

¹Mirjalol Ziyadullayev ²Rikhsiboy Karimov

¹Chirchiq davlat pedagogika universiteti, Fizika va kimyo fakulteti

Kimyo kafedrası dotsenti, (PhD)

ziyadullayev.91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7476-7202>

Toshkent kimyo texnologiya instituti, Yoqilg'i organik birikmalar kimyoviy texnologiyasi fakulteti, Asosiy organik sintez kafedrası, texnika fanlari nomzodi, professor rixsiboy.karimov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2551-1531>

UDK 547.856.1

2-ALKIL-3(H)-6-AMINOXINAZOLIN-4-ON HOSILALARI SINTEZI

VA BIOLOGIK FAOLLIGI

Annotatsiya

Ushbu tadqiqot ishida 2-alkil-3(H)-6-aminoxinazolin-4-on hosilalarini sintez qilishning uch bosqichli reaksiya jarayonlari va olingan natijalar haqida ma'lumotlar keltirilgan bo'lib, dastlab turli xil biologik faol birikmalarni sintez qilishda asosiy yadro hisoblanadigan 3(H)-xinazolin-4-onning 2-almashtirish hosilalari 2-aminobenzamid va alifatik monokarbon kislotalar ishtirokida 1:3 nisbatlarida sintez qilingan. Katalizator sifatida Lyuis kislotalari va komplekslashtirilgan $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (CAN) dan foydalanilgan. Reaksiya jarayoni 6 soat mobaynida ham erituvchi ham reagent sifatida tanlab olingan alifatik karbon kislotalarning qaynash haroratida olib borilgan. So'ngra sintez qilingan birikmalarni nitrolovchi aralashma ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$) ishtirokida 25-30 °C oralig'ida nitrolab mos ravishdagi 2-alkil-3(H)-6-nitroxinazolin-4-onlar hamda kislotali sharoitda (HCl) qaytaruvchi reagent sifatida $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ qo'llanilib 2-alkil-3(H)-6-aminoxinazolin-4-onlar sintez qilingan. Sintez qilingan birikmalarning xususiy fizik-kimyoviy kattaliklari, reaksiya ximizmi hamda mahsulot unumiga harorat, reagent va substratlarning mol miqdori, reaksiya davomiyligining tasirlari o'rganilgan.

Kalit so‘zlar: 3(H)-xinazolin-4-on, geteroxalqali birikma, siklokondensatsiya, nitrolovchi aralashma, biologik faol, sintez, katalizator, harorat, faollantirilgan ko‘mir, xromatografiya, spektroskopiya, qayta kristallash.

¹Миржалол Зиядуллаев, ²Риҳсибой Каримов

¹Чирчикский государственный педагогический университет, Физика и химический факультет, доцент кафедры Химии, (PhD)

ziyadullayev.91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7476-7202>

²Ташкентский химико-технологический институт, факультет Химической технологии топливных органических соединений, кафедра Основного органического синтеза, кандидат технических наук, профессор

rixsiboy.karimov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2551-1531>

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АЛКИЛ-3(Н)-6-АМИНОХИНАЗОЛИН-4-ОНА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Аннотация

В данной исследовательской работе представлены сведения о трехстадийных процессах реакции и полученные результаты синтеза производных 2-алкил-3(Н)-6-аминохиназолин-4-она, которые первоначально рассматривались как основные ядра в синтез различных биологически активных соединений, 2-замещенные производные 3(Н)-хиназолин-4-она синтезированы в присутствии 2-аминобензамида и алифатических монокарбоновых кислот в соотношении 1:3. В качестве катализаторов использовали кислоты Льюиса и комплексообразователь $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (CAN). Реакционный процесс проводили в течение 6 часов при температуре кипения алифатических карбоновых кислот, выбранных как растворитель, так и реагент. Затем синтезированные соединения нитровали в присутствии нитрующей смеси ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$) при 25-30 °С до соответствующих 2-алкил-3(Н)-6-нитрохиназолин-4-онов и использовали $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в качестве восстанавливающего реагента при кислых условиях (HCl) для синтеза 2-алкил-3(Н)-6-аминохиназолин-4-оны. Изучены специфические физико-

химические свойства синтезированных соединений, химизм реакций, влияние температуры, мольного соотношения реагентов и субстратов, продолжительности реакции на выход продуктов.

Ключевые слова: 3(H)-хиназолин-4-он, гетероциклическое соединение, циклоконденсация, нитрующее соединение, биологически активное, синтез, катализатор, температура, активированный уголь, хроматография, спектроскопия, перекристаллизация.

Mirjalol Ziyadullayev ²Rikhsiboy Karimov

Chirchik State Pedagogical University, Faculty of Physics and Chemistry,

Department of Chemistry, (PhD)

ziyadullayev.91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7476-7202>

Tashkent Institute of Chemical Technology, Faculty of Chemical Technology of Fuel Organic Compounds, Department of Basic Organic Synthesis, Candidate of Technical Sciences, Professor

rixsiboy.karimov@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2551-1531>

SYNTHESIS OF 2-ALKYL-3(H)-6-AMINOQUINAZOLIN-4-ONE

DERIVATIVES AND BIOLOGICAL ACTIVITY Abstract

This research work presents information about three-stage reaction processes and the obtained results of the synthesis of 2-alkyl-3(H)-6-aminoquinazolin-4-one derivatives, which were initially considered as the main cores in the synthesis of various biologically active compounds, 2-substituted derivatives 3(H)-quinazolin-4-one was synthesized in the presence of 2-aminobenzamide and aliphatic monocarboxylic acids in a ratio of 1:3. Lewis acids and a complexing agent (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ (CAN) were used as catalysts. The reaction process was carried out for 6 hours at the boiling point of aliphatic carboxylic acids chosen as both solvent and reagent. Then the synthesized compounds were nitrated in the presence of a nitrating mixture (HNO₃+H₂SO₄) at 25-30 °C to the corresponding 2-alkyl-3(H)-6-nitroquinazolin-4-ones and SnCl₂ · 2H₂O was used as a reducing reagent under acidic conditions (HCl) for the synthesis of 2-alkyl-3(H)-6-aminoquinazolin-4-ones. The specific physicochemical properties of the synthesized compounds, the

chemistry of reactions, the influence of temperature, the molar ratio of reagents and substrates, and the duration of the reaction on the yield of products were studied.

Key words: 3(H)-quinazolin-4-one, heterocyclic compound, cyclocondensation, nitrating compound, biologically active, synthesis, catalyst, temperature, activated carbon, chromatography, spectroscopy, recrystallization.

KIRISH

Yuqori biologik faollikga ega bo'lgan yangi geterohalqali birikmalarni tabiiy xomashyolardan ajratib olish har bir davrda dolzarb hisoblangan [1-3]. Hozirgi kunda bir qator geterohalqali birikmalar va ularning hosilalari keng doirada tibbiyot, farmasevtika, qishloq xo'jaligi, veterinariya sohalarida hamda kimyo sanoatida organik yarim o'tkazgichlar, yoqilg'i va moylar uchun qo'shimchalar, konservantlar, yog'och bo'yoqlari, korroziyaga qarshi ingibitorlar sifatida qo'llanilishi amalda muhim moddalar ekanligini isbotlaydi. Hozirgi kunda amalda qo'llanilayotgan dori vositalarining tarkibiga e'tibor qaratadigan bo'lsak asosiy tasir etuvchi moddalarning 65-70 foizi, tarkibida N, O, S, P kabi atomlarni saqlagan geterohalqali birikmalar qatoriga to'g'ri keladi [4-6].

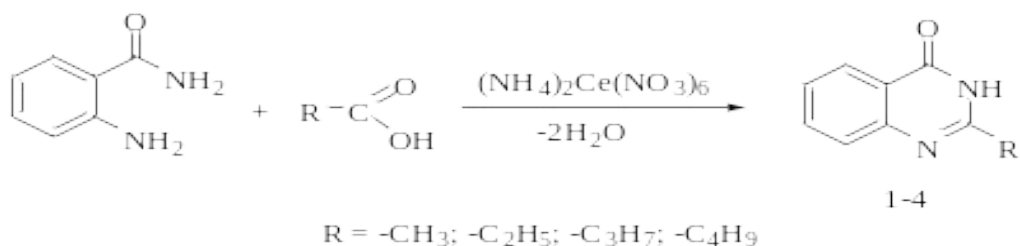
TADQIQOTNING METODOLOGIYASI

Reaksiya jarayonining borishi yupqa qatlamli xromatografiya (Sorbfil Rossiya) usulida nazorat qilindi. Sintez qilingan birikmalarning suyuqlanish harorati «BOETIUS» (Germaniya) va MEL-TEMP (AQSH) uskunalarida aniqlandi. 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 uskunalarida (ichki standart GMDS, δ -shkalasi) deyterillangan CD_3COOD , DMSO eritmalarida olindi.

NATIJALAR VA MUHOKAMA

3(H)-xinazolin-4-on yadrosini hosil qilishning turli usullari mavjud bo'lib, antranil kislota va anhidridlar bilan reaksiyasi natijasida 3(H)-xinazolin-4-onning 2-almashtirilgan hosilalarini yuqori unumlarda sintez qilish mumkin. Mazkur tadqiqot ishida yuqoridagi holatlarni inobatga olgan holda 3(H)-xinazolin-4-onning 2-

almashgan hosilalarini sintez qilishda 2-aminobenzamid va alifatik karbon kislotalardan foydalanildi. Katalizator sifatida adabiyotlarda keltirilgan geterohalqali birikmalarni sintez qilishda foydalanish mumkin bo'lgan Lyuis kislotalari AlCl_3 , AlBr_3 , FeCl_3 , ZnCl_2 hamda CH_3COONa , $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ dan foydalanildi [9-10]. Reaksiya jarayonida jami 6 ta katalizatoridan foydalanildi hamda mahsulot unumlari ham turlicha bo'lib eng muqobil katalizator $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ ekanligi kuzatildi. Reaksiya tenglamasi quyidagicha taklif etildi (1-rasm).

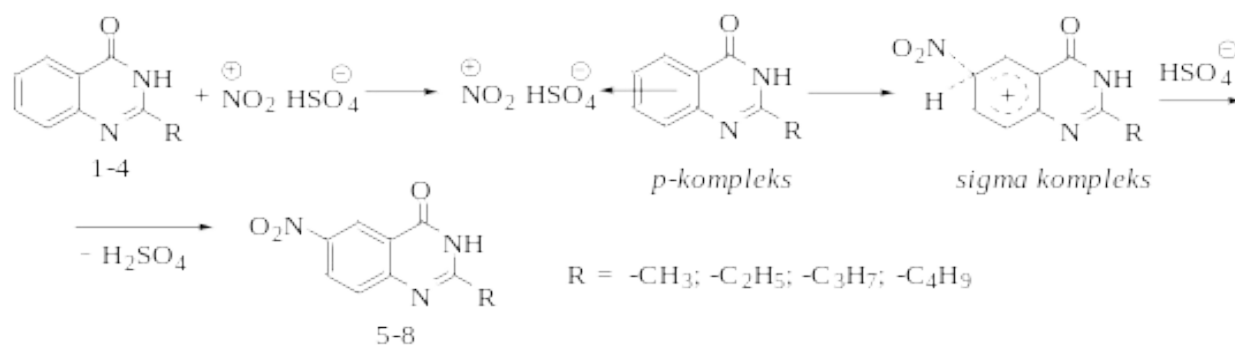


1-rasm. 3(H)-xinazolin-4-onning 2-almashgan hosilalari sintezi

3(H)-xinazolin-4-onning 2-almashgan hosilalarini sintez qilish reaksiyasini 250 ml sig'imga ega bo'lgan haroratga chidamli qaytar sovutgich bilan jihozlangan ikki og'izli kolbada olib borildi. Dastlab 0,1 mol 2-aminobenzamid va 0,3 mol sirka kislota ($\rho=1,08 \text{ g/sm}^3$) hamda 0,001 mol $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ katalizatori ketma-ket solindi va reaksiya 6 soat davomida 117-120 °C harorat oralig'ida moy hammomida qizdirildi. Hosil bo'lgan reaksiya aralashma darhol muzli suv solingan stakanga quyildi va filtrlab olindi hamda etil spirtida qayta kristallandi. Sintez qilingan 3(H)-2-metilxinazolin-4-onning tuzilishi ^1H YaMR spektri tahlil natijalariga ko'ra 3(H)-2-metilxinazolin-4-onning ikkinchi 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, H-6 protoni qiymati 7.36 m.u. sohada bir-protonli triplet triplet ($J_1=1.15$, $J_2=2.21$ 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 3(H)-2-metilxinazolin-4-on birikmasiga mos ekanligini

tasdiqlaydi. Yuqorida keltirilgan usul bo'yicha 2-aminobenzamid va alifatik karbon kislotalar bilan reaksiyalari 1:3 nisbatlarda, reaksiya davomiyligi 6 soat, harorat karbon kislotalarning qaynash nuqtalarida olib borildi va mos ravishdagi geterohalqali 3(H)-xinazolin-4-onning 2-almashgan hosilalari sintez qilindi.

2-Etil-3(H)-xinazolin-4-on (2) oq kukunsimon modda. Etil spirtida qayta kristallandi. Unum 80,3%. Molekulyar massasi 174,2. ^1H YaMR spektri: (DMSO- d_6): (δ , m.u. J/Hz): 2.17 (1H, dd. CH_2 $J=5.87$, H-1), 1.56 (1H, t, CH_3 $J=5.23$, H-2), 11.86 (1H, s, NH), 8.11 (1H, t, $J=2.9$, H-5), 7.38 - 7.71 (1H, ddd, H - 6,7) m.u. sohalarda namoyon bo'lishi kuzatildi. Tadqiqotlarni davom ettirib yuqorida sintez qilingan birikmalarni nitrolovchi aralashma ishtirokida nitrolab mos ravishdagi 6-nitro hosilalar olindi. Barcha sintez qilingan -nitrohosilalar reaksiya jarayonining borishi adabiyotlarda keltirilgan usullar bo'yicha olib borildi [11]. Natijada mos ravishdagi nitrohosilalar (5) 87,4%, (6) 84,8%, 78,2%, (8) 74,2% unumlar bilan sintez qilindi. Reaksiya tenglamasi quyidagicha taklif etildi (2-rasm).



2-rasm. 2-almashgan 3(H)-xinazolin-4-on hosilalarini nitrolash reaksiyasi

Sintez qilingan 3(H)-2-metil-6-nitroxinazolin-4-onning valent tebranishlari IQ-spektri yordamida aniqlanganda birikma tarkibida 4-holatda joylashgan $\text{C}=\text{O}$ guruhining valent tebranishi 1640 cm^{-1} sohada, 3-holatda joylashgan NH guruhi 3367 cm^{-1} sohada, $\text{C}=\text{N}$ guruhi 1598 cm^{-1} , CH_3 guruhi 3054 cm^{-1} va $\text{C}-\text{N}$ guruhi 1467 cm^{-1} sohada, aromatik halqadagi $\text{C}-\text{NO}_2$ bog'ining valent tebranishlari esa 1514 cm^{-1} sohalarda namoyon bo'lishi kuzatildi.

2-Etil-6-nitro-3(H)-xinazolin-4-on (6) sariq kukunsimon modda. Etil spirtida qayta kristallandi. Unum 82,3%. Molekulyar massasi 219,2. ^1H YaMR spektri: (DMSO- d_6): (δ , m.u. J/Hz): 2.69 (1H, k. CH_2 $J_1=6.78$, $J_2=5.26$, H-1), 1.69 (1H, t,

daqiqa xona haroratida va 2 soat suv hammomida olib borildi. Tushgan cho'kma filtrlandi, suv bilan neytrallandi, xona haroratida quritildi va etil spirtida qayta kristallandi. Unum 86,3%. Laboratoriya sharoitida barcha nitrobirikmalarni qaytarish reaksiyalari mazkur usul bo'yicha sintez qilindi. Sintez qilingan birikmalarning biologik faolligini aniqlash maqsadida Krasilnikov usulida biotestlar o'tkazildi. Bunda *Xanthomonas malvecearum* (*XM) va *Fusarium oxysporum* Schr f. *Vasinflectum* Bilai (*FV) o'sish zonalarini bartaraf etilishi (mm) o'rganilgan bo'lib olingan natijalar 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval

***Xanthomonas malvecearum* va *Fusarium oxysporum* Schr f. *Vasinflectum* Bilai ga nisbatan bakterisid va fungisid faolligi**

Moddalar	*XM mm	*FV mm	Moddalar	*XM mm	*FV mm	Moddalar	*XM mm	*FV mm
1	4	16	5	5	18	9	3	9
2	3.7	14	6	3	15	10	2,7	11
3	3	11	7	2.7	14	11	2,3	13
4	2		8	2	11	12	2	12
Bronopol	18	-	Bronopol	18	-	Bronopol	18	-
Tebukanazo l	-	20	Tebukanazol	-	20	Tebukanazol	-	20

XULOSA

3(H)-xinazolin-4-onning 2-almashgan hosilalarini sintez qilishda 2-aminobenzamid va alifatik monokarbon kislotalardan 1:3 nisbatlarda, harorat karbon kislotalarning qaynash nuqtasida, reaksiya davomiyligi 6 soat, katalizator sifatida $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ dan foydalanilganda mahsulot yuqori unumlarda olinishi aniqlandi. Sintez qilingan birikmalarni nitrolash reaksiyalari natijasida tegishli 6-nitro birikmalar, so'ngra $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ishtirokida nitro guruh qaytarilib mos ravishdagi 6-amino mahsulotlar olindi. Sintez qilingan birikmalarning (12 ta) fungisid va bakterisid faolliklari o'rganildi va o'zaro solishtirildi. Etalon sifatida Bronopol va Tebukanazol preparatidan foydalanildi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Shuai Mao, Kaixiu Luo, Lu Wang, Hong-Yi Zhao, Andrea Shergalis, Minhang Xin, Nouri Neamati, Yi Jin, and San-Qi Zhang. Metal-Free C-2-H alkylation of quinazolin-4-ones with alkanes via cross-dehydrogenative coupling. *Organic Letters*. 2019. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00638
2. Samir Y. Abbas. Book. 3(H)-Quinazolinone Derivatives: Syntheses, Physical Properties, Chemical Reaction, and Biological Properties. Sana'a University, Yemen. 06.06.2020. 126 pp. DOI: 10.5772/intechopen.90104
3. B. Ramua, P. Malles and K. Sudhakar babu. Synthesis, characterization and biological studies of quinazoline based heterocyclic Schiff base and its transition metal complexes. *Heterocyclic Letters* Vol. 11. No.4. 657-666 pp. August-October 2021
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Khalida Al-Azawi. Synthesis, Characterization and Antioxidant Studies of Quinazolin Derivatives. *Oriental Journal of Chemistry*. 05 Feb 2016.
8. Г.А.Швехгеймер. Синтез гетероциклических соединений на основе изатовых ангидридов (2H-3,1-бензоксазин-2,4-дионов // *Химия гетероциклическое соединений*, 2001, №4. –С. 435-491.

9. 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.
10. 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.
11. Э.В.Носова. Биологически активные вещества гетероциклической природы, Учебное пособие // Екатеринбург. Изд.: Уральского университета, 2019. –С.56-71.
12. Зиядуллаев М.Э., Каримов Р.К., Зухурова Г.В., Абдуразаков А.Ш., Сагдуллаев Ш.Ш. (2020). Оптимизация процесса синтеза 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она. Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология, 63(7), С. 48-53.
13. Margaret M.F. Tin (II) Chloride // Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis 2015. –pp.1-10.
14. Красильников А. Методы изучения почвенных микроорганизмов и их метаболитов. 1966, МГУ, –С. 101-158.