

2-METIL-6-AMINOXINAZOLIN-4-ON SINTEZI

Mirjalol Egamberdi o'g'li Ziyadullaev

Chirchiq davlat pedagogika universiteti, Kimyo kafedrası dotsenti
“Alfraganus university” nodavlat oliy ta'lim tashkiloti, Farmasevtika va kimyo
kafedrası katta o'qituvchisi
ziyadullayev.91@mail.ru

ANNOTATSIYA

Maqolada turli biologik faollikka ega bo'lgan bitsiklik xinazolin-4-onning 2 va 6 almashgan hosilalari sintezi va reaksiya jarayoniga tasir etuvchi harorat, moddalar mol miqdori hamda reaksiya davomiyligining mahsulot unumiga tasirlari organilgan. Sintez qilingan birikmalarning turli xil erituvchilardagi eruvchanligi va ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari organilgan hamda zamonaviy fizik-kimyoviy tadqiqot usullari yordamida tahlil qilingan. Reaksiyaning borish jarayoni yupqa qavatli xromatografiya usuli yordamida nazorat qilingan.

Kalit so'zlar: xinazolin-4-on, geteroxalqali birikma, biologik faol, sintez, katalizator, xarorat, reaksiya davomiyligi, faollantirilgan ko'mir, xromatografiya, spektroskopiya, qayta kristallash.

ABSTRACT

In the article, the synthesis of 2- and 6-substituted derivatives of bicyclic quinazolin-4-one with different biological activity and the effects of the reaction temperature, the amount of substances and the duration of the reaction on the yield of the product were studied. The solubility of the synthesized compounds in various solvents and some physico-chemical parameters were studied and analyzed using modern physico-chemical research methods. The progress of the reaction was monitored by thin-layer chromatography.

Keywords: quinazolin-4-one, heterocyclic compound, biologically active, synthesis, catalyst, temperature, reaction duration, activated carbon, chromatography, spectroscopy, recrystallization.

KIRISH

Hozirgi vaqtda jahonda kimyo sanoatining nozik organik sintez tarmog'i tobora kengayib, undagi mahsulot ishlab chiqarish hamji keskin sur'atlar bilan ortib bormoqda. Xinazolin-4-on hosilalari organik kimyoda, nazariy va amaliy jihatdan muhim ahamiyatga ega hisoblanadi [1; 48-53 b., 2; 6042-6054 b.]. Sintetik dori vositalari bo'lgan xinazolin-4-on



va uning hosilalari tibbiyot, veterinariya va qishloq xo'jaligi preparatlari orasida son va miqdor jihatdan yuqori o'rinni egallaydi [3; 3430-3440 b., 4; 51-55 b., 5; 93-101 b.].

Hozirgi kunda jahonning yetakchi ilmiy markazlari va oliy ta'lim muassasalari olimlari tomonidan xinazolin-4-onning yangi hosilalari sintezi va olingan yangi moddalardan biologik faolligi yuqori bo'lgan birikmalarining texnologiyasini ishlab chiqish borasida keng qamrovli ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda [6; 33-36 b., 7; 18-27 b., 8; 451-472 b.].

ADABIYOTLAR TAHLILI

Xinazolin-4-on hosilalari orasidan biologik faol moddalarni izlash va yuqori samaradorlikka ega bo'lgan birikmalarni amaliyotga joriy etish dolzarb vazifa hisoblanadi. Xinazolin-4-on hosilalariga asoslangan ko'plab dori vositalari tibbiyot amaliyotida yuqori terapevtik samaraga ega bo'lib, ular turli xil kasalliklarni davolash uchun keng qo'llaniladi [9; 435-491 b., 10; 337-343 b.].

Hozirgi kunga qadar xinazolin-4-on hosilalari orasida tibbiyotda og'riq qoldiruvchi, yallig'lanishga, rak, saraton hamda odam organizmida paydo bo'ladigan turli xil o'simta va toshmalarga shu bilan birgalikda xar hil virusli kasalliklarga, veterinariya amaliyotida antigelmint, qishloq xo'jaligida fungitsid, gerbitsid, antibakterial, antimikrob, shira va tripslarga qarshi kurashuvchi vositalar sifatida keng qo'llaniladigan yuqori biologik faollikni namoyon etgan birikmalar sintez qilingan [11; 831-845 b., 12; 1-15 b., 13; 413-420 b., 14; 607-609 b.].

Shu sababli organik kimyo sohasida olib borilayotgan ilmiy tadqiqotlar natijasida molekulasida benzopirimidin halqasini saqlagan geteroxalqali birikmalar sinteziga bo'lgan qiziqish ortib bormoqda.

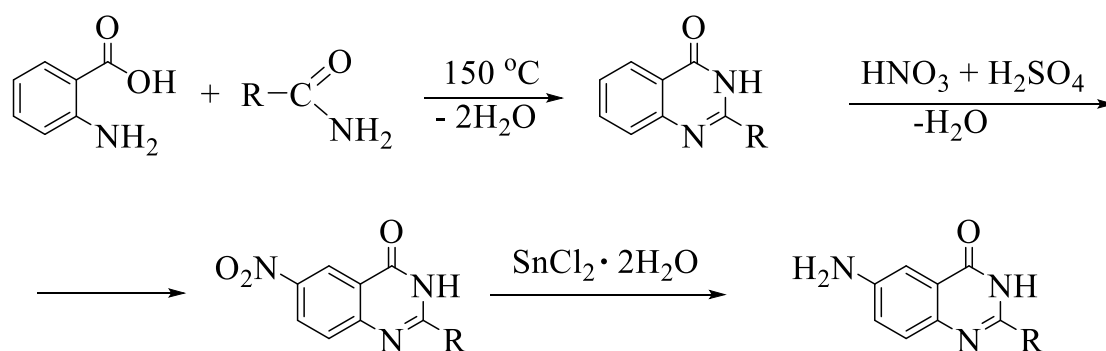
NATIJALAR

Ushbu tadqiqot ishida tarkibida turli xil funksional guruh saqlagan hamda biologik faollikka ega bo'lgan bisiklik 2-metilxinazolin-4-on va uning 6-holatida joylashgan harakatchan vodorod atomini nitrolovchi aralashma ishtirokida nitrolab hosil bo'lgan nitro guruhni $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ishtirokida amino- guruhgacha qaytarish reaksiyalari olib borildi. Reaksiya jarayonining borishi yupqa qatlamli xromatografiya (Sorbfil. Rossiya) usulida nazorat qilindi. Sintez qilingan birikmalarining suyuqlanish harorati «BOETIUS» (Germaniya) va MEL-TEMP (AQSH) uskunalarida aniqlandi.

Tadqiqotlar davomida reaksiya potensialini kengaytirish maqsadida, bir xil sharoitda antranil kislotaning amidlar bilan o'zaro ta'sirini o'rganilgan. Oldingi tadqiqot ishlarimizda



xinazolin-4-on sintezini Nimentovskiy usulida amalga oshirganimizda antranil kislota formamid bilan 130-140 °C da oson reaksiyaga kirishgan bo'lsa, xinazolin-4-onning 2-almashgan hosilalarini sintez qilishda amidlarning tarkibidagi uglerodlar sonining oshib borishi hisobiga reaksiya jarayonini yanada qattiqroq sharoitda, reaksiya davomiyligini ham uzoqroq vaqt davomida olib borish talab qilinadi. Bundan tashqari, yuqori haroratlarda jarayon antranil kislotaning sezilarli dekarboksillanishi bilan murakkablashadi [3; 3430-3440 b., 4; 51-55 b.]. Reaksiya mexanizmini batafsil o'rganish shuni ko'rsatadiki, u bir necha bosqichlarda boradi, so'ngra alohida bosqich natijalarini yaxshilash va reaksiyaga boshqa boshlang'ich komponentlarni kiritish mumkin bo'ladi [6; 33-36 b., 11; 831-845 b., 14; 607-609 b.]. Xinazolin-4-onning 2 va 6 almashgan hosilari quyidagi reaksiya tenglamasi asosida olib borildi.



1-rasm. Xinazolin-4-onning 2-6-almashgan hosilalarini sintez qilish reaksiyasi

Quyidagi jadvalda xinazolin-4-onning 2 va 6 almashgan hosilalarining turli xil erituvchilarda eruvchanligi xaqida ma'lumotlar keltirilgan.

1-jadval

Sintez qilingan birikmalarning ayrim erituvchilarda aniqlangan eruvchanligi

№	Erituvchilar	Erituvchi miqdori, g/100 ml			
		Harorat, °C			
		2-metilxinazolin-4-on		2-metilxinazolin-4-on	
		25-27 °C	45-47 °C	25-27 °C	45-47 °C
1.	Suv	эримайди	3,2	25,2	35,4
2.	Etanol	13,2	18,4	14,2	23,4
3.	Metanol	14,5	19,3	15,3	25,2
4.	Atseton	10,7	16,9	23,2	24,8
5.	Xloroform	5,4	6,3	17,2	19,4
6.	HCl ning 5% li eritmasi	erimaydi	erimaydi	5,9	7,1
7.	H ₂ SO ₄ ning 5% li eritmasi	erimaydi	erimaydi	6,3	7,8

MUHOKAMA

Sintez qilingan 2-metilxinazolin-4-on va 2-metil-6-aminoxinazolin-4-ning tuzilishi IQ-spektroskopik usulda tahlil qilindi. Bunda 2-metilxinazolin-4-onning tarkibida 4-holatda joylashgan C=O guruhining valent tebranishi 1580 cm^{-1} sohada, 3-holatda joylashgan NH guruhi 3280 cm^{-1} sohada, C=N guruhi 1612 cm^{-1} , va C–N guruhi 1468 cm^{-1} , aromatik halqadagi C=C bog‘ining valent tebranishlari 1558 cm^{-1} sohalarda, C–C bog‘ining valent tebranishlari esa 1527 cm^{-1} sohalarda namoyon bo‘lishi kuzatildi.

Sintez qilingan 2-metil-6-aminoxinazolin-4-on birikmasining IQ spektri tahlili qilinganda (KBr, ν , cm^{-1}): C=O guruhining valent tebranishi 1535 cm^{-1} , NH guruhining valent tebranishi 3147 cm^{-1} , (C=N) guruhining valent tebranishi 1597 cm^{-1} , (C–N) guruhining valent tebranishi 1465 cm^{-1} , $-\text{CH}_3$ guruhining valent tebranishi 1437 cm^{-1} , ar.x. (C=C) guruhining valent tebranishlari esa 1686 cm^{-1} sohalarda namoyon bo‘lishi kuzatildi.

Shuni ta’kidlab o‘tish lozimki, organik birikmalarning tuzilishini tahlil qilishda IQ-spektroskopiya usuli yordamida olingan natijalar ushbu birikmalarning tuzilishini kengroq tahlil qilish uchun yetarli hisoblanmaydi. Sintez qilingan birikmalarning tuzilishini to‘liqroq va ishonchli tarzda isbotlash uchun ^1H , ^{13}C YaMR spektrlaridan foydalanish maqsadga muvofiq bo‘ladi. Shunday ekan, ushbu tadqiqot ishi davomida, yuqorida keltirilgan usullardan foydalangan holda xinazolin-4-on birikmasining ^1H , ^{13}C YaMR spektrlari olindi.

Sintez qilingan birikmalarning ^1H YaMR spektri tahlil natijalariga ko‘ra 2-metilxinazolin-4-onning 2-holatda joylashgan metil guruhi protonlari kuchli 3,14 m.u. sohalarda bir protonli tripletlar, aromatik H-2 protoni qiymati 7.79 m.u. sohada bir-protonli triplet triplet ($J_1=1.27$, $J_2=2.56$ Gs) ko‘rinishida kimyoviy siljish (KS) ni namoyon qildi, H-5 proton qiymati 8.20 m.u. sohada singlet holatda, N-6 protoni qiymati 7.36 m.u. sohada bir-protonli tripletlar tripleti ($J_1=1.15$, $J_2=2.21$ Gs) ko‘rinishida kuzatildi, H-7 protoni qiymati 7.71 m.u. sohada bir-protonli duplet ($J=7.6$ Gs) ko‘rinishida kuzatildi, H-8 protoni qiymati 7.88 m.u. sohada bir-protonli duplet duplet ($J=7.6$ Gs) ko‘rinishida namoyon bo‘lishi 2-metilxinazolin-4-on birikmasiga mos ekanligini, 2-metil-6-aminoxinazolin-4-on ^1H YaMR spektri natijalari tahlil qilinganda 2-holatda joylashgan metil guruhi protonlari kuchli 2.92 m.u. sohalarda bir protonli tripletlar, H-3 (NH) protoni qiymati 9.79 m.u. sohada bir-protonli tripletlar tripleti ($J_1=1.57$, $J_2=2.83$ Gs) ko‘rinishida KS namoyon qiladi, H-5 proton qiymati 7.20 m.u. sohada singlet holatda, H-7 protoni qiymati 7.45 m.u. sohada bir-protonli tripletlar tripleti ($J_1=1.15$, $J_2=2.21$ Gs) ko‘rinishida kuzatildi, 6-holatdagi amino guruh tarkibidagi protonlar 7,58 m.u. sohada bir-protonli duplet duplet ($J=7.41$ Gs)



ko‘rinishida kuzatildi, H-8 protoni qiymati 7.28 m.u. sohada bir-protonli duplet duplet ($J=7.6$ Gs) ko‘rinishida namoyon bo‘lishi 2-metilxinazolin-4-on birikmasiga mos ekanligini tasdiqlaydi.

Sintez qilingan birikmalarning IQ spektrlari Perkin-Elmer firmasining IQ-Fure Sistema 2000 spektrometrida KBr li tabletkalarda, YaMR ^1H , ^{13}C -spektrlari ishchi chastotasi 600 MGs bo‘lgan Jeol-600 uskunalarda (ichki standart GMDS, δ -shkalasi) deuterillangan CD_3COOD eritmasida olindi.

2-jadval

Sintez qilingan birikmalarning ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari

№	Modda nomi	Brutto formulasi	Molekular massasi	Agregat holati	$T_{\text{suyuq.}}^{\circ\text{C}}$
1.	2-metilxinazolin-4-on	$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$	160,173	Kristall	189-192
2.	2-metil-6-amino-xinazolin-4-on	$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_3\text{O}$	174,179	Kristall	248-249

Xinazolin-4-onning 2-almashgan ($-\text{CH}_3$) hosilasi sintezi uchun qulay sharoit 150-155 $^{\circ}\text{C}$, *o*-aminobenzoy kislotasi va metilformamidlarning o‘zaro nisbati 1:3, reaksiya davomiyligi 5 soat bo‘lganda ushbu geteroxalqali birikmani 80-85 % unumlarda sintez qilishga erishildi. Sintez qilingan 2-metilxinazolin-4-onni nitrolovchi aralashma ishtirokida nitrolab mos ravishdagi 2-metil-6-nitroxinazolin-4-on 70-74 % unumlarda sintez qilishga erishildi. Oraliq mahsulot hisoblangan 2-metil-6-nitroxinazolin-4-on tarkibidagi $-\text{NO}_2$ guruh kislotasi sharoitda (HCl), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ yordamida qaytarilib 2-metil-6-aminoxinazolin-4-on 65-68 % unumlarda sintez qilindi. Sintez qilingan birikmalar etanolda qayta kristallandi.

XULOSA

Xinazolin-4-onning 2-almashgan ($-\text{CH}_3$) hosilasi sintezi uchun qulay sharoit 150-155 $^{\circ}\text{C}$, *o*-aminobenzoy kislotasi va metilformamidlarning o‘zaro nisbati 1:3, reaksiya davomiyligi 5 soat bo‘lganda ushbu geteroxalqali birikmani 80-85 foiz unumlarda sintez qilishga erishildi. Sintez qilingan 2-metilxinazolin-4-onni nitrolovchi aralashma ishtirokida nitrolab mos ravishdagi 2-metil-6-nitroxinazolin-4-on 70-74 foiz unumlarda sintez qilishga erishildi. Oraliq mahsulot hisoblangan 2-metil-6-nitroxinazolin-4-on tarkibidagi $-\text{NO}_2$ guruh kislotasi sharoitda (HCl), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ yordamida qaytarilib 2-metil-6-aminoxinazolin-4-on 65-68 foiz unumlarda sintez qilishga erishildi. Sintez qilingan birikmalar etanolda qayta kristallandi. Sintez qilingan birikmalarning biologik faolliklari o‘rganilmoqda.

REFERENCES

1. М.Э.Зиядуллаев., Р.К.Каримов., Г.В.Зухурова., А.Ш.Абдуразаков., Ш.Ш.Сагдуллаев. Оптимизация процесса



- синтеза 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она // Известия высших учебных заведений Химия и химическая технология, 2020. Том 63. Выпуск 7. –С. 48-53.
2. Lawaniya, Y. K., & Goyal, P. K. (2022). Synthesis of Novel Quinazolin-4-one hybrids as potential antimicrobial agents. *International Journal of Health Sciences*, 6(S2), pp. 6042-6054. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS2.6573>.
3. Elmuradov B.J., Drager G., Butenschon H. Novel π -Extended Quinazoline-Ferrocene Conjugates: Synthesis, Structure, and Redox Behavior // *European Journal of Organic Chemistry*, 2020, –pp. 3430-3440.
4. М.Э.Зиядуллаев., Р.К.Каримов., Р.П.Закирова., А.Ш.Абдуразаков. Синтез 3Н-хиназолин-4-она и его биологическая активность // *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)*, 2019. №11(68), 2 часть. –С. 51-55.
5. M. Komar., M. Molnar., M. Jukic., L.G. Obrovac., T.O. Bernardi. Green chemistry approach to the synthesis of 3-substituted-quinazolin-4(3H)-ones and 2-methyl-3-substituted-quinazolin-4(3H)-ones and biological evaluation // *Green Chemistry Letters and Reviews*, 2020, Volume 13, No. 2. –pp. 93-101.
6. С.С.Саидов. Оптимизация процесса получения, бактерицидная и фунгицидная активность 5-нитро-2-ацетиламинобензимидазола // *Химико-фармацевтический журнал*, 2020. Том 54. №10. –С. 33-36.
7. Abdel-Monem. M. F. Eissa, Kouser. A. Hebash, Mohamed Abo Riya and Sherif. I. M. Ramadan. Synthesis and Reactivity of 6-Iodo-4H-3,1-Benzoxazin-4-one Towards Nitrogen Nucleophiles and Their Antimicrobial Activities. *Chemical and Process Engineering Research* www.iiste.org. ISSN 2224-7467 (Paper) ISSN 2225-0913 (Online). Vol. 15. 2013. pp. 18-27.
8. Ashraf A Aly, Esam A. Ishak, Mohamed Ramadan, Mousa O. Germoush, Talaat I. El-Emary, and Nayef S. Al-Muaikelg, Recent Report on Thieno[2,3-d]pyrimidines. Their Preparation Including Microwave and Their Utilities in Fused Heterocycles Synthesis *J. Heterocyclic Chem.*, 2013, 50, –pp. 451-472.
9. Г.А.Швехгеймер. Синтез гетероциклических соединений на основе изатовых ангидридов (2Н-3,1-бензоксазин-2,4-дионон // *Химия гетероциклическое соединений*, 2001, №4. –С. 435-491.
10. Alafeefy A.M. Some new quinazolin-4(3H)-one derivatives, synthesis and antitumoractivity // *Journal of Saudi Chemical Society*, 2011, №15. –pp. 337-343.
11. Vasily N. Osipov, Derenik S. Khachatryan, Alexandr N. Balaev. Biologically active quinazoline-based hydroxamic acids. *Medicinal Chemistry Research* 2020. Vol. 29, No.5. –pp. 831-845.
12. Dan Wang., Feng Gao. Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities. *Chemistry Central Journal* 2013, 7:95. pp. 1-15. <http://journal.chemistrycentral.com/content/7/1/95>.



13. Yu.V.Martynenko., M.S.Kazunin., I.S.Nosulenko., G.G.Berest., S.I. Kovalenko., O.M.Kamyshnyi., N.M.Polishchuk. 2-([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-2-yl)-alkyl-(alkaryl-,aryl)-amines and their derivatives. The synthesis of (3H-quinazoline-4-ylidene) hydrazides N-protected aminoacids, using a variety of amine-protecting approaches. Physical-chemical properties and biological activity of synthesized compounds // Zaporozhye medical journal, 2018. Volume 20. No 3. –pp. 413-420.
14. Katherine Chae Jahng, Seung Ill Kim, Dong Hyeon Kim, Chang Seob Seo, Jong-Keun Son, Seung Ho Lee, Eung Seok LEE, and Yurngdong Jahng. One-Pot Synthesis of Simple Alkaloids: 2,3-Polymethylene-4(3*H*)-quinazolinones, Luotonin A, Tryptanthrin, and Rutaecarpine // Chem. Pharm. Bull. 2008. 56(4) –pp. 607-609.

