



<https://doi.org/10.70728/a.series.tab.v08.i09.072>

N-C AKSIAL XIRAL XINAZOLIN-4-ON HOSILALARIDA ROTATSION ENERGIYA TO‘SIQLARI VA ULARNING STEREOKIMYOVIY BARQARORLIK XARAKTERISTIKALARI

Boyqobilova Nilufar Sherali qizi

Qarshi davlat universiteti

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9020-478X>

E-mail: boyqobilovanilufar38@gmail.com

Tel: +998906773484

Annotatsiya. Ushbu maqolada aksial xirallikka ega N–C bog‘li xinazolin-4-on hosilalarining N3–C(aril) o‘qi atrofidagi rotatsion energiya to‘siqlari va ularning stereokimyoviy barqarorligi tizimli ravishda tahlil qilindi. Tadqiqotda 2-tiokso-3-(o-aril)-xinazolin-4-onlar (1a–f) hamda 2-(benziltio)-3-(o-aril)-xinazolin-4-onlar (2a–f)ning sintez sharoitlari, orto-o‘rinbosarlarning sterik hajmi va elektron ta‘siri o‘rganildi. Sintez qilingan birikmalar ¹H va ¹³C YaMR, IQ, HRMS va UB-spektroskopiya usullari bilan tavsiflandi. Enantiomerlarni xiral HPLC yordamida ajratish hamda termik ratsemizatsiya kinetikasini o‘rganish orqali N3–C(aril) bog‘i atrofidagi rotatsion energiya to‘siqlari aniqlandi. Eksperimental natijalarga ko‘ra, ushbu to‘siqlar 112,7–140,8 kJ/mol oralig‘ida bo‘lib, orto-galogenlar qatorida van der Waals radiusining ortishi bilan to‘siq qiymati oshishi kuzatildi. Ayniqsa, o-ftorli hosilalarda atom radiusi kichik bo‘lishiga qaramay, enantiomerlarni ajratish va xona haroratida stereokimyoviy barqarorlikni saqlash imkoniyati ko‘rsatildi. Natijalar aksial xiral xinazolin-4-onlarni stereokimyoviy boshqarish va farmatsevtik molekulalar dizaynida qo‘llash uchun muhimdir.

Kalit so‘zlar: (Xinazolin-4-onlar, aksial xirallik, rotatsion energiya to‘sig‘i, enantiomerlarni ajratish, termik ratsemizatsiya, van der Waals radiusi.

Abstract. This article systematically analyzes the rotational energy barriers around the N3–C(aryl) axis and the stereochemical stability of axially chiral N–C linked quinazolin-4-one derivatives. The study focuses on 2-thioxo-3-(o-aryl)-quinazolin-4-ones (1a–f) and 2-(benzylthio)-3-(o-aryl)-quinazolin-4-ones (2a–f), with particular attention to synthesis conditions and the steric and electronic effects of ortho substituents. The structures of the synthesized compounds were characterized using ¹H and ¹³C NMR, IR, HRMS, and UV spectroscopy. Enantiomeric separation by chiral HPLC and kinetic analysis of thermal racemization were used to determine the rotational barriers about the N3–C(aryl) bond. The experimental results show that the rotational barriers are within the range of 112.7–140.8 kJ/mol and generally increase with the van der Waals radius of ortho-halogen substituents.

Notably, derivatives bearing an ortho-fluoro substituent, despite the small atomic radius of fluorine, exhibited sufficiently high barriers to permit enantiomeric separation and stereochemical stability at room temperature. These findings are relevant to the stereochemical control of axially chiral quinazolin-4-ones and their potential application in pharmaceutical molecular design.

Keywords: Quinazolin-4-ones, axial chirality, rotational energy barrier, enantiomer separation, thermal racemization, van der Waals radius.

Аннотация. В статье систематически проанализированы ротационные энергетические барьеры вокруг оси N3–C(арил) и стереохимическая стабильность аксиально-хиральных производных хиназолин-4-она с N–C связью. Исследование посвящено 2-тиоксо-3-(о-арил)-хиназолин-4-онам (1a–f) и 2-(бензилтио)-3-(о-арил)-хиназолин-4-онам (2a–f), при этом особое внимание уделено условиям синтеза, стерическому объёму и электронному влиянию орто-заместителей. Структура синтезированных соединений подтверждена методами ^1H и ^{13}C ЯМР, ИК-, HRMS- и УФ-спектроскопии. Для определения барьеров вращения вокруг связи N3–C(арил) использованы хиральная ВЭЖХ для разделения энантиомеров и кинетический анализ термической рацемизации. Полученные экспериментальные данные показывают, что ротационные энергетические барьеры находятся в диапазоне 112,7–140,8 кДж/моль и в целом увеличиваются с ростом ван-дер-ваальсового радиуса орто-галогенных заместителей. Особо отмечено, что производные с орто-фторзаместителем, несмотря на малый атомный радиус фтора, имеют достаточно высокий энергетический барьер для разделения энантиомеров и сохранения стереохимической стабильности при комнатной температуре. Полученные результаты имеют значение для управления стереохимией аксиально-хиральных хиназолин-4-онов и их применения при дизайне фармацевтически перспективных молекул.

Ключевые слова: Хиназолин-4-оны, аксиальная хиральность, ротационный энергетический барьер, разделение энантиомеров, термическая рацемизация, радиус Ван-дер-Ваальса.

Kirish. Azot saqlovchi geterosiklik birikmalar zamonaviy organik va farmatsevtik kimyoning eng muhim va ko‘p tarmoqli sinflaridan biri hisoblanadi. Ular orasida xinazolin va uning oxo-hosilalari, xususan xinazolin-4-onlar o‘zining boy biologik faolligi bilan ajralib turadi. Ushbu skeletga ega bo‘lgan moddalar amaliyotda antibakterial, antikanser, antiviral, antikonvulsant, yallig‘lanishga qarshi hamda analgetik xususiyatlarni namoyon etadi. Masalan, Erlotinib, Prazosin hamda Iressa kabi dunyo miqyosida keng qo‘llaniladigan dori vositalari tarkibida xinazolin yadrosi mavjud.

Aksial xiralik dori vositalari molekulyar dizaynida va stereoselektiv sintezda alohida ahamiyatga ega. Molekuladagi ma’lum bir bog‘ atrofida erkin aylanishning sterik to‘siqlar sababli cheklanishi atropizomerlarning hosil bo‘lishiga va aksial xiralikning yuzaga kelishiga olib keladi. N–C aksial xiral xinazolin-4-onlarda N3–C(aryl) bog‘i xiral o‘q vazifasini bajaradi. Metakvalon dori vositasi ushbu sinfn ing yorqin vakilidir.

Molekulada orto-o‘rinbosarlarning bo‘lishi M va P enantiomerlarining ratsemtat aralashmasi ko‘rinishida mavjud bo‘lishini ta‘minlaydi. Shunga qaramay, atom radiusi kichik bo‘lgan o‘rinbosarlar (masalan, ftor atomi) mavjud bo‘lganda, N–C bog‘i atrofidagi erkin aylanishni cheklash va enantiomerlarni xona haroratida ajratib olish murakkab muammo bo‘lib kelgan. Ushbu tadqiqotning maqsadi 2-tiokso-3-(o-aril)-xinazolin-4-onlar (1a–f) va 2-(benziltio)-3-(o-aril)-xinazolin-4-onlar (2a–f) misolida N3–C(aril) bog‘i atrofidagi rotatsion energiya to‘siqlarini baholash va orto-o‘rinbosarlarning o‘lchami hamda elektrostatik ta‘sirini aniqlashdan iborat.

Materiallar

Tadqiqotda foydalanilgan kimyoviy reaktivlar va reagentlar yuqori darajadagi soflikka ega bo‘lib, qo‘shimcha tozalashsiz ishlatildi:

- Antranil kislotasi (sofligi $\geq 98\%$), o-tolilizotiotsianat, α -naftilizotiotsianat, o-ftorfenilizotiotsianat, o-xlorfenilizotiotsianat, o-bromfenilizotiotsianat hamda o-iodfenilizotiotsianat.
- Benzilbromid (BnBr), natriy gidroksid (NaOH), suvsiz etanol (EtOH), metanol (MeOH), toluol va atsetonitril (ACN) erituvchilari.
- Enantiomerlarni ajratish HPLC usulida Chiralpak IA, Chiralpak IB hamda Chiralpak IC xiral ustunlari yordamida geksan va etanol aralashmalari eluent sifatida qo‘llanib bajarildi.

Metodlar

1. **2-Tiokso-3-(o-aril)-xinazolin-4-onlarni (1a–f) sintez qilish uslubi:** 0,01 mol antranil kislotasi va 0,01 mol tegishli o-arilizotiotsianat 15 mL etanolda aralashtirilib, 5 soat davomida qaytar sovutgich ostida qaynatildi. Reaksiya yakunlangach, hosil bo‘lgan cho‘kma ajratib olindi va etanoldan qayta kristallash orqali tozalandi.

2. **2-(Benziltio)-3-(o-aril)-xinazolin-4-onlarni (2a–f) sintez qilish uslubi:** 2 mmol

2-tiokso-3-(o-aril)-xinazolin-4-on (1a–f), 2 mmol benzilbromid va 20 mL 0,1 M NaOH ning metanoldagi eritmasi xona haroratida aralashtirildi. Olingan mahsulotlar etanoldan qayta kristallanib tozalandi.

3. **Spektral va struktura tahlili usullari:** Sintez qilingan birikmalarning tuzilishi ^1H YaMR (400 MHz) va ^{13}C YaMR (100 MHz) (DMSO-d_6 va CDCl_3 erituvchilarida),

IQ-spektroskopiya, yuqori aniqlikdagi mass-spektrometriya (HRMS TOF MS ES+) va UB-spektroskopiya usullari orqali tasdiqlandi.

4. **Termik ratsemizatsiya va kinetik hisoblashlar:** Aksial xiral enantiomerlar xiral HPLC ustunlarida ajratilgach, ularning haroratga bog‘liq holda ratsemizatsiyalanish tezlik konstantasi (k) aniqlandi. Olingan tezlik konstantasi qiymatlari Eyring tenglamasiga ($\Delta G^\ddagger = RT \ln (k_b \cdot T / k \cdot h)$) qo‘yilib, rotatsion energiya to‘sig‘i ($\Delta G^\ddagger$) hisoblandi. Bu yerda: R — universal gaz doimiysi, T — mutlaq harorat, k_b — Boltsman doimiysi, h — Plank doimiysi.

Natijalar

Sintez qilingan 1a–f birikmalarining tuzilishi spektral ma’lumotlar bilan to‘liq tasdiqlandi. ¹H YaMR spektrida 13 ppm atrofida NH guruhiga tegishli singlet cho‘qqi, ¹³C YaMR spektrida esa 175 ppm da C=S uglerodining signallari kuzatildi.

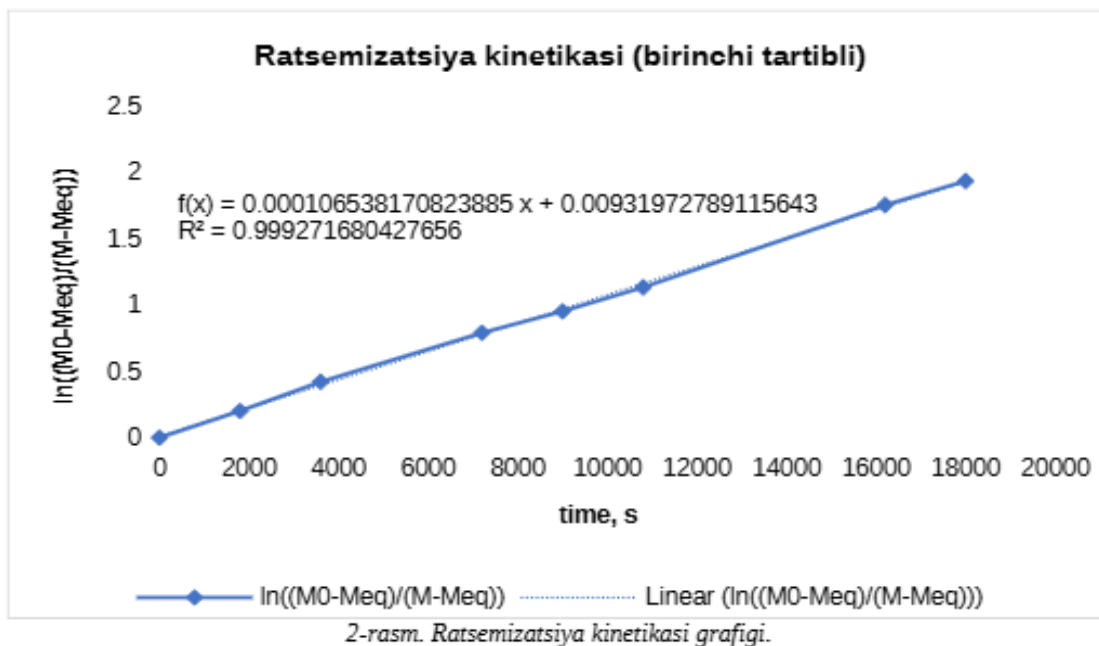
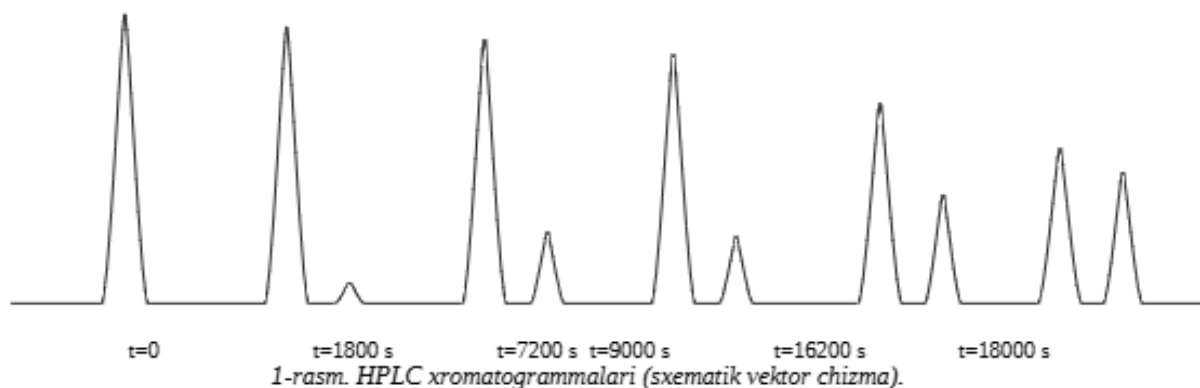
2-benziltio hosilalari (2a–f) hosil bo‘lgach, tiobenzil guruhining CH₂ protonlari diastereotopik xarakterga ega bo‘lganligi sababli ¹H YaMR spektrida AB kvarteti ko‘rinishida namoyon bo‘ldi. Bu holat molekulada aksial xiralik va cheklangan aylanish mavjudligini bevosita isbotladi.

1-jadval.

Sintez qilingan xinazolin-4-on hosilalarining N3–C(aril) bog‘i atrofidagi rotatsion energiya to‘siqlari.

Birikma	R o‘rinbos ar	Ustun va eluent tizimi	T (K)	k (s ⁻¹)	ΔG‡ (kJ/mol)	ΔG‡ (kkal/mol)
1c	F	Chiralpak IA (geksan: EtOH 90:10)	343	5 × 10 ⁻⁵	112,7	26,9
2a	CH ₃	Chiralpak IB (geksan: EtOH 99:1)	383	5 × 10 ⁻⁶	133,5	31,9
2b	Benzo	Chiralpak IB(geksan: EtOH 95:5)	383	1,5 × 10 ⁻⁶	137,3	32,8
2c	F	Chiralpak IB (geksan: EtOH 97:3)	348	5 × 10 ⁻⁵	114,3	27,3
2d	Cl	Chiralpak IB (geksan: EtOH 97:3)	383	3 × 10 ⁻⁶	135,1	32,3
2e	Br	Chiralpak IC (geksan: EtOH 99:1)	383	5 × 10 ⁻⁷	140,8	33,6
2f	I	Baholang an qiymat	—	—	150,6	36,0

**(HPLC) yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi xromatogrammasi va
ratsemizatsiya kinetikasi**



Muhokama

Olingan eksperimental va kinetik natijalar shuni ko‘rsatadiki, N3–C(aril) bog‘i atrofidagi rotatsion energiya to‘siqlari orto-o‘rinbosarning sterik hajmi va elektrostatik xossalari bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liq:

1. **O‘rinbosar o‘lchami va galogenlar seriyasi:** Galogen orto-o‘rinbosarlari seriyasida ($F \rightarrow Cl \rightarrow Br \rightarrow I$) van der Waals radiusi ortishi bilan rotatsion energiya to‘sig‘i chiziqli ravishda ko‘tarilib boradi. Enantiomerlanish energiya to‘sig‘i 1c (F) birikmasida 112,7 kJ/mol ni tashkil etgan bo‘lsa, 2e (Br) birikmasida 140,8 kJ/mol ga teng bo‘ldi. 2f (I) hosilasi uchun esa van der Waals radiusiga bog‘liqlik grafigi asosida energiya to‘sig‘i 150,6 kJ/mol ga teng deb baholandi.

2. **Anomal elektrostatik effektlar:** Qiziqarli holat shundaki, o-Cl o‘rinbosarli 2d birikmasining energiya to‘sig‘i (135,1 kJ/mol) o-CH₃ o‘rinbosarli 2a birikmasinikidan (133,5 kJ/mol) biroz yuqori chiqdi. Vaholanki, xlor atomining van der Waals radiusi metil guruhinikidan kichikroq. Ushbu anomaliya yuqori elektromanfiy xlor atomi hamda xinazolin halqasidagi karbonil va oltingugurt atomlarining elektron bulutlari o‘rtasidagi vaqtinchalik itarilish (elektrostatik push-pull) ta’siri bilan izohlanadi.

3. **Orto-ftor fenil hosilalarining barqarorligi:** Odatda, ftor atomining kichik o‘lchami sababli N–C aksial xiral birikmalarda enantiomerlarni ajratib olish va ularning xona haroratidagi barqarorligini ta’minlash juda murakkab hisoblanadi. Biroq ushbu tadqiqotda o-F guruhiga ega 1c va 2c birikmalarining energiya to‘siqlari mos ravishda 112,7

va 114,3 kJ/mol ekanligi aniqlandi. Bu ko‘rsatkich enantiomerlarni xiral HPLC yordamida muvaffaqiyatli ajratish va ularni xona haroratida ratsemizatsiyalanmasdan saqlash uchun to‘liq yetarlidir. 2c birikmasida benziltio guruhining mavjudligi sterik to‘siqni 1,6 kJ/mol ga oshirganini ko‘rish mumkin.

Xulosa

Ushbu tadqiqot ishida 2-tiokso va 2-benziltio hosilalariga ega N–C aksial xiral xinazolin-4-onlar sintez qilindi va ularning stereokimyoviy parametrlari o‘rganildi.

Olingan asosiy xulosalar:

- N3–C(aril) bog‘i atrofidagi rotatsion energiya to‘siqlari 112,7 dan 140,8 kJ/mol gacha bo‘lgan diapazonni tashkil etadi.
- Orto-o‘rinbosarlarning van der Waals radiusi va elektron tabiati molekulaning atropizomerik barqarorligini belgilovchi asosiy omillardir.
- Kichik atom radiusli ftor o‘rinbosari mavjud bo‘lganda ham xinazolin-4-on halqasining sterik muhiti yuqori enantiomerik barqarorlikni ta‘minlaydi.

Ushbu amaliy va kinetik natijalar tayyor farmatsevtik preparatlar va enantiomerik sof dori vositalarini yaratishda, shuningdek aksial xiral asimmetrik katalizatorlar dizaynida muhim poydevor bo‘lib xizmat qiladi.

Adabiyotlar

1. To‘rayev X.H., G‘aniyev B.S. Organik kimyo va geterosiklik birikmalar kimyosi. Toshkent: "Noshir", 2020. — 340 b.
2. Yusupov M.S., Abdullayev Sh.V. Farmatsevtik kimyo va dori vositalari analizi. Toshkent: "O‘zbekiston", 2019. — 280 b.
3. Tojiyev R.R., Qodirov A.A. Aksial xirallik va stereoselektiv sintez usullari. O‘zbekiston Kimyo Jurnal, 2022, №3, 45–52-b.
4. Ziyadullayev O.E., Otamurodova G.A. Azotli geterosiklik birikmalarning amaliy va tibbiy ahamiyati. O‘zbekiston Milliy Universiteti Xabarlar, 2021, №2/1, 112–118-b.
5. Askarov I.R., Mamasoidov B.M. Dori vositalari tarkibidagi enantiomerik soflikni aniqlash usullari. Farg‘ona Davlat Universiteti Ilmiy Xabarlar, 2023, №1, 78–84-b.
6. Xaitbayev A.Kh., Ruziyev E.A. Heterotsiklik birikmalar kimyosida zamonaviy sintez usullari. O‘zbekiston Kimyo Jurnal, 2020, №5, 33–40-b.
7. Iida A. et al. Rotational barriers in N-aryl axial chiral compounds with ortho-fluoro substituents. Tetrahedron, 2021, Vol. 88, 132506.
8. Aksial xiral xinazolin-4-onlarda aylanishga energiya to‘siqlari. Tetrahedron, 2021, Vol. 78, 131800.
9. Rodríguez-Salamanca P., Fernández R., Hornillos V., Lassaletta J.M. Asymmetric Synthesis of Axially Chiral C–N Atropisomers. Chemistry – A European Journal, 2022, Vol. 28, No. 28, e202104442. DOI: 10.1002/chem.202104442.
10. Wang Y., Yang Y., Homma D., Caytan E., Roussel C., Sato A., Yanai H., Kitagawa O. Rotational Behavior about the N3–Pyridyl Bond in 3-(Pyridin-2-yl) quinazolin-4-one and 4-Thione Derivatives. Journal of Organic Chemistry, 2024, Vol. 89, No. 15, pp. 11072–11077. DOI: 10.1021/acs.joc.4c01186.