

**ТОШКЕНТ ВИЛОЯТИ ЧИРЧИК ДАВЛАТ ПЕДАГОГИКА ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc03/30.09.2020.К.82.02  
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**ЗИЯДУЛЛАЕВ МИРЖАЛОЛ ЭГАМБЕРДИ ЎҒЛИ**

**ХИНАЗОЛИН-4-ОН ВА УНИНГ 6-АЛМАШГАИ ҲОСИЛАЛАРИ  
СИНТЕЗИ, ТЕХНОЛОГИЯСИ**

**02.00.03 – Органик кимё**

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Чирчик – 2022**

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по  
химическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on  
Chemical sciences**

<b>Зиядуллаев Миржалол Эгамберди ўғли</b> Хиназолин-4-он ва унинг 6-алмашган ҳосилалари синтези, технологияси.....	3
<b>Зиядуллаев Миржалол Эгамберди ўғли</b> Синтез, технология хиназолин-4-она и его 6-замещенных производных ..	21
<b>Ziyadullaev Mirjalol</b> Syntesis, technology quinazolin-4-one and their 6-substituted derivatives.....	39
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works .....	42

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**ЗИЯДУЛЛАЕВ МИРЖАЛОЛ ЭГАМБЕРДИ ЎҒЛИ**

**ХИНАЗОЛИН-4-ОН ВА УНИНГ 6-АЛМАШГАН ҲОСИЛАЛАРИ  
СИНТЕЗИ, ТЕХНОЛОГИЯСИ**

**02.00.03 – Органик кимё**

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Чирчик – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.2.PhD/K387 рақам билан рўйхатга олинган**

Докторлик диссертацияси Ўсимлик модаллари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида «www.scpi.uz/itmiy-kengash» ва «Ziyounet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбир:** **Каримов Рихсибай Кучкарович**  
техника фанлари номзоди, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Икрамов Абдуваҳаб**  
техника фанлари доктори, профессор

**Абдугафуров Иброҳим Азизович**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Тошкент туқимачилик ва енгил sanoat институти**

Диссертация химояси Тошкент вилояти Чирчиқ Давлат педагогик институти хузуридаги DSc.03/30.09.2020 К.82.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «02» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтди (Манзил: 111720, Тошкент вилояти, Чирчиқ шаҳри, Амир Темур кўчаси, 104-уй. Тел.: 99870-712-27-55, факс 99897-712-45-41; e-mail: tvchdpi\_k.kengash@umail.uz).

Диссертация билан Тошкент вилояти Чирчиқ Давлат педагогик институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (76 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 111720, Тошкент вилояти, Чирчиқ шаҳри, Амир Темур кўчаси, 104-уй. Тел.: 99870-712-27-55, факс 99897-712-45-41; e-mail: tvchdpi\_k.kengash@umail.uz).

Диссертация автореферати 2022 йил «4» \_\_\_\_\_ кун тарқатилди.

(2022 йил «4» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баенномаси).



**Д.А.Гафурова**  
Илмий даражалар берувчи  
Илмий кенгаш раиси, к.ф.д., доцент

**Г.К.Отамухамедова**  
Илмий даражалар берувчи  
Илмий кенгаш котиби, к.ф.д. (PhD)

**А.Г.Махсумов**  
Илмий даражалар берувчи  
Илмий кенгаш қошидаги илмий  
семинар раиси, к.ф.д., профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунёда гетерохалқали бирикмалар асосида органик моддалар синтез қилишда янги инновацион технологияларни жорий қилиш орқали юқори эҳтиёжга эга препаратларни ишлаб чиқариш йилдан йилга ортиб бормоқда. Табиий хомашёлардан хиназолин-4-он ҳосилаларини синтез қилишда янги катализаторларни қўллаш, жараёнларни назорат қилишнинг технологик ҳисоблашларини амалга ошириш, хиназолин-4-оннинг 6-моноалмашган ҳосилаларидан кимё саноатида, медицина ва қишлоқ хўжалигида юқори сифатли препаратлар олишда ишлатиш, уларнинг таркибига турли функционал гуруҳлар киритиш орқали қўллаб янги моддалар олиш ва модификация қилиш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда хиназолин-4-оннинг 6-моноалмашган ҳосилалари янги каталитик системалар ёрдамида синтез қилиш, маҳсулот унумига турли омиллар таъсирини ўрганиш, ишлаб чиқариш технологияларини яратиш ва қўлланиш соҳаларини аниқлаш юзасидан кенг қамровли тадқиқотлар бажарилмоқда. Бу борада, хиназолин-4-оннинг 6-моноалмашган ҳосилаларини синтез қилиш, уларнинг таркиби ва тузилишини аниқлаш, улар асосида янги биостимуляторлар, иммунобиологик, радиофармацевтик ва парафармацевтик препаратлар, эритувчилар ва полимерлар синтез қилиш ҳамда физик-кимёвий хоссаларини аниқлашга алоҳида эътибор берилмоқда.

Мамлакатимизда дунё бозорида рақобатбардош янги турдаги кимёвий моддалар синтез қилишда маҳаллий хомашё ва чиқиндилардан самарали фойдаланиш, ишлаб чиқаришда маҳаллийлаштириш дастурини амалга ошириш, экспортга мўлжалланган импорт ўрнини босувчи бирикмаларни олиш усулларини яратиш, улардан тўқимачилик ва фармацевтика саноатида қўлланилиш соҳаларини аниқлаш бўйича илмий изланишлар олиб борилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «мутлақо янги турдаги маҳсулотлар ва технологияларни ишлаб чиқаришни ўзлаштириш, шу асосда ташқи ва ички бозорларда рақобатбардош маҳаллий маҳсулотларни ишлаб чиқаришни таъминлаш»<sup>1</sup> бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада хиназолин-4-он ёрдамида янги бирикмалар синтез қилиш усуллари ва технологияларини ишлаб чиқиш, уларнинг таркиби, тузилиши, физик-кимёвий хоссаларини аниқлаш, улардан фармацевтика, чорвачилик ва қишлоқ хўжалигида ингибиторлар, антигельминтлар ва стимуляторлар сифатида фойдаланишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 21 августдаги ПҚ-4805-сон «Кимё ва биология йўналишларида узлуксиз таълим сифатини ва илм-фан натижадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш

<sup>1</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармонлари, 2018 йил 25 октябрдаги ПҚ-3983-сон “Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чора-тадбирлари” ва 2018 йил 17 январдаги ПҚ-3479-сон “Мамлакат иқтисодиёти тармоқларининг талаб юқори бўлган маҳсулот ва хомашў турлари билан барқарор таъминлаш чора-тадбирлари тўғрисида”, 2019 йил 3 апрелдаги ПҚ-4265-сон “Кимё саноатини янада ислоҳ қилиш ва унинг инвестициявий жозибadorлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация гадқиқоти натижалари муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VII. «Кимё технологиялари ва нанотехнологиялари» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бугунги кунда хорижда кўплаб олимлар томонидан хиназолин-4-он ва унинг ҳосилаларини синтез қилишга оид илмий ишлар амалга оширилган. Жумладан, Т.Г.Joshua, Natalie Koay, Muhammad Sharif, Г.С.Меликян ва Д.Г.Кимнинг илмий ишлари антранил кислотаси билан турли алмашган метил эфирлари ва оксидаш реакциялари натижасида 3-алмашган хиназолин-4-онлар синтез қилинган. Marwa F. Ahmed, Hanan H. Georgey, Navin B. Patel, М.В. Nader томонидан оксодиазалхиназолин-4-онлар синтез қилинган, антибактериал хусусиятлари ўрганилган. Ҳозирги пайтда Г.Н.Солодунова, С.В.Власов, Toshiyasu Sakakura, Zhao Guang Li, М.В.Deshmukh, S.Patil ва бошқалар томонидан ривожлантирилмоқда.

Бугунги кунда республикада хиназолин-4-он бирикмалари кимёси соҳасида бир қатор олимлар илмий изланишлар олиб борган, жумладан С.Ю.Юнусов, Х.Н.Арипов, Х.М.Шахидоятовлар томонидан трициклик хиназолин ҳосилалари *Peganum harmala* (исиріқ) ўсимлигидан ажратиб олинган, Л.М.Юн, Л.В.Молчановлар полиметиленхиназолин-4-он ҳосилаларини синтез қилган, Н.Д.Абдуллаев, Б.Ташходжаев, Қ.К.Турғуновлар эса ушбу синтез қилинган бирикмаларнинг тузилишини исботлашган. Б.Ж.Элмуратов раҳбарлигида конденсирланган бензо- ва тиенопиримидин-4-онлар синтези, кимёвий ўзгаришлари ва биологик фаолликлари аниқланган ҳамда улар асосида хилма хил тузилишдаги мураккаб гетероциклик бирикмалар синтез қилинган ва уларнинг қишлоқ хўжалигида қўлланилиш соҳалари аниқланган. А.Ш.Абдуразақовнинг илмий ишлари 6-алмашинган 2,3-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онларнинг альдегидлар билан ўзаро таъсирлашишига бағишланган ва муҳим қонуниятлар аниқланган.

Бициклик хиназолин-4-онлар ва унинг 6-моноалмашган, (6-бром-, -нитро-, -амино-) ҳосилаларини синтез қилиш, уларнинг физик-кимёвий хоссаларини, тузилишини, биологик фаоллигини аниқлаш, технологияларини ишлаб чиқиш назарий ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация

тадқиқоти Ҷисимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг № ВА-ФА-Ф-6-009 “Табиий бирикмалар ва уларнинг синтетик ҳосилаларининг цитотоксик, антибактериал, замбуруғга қарши ва антиоксидант фаоллигини ўрганиш” (2017-2020 йй.) ва № КА-9-002 “Қишлоқ хўжалиги, чорвачилик ва паррандачиликда қўллаш учун юқори самарали маҳаллий антигельминт препаратлар Беназамин, Хиназол ва Госсипрен озука концентратини яратиш” (2015-2017) мавзусидаги фундаментал ва амалий лойиҳалар доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** хиназолини-4-он ва унинг 6-алмашган ҳосилаларини синтез қилиш ҳамда ишлаб чиқариш технологияларини яратишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

антранил кислотаси ва формаид асосида хиназолин-4-он ва унинг ҳосилаларини синтез қилиш усулларини ишлаб чиқиш;

хиназолин-4-оннинг 6-моноалмашган (6-бром-, -нитро, -амино, -ациламино) ҳосилаларини синтези реакциялари механизми ва химизмини таклиф этиш, жараёнларни бошқариш ва назорат қилиш тартибларини аниқлаш ва муқобил шароитларини аниқлаш;

хиназолин-4-оннинг 6-моноалмашган ҳосилаларини синтез қилишнинг нисбий самарадорлик каторини, қўлланилган қайтарувчиларнинг нисбий фаоллик каторини ишлаб чиқиш;

хиназолин-4-онни ишлаб чиқариш технологияларини яратиш, уни ветеринария ва қишлоқ хўжалигида мақсадли қўлланиш соҳаларини тадқиқ қилиш ва амалиётга жорий этиш;

хиназолин-4-оннинг 6-моноалмашган ҳосилалари бром, нитро, амина, ациламино каби азометинлар синтез қилиш ва уларнинг биологик фаоллигини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида хиназолин-4-он ва унинг нитро-, бром-, амина-, ациламино- маҳсулотлари хиназолин-4-тион каби бирикмалар танлаб олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** хиназолин-4-он, 6-бромхиназолин-4-он, хиназолин-4-тионларни юқори унумларда синтез қилиш, хиназолин-4-онни нитролаш, нитро гуруҳни турли хил катализатор ва эритувчилар иштирокида мос равишдаги амина гуруҳгача қайтариш, ҳосил бўлган аминамаҳсулотни ациллаш реакцияларини ўрганиш, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш ҳамда “Хиназол” антигельминт препаратини ишлаб чиқариш технологиясини яратишдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотлар жараёнида нозик органик синтез усуллари – нитролаш, қайтариш, ациллаш, физик-кимёвий ва аналитик усуллар юпка катламли хроматография (ЮҚХ), юқори самарали суюқлик хроматография (ЮССХ), ИҚ-, <sup>1</sup>H ЯМР, <sup>13</sup>C ЯМР- спектроскопиялар, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хромато-масс спектрометрия усуллари, квант-кимёвий ва элемент таҳлили ҳамда биологик тадқиқот усуллари қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

илк бор бициклик хиназолин-4-онни нитроловчи аралашма ( $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$ ) иштирокида нитролаш асосида хиназолин-4-оннинг 6-ҳолатдаги водород атоми нитро гуруҳга электрофил алмашиб 6-нитрохиназолин-4-он синтез қилиш усули ишлаб чиқилган;

хиназолин-4-онии турли қайтарувчилар билан реакцияларининг фаолланиш энергиялари, кинетик тенгламалари, реакция механизми квант-кимёвий усуллар ёрдамида назарий исботланган;

6-аминохиназолин-4-онни турли алифатик карбон кислоталар ва ароматик альдегидлар билан реакциялари тадқиқ қилинган, маҳсулот унумини оширувчи турли хил омилларнинг табиати ва таъсирининг самадорлик ва фаоллик қатори ишлаб чиқилган;

илк бор хиназолин-4-он асосида янги “Хиназол” антигельминт препаратини синтез қилиш технологияси яратилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:**

хиназолин-4-он ва унинг 6-алмашган ҳосилаларини турли хил каталитик системалар ёрдамида синтез қилишнинг самарали усуллари ва технологиялари ишлаб чиқилган, уларнинг хусусий, физик-кимёвий, энергетик, квант-кимёвий ва спектрал характеристикалари аниқланган;

хиназолин-4-онни фармакологик ва токсикологик таъсирлари аниқланган, натижада хиназолин-4-оннинг чорва молларида учрайдиган гельминтларига қарши фаоллиги ва антигельминтлик самарадорлиги аниқланган;

синтез қилинган бирикмаларнинг стимуляторлик, фунгицидлик, бактерицидлик, инсектицидлик ва микробларга қарши фаоллиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий ИҚ-,  $^1\text{H}$ -ЯМР,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, юпка қатламли хроматография (ЮКХ), рентген тузилиш таҳлили (РТТ), квант-кимёвий, биологик ва бошқа тадқиқот усулларидан олинган натижалар асосида ишончли тарзда таҳлил қилинган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти 6-ҳолатдаги нитро гуруҳни  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  иштирокида амина гуруҳгача қайтарилиши реакцияси ўрганилиб, 6-аминохиназолин-4-он синтез қилинганлиги, алифатик кислоталар ёрдамида ациллаш ва ароматик алдегидлар билан Шифф асоси ҳосил бўлиш реакциялари олиб борилганлиги, реакция жараёнига ҳарорат, катализатор, реакция давомийлиги ҳамда реакцияга киришувчи моддалар моль нисбатлари таъсири аниқланганлиги, реакцияларнинг бориш механизмлари ва жараёнларнинг тақомиллаштирилган технологик схемалари тақлиф этилганлиги, ҳамда синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги ўрганилиб, уларнинг ишлатилиш соҳалари аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти “Хиназол” антигельминт препарати субстанциясини олиш технологик жараёнларининг оптимал шароитлари, тажрибаларни математик режалаштириш усули билан топилганлиги, асосий омилларнинг маҳсулот унумига миқдорий таъсирлари аниқланган, шунингдек олинган натижалар асосида препаратни олишнинг



технологик тизими ишлаб чиқилганлиги, тадқиқот натижаларини бевосита амалиётга қўллаш билан изохланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилинганлиги.** Хиназолин-4-он ва унинг 6-алмашган ҳосилаларини синтез қилиш, уларнинг технологиясини яратиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

6-нитрохиназолин-4-он ва 6-аминохиназолин-4-он таркибли бирикмаларнинг рентген тузилиш таҳлили натижалари халқаро Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC 2104937, 2104938). Натижада, базага киритилган янги моддалар ўхшаш бирикмаларни синтез қилиш, тузилишини тавсифлаш имконини берган;

хиназолин-4-он ёрдамида антигельминт хоссасига эга бўлган “Хиназол” препарати синтез қилиш ва ишлаб чиқариш технологияси учун ташкилот стандарти “Ўзстандарт” агентлиги томонидан тасдиқланган (Ts 03535440-034:2019). Натижада стимулятор, фунгицид, бактерицид ва инсектицид хоссага эга бўлган янги препарат ишлаб чиқариш имконини берган.

хиназолин-4-он асосида синтез қилинган бирикмалар чорва молларида учрайдиган турли замбуруғ касалликларига қарши янги антибактериал препаратлари сифатида Самарқанд ветеринария илмий текшириш институти амалиётида фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Ветеринария ва чорвачиликни ривожлантириш давлат қўмитасининг 2021 йил 25 октябрдаги 02/23-1853 маълумотномаси). Натижада Fassiolyoz ва Moniezios касалликларига чалинган майда шохли ҳайвонларнинг соғайиш самарадорлигини 92% гача ошириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари асосида 9 та, жумладан 4 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида маърузалар қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш, шундан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола республика, 4 та мақола хорижий журналларда, шундан 2 та мақола Scopus базасидаги журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этади.

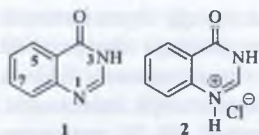
## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, тадқиқот ишининг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот иши натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг “Хиназолин-4-он ва унинг ҳосилалари синтези, хоссалари ва қўлланилиши” номли биринчи бобида мавзуга доир илмий тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил баён этилган. Маълумотлар умумлаштирилган ва илмий таҳлил қилинган. Хиназолин-4-оннинг реакцион қобилияти ва унинг ҳосилаларини синтез қилиш усуллари, хиназолин-4-он ҳосилаларидан мақсадли фойдаланиш ҳамда уларнинг биологик фаолликлари тўғрисидаги тадқиқотлар ўрганиб чиқилган. Мавзуга доир мавжуд адабиётларни ва нашр этилган ишларни таҳлил қилиш натижасида тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари белгиланган.

Диссертациянинг “Хиназолин-4-он ва унинг янги ҳосилаларини синтез қилишнинг янги усуллари ишлаб чиқишдан олинган натижалар ва уларнинг таҳлили” деб номланган иккинчи бобида бициклик хиназолин-4-он ҳосилалари синтези ва уларнинг тузилишини тасдиқловчи натижалар таҳлили келтирилган. Хиназолин-4-он (1) унумини ошириш мақсадида Ниментовский усулига қисман ўзгартиришлар киритган ҳолда, ҳароратни 135-140 °С оралиғида, реакция давомийлигини 4 соатгача, бошланғич моддаларнинг моль нисбатларини 1:3 нисбатларда технологик шароитларда олиб борилди. Натижада 1 юкори унумларда (95,7%) синтез қилинди.  $R_f=0,61$ . (Система – хлороформ:бензол:метанол) 5:3:1, Молекуляр массаси 146,146.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{COOD}$ ): ( $\delta$ , м.у.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.79 (1H, ттт,  $J_1=1.27$ ,  $J_2=2.56$ , H-2), 8.35 (1H, с, H-5), 7.50 (1H, ттт,  $J_1=1.11$ ,  $J_2=2.19$ , H-6), 7.71 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-7), 8.20 (1H, дд,  $J=7.9$ ,  $J_1=1.35$ ,  $J_2=8.06$ , H-8).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{COOD}$ ): 123.5 м.у. 10-С, 127.6 м.у. 6-С, 128.3 м.у. 8-С, 129.6 м.у. 5-С, 137.3 м.у. 7-С, 147.5 м.у. 2-С, 148.8 м.у. 9-С, 164.8 м.у. 4-С. ИК-спектри (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): (C=O) 1664  $\text{cm}^{-1}$ , (NH) 3436  $\text{cm}^{-1}$ , (C=N) 1612  $\text{cm}^{-1}$ , (C-N) 1468  $\text{cm}^{-1}$ , ар.х. (C=C) 1558  $\text{cm}^{-1}$ .

Олинган хиназолин-4-он сувда асос ҳолатда амалда эримайди, аммо минерал кислоталар билан ҳосил қилган тузлари сувда яхши эрийди. Маълумки, ҳар қандай биологик фаол бирикмени организмга киритишда унинг сувда эрувчан шаклини олиш препаратни организм томонидан осон ўзлаштирилиши ва қўллашда самарали ҳисобланади. Шуларни инобатга олган ҳолда хиназолин-4-оннинг сувда эрувчан гидрохлориди (2) ҳам микдорий унумларда олишга эришилди. Ушбу бирикмаларнинг кимёвий формуласи куйидагича:

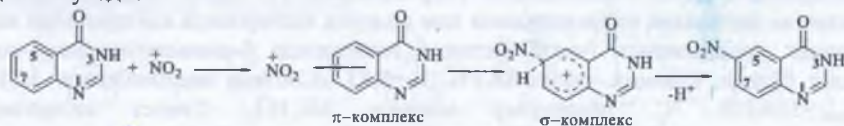


Хиназолин-4-он (1) ва унинг гидрохлориди (2) синтези технологик шароитларда амалга оширилди, ҳамда адабиётларда келтирилган маълум усуллар билан олинган маҳсулотларга нисбатан реакция унумдорлиги юкори бўлганлиги кузатилди.

*Хиназолин-4-онни сифат ва миқдорий таҳлил қилиш учун ЮССХ усулини ишлаб чиқиш.* Тадқиқотлар давомида хиназолин-4-он синтезининг дастлабки, оралиқ ва якуний маҳсулотларини аналитик назорат қилиш учун ЮССХ усули ишлаб чиқилди. Унга кўра, эрувчан градиент билан юкори маҳсулдорликка эга бўлган суюқлик хроматографияси билан алмаштирилмаган хиназолин-4-оннинг чинлиги аниқланади ва тозалик даражаси тасдиқланди. Хроматография шароити: эритувчилар системаси – метанол ва диметилформамид эритувчилари аралашмаси (50:50); кўзгалувчан фаза – ацетонитрил-метанол; колонка ҳарорати –  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ ; кўзгалувчан фаза оқимининг тезлиги – 0,5 мл/дақ ускунага киритилувчи намуна миқдори – 20 мкл; детекторлашнинг тўлқин узунлиги – 296 нм; таҳлил давомиёлиги – 15 дақиқа. Тадқиқот натижаларига кўра, услубнинг чизиклиги, тўғрилиги, такрорланувчанлиги, селективлиги текшириб чиқилди ҳамда ушбу услубдан Хиназол препарати субстанциясини аналитик назорат қилишда тўлақонли қўллаш мумкинлиги исботланди.

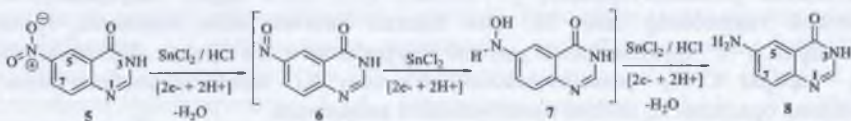
*Хиназолин-4-он синтезининг оптимал шароитларини аниқлашда бир факторли тажрибалар ўтказилди.* Бунда бир қатор омилларнинг реакция жараёнига таъсирини сифат ва миқдорий баҳолаш учун унинг математик модели яратилди, ҳамда Бокс-Уилсон усули ёрдамида маҳсулотни миқдорий унумларда олишнинг мақбул шароитлари аниқланди. Олинган натижаларни математик режалаштиришда, уч омилли ( $2^3$ ), икки марта такрорланувчи, умумий тажрибалар сони 16 тани ташкил қилган, икки поғонали, тўлиқ факторли  $Y=2^3$  кўринишидаги умумий тажрибаларга эга бўлди. Қўлланилган  $X_1$  – ҳарорат  $^\circ\text{C}$ ;  $X_2$  – реакция давомиёлиги, соат;  $X_3$  – моддалар нисбати (моль) омиллар орасидан  $X_2$  асосий омил эканлиги аниқланди.

*6-Нитрохиназолин-4-он синтези.* Хиназолин-4-оннинг янги ҳосилаларини олиш ва маҳсулотлар қўламини кенгайтириш мақсадида нитролаш реакцияси амалга оширилди. Реакция нитроловчи аралашма билан олиб борилганда дастлаб нитроловчи аралашмада кислота-асос мувозанат борлиги сабабли мусбат ва манфий зарядланган ионлар ҳосил бўлади. Хиназолин-4-он халқасидаги 6-ҳолатдаги углерод атомида манфий заряд қиймати юкори бўлганлиги учун нитроний катиони электрофил ҳужум қилиб аввал  $\pi$ -комплекс, кейин  $\sigma$ -комплексни ҳосил қилади ва протон ажралиб чиқиб барқарорлашади ҳамда электрофил алмашиниш реакцияси натижасида 6-нитрохиназолин-4-он ҳосил бўлади:

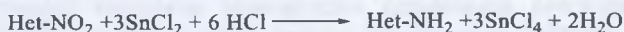


6-Нитрохиназолин-4-онни синтез қилишда жараёнга таъсир этувчи асосий омилларнинг (дастлабки бирикмаларнинг ўзаро нисбати, реакция ҳарорати ва давомийлиги) таъсир даражаси ўрганилди. Математик тик қўтарилиш амалга оширилди ва жараёни амалга оширишнинг оптимал шароитлари аниқланди. Унга кўра, дастлабки моддалар 0,15:1:3 нисбатларда олиниб, 40 °С ҳароратда реакция 4,5 соат давомида олиб борилганда маҳсулот унуми 93,2%ни ташкил этди.  $R_f=0,48$ . (Система – ацетон:бензол 3:2). Техник 6-нитрохиназолин-4-он этил спиртида қайта кристалланди.  $T_{\text{суюқ}}=287-289^{\circ}\text{C}$ . Молекуляр массаси 191,144. 6-Нитрохиназолин-4-оннинг валент тебранишлари ИҚ-спектри ёрдамида аниқланганда  $\text{C}=\text{O}$  гуруҳи  $1668\text{ см}^{-1}$ ,  $\text{N}-\text{H}$  гуруҳи  $3417\text{ см}^{-1}$ ,  $\text{C}=\text{N}$   $1618\text{ см}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{N}$   $1467\text{ см}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{NO}_2$   $1514\text{ см}^{-1}$  соҳаларда намоён бўлиши кузатилди.  $^1\text{H}$  ЯМР спектри ( $\delta$ , м.у., J/Гц): 8.98 (1H, дд,  $J_1=0.41$ ,  $J_2=2.66$ , H-5), 8.55 (1H, дд,  $J_1=2.66$ ,  $J_2=9$ , H-7), 7.9 (1H, дд,  $J=0.42$ , H-8) ораликларда чўққилар намоён бўлиши аниқланди. МС таҳлил усулида олинган спектрда молекуляр массаси 191,9 бўлган интенсив чўққи намоён бўлади. Ушбу молекуляр масса 6-нитрохиназолин-4-оннинг брутто-формуласига мос келади.

6-Аминохиназолин-4-он синтези. Нитроҳосилалар муҳим синтонлар бўлиб, гетероҳалқали бирикмалар кимёси учун муҳим хом ашё ҳисобланади. Яъни, нитрогуруҳнинг қайтарилиши тегишли 6-аминомаҳсулот ҳосил бўлишига олиб келади. Қайтариш реакцияси қалай (II) хлорид дигидрати иштирокида амалга оширилди. Унинг жуфт электрони нитрогуруҳнинг электроманфий кислород атомига ўтиши натижасида азот кислород кўш боғи ( $\text{N}=\text{O}$ ) узилиб, анион радикал ҳосил бўлади. 6-Аминохиназолин-4-он ҳосил бўлиш реакцияси механизмини қуйидагича уч босқичда тасвирлаш мумкин:



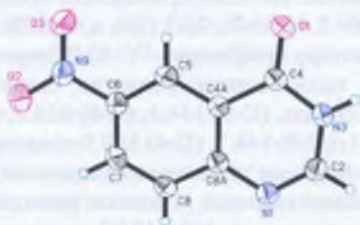
Қалай (II) хлорид қайтарувчи вазифасини бажаради ва реакция охирида қалай (IV) хлорид ҳолида ажралиб чиқади.



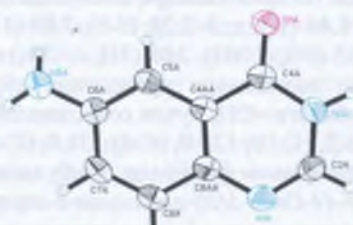
Бунда, биринчи босқичда дастлабки 6-нитрохиназолин-4-он таркибидаги нитро гуруҳи қалай (II) хлориднинг хлорид кислота билан таъсирлашишида ажралиб чиққан водород билан қайтарилиб тегишли нитрозоҳосиллага (6) ўтади, иккинчи босқичда нитрозоҳосиллага иккита водород атомининг бирикиш-қайтарилиши кетиб N-алмашинган гидросиламин (7) ҳосил бўлади, учинчи босқичда эса оралик гидросиламин ҳам водород иштирокида қайтарилиши ва сувнинг элиминацияси (чиқиб кетиши) натижасида 6-аминохиназолин-4-он ҳосил бўлади. Реакция унуми 88,1%.  $R_f=0,53$ . (Система ацетон:бензол 3:2).  $T_{\text{суюқ}}=316-318\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Молекуляр массаси 161,161. Синтез қилинган 6-аминохиназолин-4-оннинг ИҚ-спектрида валент тебранишлари таҳлил

килинганда, C=O гурухи 1672 см<sup>-1</sup>, -NH гурухи 3411 см<sup>-1</sup>, C=N 1602 см<sup>-1</sup>, C-H 3022 см<sup>-1</sup>, (C-C) 1485 см<sup>-1</sup>, (C-N) 1392 см<sup>-1</sup> соҳаларда намоён бўлиши кузатилади. <sup>1</sup>H ЯМР спектри таҳлил қилинганда (δ, м.у. J/Hz): 7.71 (1H, с, J=2.24, H-2), 7.14 (1H, д, J=2.68, H-5), 7.33 (1H, д, J=8.64, H-7), 7.03 (1H, д, J=8.71, H=8) соҳаларда намоён бўлиши кузатилади. <sup>13</sup>C ЯМР спектри: 106.2 (C-7), 122.2 (C-5), 123.7 (C-8), 128.1 (C-10), 139.7 (C-2), 140.3 (C-9), 147.9 (C-4), 160.7 (C-6) м.у. соҳаларда намоён бўлиши кузатилади. МСда м.м. 161 га тенг бўлган интенсив молекуляр ион чўқиси намоён бўлади.

6-Нитрохиназолин-4-он ва 6-аминохиназолин-4-оннинг кристаллиниг рентген тузилиши таҳлили (РТТ) ёрдамида олинган кристаллдаги тузилишлари 1, 2-расмларда кўрсатилган:

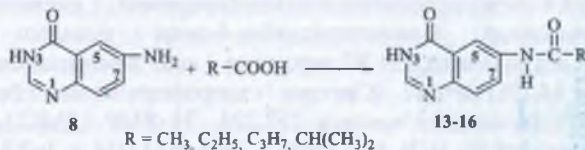


1-Расм. 6-Нитрохиназолин-4-оннинг кристаллдаги тузилиши (CCDC 2104937)

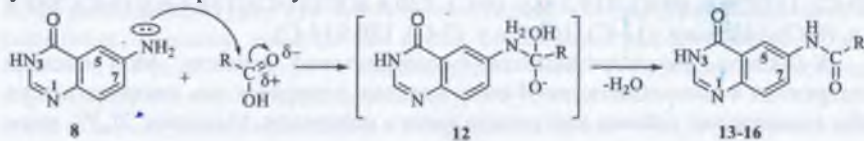


2-Расм. 6-Аминохиназолин-4-оннинг кристаллдаги тузилиши (CCDC 2104938)

*N*-(4-Оксо-3(Н)-хиназолин-6-ил)ацетамид синтези. Тадқиқотларимиз давомида 6-аминохиназолин-4-онни ациллаш реакциялари устида тажрибалар амалга оширилди. 6-Аминохиназолин-4-ондаги нуклеофил марказ - аминогруҳнинг сирка кислотадаги қисман мусбат зарядланган углерод атомига ҳужуми натижасида 6-аминохиназолин-4-оннинг ациллашиш реакцияси содир бўлади. 6-Аминохиназолин-4-онни алифатик кислоталар ёрдамида ациллаш реакциясининг умумий схемаси келтирилган:



6-Аминохиназолин-4-онни ациллашнинг тахминий механизмини қуйдагича таклиф этиш мумкин:



Ушбу реакция механизмини N-(4-оксо-3(H)-хиназолин-6-ил)ацетамид мисолида куйдагича тушунтириш мумкин, дастлаб 6-аминохиназолин-4-ондаги амина гуруҳи ацилловчи агентнинг карбонил гуруҳига нуклеофил ҳужуми билан бошланади ва натижада оралик комплекс (12) ни ҳосил қилади. Ҳосил бўлган оралик комплексдан бир молекула сувнинг чиқиб кетиши натижасида ацилмаҳсулот яъни N-(4-оксо-3(H)-хиназолин-6-ил)-ацетамид ҳосил бўлади. Маҳсулот унуми 88,9%.  $R_f=0,39$ . (Система – метанол:бензол 1:3).  $T_{\text{суюқ}}=244-246$  °C. Молекуляр массаси 203,197. N-(4-оксо-3(H)-хиназолин-6-ил)ацетамиднинг ИҚ-спектрида C=O гуруҳи  $1690\text{ см}^{-1}$ , (NH)  $3242\text{ см}^{-1}$ , (C=N)  $1662\text{ см}^{-1}$ , (CH<sub>3</sub>)  $3022\text{ см}^{-1}$ , (C-C)  $1491\text{ см}^{-1}$ , (C-N)  $1314\text{ см}^{-1}$  соҳаларда намоён бўлади. <sup>1</sup>H ЯМР спектри олинганда ( $\delta$ , м.у. J/Hz): 1H=7.99, с, Н-2), 12.17 (1H, с, NH), 8.44 (1H, д, J=2.28, Н-5), 7.89 (1H, дд, J= 2.44, Н-7), 7.62 (1H, д, J=8.78, Н-8), 10.3 (1H, с, NH), 2.08 (3H, с, CH<sub>3</sub>) маълумотлар кузатилади. <sup>13</sup>C ЯМР спектри таҳлил натижалари куйдагича кўриниш олди: синтез қилинган бирикма таркибидаги -CH<sub>3</sub> кучли соҳа, яни 24.3 м.у. соҳада, (C-5) 114.3, (C-8) 123.1, (C-7) 126.2, (C-10) 128.0, (C-6) 138.0, (C-2) 144.1, (C-9) 144.7, (C-4) 160.9 соҳаларда намоён бўлиши кузатилди. Ушбу натижалар бирикма тузилишини тасдиқлайди.

*N-(4-Оксо-3(H)-хиназолин-6-ил)пропионамид синтези.* Ациллаш реакцияси 6-аминохиназолин-4-он ва пропион кислота иштирокида 140-145 °C ҳароратда 4 соат давомида олиб борилди. Маҳсулот унуми 79,5%ни ташкил этди.  $R_f=0,63$ . (Система – бензол:ацетон 2:3).  $T_{\text{суюқ}}=272-274$  °C. Молекуляр массаси 219,224. ИҚ-спектр: (C=O)  $1689\text{ см}^{-1}$ , (N-H)  $3282\text{ см}^{-1}$ , (C=N)  $1659\text{ см}^{-1}$ , (CH<sub>3</sub>)  $1415\text{ см}^{-1}$ , (C-C)  $1481\text{ см}^{-1}$ , (C-N)  $1301\text{ см}^{-1}$ , (C-H)  $3058\text{ см}^{-1}$ , (CH<sub>2</sub>)  $1450\text{ см}^{-1}$ . <sup>1</sup>H ЯМР спектр: ( $\delta$ , м.у. J/Hz): 7.26 (1H, дд, J=8.79, Н-2), 12.06 (1H, с, NH), 8.41 (1H, т, J=2.3, Н-5), 7.79 - 7.92 (2H, AA'BB' тип, Н - 7, 8), 10.11 (1H, с, NH), 2.36 (2H, к, J<sub>1</sub>= 7.46; J<sub>2</sub>=7.6 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.12 (3H, т, J=7.53, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР спектрида ҳам ушбу моддага тегишли сигналлар кузатилди. Яни бирикма таркибидаги -CH<sub>3</sub> кучли 9.6 ва -CH<sub>2</sub>- 29.5 соҳаларда, (C-5) 114.1, (C-8) 122.9, (C-7) 125.8, (C-10) 127.8, (C-6) 137.9, (C-2) 143.9, (C-9) 144.4, (C-4) 160.7, (C-11) 172.2 соҳаларда кузатилди.

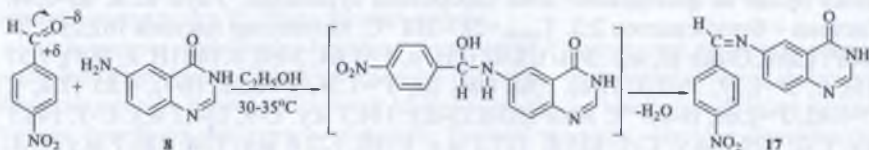
*N-(4-Оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)изобутирамид синтези.* Изомой кислота иштирокида 6-аминохиназолин-4-онни ациллаш реакцияси реагентларнинг 4:1 нисбатда 150 °C ҳароратда 4 соат давомида қиздириб олиб борилди. Унум 64,1%.  $R_f=0,41$ . (Система – хлороформ:метанол:бензол, 5:3:1).  $T_{\text{суюқ}}=281-282$ °C. Молекуляр массаси 217,224. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): ( $\delta$ , м.у. J/Hz): 7.93 (1H, дд, J=8.53, Н-2), 12.12 (1H, с, NH), 7.45 (1H, т, J=2.3, Н-5), 7.88 - 7.90 (2H, AA'BB' тип, Н - 7, 8), 10.18 (1H, с, NH), 2.05 (2H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10 (6H, д, J=6.54, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР: 19.5 м.у. (1,3-C), 36.3 м.у. (2-C), 116.6 м.у. (10-C), 117.7 м.у. (9-C), 119.3 м.у. (6-C), 120.4 м.у. (11-C), 138.4 м.у.(5-C), 145.4 м.у. (8-C), 145.6 м.у. (12-C), 161.0 м.у. (7-C), 170.9 (4-C).

*N-(4-Оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)бутирамид синтези.* Мой кислота иштирокида 6-аминохиназолин-4-онни ациллаш реакцияси ҳам юкоридаги усул каби кислотанинг кайнаш ҳароратида амалга оширилди. Маҳсулот 71,3% унум

билан синтез қилинди.  $R_f=0,47$ . (система – бензол:ацетон 2:3).  $T_{суюқ} = 272-274^{\circ}\text{C}$ . Молекуляр массаси 231,251.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): ( $\delta$ , м.у. J/Hz): 7.8 (1H, д,  $J=8.43$ , H-2), 12.01 (1H, с, NH), 7.63 (1H, т,  $J=2.6$ , H-5), 7.83 - 7.91 (2H, AA'BB' тип, H-7, 8), 10.1 (1H, с, NH), 2.35 (2H, т,  $J=7.3$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.50-1.61 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.98 (3H, т,  $J=7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

6-[[4-Нитробензилиден)амино]N-3(H)-хиназолин-4-он синтези

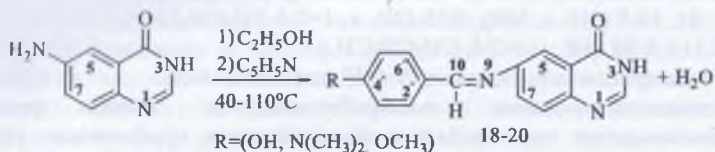
6-Аминохиназолин-4-оннинг *n*-нитробензальдегид билан реакцияси *n*-нитробензальдегид таркибидаги углерод-кислород қўшбоғининг узилиши ҳисобига кетади. Бунда *n*-нитробензальдегиднинг карбонил гуруҳидаги электронлар зичлиги кислород атоми томон силжиган бўлади, яъни углерод атомида мусбат зарядларнинг зичлиги, кислородда эса манфий зарядларнинг зичлиги ортади, углеродга нисбатан электроманфий зарядланган бўлиб қолади ва карбонил гуруҳ кутбланади. Натижада карбонил гуруҳнинг углерод атоми электрофил хоссага эга бўлиб, нуклеофил реагентлар билан осон бириқади. Шу сабабли *n*-нитробензальдегид бириқиш реакциясига киришаётганда 6-аминохиназолин-4-оннинг манфий зарядланган азот атомига мусбат зарядланган углерод атомининг нуклеофил бириқиши содир бўлади. 6-Аминохиназолин-4-оннинг *n*-нитробензальдегид билан Шифф асосини олиш реакция механизми қуйидагича тақлиф этилди:



Синтез қилинган 6-[[4-нитробензилиден)амино]N-3(H)-хиназолин-4-оннинг унуми 78,2%.  $R_f=0,63$ . Система – хлороформ:метанол:бензол, 5:3:1.  $T_{суюқ}=328-330^{\circ}\text{C}$ . Молекуляр массаси 294,265.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц): (ДМСО- $d_6$  +  $\text{CCl}_4$ ): ( $\delta$ , м.у. J/Hz): 7.96 (1H, с,  $J=2.42$ , H=2), 12.18 (1H, с, NH), 8.92 (1H, с, H=5), 7.75 (1H, дд,  $J_1=2.45$ ,  $J_2=8.6$ , H=7), 7.69 (1H, д,  $J=8.55$ , H=8), 7.96 (1H, с, H=10), 8.25 (2H, тт,  $J=8.86$ , H=2',6'), 8.35 (2H, тт,  $J=8.79$ , H=3',5').  $^{13}\text{C}$  ЯМР: (ДМСО- $d_6$  +  $\text{CCl}_4$ ): 128.1 м.у. (C-1'), 116.6 м.у. (C-2), 144.3 м.у. (C-3', 5'), 141.2 м.у. (C-2', 6'), 148.3 м.у. (C-4a), 158.9 м.у. (C-4), 160.4 м.у. (C-4'), 128.2 м.у. (C-5), 129.5 м.у. (C-6), 123.4 м.у. (C-7), 123.3 м.у. (C-8), 147.6 м.у. (C-8a) ларга ҳос сигналлар намоён бўлди. ИҚ-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): (C=O) 1697  $\text{cm}^{-1}$ , (NH) 3438  $\text{cm}^{-1}$ , (C=N) 1618  $\text{cm}^{-1}$ , (C-C) 1519  $\text{cm}^{-1}$ , (C-N) 1279  $\text{cm}^{-1}$ , (C-H) 2918  $\text{cm}^{-1}$ .

Тадқиқотлар давомида 6-аминохиназолин-4-онни таркибида электронодонор гуруҳ ( $-\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OCH}_3$ ) сақлаган ароматик алдегидлар билан реакциялари турли кутблилиқка эга бўлган 2 хил эритувчи этил спирти ва пиридинда, моддалар миқдори ҳам турли нисбатларда, ҳарорат эса  $40^{\circ}\text{C}$  дан  $110^{\circ}\text{C}$  гача бўлган ораликларда олиб борилди. Натижада 6-((4-гидроксibenзилиден)амино)хиназолин-4(3H)-он, 6-((4-(диметиламино)бензилиден)амино)хиназолин-4(3H)-он, 6-((4-(метоксибензи-

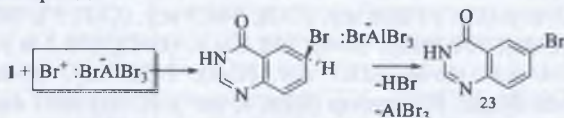
лиден)имино)хиназолин-4-(3H)-он каби бирикмалар мос равишда 27-32-35 % ларда снптез қилинди ва реакция тенгламаси қуйдагича таклиф қилинди:



Тадқиқотларимизнинг кейинги босқичларида хиназолин-4-оннинг юқори физиологик таъсирга эга бўлган ҳосилалари камровини кенгайтириш мақсадида, олтингурут ҳамда бром атомларини тутган бирикмаларни синтез қилиш устида тажрибалар амалга оширилди

**Хиназолин-4-тион синтези.** Қайтар совуттич билан жиҳозланган қолбага хиназолин-4-он ва P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> ҳамда пиридин солинди ва 3 соат давомида қайнатилди. Реакцион аралашма хона ҳароратигача совутилди. Қолба тубида сарик рангли чўкма ҳосил бўлди. Тушган чўкма филтрланди ва совук сувда ювилди. Ҳосил бўлган модда калий гидроксиднинг 0,3% ли эритмасида эритилиб, HCl ёрдамида нейтралланди. Нейтралланиш натижасида яна сарик рангли чўкма ҳосил бўлди ва филтрланиб хона ҳароратида қуритилди. Унум 82%. R<sub>f</sub>=0,44. Система – бензол:ацетон 2:3. T<sub>суюқ.</sub>=287-288 °C. Молекуляр массаси 162,212. <sup>1</sup>H ЯМР: (DMCO-d<sub>6</sub>): (δ, м.у. J/Hz): 8.07 (1H, д, J=1.64, 2-H), 8.14 (1H, с, H-5), 7.57 (1H, т, J<sup>m</sup>=1.17, J<sup>o</sup>=2.3, H-6), 7.68 (1H, дд, J<sup>m</sup>=1.25, J<sup>o</sup>=8.28, H-7), 7.85 (1H, т, J<sup>m</sup>=1.42, J<sup>o</sup>=2.69, H-8). <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): 144.3 м.у. C-9, 134.3 м.у. C-7, 148.7 м.у. C-2, 129.2 м.у. C-5, 125.8, 127.2 м.у. C-10, 122.6 м.у. C-6, 185.7 м.у. C-4. ИҚ-спектри (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): (C=S) 763 см<sup>-1</sup>, (NH) 3147 см<sup>-1</sup>, (C=N) 1597 см<sup>-1</sup>, (C-N) 1465 см<sup>-1</sup>, ар.х. (C=C) 1686 см<sup>-1</sup>.

**6-Бромхиназолин-4-он синтези.** Хиназолин-4-оннинг бромли ҳосиласи синтези 2 хил усулда амалга оширилди. Биринчи усулда хиназолин-4-онни молекуляр бром билан Льюис кислоталари иштирокидаги реакцияси бўлса иккинчи усулда 5-бром-2-аминобензой кислотани формамид иштирокида қиздириб олиб борилди.



Биринчи усулда олинган маҳсулот унуми 87,3% ни, иккинчи усулда эса 83% ни ташкил этди. R<sub>f</sub>=0,38. (Система – хлороформ:метанол:бензол; 5:1:1,5). T<sub>суюқ.</sub>=267-268°C. Молекуляр массаси 225,042. ЯМР <sup>1</sup>H, (δ, м.у. J/Гц): 8.07 (1H, дд, J<sub>1</sub> H=5,7=0.49, J<sub>2</sub> H=5,7=2.31, H-5), 8.23 (1H, дд, J<sub>1</sub> H=7,5=2.38, J<sub>2</sub> H=7,8=9, H-7), 7.6 (1H, дд, J<sub>1</sub> H=8,5=0.36, H-8). ИҚ спектри (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): (C=O) 1691 см<sup>-1</sup>, (NH) 3193 см<sup>-1</sup>, (C=N) 1612 см<sup>-1</sup>, (C-N) 1463 см<sup>-1</sup>, ар.х. (C=C) 1781 см<sup>-1</sup>.

Диссертациянинг “Тажрибавий қисм” номли учинчи бобида хиназолин-4-он ва унинг ҳосилаларини олиш бўйича амалга оширилган тажрибаларни 16



бажариш тартиби ва шароитлари тўғрисида батафсил сўз юритилади. Мақсадли синтез йулида танланган шароитларнинг мақбул вариантларини топиш, янги синтез усулларини таклиф этиш учун ўтказилган тажрибалар муҳокама қилинади. Унга қўра, тажрибаларда қўлланилган ускуналар ва ускунавий таҳлилларнинг асосий параметрлари, реакция шароитлари ва уларни ўтказиш тартиблари, реакцияни дастлабки назорат қилиш усуллари, синтез қилинган бирикмаларнинг физик-кимёвий тавсифлари келтирилган.

Диссертациянинг “Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги” номли тўртинчи бобида хиназолин-4-он ва янги синтез қилинган ҳосилаларнинг антигельминтлик, антимикроблик, инсектицидлик, фунгицидлик ва стимуляторлик фаолликлари ўрганилди.

Хиназолин-4-он ва унинг гидрохлоридини антигельминтлик хусусияти, турли дозаларда қўллашнинг антигельминт самараси, оптимал дозасини аниқлаш бўйича тажрибалар Самарқанд Ветеринария илмий-тадқиқот институтининг гельминтология лабораториясида олиб борилди. Хиназолин-4-он ва унинг гидрохлоридининг фасциолаларга қарши антигельминт фаоллигини аниқлаш учун 20, 25, 30, 50, 80, 100 ва 120 мг дозаларда синалди ҳамда фасциолёзга қарши юқори самарали бўлган “Фаскоцид” препарати билан таққосланди. Олинган натижалар асосида хиназолин-4-он гидрохлориди юқори даражада фасциолоцид хусусиятга эга бўлиб, унинг экстенс самараси 97,0%ни, интенс самараси эса 99,6%ни ташкил қилди.

Биологик фаолликни ўрганиш борасидаги тадқиқотлар давомида синтез қилинган бирикмаларнинг фунгицидлик фаоллиги ўрганилди. Синтез қилинган бирикмаларнинг барчаси *Fusarium oxysporum* Schr f. *Vasinfestum* Bilai га қарши ўргача фунгицид фаолликни кўрсатди. Бундан ташқари, олинган бирикмалар *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* бактерия штамmlарига нисбатан бактерицид фаоллиги ўрганилди. Таъкидлаш лозимки, ушбу бирикмалар орасида, инсектицидлик ва бактерицидлик фаолликларни намоён этган яни бир вақтда икки хил (дуал) биологик фаолликка эга эканлиги аниқланган. Ушбу олинган натижалар хиназолин-4-он ва унинг ҳосилалари каторида биологик фаол моддалар излаш амалий нуқтаи-назардан муҳим эканлигини билдиради.

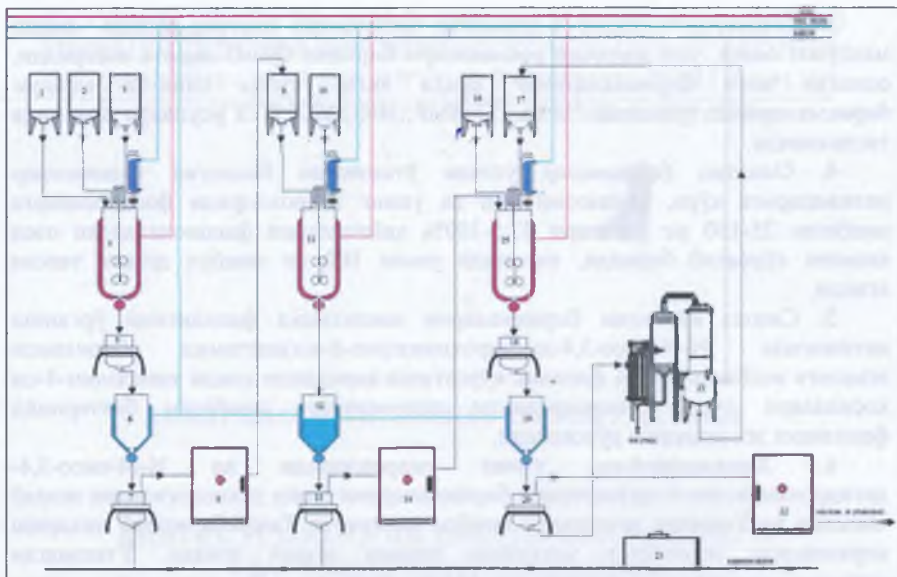
Тадқиқотлар давомида 1, 5, 8, 13, 14, 22, 23 бирикмаларнинг гербицидлик ва ўстирувчанлик фаоллиги ўрганилди. Ўсимликлар ўсишини тезлаштирувчи фаолликни ўрганиш натижалари шуни кўрсатадики 5, 8, 22, 23 бирикмалар 0,0001% концентрацияда стимуляторликни намоён этди. Бугдой муртагининг илдиз қисмининг ўсиши 8,64, 9,08, 8,68 ва 8,89 см ни ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан 17,5%, 23,5%, 18% ва 20,9% га узунрок. Бугдой муртагидан униб чиққан поянинг узунлиги 6,95, 7,46, 7,26 ва 7,47 см ни ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан 17,2%, 25,8%, 22,4% ва 25,9% га кўп. Эталон вариантда ИУК ва “Суфлёр” калий гумматининг кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан илдиз қисми 37,8% ва 33,8% га, поянинг узунлиги эса 23,7% ва 41,8% га кўпроқ эканлиги кузатилди.

Тадқиқотлар давомида юқорида келтирилган бирикмаларнинг ингибиторлик фаоллигини ўрганиш бўйича ўтказилган тестлар шуни кўрсатадики, текширилаётган моддалар 0,1% концентрацияда буғдой муртагини ўсишини сусайтирди. Таҷриба уруғларининг униб чиқиши назорат гуруҳига нисбатан пастрок бўлиб, муртақларнинг ер устки ва ер остки қисмларида ҳам ўсишнинг секинлашуви кузатилди. 23-Бирикма 0,1% концентрацияда буғдой донини униб чиқишини бутунлай тўхтатиб қўйди. Синтез қилинган 1, 5, 8, 13, 14, 22, 23 бирикмаларнинг инсектицид фаоллиги ўрганилди ва 13 бирикма эталонга нисбатан 48 соатда 96,7% фаоллик кўрсатиши аниқланди.

Диссертациянинг “Хиназолин-4-он субстанцияси ва унинг гидрохлоридини олиш технологияси” деб номланган бешинчи бобида техник хиназолин-4-он субстанциясини олиш ва уни тозалаш, хиназолин-4-он субстанциясини олишнинг технологик схемаси баёни, хиназолин-4-он гидрохлориди субстанциясини олиш ҳамда N-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)ацетамид олиш технологиялари баён этилган, шунингдек ишлаб чиқариш жараёниларида ҳосил бўлган чиқиндилар ва иккиламчи маҳсулотларни қайта ишлаш ҳамда утилизация масалалари ўрганиб чиқилиб, тегишли таклифлар берилган.

Хиназолин-4-он субстанциясини олишнинг принципап аппарат-технологик схемаси 3-расмда келтирилган. Унга кўра, аралаштиргич ва термометр билан жихозланган Р-11 шишали реакторга М-10 ўлчагичдан 6,56 л формамид ( $d=1,13 \text{ г/см}^3$ ) ва Б-9 бункердан 5,0 кг антранил кислота солинади. Реакцион аралашма доимий аралаштирилган ҳолда 4 соат давомида 135 °С ҳароратда киздирилади. Реакцион аралашма 4 соатдан сўнг музли сув билан тўлдирилган Е-12 сифимга қуйилади ва 3-4 соат 25-30 °С ҳароратида қолдирилади. Тушган чўкма Е-12 сифимдан Ф-13 нутч-филтри ёрдамида филтрлаб олинади ва сувда ювилиб, Қп-14 қуритиш печида 55-60 °С ҳароратда намлик даражаси 1,5% бўлгунга қадар қуритилади. Шундан сўнг олинган техник хиназолин-4-он, Р-15 шишали реакторда солинади ва М-17 ўлчагичдан 30,0 литр 30%ли этил спирт солиниб тўлиқ эриб кетгунча киздирилади, сўнгра реакцион аралашмага Б-16 бункердан 0,2 кг фаолланган кўмир солиб киздирилади. Реакцион аралашма қайноқ ҳолатда Ф-18 нутч-филтрида филтрланади ва Е-19 сифимда 8 соат давомида чўкма тушиш учун қолдирилади. Тушган хиназолин-4-он чўкмаси Ф-20 нутч-филтри ёрдамида филтрлаб олинади. Филтрат – спиртни ВЦА-21 га вакуумли циркуляцион ҳайдаш аппаратга юборилади. Хиназолин-4-он субстанцияси қуритиш учун Қп-20 қуритиш печида намлик миқдори 1,5% дан юқори бўлмаган миқдорда қуритилади. Хиназолин-4-он унуми 4,82 кг (90,6%) ни ташкил этди. Қуритилган маҳсулот қадоқлаш учун юборилади.

Хиназолин-4-он бирикмасини синтез қилиш жараёнида олинган натижалар шуни кўрсатдики, оптимал шароит сифатида реакция давомийлиги 4 соат, ҳарорат 135-140 °С оралиғида бўлганда хиназолин-4-он бирикмаси 95-96% унум билан олиниши аниқланди.



3-Расм. Хиназолин-4-он олиш технологик схемаси

- 1, 2, 9, 16-бункерлар; 3, 19, 17-улчагичлар; 4, 11, 15-шиша реакторлар;  
5, 7, 13, 15, 20- филтрлар; 6, 12, 19- совутиш учун сигимлар;  
8, 14, 22-куритиш шкафи.

Диссертациянинг иловалар қисмида синтез қилинган бирикмаларнинг физик-кимёвий таҳлил ускуналарида олинган спектрлари, математик ҳисоблашлар ва статистик натижалар, биологик тестлар натижалари юзасидан далолатномалар, тасдиқланган меъёрий-техник ҳужжатларнинг нусхалари келтирилган.

### ХУЛОСАЛАР

1. Бициклик хиназолин-4-онни нитроловчи аралашма ёрдамида нитролаш реакцияси олиб борилиб, электрофил алмашилиш реакцияси натижасида 6-нитрохиназолин-4-он синтез қилинди ва реакциянинг механизми тақлиф этилди.

2. Илк бор олинган нитробирикмани аминоҳосилагача қайтариш реакцияси амалга оширилди ва олинган 6-аминохиназолин-4-онни алифатик кислоталар ёрдамида ациллаш ва ароматик альдегидлар билан реакциялар натижасида янги амидлар ва азометинлар синтези амалга оширилди, бу жараёнда маҳсулот унуми камайиши ацил маҳсулот таркибидаги алкил гуруҳининг ҳажми катталаниши билан изоҳланади.

3. Хиназолин-4-оннинг 6-алмашган ҳосилалари синтези йулида -амино маҳсулот олиш, уни ациллаш реакциялари биринчи бўлиб амалга оширилди, олинган янги бирикмаларнинг ҳамда янги усудда олинган маълум бирикмаларнинг тузилиши  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР, ИҚ-, МС, РТТ усуллари ёрдамида тасдиқланди.

4. Олинган бирикмалар устида ўтказилган биологик тадқиқотлар натижаларига кўра, хиназолин-4-он ва унинг гидрохлориди фасциолаларга нисбатан 25-150 мг дозалари 47,5-100% хайвонларни фасциолалардан озод қилиши кўрсатиб берилди, натижада унинг 100 мг мақбул дозаси тавсия этилди.

5. Синтез қилинган бирикмаларни инсектицид фаоллигини ўрганиш натижасида N-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)ацетамид бирикмаси эталонга нисбатан 96,7% фаоллик кўрсатиши аниқланди ҳамда хиназолин-4-он ҳосилалари турли микроорганизм штамmlарига нисбатан бактерицид фаолликка эга эканлиги кўрсатилди.

6. Хиназолин-4-он, унинг гидрохлориди ва N-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)ацетамид бирикмаларини олиш технологиялари ишлаб чиқилди ва Ўсимлик моддалари кимёси институти Тажриба ишлаб чиқариш корхонасида технологик ускуналар тизими жорий этилди. Ўтказилган технологик тадқиқотлар натижасида фасциолёзга қарши Хиназол дори воситаси яратилиб қорвачиликда фойдаланиш учун тавсия этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.09.2020.К.82.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ЧИРЧИКСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ  
ПЕДАГОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ ТАШКЕНТСКОЙ ОБЛАСТИ**  
**ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**ЗИЯДУЛЛАЕВ МИРЖАЛОЛ ЭГАМБЕРДИ УГЛИ**

**СИНТЕЗ, ТЕХНОЛОГИЯ ХИНАЗОЛИН-4-ОНА И ЕГО  
6-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ**

**02.00.03 – Органическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ**

**Чирчик – 2022**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.2.PhD/K387

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета [www.cspi.uz](http://www.cspi.uz) [ilmiy-kengash](http://ilmiy-kengash) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)

**Научный руководитель:** **Каримов Рихсибай Кучкарлович**  
кандидат технических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Икрамов Абдувахаб**  
доктор технических наук, профессор

**Абдугафуров Иброхим Азизович**  
доктор химических наук, профессор

**Ведущая организация:** **Ташкентский институт текстильной и легкой промышленности**

Защита диссертации состоится « 02 02 2022 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.03/30.09.2020.K.82.02 по присуждению учёных степеней при Чирчикском государственном педагогическом институте Ташкентской области. (Адрес: 111720, Ташкентская область, г. Чирчик, ул. Амира Темура, дом 104. Тел.: (+998) 70-712-27-55; факс: (+998) 70-712-45-41; e-mail: [tvchdpi\\_k.kengash@gmail.com](mailto:tvchdpi_k.kengash@gmail.com)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Чирчикского государственного педагогического института Ташкентской области. Адрес: 111720, Ташкентская область, г. Чирчик, ул. Амира Темура, дом 104. Тел.: (+998) 70-712-27-55; факс: (+998) 70-712-45-41 (зарегистрирована за № 78).

Автореферат диссертации разослан « 21 01 2022 года.  
(реестр протокол рассылки № 9 от 21.01 2022 года).



**Д.А. Гафурова**

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, д.х.н., доцент

**Г.К. Отамухамедова**

Учредитель научного совета по присуждению учёных степеней, д.ф.х.н. (PhD)

**А.Г. Махсумов**

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, д.х.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день из года в год растет производство препаратов, имеющих высокую потребность, путем внедрения новых инновационных технологий при синтезе органических веществ на основе гетероциклических соединений. Применение новых катализаторов, проведение технологических расчетов при контроле процессов для синтеза производных хиназолин-4-она из природного сырья, применение 6-монозамещенных производных хиназолин-4-она в химической промышленности, применение их для получения высококачественных препаратов для медицины и сельского хозяйства, синтез множества новых веществ путем введения различных функциональных групп в их структуру имеет важное значение.

В мире ведутся широкомасштабные научные исследования по синтезу 6-замещенных производных хиназолин-4-она с помощью новых каталитических систем, изучению влияния различных факторов, влияющих на выход продукта, созданию технологий их производства и определению сферы их применения. В этом направлении особое внимание уделяется синтезу 6-замещенных производных хиназолин-4-она, установлению их состава и строению, синтезу на их основе новых биостимуляторов, иммунобиологических, радиофармацевтических и парафармацевтических препаратов, растворителей и полимеров, а также определению их физико-химических свойств.

В нашей Республике достигнуты определенным результатам по эффективному использованию местных сырьевых ресурсов и вторичных продуктов для синтеза конкурентноспособных на мировом рынке новых видов химических веществ, выполнению программы локализации при производстве, созданию методов получения экспортоориентированных импортозамещающих веществ, определение их возможности применения в текстильной и фармацевтической промышленности. В Стратегии действий по развитию Республики Узбекистан поставлены задачи по "...освоению производства кардинально новых видов продуктов, обеспечивающих конкурентноспособность местных товаров во внутреннем и внешнем рынке"<sup>1</sup>. С этой целью, проведение научных исследований, направленные на разработку методов синтеза и технологии производства новых соединений с помощью хиназолин-4-она, определение их состава, строения, физико-химических свойств, использование их в качестве ингибиторов, антигельминтных препаратов и стимуляторов в фармацевтике, животноводстве и сельском хозяйстве обретает особую значимость.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан за № ПП-4805 от 12-августа 2020 года «О мерах по повышению

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям «химия» и «биология», Указе за №УП-4947 от 7-февраля «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениях за №ПП-3983 от 25 октября 2018 года «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности Республики Узбекистан», за №ПП-3479 от 17-января 2018 года «О мерах по стабильному обеспечению отраслей экономики страны востребованными видами продукции и сырья», за ПП-4265 от 3-апреля 2019 года «О мерах по дальнейшему реформированию и повышению инвестиционной привлекательности химической промышленности», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие данных исследований с приоритетными направлениями развития науки и технологий в республике.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

**Степень изученности проблемы.** Научные исследования, направленные на синтез хиназолин-4-она и его производных, определение их биологических активностей, разработку технологий их производства являются основным направлением исследований, проводимыми учеными мира. За рубежом в этом направлении синтезированы 3-замещенные хиназолин-4-оны в результате реакций окисления антрапиловой кислотой и различными замещенными метиловыми эфирами в рамках научных работ Т.Г. Joshua, Natalie Koay, Muhammad Sharif, Г.С.Меликян и Д.Г.Ким. Учеными Marwa F. Ahmed, Hanan H. Georgey, Navin B. Patel, Nader M. Boshta синтезированы оксодиазальхиназолин-4-оны и изучены их антибактериальные свойства. Такими учеными, как Г.Н.Солодунова, С.В.Власов, Toshiyasu Sakakura, Zhao Guang Li, M.B.Deshmukh, S.Patil синтезированы галогеновые соединения хиназолин-4-она, проведены реакции их с ароматическими и алифатическими альдегидами, также изучены их биологические активности.

В нашей Республике также проводились научные исследования в области химии соединений хиназолин-4-она, в частности, ученые С.Ю.Юнусов, Х.Н.Арипов, Х.М.Шахидояттов выделили производные трициклических хиназолинов из *Peganum harmala*, Л.М.Юн и Л.В.Молчановым синтезированы производные полиметиленхиназолин-4-она, Н.Д.Абдуллаевым, Б.Ташходжаевым, К.К.Тургуновым доказаны структуры настоящих синтезированных соединений. Под руководством Б.Ж.Элмурадова проведены работы по синтезу конденсированных бензо- и тиенопиримидин-4-она, химическим изменениям и изучению биологических активностей и на их основе синтезированы гетероциклические соединения различного строения, также установлены их сферы применения, в частности в сельском хозяйстве. В научных работах А.Ш.Абдуразакова изучены реакции влияния 6-замещенных 2,-полиметилен-3,4-дигидрохиназолин-4-онов в альдегидами и найдены важные закономерности.

Синтез бициклический хиназолин-4-онов и его 6-монозамещенных (6-бром-, -нитро-, -амино-) производных, определение их физико-химических



свойств, строения, биологической активности, разработка технологий имеет теоретическое и практическое значение.

**Связь диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ в рамках фундаментальных и прикладных проектов за №ВА-ФА-Ф-6-009 «Исследование цитотоксических, антибактериальных, противогрибковых и антиоксидатных активностей природных соединений и их синтетических аналогов» (2017-2020 гг.) и за №КА-9-002 «Создание высокоэффективного отечественного антигельминтного препарата Хиназола и кормового концентрата Госсипрена для применения в сельском хозяйстве, животноводстве и птицеводстве» (2015-2017 гг).

**Целью исследования** является синтез хиназолин-4-она и его 6- производных, а также разработка технологий их производства.

**Задачи исследования:**

разработка методов синтеза хиназолин-4-она на основе антралиновой кислоты и формамида и его производных;

предложение механизма реакции и химизма синтеза 6-замещенных производных (6-бром-, -нитро-, -амино-) хиназолин-4-она, определение порядка управления и контролирования процессами и нахождение альтернативных условий;

разработка ряда относительной эффективности синтеза 6-замещенных производных хиназолин-4-она и ряда относительной активности примененных восстановителей;

создание технологии производства хиназолин-4-она, исследование его целевого применения в ветеринарии и сельском хозяйстве и внедрение в практику;

синтез 6-замещенных производных хиназолин-4-она бром, нитро, amino, ациламино азометинов и определение их биологической активности.

**Объектами исследований** являются хиназолин-4-он и его нитро-, бром-, amino-, ациламино- производные и хиназолин-4-тион.

**Предметом исследования** является синтез хиназолин-4-она, 6-бромхиназолин-4-она, хиназолин-4-тиона с высоким выходом, нитрование хиназолин-4-она, восстановление нитрогруппы до аминогруппы с использованием различных катализаторов и растворителей, изучение реакции ацилирования полученного аминопроизводного, определение физико-химических и биологических свойств, также создание технологии производства антигельминтного препарата Хиназола.

**Методы исследований.** В исследованиях использованы методы тонкого органического синтеза – нитрование, восстановление, ацилирование; физико-химические и аналитические методы – тонкослойная хроматография (ТСХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), и элементный анализ, ИК-, <sup>1</sup>H ЯМР, <sup>13</sup>C ЯМР – спектроскопии, рентгеноструктурный анализ (РСА),

масс-спектрометрия, квантово-химические, математические и биологические методы исследования.

**Научная новизна диссертационного исследования** заключается в следующем:

впервые разработан метод синтеза 6-нитрохиназолин-4-она электрофильным замещением на нитрогруппу атома водорода 6-положения хиназолин-4-она на основе нитрования хиназолин-4-она с нитрирующей смесью ( $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$ );

теоретически доказаны энергия активации, кинетическое уравнение, механизм реакции в реакциях 6-нитрохиназолин-4-она с различными восстановителями;

впервые исследованы реакции ацилирования 6-аминохиназолин-4-она с помощью различных алифатических карбоновых кислот и ароматическими альдегидами, разработаны ряд эффективности и активности природы и влияния различных факторов, повышающие выход продукта;

впервые создана технология синтеза нового антигельминтного препарата Хиназола на основе хиназолин-4-она.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработаны эффективные методы и технологии синтеза хиназолин-4-она и его 6-замещенных производных с помощью различных каталитических систем, определены их частные, физико-химические, энергетические, квантово-химические и спектральные характеристики;

установлены фармакологические и токсикологические свойства хиназолин-4-она, в результате определена активность против гельминтов сельскохозяйственного скота и антигельминтная эффективность;

изучены стимуляторные, фунгицидные, бактерицидные, инсектицидные и противомикробные активности синтезированных веществ.

**Достоверность результатов исследования** проанализированы на основе достоверных результатов, полученных на современных ИК-,  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, масс-спектрометрических, тонкослойно хроматографических (ТСХ), квантово-химических, биологических и других исследований.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследований определяется изучением реакции восстановления нитрогруппы 6-положения до аминогруппы с помощью  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , синтезированием 6-аминохиназолин-4-она, проведением реакций ацилирования с помощью алифатических кислот и образования основания Шиффа с ароматическими альдегидами, определением влияния температуры, катализатора, продолжительности реакции и мольные соотношения реагирующих веществ на ход реакции, рекомендацией механизмов реакций и усовершенствованных технологических схем, также изучением биологических активностей синтезированных веществ и определением их области применения.

Практическая значимость результатов исследования объясняется нахождением математическими методами планирования экспериментов

оптимальных условий технологических процессов получения субстанции антигельминтного препарата Хиназола, определено влияние основных факторов на выход конечного продукта, также, на основе полученных результатов разработана технологическая линия получения препарата, что даст возможность практического применения результатов исследований.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по синтезу хиназолин-4-она и его 6-замещенных производных и разработке технологий их производства:

результаты рентгеноструктурного анализа соединений 6-нитрохиназолин-4-он и 6-аминохиназолин-4-он включены в Кембриджскую центральную кристаллографическую базу данных (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC 2104937, 2104938). В результате дана возможность синтезировать и охарактеризовать новых веществ, похожих на введенных в базу;

Агентством “Узстандарт” утвержден стандарт организации для синтеза и технологии производства препарата “Хиназол”, обладающее антигельминтным свойством на основе хиназолин-4-она (Ts 03535440-034:2019). В результате дана возможность производства нового препарата, обладающая стимуляторным, фунгицидным, бактерицидным и инсектицидным свойствами.

соединения, синтезированные на основе хиназолин-4-она применены в практике в Самаркандском научно-исследовательском институте ветеринарии в качестве нового антибактериального препарата и противогрибковых заболеваний сельскохозяйственных (справка государственного комитета ветеринарии и развития животноводства Республики Узбекистан от 25 октября 2021 года за №02/23-1853). В результате дана возможность повышения на 92% эффективности выздоровления мелкорогатого скота с заболеваниями Fassiolyoz и Moniezios.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были доложены и обсуждены на 9 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 5 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 16 научных работ в журналах, рекомендованных ВАК РУз для публикации основных результатов диссертаций на соискание научной степени доктора философии (PhD), из них 3 научных статей в республиканских журналах, 4 в зарубежных журналах, в том числе 2 статьи в журналах, входящие в базу Scopus.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 116 страниц.

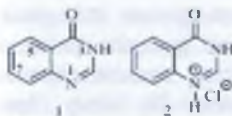
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**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** диссертационной работы «Синтез, свойства и применение хиназолин-4-она и его производных» приведен литературный обзор результатов международных и местных научных исследований по теме диссертации. Сведения обобщены и научно проанализированы. Изучены результаты исследований по изучению реакционной способности хиназолин-4-она и методов синтеза его производных, целевое использование производных хиназолин-4-она, также их биологической активности. В результате анализа имеющейся литературы и опубликованных работ по теме диссертации, определены цели и задачи настоящего исследования.

**Во второй главе** диссертации “Результаты, полученные при разработке новых методов синтеза хиназолин-4-она и его новых производных и их обсуждения” приводится обзор результатов синтеза производных бициклического хиназолин-4-она и результаты, подтверждающие строение синтезированных новых веществ. С целью повышения выхода хиназолин-4-она (1) внесены некоторые изменения к методу Ниментовского, где процесс проводился в технологических условиях при температурном интервале 135-140 °С, продолжительности реакции до 4 часов, мольных соотношениях реагирующих веществ 1:3. В результате 1 синтезирован с высоким выходом (95,7%).  $R_f=0,61$ . (Система – хлороформ:бензол:метанол) 5:3:1, Молекулярная масса 146,146.  $^1\text{H ЯМР}$  ( $\text{CD}_3\text{COOD}$ ): ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.79 (1H, тт,  $J_1=1.27$ ,  $J_2=2.56$ , H-2), 8.35 (1H, с, H-5), 7.50 (1H, ттт,  $J_1=1.11$ ,  $J_2=2.19$ , H-6), 7.71 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-7), 8.20 (1H, дд,  $J=7.9$ ,  $J_1=1.35$ ,  $J_2=8.06$ , H-8).  $^{13}\text{C ЯМР}$  ( $\text{CD}_3\text{COOD}$ ): 123.5 м.д. 10-С, 127.6 м.д. 6-С, 128.3 м.д. 8-С, 129.6 м.д. 5-С, 137.3 м.д. 7-С, 147.5 м.д. 2-С, 148.8 м.д. 9-С, 164.8 м.д. 4-С. ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): (C=O) 1664  $\text{cm}^{-1}$ , (NH) 3436  $\text{cm}^{-1}$ , (C=N) 1612  $\text{cm}^{-1}$ , (C-N) 1468  $\text{cm}^{-1}$ , ар.к. (C=C) 1558  $\text{cm}^{-1}$ .

Полученный хиназолин-4-она в виде основания практически не растворим в воде, но его соли, образованные минеральными кислотами хорошо растворяются в воде. Известно, что при введении любого биологически активного вещества в организм, водорастворимая форма препарата обеспечивает высокую осваиваемость организмом и является эффективным. Исходя из этого, нам удалось достичь высокому выходу водорастворимого гидрохлорида хиназолин-4-она (2). Химическая формула данного вещества:

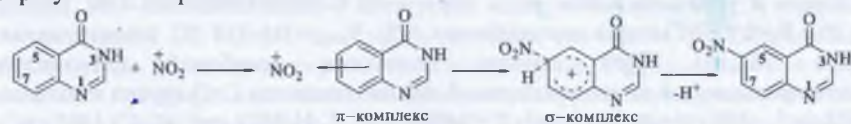


Синтез хиназолин-4-она (1) и его хлоргидрата (2) произведен в технологических условиях, также достигнуто высокой результативности реакции в отличие от приведенных в литературе методов.

*Разработка ВЭЖХ метода для качественного и количественного анализа хиназолин-4-она.* В продолжении исследований разработан метод ВЭЖХ анализа исходных, промежуточных и конечных продуктов синтеза хиназолин-4-она. По этому методу определена подлинность незамещенного хиназолин-4-она жидкостной хроматографией с растворимым градиентом с высокой результативностью и подтверждена степень чистоты продукта. Условия хроматографирования: система растворителей – смесь растворителей метанол и диметилформамид (50:50); подвижная фаза – ацетонитрил-метанол; температура колонки –  $35 \pm 2$  °С; скорость потока подвижной фазы – 0,5 мл/мин; количество образца, вводимое в установку – 20 мкл; длина волны детектирования – 296 нм; продолжительность анализа – 15 мин. По результатам исследований, проверена линейность, правильность, повторяемость, селективность метода и доказана возможность полноценного использования настоящего метода для аналитического контроля субстанции препарата хиназол.

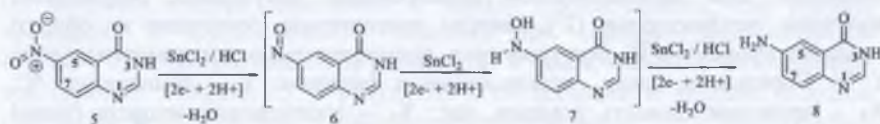
При определении оптимальных условий синтеза хиназолин-4-она проведены однофакторные эксперименты. При этом создана математическая модель для качественной и количественной оценки влияния нескольких факторов на реакционный процесс, также методом Бокса-Уильсона установлены оптимальные условия получения продукта в количественных значениях. При математическом планировании полученных результатов, получены трехфакторные ( $2^3$ ), дважды повторяемые, состоящие из общего числа экспериментов 16, двухуровневые, полнофакторные эксперименты в виде  $Y=2^3$ . Определено, среди использованных факторов:  $X_1$  – температура °С;  $X_2$  – продолжительность реакции, час;  $X_3$  – соотношение веществ (моль) основным является фактор  $X_2$ .

*Синтез 6-нитрохиназолин-4-она.* С целью получения новых производных хиназолин-4-она и расширения ассортимента синтез-продуктов проведена реакция нитрования. При проведении реакции с помощью нитрирующей смеси из-за кислотно-основного равновесия в нитрирующей смеси сначала образуются ионы с положительными и отрицательными зарядами. В атоме углерода 6-положения в кольце хиназолин-4-она значение отрицательного заряда имеет высокое значение, исходя из этого катион нитрония совершая электрофильную атаку сначала образует  $\pi$ -комплекс, затем  $\sigma$ -комплекс и выделяется протон, далее в результате реакции электрофильного замещения образуется 6-нитрохиназолин-4-он:



Изучена степень влияния основных факторов (соотношение исходных веществ, температура и продолжительность реакции) на процесс синтеза 6-нитрохиназолин-4-она. Проведено математическое крутое восхождение и определены оптимальные условия проведения процесса. По нему при соотношениях исходных веществ в 0,15:1:3 и проведении процесса при 40 °С в течении 4,5 часов выход продукта составил 93,2%.  $R_f=0,48$ . (Система – ацетон:бензол 3:2). Технический 6-нитрохиназолин-4-он перекристаллизован из этилового спирта.  $T_{\text{плав}}=287-289$  °С. Молекулярная масса 191,144. При определении валентных колебаний 6-нитрохиназолин-4-она с помощью ИК-спектра наблюдается C=O группа при 1668  $\text{см}^{-1}$ , N–H группа 3417  $\text{см}^{-1}$ , C=N 1618  $\text{см}^{-1}$ , C–N 1467  $\text{см}^{-1}$ , C–NO<sub>2</sub> 1514  $\text{см}^{-1}$ . <sup>1</sup>H ЯМР спектре проявляются пики ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 8.98 (1H, дд,  $J_1=0.41$ ,  $J_2=2.66$ , H-5), 8.55 (1H, дд,  $J_1=2.66$ ,  $J_2=9$ , H-7), 7.9 (1H, дд,  $J=0.42$ , H-8). В спектрах, полученных методом МС наблюдается интенсивный пик с молекулярной массой 191,9. Это соответствует молекулярной массе брутто формулы 6-нитрохиназолин-4-она.

*Синтез 6-аминохиназолин-4-она.* Нитросоединения считаются важными синтонами, т.к. они являются важным сырьем в химии гетероциклических соединений. Т.е. восстановление нитрогруппы приводит к образованию соответствующей 6-аминопроизводной. Реакция восстановления проводилась с участием дигидрата хлорида олово (II). В результате перехода его парного электрона к электроотрицательному атому кислорода нитрогруппы разрывается двойная связь азот-кислород (N=O), образуется анион-радикал. Механизм реакции образования 6-аминохиназолин-4-она можно представлять в трех этапах:



Хлорид олово (II) выполняет функцию восстановителя и в конце реакции выделяется в виде хлорида олово (IV):



При этом, в первом этапе нитрогруппа исходного 6-нитрохиназолин-4-она восстанавливается водородом, выделенного при взаимодействии хлорида олово (II) с соляной кислотой и переходит до нитрозопроизводного (6), на втором этапе происходит присоединение-восстановление двух атомов водорода к нитросоединению и образуется N-замещенный гидросиламин (7), в третьем этапе в результате восстановления промежуточного гидросиламина с участием водорода и элиминирования воды образуется 6-аминохиназолин-4-он. Выход 88,1%.  $R_f=0,53$ . (Система ацетон:бензол 3:2).  $T_{\text{плав}}=316-318$  °С. Молекулярная масса 161,161. При анализе валентных колебаний ИК-спектра синтезированного 6-аминохиназолин-4-она наблюдаются C=O группа в области 1672  $\text{см}^{-1}$ , –NH группа 3411  $\text{см}^{-1}$ , C=N 1602  $\text{см}^{-1}$ , C–H 3022  $\text{см}^{-1}$ , (C–C) 1485  $\text{см}^{-1}$ ,

(C-N) 1392  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР спектр: ( $\delta$ , м.у. J/Hz): 7.71 (1H, с, J=2.24, H-2), 7.14 (1H, д, J=2.68, H-5), 7.33 (1H, д, J=8.64, H-7), 7.03 (1H, д, J=8.71, H-8).  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр: 106.2 (C-7), 122.2 (C-5), 123.7 (C-8), 128.1 (C-10), 139.7 (C-2), 140.3 (C-9), 147.9 (C-4), 160.7 (C-6) м.д. В МС проявляется пик интенсивного молекулярного иона, равная к 161.

В рис. 1,2 показаны строения 6-нитрохиназолин-4-она и 6-аминохиназолин-4-она, установленные методом рентген-структурного анализа.

**Синтез N-(4-оксо-3(H)-хиназолин-6-ил)ацетамида.** В дальнейших исследованиях проводились эксперименты над реакциями ацилирования 6-аминохиназолин-4-она. В результате атаки на положительно заряженный атом углерода в ускусной кислоте, нуклеофильный центр -аминогруппы 6-аминохиназолин-4-она происходит ацилорвание 6-аминохиназолин-4-она.

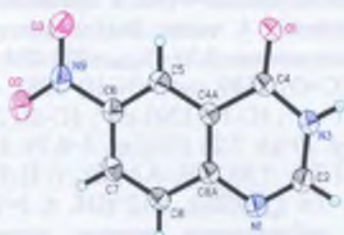


Рис.1. Структура кристалла 6-нитрохиназолин-4-она (CCDC 2104937)

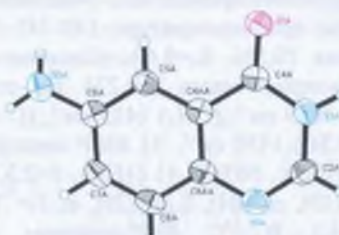
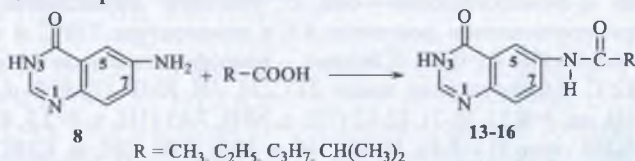
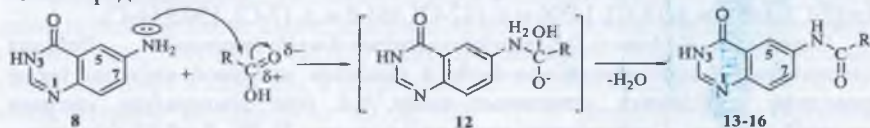


Рис.2. Структура кристалла 6-аминохиназолин-4-она (CCDC 2104938)

Ниже приведена общая схема реакции ацилирования 6-аминохиназолин-4-она с помощью алифатических кислот:



Предположительный механизм ацилирования 6-аминохиназолин-4-она можно предложить так:



Механизм настоящей реакции в примере N-(4-оксо-3(H)-хиназолин-6-ил)ацетамида по следующему: вначале аминогруппа 6-аминохиназолин-4-она совершает нуклеофильную атаку в карбонильную группу ацилирующего агента и в образует промежуточный комплекс (12). Удалением одной молекулы воды

из промежуточного комплекса образуется ацилпроизводное, т.е. N-(4-оксо-3(H)-хиназолин-6-ил)ацетамид. Выход продукта 88,9%.  $R_f=0,39$ . (Система – метанол:бензол 1:3).  $T_{\text{плав}}=244-246$  °С. Молекулярная масса 203,197. В ИК спектре N-(4-оксо-3(H)-хиназолин-6-ил)ацетамида проявляются C=O группа при  $1690\text{ см}^{-1}$ , (NH)  $3242\text{ см}^{-1}$ , (C=N)  $1662\text{ см}^{-1}$ , (CH<sub>3</sub>)  $3022\text{ см}^{-1}$ , (C–C)  $1491\text{ см}^{-1}$ , (C–N)  $1314\text{ см}^{-1}$ . <sup>1</sup>H ЯМР спектре наблюдаются данные: ( $\delta$ , м.д. J/Hz): 1H=7.99, с, H-2), 12.17 (1H, с, NH), 8.44 (1H, д, J=2.28, H-5), 7.89 (1H, дд, J= 2.44, H-7), 7.62 (1H, д, J=8.78, H-8), 10.3 (1H, с, NH), 2.08 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Анализ <sup>13</sup>C ЯМР спектра обретает следующий вид: –CH<sub>3</sub> группа синтезированного вещества наблюдается в сильной области, т.е. в 24.3 м.д., в областях (C-5) 114.3, (C-8) 123.1, (C-7) 126.2, (C-10) 128.0, (C-6) 138.0, (C-2) 144.1, (C-9) 144.7, (C-4) 160.9. Приведенные данные подтверждают строение соединения.

*Синтез N-(4-оксо-3(H)-хиназолин-6-ил)пропионамид.* Реакция ацилирования проведена с участием 6-аминохиназолин-4-она и пропионовой кислоты при температуре 140-145 °С в течении 4 часов. Выход продукта составил 79,5%.  $R_f=0,63$ . (Система – бензол:ацетон 2:3).  $T_{\text{плав}}=272-274$  °С. Молекулярная масса 219,224. ИК-спектр: (C=O)  $1689\text{ см}^{-1}$ , (N–H)  $3282\text{ см}^{-1}$ , (C=N)  $1659\text{ см}^{-1}$ , (CH<sub>3</sub>)  $1415\text{ см}^{-1}$ , (C–C)  $1481\text{ см}^{-1}$ , (C–N)  $1301\text{ см}^{-1}$ , (C–H)  $3058\text{ см}^{-1}$ , (CH<sub>2</sub>)  $1450\text{ см}^{-1}$ . <sup>1</sup>H ЯМР спектр: ( $\delta$ , м.у. J/Hz): 7.26 (1H, дд, J=8.79, H-2), 12.06 (1H, с, NH), 8.41 (1H, т, J=2.3, H-5), 7.79 - 7.92 (2H, AA'BB' т, H-7, 8), 10.11 (1H, с, NH), 2.36 (2H, к, J<sub>1</sub>= 7.46; J<sub>2</sub>=7.6 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.12 (3H, т, J=7.53, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). В <sup>13</sup>C ЯМР-спектрах также наблюдаются данные сигналы, соответствующие к этому веществу. Т.е., –CH<sub>3</sub> наблюдается при сильной области – 9.6 и –CH<sub>2</sub>– 29.5, и наблюдаются сигналы (C-5) 114.1, (C-8) 122.9, (C-7) 125.8, (C-10) 127.8, (C-6) 137.9, (C-2) 143.9, (C-9) 144.4, (C-4) 160.7, (C-11) 172.2.

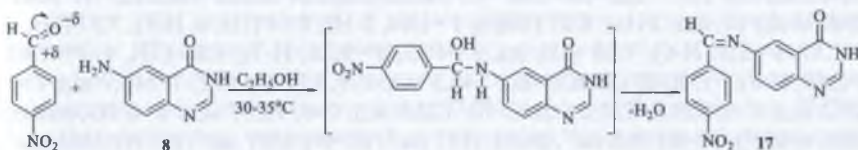
*Синтез N-(4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-6-ил)изобутирамида.* Реакция ацилирования 6-аминохинозаолин-4-она с участием изомасляной кислоты проведена при соотношении реагентов 4:1 в температуре 150°С и в течении 4 часов. Выход 64,1%.  $R_f=0,41$ . (Система – хлороформ:метанол:бензол, 5:3:1).  $T_{\text{плав}}=281-282$ °С. Молекулярная масса 217,224. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): ( $\delta$ , м.д. J/Hz): 7.93 (1H, дд, J=8.53, H-2), 12.12 (1H, с, NH), 7.45 (1H, т, J=2.3, H-5), 7.88 - 7.90 (2H, AA'BB' тип, H - 7,8), 10.18 (1H, с, NH), 2.05 (2H, м, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10 (6H, д, J=6.54, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР: (DMCO-d<sub>6</sub>): 19.5 м.д. (1,3-C), 36.3 м.д. (2-C), 116.6 м.д. (10-C), 117.7 м.д. (9-C), 119.3 м.д. (6-C), 120.4 м.д. (11-C), 138.4 м.д.(5-C), 145.4 м.д. (8-C), 145.6 м.д. (12-C), 161.0 м.д. (7-C), 170.9 (4-C).

*Синтез N-(4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-6-ил)бутирамида.* Реакция ацилирования 6-аминохинозаолин-4-она с участием масляной кислоты также проводили в условиях, описанные выше, т.е. при температуре кипения масляной кислоты. Синтезирован продукт с выходом 71,3%.  $R_f=0,47$ . (система – бензол:ацетон 2:3).  $T_{\text{плав}}=272-274$  °С. Молекулярная масса 231,251. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): ( $\delta$ , м.д. J/Hz): 7.8 (1H, д, J=8.43, H-2), 12.01 (1H, с, NH), 7.63 (1H, т, J=2.6, H-5), 7.83 - 7.91 (2H, AA'BB' тип, H-7, 8), 10.1 (1H, с, NH), 2.35 (2H, т,



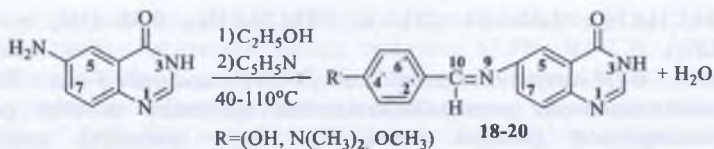
$J=7.3$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.50-1.61 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.98 (3H, т,  $J=7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Синтез 6-[(4-нитробензилиден)амино]N-3(H)-хиназолин-4-она** Реакция 6-аминохиназолин-4-она *n*-нитробензальдегида протекает за счет разрыва углерод-кислородной двойной связи. При этом плотность электронов карбонильной группы *n*-нитробензальдегида смещен к атому кислорода, т.е. в атоме углерода увеличивается плотность положительных зарядов, а в кислороде отрицательных и обладает электроотрицательным зарядом чем углерод и карбонильная группа поляризуется. В результате атом углерода карбонильной группы обладает электрофильным свойством, легко присоединяются с нуклеофильными реагентами. Поэтому, при вступлении в реакцию присоединения *n*-нитробензальдегида происходит нуклеофильное присоединение положительно заряженного атома углерода к отрицательно заряженному атому азота 6-аминохиназолин-4-она. Механизм реакции получения основания Шиффа из 6-аминохиназолин-4-она с *n*-нитробензальдегидом предложено по нижеследующему:



Выход синтезированного 6-[(4-нитробензилиден)-амино]N-3(H)-хиназолин-4-она составляет 78,2%.  $R_f=0,63$ . Система — хлороформ:метанол:бензол, 5:3:1.  $T_{\text{плав.}}=328-330^\circ\text{C}$ . Молекулярная масса 294,265.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц): ( $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ): ( $\delta$ , м.д. J/Hz): 7.96 (1H, с,  $J=2.42$ , H=2), 12.18 (1H, с, NH), 8.92 (1H, с, H=5), 7.75 (1H, дд,  $J_1=2.45$ ,  $J_2=8.6$ , H=7), 7.69 (1H, д,  $J=8.55$ , H=8), 7.96 (1H, с, H=10), 8.25 (2H, тт,  $J=8.86$ , H=2',6'), 8.35 (2H, тт,  $J=8.79$ , H=3',5').  $^{13}\text{C}$  ЯМР: ( $\text{DMCO-}d_6 + \text{CCl}_4$ ): 128.1 м.д. (C-1') 116.6 м.д. (C-2), 144.3 м.д. (C-3', 5'), 141.2 м.д. (C-2', 6'), 148.3 м.д. (C-4a), 158.9 м.д. (C-4), 160.4 м.д. (C-4'), 128.2 м.д. (C-5), 129.5 м.д. (C-6), 123.4 м.д. (C-7), 123.3 м.д. (C-8), 147.6 м.д. (C-8a). ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): (C=O) 1697  $\text{см}^{-1}$ , (NH) 3438  $\text{см}^{-1}$ , (C=N) 1618  $\text{см}^{-1}$ , (C-C) 1519  $\text{см}^{-1}$ , (C-N) 1279  $\text{см}^{-1}$ , (C-H) 2918  $\text{см}^{-1}$ .

В продолжениях исследований провели реакции 6-аминохиназолин-4-она с ароматическими альдегидами, содержащие в своем составе электронодонорную группу ( $-\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OCH}_3$ ), в двух растворителях с разной полярностью (этиловый спирт и пиридин), в различных соотношениях реагирующих веществ, температурном интервале от 40 до 110  $^\circ\text{C}$ . В результате синтезированы получены соединения 6-((4-гидроксibenзилиден)-амино)хиназолин-4(3H)-он, 6-((4-(диметиламино)бензилиден)амино)-хиназолин-4(3H)-он и 6-((4-(метоксибензилиден)амино)хиназолин-4(3H)-он с соответствующими выходами в 27, 32 и 35%. Теоритически ожидаемое уравнение реакции предложено по следующему:

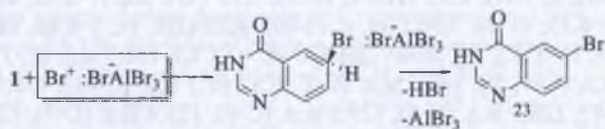


С целью расширения спектра физиологически активных производных хиназолин-4-она, в следующих этапах исследований провели эксперименты по синтезу бром- и серусодержащих соединений.

*Синтез хиназолин-4-тиона.* В колбу, оснащенной обратным холодильником поместили хиназолин-4-он,  $\text{P}_2\text{S}_5$  и пиридин, кипятили в течении 3 часов. Реакционная смесь охладили до комнатной температуры. На дне колбы образовался осадок желтого цвета. Полученное вещество растворяли в 0,3%-ном растворе гидроксида калия, нейтрализовывали с  $\text{HCl}$ . В результате нейтрализации опять образовался осадок желтого цвета. Осадок отфильтровали и высушивали при комнатной температуре. Выход 82%.  $R_f=0,44$ . Система – бензол:ацетон 2:3.  $T_{\text{плав.}}=287\text{-}288^\circ\text{C}$ . Молекулярная масса 162,212.  $^1\text{H}$  ЯМР: (ДМСО- $d_6$ ): ( $\delta$ , м.д. J/Hz): 8.07 (1H, д, J=1.64, 2-H), 8.14 (1H, с, Н-5), 7.57 (1H, т,  $J^m=1.17$ ,  $J^o=2.3$ , Н-6), 7.68 (1H, дд,  $J^m=1.25$ ,  $J^o=8.28$ , Н-7), 7.85 (1H, т,  $J^m=1.42$ ,  $J^o=2.69$ , Н-8).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ): 144.3 м.д. С-9, 134.3 м.д. С-7, 148.7 м.д. С-2, 129.2 м.д. С-5, 125.8, 127.2 м.д. С-10, 122.6 м.д. С-6, 185.7 м.д. С-4. ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): (C=S) 763  $\text{cm}^{-1}$ , (NH) 3147  $\text{cm}^{-1}$ , (C=N) 1597  $\text{cm}^{-1}$ , (C–N) 1465  $\text{cm}^{-1}$ , ар.к. (C=C) 1686  $\text{cm}^{-1}$ .

*Синтез 6-бромхиназолин-4-она.* Синтез бромсодержащего производного хиназолин-4-она проводилась 2 методами.

По первому методу проводились реакции хиназолин-4-она с молекулярным бромом с участием кислот Льюиса.



По второму методу реакция проведена нагреванием 5-бром-2-аминобензойной кислоты с участием формамида. Выход продукта, полученная по первому методу составляет 87,3%, по второму – 83%.  $R_f=0,38$ . (Система – хлороформ:метанол:бензол; 5:1:1,5).  $T_{\text{плав.}}=267\text{-}268^\circ\text{C}$ . Молекулярная масса 225,042. ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\delta$ , м.д. J/Гц): 8.07 (1H, дд,  $J_1 \text{H}=5,7=0.49$ ,  $J_2 \text{H}=5,7=2.31$ , Н-5), 8.23 (1H, дд,  $J_1 \text{H}=7,5=2.38$ ,  $J_2 \text{H}=7,8=9$ , Н-7), 7.6 (1H, дд,  $J_1 \text{H}=8,5=0.36$ , Н-8). ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): (C=O) 1691  $\text{cm}^{-1}$ , (NH) 3193  $\text{cm}^{-1}$ , (C=N) 1612  $\text{cm}^{-1}$ , (C–N) 1463  $\text{cm}^{-1}$ , ар.к. (C=C) 1781  $\text{cm}^{-1}$ .

В третьей главе диссертации “Экспериментальная часть” изложены данные по порядку и условий проведения экспериментов по получению

хиназолин-4-она и его производных. Обсуждаются опыты по нахождению оптимальных вариантов условий, подобранных для целевого синтеза, также эксперименты, проведенные для рекомендации новых методов синтеза. Также, в настоящей главе излагаются установки, примененные в экспериментах и основные параметры условий анализов, условия реакций и порядок их ведения, методы контроля хода реакций, физико-химические характеристики полученных синтез-продуктов.

В четвертой главе диссертации "Биологическая активность синтезированных соединений" изложены результаты изучения антигельминтных, антимикробных, инсектицидных, фунгицидных, ингибиторных и стимуляторных активностей хиназолин-4-она и его новых синтезированных производных.

Антигельминтные свойства хиназолин-4-она и его гидрохлорида, эффективность применения в различных дозах, определение оптимальной препаративной дозы проводились в Лаборатории гельминтологии Самаркандского института ветеринарии. Для установления антигельминтной активности хиназолин-4-она и его хлоргидрата испытаны дозы 20, 25, 30, 50, 80, 100 и 120 мг сравнены с высокоэффективным противофасцилезным препаратом "Фаскоцид". На основе полученных результатов выявлено, что хиназолин-4-она гидрохлорид проявляет высокую фасцицидную активность и его экстенс-эффективность составляет 97,0%, а интенс-эффективность 99,6%.

В продолжении исследований по изучению биологической активности, проведены испытания по изучению фунгицидной активности синтезированных соединений в Отделе органического синтеза и защиты растений Института химии растительных веществ. Все синтезированные вещества показали среднюю фунгицидную активность против *Fusarium oxysporum* Schr f. *Vasinfectum* Bilai. Кроме этого, полученные вещества испытаны в качестве бактерицидного средства по отношению штаммов бактерий *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* и установлена эффективность. Следует отметить, вещества среди этих соединений показали хорошую антигельминтную, инсектицидную и бактерицидную активность. Настоящее явление удостоверяет дуальную биологическую активность некоторых синтезированных веществ. Полученные результаты показывают значимость с практической точки зрения поиска биологически активных веществ из ряда хиназолин-4-она и его производных.

В продолжениях исследований изучены гербицидные и ростостимулирующие активности соединений 1, 5, 8, 13, 14, 22, 23. Результаты по изучению стимулирующий рост растений активности показывают, что соединения 5, 8, 22, 23 в концентрации 0,0001% обладают ростостимулирующей активностью. Рост корневой части зародыша пшеницы составляет 8,64, 9,08, 8,68 и 8,89 см, что длинее на 17,5%, 23,5%, 18% и 20,9% относительно контроля. Рост стебля пшеницы составил 6,95, 7,46, 7,26 и 7,47 см, также на 17,2%, 25,8%, 22,4% и 25,9% больше чем контроль. В эталонном варианте показатели ИУК и гумата калия "Суфлёр" показатели составляют у

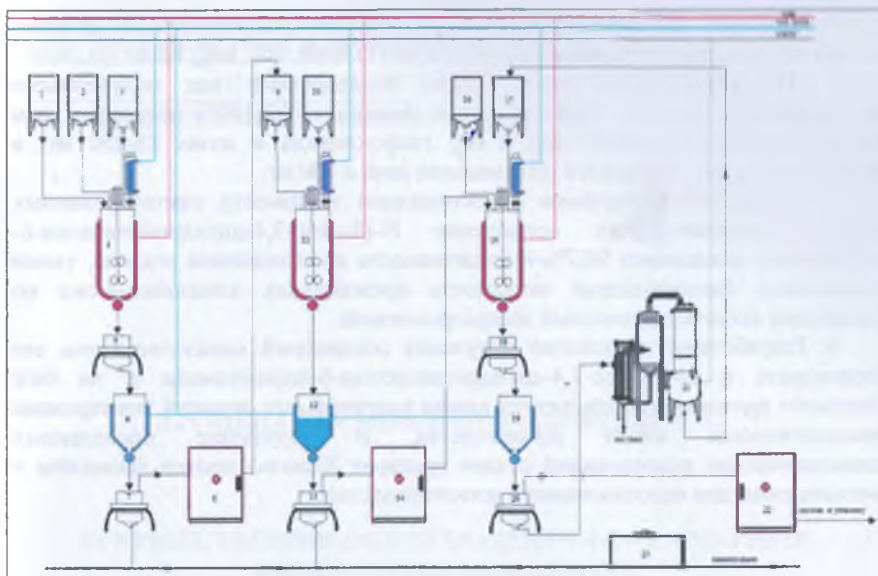
корней на 37,8% и 33,8%, рост стебля больше на 23,7% и 41,8% по отношению группы контроля.

В продолжениях исследований, тесты по изучению ангибирующей активности вышеперечисленных веществ показали, что испытуемые вещества в концентрации 0,1% замедляют рост зародыша пшеницы. Появление зародышей испытуемой группы ниже чем группы контроля, также наблюдались замедления и подземной и надземной части зародышей. Соединений 23 в концентрации 0,1% полностью остановил появление зародыша зерна пшеницы. Изучены инсектицидная активность соединений 1, 5, 8, 13, 14, 22, 23 и соединений 13 проявляет 96,7%-ную активность в течении 48 часов относительно эталону.

В пятой главе диссертации “Технология получения хиназолин-4-она и его гидрохлорида” изложены технологии получения и очистки субстанции хиназолин-4-она, технологическая схема получения субстанций хиназолин-4-она, технология получения хиназолин-4-она гидрохлорида и N-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-ацетамида, также разработаны соответствующие рекомендации по переработке отходов и вторичных продуктов и изучены вопросы их утилизации.

Принципиальная аппаратно-технологическая схема получения субстанции хиназолин-4-она показана на рис.3. По разработанной схеме, в реактор Р-11, оснащенной смесителем и термометром из мерника М-10 подают 6,56 л формамида ( $d=1,13 \text{ г/см}^3$ ) и из бункера Б-9 подают 5,0 кг антраниловой кислоты. Реакционную смесь нагревают при постоянном перемешивании в температуре 135 °С, в течении 4 часов. По истечении 4 часов, реакционная смесь наливают в емкость Е-12, где заполнена ледяной водой и оставляют на 3-4 часа при 25-30 °С. Выпавший осадок отфильтровывают с помощью нутч-фильтра Ф-13 и промывают водой, высушивают во сушильном шкафу СШ-13 при температуре 55-60 °С до остаточной влаги в 1,5%. После этого, полученный технический хиназолин-4-он поместят в реактор Р-15 и из мерника М-17 подают 30,0 литров 30%-ного этилового спирта, нагревают до полного растворения, затем в реакционную смесь подают 0,2 кг активированного угля из Б-16, продолжают нагревать. Реакционная смесь в горячем состоянии отфильтровывают нутч-фильтром Ф-18 и в емкости Е-19 оставляют в течении 8 часов. Выпавший в осадок хиназолин-4-он отфильтровывают с помощью нутч-фильтра Ф-20. Фильтрат – спирт направляют в вакуум-циркулярный аппарат ВЦА-21. Субстанция хиназолин-4-она сушат в печи СШ-20 до остаточной влаги 1,5%. Выход хиназолин-4-она составляет 4,82 кг (90,6%). Готовый продукт направляют на фасовку.

Результаты, полученные в процессе синтеза соединения хиназолин-4-она показали, что в качестве оптимального условия, при продолжительности реакции 4 часов, температуры в интервале 135-140 °С, установлен выход получения соединения хиназолин-4-она с 95-96%.



**Рис.3. Аппаратурная схема получения субстанции хиназолин-4-она**  
 1, 2, 9, 16-бункеры; 3, 19, 17-мерники; 4, 11, 15-реакторы;  
 5, 7, 13, 15, 20- фильтры; 6, 12, 19-емкости для охлаждения;  
 8, 14, 22-сушильный шкаф.

В приложениях диссертации прикреплены спектры синтезированных веществ, полученные физико-химическими методами, математические расчеты и статистические результаты, акты по результатам биологических тестов, копии утвержденных нормативно-технических документов.

## ВЫВОДЫ

1. Проведением реакции нитрования бициклического хиназолин-4-на, в результате реакции электрофильного замещения синтезирован 6-нитрохиназолин-4-он и предложен механизм настоящей реакции.

2. Впервые произведена реакция восстановления нитросоединения до аминсоединения и проведен синтез новых амидов и азометинов в результате ацилирования полученного 6-аминохиназолин-4-она алифатическими кислотами и реакций с ароматическими альдегидами, снижение выхода продукта в этом процессе объясняется увеличением объема алкильной группы в составе ацилпродукта.

3. Впервые произведено получение аминпродукта и реакция его ацилирования с целью синтеза 6-замещенных производных хиназолин-4-она,

строения новых полученных веществ и веществ, полученных по новыми методами доказаны с помощью методов  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР, ИК, МС, РСА.

4. По результатам биологических исследований над полученными соединениями, показано избавление от фасциол 47,5-100% животных при использовании хиназолин-4-она и его гидрохлорида в дозах 25-150 мг, в результате рекомендована его оптимальная доза в 100 мг.

5. В результате изучения инсектицидной активности синтезированных веществ показано, что соединение N-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)ацетамид показывает 96,7%-ную активность по отношению эталона, также установлена бактерицидная активность производных хиназолин-4-она по отношению штаммов различных микроорганизмов.

6. Разработаны технологии получения соединений хиназолин-4-она, его хлоргидрата и N-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)ацетамида и на базе Опытного производства Института химии растительных веществ монтирована технологическая линия производства. В результате проведенных технологических исследований создан препарат Хиназол против фасциллёза и рекомендован для использования в животноводстве.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES  
DSC.03/30.09.2020.K.82.02 AT THE CHIRCHIK STATE PEDAGOGICAL  
INSTITUTE OF TASHKENT REGION**

---

**INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**ZIYADULLAEV MIRJALOL EGAMBERDI UGLI**

**SYNTHESIS, TECHNOLOGY QUINAZOLIN-4-ONE AND THEIR  
6-SUBSTITUTED DERIVATIVES**

**02.00.03 – Organic chemistry**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON  
CHEMICAL SCIENCES**

**Chirchik – 2022**

**Doctor of Philosophy in chemistry (PhD) dissertation topic Registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2021.2.PHD/K387.**

The dissertation was completed at the Institute of the Chemistry of Plant Substances.

The abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of Academic Council ([www.cspi.uz](http://www.cspi.uz) [cspi.uz.ilmiy-kengash](http://cspi.uz.ilmiy-kengash)) and on the Information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Karimov Rikhsibay**  
Candidate of technical sciences, professor

**Official opponents:** **Ikramov Abduvakhab**  
Doctor of technical sciences, professor

**Abdugafurov Ibrokhim**  
Doctor of chemical sciences, professor

**Leading organization:** **Tashkent Institute of Textile and Light Industry**

The defense of the dissertation will take place on « 02 » 02 2022 19<sup>00</sup> at the meeting of Scientific Council DSc.03/30.09.2020.K.82.02 at the Chirchik Pedagogical Institute of Tashkent region (Address: 111720, Tashkent region Chirchik city, Amir Temur street, 104. Phone: (99870) 712-27-55, Fax (99870) 712-45-41; e-mail: [tvchdpi\\_k.kengash@umail.uz](mailto:tvchdpi_k.kengash@umail.uz)).

The dissertation is available at the Information Resource Center of Chirchik State Pedagogical Institute of Tashkent region (registered under number 76). (Address: 111720, Tashkent region Chirchik city, Amir Temur street, 104. Phone: (99870) 712-27-55, Fax (99870) 712-45-41; e-mail: [tvchdpi\\_k.kengash@umail.uz](mailto:tvchdpi_k.kengash@umail.uz)).

The abstract of the dissertation was distributed on 2022 21 01  
(register protocol No. 9 in "21" 01 2022).

  
**D.A.Gafurova**  
Chairman of the Scientific Council for awarding the scientific degrees,  
Doctor of Chemical Sciences, Docent  
**G.K.Otamukhamedova**  
Scientific secretary of the Scientific Council for awarding the scientific degrees  
Doctor of Philosophy (PhD) in Chemical sciences  
**A.G.Makhsumov**  
Chairman of the Scientific Seminar under Scientific Council for awarding the scientific degrees,  
Doctor of Chemical Sciences, Professor



## INTRODUCTION (abstract of doctor of philosophy PhD thesis)

**The aim of the research work** is the synthesis of quinazoline-4-on and its 6-exchange derivatives and creation of production technologies.

**The objects of the research work** as quinazolin-4-one and its nitro-, bromine, amino-, acylamino-compounds such as quinazolin-4-thione are selected.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

for the first time a method was developed for the synthesis of 6-nitroquinazolin-4-ones by electrophilic substitution of the hydrogen atom of the 6-position of quinazolin-4-one on the nitro group of the hydrogen atom based on the nitration of quinazolin-4-one with a nitrating mixture ( $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$ );

the activation energies, kinetic equations of reactions of quinazoline-4-on with various reductants, the reaction mechanism is theoretically proved by quantum chemical methods;

reactions of 6-aminoquinazolin-4-one with various aliphatic carboxylic acids and aromatic aldehydes have been studied, a series of efficacy and activity of the nature and effects of various factors increasing the yield of the product have been developed;

for the first time a technology has been developed to synthesize a new anthelmintic drug Quinazole based on quinazolin-4-one.

**Implementation of research results.** Based on the scientific results obtained on the synthesis of quinazolin-4-one and its 6-exchange derivatives, the creation of their technology:

the results of X-ray structural analysis of 6-nitroquinazolin-4-one and 6-aminoquinazolin-4-one compounds are included in the Cambridge Central Crystallographic Database (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC 2104937, 2104938). As a result, new substances added to the database allowed to synthesize similar compounds, to describe their structure;

the organizational standard for the technology of synthesis and production of the drug "Quinazole", which has anthelmintic properties using quinazoline-4-on, was approved by the agency "O'zstandart" (TS 03535440-034:2019). Resulting in the development of a new drug with stimulant, fungicidal, bactericidal and insecticidal properties.

compounds synthesized on the basis of quinazoline-4-on were used in the practice of the Samarkand Veterinary Research institute as new antibacterial drugs against various fungal diseases in livestock (reference of the state committee for veterinary and livestock development of the Republic of Uzbekistan dated october 25, 2021 02/23-1853). Resulting in a 92% increase in the healing efficiency of small horned animals with Fasciolosis and Moniezios.

**The structure and volume of the dissertation.** The content of the dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 116 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. K. Turgunov., M. Ziyadullaev., F. Khoshimov., R. Karimova and B. Elmuradov. Crystal structures of 6-nitroquinazolin-4(3*H*)-one, 6-aminoquinazolin-4(3*H*)-one and 4-aminoquinazoline hemihydrochloride dihydrate // Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications, 2021. Volume 77. Part 10. pp. 989-993. (Scopus).

2. 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. (Scopus).

3. Д.К. Муталова, М.Э. Зиядуллаев, Г.В. Зухурова, Р.К. Каримов. Разработка и валидация методики количественного определения 3(*H*)-хиназолин-4-она в препарате хиназол методом ВЭЖХ // Узбекский химический журнал, 2020. №4, – С. 95-101. (02.00.00, №6).

4. М.Э. Зиядуллаев., Р.К. Каримов., А.Ш. Абдуразаков., А.Б. Пармонов., Г.Р. Хакимова. 3(*H*)-Хиназолин-4-онни синтез қилиш жараёнини математик моделлаштириш // Кимё ва кимё технологияси журнали, 2020. №4, 51-57 б. (02.00.00, №3).

5. М.Ж. Балтабаева., М.Р. Таджибаева., Р.К. Каримов., Э.О. Рахматов., М.Э. Зиядуллаев. Изучение процесса нитрование 2-метоксикарбониламинохиназолин-4-он // Universum: технические науки, 2020. №10(79), – С. 46-50. (02.00.00, №2).

6. Зиядуллаев М.Э., Р.К. Каримов., Р.П. Закирова., А.Ш. Абдуразаков. Синтез 3*H*-хиназолин-4-она и его биологическая активность // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). 2019. №11(68). – С. 51-55. (Global Impact factor IF-0.5).

7. Зиядуллаев М.Э., Каримов Р.К., Саидов С.С., Г.В. Зухурова., А.Ш. Абдуразаков. Оптимизация процесса получения субстанции 3,4-дигидрохиназолина // Фармацевтика журнали. 2018. №4. 64-67 б. (02.00.00, №2).

**II бўлим (II часть; part II)**

8. М.Э. Зиядуллаев., Р.К. Каримов., С.С. Саидов. Хиназолин-4-он субстанциясини олиш технологияси // Кимёнинг долзарб муаммолари мавзусидаги республика илмий-амалий анжумани, 2021. Тошкент, 319-320 б.

9. A.M. Khvan., M.E. Ziyadullaev., A.Sh. Abdurazakhov., R.Kh. Karimov. Antihelminth suspension form preparation // “14 th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds”, 2021. Tashkent, –P. 120.

10. М.Э. Зиядуллаев., Э.Р. Курбанова., С.Б. Аллакулова., Р.К. Каримов. Ростостимулирующая активность производных хиназолин-4-онов на

проростках пшеницы // Международная конференция «Глобальная наука и инновация 2021: Центральная Азия» 2021. Нур-Султан, – С. 39-41.

11. М.Э. Зиядуллаев, Р.К. Каримов, Г.Э. Саидова. Трехстадийный синтез 6-амино-3(Н)-хиназолин-4-она // Симпозиум «Химия в народном хозяйстве», 2020. Москва, – С. 37-38.

12. М.Э. Зиядуллаев, Р.К. Каримов, Г.В. Зухурова, А.Ш. Абдуразаков. 6-Алмашган-3,4-дигидрохиназолин-4-онлар синтези // Научно-практической конференции молодых ученых посвященной 110-летию академика С.Ю. Юнусова «Актуальные проблемы химии природных соединения», 2019. Ташкент, – С. 37.

13. М.Э. Зиядуллаев. Технологический процесс получения 3,4-дигидрохиназолин-4-она // Научно-практической конференции молодых ученых посвященной 110-летию академика С.Ю. Юнусова «Актуальные проблемы химии природных соединения», 2019. Ташкент, – С. 78.

14. М.Э. Зиядуллаев., Г.В. Зухурова., Р.К. Каримов., А.Ш. Абдуразаков. Разработка технологии получения антигельминтного препарата хиназол // Научно-практической конференции молодых ученых посвященной 110-летию академика С.Ю. Юнусова «Актуальные проблемы химии природных соединения», 2019. Ташкент, – С. 101.

15. М.Э. Зиядуллаев., Р.П. Закирова., Р.К. Каримов., А.Ш. Абдуразаков. Биологическая активность углеводородов в ряду хиназолина // Кимёнинг долзарб муаммолари номли илмий-амалий анжумани, 2019. Тошкент, 21 б.

16. М.Э. Зиядуллаев., С.С. Саидов., Р.К. Каримов., А.Ш. Абдуразаков. Антранил кислота асосида 6-нитрохиназолин-4-он синтези // Материалы международной конференции «Современный инновации: Химия и химическая технология ацетиленовых соединений. Нефтехимия. Катализ», 2018. Ташкент, – С. 196.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» тахририятида тахрирдан  
ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 20.01.2022 йил.

Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»

гарнитурادا ракамли босма усулида босилди.

Шартли босма табоғи: 2.75. Адади 100. Буюртма № 7.

Тел (99) 832 99 79; (97) 815 44 54.

Гувоҳнома reestr № 10-3279

“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилган.

100031, Тошкент ш., Яккасарой тумани, Кушбеги кўчаси, 6-уй