6-NITROXINAZOLIN-4-ONNING ANALITIK TAHLIL USLUBINI ISHLAB CHIQISH

Xaitova Shaxnoza Karimjonovna
Chirchiq davlat pedagogika universiteti, Tabiiy fanlar fakulteti magistranti
E-mail: haitovasahnoza0@gmail.com
Toshboltayev Arabboy Sirojiddin o‘g‘li
Chirchiq davlat pedagogika universiteti, Tabiiy fanlar fakulteti magistranti
E-mail: arabboytoshboltayev@gmail.com
Ziyadullayev Mirjalol Egamberdi o‘g‘li
Chirchiq davlat pedagogika universiteti, kimyo kafedrasi dotsenti, kimyo fanlari bo‘yicha falsafa doktori
E-mail: ziyadullayev.91@mail.ru

Annotatsiya: Ushbu tadqiqot ishida xinazolin-4-onni sulfat va nitrat kislota ishtirokida nitrolash reaksiyasida hosil bo‘ladigan 6-nitroxinazolin-4-onning dastlabki, oraliq va yakuniy mahsulotlarini Yuqori samarali suyuqlik xromatografiya (YuSSX) tahlil yordamida analitik nazorat qilish usullari ishlab chiqilgan.

Kalit so‘zlar: 6-nitroxinazolin-4-on, xromatografiya, gradient, erituvchi, metanol, atsetonitril, sistema.

Аннотация: В данной исследовательской работе разработаны методы аналитического контроля с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для исходного, промежуточного и конечного продуктов 6-нитрохиназолин-4-она, образующегося в реакции нитрования хиназолин-4-она в присутствии серной и азотной кислот.

Ключевые слова: 6-нитрохиназолин-4-он, хроматография, градиент, растворитель, метанол, ацетонитрил, система.

Abstract: In this research work, analytical control methods were developed using high-performance liquid chromatography (HPLC) for the initial, intermediate, and final products of 6-nitroquinazolin-4-one, which is formed in the nitration reaction of quinazolin-4-one in the presence of sulfuric and nitric acids.

Keywords: 6-nitroquinazolin-4-one, chromatography, gradient, solvent, methanol, acetonitrile, system.

Kirish

So‘ngi yillarda butun dunyo kimyogarlari tomonidan tarkibida N, S, O, saqlagan biologik faol geteroxalqali birikmalarni sintez qilish maqsadida xinazolin-4-on alkaloidi va uning hosilalarini sintez qilish, ishlab chiqarish texnologiyalarini yaratish va qo‘llanilish sohalarini kengaytirishga yo‘naltirilgan ilmiy izlanishlar amalga oshirib kelinmoqda. Mazkur yo‘nalishda olib borilgan tadqiqotlar natijasida xinazolin-4-on birikmasi va uning hosilalari asosida turli xil

ISSN 3030-3907

biologik faol preparatlar sintez qilingan, ularni ishlab chiqarish texnologiyalari ishlab chiqilgan va ishlab chiqarish amaliyotiga joriy etilgan. Tarkibida bir qator faol reaksion markazlar saqlagan va yuqori biologic faollikga ega bo‘lgan birikmalar qatoriga nafaqat tabiiy hom ashyolar tarkibidan ajratib olish mumkin bo‘lgan, balki turli xil organik birikmalar, katalizator va erituvchilardan foydalangan holatda bisiklik 3(H)-xinazolin-4-on va uning asosida sintez qilingan geteroxalqali birikmalarni kiritishimiz mumkin. Bunga yaqqol misol sifatida inson hayotiga havf solayotgan o‘g‘ir turdagi oq qon, jigar saratoni, orqa miya hujayralarining zararlanishi natijasida hosil bo‘ladigan onkologik kasalliklar, yurak-qon tomir kasalliklari va infeksion yuqumli kasalliklarni oldini olish va ularni davolashda tibbiyot amaliyotida doimiy ravishda almashtirib bo‘lmaydigan dori va preparativ vositalari sifatida qo‘llanilayotganligini kuzatishimiz mumkin [1-3]

ISSN 3030-3907

1-rasm. Xinazolin-4-on asosida sintez qilingan biologik faol birikmalar

ADABIYOTLAR TAHLILI

Farmatsevtik moddalarga qo‘yiladigan eng muhim ko‘rsatkichlaridan biri bu uning tozaligidir. 6-Nitroxinazolin-4-onning tozaligi yupqa qavatli xromatografiya usulida aniqlangan, lekin bu usul yarim miqdoriy sinov bo‘lgani uchun, YuSSX usulida ham moddaning tozaligi aniqlandi.

Ma’lumki, YuSSX bu – tadqiqotchilar uchun eng informatsion, ya’ni ilmiy axborotlarga boy tahlil usullaridan biri bo‘lib, ilmiy va ishlab chiqarish muhitidagi birikmalarni ajratish, aniqlash, miqdoriy va sifat jihatidan tahlil qilish, shuningdek moddalarning turli sinflari xususiyatlarini fizik-kimyoviy tadqiq qilish uchun keng qo‘llanilishi sababli bu usulni hozirgi kunda farmatsevtika, kimyo va biologiya fanlarining turli sohalarida eng istiqbolli usullardan biri hisoblanadi [4-6]. Tadqiqotlarimiz davomida 6-nitroxinazolin-4-on sintezining dastlabki, oraliq va yakuniy mahsulotlarini analitik nazorat qilish uchun YuSSX tahlil usulidan foydalandik. Ushbu birikmani sintez qilish usuli, reaksiya jarayoniga ta’sir qiluvchi omillar, mahsulot unumi, fizik kimyoviy xossalari, biologik faolligi, reaksiya mexanizmlari, IQ, YaMR spektroskopiya usullari yordamida olingan natijalari oldingi tadqiqot ishlarimizda batafsil yoritilgan [7-9].

TADQIQOT METODOLOGIYASI

Tadqiqotlar “Shimadzu LC 20” (Yaponiya) yuqori samarali suyuqlik xromatogrifida o‘tkazildi. Uskuna yuqori bosimda ishlashga mo‘ljallangan izokratik nasos, 190-600 nm to‘lqin uzunliklarida tahlil o‘tkazuvchi spektrofotometrik detektor, qo‘zg‘aluvchi faza tarkibidagi gazlarni yo‘qotuvchi qurilma, 20 mkl xajmli injektor va xromatografik kolonkasidan tashkil topgan.

ISSN 3030-3907

Tadqiqotlarda substansiyaning beshta seriyasidan foydalanildi. 6-Nitroxinazolin-4-onni miqdoriy aniqlash YuSSX usulida tashqi standart yordamida amalga oshirildi. Buning uchun yetarlicha tozalik darajasiga ega bo‘lgan etalon na’munadan foydalanildi va uskunani kalibrlash, ya’ni mazkur tajriba uchun uskunani sozlash standart na’muna bo‘yicha amalga oshirildi (shu turdagi boshqa xromatografda ham amalga oshirish mumkin).

-Eksperimental ish jarayonida YuSSX tomonidan tekshirilayotgan 6-nitroxinazolin-4-onni aniqlashning bosqichma-bosqich sxemasi ishlab chiqildi.

- Izlanishlar quyidagi sharoitlarda olib borildi:
- na’munalar erituvchisi – metanol va dimetilformamid erituvchilari aralashmasi (50:50);
- qo‘zg‘aluvchan faza: atsetonitril-metanol;
- kolonka xarorati − 35±2 °C;
- qo‘zg‘aluvchan faza oqimining tezligi – 0,5 ml/daq;
- uskunaga kiritiluvchi na’muna miqdori – 20 mkl;
- detektorlashning to‘lqin uzunligi – 296 nm;
- taxlil davomiyligi – 15±1 daqiqa.

Na’munalar erituvchisi sifatida metanol va dimetilformamid erituvchilarining 1:1 nisbatdagi aralashmasidan foydalanildi.

Tekshiriluvchi na’munani tayyorlash uchun 0,01 g aniq miqdordagi 6-nitroxinazolin-4-onni sig‘imi 100 ml bo‘lgan o‘lchov kolbasiga joylanadi, 1:1 nisbatdagi metanol va dimetilformamiddan iborat bo‘lgan erituvchilar aralashmasidan 80 ml olinib kolbaga quyiladi, modda to‘liq erib ketguncha aralashtiriladi, so‘ngra kolbaning o‘lchov chizig‘iga yetguncha erituvchilar aralashmasi quyilib, yaxshilab aralashtiriladi. Konsentratsiyasi 0,1 mg/ml bo‘lgan eritma hosil bo‘ladi. 6-nitroxinazolin-4-onning miqdoriy ulushi quyidagi formula yordamida aniqlanadi:

$$S=\frac{S_1 * a_0 * P * 100}{S_0 * a_1 * (100 - W)}$$

bu yerda:

S_1 – tekshirilayotgan eritmadagi xinazolin-4-onga tegishli cho‘qqining maydoni;

S_0 – standart eritmadagi 6-nitoxinazolin-4-onga tegishli cho‘qqining maydoni;

a_1 – substansiyaning tortimi, grammlarda;

a_0 – standart na’munaning tortimi, grammlarda;

W – suvning yig‘indisi miqdori;

P – 6-nitroxinazolin-4-on standart na’munasidagi asosiy modda miqdori.

6-Nitroxinazolin-4-onning miqdori quruq moddaga nisbatan hisoblaganda 98,0% dan kam emas va 100 % dan ko‘p bo‘lmasligi kerak. Xromatogrammada miqdori 2,0% dan ko‘p bo‘lmagan alohida minor cho‘qqilarning mavjud bo‘lishiga

ISSN 3030-3907

ruxsat etiladi. 6-Nitroxinazolin-4-onning YuSSX da olingan xromatogrammasi 1-rasmda ko‘rsatilgan. Xromatogrammadan ko‘rinadiki, aniqlanayotgan moddaning tozalik darajasi yuqori bo‘lib, bu esa o‘z navbatida 6-nitroxinazolin-4-onning sintezi to‘g‘ri amalga oshirilganligi hamda uni YuSSX usulida analiz qilish sharoitlari to‘g‘ri tanlanganligidan dalolat beradi. Xromatografik sistemaning maqbulligi tekshirish uchun xinazolin-4-onning standart namunasi eritmasini kamida 5 marta xromatografiya qilinadi.

Xromatografik sistema quyidagi shartlar bajarilgandagina yaroqli hisoblanadi:

6-Nitroxinazolin-4-on standart na’munalaridagi cho‘qqilar bo‘yicha hisoblangan xromatografik kolonkaning samaradorligi 2000 ta nazariy tarelkalardan kam bo‘lmasligi kerak;

6-nitroxinazolin-4-on standart na’munalaridagi cho‘qqilar bo‘yicha hisoblangan cho‘qqilarning ajralish darajasi 1,5 dan kam bo‘lmasligi lozim;

eritmadagi 6-nitroxinazolin-4-onning cho‘qqilari yuzalari uchun hisoblangan nisbiy standart og‘ish darajasi 2,0 % dan oshmasligi talab etiladi.

MUHOKAMA VA NATIJALAR

6-Nitroxinazolin-4-onning massa ulushini o‘lchash natijalaridagi xatoliklar, R-0,95 ishonch ehtimolligi bo‘yicha hisoblanganda, ±2% dan oshmasligi lozim (1-jadval).

1-jadval

6-Nitroxinazolin-4-onni miqdoriy jihatdan aniqlash natijalari

a_1	a_0	S	S_0	X_i
0,0097	0,0100	4603	4655	101,11
0,0096	0,0100	4556	4655	100,32
0,0098	0,0100	4627	4655	101,00
0,0102	0,0100	4711	4655	100,10
0,0105	0,0100	4798	4655	100,40

Uslubning validatsiyasi chiziqlilik, o‘ziga xoslik, takrorlanuvchanlik, samaradorlik va to‘g‘rilik kabi omillar bo‘yicha amalga oshirildi.

Uslubning chiziqliligi 6-nitroxinazolin-4-on miqdorining 4 ta xar hil konsentratsiyadagi na’munalarini analiz qilish orqali aniqlandi. Xromatografiyani amalga oshirish uchun eritmalar 5,0 10,0 15,0 va 20 % li konsentratsiyalarda tayyorlab olindi. 6-Nitroxinazolin-4-onni xromatografiya qilish natijasida tuzilgan chiziqlilik grafigida deyarli barcha tajriba nuqtalari trend chizig‘ida joylashganligi kuzatish mumkin. Bundan kelib chiqadiki, chiziqli bog‘liqlik sohasi 6-Nitroxinazolin-4-onning 5,0; 10,0; 15,0; 20,0 % konsentratsiyalarida kuzatilib, 8,02 dan 10,98 mkg/ml gacha bo‘lgan miqdorlarga to‘g‘ri keladi. Tajriba uchun olingan modda miqdorlari va ularga mos keluvchi cho‘qqi maydon yuzalarini

ISSN 3030-3907

bog‘liqlik kalibrlash chizmasi asbob boshqaruv orqali tuzildi. (R_2=0,9993953; R=0,9987911) Olingan natijalar 2-jadvalda keltirilgan.

2-jadval

6-Nitroxinazolin-4-onni YuSSX qilish usulining chiziqliligini aniqlash

Tortim, %	Tortim, mg	Cho‘qqi yuzasi	Modda miqdori, mg	Aniqlangan 6-nitroxinazolin-4-on miqdori, %
80	8,020	3768	8,020	100,0080
90	8,980	4239	8,951	99,6889
100	10,10	4711	10,06	99,601
110	10,98	5182	10,93	99,541

Keltirilgan 1-jadvaldagi ma’lumotlarga ko‘ra, uslubning takrorlanuvchanligi substansiyaning bitta na’munasini 6 marta takroriy tekshirish orqali aniqlandi. Muvofiqlik ko‘rsatkichi standart og‘ish kattaligi bo‘yicha ifodalanib, u kattalik 0,1 dan oshmaganligi kuzatildi. Bu esa o‘z navbatida takrorlanish sharoitida ham uslubning aniqliligi va qaytaruvchanligi to‘g‘risida dalil bo‘la oladi. Natijalar 3-jadvalda ko‘rsatilgan.

3-jadval

Uslubning takrorlanuvchanligi

Analiz natijalari, %	$D_i(x_i-\bar{x})$	d_i^2	Metrologik parametrlar
99,8410	0,119	0,0141	$\bar{x}$= 99,96
99.9170	0,043	0,0018	S^2 = 0,0096
99,9470	0,013	0,0001	S = 0,0980
100,0014	0,041	0,0016	t(95%,5)=2,57
100,0100	0,050	0,0025	ΔX=0,25
100,1010	0,141	0,0198	ε=0,0025
			è=0,001

Uslubning aniqliligi va takrorlanuvchanligini aniqlash uchta turli na’munalarni olti martadan takroriy tekshirish orqali amalga oshirildi. Tekshirilgan na’munalardagi nisbiy standart og‘ish ko‘rsatkichlar xromatografik analiz usullari uchun mo‘ljallangan BSD kattaligidan (BSD≤2%) oshmasligi aniqlandi (4-jadval).

4-jadval

Uslubning natijadorligi

Takrorlanishlar	Na’munalardagi substansiyalar miqdori		
	1-na’muna, %	2-na’muna, %	3-na’muna, %

ISSN 3030-3907

1	99,8410	99,8540	99,5710
2	99,9170	99,9101	99,6010
3	99,9470	99,9232	99,6889
4	100,0014	99.9441	100,0204
5	100,0100	100,124	100,0802
6	100,1010	100,201	100,1014
O‘rtacha qiymat	99,96	99,99	99,84

Uslubning to‘g‘riligi substansiyaning miqdoriy ulushini o‘lchash orqali, aniq miqdordagi 6-nitroxinazolin-4-on standart namunasini qo‘shish yo‘li bilan aniqlandi. Har bir na’muna ustida uch martadan o‘lchashlar amalga oshirildi. Natijalar 5-jadvalda keltirilgan.

5-jadval

Uslubning to‘g‘riligi

6-nitroxinazolin-4-on substansiyasi miqdori	Qo‘shilgan 6-nitroxinazolin-4-on SIE	Hisoblangan miqdor, mkg/ml	Topilgan miqdor, mkg/ml	Miqdor, %
100,06	15,20	115,26	114,46	99,31
100,18	15,30	115,48	115,87	100,34
100,25	15,50	115,75	115,46	99,75

Yuqoridagi jadvaldan ko‘rinadiki, sistematik hatolik 0,25-0,69% chegaralarida bo‘lib, bu ko‘rsatkichlar tanlangan uslubning to‘g‘ri ekanligidan dalolat beradi. Uslubning hatoligi oltita tanlangan namunalardagi cho‘qqilar yuzalarini o‘lchash, hamda olingan natijalarni tegishlicha statik qayta ishlash orqali aniqlandi.

Xulosa: Olib borilgan tadqiqotlar natijasida 6-nitroxinazolin-4-onni YuSSX usuli yordamida aniqlash uslubi ishlab chiqilib, uslubning chiziqliligi, to‘g‘riligi, takrorlanuvchanligi, selektivligi bilan ajralib turadi hamda ushbu uslubdan fungitsidlarga qarshi 6-nitroxinazolin-4-on asosida olinadigan dori vositalarini analitik nazorat qilishda to‘laqonli qo‘llash mumkin. Substansiya va tabletka tarkibidagi 6-nitroxinazolin-4-onni miqdoriy jihatdan aniqlash uchun ishlab chiqilgan YuSSX uslubidan aynan bir turdagi dastlabki va yakuniy mahsulotlarni bir xil sharoitlarda analiz qilish imkonini beradi. Ishlab chiqilgan uslubni qo‘llash ish hajmi va xatoliklar kamayishiga hamda natijadorlikni oshishiga olib keladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Toosi, M.R., Pordel, M. & Bozorgmehr, M.R. Synthesis of Heterocyclic Systems 3*H*-furo[2,3-*b*]imidazo[4,5-*f*]quinolines and 3*H*-furo[2,3-*b*]pyrazolo[4,3-*f*]quinolines as New Antibacterial Agents. *Pharm. Chem. J.* 56, 206-214 (2022). 206-214 pp.

ISSN 3030-3907

2. Yaser A. El-Badry, Mahr A. El-Hashash, Khalil Al-Ali. Synthesis of bioactive quinazolin-4(3H)-one derivatives via microwave activation tailored by phase-transfer catalysis. Acta Pharm. 70 (2020) 161-178 pp.
3. Feyzi Sinan Tokali. Synthesis and Structural Characterization of Novel 2-Aminomethyl Quinazolin-4(3H)-ones as Organic Building Blocks. Research Articles. Vol. 26 Issue: 6, 1117-1130 pp. 31.12.2022.
5. David S.A. Haneen, Rasha S. Gouhar, Heba E. Hashem, Ahmed S. A. Youssef (2019). Synthesis and reactions of 4H-3,1-benzoxazin-4-one derivative bearing pyrazolyl moiety as antimicrobial and antioxidant agents. Synthetic Communications. 2019, Vol. 49, No. 21, 2840-2855 pp.
6. Samir Y. Abbas. Book. 3(H)-Quinazolinone Derivatives: Syntheses, Physical Properties, Chemical Reaction, and Biological Properties. Sana'a University, Yemen. 06.06.2020. 1-126 pp.
7. Vasily N. Osipov, Derenik S. Khachatryan, Alexandr N. Balaev. Biologically active quinazoline-based hydroxamic acids. Medicinal Chemistry Research 2020. Vol. 29, No.5. -pp. 831-845.
8. Балтабаева М.Ж., Таджибаева М.Р., Каримов Р.К., Рахматов Э.О., Зиядуллаев М.Э. Изучение процесса нитрование 2-метоксикарбониламинохиназалин-4-он // Universum: Технические науки, 2020, 10(79). -С. 45-51.
9. М.Э.Зиядуллаев., Р.К.Каримов., С.С.Саидов., Г.В.Зухурова., А.Ш. Абдуразаков. Оптимизация процесса получения субстанции 3,4-дигидрохиназолин-4-она // Фармацевтический журнал, 2018. №4. -С. 64-67.
10. М.Э.Зиядуллаев., Р.К.Каримов., С.С.Саидов., 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. Том 63. №7. -С. 48-53.

ISSN 3030-3907