

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА СИНТЕЗА 6-НИТРО-3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИН-4-ОНА**М.Э. Зиядуллаев, Р.К. Каримов, Г.В. Зухурова, А.Ш. Абдуразаков, Ш.Ш. Сагдуллаев**

Миржалол Эгамберди угли Зиядуллаев *, Рихсибай Кучкарович Каримов, Гулнора Васитовна Зухурова, Аскар Шералиевич Абдуразаков

Лаборатория технологии синтетических препаратов, Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН Республики Узбекистан, ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент, Узбекистан, 100170
E-mail: ziyadullayev.91@mail.ru *, rixsiboy.karimov@bk.ru, asqar2606@mail.ru

Шамансур Шахсаидович Сагдуллаев

Отдел технологии, Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН Республики Узбекистан, ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент, Узбекистан, 100170

Разработана методика синтеза субстанции 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она. Количественное определение целевого продукта проводилось спектрофотометрическим методом на приборе СФ-46. В качестве растворителя использован раствор 0,1 моль/л HCl. Измерение оптической плотности стандартного и испытуемого образца проведен при длине волны 254 нм. Изучены условия синтеза 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она. Структура полученного продукта исследована методами ИК, масс-, ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопии, а также установлено строение синтезированного соединения. Выявлены основные факторы, влияющие на процесс получения 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она, проведена оптимизация процесса методом математического планирования эксперимента, составлена математическая модель, рассчитано регрессионное уравнение. Проведено крутое восхождение по поверхности отклика и найдены оптимальные условия процесса: температура, время, количественное соотношение исходных веществ. Установлено, что основным фактором, влияющим на процесс нитрования 3,4-дигидрохиназолин-4-она, является температура 40 °С и продолжительность реакции 4,5 ч. Отметим, что при более высокой температуре по данным анализа, происходит образование значительного количества динитропроизводного в качестве побочного продукта реакции.

Ключевые слова: гетероцикл, нитрование, активированный уголь, биологически активный, сорбент, субстанция 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-он, фильтрация, оптимизация, факторы, регрессионное уравнение

SYNTHESIS OPTIMIZATION OF 6-NITRO-3,4-DIHYDROQUINAZOLINE-4-ONE**M.E. Ziyadullaev, R.K. Karimov, G.V. Zukhurova, A.Sh. Abdurazakov, Sh.Sh. Sagdullaev**

Mirjalol E. Ziyadullaev *, Rixsibay K. Karimov, Gulnora V. Zukhurova, Asqar Sh. Abdurazakov

Laboratory of Synthetic Preparations Technology, Academy of Sciences of Uzbekistan Republic, Acad. S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Mirzo Ulugbek st., 77, Tashkent, 100170, Republic of Uzbekistan

E-mail: ziyadullayev.91@mail.ru *, rixsiboy.karimov@bk.ru, asqar2606@mail.ru

Shamansur Sh. Sagdullaev

Department of Technology, Academy of Sciences of Uzbekistan Republic, Acad. S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Mirzo Ulugbek st., 77, Tashkent, 100170, Republic of Uzbekistan

A method for the synthesis of the substance 6-nitro-3,4-dihydroquinazolin-4-one has been developed. Quantitative determination of the target product was carried out spectrophotometrically using an SF-46 instrument. As a solvent, 0.1 mol/l HCl was used. A 0.1 mol/l hydrochloric acid solution was used as a comparison solution. The optical density of the standard and test samples was measured at a wavelength of 254 nm. The synthesis conditions of 6-nitro-3,4-dihydroquinazolin-4-one were studied. The structure of the obtained product was studied by IR, Mass, ^1H , ^{13}C NMR spectroscopy, and the structure of the synthesized compound was also established. The main factors that influence the process of producing 6-nitro-3,4-dihydroquinazolin-4-one are identified. The process is optimized by the method of mathematical planning of the experiment. A mathematical model is drawn up. And the regression equation is calculated. A steep ascent along the response surface was carried out and optimal process conditions were found: temperature, time, quantitative ratio of the starting materials. It has been established that the main factor affecting the nitration process of 3,4-dihydroquinazolin-4-one is the temperature of 40 °C and the reaction time is 4.5 h. Note that at a higher temperature, according to the analysis, a significant amount of dinitro derivative is formed, as a reaction byproduct.

Key words: heterocyclic, nitration, activated carbon, biological active, sorbent, substance of 6-nitro-3,4-dihydroquinazolin-4-one, filtration, optimization, factors, regression equation

Для цитирования:

Зиядуллаев М.Э., Каримов Р.К., Зухурова Г.В., Абдуразаков А.Ш., Сагдуллаев Ш.Ш. Оптимизация процесса синтеза 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2020. Т. 63. Вып. 7. С. 48–53

For citation:

Ziyadullaev M.E., Karimov R.K., Zukhurova G.V., Abdurazakov A.Sh., Sagdullaev Sh.Sh. Synthesis optimization of 6-nitro-3,4-dihydroquinazolin-4-one. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* [Russ. J. Chem. & Chem. Tech.]. 2020. V. 63. N 7. P. 48–53

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения – наиболее многочисленный класс органических соединений, которые играют большую роль в жизнедеятельности растительных и животных организмов [1], так как незаменимы в получении биологически активных соединений, обладающих фунгицидной, антимикробной, бактерицидной, антигельминтной активностью [2].

Объект наших исследований 3,4-дигидрохиназолин-4-он также относится к гетероциклическим соединениям [3]. Возросший в последние годы интерес к соединениям хиназолиновой природы обусловлен высокой активностью различных функциональных производных этих гетероциклических соединений.

Наиболее широко используются препараты, содержащие в своем составе азотсодержащие гетероциклические системы [4]. К таким системам относится 3,4-дигидрохиназолин-4-он, имеющий конденсированное пиримидиновое и бензольное ядра и обладающий уникальными химическими и фармакологическими свойствами [5].

Известно значительное количество как природных, так и синтетических производных 3,4-дигидрохиназолин-4-она, которые обладают вы-

сокой биологической активностью. Введением различных заместителей в разные положения ядра 3,4-дигидрохиназолин-4-она можно избирательно усилить конкретный вид активности.

В литературе хиназолиновые алкалоиды проявляют противогрибковую [6, 7], противоопухолевую [8], противовирусную [9], антигельминтную [20], противомикробную [10, 11], анти-ВИЧ [12], противоязвенную [13], анальгетическую [14], иммуностропную [15], антибактериальную [16] активности. Кроме того, для 3,4-дигидрохиназолин-4-она характерна также противовоспалительная активность, которая усиливается введением заместителей (-CH₃, -C₃H₇, -C₆H₅) в положение 2 [17]. Описаны также производные 3,4-дигидрохиназолин-4-она, проявляющие активность в отношении вируса гепатита С [18].

Водород, находящийся в шестом положении атома углерода 3,4-дигидрохиназолин-4-она, наиболее реакционноспособен [3]. Способы синтеза 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она в литературе не обнаружены. Однако синтез 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она приводит к важному интермедиату, который является исходным соединением для дальнейших превращений с целью получения фармакологически активных веществ.

Учитывая вышеизложенное, нами была изучена реакция нитрования 3,4-дигидрохиназолин-4-она. Ниже приведена предполагаемая схема реакции и возможный механизм:

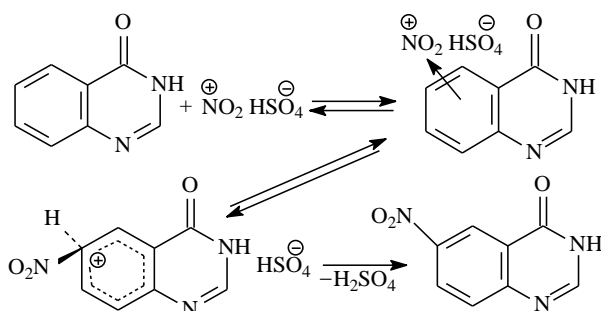


Рис. Механизм реакции получения 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она

Fig. The reaction mechanism of 6-nitro-3,4-dihydroquinazolin-4-one synthesis

Реакция протекает по классическому механизму электрофильного замещения в бензольном ядре [24], при действии смеси дымящей азотной и концентрированной серной кислот с образованием 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она.

В лабораторных условиях изучалась биологическая активность синтезированного 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она [22].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняли на спектрометре ИК-Фурье Система 2000 в таблетках KBr, ¹H ЯМР спектры – на приборе Unity-400+(рабочая частота 400 МГц, внутренний стандарт TMS, шкала δ) растворитель CD₃COOD. Температуру плавления синтезированного соединения определяли на нагревательном столике «ВОЕТИУС» (Германия). Структура продукта подтверждена ИК, ¹H ЯМР спектральными методами. Чистоту продукта и ход реакции контролировали спектрофотометрическим методом.

МЕТОДИКА СИНТЕЗА 6-НИТРО-3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИН-4-ОНА

Опыты проводились в трехгорлой колбе, снабженной механической мешалкой, обратным холодильником. 3,4-Дигидрохиназолин-4-он (22,5 г) растворяли в 78 мл концентрированной серной кислоте и нагревали до 30 °С в течение 1 ч. К раствору при интенсивном перемешивании добавляли по каплям нитрующую смесь (21 мл азотной кислоты и 18 мл концентрированной серной кислоты). Реакционную смесь перемешивали еще 1 ч, поддерживая температуру не выше 30 °С, и затем еще 1 ч при комнатной температуре. При комнат-

ной температуре добавляли по каплям 45 мл азотной кислоты в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 10 ч. Содержимое колбы выливали на лед, выпавшие кристаллы фильтровали, промывали водой и высушивали. Технический 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-он перекристаллизовывали из этилового спирта с добавлением активированного угля. Получали 25,7 г 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она с 87,4%-ным выходом. Аналогичным образом были проведены и другие опыты.

Продукт 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-он белый, со слегка желтоватым оттенком, мелкокристаллический порошок, без запаха, мало растворим в 96%-ном спирте, практически не растворим в воде. Температура плавления 287-289 °С. Молекулярная масса 191,144.

В ИК спектре 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она валентные колебания С=О группы проявляются в области 1668 см⁻¹, (N-H) 3417 см⁻¹, (C=N) 1618 см⁻¹, (C-N) 1467 см⁻¹, (C-NO₂) 1514 см⁻¹.

Спектры ¹H ЯМР (δ, м.д., J/Гц): имеют полосы 8,98 (1H, дд, J_{1 H=5,7} = 0,41, J_{2 H=5,7} = 2,66, H-5), 8,55 (1H, дд, J_{1 H=7,5} = 2,66, J_{2 H=7,8} = 9, H-7), 7,9 (1H, дд, J_{1 H=8,5} = 0,42, H-8). В ¹H ЯМР спектре ароматические протоны проявлялись в области 8,98-7,9 м.д.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для качественной и количественной оценки влияния ряда факторов на исследуемую реакцию была создана математическая модель методом Бокса-Уилсона, с помощью которой определены оптимальные условия получения максимального выхода продукта [19-21].

Исходя из результатов исследований, были выбраны основные факторы, установлены уровни и интервалы варьирования, представленные в таблице.

Таблица

Уровни факторов и интервалы варьирования
Table. Factor levels and ranges of variation

№	Уровни варьирования	-	0	+
1	X ₁	0	15	30
2	X ₂	3,5	4	4,5
3	X ₃	0,15:1:1	0,15:1:2	0,15:1:3

Примечания: X₁ – температура процесса, °С; X₂ – продолжительность реакции, ч; X₃ – количественное соотношение исходных веществ (моль)

Note: X₁ – process temperature, °С; X₂ – reaction duration, h; X₃ – quantitative ratio of in initial substances (mol)

По данным эксперимента рассчитали уравнение регрессии, которая имеет следующий вид:

$$Y = 76,2 + 8,33x_1 + 1,83x_2 - 1,56x_3$$

Результаты статистического анализа показали, что математическая модель адекватна, и значимым коэффициентом является - b_1 .

По количественному вкладу факторы располагаются в следующем порядке: $X_1 > X_2 > X_3$.

С целью получения 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она из 3,4-дигидрохиназолин-4-она с более высоким выходом, рассмотрели полученные результаты, фактор X_1 закрепили на основном уровне, выбрали шаг и провели крутое восхождение по поверхности отклика. Получен целевой продукт с 95,5%-ным выходом.

Таким образом, на основании проведенной оптимизации установлено, что основным фактором, влияющим на процесс нитрования 3,4-дигидрохиназолин-4-она, является температура 40 °С и продолжительность реакции 4,5 ч. Однако при более высокой температуре происходит образование значительного количества динитропроизводного в качестве побочного продукта реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиядуллаев М.Э., Саидов С.С., Каримов Р.К., Абдуразаков А.Ш. Антранил кислота асосида 6-нитрохиназолин-4-он синтези. Матер. междунар. конф. «Современный инновации: Химия и химическая технология ацетиленовых соединений. Нефтехимия. Катализ» Ташкент. 2018. С. 196.
2. Кузнецов Д.Н., Кобраков К.И., Ручкина А.Г., Станкевич Г.С. Биологически активные синтетические органические красители. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2017. Т. 60. Вып. 1. С. 433. DOI: 10.6060/tcct.2017601.5423.
3. Солодунова Е.А., Новиков М.С., Озеров А.А. Особенности синтеза 6-бром-2-метилхиназолин-4(3H)-она. *Волг. Науч. Мед. Журн.* 2015. № 3. С. 36-38.
4. Abdurazakov A.Sh., Elmurodov B.J., Dustmukhamedov T.T., Shakhidoyatov Kh.M. The perchlorates of 6-nitro-9-arylidene-deoxyvasicinones potentially active compounds. 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent. 2007. P. 174.
5. Зиядуллаев М.Э. Технологический процесс получения 3,4-дигидрохиназолин-4-она. Науч.-практ. конф. молод. уч. посв. 110-летию акад. С.Ю. Юнусова «Актуальные проблемы химии природных соединений» Ташкент. 2019. С. 78.
6. Nahed F.A. Synthesis and biological evaluation of some nitrogen containing heterocycles. *J. Nat. Sci.* 2011. 9(7). P. 190-201.
7. Mohamed S.M., Kamel M.M., Kassem M.M., Emad N.A., Nofal M.S., Ahmed F.M. Novel 6,8-dibromo-4(3H)-quinazolinone derivatives of promising anti-inflammatory and analgesic properties. *Acta Pol. Pharm. (Engl. Transl.)*. 2010. V. 67. N 2. P. 159-171.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработан метод синтеза 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она. Методами ИК, ^1H ЯМР спектроскопии установлено и изучено строение синтезированных соединений. Для качественного и количественного анализа целевого продукта разработан спектрофотометрический метод анализа.

Изучено влияние основных факторов (соотношение исходных компонентов, температура и время проведения реакции), на процесс получения 6-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-он.

Проведено крутое восхождение по поверхности отклика и найдены оптимальные условия процесса: температура 40 °С, продолжительность реакции 4,5 ч, количественное соотношение исходных веществ 0,15:1:3.

REFERENCES

1. Ziyadullaev M.E., Saidov S.S., Karimov R.K., Abdurazakov A.Sh. Synthesis of 6-nitroquinazolin-4-one based on anthranilic acid. Proceedings of the international conference «Modern innovation: chemistry and chemical technology of acetylene compounds. Petroleum chemistry. Catalysis» Tashkent. 2018. P. 196.
2. Kuznetsov D.N., Kobrakov K.I., Ruchkina A.G., Stankevich G.S. Biologically active synthetic organic dyes. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. [Russ. J. Chem. & Chem. Tech.]*. 2017. V. 60. N 1. P. 433 (in Russian). DOI: 10.6060/tcct.2017601.5423.
3. Solodunova E.A., Novikov M.S., Ozerov A.A. Features of the synthesis of 6-bromo-2-methylquinazolin-4 (3H) -one. *Volg. Nauch. Med. Zhurn.* 2015. N 3. P. 36-38 (in Russian).
4. Abdurazakov A.Sh., Elmurodov B.J., Dustmukhamedov T.T., Shakhidoyatov Kh.M. The perchlorates of 6-nitro-9-arylidene-deoxyvasicinones potentially active compounds. 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent. 2007. P. 174.
5. Ziyadullaev M.E. 3,4-dihydroquinazolin-4-one production process. The program and theses of the scientific-practical conference of young scientists dedicated to the 110th anniversary of academician S.Yu. Yunusov «Actual problems of chemistry of natural compounds» Tashkent. 2019. P. 78.
6. Nahed F.A. Synthesis and biological evaluation of some nitrogen containing heterocycles. *J. Nat. Sci.* 2011. 9(7). P. 190-201.
7. Mohamed S.M., Kamel M.M., Kassem M.M., Emad N.A., Nofal M.S., Ahmed F.M. Novel 6,8-dibromo-4(3H)-quinazolinone derivatives of promising anti-inflammatory and analgesic properties. *Acta Pol. Pharm. (Engl. Transl.)*. 2010. V. 67. N 2. P. 159-171.

- Vashi R.T., Patel S.B. Synthesis, characterization and antifungal activity of novel quinazolin-4-one derivatives containing 8-hydroxyquinazoline ligand and its various metal complexes. *E-J. Chem.* 2009. V. 6. P. 445-451. DOI: 10.1155/2009/624150.
- Hassanzadeh F., Jafari E., Hakimelahi G.H., Rahmani Khajouei M., Jalai M., Khodarahmi G.A. Antibacterial, antifungal and cytotoxic evaluation of some new quinazolinone derivatives. *Res. Pharm. Sci.* 2012. V. 7. N. 2. 87-94.
- Xingwen G. Synthesis and antiviral bioactivities of 2-aryl- or 2-methyl -3-(substituted-benzylamino)-4(3H)-quinazolinone derivatives. *Molecules.* 2007. V. 12. P. 2621-2642.
- Arora R., Kapoor A., Gill N.S., Rana A.C. Quinazolinone: an overview. *Int. Res. J. Pharm.* 2011. V. 2. P. 22-28.
- Corbett J.W., Rodgers J.D. Discovery of second-generation quinazolinone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of HIV-1. *Prog. Med. Chem.* 2002. V. 40. P. 63-105.
- Veerachamy Alagarsamy, Kunchu Kavitha, Mani Rupesh Kumar, Viswas Raja Solomon, Jaya Kumar, Dinakaran Sathesh Kumar, Hemant Kumar Sharma. Synthesis and pharmacological investigation of novel 4-(3-ethylphenyl)-1-substituted-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a] quinazolin-5-ones as a new class of H1-antihistaminic agents. *Acta Pharm. Int.* 2009. V. 59. P. 97-106. DOI: 10.2478/v10007-009-0003-1.
- Швехгеймер Г.А. Синтез гетероциклических соединений на основе изатовых ангидридов (2H-3,1-бензоксазин-2,4-дионов). *Хим. гетероцикл. соед.* 2001. № 4. С. 435-441.
- Элмуродов Б.Ж., Бозоров Х.А., Абдуразаков А.Ш., Турдибаев Ж.Э., Насруллаев А.О., Махмудиярова Ч.Э., Шахидоятов Х.М. Химический дизайн хинозалиновых алкалоидов и их аналогов. Симпоз. некоммерч. партн. инст-в РАН «Орхимед»: «Разработка лекарственных и физиологически активных соединений на основе природных веществ». Санкт-Петербург. 2010. С. 346.
- Abdurazakhov A.SH., Elmurodov B.J., Dustmukhamedov T.T., Shakhidoyatov Kh.M. The new derivatives of alkaloid deoxyvasicinones potentially antibacterial active compounds. 50 Years of the Phytochemical Society of Europe. Cambridge. 2007. P. 122.
- Sahu S.H., Afzal A.M., Banerjee A.S., Acharyya S., Behera S.S. Synthesis, characterization and biological activity of 2-methyl-3-aminoquinazolin-4(3h)-ones schiff bases. *J. Braz. Chem. Soc.* 2008. V. 5. P. 963-969.
- Shashikant V. Bhandari, Bhavana J. Deshmane, Sudarshan C. Dangare, Suraj T. Gore, Vankelesh T. Raparti, Chetan V. Khachane, Aniket P. Sarkate. Anticovulsant activities of some novel 3-[5-substituted 1,3,4-thiadiazole-yl]-2-styryl quinazolin-4(3h)-ones *Pharmacologyonline.* 2008. N 2. P. 604-613.
- Каримов Р.К., Зухурова Г.В., Хван А.М., Садиков Т., Абдуразаков А.Ш. Оптимизация процесса получения фармакопейной субстанции азинокса. *Ж. Фарм.* 2016. № 4. С. 82-85.
- Зиядуллаев М.Э., Каримов Р.К., Саидов С.С., Зухурова Г.В., Абдуразаков А.Ш. Оптимизация процесса получения субстанции 3,4-дигидрохиназолина. *Ж. Фарм.* 2018. № 4. С. 64-68.
- Vashi R.T., Patel S.B. Synthesis, biological evaluation of some nitrogen containing heterocycles. *E-J. Chem.* 2009. V. 6. P. 445-451. DOI: 10.1155/2009/624150.
- Hassanzadeh F., Jafari E., Hakimelahi G.H., Rahmani Khajouei M., Jalai M., Khodarahmi G.A. Antibacterial, antifungal and cytotoxic evaluation of some new quinazolinone derivatives. *Res. Pharm. Sci.* 2012. V. 7. N. 2. 87-94.
- Xingwen G. Synthesis and antiviral bioactivities of 2-aryl- or 2-methyl -3-(substituted-benzylamino)-4(3H)-quinazolinone derivatives. *Molecules.* 2007. V. 12. P. 2621-2642.
- Arora R., Kapoor A., Gill N.S., Rana A.C. Quinazolinone: an overview. *Int. Res. J. Pharm.* 2011. V. 2. P. 22-28.
- Corbett J.W., Rodgers J.D. Discovery of second-generation quinazolinone non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors of HIV-1. *Prog. Med. Chem.* 2002. V. 40. P. 63-105.
- Veerachamy Alagarsamy, Kunchu Kavitha, Mani Rupesh Kumar, Viswas Raja Solomon, Jaya Kumar, Dinakaran Sathesh Kumar, Hemant Kumar Sharma. Synthesis and pharmacological investigation of novel 4-(3-ethylphenyl)-1-substituted-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a] quinazolin-5-ones as a new class of H1-antihistaminic agents. *Acta Pharm. Int.* 2009. V. 59. P. 97-106. DOI: 10.2478/v10007-009-0003-1.
- Shveiygemyer G.A. Synthesis of heterocyclic compounds based on is ate anhydrides (2H-3,1-benzoxazine-2,4-dione). *Chem. Heterocycle. Comp.* 2001. N 4. P. 435-441 (in Russian).
- Elmurodov B.J., Bozorov X.A., Abdurazakhov A.SH., Turdibaev J.E., Nasrullayev A.O., Makhmudiyarova Ch.E., Shakhidoyatov Kh.M. Chemical design of quinosaline alkaloids and their analogues. Symposium of the non-profit partnership of the institutes of the Russian Academy of Sciences "Orchemed": "Development of medicinal and physiologically active compounds based on natural substances". Sankt-Petersburg. 2010. P. 346 (in Russian).
- Abdurazakhov A.SH., Elmurodov B.J., Dustmukhamedov T.T., Shakhidoyatov Kh.M. The new derivatives of alkaloid deoxyvasicinones potentially antibacterial active compounds. 50 Years of the Phytochemical Society of Europe. Cambridge. 2007. P. 122.
- Sahu S.H., Afzal A.M., Banerjee A.S., Acharyya S., Behera S.S. Synthesis, characterization and biological activity of 2-methyl-3-aminoquinazolin-4(3h)-ones schiff bases. *J. Braz. Chem. Soc.* 2008. V. 5. P. 963-969.
- Shashikant V. Bhandari, Bhavana J. Deshmane, Sudarshan C. Dangare, Suraj T. Gore, Vankelesh T. Raparti, Chetan V. Khachane, Aniket P. Sarkate. Anticovulsant activities of some novel 3-[5-substituted 1,3,4-thiadiazole-yl]-2-styryl quinazolin-4(3h)-ones *Pharmacologyonline.* 2008. N 2. P. 604-613.
- Karimov R.K., Zukhurova G.V., Xvan A.M., Sadikov T., Abdurazakhov A.Sh. Optimization of the process of obtaining the pharmacopeial substance of azinox. *Zhurn. Farm.* 2016. N 4. P. 82-85 (in Russian).
- Ziyadullaev M.E., Karimov R.K., Saidov S.S., Zukhurova G.V., Abdurazakhov A.Sh. 3,4-Dihydroquinazolinone substance obtaining process optimization. *Zhurn. Farm.* 2018. N 4. P. 64-68 (in Russian).

21. Саидов С.С., Зиядуллаев М.Э., Абдуразаков А.Ш., Каримов Р.К., Саидова Г.Э., Сагдуллаев Ш.Ш. Оптимизация процесса получения фармакопейной субстанции 2-ацетиламинобензимидазола. *Ж. Universum tex. наук.* 2019. № 4. С. 56-59. DOI: 10.32743/UniTech.2019.61.4.
22. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперименте при поиске оптимальных условий. М.: Наука. 1971. 282 с.
23. Зиядуллаев М.Э., Закирова Р.П., Каримов Р.К., Абдуразаков А.Ш. Биологическая активность углеводородов в ряду хиназолина. Матер. междунар. конф. «Актуальные проблемы химии». Ташкент. 2019. С. 21.
24. Исмаилов В.М., Ибрагимова Г.Г., Садыкхона Н.Д., Нагиев Ф.Н., Гасимов Р.А., Юсубов Н.Н. Ацилирование эфиров гидрохинона и продукты их превращения. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2019. Т. 62. Вып. 6. С. 29-35. DOI: 10.6060/ivkkt201962fp.5875.
21. Saidov S.S., Ziyadullaev M.E., Abdurazakhov A.Sh., Karimov R.K., Saidova G.E., Sagdullaev Sh.Sh. 2-Acetylaminobenzimidazole substance obtaining process optimization. *Universum J. Tech. Sci.* 2019. N 4. P. 56-59. DOI: 10.32743/UniTech.2019.61.4 (in Russian).
22. Adler Yu.P., Markova E.V., Granovskiy Yu.V. Planning an experiment while searching for optimal conditions. М.: Nauka. 1971. 282 p. (in Russian).
23. Ziyadullaev M.E., Zakirova R.P., Karimov R.K., Abdurazakhov A.Sh. The biological activity of hydrocarbons in the quinazoline series «Materials of the international conference». Tashkent. 2019. P. 21.
24. Ismailov V.M., Ibragimova G.G., Sadykhova N.D., Nagiyev F.N., Gasimov R.A., Yusubov N.N. Acylation of the hydroquinone ethers and products of their conversion. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. [Russ. J. Chem. & Chem. Tech.]*. 2019. v. 62. N 6. P. 29-35 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt201962fp.5875.

*Поступила в редакцию 22.11.2019
Принята к опубликованию 28.04.2020*

*Received 22.11.2019
Accepted 28.04.2020*