5.

Спектральные характеристики **16-19**

№ соед.	ИК (KBr, ν, см ⁻¹):	¹ H ЯМР (400МГц, CDCl ₃ , δ, м.д., J/Гц)	¹³ C ЯМР (100МГц, CDCl ₃ , δ, м.д.)
16	3435, 3064, 2925, 2891, 2852, 2812, 1673 (N-C=O), 1600, 1515, 1431, 1394, 1368, 1313, 1272, 1231, 1168, 948, 797, 732, 529, 450	1.96 (2H, кв, J=6.2, β-CH ₂), 2.92 (2H, т, J=6.1, γ-CH ₂), 2.95 (6H, с, N(CH ₃) ₂), 4.07 (2H, т, J=5.8, δ-CH ₂), 6.65 (1H, д, J=9.0, H-3',5'), 7.24 (1H, дд, J=7.9, 4.6, H-6), 7.42 (2H, д, J=8.9, H-2',6'), 8.41	21.88 (γ-C), 26.46 (β-C), 40.28 (2C, NCH ₃), 42.51 (δ-C), 111.11 (C-6'), 111.79 (C-2'), 114.77 (C-10), 120.97 (C-6), 123.63 (α-C), 124.09 (C-4'), 132.62 (C-5'), 132.64 (C-3'), 136.65 (C-5), 139.09 (C-1'), 150.62 (=CH),

		(1H, уш.с., =CH), 8.48 (1H, дд, J=2.1, 7.9, H-5), 8.87 (1H, дд, J=2.1, 4.6, H-7)	156.13 (C-7), 156.14 (C-2), 157.58 (C-4), 162.86 (C-9)
17	3436, 3081, 2926, 2852, 1673 (N-C=O), 1592, 1563, 1540, 1514, 1466, 1429, 1393, 1342, 1317, 1301, 1227, 1192, 1173, 1098, 924, 864, 845, 798, 753, 733, 714, 687, 557, 502	2.03 (2H, кв, J=4.1, β-CH ₂), 2.91 (2H, т, J=2.1, 7.9, γ-CH ₂), 4.12 (2H, т, J=5.9, δ-CH ₂), 7.35 (1H, дд, J=4.5, 7.9, H-6), 7.56 (2H, тд, J=8.9, H-2',6'), 8.21 (2H, тд, J=8.8, H-3',5'), 8.52 (1H, уш.с., =CH), 8.53 (1H, дд, J=2.0, 7.9, H-5), 8.92 (1H, дд, J=2.0, 4.5, H-7)	Растворитель CF ₃ COOD: 21.68 (γ-C), 25.97 (β-C), 42.97 (δ-C), 115.50 (C-10), 122.16 (α-C), 123.88 (2C, C-2', C-6'), 130.78 (2C, C-3', C-5'), 132.46 (C-1'), 134.96 (C-6), 136.50 (C-4'), 142.50 (C-5), 147.29 (=CH), 153.93 (C-7), 156.65 (C-2), 157.17 (C-4), 162.62 (C-9)
18	ИК: 3433, 3076, 2929, 2857, 1676, 1622, 1591, 1564, 1528, 1477, 1431, 1391, 1350, 1296, 1226, 1191, 1167, 1097, 917, 839, 795, 739, 713, 664, 572, 434; УФ: 206, 269, 323		
19	ИК: 3504, 2924, 2854, 1675, 1596, 1573, 1535, 1512, 1433, 1393, 1284, 1250, 1232, 1170, 1107, 917, 839, 794, 697, 522, 430; УФ: 239, 360		

Таким образом, впервые осуществлена конденсация 2,3-три(тетра)-метиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов (**8-10**) с ароматическими альдегидами в кислой среде, приводящая к образованию α-арилиден-производных **11-19**. Конденсация в этом ряду с ароматическими альдегидами затрудняется при увеличении количества метиленовых звеньев. Реакционная способность α-метиленовой группы в реакциях с ароматическими альдегидами увеличивается в ряду тиено-, бенз- и пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов.

Взаимодействие 2,3-полиметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов с реагентом Вильсмейера-Хаака. Формилирование 2,3-триметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она. Взаимодействие 2,3-триметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (**8**) с реагентом Вильсмейера-Хаака приводит к образованию (E)-9-(N,N-диметиламинометилен)-8,9-дигидропиридо[2,3-d]-пирроло[1,2-a]пиримидин-5(7H)-она (**20**). Данный продукт выделен при обработке реакционной смеси водой с последующим добавлением разбавленного водного аммиака до pH = 9.

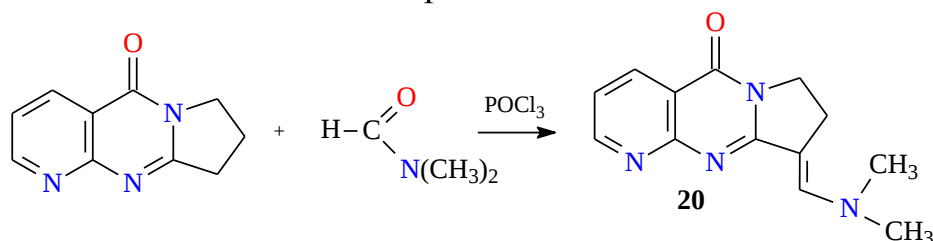


Таблица 6.

Физико-химические и спектральные характеристики **20**

Брутто формула	Выход, %	R _f (CHCl ₃ :CH ₃ OH, 10:1)	T пл., °C	LC-MS (+ESI):
C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O	71	0.67	206-208	243.0 [M+H] ⁺ , 227.0, 213.0, 200.0, 186.0, 171.9, 146.0, 120.9, 93.1, 68.2, 58.1, 42.0.
УФ	нейтральная среда (этанол): 286.3, 356.96; кислая среда (HCl, изменение окраски): 288.2, 369.33, 426.08; щелочная среда (NaOH): 285.26, 356.59			
ИК (KBr, ν, см ⁻¹)	3577, 3383, 3238, 3072, 2903, 2812, 2228, 1651 (N-C=O), 1614, 1590, 1550, 1477, 1436, 1412, 1391, 1370, 1320, 1301, 1284, 1244, 1179, 1125, 1090, 1061, 1018, 912, 882, 835, 802, 755, 728, 714, 555, 457, 419			

¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD, δ, м.д., J/Гц)	3.22 (2H, т, J=8.2, β-CH ₂), 4.08 (2H, т, J=8.0, γ-CH ₂), 7.65 (1H, уш.с., =CH), 7.19 (1H, дд, J=4.7, 7.8, Н-6), 8.39 (1H, дд, J=7.8, 2.0, Н-5), 8.67 (1H, дд, J=4.7, 2.0, Н-7).
---	--

Структура **20** изучена РСА. Монокристаллы были выращены медленным испарением ацетонового раствора при комн. Т. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджской базе кристаллографических данных под номером CCDC 1476418.

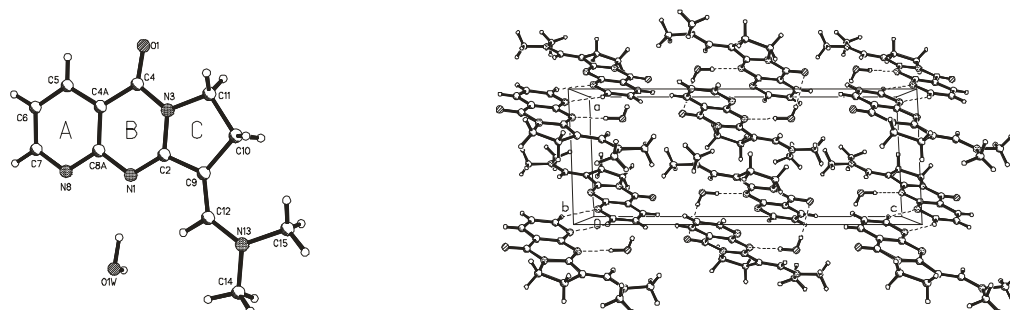


Рис. 2. Пространственная структура, водородные связи в кристаллической ячейке моногидрата **20**

Формилирование 2,3-тетраметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (9). Взаимодействие **9** с реагентом Вильсмейера-Хаака также приводит к образованию α-диметиламинометилен-производного (**21**).

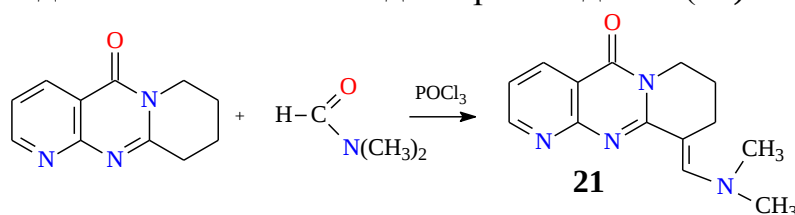
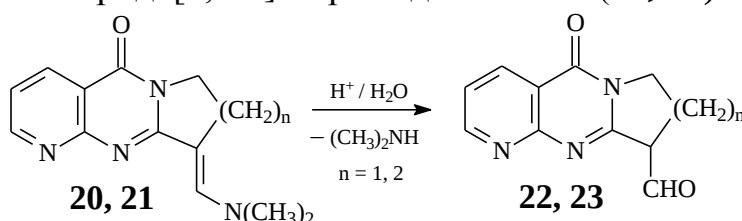


Таблица 7.

Физико-химические и спектральные характеристики **21**

Брутто формула	Выход, %	R _f (CHCl ₃ :CH ₃ OH, 11:1)	T пл., °C	LC-MS (+ESI):
C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O	75	0.61	214-215	257 [M+H] ⁺ , 226.7, 214.0, 197.9, 172.1
УФ	нейтральная среда (этанол): 279.73, 334.22, 361.77; кислая среда (HCl): 286.36, 332.65, 363.09; нейтрализация (HCl+NaOH): 286.40, 363.02			
ИК (KBr, ν, см ⁻¹)	3432, 3069, 3019, 2938, 2896, 2849, 1696 (N-C=O), 1628, 1600, 1560, 1504, 1453, 1438, 1399, 1366, 1293, 1267, 1165, 1136, 1104, 1060, 1047, 1000, 940, 873, 844, 822, 808, 776, 724, 621, 539, 462, 436			
¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD, δ, м.д., J/Гц)	1.99 (2H, м, γ-CH ₂), 2.58 (2H, т, J=5.9, β-CH ₂), 3.97 (2H, т, J=5.9, δ-CH ₂), 7.29 (1H, дд, J=4.9, 7.8, Н-6), 8.40 (1H, дд, J=7.8, 1.8, Н-5), 8.60 (1H, дд, J=4.7, 1.7, Н-7), 8.90 (1H, уш.с., =CH)			

Дальнейший гидролиз (раствором 10%-ной HCl) диметиламинометилен-производных 2,3-три(тетра)метиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов (**20**, **21**) приводит к образованию α-формил-2,3-три(тетра)метиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов (**22**, **23**):



На образование соединения **22** указывает обнаружение молекулярных ионов $[M+H]^+$ 216 и $[M-H]^-$ 214 и их фрагментов в спектрах снятых в жидкостной хроматографии / масс-спектрометрии (LC-MS, MS/MS).

Взаимодействие 2,3-пентаметиленипиридо[2,3-d]пиримидин-4-она с реагентом Вильсмейера-Хаака. Аномальное образование (E)-11-(аминометилиден)-10,11-дигидропиридо[2,3-d]азепано[1,2-a]пиримидин-5(7H)-она и его кристаллическая структура. Образование (E)-11-(аминометилиден)-10,11-дигидропиридо[2,3-d]азепано[1,2-a]пиримидин-5(7H)-она (**25**) обнаружено при взаимодействии **10** с реагентом Вильсмейера-Хаака, разложении реакционной смеси водой и последующей обработкой водным аммиаком. Данная структура подтверждена PCA и LC-MS данными.

Реакция, по-видимому, протекает по следующей схеме:

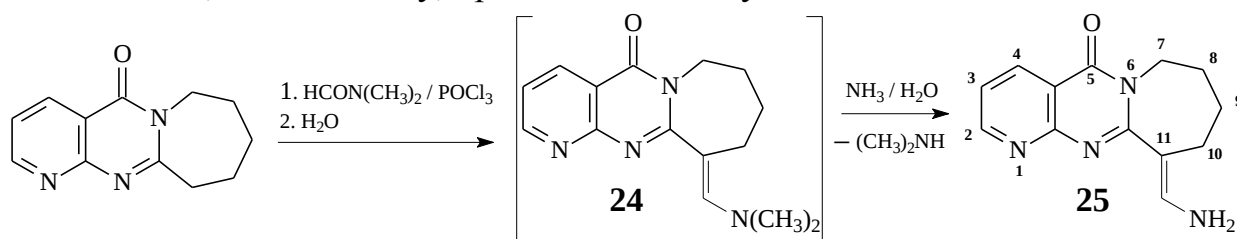


Таблица 8.

Физико-химические и спектральные характеристики **25**

Брутто формула	Выход, %	R _f (CHCl ₃ :CH ₃ OH, 10:1)	T пл., °C	LC-MS (+ESI):
C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O	60	0.545	185-187	243.0 $[M+H]^+$, 216.1, 201.1, 174, 160.9, 148.0, 121.0, 93.0, 79.0, 55.1, 39.1
УФ	нейтральная среда (этанол, λ _{max} , нм): 279.58, 348.97; кислая среда (HCl): 280.24, 362.37, 420.80; нейтрализация (HCl+NaOH): 279.12, 318.11, 362.29; щелочная среда (NaOH): 275.83, 347.71			
ИК (KBr, ν, см ⁻¹)	3382 (NH ₂), 3325, 3203, 3064, 2924, 2869, 2824, 1642 (N-C=O), 1613 (NH), 1591, 1562, 1523, 1470, 1433, 1389, 1353, 1319, 1267, 1249, 1227, 1184, 1126, 1107, 1077, 1045, 976, 934, 864, 825, 783, 735, 688, 663, 601, 548, 420			
¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD, δ, м.д., J/Гц)	1.77 (2H, м, γ-CH ₂), 1.92 (2H, м, δ-CH ₂), 2.39 (2H, м, β-CH ₂), 4.20 (2H, т, J=6.1, ε-CH ₂), 7.45 (1H, уш.с., =CH), 7.28 (1H, дд, J=4.6, 7.9, H-6), 8.45 (1H, дд, J=7.9, 2.1, H-5), 8.74 (1H, дд, J=4.6, 2.1, H-7)			

Монокристаллы вещества **23** были выращены из метанольного раствора медленным испарением растворителя при комн. Т. Продукт реакции отличается от такового, который получен при формилировании **8** и **9**. Таким образом, в реакции **10** с реагентом Вильсмейера-Хаака обнаружено образование (E)-11-(аминометилиден)-10,11-дигидропиридо[2,3-d]азепано[1,2-a]пиримидин-5(7H)-она (**25**). Полученный результат был объяснен переаминированием вероятно образующегося 11-диметиламинометилен-производного (**24**) под действием аммиака.

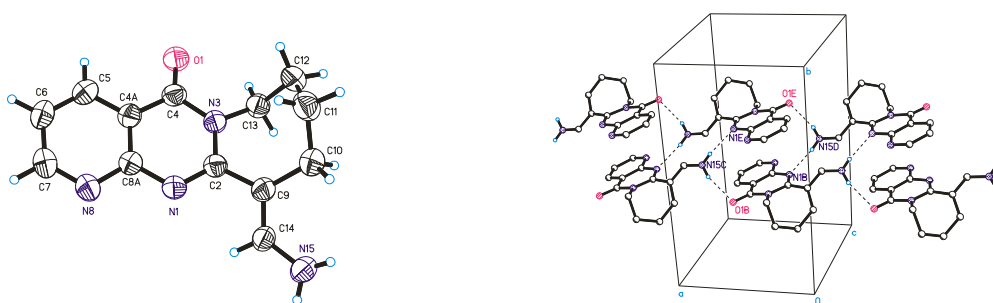
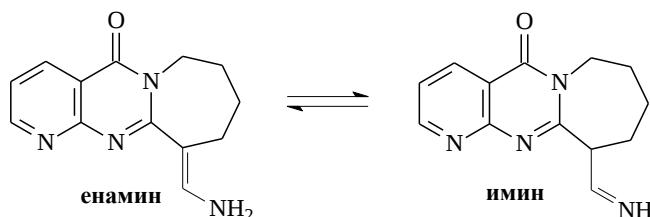


Рис. 3. Пространственная структура и упаковка молекул в кристаллической ячейке **25**

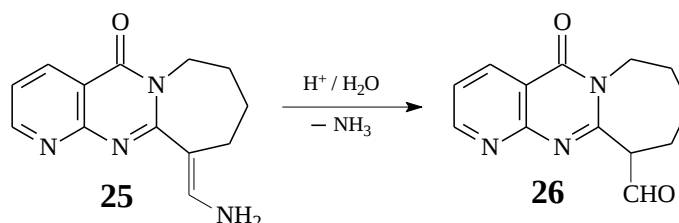
Известно, что в этом случае имеется возможность енамин-иминной таутомерии:



Образование енамина **25** в кристаллическом состоянии во время экспериментов объясняется образованием термодинамически более стабильной формы за счет сопряженной системы. Энергетический выигрыш имеет место и при замещении более объемистой $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ группы на $-\text{NH}_2$ группу меньшего размера. Резкое отличие (на $0.32\text{\AA}$) в межатомных расстояниях $\text{N} \leftrightarrow \text{C}\beta$ в соединениях **20** [$(\text{CH}_3)_2\text{N} \leftrightarrow \text{C}\beta$ $3.25\text{\AA}$] и **25** [$\text{H}_2\text{N} \leftrightarrow \text{C}\beta$ $2.93\text{\AA}$] количественно показывает пространственный эффект азепанового кольца (**25**) по сравнению с тетрагидропирирольным (**20**) кольцом.

Следует особо отметить, что впервые выделено устойчивое соединение, содержащее необычную $(=\text{CH}-\text{NH}_2)$ функциональную группу. Как таковые соединения не найдены в литературе!

Дальнейший гидролиз аминометилен-производного приводит к образованию α -формил-2,3-пентаметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (**26**), имеющего брутто формулу $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ и $M=243$, что подтверждено данными LC-MS:



Селективное восстановление $\text{N1}=\text{C2}$ связи. Восстановления 2,3-триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (**8**) боргидридом натрия в спиртовом растворе при кипячении приводит к образованию энантиомерных 2,3-триметилен-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов (**27/28**). В данном случае идет избирательное восстановление $\text{N1}=\text{C2}$ двойной связи пиримидинового кольца, а карбонильная группа $\text{C}=\text{O}$ в положении 4 остаётся незатронутой.

Ход реакции контролировали ТСХ. Продукты восстановления были разделены на оптические антиподы с использованием ВЭЖХ на колонке с

хиральным адсорбентом. Время удерживания RT составляло: 8.567 (46.5041%) и 9.108 (53.4959%), соответственно.

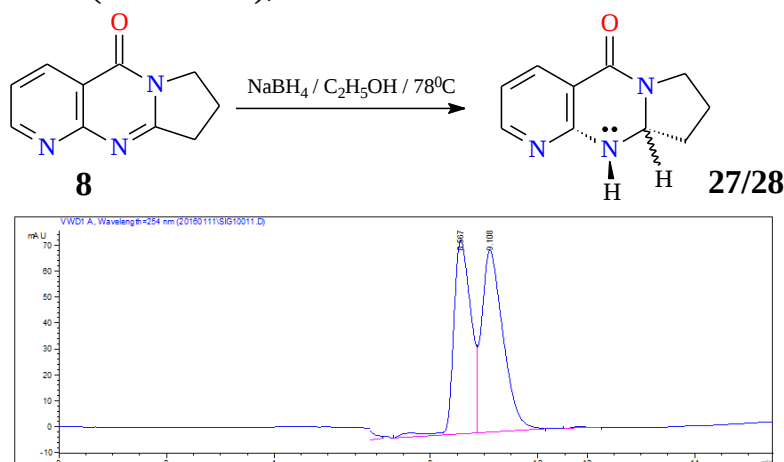
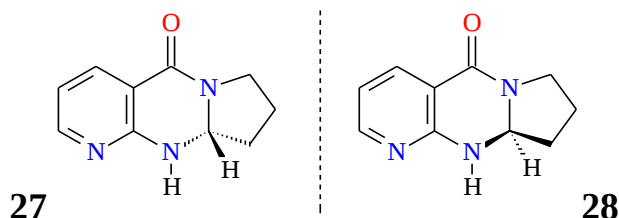


Рис. 4. Хроматограмма разделенных продуктов **27** и **28** на ВЭЖХ

ESI-MS спектр продукта реакции дает сильный пик молекулярного $[M+H]^+$ иона при m/z 190, что указывает на молекулярную массу этого соединения 189, и вместе с 1H ЯМР спектральными данными приводит к молекулярной формуле C₁₀H₁₁N₃O.

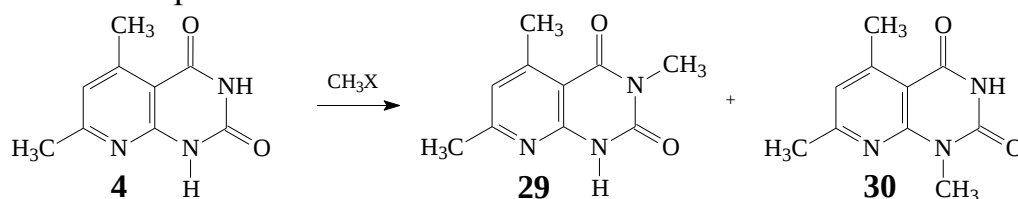
При восстановлении **8** полоса поглощения при 1625 см⁻¹ (C=N) исчезает в ИК спектре (**27/28**). Полоса поглощения карбонильной группы при 1718 см⁻¹ (CO) в исходном соединении, смещается в сторону низкочастотных областей (1654 см⁻¹). В результате избирательного восстановления образуется насыщенная N1-C2 связь (продукт восстановления, **27/28**).

В 1H ЯМР спектре **27/28** сигналы протонов α - и β -CH₂ групп появляются в области 1.85-2.40 (4H) в виде мультиплета, в отличие от исходного соединения [3.20 (2H, т, J=7.9, α -CH₂), 2.26 (2H, кв., β -CH₂)]. Сигналы протонов γ -CH₂ группы, проявляющиеся в областях 3.59 (1H, тд, J = 8.6; 2.9, γ_a -CH₂) и 3.70 (1H, м, γ_e -CH₂), также отличаются от сигналов аналогичных протонов в исходном соединении [4.16 (2H, т, J=7.3, γ -CH₂)]. Здесь очевидным становится тот факт, что восстановление N1=C2 связи до HN-CH приводит к заметному смещению химических сдвигов протонов метиленовых групп в сторону сильных полей. Обнаружено также существенное смещение сигналов протонов пиридинового кольца при восстановлении. Так, в исходном соединении они появляются при м.д.: 7.34 (1H, дд, J= 4.6, 7.9, C₆-H), 8.53 (1H, дд, J=2.0, 7.9, C₅-H), 8.89 (1H, дд, J=2.0, 4.6, C₇-H), соответственно; а в продукте восстановления эти же протоны наблюдаются в областях: 6.74 (1H, дд, J = 5.0; 7.6, C₆-H), 8.06 (1H, дд, J = 1.8; 7.4, C₅-H) и 8.10 (1H, дд, J = 1.8; 5.0, C₇-H), соответственно; т.е. и здесь наблюдается смещение химических сдвигов протонов в сторону сильных полей. Протон асимметрического углерода C₂-H обнаружен при 5.10 (1H, дд, J = 7.1; 5.3), а протон у атома N1 при 5.74 (1H, ш.с., NH), эти протоны отсутствуют в исходном соединении.

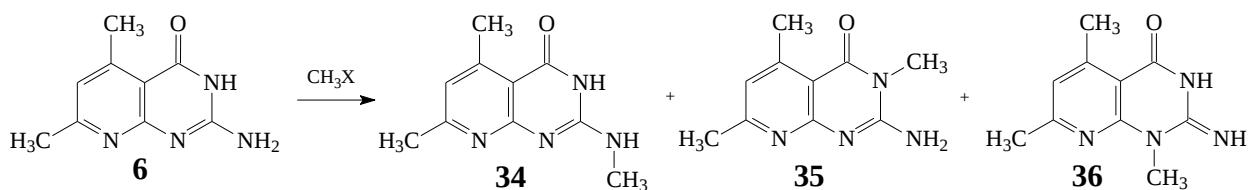
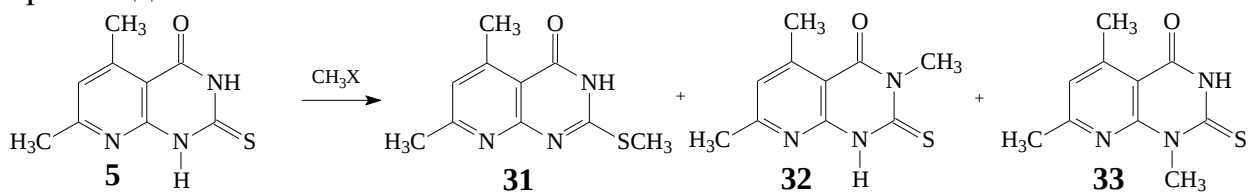


Таким образом, на основании спектральных данных однозначно доказано восстановление именно N1=C2 двойной связи **8** действием NaBH₄.

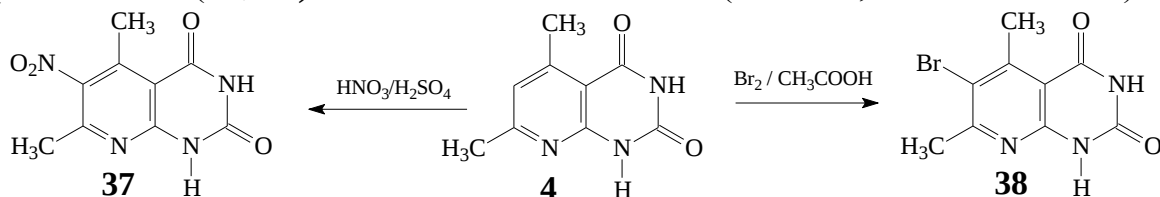
Электрофильное замещение и присоединение. Метилирование 2-оксо-5,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (**4**) метилйодидом и метилтозилатом в растворе идет по экзоциклическим атомам азота N1 и N3 пиримидинового кольца. При этом атомы O во втором и четвертом положениях не затрагиваются, т.е. **4** проявляет двойственную реакционную способность в реакциях метилирования:



Замена атома O во втором положении на S (**5**) или на NH-группу (**6**) способствовала появлению множественной реакционной способности, т.е. в отличие от оксопроизводного, в последних случаях кроме N-метильных производных, также были получены 2-метилтио- или 2-метиламино-производные:

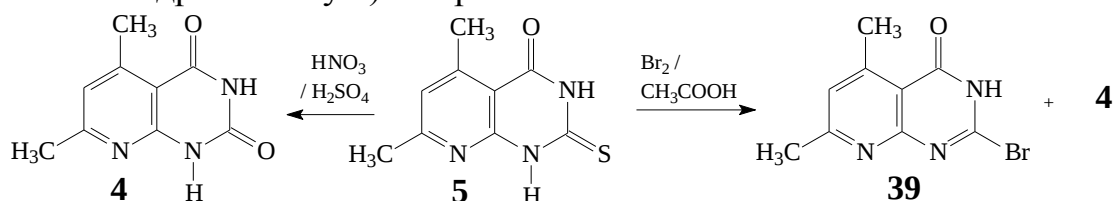


При нитровании и бромировании **4** наблюдается электрофильное замещение у пиридинового кольца, с образованием 6-нитро(бром)-производных (**37**, **38**) с невысокими выходами (12 и 8%, соответственно):



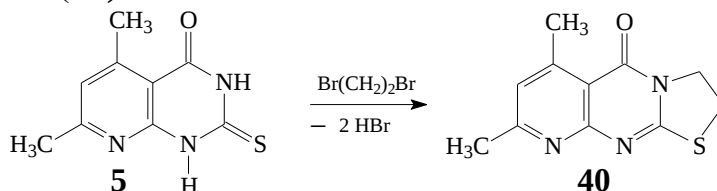
Низкий выход этих продуктов замещения объясняется низкой склонностью пиридинового кольца к реакциям электрофильного замещения. Под электронодонорным влиянием двух метильных групп удастся осуществить замещение на 6-ом положении с низким выходом продуктов.

При бромировании **5** происходит конкурирующее нуклеофильное замещение SH-группы на бром (**39**, 8%) или гидроксильную группу (78%), в котором количество последнего преобладает. В случае нитрования его получен продукт окисления (или также нуклеофильное замещение тиольной группы на гидроксильную) с образованием **4**.

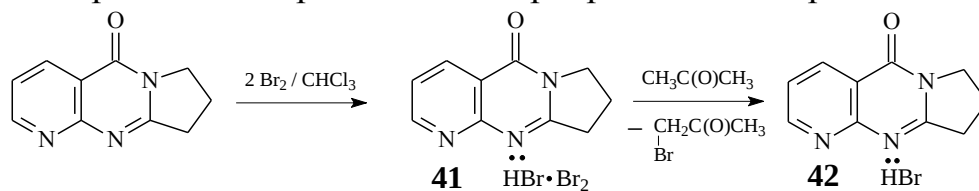


Эти факты объясняются большей нуклеофильностью S во втором положении и меньшей электроотрицательностью его по сравнению с O аналогом. В случае 2,3-три(тетра, пента)метиленирпиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онов (**8-10**) влияние метиленовых цепочек, затухает из-за наличия пиримидинового кольца между пиридиновым ядром и этими группировками. Поэтому нам не удалось осуществить нитрование **8-10** при более низких температурах (70-90°C) нитрующей смесью (HNO₃/H₂SO₄). Проведение реакций при высоких температурах (300-500°C) сочли нецелесообразным.

Продукт одновременного алкилирования двух реакционных центров N3 и S наблюдался при алкилировании **5** действием 1,2-дибромэтана. При этом был получен 4,5-дигидро-1,3-тиазоло-5,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-4-он (**40**).

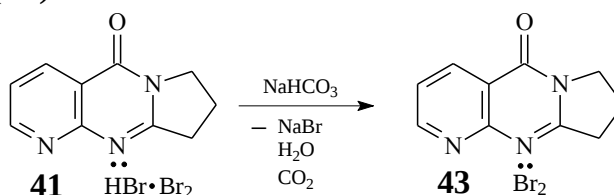


Бромирование 2,3-триметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (**8**) в растворе хлороформа прямым действием молекулярного брома при комнатной температуре приводит к образованию перброма 2,3-триметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (**41**). Обработка ацетоном последнего приводит к образованию гидроброма **42** и бромацетона.

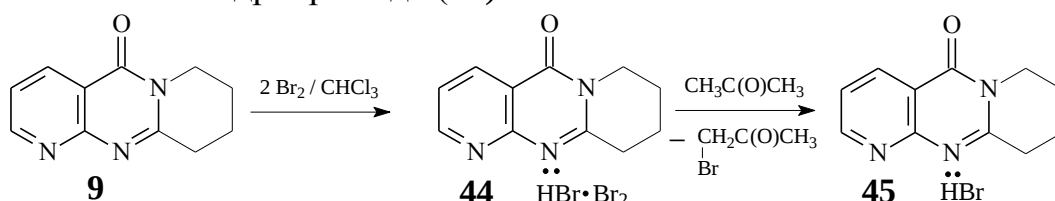


Следует, отметить, что попытки введения брома (100-110°C, Br₂/CH₃COOH) в пиридиновое кольцо не увенчались успехом. Этот факт объясняется низкой склонностью пиридинового ядра к реакциям электрофильного замещения, протонизации атома азота в его составе

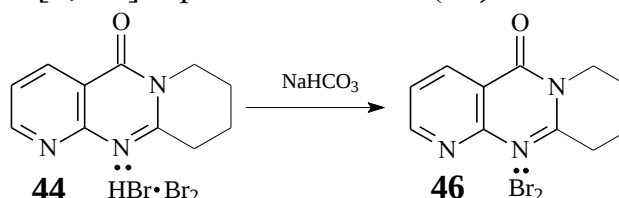
препятствует электрофильному замещению. Обработка **41** с раствором NaHCO_3 приводит к бромному комплексу 2,3-триметиленпиридо[2,3-d]-пиримидин-4-она (**43**):



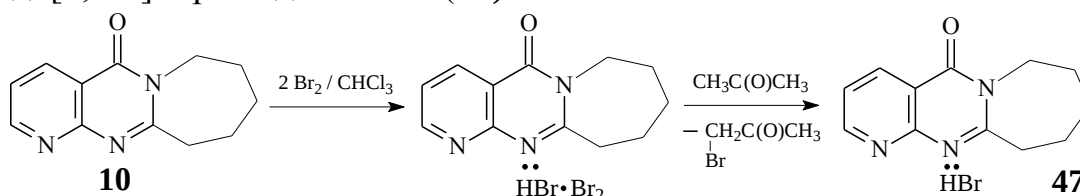
Аналогично **41** был получен пербромид 2,3-тетраметиленпиридо[2,3-d]-пиримидин-4-она (**44**). Обработка ацетоном продукта реакции приводит к образованию его гидробромида (**45**).



Обработка **44** раствором NaHCO_3 дает бромный комплекс 2,3-тетраметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (**46**):



Аналогично осуществлен синтез гидробромида 2,3-пентаметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (**47**):



При нагревании пербромидов 2,3-три(тетра)метиленпиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онов (**41**, **44**) в уксусной кислоте нам не удалось обнаружить образование бром-производного ни в пиридиновом кольце, и ни в полиметиленовых цепочках. Это объясняется природой электронодефицитного пиридинового кольца.

Показано, что место координации $\text{HBr} \cdot \text{Br}_2$, HBr или Br_2 в полученных продуктах реакции является именно N1 атом пиримидинового кольца. Это утверждение подтвержден получением кристаллов **20** (рис. 3) в виде моногидрата.

Изучение процесса дейтерообмена. Обмен атома водорода при α -C атоме 2,3-триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (**8**) на дейтерий изучен в растворителях: дейтерированного метанола (CD_3OD , нейтральная среда), дейтерированного метанола с добавлением гидроксида натрия ($\text{CD}_3\text{OD} + 0.1\% \text{ NaOH}$, щелочная среда) и в дейтерированной уксусной кислоте (CD_3COOD , кислая среда) с помощью ^1H ЯМР спектроскопии.

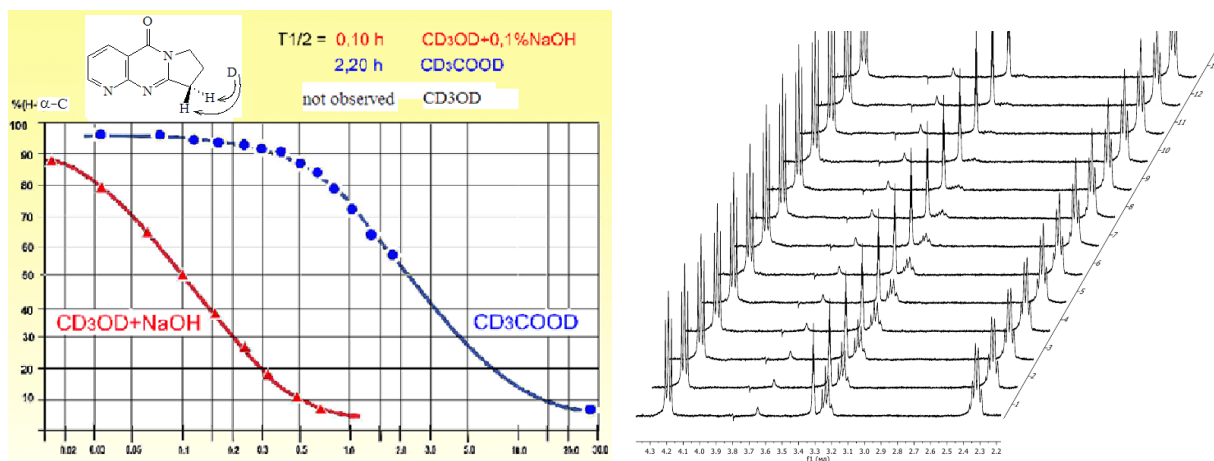
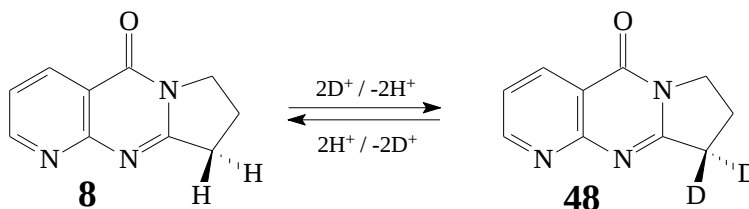


Рис. 5. Динамика обмена водорода при α -C **8** на дейтерий

При этом выявлено, что в метанольном растворе дейтерообмен не наблюдается. Отмечено, что в сильнощелочной среде скорость дейтерообмена в 22 раза превышает скорости обмена в уксуснокислой среде (рис. 5).



Постепенное исчезновение сигналов атомов водорода при α -C хорошо прослеживается в спектре (рис. 5, центральные линии, переход снизу-вверх).

Таким образом, нами было выявлено ускорение процесса дейтерообмена атомов водорода у α -C атома 2,3-триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она (**8**) при переходе от кислой к щелочной среде. При этом образуется α, α -дидейтеро-2,3-триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-он (**48**). Метилат анион в растворе, а также наличие N1-C2-C α системы, которая склонна к сопряжению, благоприятствуют дейтерообмену, поскольку в растворе дейтерированного метанола в отсутствии щелочи дейтерообмен не имеет место. Кроме того, дейтерообмен не наблюдается у соседних метиленовых групп.

В третьей главе диссертации “Биологическая активность синтезированных пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов” подробно описаны результаты гербицидной и ростстимулирующей активности веществ, которые были изучены в лаб. фитотоксикологии ИХРВ АН РУз. Проведенные опыты на пшеницы сорта “Газфон”, огурцов сорта “Узбекистан”, тыквы сорта “Ширинтой” показали, что соединение **8** обладает слабой ингибирующей активностью, а соединения **21** и **22** в концентрациях 0.0001% и 0.00001% проявляют высокую ростстимулирующую активность цитокининового типа действия. Это определяют потенциальную перспективу создания препаратов на их основе.

Результаты МТТ тестов проведенных сотрудниками лаб. молекулярной генетики ИХРВ АН РУз показали, что соединения **8** и **9** не обладают цитотоксической активностью.

В четвертой главе диссертации “**Эксперименты по синтезу новых представителей пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов и их химическим превращениям**” описаны методы проведения экспериментов, результаты спектральных и других методов анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложен новый способ получения 2,3-полиметиленирпиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онов конденсацией 2-аминоникотиновой кислоты с лактамами.

2. Показано закономерное затруднение синтеза и реакции конденсации пиридопиримидинов при увеличении количеств метиленовых групп в лактаме.

3. Структура 3-х синтезированных соединений доказана рентгеноструктурным анализом и введена в базу кристаллографических данных Кембриджа.

4. Найдено образование различных продуктов при формилировании полиметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов реагентом Вильсмейера-Хаака. На реакцию образования нового аминометилиденового соединения предложен механизм заключающийся в нуклеофильном замещении диметиламино-группы, связанной с двойной связью, на amino-группу.

5. Показано образование комплексов по N1 атому 2,3-полиметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов с HBr_3 , HBr и Br_2 .

6. Найдено закономерное затруднение электрофильного замещения в пиридиновом кольце в ряду тиено-, бенз- и пиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онов.

7. Осуществлено селективное восстановление $\text{N1}=\text{C2}$ двойной связи 2,3-триметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она и доказано при этом образование оптических изомеров.

8. Методом кванто-химических расчетов показана линейная корреляция между свойством протонизации N1 атома пиримидинового ядра и электронной природой различных циклов.

9. Впервые показано, что фрагментация 2,3-полиметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов в масс спектре сопровождается образованием иона с молекулярной массой 93.

10. Впервые доказано замещение водородов при α -C атоме 2,3-триметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она на дейтерий в сильнощелочной и кислой средах.

11. Найдена ростстимулирующая активность цитокининового типа действия в ряду полиметиленирпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов при их концентрации 0.0001-0.00001%, что служит научной основой для прикладных исследований в этом направлении.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc 27.06.2017.K.01.03
ON THE ADMISSION OF SCIENTIST DEGREES
AT THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

KHODJANIYAZOV KHAMID

**SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATION
OF PYRIDO[2,3-d]PYRIMIDIN-4-ONES**

02.00.03 – Organic chemistry

**DISSERTATION ABSTRACT
FOR THE DOCTOR OF CHEMICAL SCIENCES (DSc)**

Tashkent – 2018

The title of the doctoral dissertation (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.2.DSc./K30

Doctoral dissertation was performed at the Institute of the Chemistry of Plant Substances.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website at ik-kimyo.nuu.uz and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal www.ziynet.uz.

Scientific consultant:	Sagdullaev Shamansur Doctor of technical sciences, professor
Official opponents:	Abdushukurov Anvar Doctor of chemical sciences, professor Azizov Umarkhon Doctor of chemical sciences, professor Matchanov Alimjon Doctor of chemical sciences
Lead organization:	Tashkent Pharmaceutical Institute

Defense of the dissertation will on "___" _____ 2018.at ____ at a meeting of the Scientific Council DSc 27.06.2017.K.01.03 at the National university of Uzbekistan. (Address: 100174, Tashkent city, University str. 4. Tel.: (99871)227-12-24, fax: (99824) 246-53-21; 246-02-24. E-mail: nauka@nuu.uz. Administrative building of the National University of Uzbekistan, 2nd floor, 1st room.)

The doctoral dissertation can be found in the Information and Resource Center of the National University of Uzbekistan (registered for ____). Address: 100174, Tashkent, University str., 4. Administrative building of the National University of Uzbekistan, 2nd floor, 4th room.

The abstract is sent out "___" _____ 2018.
(mailing list № _____ from "___" _____ 2018).

Kh.T. Sharipov
The Chairman of the Scientific Council for
awarding academic degrees,
Doctor of chemical sciences, professor

D.A. Gafurova
The Scientific Secretary of the Scientific Council
For awarding academic degrees,
Doctor of chemical sciences

I.A. Abdugafurov
Deputy scientific seminar at
the Scientific Council on award of a degree,
Doctor of chemical sciences

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation)

The aim of the research work is synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones and the comparative analysis reactionary in reactions with electrophilic reagents.

The objects of the research work are pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones and 2,3-polymethylenepyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones, α -arylidene-2,3-polymethylenepyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones, (E)-9-(N,N-dimethylamino-methylidene)-8,9-dihydropyrido[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-5(7H)-one, (E)-11-aminomethylidene-10,11-dihydropyrido[2,3-d]azepano[1,2-a]pyrimidin-5(7H)-one, 2,3-trimethylene-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones, perbromides, hydrobromides and bromide complexes of 2,3-tri(tetra-,penta)-methylenepyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones.

The scientific novelties of the research work are as follows:

2,3-polymethylenepyrido[2,3-d]pyrimidine-4-ones containing three, four and five methylene chains condensed with the pyrimidine ring were synthesized for the first time;

condensation of 2,3-tri(tetra-, -penta)methylenepyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones with aromatic aldehydes, reactions with electrophilic reagents, Vilsmeier-Haack reagent, reduction using sodium borohydride were performed for the first time;

synthesized 48 members of pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones as a research result, structures of the new 30 compounds were determined;

it was demonstrated nucleophilic substitution reaction in pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones of dimethylamino-group, connected with a double bond to amino-group for the first time;

the formation of optical isomers was demonstrated by selective reduction of a N1=C2 double bond of 2,3-trimethylenepyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one;

the substitution of hydrogen atoms at α -C of 2,3-trimethylenepyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one for deuterium in strongly alkaline and acidic media was proved;

the structures of 2,3-polymethylenepyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones and the products of their chemical transformations were established by spectral methods and X-ray diffraction analysis.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results on the synthesis of new compounds in the study of chemical transformations of pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones:

results of X-ray diffraction analyses of (E)-9-(4-nitrobenzylidene)-8,9-dihydropyrido[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-5(7H)-one, (E)-9-(N,N-dimethylaminomethylidene)-8,9-dihydropyrido[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-5(7H)-one and (E)-11-aminomethylidene-10,11-dihydropyrido[2,3-d]azepano[1,2-a]pyrimidin-5(7H)-one were included in the Cambridge Central Database of Crystallographic Data (<https://www.ccdc.cam>, CCDC, 1456732, 1476418, 1530092). The new substances included in Database gave possibility to use them in synthesis of analogous compounds as a result;

data obtained in the area of synthesis and chemical transformation of pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones were used in 3 foreign scientific journals with high impact factor for physical-chemical and spectral analysis of compounds (Journal of Basic and Applied Research, 2016, V. 2. №4. -P. 464-469, Scientific Journal Impact Factor, IF 3.458; Journal of Basic and Applied Research, 2016, V. 2. №4. -P. 476-479, Scientific Journal Impact Factor, IF 3.458; American Chemical Science Journal, 2015, V. 6. (02.00.00; №2)). The results used in synthesis of a series of pyrimidine derivatives and their analogs and determination of the new biological activity;

obtaining methods of the new compounds and their chemical properties were written in textbook "Organic Chemistry" for high schools on chemistry teaching direction (certificate number 79-005). As a result improved content of lessons in teaching process, improved effectiveness of teaching at preparing of study program, and teaching of the subject;

obtained results on synthesis and chemical transformation of pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones were used in the project FA-F7-T207 "Theoretical aspects of creating an asymmetric center in molecules of biologically active heterocyclic compounds" for synthesis of compounds containing asymmetric carbon atom by reduction of a double N1=C2 bound in pyrimidine ring of condensed [2,3-d]pyrimidin-4-ones (certificate STA-02-11/513 of the Agency of Science and Technology dated August 18, 2017). As a result the developed method was used for separation to individual compounds of optic active isomers by HPLC with chiral adsorbent column.

Structure and scope of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, a list of used literature and supplement. The volume of the dissertation is 193 pages.

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works
I бўлим (I часть; I part)

1. Ходжаниязов Х.У., Ураков Б.А., Шахидоятлов Х.М. Таутомерия и множественная реакционная способность замещенных пиримидинонов. XI. Метилирование солей 2-тиоксо-5,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидинона-4 в растворе // Доклады Академии Наук. -2000. -№9. -С.35-37. (02.00.00. №2).
2. Шахидоятлов Х.М., Ходжаниязов Х.У. Функционально-замещенные пиримидины. Монография. -Ташкент: ФБАН, 2010. -315 с. Переиздано: LAMBERT Academic Publishing, Saarbrücken, -2017.
3. Khodjaniyazov Kh.U. Synthesis and NMR spectral characterization of novel 2,3-polymethylenepyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones // Journal of Advances in Chemistry. -2015. -11(8). –P. 3873-3875. (№40, Research Gate. IF 1.152).
4. Ходжаниязов Х.У. Химические превращения пиридо[2,3-d]-пиримидин-4-онов. 1. Взаимодействие 2,3-триметиленпиридо[2,3-d]-пиримидин-4-она с ароматическими альдегидами в кислой среде // Узбекский химический журнал. -2015. -№5. -С. 22-25. (02.00.00. №3).
5. Khodjaniyazov Kh.U., Ashurov J.M. Crystal structure of (*E*)-9-(4-nitrobenzylidene)-8,9-dihydropyrido[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-5(7H)-one // Acta Cryst. -2016. -E72(4). –P. 452-455. (№40, Research Gate. IF-0.21).
6. Chemical transformation of Pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones. 2. Selective Reduction of 2,3-Trimethylenepyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one by Sodium Borohydride / Kh.U. Khodjaniyazov, A.A. Mamadrakhimov, Kh.S. Tadjimukhamedov, M.G. Levkovich // Journal Basic and Applied Research. - 2016. -2(2). –P. 82-85. (№23, SJIF. 3.458).
7. Khodjaniyazov Kh.U., Makhmudov U.S., Kutlimuratov N.M. Synthesis and X-ray crystal structure of (*E*)-9-(*N,N*-Dimethylaminomethylidene)-8,9-dihydropyrido[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-5(7H)-one // Journal of Basic and Applied Research. -2016. -2(3). –P. 382-385. (№23, SJIF. 3.458).
8. Unusual formation of (*E*)-11-(aminomethylene)-8,9,10,11-tetrahydropyrido[2',3':4,5]pyrimido[1,2-*a*]azepin-5(7H)-one and its crystal structure / Kh.U. Khodjaniyazov, U.S. Makhmudov, K.K. Turgunov, B.Zh. Elmuradov // Acta Cryst., -2017. – E73. –P. 1497-1500. (№40, Research Gate. IF-0.21).
9. Khodjaniyazov Kh.U., Sagdullaev Sh.Sh. Condensation of 2,3-tetra(penta)methylenepyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one with p-nitro(dimethylamino)-benz-aldehyde // Химия и химическая технология. -2017. -№4. –С. 13-15. (02.00.00. №7).
10. Взаимодействие 2,3-полиметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов с реагентом Вильсмейера-Хаака / Х.У. Ходжаниязов, Н.М. Кутлимурадов, Х.С. Таджимухамедов, Ш.Ш. Сагдуллаев // Universium: Химия и биология, электрон. научн. журн., -2018, -3(45). –С. 33-37. (02.00.00. №2).
11. Взаимодействие пиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов с молекулярным бромом / Х.У. Ходжаниязов, Э.Э. Каримов, Х.С. Таджимухамедов, Ш.Ш.

II бўлим (II часть; II part)

12. Ходжаниязов Х.У., Ураков Б.А., Шахидоятов Х.М. Биологически активные пиридо[2,3-d]пиримидиноны-4 // Научно-практическая конференция по актуальным вопросам химизации сельского хозяйства: Тезисы докл. – Ташкент, 2002. -С.128.

13. Ходжаниязов Х.У., Ураков Б.А., Шахидоятов Х.М. 2-Оксо-, тиоксо-, аминопиримидиноны-4 и их аннелированные аналоги в реакциях О-, S-, Se-, N-алкилирования // «Кислород и серусодержащие гетероциклы». Под.ред. В.Г. Карцева. -Москва: IBS PRESS, 2003. -Том-1. -С. 442-450.

14. Mamarakhmonov M.K., Khodjaniyazov Kh.U., Elmuradov B.J., Shakhidoyatov Kh.M. The Theoretical Quantum-Chemical Investigations of Stabilities and Reactivity of the Polident Anions of Uracyl and its substitutes in the Alkylation Process // 9th International Symposium on Natural Product Chemistry. – Pakistan: Karachi, 2004. –P. 238.

15. Мамарахмонов М.Х., Турсунов Ф.Х., Беленький Л.И., Ходжаниязов Х.У., Шахидоятов Х.М. Квантовохимические расчеты пиримидин-4-онов. Диметилпроизводные // Конф. молодых ученых, посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. -Ташкент, 2011. -С. 71.

16. Шахидоятов Х.М., Ходжаниязов Х.У., Таджимухамедов Х.С. Органик кимё. Учебник для ВУЗов. –Ташкент: Наука и технология, 2014. - 800 с.

17. Ходжаниязов Х.У., Шахидоятов Х.М. Синтез нового 2,3-триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она - N-содержащего аналога дезоксибазидинона // Актуальные проблемы химии природных соединений. –Ташкент: ИХРВ, -2015. -С. 78.

18. Ходжаниязов Х.У., Ярматова К.Б., Таджимухамедов Х.С. Ацетон как бром - отнимающий агент в синтезе гидробромида 2,3-триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она // Нац. Унив. Узбекистана им. Мирза Улугбека, Хим.фак. Назарий ва амалий кимё ёшлар нигоҳида. –Тошкент, 2015. –С. 153-155.

19. Ходжаниязов Х.У. Бромирование 2,3-триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она // Международный Конгресс «KOST-2015». -Москва, 2015. -С. 527.

20. Ходжаниязов Х.У., Шахидоятов Х.М. Синтез новых 2,3-полиметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов // Международный Конгресс «KOST-2015». –Москва, 2015. -С. 528.

21. Ходжаниязов Х.У., Худойбердиев И. Избирательное восстановление N1=C2 двойной связи 2,3-триметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она // Конф. молодых ученых. -Термез, 2016. -С. 503.

22. Ходжаниязов Х.У., Каримов Э. Синтез трибромида и комплекса с бромом 2,3-тетраметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-она. // Конф. молодых ученых. -Термез, 2016. -С. 512.

23. Ходжаниязов Х.У., Таджимухамедов Х.С. Оптическая изомерия в ряду 2,3-полиметиленпиридо[2,3-d]пиримидин-4-онов. // Конф. молодых ученых. -Термез, 2016. -С. 517.

24. Khodjaniyazov Kh.U., Makhmudov U.S., Turgunov K.K., Elmuradov B.Zh. Synthesis of (E)-11-(Aminomethylidene)-10,11-dihydropyrido[2,3-d]-azepano[1,2-a]pyrimidin-5(7H)-one // Респ.научно-техн. конф. Секция 5. Актуальные проблемы современной химии и химической технологии. - Навои, 2016. -С. 313.

25. Khodjaniyazov Kh.U. α -(p-Dimethylamino)- and -(p-nitro)benzylidene-2,3-tetra-methylenepyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones // Урганч Давлат унив., «Кимё саноатида инновацион технологиялар ва уларни ривожлантириш истиқболлари», Респ. илмий-амалий анжумани, мақолалар тўплами, 2-жилд. –Урганч, 2017. –С. 151-152.

26. Khodjaniyazov Kh.U. Formylation of 2,3-tri(tetra, penta)methylene-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-ones // 12th Int. Symposium on the Chem. Nat. Comp. - Tashkent, 2017. -P. 118.

Автореферат “Табиий бирикмалар кимёси” (Химия природных соединений)
журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди