

положительного мезомерного эффекта (+M) атома брома сульфонилхлоридная группа должна атаковать 7-е состояние молекулы, но практически и теоретически доказано, что она переходит в 8-е состояние. Установлено, что при химической реакции продукта с водой и спиртом образуются 6-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинозолин-8-сульфоуксусная кислота и ее эфир.

Ключевые слова: 6-бромхинозолин-2,4(1H,3H)-дион, 6-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинозолин-8-сульфонилхлорид, 6-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинозолин-8-сульфоуксусная кислота, метиловый и этиловый эфир 6-бром-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинозолин-8-сульфоуксусной кислоты, квантово-химические расчеты, GAMESS расчет, нуклеофильное замещение, хлорсульфоуксусная кислота.

SYNTHESIS OF 6-BROMO-2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOZOLIN-8-SULFONYL CHLORIDE AND ITS CHEMICAL TRANSFORMATIONS

ABSTRACT

The reaction of 6-bromoquinazoline-2,4(1H,3H)-dione with chlorosulfonic acid gives 6-bromo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxolin-8-sulfonyl chloride was shown to form. As a result of quantum chemical calculations, this situation is explained by the fact that sulfonyl chloride's total energy is lower than sulfoacid's.

Also, under the influence of the positive mesomeric effect (+M) of the bromine atom, the sulfonyl chloride group should attack the 7th state of the molecule, but it has been proved both practically and theoretically that it goes to the 8th state. It was determined that 6-bromo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxoline-8-sulfonic acid and its ester are formed from the chemical reaction of the product with water and alcohol.

Keywords: 6-bromoquinazoline-2,4(1H,3H)-dione, chlorosulfonic acid, 6-bromo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline-8-sulfonyl chloride, nucleophilic substitution, 6-bromo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxoline-8-sulfonic acid, 6-bromo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxoline-8-sulfonic acid methyl ester, 6-bromo-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxolin-8-sulfonic acid ethyl ester, quantum chemical calculations, GAMESS calculation.

KIRISH

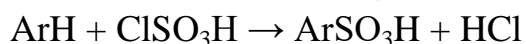
Hozirgi davrda yangi organik birikmalar sintezini amalga oshirish, ular orasidan istiqbolli biologik faol birikmalarni izlash, xalq xo'jaligining turli sohalarida muvaffaqiyatli qo'llash muhim masalalardan biri hisoblanadi. Ayniqsa, bu borada

arzon, yuqori samarali va ekologik toza mahalliy preparatlar yaratish, ularning fizik-kimyoviy, biologik va farmakologik xossalarini yaxshilash alohida ahamiyat kasb etadi.

ADABIYOTLAR TAHLILI

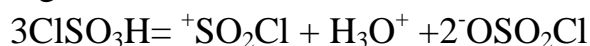
Xinozolin-2,4-dionlar – benzol halqasi bilan kondensirlangan, molekulasida ikkitadan NH va C=O gurux tutgan, kimyoviy va biologik faolligi yuqori bo'lgan geterohalqali birikmalar hisoblanadi. Xinozolin-2,4-dionlar va ular hosilalarining sintez usullari, reaksiyalarning borishi va yo'nalishi hamda sintez qilingan birikmalar orasidan yuqori biologik, farmakologik faollikka ega bo'lganlari to'g'risida ma'lumotlar adabiyotlarda keltirilgan [1-5] va bu yo'nalishda tadqiqotlar davom etmoqda. Shuning uchun, xinozolin-2,4-dionlar asosida yangi birikmalarining sintezini amalga oshirish, reaksiyalarning borish sharoitlarini va yo'nalishini o'rganish, shuningdek, yangi hosilalar orasidan birikmalarining biologik faolligini nazariy jihatdan aniqlashni o'z oldimizga maqsad qilib qo'ydik.

Xlorsulfon kislotasi (XSK) sulfat angidrid va vodorod xloridning reaksiyaga kirishishi natijasida olingan modda samarali sulfonlashtiruvchi vosita hisoblanadi. Xlorsulfon kislotaning ortiqcha miqdorda ta'siri natijasida reaksiya mahsuloti sifatida sulfoxlorid hosil bo'lishi adabiyotlarda keltirilgan [6,7]:



Ikkinchi reaksiyada hosil bo'ladigan sulfat kislotasi bilan raqobatlasha oladi, shuning uchun sulfoxloridni olish uchun 1 mol aromatik birikma uchun kamida 4-5 mol xlorsulfon kislotasi ishlatiladi.

To'g'ridan to'g'ri sulfoxlorlanish reaksiyasini amalga oshirish uchun xlorsulfon kislotasidan kamida 3 mol talab qilinishi va uning dissotsilanishi paytida hosil bo'ladigan $^+\text{SO}_2\text{Cl}$ kationining ta'sirida xlorsulfonilli mahsulot chiqishi mumkinligi ko'rsatilgan:



Geterohalqali birikmalarda, jumladan, 6-bromxinozolin-2,4(1H,3H)-dionning xlorsulfon kislotasi bilan reaksiyasining borishi va yo'nalishini o'rganish bizda qiziqish uyg'otdi.

METOD

6-Bromxinozolin-2,4(1H,3H)-dionning xlorsulfon kislotasi bilan reaksiyasini bajarishda nafis organik sintez usullaridan foydalanildi. Sintez qilingan moddani qo'shimcha moddalardan tozalash va reaksiya aralashmadan ajratish qayta kristallash usulida amalga oshirildi. Barcha foydalanilgan moddalarning fizik konstantalari adabiyotda keltirilganlariga mos keladi.

Reaksiyaning borishi va moddalarning tozaligi Silufol UV-254 plastinkasida yupqa qatlamli xromotografiya (YuQX) usuli bilan erituvchilar sistemasida (benzol:atseton=5:1) nazorat qilindi (ochuvchi (proyavitel)–1gr KMnO_4 + 4 ml konts. H_2SO_4 +96 ml H_2O , UF-kamera).

Kvant kimyoviy hisoblashlar GAMESS hisoblash paketining SPK-DZP basis to'plami va DFT ning B3LYP almashinuv korrelyatsiya funksionalida amalga oshirilgan.

Moddalarning ATR-IQ Furye spektrlarini olish uchun JASCO FT/IR 4600 spektrofotometri qo'llanildi.

Mass-spektrlar MS - 30 (Kratos) spektrometri ion manbasiga namunani bevosita kiritish yo'li bilan olindi (ionlantiruvchi elektronlarning energiyasi 70 eV, ion manbasining harorati 250°S, namunani kiritish tizimining harorati 200°S).

YaMR ^1H spektrlari UNITY 400⁺ spektrometrida CD_3COOD erituvchisida tetrametilsilanga (TMS) nisbatan olingan.

6-Bromxinazolin-2,4(1H,3H)-dion [1]. 0,81 g (5 mmol) xinozolin-2,4-dionni 1,4 ml 50% H_2SO_4 dagi eritmasi 0 °C gacha sovutildi va ustiga kuchli aralashtirgan holda 1,19 g (10 mmol) kaliy bromid va 0,8 ml (5 mmol) 20% vodorod peroksid qo'shildi. Reaksiya oxiriga yetgach (YuQX) aralashma, muzli suv ustiga quyildi, NaHCO_3 eritmasi bilan neytrallandi, hosil bolgan cho'kma filtrlandi, suv bilan yuvildi va quritildi. 0,84 g (70%) 6-bromxinazolin-2,4(1H,3H)-dion olindi. Suyuqlanish harorati 324-326 °S (sirka kislota). $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}_2$.

6-Brom-8-xlorsulfonilxinazolin-2,4-dion (2). Muzli suv yordamida 10-15 °S gacha sovutilgan 5,83 g (50 mmol) XSK ustiga aralashtirgan holda 2,41 g (10 mmol) 6-bromxinazolin-2,4(1H,3H)-dion reaksiyaning harorati 20 °S dan oshmagan holda oz-ozdan qo'shib boriladi. So'ngra 30 minut davomida xona haroratida aralashtiriladi va 130-140 °S haroratda HCl ajralishi susayguncha 6 soat davomida qizdiriladi. Reaksiya tugagach, aralashma asta – sekin maydalangan muz ustiga quyiladi va hosil bo'lgan cho'kma filtrlanadi. Sovuq suv bilan yuviladi, quritiladi va 2,37 g (70%) 6-brom-8-xlorsulfonilxinazolin-2,4-dion olinadi. Suyuqlanish harorati 222-224 °S (geksan). $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrClN}_2\text{O}_4\text{S}$.

6-Brom-2,4-dioksoxinazolin-8-sulfokislota (1). 3,39 g (10 mmol) 6-brom-8-xlorsulfonilxinazolin-2,4-dion va 20 ml suv aralashmasi 2 soat davomida qaynatiladi, erituvchining 1/2 qismi haydash yo'li bilan chiqariladi. Hosil bo'lgan cho'kma filtrlanadi, qayta kristallanadi va 3,13 g (94%) 6-brom-2,4-dioksoxinazolin-8-sulfokislota olinadi. Suyuqlanish harorati 314-316 °S (suv). $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$

6-Brom-2,4-dioksoxinazolin-8-sulfokislotaning metil efiri (3). 50 ml asetonidagi 3,39 g (10 mmol) 6-brom-8-xlorsulfonilxinazolin-2,4-dionning eritmasiga

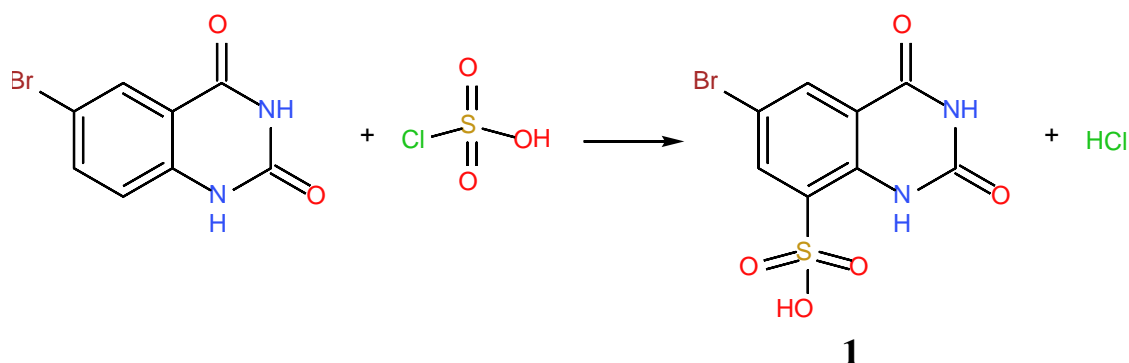
10 mmol metanol va 15 ml asetonidagi 1,01 g (10 mmol) trietilamin eritmasini tomchilatib qo'shiladi. Reaksiyon aralashma xona haroratida 3 soat davomida aralashiriladi, keyin aseton haydash yo'li bilan aralashmadan chiqariladi va qoldiqqa 100 ml suv qo'shiladi. Hosil bo'lgan cho'kma filtrlanadi, qayta kristallanadi va 72% unum bilan 6-brom-2,4-dioksoxinazolin-8-sulfokislota ning metil efiri olinadi. Suyuqlanish harorati 252-254 °S (metanol). $C_9H_7BrN_2O_5S$

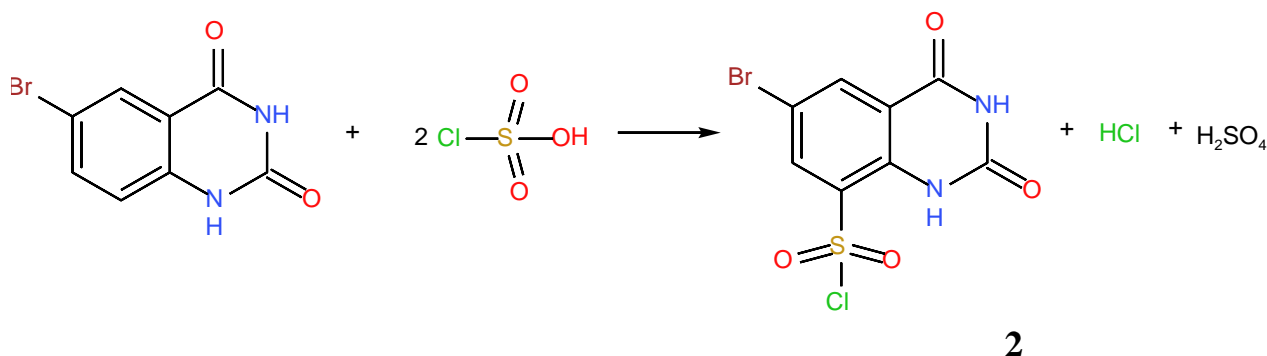
6-Brom-2,4-dioksoxinazolin-8-sulfokislota ning etil efiri (4) yuqorida keltirilgan usulda 68% unum bilan sintez qilindi. Suyuqlanish harorati 248-250 °S (etanol). $C_{10}H_9BrN_2O_5S$.

NATIJAR VA MUHOKAMA

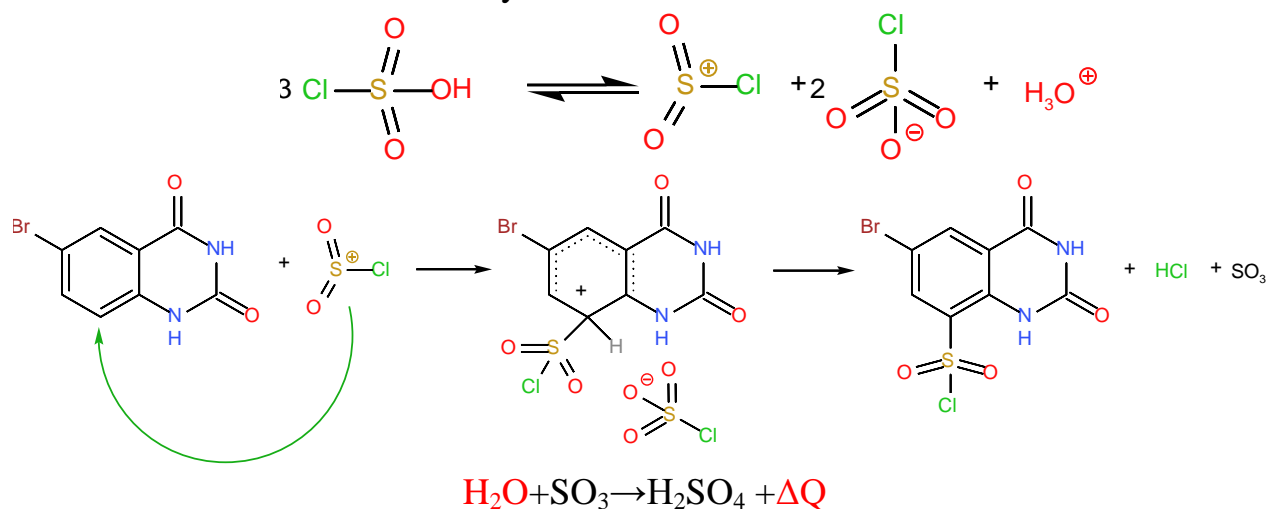
Aromatik halqada brom tutgan 6-bromxinazolin-2,4(1H,3H)-dionning XSK bilan reaksiyasini 130-140 °S amalga oshirdik va 6-holatdagi brom atomining (+M, -I) ta'sirida hosil bo'lishi kutilgan 6-brom-7-xlorsulfonilxinazolin-2,4-dion o'rniga 6-brom-8-xlorsulfonilxinazolin-2,4-dion (**2**) yaxshi unum bilan olindi. Reaksiyaning bu yo'nalishda borishini brom atomining manfiy induktiv (-I) ta'sirini uning mezomer (+M) ta'siridan nisbatan katta bo'lishi va brom atomining sterik omillari bilan izohlangan edi. Shu bilan birga, reaksiya natijasida 6-brom-2,4-diokso-1,2,3,4-tetragidroxinozolin-8-sulfokislota (**1**) hosil bo'lmasligi ko'rsatilgan [8].

Ushbu holatga aniqlik kiritish maqsadida, 6-brom-1,2,3,4-tetragidroxinozolin-2,4-dionga xlorsulfon kislota ta'sir qildirish orqali **1** va **2** mahsulotlarni hosil bo'lish imkoniyatlari ko'rib chiqildi. Nazariy jihatdan qaralganda **1** birikma hosil bo'lishi kuzatilishini tahmin qilish mumkin. Ammo, amaldagi tajribalarda katta ulushda **2** birikmani hosil bo'lishi aniqlangan. Bu borada ko'plab tadqiqotlar olib borilgan [9-12]. Ikkala yo'nalish bo'yicha borishi mumkin bo'lgan reaksiya tenglamalarini yozib chiqamiz.





Olib borilgan tajribalarga asoslanadigan bo'lsak, sintez jarayonida **2** birikmani hosil bo'lish mexanizmini quyidagi sxema bo'yicha tushuntirish mumkin. Bunda dastlab xlorsulfon kislota dissotsiyalanishi kuzatiladi.



Reaksiya natijasida hosil bo'ladigan SO_3 sistemadagi suv bilan ta'sirlashib sulfat kislota hosil qiladi. Bu ta'sirlashish natijasida sistemada issiqlik energiyasi ajralib chiqish kuzatiladi. Shu sababli reaksiya jarayonini borishini oshirish uchun sistemani sovutish talab qilinadi. Agar jarayonda sistema harorati tushirilmasa reaksiyani borishi energetik jihatdan noqulay bo'lib qoladi.

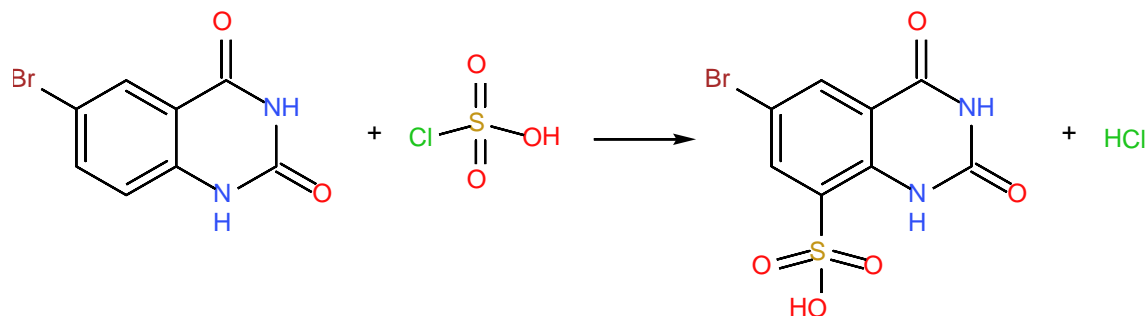
Reaksiya jarayonida **2** moddani hosil bo'lishini kvant kimyoviy hisoblashlar orqali isbotlashga harakat qilindi. Kvant kimyoviy hisoblashlar GAMESS hisoblash paketining SPK-DZP basis to'plami va DFT ning B3LYP almashinuv korrelyatsiya funksionalida amalga oshirilgan [13,14]. Dastlab reaksiya jarayonida ishtirok qilgan va hosil bo'lishi ko'rsatilgan mahsulotlarning to'liq energiyalari hisoblandi.

Moddalar	To'liq energiyasi, a.u.
6-brom-1,2,3,4-tetragidro-xinazolin-2,4-dion	-3141.6061183954
Xlorsulfon kislota	-1084.3711583839
1	-3765.2656687078
2	-4149.5908220245
Xlorid kislota	-460.7201803331

Sulfat kislota

-700.0474975538

Reaksiyada ishtirok qilgan molekularning to'liq energiyalarni o'zaro solishtirganda **2** mahsulotning hosil bo'lishi energetik jihatdan afzal ekanligi aniqlandi. Chunki **1** ga nisbatan **2** ning to'liq energiyasi sezilarli darajada kam bo'lishi kuzatildi.



-3141.6061183954 a.u.

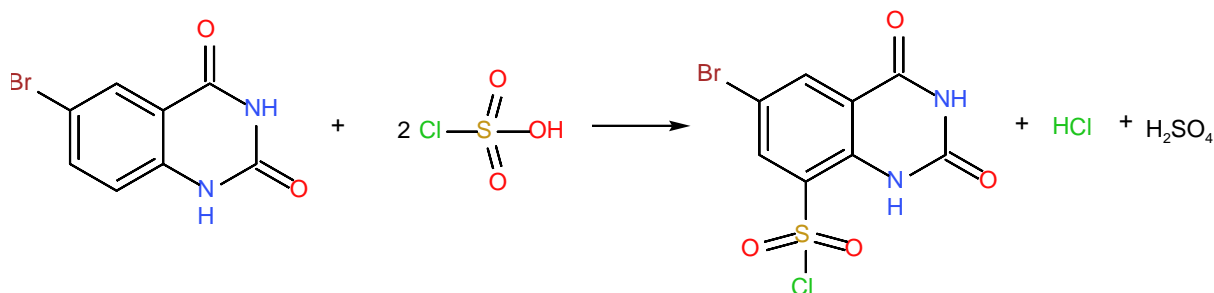
-1084.3711583839 a.u.

-3765.2656687078 a.u.

-460.7201803331 a.u.

-4225.9772767793

-4225.9858490409



-3141.6061183954

-1084.3711583839*2

-4149.5908220245

-460.7201803331

-700.0474975538

-5310.3484351632

-5310.3584999114

Demak, bu natijalar reaksiya jarayonida **2** moddani hosil bo'lish ehtimolligi yuqori ekanligini tasdiqlaydi.

6-Brom-1,2,3,4-tetragidroxinazolin-2,4-dion molekulasidagi elektron zichlik taqsimoti kvant kimyoviy hisoblashlar orqali aniqlab olindi. Bundan asosiy maqsad $^+\text{SO}_2\text{Cl}$ elektrofil zarrachasini 6-brom-1,2,3,4-tetragidroxinazolin-2,4-dion molekulasining qaysi qismi bilan ta'sirlashish imkoniyati yuqori ekanligini aniqlash nazarda tutilgan edi. Hisoblash natijalarida 6-brom-1,2,3,4-tetragidroxinazolin-2,4-dion molekulasidagi 8-uglerod (elektrofil zarrachalar ta'sir qilishi mumkin bo'lgan halqadagi uglerod) atomida boshqa uglerod atomlariga nisbatan elektron zichlik yuqori qiymatli ekanligi ma'lum bo'ldi.

Moddalar	6-brom-1,2,3,4-tetragidroxinazolin-2,4-dion	1	2
-----------------	---	----------	----------

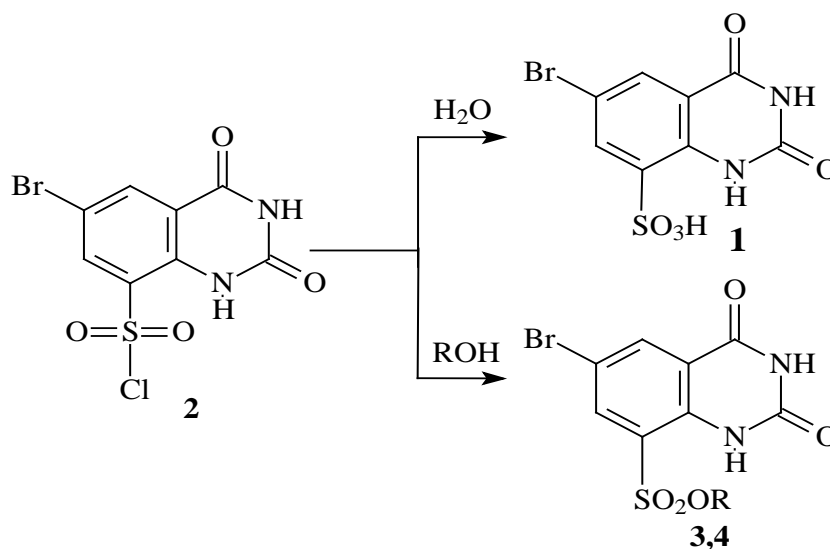
<p>Molekuladagi atomlarning raqamlari</p>			
<p>Molekuladagi atomlarda elektron zaryad zichliklarini taqsimlanishi</p>			

Shu tufayli sintez jarayonida 6-brom-1,2,3,4-tetragidroxinazolin-2,4-dionning 8-uglerod atomiga $^+SO_2Cl$ elektrofil zarrachasining birikish ehtimolligi yuqori bo‘ladi. Natijada jarayon yakunida 6-brom-8-xlorsulfonilxinazolin-2,4-dion moddasi hosil bo‘ladi. Amalda olib borilgan tadqiqot natijalarini kvant kimyoviy hisoblashlar orqali olingan natijalar bilan o‘zaro mos kelishi yuqorida ta’kidlab o‘tilgan qarashlarni tasdiqlay oladi.

Tadqiqotlarimizda hosil bo‘lgan 6-brom-8-xlorsulfonilxinazolin-2,4-dionning nukleofil agentlar bilan o‘zaro reaksiyalarini ham o‘rgandik [8].

6-Brom-8-xlorsulfonilxinazolin-2,4-dionning (2) gidrolizlanishi natijasida 6-brom-2,4-diokso-1,2,3,4-tetragidroxinozolin-8-sulfokislota (1) sintezi amalga oshirildi.

Xona haroratida 2-moddaning trietilamin ishtirokida atsetonli eritmada metanol va etanol bilan o‘zaro reaksiyasidan tegishli 6-brom-2,4-dioksoxinazolin-8-sulfokislota ning metil (3) va etil (4) efirlari hosil bo‘ldi.



Sintez natijasida olingan 1-4 birikmalarning fizik konstantalari (IQ-, YaMR¹H-spektroskopiya va mass-spektrometriya natijalari, moddalarning suyuqlanish haroratlari) va reaksiyalarning borish yonalishlari adabiyotda keltirilganiga mos keladi [8].

XULOSA

6-Bromxinazolin-2,4(1H,3H)-dionni xlorosulfon kislota bilan o'zaro ta'siri natijasida 6-brom-2,4-diokso-1,2,3,4-tetragidroxinozolin-8-sulfokislota hosil bo'lmasligi, sulfonilxlorid guruhi molekulaning 7-holatiga yo'nalmasdan 8-holatga borishi sababli 6-brom-2,4-diokso-1,2,3,4-tetragidroxinozolin-8-sulfonilxlorid sintezi amalga oshirishini ko'rsatdik va bu holat kvant kimyoviy hisoblashlar natijasida tushuntirildi.

6-Brom-2,4-diokso-1,2,3,4-tetragidroxinozolin-8-sulfonilxloridning nukleofil reagentlar bo'lgan suv va spirtlar (metanol va etanol) bilan kimyoviy reaksiyasidan mos ravishda 6-brom-2,4-diokso-1,2,3,4-tetragidroxinozolin-8-sulfon kislota va uning (metil va etil) efiri hosil bo'lishi aniqlandi.

REFERENCES

1. Tillayeva, A. F., Kuryazov, R. S., & Dushamov, D. A. (2023). XINAZOLIN-2, 4-DION VA UNING ALKIL-, GALOGEN ALMASHGAN HOSILALARNING SINTEZI. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 3(1), 308-312.
2. Gheidari, Davood & Mehrdad, Morteza & Maleki, Saloomeh. Recent Advances in Synthesis of Quinazoline-2,4(1H,3H)-diones: Versatile Building Blocks in N-Heterocyclic Compounds. *Applied Organometallic Chemistry*. 2022. **36** (2). doi:10.1002/aoc.6631.
3. Boshta NM, El-Essawy FA, Alshammari MB, Noreldein SG, Darwesh OM. Discovery of Quinazoline-2,4(1H,3H)-Dione Derivatives as Potential Antibacterial Agent: Design, Synthesis, and Their Antibacterial Activity. *Molecules*. 2022, **27** (12):3853. doi: 10.3390/molecules27123853. PMID: 35744976; PMCID: PMC9228007.
4. О. Н. Волжина, Л. Н. Яхонтов, *Хим.-фарм. журн.*, **16**, № 10, 23 (1982).
5. Н. Туляганов, Х. Алимджанов, Ф. Н. Джахангиров, в кн.: *Фармакология природных веществ*, Фан, Ташкент, 1978, с. 61.
6. Комшина, Л. А., Мартазова, В. В., Корсаков, М. К., Проскурина, И. К., Котов, А.Д., & Караваева, Е.Б. (2020). Синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент пиразол-1-ил-пиридазина. *Бутлеровские сообщения*, **64** (10), 22-27.

7. Taiwo, F. O., & Obafemi, C. A. (2021). Design, green synthesis and reactions of 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6 sulfonohydrazide derivatives. *International Journal of Physical Sciences*, **16** (4), 123-137.
8. Kuryazov, R.S., Mukhamedov, N.S., Dushamov, D.A. *et al.* Quinazolines. 3*. synthesis of 6-bromo-8-chlorosulfonylquinazoline-2,4(1h,3h)-dione and its interaction with nucleophilic reagents. *Chem Heterocycl Comp.* **46**, 585–591 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10593-010-0549-3>
9. Kuryazov, R.S., Mukhamedov, N.S. & Shakhidoyatov, K.M. Quinazolines 1. Synthesis and chemical reactions of 6-chlorosulfonyl-quinazoline-2,4-diones. *Chem Heterocycl Comp.* **44**, 324–329 (2008). <https://doi.org/10.1007/s10593-008-0048-y>
10. Курязов, Р. Ш., Мухамедов, Н. С., & Шахидоятов, Х. М. (2021). QUINAZOLINES. 2. UNSYMMETRIC 1, 3-DIALKYL-6-CHLOROSULFONYLQUINAZOLINE-2, 4-DIONES IN NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION REACTIONS. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, (12), 1870-1877.
11. Каримова М.Э., Душамов Д.А., Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С. ХГС. 2011, 117–123. [Karimova M.E., Dushamov D.A., Kuryazov R.Sh., Mukhamedov N.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2011, **47**, 90–95.] doi 10.1007/s10593-01-0724-1
12. Душамов Д.А., Тахиров Ю.Р., Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С. *ЖОрХ.* **2020**, 56, 1337-1343. [Dushamov D.A., Takhirov Y.R., Kuryazov R.Sh., Mukhamedov N.S. *Russ. J. Org. Chem.* 2020, **56**, 1519-1524.] doi 10.1134/S1070428020090031.
13. Perri, M. J. and S. H. Weber (2014). "Web-Based Job Submission Interface for the GAMESS Computational Chemistry Program." *Journal of Chemical Education* 91(12): 2206-2208. (doi:10.1021/ed5004228).
14. Barca, G. M. J., et al. (2020). "Recent developments in the general atomic and molecular electronic structure system." *The Journal of Chemical Physics* 152(15): 154102. (doi: 10.1063/5.0005188).