

**O‘SIMLIK MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY
DARAJALAR BERUVCHI
DSc. 02/30.01.2020. K/T.104.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

O‘SIMLIK MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI

ALLABERGENOVA SEVARA MAMMADJANOVNA

**BITSIKLIK XINAZOLINLAR QATORIDA SULFONAMIDLAR
SINTEZI VA KIMYOVIY O‘ZGARISHLARI**

02.00.03-Organik kimyo

**Kimyo fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Toshkent – 2025

Kimyo fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по

химическим наукам

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on

chemical sciences

Allabergenova Sevara Mammadjanovna

Bitsiklik xinazolinlar qatorida sulfonamidlar sintezi va kimyoviy
o‘zgarishlari.....

3

Аллабергенова Севара Маммаджановна

Синтез и химические превращения сульфонамидов в ряду
бициклических хиназолинов.....

23

Allabergenova Sevara Mammadjanovna

Synthesis and chemical transformations of sulfonamides in the series
of bicyclic quinazolines

45

E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati

Список опубликованных работ

List of published works

49

**O‘SIMLIK MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI HUZURIDAGI ILMIY
DARAJALAR BERUVCHI**

DSc. 02/30.01.2020. K/T.104.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH

O‘SIMLIK MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI

ALLABERGENOVA SEVARA MAMMADJANOVNA

**BITSIKLIK XINAZOLINLAR QATORIDA SULFONAMIDLAR
SINTEZI VA KIMYOVIY O‘ZGARISHLARI**

02.00.03-Organik kimyo

**Kimyo fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi
AVTOREFERATI**

Toshkent – 2025

Falsafa doktori (PhD) dissertatsiya mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2024.4.PhD/K869 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya O'simlik moddalari kimyosi institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasi (www.uzicps.uz) va "ZiyoNet" axborot ta'lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar:

Yakubov Ubaydullo Majitovich,
kimyo fanlari nomzodi, katta ilmiy xodim

Rasmiy opponentlar:

Yuldasheva Muhabbat Razzoqberdiyevna,
kimyo fanlari doktori, professor

Nasrullayev Azizbek Ozodovich,
kimyo fanlari bo'yicha PhD, dotsent

Yetakchi tashkilot:

Toshkent farmatsevtika instituti

Dissertatsiya himoyasi O'simlik moddalari kimyosi instituti huzuridagi DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 raqamli Ilmiy kengashning 2025-yil 22 avgust soat 9⁰⁰ dagi majlisida bo'lib o'tadi (Manzil: 100170, Toshkent sh., Mirzo Ulug'bek ko'ch., 77. Tel.: (+99871) 262-59-13, faks: (+99871) 262-73-48), e-mail plant_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

Dissertatsiya bilan O'simlik moddalari kimyosi instituti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (53 raqami bilan ro'yxatga olingan). (Manzil: 100170, Toshkent sh., Mirzo Ulug'bek ko'ch., 77. Tel.: (+99871) 262-59-13, faks: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Dissertatsiya avtoreferati 2025-yil "8" avgust da tarqatildi.
(2025-yil 8 avgust dagi 7- raqamli reyestr bayonnomasi).



Sh.Sh. Sagdullayev
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi,
texnika fanlari doktori, akademik

N.K. Xidirova
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash ilmiy kotibi
kimyo fanlari nomzosi, katta ilmiy xodim

E.X. Botirov
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
qoshidagi ilmiy seminar raisi,
kimyo fanlari doktori, professor

KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Dunyoda ilm-fanning rivojlanishi bilan o'simlik, hayvon va inson kasalliklarining turlari va ko'lami ham ortib bormoqda. Bu esa ularga qarshi dori vositalarini yetishmovchiligini keltirib chiqarmoqda. Zaharliligi kam bo'lgan, yangi geterohalqali birikmalarni sintez qilish ularni biologik faolligini o'rganish kimyogarlar, biologlar va farmakologlar oldida turgan muhim vazifalardan biridir. Hozirgi kunda dunyoda tibbiyot va qishloq xo'jaligi sohalarining dolzarb vazifalaridan biri yuqori samarali, xavfsiz va raqobatbardosh preparatlarni ishlab chiqishdir. Ushbu preparatlarni yaratishda muhim tadqiqotlardan biri birikma molekulasida faol funksional guruhlar yoki fragmentlar saqlagan maqsadli birikmalarni sintez qilish va amaliy ahamiyatga ega modifikatsiya usullarini ishlab chiqishdan iboratdir.

Bugungi kunda dunyoda yuqori biologik faollikka ega, tarkibida sulfonamid va sulfonilmochevina fragmentlari saqlagan yangi geterohalqali birikmalarni maqsadli sintez usullarini yaratish va ularni amaliyotga muvaffaqiyatli qo'llash muhim hisoblanadi. Bunda import o'rnini bosuvchi va eksportga yo'naltirilgan samarali mahalliy preparatlar yaratish, ularning kimyoviy va biologik xossalarini yanada yaxshilash muhim ahamiyatga ega.

Bu yo'nalishda, jahonda qishloq xo'jaligi va tibbiyot amaliyotida tarkibida sulfonamid va sulfonilmochevina fragmentlari saqlagan preparatlar keng qo'llanilmoqda. Xususan, xinazonlar (benzopirimidinonlar, BP) asosida ham gerbitsidlar, fungitsidlar, bakteritsidlar, shuningdek, viruslarga, mikroblarga, shamollashga va saratonga qarshi preparatlar yaratilgan. Bunga oxirgi yillarda saraton kasalligining har xil turlariga qarshi muvaffaqiyatli qo'llanilib kelinayotgan imatinib, erlotinib, lapatinib va afatinib dori vositalari yaqqol misol bo'ladi. Shuning uchun, tarkibida mazkur farmakofor (sulfonamid va sulfonilmochevina) fragmentlar va xinazon halqasi tutgan yangi, potensial biologik faol birikmalarni maqsadli sintezini va kimyoviy modifikatsiyasini amalga oshirish, ularning tuzilishini zamonaviy usullar asosida identifikatsiya qilish, olingan birikmalarning biologik xossalarini aniqlash va istiqbolli «nomzod» moddalar asosida yangi yuqori samarali preparatlarni yaratish juda muhimdir.

O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasida «Farmatsevtika sanoatini yanada rivojlantirish, aholi va tibbiyot muassasalarining arzon, sifatli dori vositalari bilan ta'minlanishini yaxshilash» vazifalari belgilab berilgan. Mazkur yo'nalishda, O'simlik moddalar kimyosi instituti olimlari tomonidan tabiiy va sintetik moddalar asosida qishloq xo'jaligi va tibbiyot uchun samarali dori vositalari (uchqun, rozalin, nikamizolon, galantamin, dezoksipeganin, sitizin va b.) yaratilgan. Shuning uchun, 2H(metil)3-alkil-4-okso-3,4-digidroksinazolin-6-sulfonamidlarining maqbul sintez usullarini ishlab chiqish, ularning nukleofil va elektrofil reagentlar bilan reaksiyalarini tizimli o'rganish, jarayonlarga ta'sir etuvchi asosiy omillarni va kimyoviy qonuniyatlarini aniqlash, olingan birikmalarning fizik-kimyoviy va biologik xossalarni tadqiq etish yangi va samarali dori vositalarini yaratishda muhim ahamiyat kasb etadi.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019-yil 10-apreldagi «2019-2021 yillarda Respublikaning farmatsevtika tarmog‘ini yanada jadal rivojlantirish chora-tadbirlari to‘g‘risida»gi PF-5707-son farmoni, 2021-yil 13-fevraldagi «Kimyo sanoati korxonalarini yanada isloh qilish va moliyaviy sog‘lomashtirish, yuqori qo‘shilgan qiymatli kimyoviy mahsulotlar ishlab chiqarishni rivojlantirish chora-tadbirlari to‘g‘risida» gi PQ-4992-son qarori, 2022-yil 28-yanvardagi «2022-2026- yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risida»gi PF-60-son farmoni hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa meyoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya ishi muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga mosligi. Mazkur tadqiqot Respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining V. Kimyo fanlari, kimyoviy texnologiyalar va nanotexnologiya ustuvor yo‘nalishlariga muvofiq bajarilgan.

Muammoning o‘rganilganlik darajasi. Geterohalqali sulfonamidlar va xinazonlar kimyosi va biologiyasi sohasidagi izlanishlar 100 yildan avval boshlangan. Dunyoning ko‘pgina mamlakatlarida bu sinf birikmalari asosidagi izlanishlar jadal olib borilmoqda. Xususan, Paul Gelmo, Gerxardom Domagkom, O.Y. Magidsona, M.V. Rubsova, I.Y. Postovskogo, Mohamed S.A. El-Gaby, Zainab Hussain, Selvaraj Kavitha, Ze-Xin Zhang, Michael C. Willis, J.P. Michael, K. Nepali, S.B. Mhaske, M.T. Richers, W.R. Bowman, C. Zhang kabi xorijlik olimlar sulfonamidlar va xinazonlar (BP) sintezi, reaksiyalari va amaliyotda qo‘llanilishini o‘rganish bilan shug‘ullanishgan. Respublikamizda mazkur yo‘nalishlar rivojiga S.Y. Yunusov, T.S. Tulyaganov, X.M. Shaxidoyatov, N.D. Abdullayev, N.A. Aliyev, E.Oripov, B.J. Elmuradov, N.S. Muxamedov, B. Tashxodjeyev, D.I. Egamov, U.M. Yakubov va boshqalar o‘z izlanishlari bilan sulfonamidlar (benzimidazol va benzoksazol qatori) va xinazon hosilalarini sintezi, kimyoviy o‘zgarishlarini amalga oshirish va biologik faolligini aniqlashga o‘z hissalarini qo‘shishgan.

Mazkur izlanishlarga qadar bitsiklik xinazonlar bilan ko‘plab tadqiqotlar olib borilgan. Lekin, bu qatorda sulfonamidlar sintezi, ularning elektrofil reagentlar (alifatik, aromatik izosianatlar va turli xil aldegidlar) bilan ta’sirlashishi hamda biologik faolligi to‘g‘risida adabiyotlarda qiyosiy ma’lumotlar deyarli yo‘q. Shuning uchun, mazkur birikmalar qatorida sulfonamidlar sintezini sistematik tadqiq etish, reaksiyalar borishiga ta’sir etuvchi omillarni aniqlash, olingan sulfonamidlarning ba’zi kimyoviy o‘zgarishlarini amalga oshirish va yangi biologik faol birikmalarni aniqlash maqsadga muvofiqdir.

Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan ilmiy-tadqiqot muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari bilan bog‘liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti O‘simlik moddalari kimyosi institutining ilmiy-tadqiqot ishlari rejasining VA-FA-F-7-006: “Sulfonilmochevinalar, triazinlar va ularning geterohalqali analoglari qatorida selektiv pestitsidlarning yangi avlodini sintez qilishning fundamental asoslari” (2017-2020) mavzusidagi fundamental loyiha hamda Organik sintez bo‘limining “Individual sintetik va tabiiy geterohalqali birikmalar, ularning kompozitsiyalari, (almashingan) mochevina hosilalari, hamda o‘simlik ekstraktlari asosida qishloq xo‘jaligi va tibbiyot uchun preparatlar izlash” (2022) mavzusidagi budjet mablag‘lari dasturi doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi bitsiklik xinazonlar qatorida bir reaktorli sintez (One-pot synthesis) usulida geterohalqali sulfonamidlarning takomillashgan sintez usullarini ishlab chiqish, ularning maqsadli kimyoviy modifikatsiyasini amalga oshirish, natijalarni o'zaro qiyosiy taqqoslash, sintez qilingan birikmalarning tuzilishini, fizik-kimyoviy va biologik xossalarini aniqlashdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

asosiy dastlabki moddalar - 2H(alkil)-xinazolin-4(3H)-onlar, 2H(metil)-3-alkilxinazolin-4(3H)-onlar, 2-etil-3-alkilxinazolin-4(3H)-onlarning samarali sintez usullarini ishlab chiqish;

3-almashingan va 2,3-dialmashingan xinazolin-4(3H)-onlarning xlorsulfon kislota va ammiak ishtirokida bir reaktorli (One-pot synthesis) sintezini amalga oshirish;

3-alkilxinazolin-4(3H)-onlarning xlorsulfon kislota va gidrazin gidrat ishtirokida bir reaktorli reaksiyasini olib borish;

3-butil-4-okso-3,4-digidroxinazolin-6-sulfoxloridning aminlar bilan nukleofil almashinish reaksiyalariga va mahsulot unumiga ta'sir etuvchi omillarni aniqlash;

olingan sulfonamidlarning maqsadli modifikatsiyalarini amalga oshirish;

2H(metil)-3-alkil-4-okso-3,4-digidroxinazolin-6-sulfonamidlarning aromatik va alifatik izosianatlarga nukleofil birikish reaksiyalarini amalga oshirish;

2H(metil)-3-alkil-4-okso-3,4-digidroxinazolin-6-sulfonamidlarning almashingan benzaldegidlar bilan reaksiyalarini olib borish;

sintez qilingan birikmalar orasidan biologik faol moddalar izlash.

Tadqiqotning obyektlari sifatida xinazolin-4(3H)-on, 2-metilxinazolin-4(3H)-on, 2H(metil, etil)-3-alkilxinazolin-4(3H)-onlar, ular asosida sintez qilingan 2H(metil, etil)-3-alkil-4-okso-3,4-digidroxinazolin-6-sulfonamidlar va ularning yangi hosilalari tanlangan.

Tadqiqotning predmeti dastlabki 2(H, metil, etil)xinazolin-4(3H)-onlar, 2(H, metil, etil)-3-alkilxinazolin-4(3H)-onlarning takomillashgan sintez usullari, ularning aminlar, alifatik hamda aromatik izosianatlar va benzaldegidlar ishtirokida yangi sulfonamidlar va sulfonilmochevinalarning olinish usullari, reaksiyalar yo'nalishi va mahsulotlar turiga ta'sir etuvchi omillar, sintez sharoitlari, fizik-kimyoviy va biologik xossalarini aniqlash hisoblanadi.

Tadqiqotning usullari. An'anaviy va bir reaktorli (One-pot) organik sintez usullari, IQ, ^1H va ^{13}C YaMR spektroskopiya, mass-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlili (RTT), xromatografiya (yupqa qatlamli (YuQX) va kolonkali (KX)) hamda biologik tadqiqot usullari.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

2H (alkil) xinazolin-4(3H)-onlarni ishqoriy katalizatorlar ishtirokida N³-alkillash reaksiyalarida alifatik radikallar metilen guruhlari sonining oshib borishi bilan alkil mahsulotlar unumi (**4** (Me) > **5** (Et) > **6** (Pr) > **7** (Bu) > **8** (Pe) > **9** (Hx) > **10** (Hp)) qatorda pasayishi aniqlangan va fazoviy omillar ta'siri bilan izohlangan;

ilk bor 3-alkil-, 2,3-dialkilxinazonlarning xlorsulfon kislota va ammiak ishtirokidagi bir reaktorli (One-pot synthesis) sintez usuli muvaffaqiyatli amalga oshirilgan, sulfonamidlarning maqbul olinish usullari va reaksiyalarning taxminiy mexanizmi tavsiya etilgan;

3-metil (etil)-4-okso-3,4-digidroksinazolinlar, xlorulfon kislotasi va gidrazin gidratning bir reaktorli reaksiyalari yordamida yuqori sintetik potensialga ega, tarkibida binukleofil markaz saqlagan sulfonilgidrazidlar hosil bo'lishi aniqlangan;

3-butil-4-okso-3,4-digidroksinazolin-6-sulfoxloridning birlamchi, ikkilamchi aromatik va geterotsiklik aminlar bilan nukleofil almashinish reaksiyalari asosligi yuqori bo'lgan aminokomponentlar bilan oson ketishi va yuqori unumlar bilan yangi sulfonamidlar olinishi isbotlangan;

ilk bor 2,3-dialkilxinazon sulfonamidlarining izomer tolilizosianatlarga nukleofil birikishi amalga oshirilgan va sulfonilmochevinalar hosil bo'lishi $p\text{-CH}_3 < o\text{-CH}_3 < m\text{-CH}_3$ qatorida ortib borishi nazariy asoslab berilgan va reaksiyalarning taxminiy mexanizmi taklif etilgan;

2,3-dialkilxinazon sulfonamidlari va *p*-metoksi(ftor, xlor)fenilizosianatlar, propilizosianat, naftilizosianat bilan o'zaro maqsadli nukleofil birikish reaksiyalari uchun eng maqbul sharoitlar (sulfonamid : izosianat - 1:1.2, aseton, 56°C, 2.5-7 soat) tavsiya etilgan;

sulfonilmochevina fragmentli "aril-getaril" gibril molekullar **72** (11.6%) < **42** (21.6%) < **67** (45%) < **68** (58%) qatorida substrat tarkibidagi o'rinbosarlar turi va joylashgan o'rniga qarab insektitsid faollik oshib borishi aniqlangan;

2,3-dialkilxinazon sulfonamidlari va almashingan benzaldegidlarning kislotasi katalizatorlari ishtirokida "nukleofil birikish – eliminirlanish" reaksiyasi natijasida arilidensulfonil fragmentli xinazonlar hosil bo'lishi aniqlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

3-alkil-, 2,3-dialkilxinazonlarning xlorulfon kislotasi va ammiak ishtirokidagi sulfonamidlarning bir reaktorli (One-pot synthesis) sintez usuli ishlab chiqilgan;

3-alkilxinazonlar, xlorulfon kislotasi va gidrazin gidratning bir reaktorli reaksiyalari yordamida binukleofil reaksion markazli sulfonilgidrazidlar olish usullari yaratilgan;

3-butil-4-okso-3,4-digidroksinazolin-6-sulfoxloridning turli aminlar bilan nukleofil almashinish reaksiyalari amalga oshirilgan va yuqori unumlar bilan yangi sulfonamidlar olish usullari ishlab chiqilgan;

2,3-dialkilxinazon sulfonamidlari va izomer tolilizosianatlar ishtirokida yangi sulfonilmochevinalarni samarali sintez usullari tavsiya etilgan;

2,3-dialkilxinazon sulfonamidlari va almashingan izosianatlarning maqsadli nukleofil birikish usullari ishlab chiqilgan;

2,3-dialkilxinazon sulfonamidlari va almashingan benzaldegidlarning katalitik reaksiyasi natijasida arilidensulfonil-xinazonlar olish usullari yaratilgan;

sintez qilingan yangi birikmalar orasida ingibitorlik, insektitsidlik va diabetga qarshi faollik namoyon qiluvchi moddalar borligi aniqlangan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi zamonaviy IQ, ^1H va ^{13}C YaMR-spektroskopiya, mass-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlili (RTT), xromatografiya (YuQX, KX), biologik va boshqa tadqiqot usullari yordamida olingan natijalar asosida ishonchli tarzda isbotlangan.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati shundan iboratki, ilk bor 2H (alkil) xinazon-4(3H)-onlarni katalitik alkilash reaksiyalari, 3-alkil-, 2,3-dialkilxinazonlardan bir reaktorli usul asosida

tegishli S-saqlagan birikmalar sintezi, ularning turli elektrofil (almashingan izosianatlar va aldegidlar) va nukleofil reagentlar (birlamchi, ikkilamchi aromatik va geterotsiklik aminlar) bilan modifikatsiyalari tizimli tadqiq etilgan, natijada yangi C-N, C-S, S-N, S-NHNH₂, S-NH(CO)NH, S-N=CH bog‘lari saqlagan bitsiklik xinazolonlar qatori yangi alkil-mahsulotlar, xlorosulfon kislotalari, sulfonamidlar, sulfonilgidrazidlar, sulfonilmochevinalar va arilidensulfonil-hosilalar hosil bo‘lishi zamonaviy usullarda isbotlangan, reaksiyalar borishiga ta‘sir etuvchi asosiy omillar (reagentlar tuzilishi va nisbati, erituvchi tabiati, reaksiya harorati va davomiyligi) aniqlangan va nazariy jihatdan asoslangan.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati sintez qilingan birikmalar orasida ingibitorlik, insektitsidlik va diabetga qarshi faollikka ega moddalar borligi, 3-alkil-va 2,3-dialkilxinazolonlarni olishning maqbul usullari, ulardan sulfoxloridlar, sulfonamidlar, sulfonilgidrazidlarni sintez qilishning takomillashgan bir reaktorli usullari ishlab chiqilishi, maqsadli elektrofil va nukleofil almashinish / birikish reaksiyalarini amalga oshirilishi, sulfonilmochevinalar va arilidensulfonil-hosilalarni olishning samarali usullari yaratilganligi, 3 ta birikmaning RTT natijalari xalqaro Kembridj markaziy kristallografik ma‘lumotlar bazasiga kiritilganligi, 99 ta birikmaning (78 tasi yangi) sintez usullari ishlab chiqilganligi bilan izohlanadi.

Tadqiqotlar natijalarining joriy qilinishi. 3-Alkil-va 2,3-dialkilxinazolonlar, ular asosida sulfoxloridlar, sulfonamidlar, sulfonilgidrazidlarning takomillashgan sintezi, ulardan maqsadli nukleofil almashinish / birikish mahsulotlarining olinishi, sintez qilingan birikmalarning tuzilishi va biologik xossalarini aniqlash bo‘yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

3-butil-4-okso-3,4-digidroxinazolin-6-sulfonamid, 3-butil-2-metil-4-okso-3,4-digidroxinazolin-6-sulfonamid, 2-metil-4-okso-3,4-digidroxinazolin-1-iy xlorid larning RTT natijalari Kembridj markaziy kristallografik ma‘lumotlar bazasiga kiritilgan (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC: 2190885, 2345709, 2416982). Natijada, bazaga kiritilgan ma‘lumotlar o‘xshash birikmalarni sintez qilish va ularning tuzilishini tavsiflash imkonini bergan;

bitsiklik xinazolinlar qatorida sulfonamidlar sintezi va kimyoviy o‘zgarishlari natijalaridan F-FA-2021-408: “Zamonaviy kross-birikish va geterosiklizatsiya reaksiyalari asosida molekulaga farmakofor fragmentlar kiritish qonuniyatlarini tadqiq etish” (2021-2024) mavzusidagi fundamental loyihani bajarishda xinazolin-4-on, 2-metilxinazolin-4-on, 2,3-dimetilxinazolin-4 lar sintezida foydalanilgan (O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasining 2025-yil 14-fevraldagi 4/1255-409-son ma‘lumotnomasi). Natijada, sintez qilingan 2-metilxinazolin-4-on va 2,3-dimetilxinazolin-4 ishtirokida Vilgerodt – Kindler reaksiyasi oson borishi aniqlangan va yangi tioamidlar sintezi muvaffaqiyatli amalga oshirilgan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Mazkur tadqiqot natijalari 16 ta, jumladan 9 ta xalqaro va 7 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida ma‘ruza qilingan va muhokamadan o‘tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e‘lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo‘yicha jami 22 ta ilmiy ish chop etilgan, jumladan, O‘zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop

etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 2 ta maqola respublika, 4 ta maqola xalqaro jurnallarda (*Scopus*) nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya tarkibi kirish, uchta bob, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 119 betni tashkil etadi.*

* Muallif dissertatsiya ishini bajarish va taqdim etishning barcha bosqichlarida ilmiy jihatdan qo'llab-quvvatlagan O'simlik moddalari kimyosi instituti professori, kimyo fanlari doktori B.J. Elmuradovga samimiy minnatdorlik bildiradi.

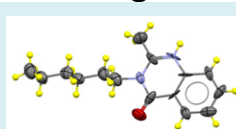
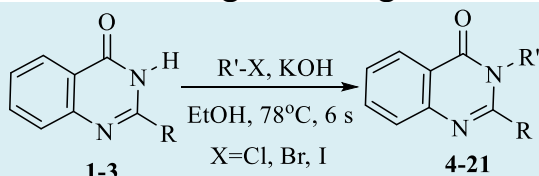
DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida o'tkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati asoslangan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, obyekti va predmetlari tavsiflangan, Respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ilmiy va amaliy ahamiyati yoritilgan, natijalarni amaliyotga joriy qilish, nashr etilgan ilmiy ishlar va dissertatsiya tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

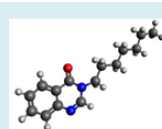
Dissertatsiyaning "**Sulfonamidlarning sintezi, tuzilishi, kimyoviy xossalari va biologik faolliklari**" deb nomlangan **birinchi bobida** mavzu bo'yicha olib borilgan tadqiqotlarning natijalari, xorijiy va mahalliy adabiyotlar tahlili batafsil yoritilgan. Ma'lumotlar umumlashtirilgan va ilmiy-tahliliy xulosalar chiqarilgan hamda ilmiy adabiyotlardagi ma'lumotlar asosida dissertatsiya ishining maqsadi, vazifalari, dolzarbligi va muhimligi belgilab berilgan.

Dissertatsiyaning "**Bitsiklik xinazonon sulfonamidlarining olinishi, kimyoviy o'zgarishi va biologik faolligi**" nomli **ikkinchi bobida** tadqiqot natijalari keltirilgan.

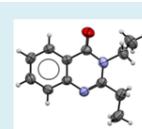
2H(Metil, etil)-3-alkil-4-okso-3,4-digidroksinazolinlar sintezi. Boshlang'ich reagentlar - 2H(metil, etil)xinazolin-4(3H)-onlar (**1-3**) va alkilgalogenid:kaliy gidroksid - 1:1.2:1 ekvivalent nisbatlardagi aralashmalari ishtirokida, 6 soat davomida etanolda qizdirish (78°C) orqali 2(H, Me, Et)-3-alkil-4-okso-3,4-digidroksinazolin-4-onlar (**4-21**) sintezi yuqori (70-92%) unumlarda amalga oshirildi (1-jadval). Natijada alifatik radikallar hajmining kattalashib borishi bilan alkil mahsulotlar unumlari (**4** (Me) > **5** (Et) > **6** (Pr) > **7** (Bu) > **8** (Pe) > **9** (Hx) > **10** (Hp)) qatorda pasayishi aniqlandi. Sintez qilingan birikmalarning (**4-21**) tuzilishi zamonaviy fizik-tadqiqot usullari (IQ, ¹H, ¹³C YaMR spektroskopiya) yordamida to'liq tasdiqlandi. 1,2,3-Rasmlarda **17, 18, 21**-moddalarning kristaldagi tuzilishlari keltirilgan:



1-Rasm. 17-Moddaning kristaldagi tuzilishi.



2-Rasm. 18-Moddaning kristaldagi tuzilishi.



3-Rasm. 21-Moddaning kristaldagi tuzilishi.

4 R=H, R'=CH₃; **5** R=H, R'=C₂H₅; **6** R=H, R'=C₃H₇; **7** R=H, R'=C₄H₉; **8** R=H, R'=C₅H₁₁; **9** R=H, R'=C₆H₁₃; **10** R=H, R'=C₇H₁₅; **11** R=H, R'=C₆H₅CH₂; **12** R=R'=CH₃; **13** R=CH₃, R'=C₂H₅; **14** R=CH₃, R'=C₃H₇; **15** R=CH₃, R'=C₄H₉; **16** R=CH₃, R'=C₅H₁₁; **17** R=CH₃, R'=C₆H₁₃; **18** R=CH₃, R'=C₇H₁₅; **19** R=CH₃, R'=C₆H₅; **20** R=CH₃, R'=C₂H₅; **21** R=R'=C₂H₅.

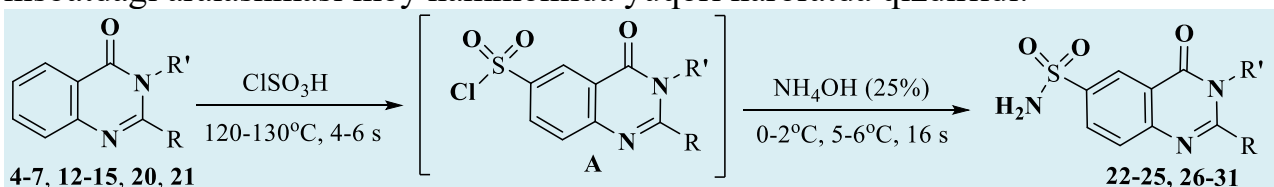
1-Jadval. Sintez qilingan 4-21-moddalarning ba'zi fizik-kimyoviy kattaliklari.

Birikma	Brutto formula	Unum, %	R _f (xlороform: metanol-10:1)	Suyuq. har., °C
4	C ₉ H ₈ N ₂ O	90	0.65	96-98

5	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O	86	0.61	90-92
6	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	82	0.70	75-77
7	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	81	0.58	58-60
8	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O	76	0.60	51-53
9	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	72	0.62	56-58
10	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O	71	0.72	41-43
11	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	74	0.83	112-114
12	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O	92	0.63	104-106
13	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	91	0.60	95-97
14	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	89	0.80	70-72
15	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O	84	0.77	64-66
16	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	77	0.62	50-52
17	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O	74	0.65	47-50
18	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O	70	0.76	40-42
19	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O	76	0.60	118-120
20	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	90	0.50	120-121
21	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	89	0.66	92-94

21-moddaning ¹H YaMR spektrida (400 MGts, DMSO-d₆) aromatik halqaga tegishli H-5,6,7,8 protonlar mos ravishda 8.0 m.u. (1H, s) va 7.4 m.u. (1H, s) sohalarda singlet, 7.6 m.u. da (1H, dd) dubletlar dubleti, 7.5 m.u. sohada (1H, d) dublet ko‘rinishidagi signallarga ega. Bundan tashqari 1.3 m.u. sohada pirimidin halqasining N³-CH₂CH₃ etil fragmenti metil guruhiga tegishli uch protonli (3H, t, J=8.1) triplet va 4.1 m.u. sohada esa metilen guruhining (N³-CH₂CH₃) ikki protonli (2H, k, J=7.1) kvartet signallar ko‘rinishida, shuningdek, 1.3 m.u. sohada H-2 etil radikaliga tegishli metil guruhining uch protonli (3H, t, J=7.1) tripleti, 2.8 m.u. sohada esa ikki protonli (2H, k, J=7.1) kvartet shakldagi kimyoviy siljishlar namoyon bo‘ladi. Bu esa olingan moddaning tuzilishini to‘liq tasdiqlaydi.

Bir reaktorli sintez usuli yordamida alkilxiazolonlar qatori sulfonamidlarning olinishi. Adabiyotlardan ma‘lumki, sulfonamidlar bakterial infeksiyalarni davolashda keng qo‘llaniladigan birikmalardir. Bu birikmalari asosida yaratilgan preparatlar saraton va qandli diabetni davolashda hamda pestitsidlar sifatida ishlatilmoqda. Tadqiqotlarimiz davomida sulfonamidlarning sintezini bir reaktorli (One-pot) sintez usuli yordamida amalga oshirdik. Buning uchun, 2H(3-alkil)- (4-7) va 2,3-dialkil-4-okso-3,4-digidroksiazolinlar (12-15, 20, 21) va xlorosulfon kislotaning 1:10 ekvivalent nisbatdagi aralashmasi moy hammomida yuqori haroratda qizdirildi:



4, 22 R=H, R'=CH₃; 5, 23 R=H, R'=C₂H₅; 6, 24 R=H, R'=C₃H₇; 7, 25 R=H, R'=C₄H₉; 12, 26 R=R'=CH₃; 13, 27 R=CH₃, R'=C₂H₅; 14, 28 R=CH₃, R'=C₃H₇; 15, 29 R=CH₃, R'=C₄H₉; 20, 30 R=C₂H₅, R'=CH₃; 21, 31 R=R'=C₂H₅.

Bunda dastlab, oraliq modda sifatida yuqori sintetik salohiyatli 3-alkil-4-okso-3,4-digidroksiazolin-6-sulfoxlorid (A) hosil bo‘ladi, uning ortiqcha olingan konsentrlangan suvli ammiak (25% NH₄OH) bilan ta‘siridan kutilgan sulfonamidlar (22-31) sintezi amalga oshadi. Ko‘p sonli tajribalar asosida tanlangan ushbu sharoitda eng yaxshi natijalarga erishildi, shuning uchun uni eng maqbul sharoit etib olindi.

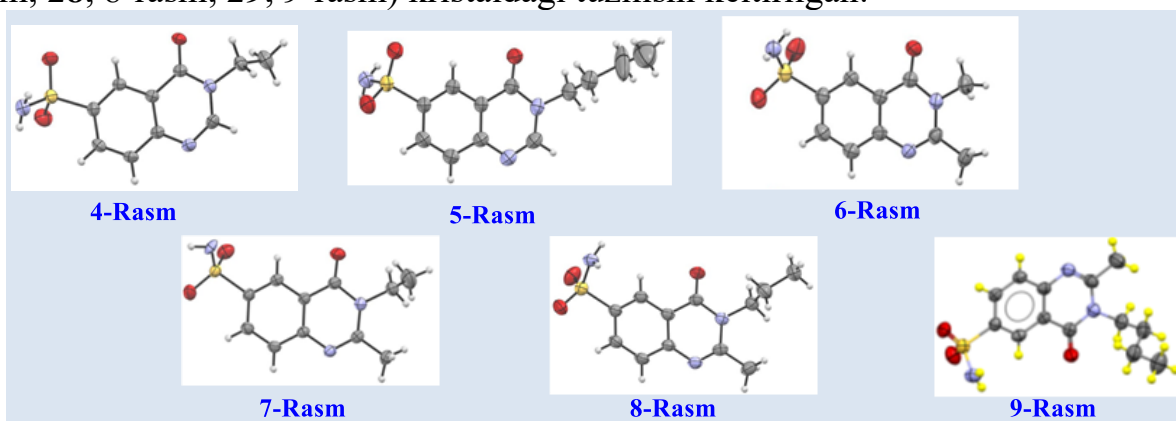
Ushbu usulda yuqori unumlar (78-92%) bilan yangi sulfonamidlar (**22-31**) sintezi amalga oshirildi (2-Jadval).

2-Jadval. Olingan moddalarning (**22-31**) ba'zi fizik-kimyoviy kattaliklari

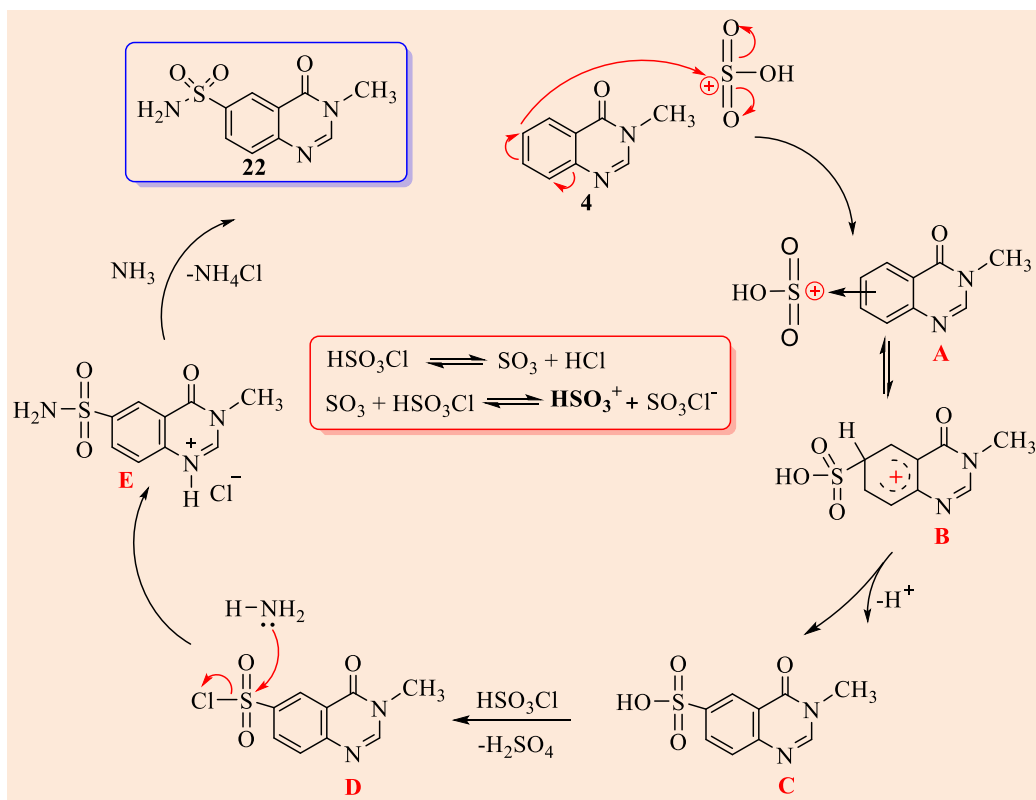
№	Brutto formula	Unum, %	R _f (xloroform: metanol-10:1)	Suyuq. har., °C
22	C ₉ H ₉ N ₃ O ₃ S	90	0.20	243-245
23	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	88	0.27	198-200
24	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	85	0.40	180-182
25	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	80	0.55	173-174
26	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	92	0.37	264-266
27	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	90	0.56	252-254
28	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	88	0.47	216-218
29	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	85	0.38	181-182
30	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	80	0.45	243-244
31	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	78	0.52	235-237

Metilen guruhlari soni ortishi - amil (C₅H₁₁), geksil (C₆H₁₃), geptil (C₇H₁₅) va benzil (C₆H₅-CH₂) guruhlari saqlagan xinazonlarda xlorosulfonillash bormasligi kuzatildi.

Quyida olingan ayrim birikmalarning (**23**, 4-rasm; **25**, 5-rasm; **26**, 6-rasm; **27**, 7-rasm; **28**, 8-rasm; **29**, 9-rasm) kristaldagi tuzilishi keltirilgan:



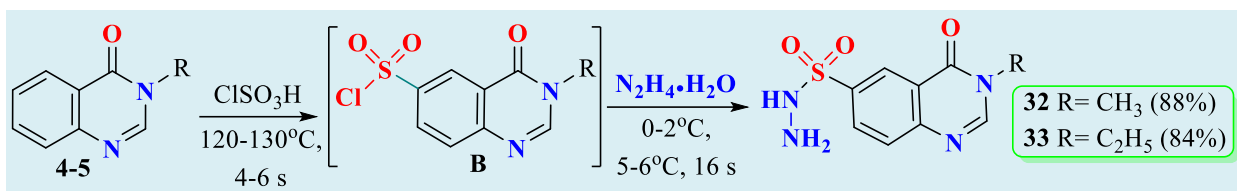
Quyida jarayonning taxminiy mexanizmi (**4**-modda misolida) keltirilgan: reaksiya asosan uch bosqichda, ya'ni dastlabki 3-metilxinazolin-4-onning (**4**) xlorosulfon kislota ishtirokida benzol halqasida elektrofil almashinish (avval π -kompleks (**A**) keyin σ -kompleks (**B**) hosil bo'ladi) sodir bo'lib, oraliq modda sifatida



tegishli sulfokislota (C) ajralib chiqadi: sulfokislolaning reaksiyon aralashmadagi ortiqcha xlorosulfon kislota ta'sirida nukleofil almashinish reaksiyasiga kirishib sulfoxlorid (D) hosil bo'ladi, uning ortiqcha olingan konsentrlangan suvli ammiak (25% NH₄OH) ta'sirida navbatdagi nukleofil almashinish reaksiyasi natijasida kutilgan mahsulot – asos holdagi sulfonamidning (22) sintezi amalga oshadi.

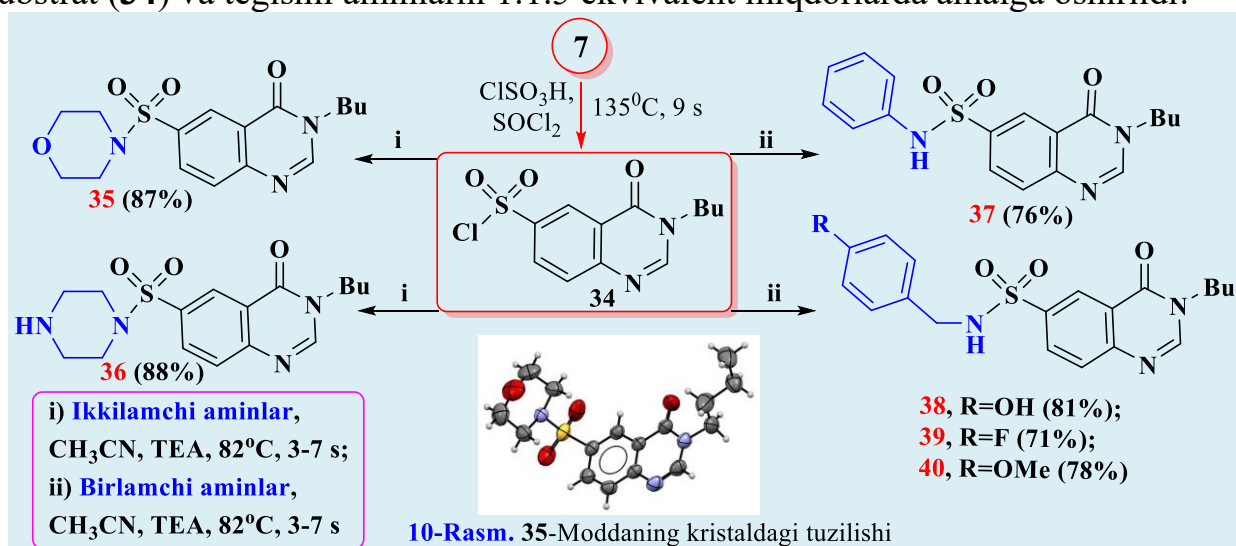
Olingan 22-31-moddalarning tuzilishlari zamonaviy fizik-tadqiqot usullari: IQ, ¹H, ¹³C YaMR spektroskopiya, TLC-MS mass-spektrometriya hamda RTT yordamida tasdiqlandi. Xususan, 28-moddaning IQ-spektrida sulfonil guruhi bilan bog'langan amino (NH₂) guruhining yutilish chastotasi kuchsiz (3244 sm⁻¹) sohada, SO₂ guruhi 1389 va 1165 sm⁻¹ sohalarida, C-S bog'lari 755 sm⁻¹ sohada namoyon bo'ladi. Uning (28) ¹H YaMR (400 MGts, DMSO-d₆) spektrida 7.5 m.u. sohada sulfonamid (SO₂NH₂) fragmentidagi NH₂-guruh (2H, s) ikki protonli singlet, 8.5 m.u. da aromatik Ar_H-5 (1H, d, J=2.3) bir protonli dublet, 8.1 m.u. sohada Ar_H-7 (1H, dd, J=8.6, 2.2) bir protonli dubletlar dubleti, 7.7 m.u. da Ar_H-8 (1H, d, J=8.0) bir protonli dublet, shuningdek, 2.6 m.u. sohada pirimidin halqasidagi 2-CH₃ ga tegishli uch protonli singlet (3H, s), nisbatan kuchli 0.9 m.u. sohada N³-propil fragmentiga tegishli metil guruhiga xos (3H, t, J=7.3) uch protonli triplet, 1.6 m.u. da ikki protonli (2H, m) multiplet va 3.9 m.u. sohada esa ikki protonli (2H, t, J=5.0) triplet ko'rinishidagi kimyoviy siljish (KS) mavjudligi uning tuzilishini tasdiqlaydi. Natijada reaksiyon faol sulfonamidlarning oson va samarali - bir reaktorli (One- pot) sintez usullari ishlab chiqildi.

3-Alkil-4-okso-3,4-digidroksiazolin-6-sulfogidrazidlarning sintezi. Sintetik organik kimyoda zaruriy sintonlardan biri hisoblangan, binukleofil - gidrazinil fragmentini saqlagan moddalarning sintezi muhim ahamiyat kasb etadi. Shu maqsadda, gidrazin gidrat orqali gidrazidlash reaksiyasini amalga oshirdik. Buning uchun, bir reaktorli sintez usulidan foydalanildi va obyektlar sifatida 3-metil(etil)-4-okso-3,4-digidroksiazolinlar (4,5) tanlab olindi:



Reaksiyada xlorsulfon kislotasi va substratdan 10:1 ekvivalent nisbatdagi aralashmasi moy hammomida, 120-130°C haroratda, 4-6 soat davomida qizdirildi, reaksiyon aralashmadan oraliq mahsulot (6-xlorsulfonil-hosila, **B**) ajratib olinmasdan gidrazin gidratning 3:1 nisbatdagi suvli eritmasi bilan ta'sir ettirildi va kutilgan 6-sulfogidrazidlar (**32**, **33**) sintez qilindi. **33**-Birikmaning ^1H YaMR spektrida (600 MGts, DMSO- d_6), 8.1 m.u. sohasida gidrazinil guruhining NH-atomiga tegishli bo'lgan bir protonli multiplet, Ar_H -8 proton 8.42 m.u (1H, d) sohada dublet, pirimidin halqasidagi aromatik Ar_H -2 proton 8.39 m.u. da bir protonli keng singlet (1H, k.s), Ar_H -7 proton 7.72 m.u. sohada dubletlar dubleti (1H, dd, $J=8.7, 1.9$), Ar_H -5 proton 8.54 m.u. da bir protonli singlet (1H, s), 4.04 m.u sohada esa N^3 -etil fragmentiga tegishli metilen guruhi ikki protonli (2H, k, $J=6.0$) kvartet, 1.3 m.u.da metil guruhining uch protonli (3H, t, $J=6.0$) triplet ko'rinishidagi KS qiymatlari uning tuzilishini tasdiqlaydi.

3-Butil-4-okso-3,4-digidroksinazolin-6-sulfoxloridning aminlar ishtirokida nukleofil almashinish reaksiyalari. Tajribalar davomida sulfonamidlarning sintezi bosqichma-bosqich amalga oshirildi. Boshlang'ich xomashyo sifatida xlorsulfonil hosila (**34**) sintezi 3-butil-4-okso-3,4-digidroksinazolinning (**7**) xlorsulfon kislotasi bilan reaksiyasi tionil xlorid ishtirokida amalga oshirildi. Bunda, substrat (**7**), xlorsulfon kislotasi va tionil xloridning 1:10:2.5 ekvivalent nisbatdagi aralashmasi 9 soat davomida qaynatish orqali amalga oshirildi va yuqori unum (92%) bilan 3-butil-4-okso-3,4-digidroksinazolin-6-sulfoxlorid (**34**) olindi. Olingan sulfoxloridning (**34**) tegishli aminlar bilan nukleofil almashinish reaksiyalari 2 ekvivalent TEA ishtirokida, substrat (**34**) va tegishli aminlarni 1:1.5 ekvivalent miqdorlarda amalga oshirildi:

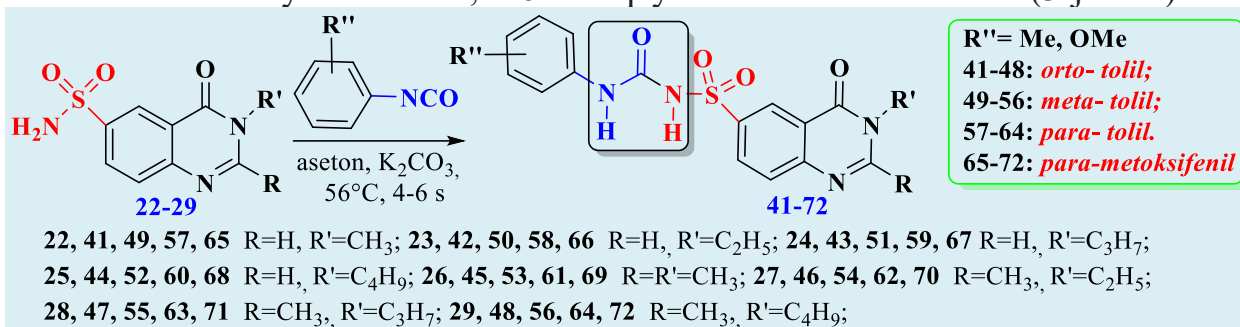


Sulfonamidlar (**35-40**) sintezida erituvchi sifatida asetonitril (aproton) ishlatildi.

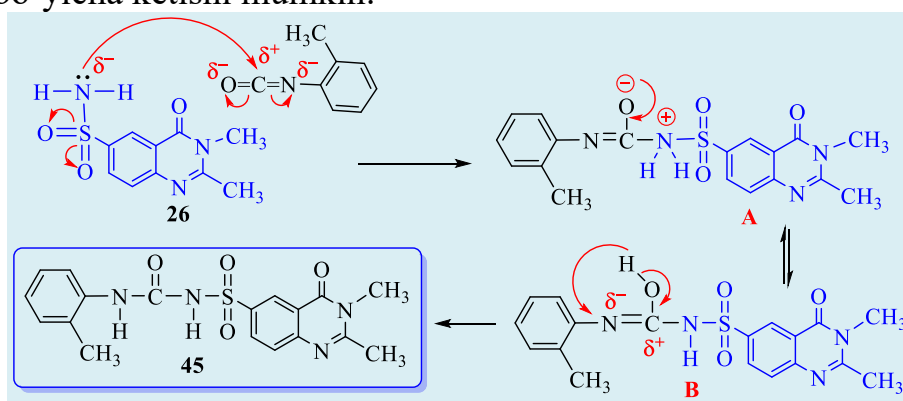
Olingan **35-40**-birikmalarning tuzilishi IQ, ^1H , ^{13}C YaMR spektroskopiya va RTT natijalari (10-rasm) asosida to'liq tasdiqlandi. 3-Butil-4-okso-3,4-digidroksinazolin-6-morfolinosulfonamidning (**35**) ^1H YaMR (400 MGts, DMSO- d_6) spektrida 8.4 m.u. sohada pirimidin halqasiga tegishli H-2 protoni singlet (1H, s), morfolin fragmentidagi ikkita to'rt protonli CH_2 -guruh protonlarining multiplet signallari 3.6 m.u. (4H, m) va

2.9 m.u. (4H, m) sohalarda aniqlandi. Shuningdek, N³-butil radikalining metil guruhi 0.9 m.u. da (3H, t, J=7.3) triplet, metilen guruhlari - 1.4 m.u. sohada (2H, m) multiplet, 1.7 m.u. da esa (2H, k, J=7.4) kvartet, N³-CH₂ guruhi 3.9 m.u. sohada (2H, t, J=7.3) triplet shaklidagi signallari mavjudligi uning tuzilishini tasdiqlaydi.

2H(metil)-3-alkil-4-okso-3,4-digidroksiazolin-6-sulfonamidlar, isomer tolilizosianatlar va p-metoksifenil izosianatlardan sulfonilmochevinalar olish. Amaliy ahamiyati jihatdan qiziqarli bo'lgan, yangi sulfonilmochevinalar olish uchun substrat sifatida monoalkil- (22-25) va dialkil-xinazolonlar (26-29), isomer (*orto*-, *meta*-, *para*-) tolilizosianatlar hamda *para*-metoksifenil izosianatlardan foydalanib nisbatan yumshoq sharoitda nukleofil birikish reaksiyalari olib borildi. Reaksiya substratlar (22-29), izosianatlar va quruq potashning 1:1.2:1 ekvivalent nisbatlardagi aralashmasini absolyut asetonida, 4-6 soat qaynatish bilan olib borildi (3-jadval):



Tadqiqotlar natijasida reaksiya mahsulotlarining **41-48** (71-89%), **49-56** (79-95%), **57-64** (68-85%) va **65-72** (70-86%) sintezi yuqori unumlarda amalga oshirildi. Tajribalarda izomer tolilizosianatlar ishlatilganda CH₃ guruhlarning +I ta'siri natijasida -N=C=O (izosianat) guruhining C-atomi elektrofilligi turlicha o'zgaradi. Bunda *orto*- va *para*-izomerlar misolida elektrofillik kamayadi, lekin *meta*-tolilizosianat misolida esa qisman ortadi. Shuning uchun, sulfonilmochevinalar (**49-56**) hosil bo'lishi *p*-CH₃ < *o*-CH₃ < *m*-CH₃ qatorda ortib boradi. Quyida reaksiyaning taxminiy mexanizmi (**26**-modda misolida) keltirilgan, reaksiya nukleofil birikish mexanizmi bo'yicha ketishi mumkin:

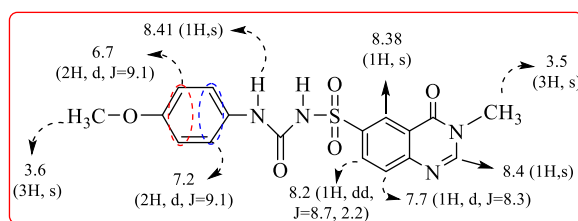


Buning uchun, dastlabki birikma (**26**) tarkibidagi sulfonamid fragmentining nisbatan kuchsiz nukleofil markaz - birlamchi amino guruh N-atomining izosianat molekulasini kuchli elektrofil C-atomiga nukleofil hujumi bilan boshlanadi, bunda dastlab tuz ko'rinishidagi nukleofil birikish mahsuloti (**A**), undan oraliq karbamid kislota (**B**) hosil bo'lishi mumkin. Karbamid kislota molekulasida elektronlarning qayta taqsimlanishi natijasida tegishli sulfonilmochevina (**45**) olinishi mumkin.

3-Jadval. Olingan birikmalarning (41-72) ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari

Birikma	Brutto formula	Unum, %	Rf (benzol : aseton – 4 : 1)	Suyuq.har., °C
41	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	85	0.60	212-213
42	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	84	0.58	160-162
43	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	79	0.58	142-144
44	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	71	0.57	180-181
45	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	89	0.49	258-259
46	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	88	0.57	201-202
47	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	85	0.46	178-179
48	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	77	0.65	168-170
49	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	94	0.58	230-232
50	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	90	0.34	216-217
51	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	86	0.62	169-170
52	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	79	0.68	176-178
53	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	95	0.41	209-210
54	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	92	0.55	118-120
55	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	89	0.44	148-150
56	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	81	0.63	159-160
57	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	83	0.58	272-273
58	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	81	0.50	266-267
59	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	76	0.49	235-236
60	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	68	0.59	241-242
61	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	85	0.52	278-279
62	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	82	0.40	264-266
63	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	79	0.41	238-240
64	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	70	0.69	249-250
65	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₅ S	80	0.48	200-202
66	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	77	0.60	148-150
67	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	74	0.55	154-156
68	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	70	0.51	160-162
69	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	86	0.66	186-188
70	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	78	0.54	162-164
71	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	76	0.46	202-204
72	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₅ S	71	0.59	148-150

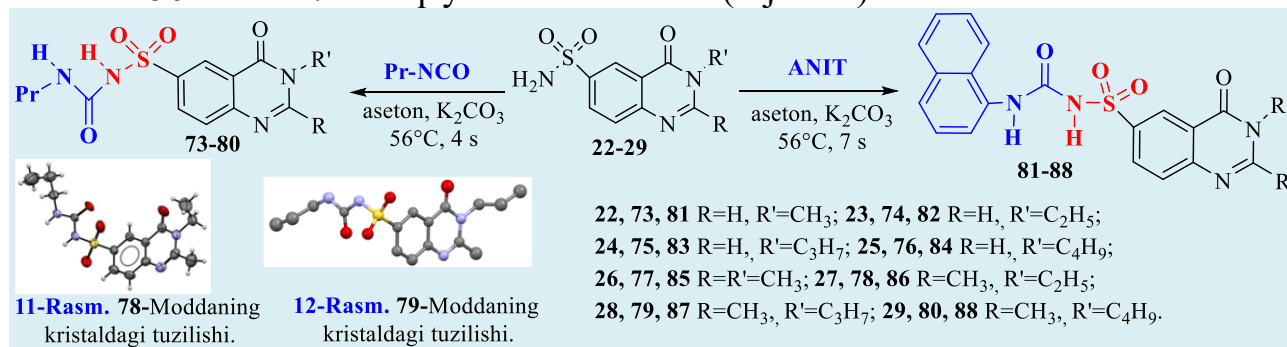
Sintez qilingan birikmalarning (41-72) tuzilishi IQ, ¹H, ¹³C YaMR spektroskopiya natijalari asosida to'liq isbotlandi. Xususan, 65-moddaning ¹H YaMR (400 MGts, DMSO-d₆) spektrida,



3.5 m.u. sohada N³-Me guruhining uch protonli singlet (3H, s) signali, 3.6 m.u. da *para*-OMe guruhiga tegishli uch protonli singlet (3H, s) aniqlandi. Mochevina fragmentining imino (N-H) guruhi 8.41 m.u. da bir protonli singlet (1H, s), pirimidin halqasi bilan kondensirlangan benzol halqasiga tegishli H-5, H-7, H-8 protonlar 8.38 m.u.da bir protonli singlet (1H, s), 8.2 m.u.da bir protonli dubletlar dubleti (1H, dd, J=8.7, 2.2) va 7.7 m.u. sohada bir protonli dublet (1H, d, J=8.3) shaklidagi KS namoyon qiladi, *p*-metoksifenil fragmentiga tegishli aromatik protonlar: 7.2 m.u. sohada H-2' va

H-6' ning ikki protonli dubleti (2H, d, J=9.1), 6.7 m.u. sohada esa H-3' va H-5' larga tegishli ikki protonli (2H, d, J=9.1) dubletlarning KS aniqlandi.

**2H(metil)-3-alkil-4-okso-3,4-digidroksiazolin-6-sulfonamidlar, N-propilizo-
sianat va α -naftilizosianat asosida sulfonilmochevinalar sintezi.** Tadqiqotlarni davom ettirib, 2H(metil)-3-alkil-4-okso-3,4-digidroksiazolin-6-sulfonamidlarning (22-29) N-propilizo-
sianat va α -naftilizosianat (*α -naphthyl isocyanate (ANIT)*) bilan, quruq potash ishtirokida 1:1.2:1 ekvivalent nisbatlarda olingan aralashmasini absolyut asetonida 56°C da 4-7 soat qaynatib olib borildi (4-jadval):



Izosianat guruhi (–N=C=O) reaksiya qobiliyati yuqori funksional guruhdir, shuning uchun, sulfonamidlarning nukleofil birikishi oson ketadi. Reaksiyalar natijasida N-propilizo-
sianat (68-85%) va α -naftilizosianat (77-94%) bilan yuqori unumlarda yangi sulfonilmochevinalar (73-88) olinadi.

4-Jadval. Olingan birikmalarning (73-88) ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari

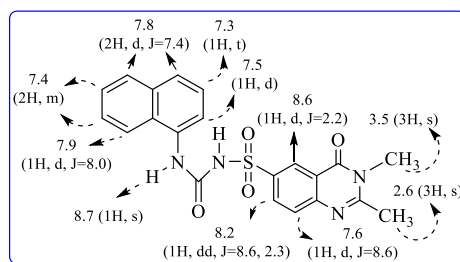
Birikma	Brutto formula	Unum, %	*Rf	Suyuq.har., °C
73	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	78	0.34*	166-167
74	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	75	0.50*	168-169
75	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	72	0.49*	154-155
76	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	68	0.59*	149-150
77	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	85	0.30*	200-201
78	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	80	0.40*	189-190
79	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	76	0.40*	171-173
80	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	70	0.69*	152-154
81	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	86	0.56**	200-202
82	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	83	0.55**	217-219
83	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	79	0.42**	152-153
84	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	77	0.73**	225-226
85	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	94	0.88**	168-170
86	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	92	0.72**	283-285
87	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	91	0.53**	258-260
88	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	90	0.70**	138-140

Sistema: *etilsetat:metanol – 2 : 1, ** benzol : aseton – 4 : 1

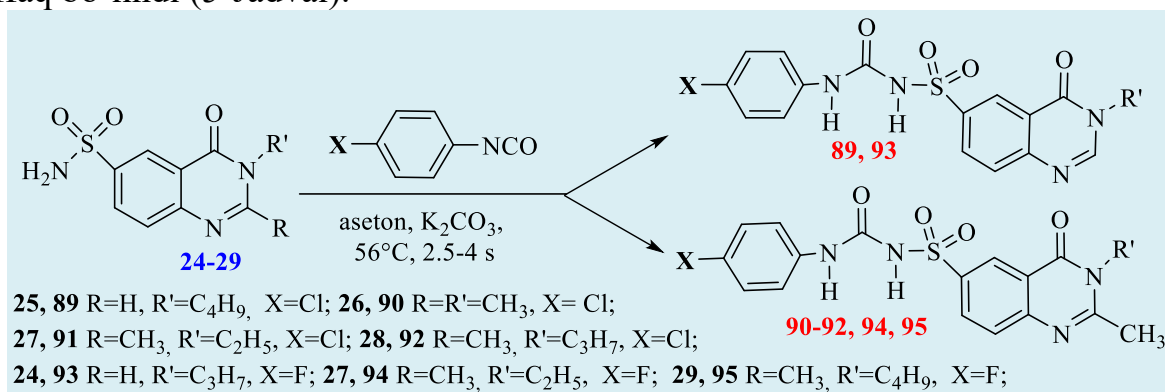
Olingan birikmalarning tuzilishi ¹H, ¹³C YaMR, IQ spektroskopiya, TLC-MS mass-spektrometriya usullari (73-88) va RTT tahlili (78, 79) yordamida to'liq isbotlandi. 84-
moddaning ¹H YaMR (400 MGts, DMSO-d₆) spektri misolida, naftil halqasiga tegishli 7.9 m.u. (1H, d, J=8.0, H-5''), 7.8 m.u. (2H, d, J=7.4, H-4',2''), 7.5 m.u. (1H, d, J=9.1, H-2'), 7.4 m.u. (2H, m, H-3'',4''), 7.3m.u. (1H, t, H-3') sohalardagi proton signallari, 8.6m.u. sohada pirimidin halqasiga kondensirlangan aromatik halqaga tegishli bir protonli H-5 signali (1H, d, J=2.2) dublet, H-7 hamda H-8 protonlar 8.2 m.u. da mos

ravishda bir protonli (1H, dd, J=8.6, 2.3) dubletlar dubleti va 7.6 m.u. sohada esa (1H, d, J=8.6) dublet signallar aniqlandi.

Shuningdek, metil radikallariga tegishli bo'lgan N³-Me uch protonli singlet signali 3.5 m.u. sohada (3H, s), C²-Me esa 2.6 m.u. sohada (3H, s) uch protonli singlet shaklidagi KS larni namoyon etganligi ushbu birikma tuzilishini to'liq tasdiqlaydi.



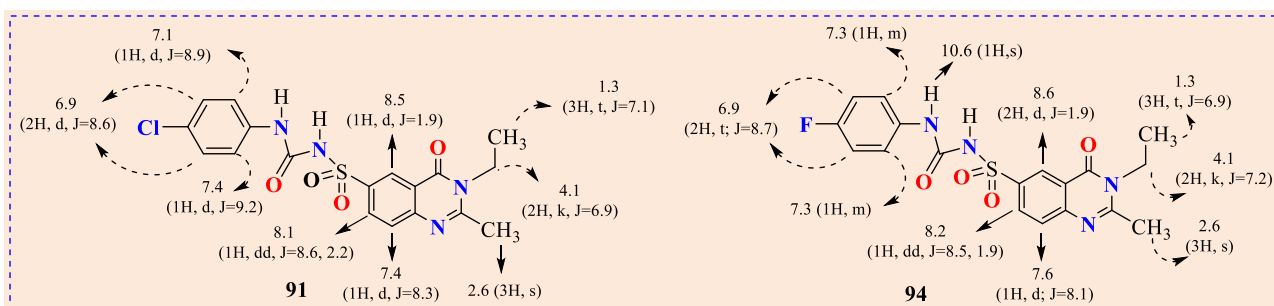
2H(Metil)-3-alkil-4-okso-3,4-digidroksiazolin-6-sulfonamidlarning galogen saqlagan aromatik izosianatlar bilan o'zaro reaksiyalari. Tadqiqotlar davomida 2H(metil)-3-alkil-4-okso-3,4-digidroksiazolin-6-sulfonamidlarning (**24-29**) galogen atomi saqlagan izosianatlar bilan ishqoriy muhitda nukleofil birikish reaksiyalari olib borildi va yaxshi unumlar bilan tegishli sulfonilmochevinalarni (**89-95**) olishga muvaffaq bo'lindi (5-Jadval):



5-Jadval. Olingan birikmalarning (**89-95**) ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari

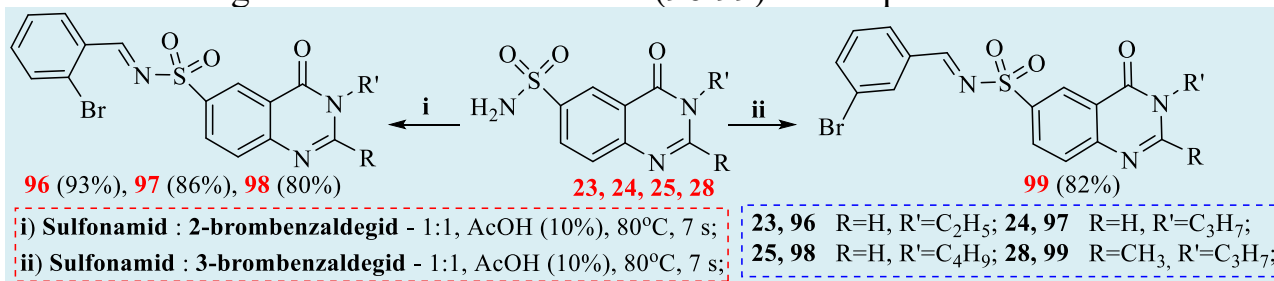
Birikma	Brutto formula	Unum, %	R _f (benzol:aseton – 4:1)	Suyuq.har., °C
89	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O ₄ S	65	0.76	267-268
90	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O ₄ S	81	0.63	196-198
91	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O ₄ S	77	0.72	168-170
92	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ S	73	0.49	280-282
93	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O ₄ S	62	0.58	124-126
94	C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S	70	0.50	148-150
95	C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₄ S	60	0.32	118-120

Olingan yangi birikmalarning (**89-95**) ¹H YaMR (600 MGts, DMSO-d₆) spektrida sulfonilmochevina fragmentining imino guruhiga tegishli bir protonli singlet 8.5-8.7 m.u. (1H, s) sohalarda, galogen saqlagan aromatik halqaning H-3, H-5 protonlariga tegishli ikki protonli signallarining 6.7-7.4 m.u. sohalarda, H-2, H-6 protonlarning kimyoviy siljishlarini esa 7.0-7.4 m.u. sohalarda kuzatish mumkin. Quyida **91** va **94**-birikmalarning ¹H YaMR spektrlari tahlili keltirilgan: e'tiborli tomoni shundaki, galogen (F, Cl) saqlagan moddalardagi proton signallari, xlorli birikmada (**89-92**) H-3 va H-5 protonlar 6.9-7.3 m.u. sohalarida, ftor saqlagan birikmalarda (**93-95**) 6.7-6.9 m.u. larda, H-2, H-6 protonlarga tegishli signallar xlorli hosila uchun 7.0-7.4 m.u. da,

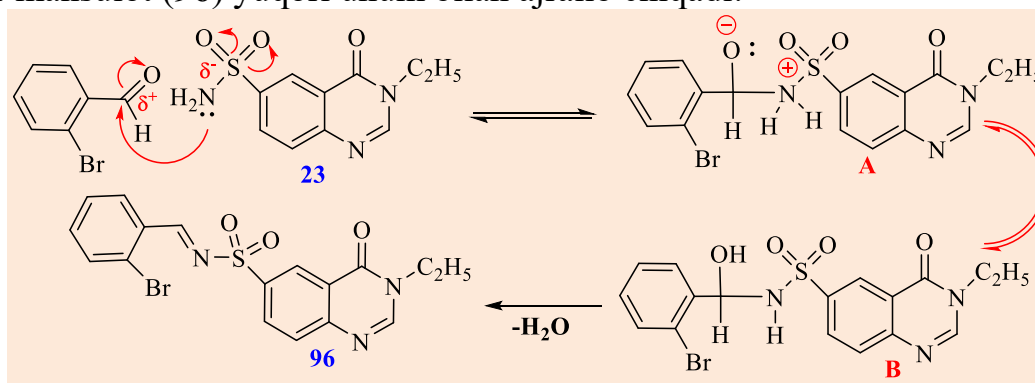


ftorli birikmalarda esa 7.3-7.4 m.u. sohalarda namoyon bo'lishi ftorning aromatik halqa protonlari KS ga sezilarli ta'sir qilganini ko'rish mumkin.

2H(Metil)-3-alkil-4-okso-3,4-digidroxinazolin-6-sulfonamidlarning almashingan benzaldegidlar bilan reaksiyalari. Sulfonamidlarning isomer brombenzaldegidlar bilan reaksiyalari dastlabki substratlar (**23**, **24**, **25**, **28**) va aldegidlarning 1:1.2 ekvivalent nisbatdagi aralashmasini 10%-li sirka kislotada 80°C da 7 soat qizdirish bilan olib borildi. Natijada, yuqori unumlar (80-93%) bilan yangi *E*-izomer shakldagi benziliden-sulfonamidlar (**96-99**) sintez qilindi:

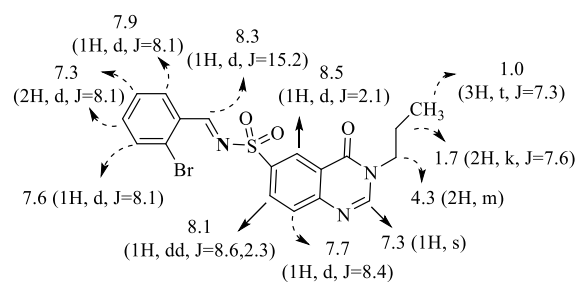


Quyida reaksiyasining taxminiy mexanizmi (**23**-modda misolida) keltirilgan, bunda sulfonamid (**23**) aromatik aldegidning karbonil guruhiga nukleofil birikishi sodir bo'lishi natijasida tuz ko'rinishidagi birikma (**A**) hosil bo'lib, bu nisbatan barqaror aminol shaklga (**B**) o'tishi mumkin. Oraliq aminoldan (**B**) reaksiya sharoitida suv molekulasining ajralib chiqishi (eliminirlanishi) natijasida kerakli *E*-izomer shakldagi benziliden-mahsulot (**96**) yuqori unum bilan ajralib chiqadi:



Sintez qilingan birikmalarning tuzilishi zamonaviy fizik-tadqiqot usullari (IQ, ¹H, ¹³C YaMR spektroskopiya) yordamida o'rganildi. Xususan, **97**-moddaning ¹H YaMR spektrida (400 MGts, DMSO-d₆): 8.3 m.u. sohada almashingan benzaldegid fragmentiga tegishli (1H, d, J=15.2), azometin (-N=CH-) guruhining bir protonli dubleti, 7.6 m.u. sohada gidrozametin guruhi bilan bog'langan aromatik halqaga tegishli H-3' bir protonli dublet (1H, d, J=8.1), 7.3 m.u. sohada H-4', H-5' larga tegishli ikki protonli dublet (2H, d, J=8.1, H-4' va H-5') signallar, 7.9 m.u. sohada esa H-6' ga xos bir protonli dublet signali (1H, d, J=8.1) KS mavjudligi aniqlandi.

Bundan tashqari, 7.3 m.u. sohada pirimidin halqasiga tegishli H-2 ga xos bir protonli singlet (1H, s), 8.5 m.u. da H-5 atomiga tegishli (1H, d, J=2.1) dublet, 8.1 m.u. da H-7 atomining (1H, dd, J=8.6, 2.3) bir protonli dubletlar dubleti, H-8 atomiga tegishli 7.7 m.u. sohada (1H, d, J=8.4)



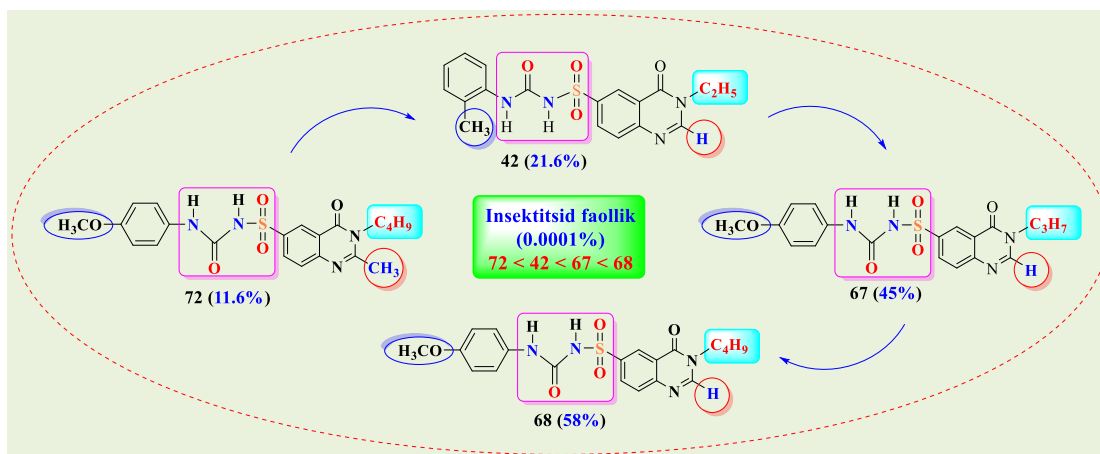
bir protonli dublet signali aniqlandi. Shuningdek, 4.3 m.u. sohada N³-propil guruhining metilen guruhlariga xos ikki protonli (2H, m) multiplet, 1.7 m.u. sohada ikki protonli (2H, k, J=7.6) kvartet, 1.0 m.u. sohada esa (3H, t, J=7.3) uch protonli triplet borligi uning tuzilishini isbotlaydi.

Dissertatsiyaning “**Sintez qilingan birikmalarning biologik faolligi**” deb nomlangan bo‘limida moddalarning biologik xossalarini tekshirish natijalari keltirilgan. Laboratoriya tadqiqotlari O‘simlik moddalari kimyosi institutining “Dorivor va texnik o‘simliklar biologiyasi” (laboratoriya mudiri Zakirova R.P.), “Molekulyar genetika” (laboratoriya mudiri Azimova Sh.S.) laboratoriyalarida va “Farmakologiya va toksikologiya” bo‘limida (bo‘lim mudiri Tursunxodjayeva F.M.) amalga oshirilgan.

Ingibitorlik faolligi. Sintez qilingan **12-17, 25-52, 61-84**-birikmalarining o‘simliklarni o‘shirishini ingibirlovchi faolligi Y.V. Rakitin usuli yordamida aniqlandi. Moddalarning faolligini aniqlash uchun 0.5%, 0.05%, 0.005%, 0.1%, 0.01%, 0.001%, 0.0001% ishchi eritmaları tayyorlanib, bug‘doyning “Antonina” (bir pallali), bodringning esa “Orzu” naviga nisbatan tekshirildi. Nazorat sifatida distillangan suvda namlangan urug‘lardan foydalanildi. **26**-Modda 0.05% konsentratsiyada yuqori faollikka ega modda bo‘lib, bug‘doy ildizlarining 96.7% ga, bodring ildizlarining nazoratga nisbatan 97.4% ga ingibirlagan. 0.005% konsentratsiyada moddaning ta’siri biroz kuchsiz, bug‘doyning ildizlari va o‘simtalari uzunligi nazoratga nisbatan 69.2% va 57.2% ni tashkil etdi.

Insektitsidlik faolligi. Olingan **59-68** moddalarning insektitsidlik ta’sirini baholash uchun kapr qo‘ng‘izining (*Trogoderma granarium* Everts) qurtiga nisbatan birlamchi skrining o‘tkazildi. Tajriba uchun moddalar Tween-80 yordamida suvda eruvchan holatga o‘tkazilib, 0.1-0.01-0.001 mg/mL konsentratsiyalarda distillangan suv yordamida ishchi eritmalar tayyorlandi. Tajriba uchun standart insektitsid sifatida Karate 50% k. e. (*Singenta Crop Protection AG, Shveysariya*) va Entospilan 20.0% k.e. (*Ifoda-agro-kimyo-himoya, O‘zbekiston*) preparatlar tanlandi. Laboratoriya natijalariga ko‘ra, **26, 29, 67** va **68**-moddalar 0.1-0.01 mg/mL konsentratsiyalarda yuqori 56.6% dan 90.0% gacha bo‘lgan insektitsid faolligini namoyon qildi.

“*Tuzilish – biologik faollik*” o‘zaro bog‘liqlik qonuniyatlarini o‘rganish davomida, turli o‘rinbosarlar saqlagan sulfonilmochevinalardan (**42, 67, 68, 72**) foydalanildi. Bunda, sulfonilmochevina fragmenti saqlagan “aril-getaril” gibrid molekularlar **72** (11.6%) < **42** (21.6%) < **67** (45%) < **68** (58%) qatorida aril-fragmentiga elektronodonor o‘rinbosar kiritilishi, pirimidin halqasining C-2 holatida H-atomining bo‘lishi va N³-holatdagi alkil guruhlar hajmining kattalashib borishi bilan insektitsid faollik oshib borishi aniqlandi:



Tadqiqotlar natijasida sulfonamid hosilalarining *T. granarium* qurtiga nisbatan yuqori toksikligi va ular asosida qishloq xo‘jaligi ekinlarini himoya qilish vositalari yaratish imkoniyati mavjudligi isbotlandi.

Antidiabet faolligi. Sintez qilingan **39-42, 44, 50, 52, 77, 78, 82**-birikmalarning antidiabet faolliklari maninil (*Germaniya, Berlin Chemie*) va amaril (*Sanofi*) preparatlariga nisbatan *in vivo* skrining uslubiga muvofiq olib borildi. O‘rganilgan moddalar 1.3 va 5 mg/kg, solishtirma preparat maninil mos ravishda 3.0 mg/kg dozada og‘iz orqali yuborildi. Olingan natijalar shuni ko‘rsatdiki, 5 mg/kg dozada USF-13 (**44**) va USF-15 (**48**) eksperimental giperglikemiyada (30-40%) aniq giperglikemik ta’sir ko‘rsatdi. Natijalarga aniqlik kiritish maqsadida, **44** va **48** birikmalar bilan qayta tekshiruv o‘tkazilganda alloksan ishtirokida diabet kasalligi namoyon etilib, 21 kundan so‘ng referens preparat amaril mos ravishda 4 mg/kg dozada yuborildi. Olingan natijalar ko‘rsatadiki, og‘ir alloksan-diabetli kalamushlarga va amaril qabul qilishdan 30 kun o‘tgach, nazorat kalamushlarga nisbatan ularning diabetga qarshi ta’siri 36.2, 54.6 va 34.9 % ni tashkil qildi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, olib borilgan takroriy tekshiruv natijalari ham alloksan diabet rivojlangan kalamushlarda USF-15 (**48**) yuqori giperglikemik faollikni namoyon qilishini tasdiqladi. Tadqiqot natijalari asosida patent olish uchun Intellektual mulk agentligiga buyurtma tayyorlanmoqda.

Sitotoksik faolligi. Olingan **42-44, 46-48, 49, 54** moddalarning sitotoksik faolligi o‘rganishda standart dori sifatida sisplatindan (*Cisplatin-Naprod, India*) foydalanildi. Birikmalarning sitotoksik faolligini mitoxondrial degidrogenazalar suvda eruvchan 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolium bromidni (*MTT, Acros organics, Belgiya*) hujayra ichida kristallanadigan formazanga aylantirish qobiliyatiga asoslangan MTT usulida (*in vitro*) HeLa (*bachadon bo‘yni epitelial karsinomasi*), HBL-100 (*sut bezi adenokarsinomasi*), Hep-2 (*halqum adenokarsinomasi*) kabi saraton hujayrasi liniyalarida 100 $\mu\text{M}/\text{ml}$ ($P < 0.01$) konsentratsiyada o‘rganildi. Tadqiqot namunalari DMSO da (0.8% hajmga ko‘ra) eritilgan va 100 μM konsentratsiyada sinalgan. Optik zichligi 630 nm to‘lqin uzunligida Microplate Reader RT-2100C (*Rayto, Germaniya*) da aniqlangan. Tajriba uch marotaba o‘tkazilgan va barcha natijalar Origin 8.6 dasturi yordamida statistik tahlil qilingan. Natijalarning ishonchlilik baholangan va $P \leq 0.05$ deb topilgan. Natijalar shuni ko‘rsatadiki, HeLa saraton hujayralari qatorida olib borilgan tadqiqotlarda **44**-moddaga (35.4 ± 0.1) nisbatan yuqori sitotoksik faollikni namoyon etdi, **42** (27.2 ± 0.5) va **46**-moddalar (25.3 ± 0.4) adenokarsinoma hujayra liniyasida kuchsiz sitotoksiklikka ega.

Dissertatsiyaning **uchinchi bobida** tajribaviy qism, tadqiqot usullari, dastlabki birikmalar sintezi, ularni turli kimyoviy modifikatsiyalarini olib borish usullari keltirilgan. Birikmalarni identifikatsiya qilish va tuzilishini aniqlash usullari: xususan xromatografiya (YuQX), spektroskopiya (IQ, ^1H va ^{13}C YaMR) va mass-spektrometriya natijalari bayon qilingan.

X U L O S A L A R

1. Ilk bor 3-alkil-, 2,3-dialkilxinazonlarning xlorosulfon kislota va ammiak ishtirokidagi bir reaktorli (One-pot synthesis) sintez usuli muvaffaqiyatli amalga oshirilgan, sulfonamidlarining maqbul olinish usullari ishlab chiqilgan va reaksiyalarning taxminiy mexanizmi tavsiya etilgan.
2. 2H(Alkil)xinazolin-4(3H)-onlarni gomologik qator alkilgalogenidlar bilan ishqoriy katalizatorlar ishtirokida N^3 -alkillash reaksiyalarida alifatik radikallar metilen guruhlari sonining oshib borishi bilan alkil-mahsulotlar unumi (**4** (Me) > **5** (Et) > **6** (Pr) > **7** (Bu) > **8** (Pe) > **9** (Hx) > **10** (Hp)) qatorida pasayishi aniqlangan va fazoviy omillar ta'siri bilan izohlangan.
3. 3-Metil(etil)-4-okso-3,4-digidroxinazolinlar, xlorosulfon kislota va gidrazin gidratning bir reaktorli reaksiyalari yordamida yuqori sintetik potensialga ega, tarkibida binukleofil markaz saqlagan sulfonilgidrazidlarni sintez qilish usullari tavsiya etilgan.
4. Ilk marotaba 3-butil-4-okso-3,4-digidroxinazolin-6-sulfoxloridning birlamchi, ikkilamchi aromatik va geterotsiklik aminlar bilan nukleofil almashinish reaksiyalari asosiligi yuqori bo'lgan aminokomponentlar ishtirokida oson ketishi aniqlangan va yuqori unumlar bilan yangi sulfonamidlar olish usullari ishlab chiqilgan.
5. 2,3-Dialkilxinazon sulfonamidlarining almashingan izosianatlar bilan o'zaro reaksiyalari uchun eng maqbul sharoitlar (sulfonamid : izosianat - 1:1.2, aseton, 56°C , 2.5-7 soat), maqsadli nukleofil birikish usullari ishlab chiqilgan va reaksiyalarning taxminiy mexanizmi taklif etilgan.
6. Ilk bor 2,3-dialkilxinazon sulfonamidlari va almashingan benzaldegidlarning katalitik (AcOH) nukleofil birikish – eliminirlanish reaksiyalari natijasida *E*-izomer shakldagi “arilidensulfonil-xinazon” gibril molekulari hosil bo'lishi isbotlangan va reaksiya borishiga ta'sir etuvchi asosiy omillar aniqlangan.
7. Sulfonilmochevina fragmenti saqlagan “aril-getaril” gibril molekularlar **72** (11.6%) < **42** (21.6%) < **67** (45%) < **68** (58%) qatorida aril-fragmentiga elektronodonor o'rinbosar kiritilishi, pirimidin halqasining C-2 holatida H-atomining bo'lishi va N^3 -holatdagi alkil guruhlari hajmining kattalashib borishi bilan insektitsid faollik oshib borishi aniqlangan.
8. Sintez qilingan 99 ta (78 tasi yangi) birikmaning tuzilishi zamonaviy spektral usullar yordamida to'liq tasdiqlangan, 11 ta moddaning kristaldagi tuzilishlari tadqiq etilgan, ulardan 3 tasining RTT natijalari Kembrij markaziy kristallografik ma'lumotlar bazasiga kiritilgan, birikmalar orasida yuqori insektitsidlik va diabetga qarshi faolliklarga ega moddalar borligi aniqlangan.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ
ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

АЛЛАБЕРГЕНОВА СЕВАРА МАММАДЖАНОВНА

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ СУЛЬФОАМИДОВ В
РЯДУ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ХИНАЗОЛИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации доктора философии (PhD) по химическим наукам

Ташкент – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2024.4.PhD/K869.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.uzicps.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель: Якубов Убайдулло Мажитович
Кандидат химических наук,
старший научный сотрудник

Официальные оппоненты: Юлдашева Мухаббат Раззокбердиевна
доктор химических наук, профессор

Насруллаев Азизбек Озодович
PhD по химическим наукам, доцент


Ведущая организация: Ташкентский фармацевтический институт


Защита диссертации состоится «02» августа 2025 г. в 9⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 при Институте химии растительных веществ (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48), e-mail plant_inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.


С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № 53). (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Автореферат диссертации разослан «1» августа 2025 года.
(реестр протокола рассылки 7 от 1 августа 2025 года).



 Ш. Ш. Сагдуллаев
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор технических наук,
академик

 Н.К. Хидирова
Научный секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, кандидат
химических наук, старший научный сотрудник

 Э.Х. Ботиров
Председатель Научного семинара при Научном
совете по присуждению ученых степеней,
доктор химических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. С развитием науки в мире увеличиваются виды и масштабы заболеваний растений, животных и человека. Это приводит к нехватке препаратов для борьбы с ними. Синтез новых гетероциклических соединений с низкой токсичностью и изучение их биологической активности являются важными задачами, стоящими перед химиками, биологами и фармакологами. Одной из актуальных задач медицинской и сельскохозяйственной отраслей в современном мире является разработка высокоэффективных, безопасных и конкурентоспособных лекарственных препаратов. Одним из важных направлений исследований в области создания таких препаратов является синтез целевых соединений, содержащих активные функциональные группы или фрагменты в молекуле, а также разработка практически значимых методов модификации.

Сегодня в мире актуально создание целенаправленных методов синтеза новых гетероциклических соединений, содержащих сульфонамидные и сульфонилмочевинные фрагменты с высокой биологической активностью, и успешное применение их на практике. В этой связи актуальным является создание эффективных отечественных импортозамещающих и экспортоориентированных лекарственных препаратов, а также дальнейшее совершенствование их химических и биологических свойств.

В этом направлении препараты, содержащие фрагменты сульфаниламидов и сульфонилмочевины, широко используются в сельскохозяйственной и медицинской практике во всем мире. В частности, на основе хиназолонов (бензопиримидинонов, БП) созданы гербициды, фунгициды, бактерициды, а также препараты против вирусов, микробов, простудных заболеваний и рака. Ярким примером этого являются препараты иматиниб, эрлотиниб, лапатиниб и афатиниб, которые в последние годы успешно применяются против различных видов рака. Поэтому весьма актуальным является целенаправленный синтез и химическая модификация новых, потенциально биологически активных соединений, содержащих в своем составе данные фармакофорные (сульфаниламидный и сульфонилмочевинный) фрагменты и хиназолоновый цикл, выявление их структуры на основе современных методов, определение биологических свойств полученных соединений и создание новых высокоэффективных лекарственных препаратов на основе перспективных соединений «кандидатов».

В Стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан¹ намечены задачи по «развитию фармацевтической промышленности по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами». В этом направлении учеными Института химии растительных веществ созданы эффективные препараты для сельского хозяйства и медицины (учкун, розалин, никамизолон, галантамин, дезоксипеганин, цитизин и др.) на основе природных и синтетических веществ. Поэтому

¹«О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» / Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года

разработка оптимальных методов синтеза 2Н(метил)-3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамидов, систематическое изучение их реакций с нуклеофильными и электрофильными реагентами, выявление основных факторов и химических закономерностей, влияющих на процессы, а также изучение физико-химических и биологических свойств получаемых соединений имеют большое значение в создании новых эффективных лекарственных препаратов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнение задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан УП-5707 «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах» от 10 апреля 2019 года, Постановлением ПП-4992 «О мерах по дальнейшему реформированию и финансовому оздоровлению предприятий химической промышленности, развитию производства химической продукции с высокой добавленной стоимостью» от 13 февраля 2021 года, Указом УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики V. «Химические науки, химическая технология и нанотехнология».

Степень изученности проблемы. Изучение химии и биологию гетероциклических сульфонамидов и хиназолонов начались более 100 лет назад. Исследования этого класса соединений интенсивно ведутся во многих странах мира. В частности, зарубежные ученые – Paul Gelmo, Gerxardom Domagkom, O.Y. Magidsona, M.V. Rubsova, I.Y. Postovskogo, Mohamed S.A. El-Gaby, Zainab Hussain, Selvaraj Kavitha, Ze-Xin Zhang, Michael C. Willis, J.P. Michael, K. Nepali, S.B. Mhaske, M.T. Richers, W.R. Bowman, C. Zhang занимались изучением синтеза, реакций и практического применения сульфаниламидов и хиназолонов (БП). В развитие этих направлений в нашей республике внесли вклад С.Ю. Юнусов, Т.С. Туляганов, Х.М. Шахидоятов, Н.Д. Абдуллаев, Н.А. Алиев, Э. Орипов, Б.Ж. Элмурадов, Н.С. Мухамедов, Б. Ташходжаев, Д.И. Эгамов, У.М. Якубов и другие своими исследованиями по синтезу, химическим превращениям и определению биологической активности сульфаниламидов (в ряду бензимидазола и бензоксазола) и производных хиназолонна.

До этих исследований было проведено много изысканий с бициклическими хиназолонами. Однако в литературе практически отсутствуют сравнительные сведения о синтезе сульфаниламидов, их реакциях с электрофильными реагентами (алифатическими, ароматическими изоцианатами и различными альдегидами), а также об их биологической активности. Поэтому целесообразно систематически изучать синтез сульфаниламидов, выявлять факторы, влияющие на ход реакций, проводить некоторые химические превращения полученных сульфаниламидов, выявлять новые биологически активные соединения.

Связь темы диссертации с научно-исследовательской работой научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация.

Диссертационная работа выполнена в рамках фундаментального проекта Института химии растительных веществ по теме плана фундаментального проекта ВА-ФА-Ф-7-006: «Фундаментальные основы синтеза селективных пестицидов нового поколения, в ряду сульфонилмочевин, триазинов и их гетероциклических аналогов» (2017-2020) и бюджетной программы отдела Органического синтеза по теме «Поиск лекарственных препаратов для сельского хозяйства и медицины на основе индивидуальных синтетических и природных гетероциклических соединений, их композиций, (замещенных) производных мочевины и растительных экстрактов» (2022).

Целью исследования является разработка усовершенствованных методов синтеза гетероциклических сульфаниламидов в ряду бициклических хиназолонов методом одnoreакторного синтеза (One-pot synthesis), проведение их направленной химической модификации, сравнение полученных результатов, определение структуры, физико-химических и биологических свойств синтезированных соединений.

Задачи исследования:

разработка эффективных методов синтеза основных исходных веществ - 2Н(алкил)-хиназолин-4(3Н)-онов, 2Н(метил)-3-алкилхиназолин-4(3Н)-онов, 2-этил-3-алкилхиназолин-4(3Н)-онов;

одnoreакторный синтез (One-pot synthesis) 3-замещенных и 2,3-дизамещенных хиназолин-4(3Н)-онов в присутствии хлорсульфоновой кислоты и аммиака;

проведение одnoreакторной реакции 3-алкилхиназолин-4(3Н)-онов в присутствии хлорсульфоновой кислоты и гидразингидрата;

определение факторов, влияющих на реакции нуклеофильного замещения 3-бутил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфохлаорида с аминами и выход продуктов;

проведение целенаправленных модификаций полученных сульфаниламидов;

проведение реакций нуклеофильного присоединения 2Н(метил)-3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамидов к ароматическим и алифатическим изоцианатам;

осуществление реакции 2Н(метил)-3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамидов с замещенными бензальдегидами;

поиск биологически активных веществ среди синтезированных соединений.

Объектами исследования являются хиназолин-4(3Н)-он, 2-метилхиназолин-4(3Н)-он, 2Н(метил, этил)-3-алкилхиназолин-4(3Н)-оны, синтезированные на их основе 2Н(метил, этил)-3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамиды и их новые производные.

Предметом исследования является разработка усовершенствованных методов синтеза исходных 2(Н, метил, этил)хиназолин-4(3Н)-онов, 2(Н, метил, этил)-3-алкилхиназолин-4(3Н)-онов, методов получения новых сульфонамидов и сульфонилмочевин на основе аминов, ароматических изоцианатов и бензальдегидов, выявление факторов, влияющих на направление реакций и тип продуктов, условий синтеза, физико-химических и биологических свойств.

Методы исследования. Традиционные и однореакторные (One-pot) методы органического синтеза, ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографии (тонкослойной (ТСХ) и колоночной (КХ)) и биологических исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что в реакциях N^3 -алкилирования 2Н(алкил)хиназолин-4(3Н)-онов в присутствии щелочных катализаторов с увеличением числа метиленовых групп алифатических радикалов выход алкильных продуктов уменьшается в ряду (4 (Me) > 5 (Et) > 6 (Pr) > 7 (Bu) > 8 (Pe) > 9 (Hx) > 10 (Hp)) и объясняется влиянием пространственных факторов;

впервые успешно реализован однореакторный (One-pot synthesis) метод синтеза 3-алкил-, 2,3-диалкилхиназолонов с использованием хлорсульфоновой кислоты и аммиака, предложены оптимальные методы получения сульфаниламидов и вероятный механизм реакций;

выявлено, что сульфонилгидразиды, содержащие бинуклеофильный центр с высоким синтетическим потенциалом, могут образоваться с использованием однореакторных реакций 3-метил(этил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов, хлорсульфоновой кислоты и гидразингидрата;

доказано, что реакции нуклеофильного замещения 3-бутил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфохлорида с первичными, вторичными ароматическими и гетероциклическими аминами легко протекают с аминокомпонентами высокой основности и дают новые сульфонамиды с высокими выходами;

впервые осуществлено нуклеофильное присоединение сульфонамидов 2,3-диалкилхиназолона к изомерным толилизотиоцианатам, теоретически обосновано образование сульфонилмочевин в ряду $n\text{-CH}_3 < o\text{-CH}_3 < m\text{-CH}_3$ и предложен предположительный механизм реакций;

рекомендованы оптимальные условия (сульфонамид:изоцианат - 1:1.2, ацетон, 56°C , 2.5-7 часов) для целевых реакций нуклеофильного присоединения сульфонамидов 2,3-диалкилхиназолона с n -метокси(фтор, хлор)фенил-изоцианатами, пропилизотиоцианатом, нафтилизотиоцианатом;

установлено, что инсектицидная активность возрастает в ряду **72** (11.6%) < **42** (21.6%) < **67** (45%) < **68** (58%) в зависимости от типа и расположения заместителей в субстрате «арил-гетарил» гибридных молекул с фрагментом сульфонилмочевины;

установлено, что хиназолон с арилиденсульфонильными фрагментами образуются в результате реакций “нуклеофильного присоединения - элиминирования” сульфонамидов 2,3-диалкилхиназолона и замещенных бензальдегидов в присутствии кислотных катализаторов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработан однореакторный метод (One-pot synthesis) синтеза сульфаниламидов 3-алкил-, 2,3-диалкилхиназолонов в присутствии хлорсульфоновой кислоты и аммиака;

разработаны методы получения сульфонилгидразидов с бинуклеофильными реакционными центрами с использованием одnoreакторных реакций 3-алкилхиназолонов, хлорсульфоновой кислоты и гидразингидрата;

проведены реакции нуклеофильного замещения 3-бутил-4-оксо-3,4-дигидроксихиназолин-6-сульфохлорида с различными аминами и разработаны методы получения новых сульфонамидов с высокими выходами;

предложены эффективные методы синтеза новых сульфонилмочевин с участием 2,3-диалкилхиназолонсульфонамидов и изомерных толилизотиоцианатов;

разработаны методы целенаправленного нуклеофильного присоединения сульфонамидов 2,3-диалкилхиназолон и замещенных изоцианатов;

разработаны методы получения арилиденсульфонилхиназолонов каталитической реакцией 2,3-диалкилхиназолонсульфонамидов и замещенных бензальдегидов;

среди новых синтезированных соединений обнаружены вещества, проявляющие ингибиторную, инсектицидную и антидиабетическую активность.

Достоверность результатов исследований доказана на основе результатов современных ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографии (ТСХ, КХ), биологических и других методов исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследований заключается в том, что впервые систематически изучены реакции каталитического алкилирования 2Н(алкил)хиназолин-4(3Н)-онов, синтез соответствующих S-содержащих соединений из 3-алкил-, 2,3-диалкилхиназолонов одnoreакторным методом и их модификации различными электрофильными (замещенные изоцианаты и альдегиды) и нуклеофильными реагентами (первичные, вторичные ароматические и гетероциклические амины), в результате современных методов доказано образование новых алкильных продуктов, хлорсульфоновых кислот, сульфонамидов, сульфонилгидразидов, сульфонилмочевин, арилиденсульфонильных производных в ряду бициклических хиназолонов, содержащих новые C-N, C-S, S-N, S-NH NH_2 , S-NH(CO)NH, S-N=CH связи, определены и теоретически обоснованы основные факторы, влияющие на ход реакций (строение и соотношение реагентов, природа растворителя, температура и продолжительность реакции).

Практическая значимость результатов исследований объясняется наличием среди синтезированных соединений веществ с ингибирующей, инсектицидной и антидиабетической активностью, разработкой оптимальных методов получения 3-алкил- и 2,3-диалкилхиназолонов, усовершенствованных одnoreакторных методов синтеза из них сульфохлоридов, сульфонамидов, сульфонилгидразидов, реализацией целенаправленных реакций электрофильного и нуклеофильного замещения/присоединения, созданием эффективных методов получения сульфонилмочевин и арилиденсульфонильных производных, включением результатов РСА 3 соединений в международную Кембриджскую центральную кристаллографическую базу данных, разработкой методов синтеза 99 соединений (из которых 78 новых).

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по усовершенствованному синтезу 3-алкил- и 2,3-диалкилхиназолонов и сульфохлоридов, сульфонамидов, сульфонилидразидов, а также целевых продуктов нуклеофильного замещения/присоединения на их основе, определения структуры и биологических свойств синтезированных соединений:

результаты PCA 3-бутил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамида, 3-бутил-2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамида, 2-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-1-ия хлорида были введены в базу кристаллографических данных Кембриджа (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/CCDC>: 2190885, 2345709, 2416982). Результаты введения новых соединений в базу данных позволили синтезировать подобные соединения и описать их структуру;

результаты синтеза и химических превращений сульфонамидов, в том числе бициклических хиназолинов, использованы в синтезе хиназолин-4-она, 2-метилхиназолин-4-она, 2,3-диметилхиназолин-4-она при выполнении фундаментального проекта Ф-ФА-2021-408: «Исследование закономерностей введения фармакофорных фрагментов в молекулу на основе современных реакций кросс-сочетания и гетероциклизации» (2021-2024) (Справка 4/1255-409 Академии наук Республики Узбекистан от 14-февраля 2025 года). В результате установлено, что реакция Вильгеродта–Киндлера в присутствии синтезированных 2-метилхиназолин-4-она и 2,3-диметилхиназолин-4-она протекает легко и успешно осуществлен синтез новых тиоамидов.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 16 научно-практических конференциях, в том числе на 9 международных и 7 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 22 научных работ, из них 6 научных статей, в том числе 2 в республиканских и 4 - в международных журналах (*Scopus*), рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 119 страниц.*

**Автор выражает искреннюю благодарность профессору Института химии растительных веществ, доктору химических наук Б.Ж. Элмурадову за научную поддержку на всех этапах завершения и защиты диссертации.*

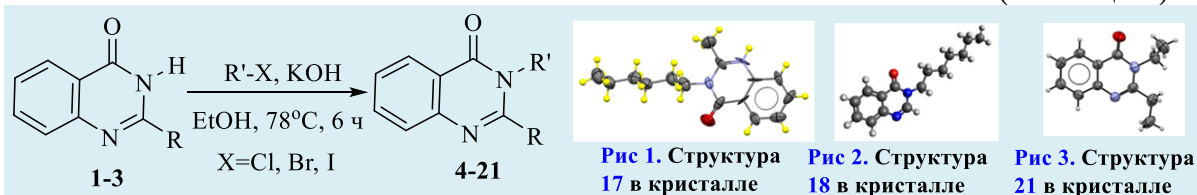
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и необходимость проведенных исследований, описываются цели и задачи, объект и предмет исследования, указывается соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, освещается научно-практическая значимость полученных результатов, приводятся сведения о внедрении результатов в практику и данные об опубликованных научных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием «Синтез, строение, химические свойства и биологическая активность сульфаниламидов» подробно изложены результаты исследований по теме и анализ зарубежной и отечественной литературы. На основе сведений полученные из научной литературы обобщены сведения и сделаны научно-аналитические выводы, определены цель, задачи, актуальность и значимость диссертационной работы.

Во второй главе диссертации «Получение, химическая трансформация и биологическая активность сульфонамидов бициклических хиназолонов» представлены результаты исследований.

Синтез 2Н(метил, этил)-3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов. Синтез 2(Н, метил, этил)-3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-4-онов (4-21) осуществлялся с высокими (70-92%) выходами при нагревании (78°C) исходных реагентов - 2Н(метил, этил)хиназолин-4(3Н)-онов (1-3), алкилгалогениды и КОН в 1:1.2:1 эквивалентных соотношений в этаноле в течение 6 часов (таблица 1):



4 R=H, R'=CH₃; 5 R=H, R'=C₂H₅; 6 R=H, R'=C₃H₇; 7 R=H, R'=C₄H₉; 8 R=H, R'=C₅H₁₁; 9 R=H, R'=C₆H₁₃; 10 R=H, R'=C₇H₁₅; 11 R=H, R'=C₆H₅CH₂; 12 R=R'=CH₃; 13 R=CH₃, R'=C₂H₅; 14 R=CH₃, R'=C₃H₇; 15 R=CH₃, R'=C₄H₉; 16 R=CH₃, R'=C₅H₁₁; 17 R=CH₃, R'=C₆H₁₃; 18 R=CH₃, R'=C₇H₁₅; 19 R=CH₃, R'=C₆H₅; 20 R=CH₃, R'=C₂H₅; 21 R=R'=C₂H₅.

В результате было установлено, что с увеличением размера алифатических радикалов выходы алкильных продуктов уменьшаются в ряду (4 (Me) > 5 (Et) > 6 (Pr) > 7 (Bu) > 8 (Pe) > 9 (Hx) > 10 (Hp)). Структуры синтезированных соединений (4-21) полностью подтверждены с использованием современных физических методов исследования (ИК, ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопия). На рисунках 1,2,3 показаны кристаллические структуры соединений 17, 18, 21.

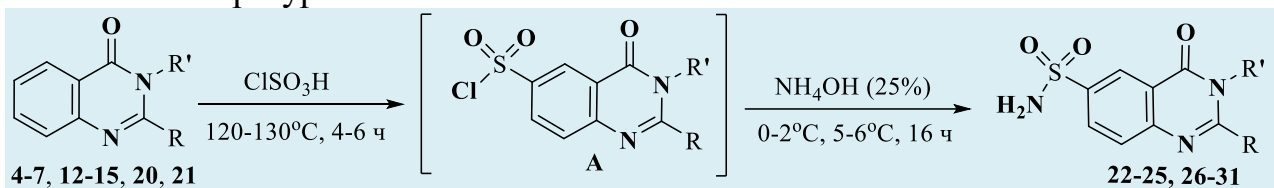
В спектре ЯМР ¹H соединения 21 (400 МГц, ДМСО-d₆) протоны Н-5,6,7,8, принадлежащие ароматическому кольцу, имеют сигналы в виде синглетов в областях 8.0 м.д. (1Н, с) и 7.4 м.д. (1Н, с) соответственно, дублет дублетов в области 7.6 м.д. (1Н, дд) и дублета в области 7.5 м.д. (1Н, д). Кроме того, в области 1.3 м.д. наблюдается трехпротонный триплет (3Н, т, J=8.1), принадлежащий метильной группе этильного фрагмента N³-CH₂CH₃ пиримидинового кольца, и двухпротонный квартет (2Н, к, J=7.1), принадлежащий метиленовой группе (N³-CH₂CH₃), в области 4.1 м.д., а также в области 1.3 м.д. наблюдается трехпротонный триплет (3Н, т, J=7.1), принадлежащий метильной группе этильного радикала Н-2, а в области 2.8

м.д. наблюдается двухпротонный кватер (2H, к, J=7.1). Это полностью подтверждает структуру полученного вещества.

Таблица 1. Некоторые физико-химические данные синтезированных веществ 4-21.

Соединение	Брутто формула	Выход, %	Rf (хлороформ: метанол-10:1)	Т.пл., °С
4	C ₉ H ₈ N ₂ O	90	0.65	96-98
5	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O	86	0.61	90-92
6	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	82	0.70	75-77
7	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	81	0.58	58-60
8	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O	76	0.60	51-53
9	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	72	0.62	56-58
10	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O	71	0.72	41-43
11	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	74	0.83	112-114
12	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O	92	0.63	104-106
13	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	91	0.60	95-97
14	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	89	0.80	70-72
15	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O	84	0.77	64-66
16	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	77	0.62	50-52
17	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O	74	0.65	47-50
18	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O	70	0.76	40-42
19	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O	76	0.60	118-120
20	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	90	0.50	120-121
21	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	89	0.66	92-94

Получение сульфонамидов в ряду алкилхиназолонов методом одnoreакторного синтеза. Из литературы известно, что сульфонамиды являются соединениями, широко используемыми при лечении бактериальных инфекций. Препараты на основе этих соединений используются при лечении рака и диабета, а также в качестве пестицидов. В нашем исследовании мы провели синтез сульфонамидов с использованием метода одnoreакторного синтеза. Для этого смесь 2H(3-алкил)-(4-7) и 2,3-диалкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов (**12-15**, **20**, **21**) и хлорсульфоновой кислоты в 1:10 эквивалентном соотношении, нагревали на масляной бане при высокой температуре:



4, 22 R=H, R'=CH₃; 5, 23 R=H, R'=C₂H₅; 6, 24 R=H, R'=C₃H₇; 7, 25 R=H, R'=C₄H₉; 12, 26 R=R'=CH₃; 13, 27 R=CH₃, R'=C₂H₅; 14, 28 R=CH₃, R'=C₃H₇; 15, 29 R=CH₃, R'=C₄H₉; 20, 30 R=C₂H₅, R'=CH₃; 21, 31 R=R'=C₂H₅.

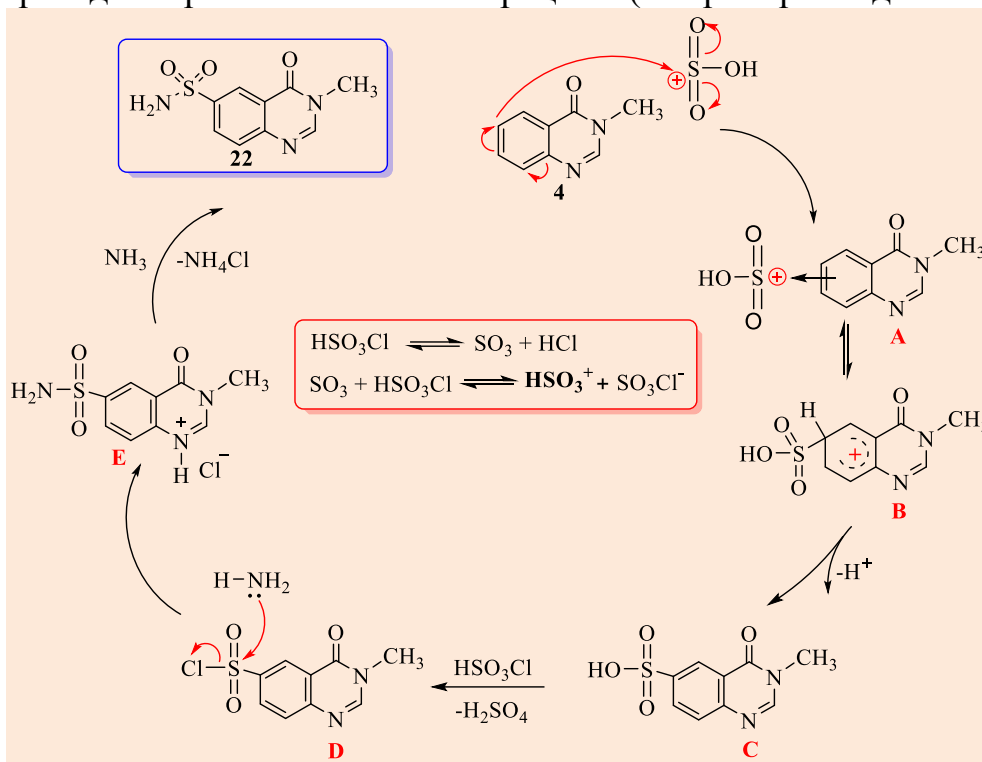
Первоначально в качестве промежуточного продукта образуется 3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфохлорид (A), с высоким синтетическим потенциалом, а его реакция с избытком концентрированного водного аммиака (25% NH₄OH) приводит к синтезу ожидаемых сульфонамидов (**22-31**). Эти условия, выбранные на основе многочисленных экспериментов, дали наилучшие результаты и поэтому были признаны наиболее оптимальными. Этот метод позволил синтезировать новые сульфонамиды (**22-31**) с высокими выходами (78-92%) (таблица 2).

Таблица 2. Некоторые физико-химические свойства полученных веществ (22-31)

Соединение	Брутто формула	Выход, %	R _f (хлороформ: метанол-10:1)	Т.пл., °С
22	C ₉ H ₉ N ₃ O ₃ S	90	0.20	243-245
23	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	88	0.27	198-200
24	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	85	0.40	180-182
25	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	80	0.55	173-174
26	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	92	0.37	264-266
27	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	90	0.56	252-254
28	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	88	0.47	216-218
29	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	85	0.38	181-182
30	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	80	0.45	243-244
31	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	78	0.52	235-237

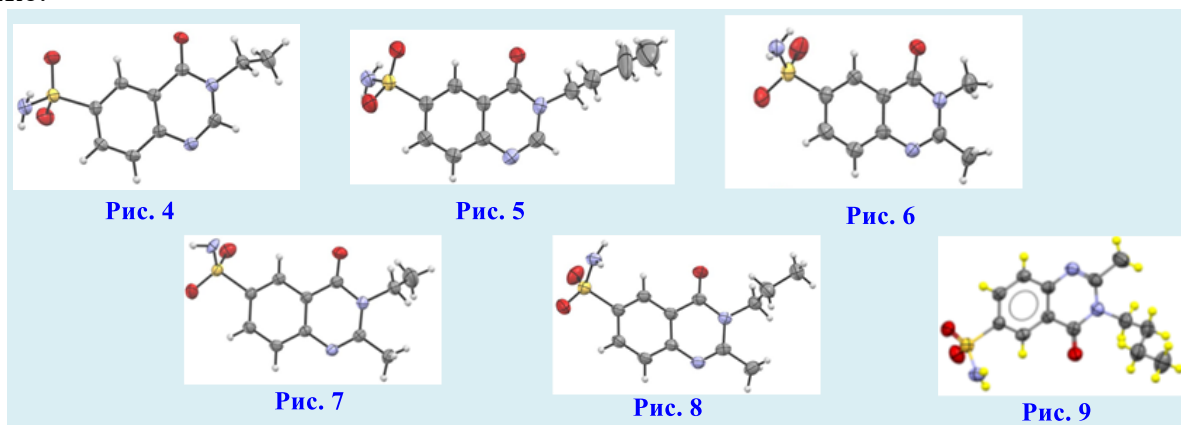
Было отмечено, что с увеличением количества метиленовых групп в хиназолонах – содержащих амильную (C₅H₁₁), гексильную (C₆H₁₃), гептильную (C₇H₁₅) и бензильную (C₆H₅-CH₂) групп, хлорсульфонирование не идет.

Ниже приведен вероятный механизм процесса (на примере соединения 4):



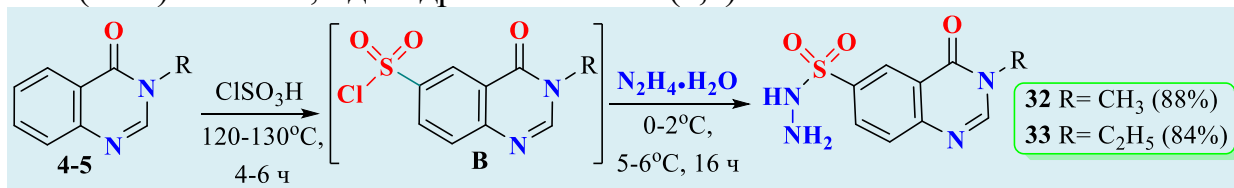
Реакция в основном протекает в три стадии, а именно электрофильное замещение исходного 3-метилхиназолин-4-она (4) в присутствии хлорсульфоновой кислоты на бензольном кольце (сначала образуется π-комплекс (A), затем σ-комплекс (B)), с выделением соответствующей сульфокислоты (C) в качестве промежуточного продукта: под действием избытка хлорсульфоновой кислоты в реакционной смеси сульфокислота вступает в реакцию нуклеофильного замещения с образованием сульфохлорида (D), который под действием избытка концентрированного водного аммиака (25% NH₄OH) вступает в реакцию нуклеофильного замещения с образованием ожидаемого продукта - синтеза сульфонамида (22) в виде основания.

Кристаллические структуры некоторых полученных соединений (**23**, рисунок 4; **25**, рисунок 5; **26**, рисунок 6; **27**, рисунок 7; **28**, рисунок 8; **29**, рисунок 9) представлены ниже:



Структуры полученных соединений **22-31** подтверждены с использованием современных физических методов исследования: ИК-, ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии, TLC-MS масс-спектрометрии и РСА. В частности, в ИК-спектре соединения **28** частота поглощения аминогруппы (NH_2), связанной с сульфонильной группой, проявляется в слабой области (3244 см^{-1}), SO_2 группы- в областях 1389 и 1165 см^{-1} , а связи C-S - в области 755 см^{-1} . Его (**28**) ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) спектр включает двухпротонный синглет NH_2 -группы (2H, c) в сульфонамидном (SO_2NH_2) фрагменте при 7.5 м.д., однопротонный дублет ароматического протона $\text{Ar}_\text{H-5}$ (1H, д, $J=2.3$) при 8.5 м.д., однопротонный дублет дублетов $\text{Ar}_\text{H-7}$ (1H, дд, $J=8.6, 2.2$) при 8.1 м.д., однопротонный дублет $\text{Ar}_\text{H-8}$ (1H, д, $J=8.0$) при 7.7 м.д. и трехпротонный синглет (3H, c), принадлежащий 2- CH_3 в пиримидиновом кольце при 2.6 м.д., относительно сильном поле 0.9 м.д. Наличие трехпротонного триплета (3H, т, $J=7.3$), характерного для метильной группы, принадлежащей фрагменту N^3 -пропила в области, двухпротонного (2H, м) мультиплета в области 1.6 м.д. и двухпротонного (2H, т, $J=5.0$) триплета в области 3.9 м.д. подтверждает его структуру. В результате были разработаны простые и эффективные методы одnoreакторного (One-pot) синтеза реакционноспособных сульфонамидов.

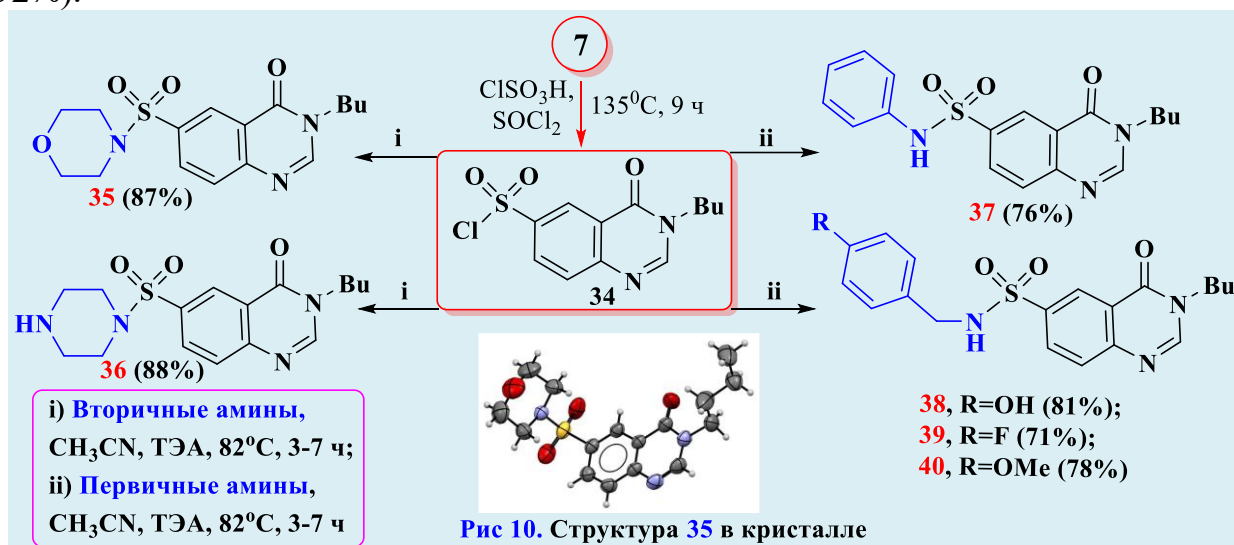
Синтез 3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфогидразидов. В синтетической органической химии большое значение имеет синтез веществ, содержащих бинуклеофильный гидразинильный фрагмент, который считается одним из важнейших синтонов. Для этого мы провели реакцию гидразидирования с использованием гидразингидрата. Для этого был использован метод одnoreакторного синтеза, а в качестве исходных соединений были выбраны 3-метил(этил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолины (**4,5**):



В реакции эквивалентная смесь хлорсульфоновой кислоты и субстрата в соотношении 10:1 нагревалась на масляной бане при температуре $120-130^\circ\text{C}$ в течение 4-6 часов, не выделяя промежуточный продукт (6-хлорсульфонильное

производное, **В**) из реакционной смеси, его подвергали взаимодействию с водным раствором гидразингидрата в соотношении 3:1, и были синтезированы ожидаемые 6-сульфогидразиды (**32**, **33**). В спектре ЯМР ^1H соединения **33** (600 МГц, ДМСО- d_6) присутствует однопротонный мультиплет, принадлежащий NH-атому гидразинильной группы в области 8.1 м.д., дублет $A_{\text{H}}-8$ протона при 8.42 м.д. (1H, д), однопротонный уширенный синглет $A_{\text{H}}-2$ протона при 8.39 м.д. (1H, уш.с), дублет дублетов $A_{\text{H}}-7$ протона при 7.72 м.д. (1H, дд, $J=8.7, 1.9$) и однопротонный синглет (1H, с) $A_{\text{H}}-5$ протона при 8.54 м.д., значения ХС двухпротонного (2H, кв, $J=6.0$) квартета метиленовой группы при 4.04 м.д., и трехпротонного (3H, т, $J=6.0$) триплета метильной группы при 1.3 м.д., принадлежащей N^3 -этильному фрагменту подтверждают его структуру.

Реакции нуклеофильного замещения 3-бутил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфохлаорида в присутствии аминов. В ходе экспериментов синтез сульфонамидов осуществлялся поэтапно. Синтез хлорсульфонильного производного (**34**) осуществлялся путем взаимодействия 3-бутил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина (**7**) с хлорсульфоновой кислотой в качестве исходного вещества в присутствии тионилхлорида. В этом случае смесь субстрата (**7**), хлорсульфоновой кислоты и тионилхлорида в 1:10:2.5 эквивалентном соотношении кипятили с обратным холодильником в течение 9 часов и 3-бутил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфохлаорид (**34**) получен с высоким выходом (92%):

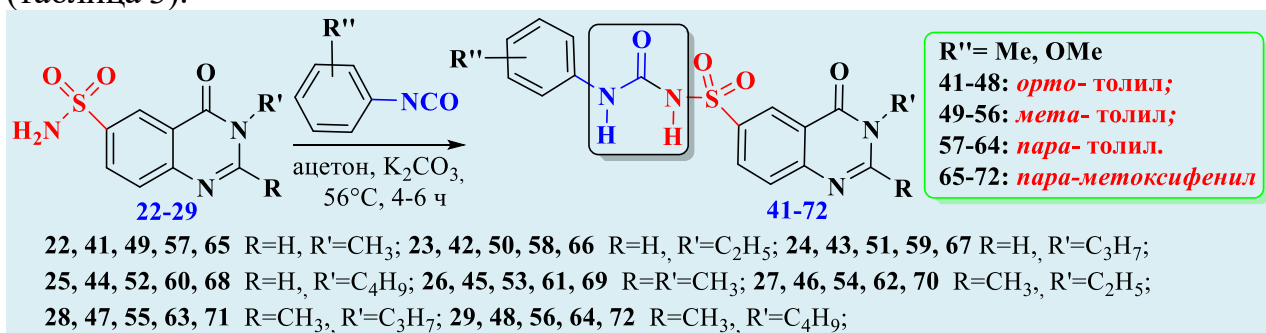


Реакции нуклеофильного замещения полученного сульфохлорида (**34**) с соответствующими аминами проводились в присутствии ТЭА (2 эквивалента), при этом субстрат (**34**) и соответствующие амины использовались в 1:1.5 эквивалентном соотношении. Ацетонитрил (апротонный) использовался в качестве растворителя в синтезе сульфаниламидов (**35-40**).

Структуры полученных соединений **35-40** были полностью подтверждены на основании данных ИК-, ^1H -, ^{13}C -ЯМР спектроскопии и результатов РСА (рисунок 10). В спектре ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) 3-бутил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-морфолиноссульфонамида (**35**) в области 8.4 м.д. обнаружен синглетный сигнал (1H, с) протона Н-2, принадлежащего пиримидиновому кольцу, а в областях 3.6 м.д. (4H, м) и 2.9 м.д. (4H, м) обнаружены мультиплетные сигналы протонов CH_2 группы

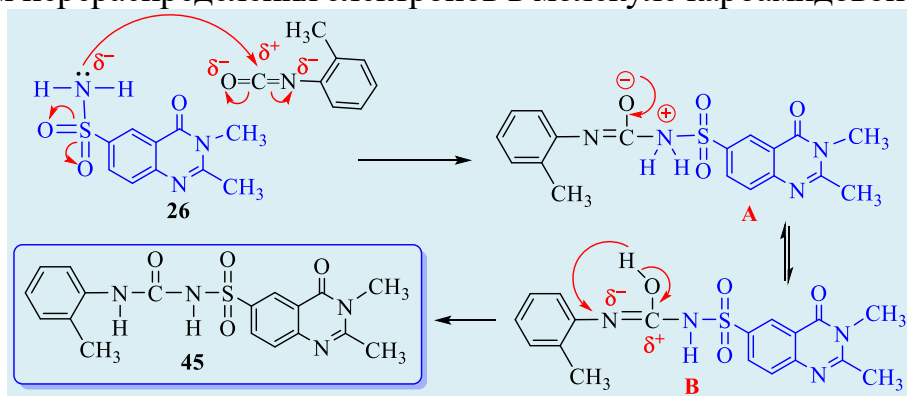
в морфолиновом фрагменте. Также наличие сигналов в виде триплета метильной группы N³-бутила при 0.9 м.д. (3H, т, J=7.3), метиленовых групп - мультиплет при 1.4 м.д. (2H, м), квартет при 1.7 м.д. (2H, к, J=7.4) и триплет N³-CH₂ группы при 3.9 м.д. (2H, т, J=7.3) подтверждает его структуру.

Получение сульфонилмочевин из 2H(метил)-3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамидов, изомерных толилизотиоцианатов и *п*-метоксифенилизотиоцианатов. Для получения новых сульфонилмочевин, представляющих практический интерес, были проведены реакции нуклеофильного присоединения в относительно мягких условиях с использованием в качестве субстратов моноалкил- (**22-25**) и диалкилхиназолонов (**26-29**), изомерных (*орто*-, *мета*-, *пара*-)толилизотиоцианатов и *пара*-метоксифенилизотиоцианатов. Реакцию проводили путем кипячения смеси субстратов (**22-29**), изотиоцианатов и сухого поташа в 1:1.2:1 эквивалентном соотношении в абсолютном ацетоне в течение 4-6 часов (таблица 3):



В результате проведенных исследований осуществлен синтез продуктов **41-48** (71-89%), **49-56** (79-95%), **57-64** (68-85%) и **65-72** (70-86%) с высокими выходами.

Ниже приведен вероятный механизм реакции (на примере соединения **26**), которая может протекать по механизму нуклеофильного присоединения. Для этого относительно слабый нуклеофильный центр сульфонамидного фрагмента в исходном соединении (**26**) – первичный атом азота аминогруппы – начинает нуклеофильную атаку на сильно электрофильный атом углерода молекулы изотиоцианата, в результате чего первоначально образуется продукт нуклеофильного присоединения (**A**) в виде соли, из которой может образоваться промежуточная карбамидовая кислота (**B**). Соответствующая сульфонилмочевина (**45**) может быть получена путем перераспределения электронов в молекуле карбамидовой кислоты.



При использовании в экспериментах изомерных толилизотиоцианатов электрофильность атома углерода группы -N=C=O (изотиоцианатной) изменяется по-разному в результате +I-эффекта метильных групп. При этом электрофильность

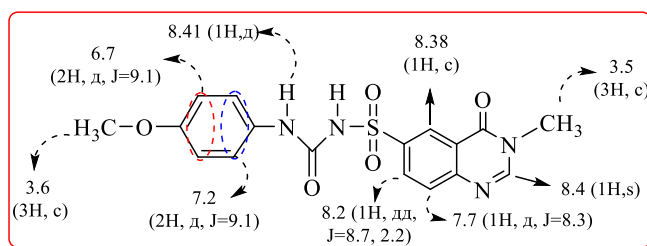
уменьшается в случае *орто*- и *пара*-изомеров, но немного увеличивается в случае *мета*-толилизотиоцианата. Следовательно, образование сульфонилмочевин (**49-56**) увеличивается в ряду $n\text{-CH}_3 < o\text{-CH}_3 < m\text{-CH}_3$.

Таблица 3. Некоторые физико-химические свойства полученных соединений (**41-72**)

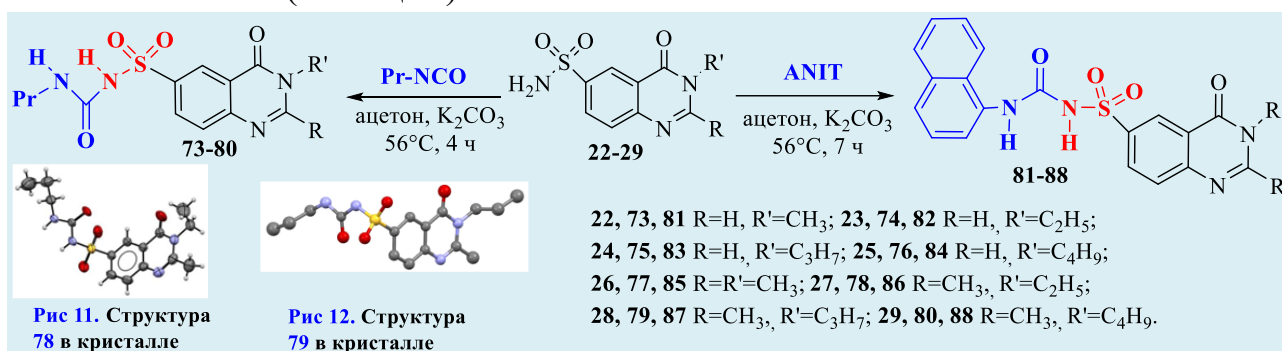
Соединение	Брутто формула	Выход, %	R _f (бензол : ацетон – 4:1)	Т.пл., °С
41	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	85	0.60	212-213
42	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	84	0.58	160-162
43	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	79	0.58	142-144
44	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	71	0.57	180-181
45	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	89	0.49	258-259
46	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	88	0.57	201-202
47	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	85	0.46	178-179
48	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	77	0.65	168-170
49	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	94	0.58	230-232
50	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	90	0.34	216-217
51	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	86	0.62	169-170
52	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	79	0.68	176-178
53	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	95	0.41	209-210
54	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	92	0.55	118-120
55	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	89	0.44	148-150
56	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	81	0.63	159-160
57	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	83	0.58	272-273
58	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	81	0.50	266-267
59	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	76	0.49	235-236
60	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	68	0.59	241-242
61	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	85	0.52	278-279
62	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	82	0.40	264-266
63	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	79	0.41	238-240
64	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	70	0.69	249-250
65	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₅ S	80	0.48	200-202
66	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	77	0.60	148-150
67	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	74	0.55	154-156
68	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	70	0.51	160-162
69	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	86	0.66	186-188
70	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	78	0.54	162-164
71	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	76	0.46	202-204
72	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₅ S	71	0.59	148-150

Структуры синтезированных соединений (**41-72**) полностью подтверждены на основании результатов ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии. В частности, в спектре ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆) соединения **65** трехпротонный синглетный (3H, c) сигнал N³-Me группы обнаружен при 3.5 м.д., а трехпротонный синглетный (3H, c) сигнал, принадлежащий *n*-OMe группе, обнаружен при 3.6 м.д. Иминогруппа (N-H) фрагмента мочевины демонстрирует однопротонный синглет (1H, c) при 8.41 м.д., протоны Н-5, Н-7, Н-8, принадлежащие бензольному кольцу, конденсированному с пиримидиновым кольцом, демонстрируют однопротонный синглет при 8.38 м.д. (1H, s), однопротонный дублет дублетов (1H, дд, J=8.7, 2.2) при 8.2 м.д. и однопротонный дублет (1H, д, J=8.3) при 7.7 м.д., ароматические протоны,

принадлежащие *n*-метокси-фенильному фрагменту: двухпротонный дублет Н-2' и Н-6' при 7.2 м.д. (2Н, д, J=9.1) и двухпротонный дублет (2Н, д, J=9.1) при 6.7 м.д., принадлежащий Н-3' и Н-5'.



Синтез сульфонилмочевин на основе 2Н(метил)-3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамидов, N-пропилизоцианата и α-нафтилизотиоцианата. Продолжая исследования, смесь 2Н(метил)-3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамидов (22-29) с N-пропилизоцианатом и α-нафтилизотиоцианатом (*α-naphthyl isocyanate (ANIT)*) в присутствии сухого поташа в 1:1.2:1 эквивалентном соотношении кипятили в абсолютном ацетоне при 56°C в течение 4-7 часов (таблица 4):



Изоцианатная группа (–N=C=O) является реакционноспособной функциональной группой, поэтому нуклеофильное присоединение сульфонамидов происходит легко. Реакции приводят к получению новых сульфонилмочевин (73-88) с N-пропилизоцианатом (68-85%) и α-нафтилизотиоцианатом (77-94%) с высокими выходами.

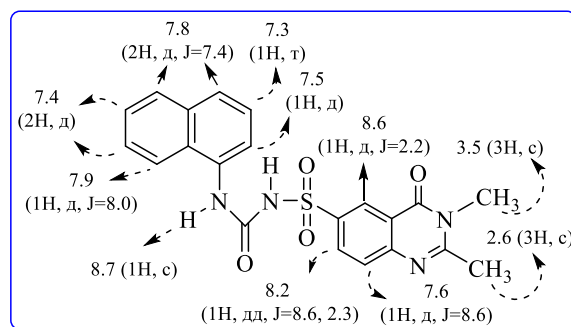
Таблица 4. Некоторые физико-химические свойства полученных соединений (73-88)

Соединение	Брутто формула	Выход, %	R _f ^{*,**}	Т.пл., °С
73	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	78	0.34*	166-167
74	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	75	0.50*	168-169
75	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	72	0.49*	154-155
76	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	68	0.59*	149-150
77	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	85	0.30*	200-201
78	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	80	0.40*	189-190
79	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	76	0.40*	171-173
80	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	70	0.69*	152-154
81	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	86	0.56**	200-202
82	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	83	0.55**	217-219
83	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	79	0.42**	152-153
84	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	77	0.73**	225-226
85	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	94	0.88**	168-170
86	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	92	0.72**	283-285
87	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	91	0.53**	258-260
88	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	90	0.70**	138-140

Система: *этилацетат:метанол – 2:1, **бензол:ацетон – 4:1

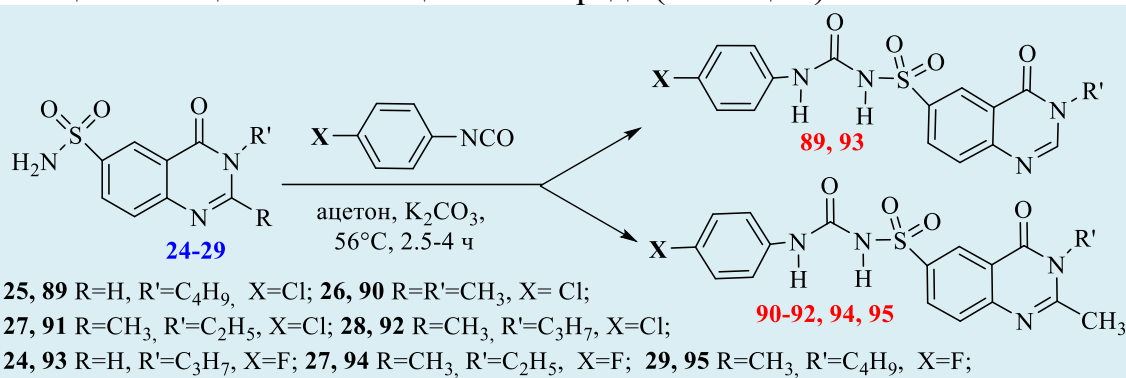
Структуры полученных соединений были полностью подтверждены с использованием методов ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии TLC-MS (73-88) и PCA (78, 79).

В спектре ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-d6) соединения **84** обнаружены сигналы протонов в областях 7.9 м.д. (1H, д, J=8.0, H-5''), 7.8 м.д. (2H, д, J=7.4, H-4',2''), 7.5 м.д. (1H, д, J=9.1, H-2'), 7.4 м.д. (2H, м, H-3'',4''), 7.3 м.д. (1H, т, H-3'), принадлежащие нафтильному кольцу, однопротонный дублет H-5 (1H, д, J=2.2)



ароматического кольца, конденсированного с пиримидиновым кольцом в области 8.6 м.д., протоны H-7 и H-8 были обнаружены при 8.2 м.д. в виде однопротонного дублета дублетов (1H, дд, J=8.6, 2.3) и дублета (1H, д, J=8.6) при 7.6 м.д., соответственно. Кроме того, сигнал N³-Me, относящийся к метильным радикалам, демонстрирует трехпротонный синглет при 3.5 м.д. (3H, c), а C²-Me демонстрирует трехпротонный синглетный ХС при 2.6 м.д. (3H, c), полностью подтверждает структуру этого соединения.

Реакции 2H(метил)-3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамидов с галогенсодержащими ароматическими изоцианатами. В ходе исследований были проведены реакции нуклеофильного присоединения 2H(метил)-3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамидов (**24-29**) с галогенсодержащими изоцианатами в щелочной среде (таблица 5):



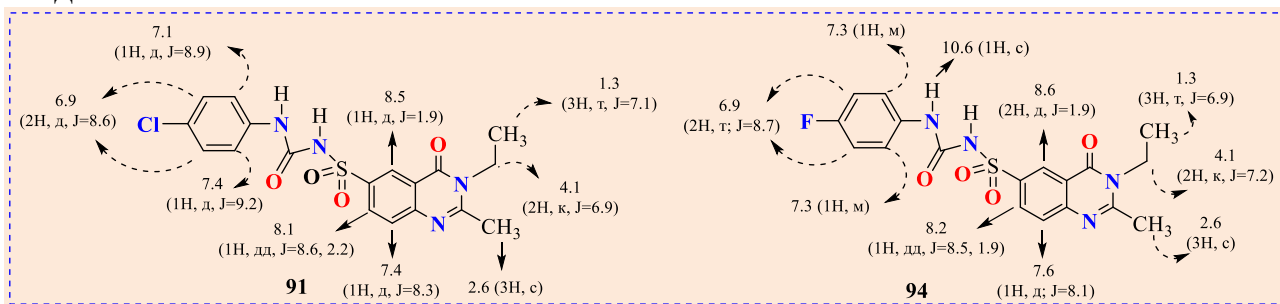
В результате получены сульфонилмочевины (**89-95**) с хорошими выходами.

Таблица 5. Некоторые физико-химические данные полученных соединений (**89-95**)

Соединение	Брутто формула	Выход, %	R _f (бензол:ацетон – 4:1)	Т.пл., °С
89	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O ₄ S	65	0.76	267-268
90	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O ₄ S	81	0.63	196-198
91	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O ₄ S	77	0.72	168-170
92	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ S	73	0.49	280-282
93	C ₁₈ H ₁₇ FN ₄ O ₄ S	62	0.58	124-126
94	C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S	70	0.50	148-150
95	C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₄ S	60	0.32	118-120

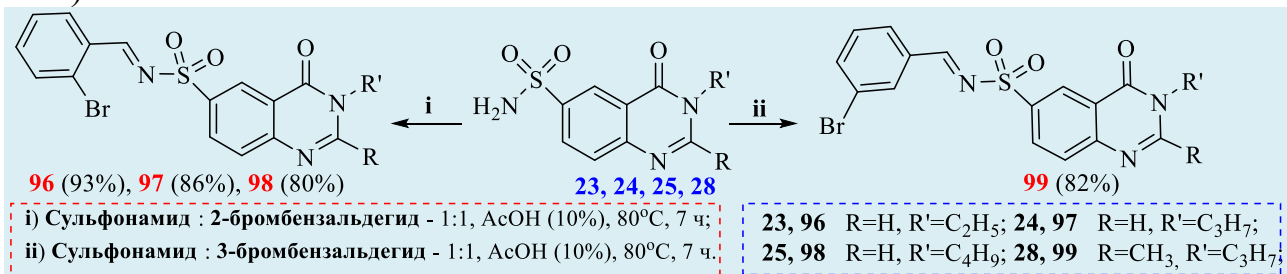
В спектре ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО-d6) полученных новых соединений (**89-95**) в области 8.5-8.7 м.д. (1H, c) наблюдается однопротонный синглет, принадлежащий иминогруппе фрагмента сульфонилмочевины, в области 6.7-7.4 м.д. наблюдаются двухпротонные сигналы, принадлежащие протонам H-3, H-5

галогенсодержащего ароматического кольца, а также химические сдвиги протонов Н-2, Н-6 в области 7.0-7.4 м.д. Ниже представлен анализ спектров ЯМР ^1H соединений **91** и **94**:

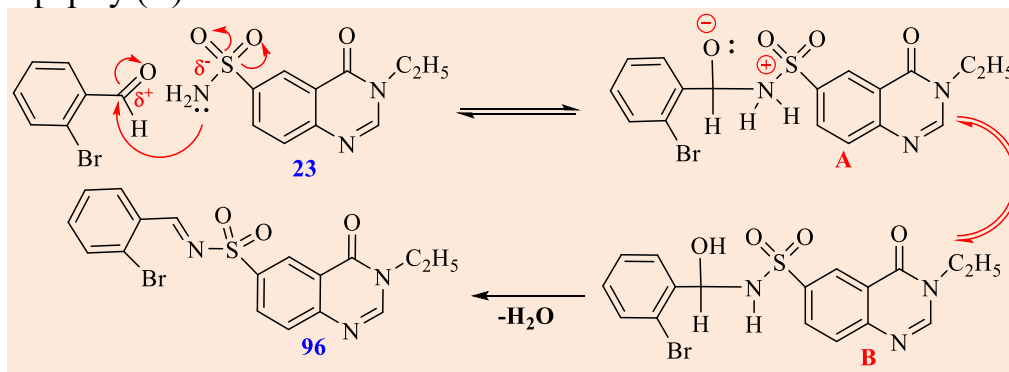


Примечательно, что сигналы протонов Н-3 и Н-5 в галогенсодержащих (F, Cl) веществах находятся в области 6.9–7.3 м.д. для хлорсодержащих соединений (**89-92**), а для фторсодержащих соединений (**93-95**) в области 6.7–6.9 м.д., сигналы Н-2 и Н-6 протонов хлорсодержащих веществ обнаружены в области 7.0–7.4 м.д., а для фторсодержащих соединений в области 7.3–7.4 м.д., что свидетельствует о существенном влиянии атома фтора на ХС протонов ароматического кольца.

Реакции 2Н(метил)-3-алкил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфон-амидов с замещенными бензальдегидами. Реакции сульфонамидов с изомерными бромбензальдегидами проводили путем нагревания 1:1.2 эквивалентной смеси исходных субстратов (**23, 24, 25, 28**) и альдегидов в присутствии 10%-ной уксусной кислоты при 80°C в течение 7 часов. В результате были синтезированы новые *E*-изомерные формы бензилиденсульфонамидов (**96-99**) с высокими выходами (80-93%):



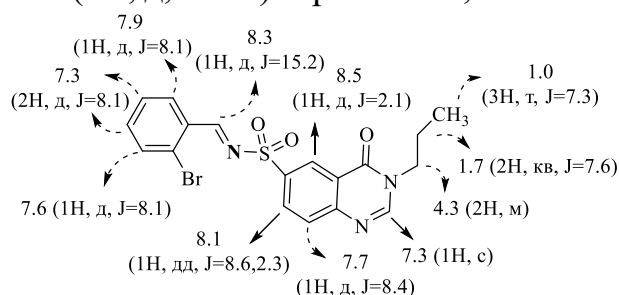
Ниже представлен вероятный механизм реакции (на примере соединения **23**), в котором нуклеофильное присоединение сульфонамида (**23**) к карбонильной группе ароматического альдегида приводит к образованию солеподобного соединения (A), которое можно преобразовать в относительно стабильную аминольную форму (B):



Целевой *E*-изомер бензилиденового - продукта (**96**) выделяется с высоким выходом из промежуточного аминала (**B**) в результате элиминирования молекулы воды в условиях реакции.

Структура синтезированных соединений изучена с использованием современных физических методов исследования (ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопия). В частности, в спектре ЯМР ^1H соединения **97** (400 МГц, ДМСО- d_6): в области 8.3 м.д. обнаружен однопротонный дублет азометиновой ($-\text{N}=\text{CH}-$) группы, принадлежащей замещенному бензальдегидному фрагменту (1H, д, $J=15.2$), в области 7.6 м.д. обнаружен однопротонный дублет протона Н-3', принадлежащей ароматическому кольцу, связанному с гидрозаметиновой группой (1H, д, $J=8.1$), в области 7.3 м.д. обнаружен двухпротонный дублет, принадлежащий протонам Н-4', Н-5' (2H, д, $J=8.1$, Н-4' и Н-5'), а в области 7.9 м.д. обнаружен однопротонный дублетный сигнал, ХС специфичный для Н-6' (1H, д, $J=8.1$). Кроме того,

однопротонный синглет (1H, с), специфичный для Н-2 пиримидинового кольца, обнаружен при 7.3 м.д., однопротонный дублет Н-5 (1H, д, $J=2.1$) при 8.5 м.д., однопротонный дублет дублетов Н-7 (1H, д, $J=8.6, 2.3$) при 8.1 м.д., и однопротонный



дублетный сигнал (1H, д, $J=8.4$), специфичный для Н-8 обнаружен при 7.7 м.д. Также наличие двухпротонного (2H, м) мультиплета, характерного для метиленовых групп N^3 -пропильной группы в области 4.3 м.д., двухпротонного (2H, к, $J=7.6$) квартета в области 1.7 м.д. и интенсивных триплетов с тремя протонами в области 1.0 м.д. (3H, т, $J=7.3$) доказывают структуру этого соединения.

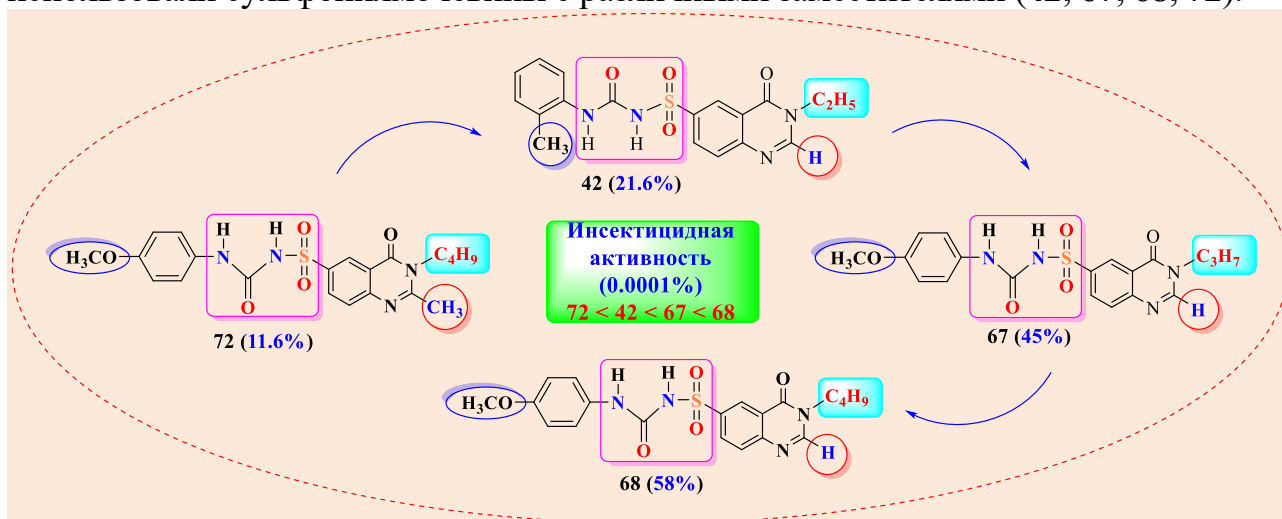
В разделе диссертации «**Биологическая активность синтезированных соединений**» представлены результаты исследования биологических свойств веществ. Лабораторные исследования проводились в лабораториях Биологии лекарственных и технических растений (заведующая лабораторией Р.П. Зокирова), Молекулярной генетики (заведующая лабораторией Ш.С. Азимова) и в отделе Фармакологии и токсикологии (заведующая отделом Ф.М. Турсунходжаева) Института химии растительных веществ.

Ингибирующая активность. Ингибирующую активность полученных веществ (**12-17**, **25-52**, **61-84**) определяли по методу Ю.В. Ракитина. Для этого были приготовлены рабочие растворы с концентрациями 0.5%, 0.05%, 0.005%, 0.1%, 0.01%, 0.001% и 0.0001%, которые были испытаны на пшенице сорта «Антонина» (однодольная) и огурцах сорта «Орзу». В качестве контроля использовали семена, замоченные в дистиллированной воде. Соединение **26** оказалось высокоактивным веществом в концентрации 0.05%, ингибируя корни пшеницы на 96.7% и корни огурцов на 97.4% по сравнению с контролем. При концентрации 0.005% действие вещества было несколько слабее, длина корней и побегов пшеницы составила 69.2% и 57.2% соответственно по сравнению с контролем.

Инсектицидная активность. Для оценки инсектицидной активности полученных соединений **59-68** был проведен первичный скрининг на личинках

капрового жука (*Trogoderma granarium* Everts). Для эксперимента вещества растворяли в воде с помощью Твина-80, рабочие растворы готовили на дистиллированной воде в концентрациях 0.1–0.01–0.001 мг/мл. Стандартными инсектицидами для эксперимента были Каратэ 50% к.э. (*Singenta Crop Protection AG, Швейцария*) и Энтоспилан 20.0% к.э. (*Ifoda-agro-kimyo-himoya, Узбекистан*). По результатам лабораторных исследований вещества **26**, **29**, **67** и **68** в концентрациях 0.1-0.01 мг/мл проявили высокую инсектицидную активность от 56.6% до 90.0%.

При изучении взаимосвязи “структура – биологическая активность” использовали сульфонилмочевины с различными заместителями (**42**, **67**, **68**, **72**).



В ходе данного исследования было установлено, что инсектицидная активность гибридных молекул «арил-гетарил», содержащих фрагмент сульфонилмочевины, увеличивается при введении электронодонорного заместителя в арильный фрагмент, наличии атома Н в положении С-2 пиримидинового кольца и увеличении размера алкильных групп в положении N³ в ряду **72** (11.6%) < **42** (21.6%) < **67** (45%) < **68** (58%). Результаты исследований доказали высокую токсичность производных сульфаниламидов в отношении червя *T. granarium* и возможность создания на их основе средств защиты сельскохозяйственных культур.

Антидиабетическая активность. Антидиабетическую активность синтезированных соединений **39-42**, **44**, **50**, **52**, **77**, **78**, **82** исследовали на фоне препаратов манинил (*Berlin Chemie, Германия*) и амарил (*Sanofi, Франция*) методом скрининга *in vivo*. Исследуемые вещества вводили перорально в дозах 1.3 и 5 мг/кг, а препарат сравнения манинил – в дозе 3.0 мг/кг соответственно. Полученные результаты показали, что USF-13 (**44**) и USF-15 (**48**) в дозе 5 мг/кг оказывали выраженный гипергликемический эффект при экспериментальной гипергликемии (30–40%). Для подтверждения результатов проведено повторное исследование с соединениями **44** и **48**, которое показало наличие диабета на фоне аллоксана, а через 21 день введен референтный препарат амарил в дозе 4 мг/кг соответственно. Полученные результаты показывают, что антидиабетическое действие амарила у крыс с тяжелым аллоксановым диабетом и контрольных крыс составило 36.2, 54.6 и 34.9% соответственно через 30 дней после введения. Исследования показывают, что результаты повторного исследования также подтвердили, что USF-15 (**48**) проявляет высокую гипергликемическую

активность у крыс с диабетом, вызванным аллоксаном. По результатам исследования готовится заявка в Агентство интеллектуальной собственности для получения патента.

Цитотоксическая активность. При изучении цитотоксической активности полученных соединений **42-44**, **46-48**, **49**, **54** в качестве стандартного препарата использовали цисплатин (*Cisplatin-Naprod, Индия*). Цитотоксическая активность соединений изучалась *in vitro* на линиях раковых клеток, таких как HeLa (карцинома эпителия шейки матки), HBL-100 (аденокарцинома молочной железы) и Her-2 (аденокарцинома гортани) в концентрации 100 $\mu\text{M/ml}$ ($P < 0.01$) с использованием метода МТТ, который основан на способности митохондриальных дегидрогеназ превращать водорастворимый 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолий бромид (*MTT, Acros organics, Бельгия*) во внутриклеточно кристаллизованный формазан. Образцы для исследования растворяли в ДМСО (0.8% по объему) и анализировали при концентрации 100 μM . Оптическую плотность определяли при длине волны 630 нм с использованием Microplate Reader RT-2100С (*Rayto, Германия*). Эксперимент проводился трижды, и все результаты были статистически проанализированы с использованием программного обеспечения Origin 8.6. Была проведена оценка надежности результатов, которая составила $P \leq 0,05$. Результаты показывают, что в исследованиях, проведенных на линиях раковых клеток HeLa, соединение **44** проявило высокую цитотоксическую активность (35.4 ± 0.1), тогда как соединения **42** (27.2 ± 0.5) и **46** (25.3 ± 0.4) имели слабую цитотоксичность в линии клеток аденокарциномы.

В третьей главе диссертации представлены экспериментальная часть, методы исследования, синтез исходных соединений, способы проведения их различных химических модификаций, методы идентификации и определения структуры соединений: в частности, описаны результаты хроматографии (ТСХ), спектроскопии (ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР) и масс-спектрометрии.

ВЫВОДЫ

1. Впервые успешно реализован одnoreакторный (One-pot synthesis) метод синтеза 3-алкил-, 2,3-диалкилхиназолонов с использованием хлорсульфоновой кислоты и аммиака, разработаны оптимальные методы получения сульфаниламидов и предложен вероятный механизм реакций.

2. В реакциях N^3 -алкилирования 2Н(алкил)хиназолин-4(3Н)-онов с гомологическим рядом алкилгалогенидов в присутствии щелочных катализаторов выход алкильных продуктов уменьшается в ряду (**4** (Me) > **5** (Et) > **6** (Pr) > **7** (Bu) > **8** (Pe) > **9** (Hx) > **10** (Hp)) с увеличением числа метиленовых групп алифатических радикалов и объясняется влиянием пространственных факторов.

3. Предложены методы синтеза сульфонилгидразидов, содержащих бинуклеофильный центр с высоким синтетическим потенциалом, с использованием одnoreакторных реакций 3-метил(этил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов, хлорсульфоновой кислоты и гидразингидрата.

4. Впервые установлено, что реакции нуклеофильного замещения 3-бутил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфохлорида с первичными, вторичными ароматическими и гетероциклическими аминами легко протекают в присутствии аминокомпонентов с высокой основностью, и разработаны методы получения новых сульфонамидов с высокими выходами.

5. Разработаны оптимальные условия для реакций сульфонамидов 2,3-диалкилхиназолон с замещенными изоцианатами (сульфонамид:изоцианат - 1:1.2, ацетон, 56°C, 2,5-7 часов), методы целенаправленного нуклеофильного присоединения и предложен вероятный механизм реакций.

6. Впервые показано образование гибридных молекул «арилденсульфонил-хиназолон» в форме *E*-изомера в результате каталитических (AcOH) реакций нуклеофильного присоединения-элиминирования сульфонамидов 2,3-диалкилхиназолон и замещенных бензальдегидов, выявлены основные факторы, влияющие на ход реакции.

7. Установлено, что при введении электронодонорного заместителя в арильный фрагмент, наличии атома водорода в положении С-2 пиримидинового кольца и с увеличением объема N³-алкильных групп гибридных молекул «арил-гетарил», содержащих фрагмент сульфонилмочевины, инсектицидная активность возрастает в ряду **72** (11.6%) < **42** (21.6%) < **67** (45%) < **68** (58%).

8. Структуры 99 синтезированных соединений (из которых 78 являются новыми) полностью подтверждены с использованием современных спектральных методов, изучены кристаллические структуры 11 веществ, результаты РСА 3 из них включены в Кембриджскую центральную кристаллографическую базу данных, и установлено, что среди соединений имеются вещества с высокой инсектицидной и антидиабетической активностью.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 02/30.01.2020. K/T.104.01
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
AT THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

ALLABERGENOVA SEVARA MAMMADJANOVNA

**SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF
SULFONAMIDES IN THE SERIES OF BICYCLIC QUINAZOLINES**

02.00.03-Organic chemistry

DISSERTATION ABSTRACT

of the doctor of philosophy (PhD) on chemical sciences

Tashkent – 2025

The title of the dissertation of the doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2024.4.PhD/K869.

The dissertation has been prepared at the Institute of the Chemistry of Plant Substances.

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.uzicps.uz) and on the website of "Ziyonet" information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor: Yakubov Ubaydullo Majitovich,
Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher

Official opponents: Yuldasheva Mukhabbat Razzokberdievna,
Doctor of Chemical Sciences, professor
Nasrullaev Azizbek Ozodovich,
PhD in chemical sciences, Associate professor

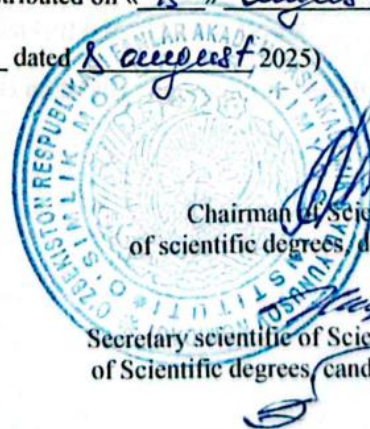
Leading organization: Tashkent Pharmaceutical Institute

The defense of the dissertation will take place on "22" August 2025 year at 9⁰⁰ at the Meeting of the Scientific council DSc.02/3001.2020.KV.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances (registered for № 53). (Address: 100170, Tashkent, 77 Mirzo-Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48). e-mail plant.inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of the Chemistry of Plant Substances (Address: 100170, Tashkent, 77 Mirzo-Ulugbek street. Phone: (99871) 262-59-13, Fax: (99871) 262 73 48), e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on "8" August 2025.

(Protocol at the register № 7 dated 8 August 2025)



Sh. Sh. Sagdullayev
Chairman of Scientific Council on awarding
of scientific degrees, doctor of technical sciences,
academician

N. K. Khidirova
Secretary scientific of Scientific Council on awarding
of Scientific degrees, candidate of chemical sciences,
senior researcher

E. Kh. Botirov
Chairman of Scientific seminar under Scientific Council
on awarding of scientific degrees, doctor of chemical sciences,
professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is to develop improved synthesis methods for heterocyclic sulfonamides, including bicyclic quinazolones, using the one-pot synthesis method, to carry out their targeted chemical modification, to compare the results, and to determine the structure, physicochemical, and biological properties of the synthesized compounds.

The objects of the research work are quinazolin-4(3H)-one, 2-methylquinazolin-4(3H)-one, 2H(methyl, ethyl)-3-alkylquinazolin-4(3H)-ones, 2H(methyl, ethyl)-3-alkyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-6-sulfonamides synthesized on their basis and their new derivatives.

The scientific novelty of the study is as follows:

In the N³-alkylation reactions of 2H (alkyl) quinazolin-4(3H)-ones in the presence of alkaline catalysts, it was found that with an increase in the number of methylene groups of aliphatic radicals, the yield of alkyl products decreases in the order (**4** (Me) > **5** (Et) > **6** (Pr) > **7** (Bu) > **8** (Pe) > **9** (Hx) > **10** (Hp)) and is explained by the effect of spatial factors;

for the first time, a One-pot synthesis method of 3-alkyl-, 2,3-dialkylquinazolones using chlorosulfonic acid and ammonia was successfully implemented, optimal methods for obtaining sulfonamides and a possible mechanism of the reactions were proposed;

it has been shown that sulfonylhydrazides containing a binucleophilic center with high synthetic potential can be formed by single-reactor reactions of 3-methyl (ethyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolines, chlorosulfonic acid, and hydrazine hydrate;

it has been proven that nucleophilic substitution reactions of 3-butyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-6-sulfochloride with primary, secondary aromatic, and heterocyclic amines proceed easily with amino components of high basicity and yield new sulfonamides in high yields;

for the first time, the nucleophilic addition of 2,3-dialkylquinazolone sulfonamides to isomeric tolylisocyanates was carried out, and the formation of sulfonylureas was theoretically substantiated in the order $p\text{-CH}_3 < o\text{-CH}_3 < m\text{-CH}_3$, and a tentative mechanism of the reactions was proposed;

the optimal conditions for the targeted nucleophilic addition reactions of 2,3-dialkylquinazolone sulfonamides and p-methoxy(fluoro, chloro)phenylisocyanates, propylisocyanate, naphthylisocyanate (sulfonamide:isocyanate - 1:1.2, acetone, 56°C, 2.5-7 hours) were recommended;

it was found that the insecticidal activity increases depending on the type and location of the substituents in the substrate in the order **72** (11.6%) < **42** (21.6%) < **67** (45%) < **68** (58%) of the “aryl-hetaryl” hybrid molecules with a sulfonylurea fragment;

it has been found that quinazolones with arylidenesulfonyl fragments are formed as a result of the nucleophilic addition-elimination reaction of 2,3-dialkylquinazolone sulfonamides and substituted benzaldehydes in the presence of acid catalysts.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained on the improved synthesis of 3-Alkyl- and 2,3-dialkylquinazolones, sulfochlorides, sulfonamides, sulfonylhydrazides based on them, the preparation of targeted nucleophilic substitution/addition products from them, and the determination of the structure and biological properties of the synthesized compounds:

X-ray diffraction results of 3-butyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-6-sulfonamide, 3-butyl-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-6-sulfonamide, 2-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1-yl chloride are included into Cambridge Crystallographic Database (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC: 2190885, 2345709, 2416982). The results of including new compounds into the database made it possible to synthesize similar compounds and describe their structure;

the results of the synthesis and chemical transformation of sulfonamides, including bicyclic quinazolines, were used in the synthesis of quinazolin-4-one, 2-methylquinazolin-4-one, 2,3-dimethylquinazolin-4-one in the implementation of the fundamental project F-FA-2021-408: “Study of the patterns of introducing pharmacophoric fragments into a molecule based on modern cross-coupling and heterocyclization reactions” (2021-2024 (Certificate 4/1255-409 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated Fevral 14, 2025). As a result, it was found that the Wilgerodt – Kindler reaction in the presence of synthesized 2-methylquinazolin-4-one and 2,3-dimethylquinazolin-4-one proceeded easily, and the synthesis of new thioamides was successfully carried out.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists an introduction, three chapters, conclusion, a list of references and an appendix. The volume of the thesis is 119 pages.

E'LON QILINGAN ISHLAR RO'YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I bo'lim (часть I; part I)

1. Pirnazarova N, Yakubov U, Allabergenova S, Tojiboyev A, Turgunov K, Elmuradov B. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 3-methyl-4-oxo-N-phenyl-3,4-dihydroquinazoline-2-carbothioamide. *Acta Crystallographica Section E*. -2022. -E78. -p.47-50 (№3, Scopus, 1.2).
2. Allabergenova S.M., Yakubov U.M., Tojiboev A.G., Turgunov K.K., Ashurov J.M., Elmuradov B.Zh. Synthesis, crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 3-butyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-6-sulfonamide. *Chemical Data Collections*. -2022. -41. -p.100926 (№3, Scopus, 2.218).
3. Allabergenova S.M., Yakubov U.M., Elmuradov B.Zh. 6-Sulfonamid-2-H(metil)-3-metilxinazolin-4-onlarni naftilizotsianat bilan reaksiyalari. *Tovarlar kimyosi va xalq tabobati jurnali*. -2023. -№2. -99-107 б. (02.00.00, RG).
4. Allabergenova S.M., Zulpanov F.A., Meyliyeva M.T., Pirnazarova N.B., Yakubov U.M., Elmuradov B.J., Bitsiklik xinazolin-4-onlar qatorida sulfonamid sintezi. *QarDU Xabarlari*. -2023. -№63. -61-66 b. (02.00.00).
5. Allabergenova S.M., Zulpanov F.A., Pirnazarova N.B., Yakubov U.M., Zokhidov K.O., Abdullayev S.S., Mamadrakhimov A.A., Ashurov J.M., Tojiboev A.G., Elmuradov B.Zh. Design and one-pot synthesis of 2H (methyl)-3-alkyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-6-sulfonamides. *Chemical Data Collections*. -2024. -53. -101160 (№3, Scopus, 2.218).
6. Davlatboev M., Allabergenova S., Zulpanov F., Yakubov U., Tojiboev A., Sattarov T. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 2-methylquinazolin-4(3H)-one hydrochloride. *Acta Crystallogr. Section E. Crystallogr. Commun.*, -2025. -E81. -p.144-147 (№3, Scopus, 1.2).

II bo'lim (часть II; part II)

7. Аллабергенава С.М., Пирназарова Н.Б., Якубов У.М., Зохидов Қ.О., Элмурадов Б.Ж. Синтез сульфонамидов N-алкилзамещенных бициклических хиназолинов. “Проблемы и перспективы химии товаров и народной медицины” Материалы VII-международной научно-практической конференции. 18-19 сентябрь. Андижан. 2020. С.281-282.
8. Тураева С.М., Пирназарова Н.Б., Аллабергенава С.М., Якубов У.М. Инсектицидная активность сульфонамидов производных хиназолинового ряда.

Республиканская научно и научно-техническая конференция на тему “*Роль молодёжи в развитии науки и образования*”. 30 октябрь. Ташкент. 2020. С.155-156.

9. Аллабергенова С.М., Зулпанов Ф.А., Пирназарова Н.Б., Якубов У.М., Элмурадов Б.Ж. Однореакторный синтез сульфонамидов в ряду бициклических хиназолин-4-онов. “*Кимёнинг долзарб муаммолари*” мавзусидаги Республика илмий-амалий анжуман материаллар тўплами. 4-5 февраль. 2021. Тошкент. 267 б.
10. Абдуллаев С.С., Аллабергенова С.М., Зулпанов Ф.А., Мамадрахимов А.А., Пирназарова Н.Б., Элмурадов Б.Ж. Синтез и структурное исследование 2-метил-3-гексилхиназолин-4-она. “*Кимёнинг долзарб муаммолари*” мавзусидаги Республика илмий-амалий анжуман материаллар тўплами. 4-5 февраль. 2021. Тошкент. 268 б.
11. Абдуллаев С.С., Аллабергенова С.М., Зулпанов Ф.А., Пирназарова Н.Б., Якубов У.М., Элмурадов Б.Ж., Мамадрахимов А.А. Рентгеноструктурного анализа монокристаллов 6-сульфонамид -2-метил-3-бутилхиназолин-4-она. Қарши давлат университети “*Замонавий органик кимёнинг долзарб муаммолари*” Республика илмий-амалий анжумани материаллари. 1 май. Қарши. 2021. 5 б.
12. Tojiboyev A.G., Allabergenova S.M., Yakubov U.M., Turgunov K.K., Ashurov J.M., Elmuradov B.Zh. Synthesis and crystal structure of 6 sulfonamide-3-butylquinazolin-4-one. S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances As Ruz 14th international Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 7-8. Tashkent. 2022. p.148.
13. Mutalliev L.Z., Abdullaev S.S., Allabergenova S.M., Yakubov U.M., Mamadrakhimov A.A., Ashurov J.M. Crystal structure of 6-sulfonamide-3-ethylquinazoline-4-one. S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances As Ruz 14th international Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 7-8. Tashkent. 2022. p.122.
14. Allabergenova S.M., Yakubov U.M., Rakhmonov B.D., Elmuradov B. Zh. Synthesis of 2-ethyl-3-methyl(ethyl)quinazoline-4-one sulphoamides. S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances As Ruz 14th international Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 7-8. Tashkent. 2022. p.24.
15. Allabergenova S.M., Yakubov U.M., Elmuradov B.J. Bitsiklik xinazolin-4(3H)-onlar qatorida sulfonilmochevinalarning sintezi. “*Kimyoning rivojida fundamental, amaliy tadqiqotlar va ularning istiqbollari*” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi. 22-23 sentabr. Toshkent. 2022. 160-161 b.

16. Allabergenova S.M., Yakubov U.M., Elmuradov B. Zh. Synthesis of targeted sulfonylureas in the series of bicyclic 3-alkylquinazolones. Acad. S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances international scientific conference “*Actual problems of the chemistry of natural compounds*”. Abstracts. March 15-16. Tashkent. 2023. p. 250.
17. Mamadaminov H.U., Zokirova R.P., Allabergenova S.M., Yakubov U.M., Yoldoshev Sh.U., Elmuradov B. Zh. Herbicidal activity of sulfonylureas in the series of bicyclic alkylquinazolones. Acad. S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances international scientific conference “*Actual problems of the chemistry of natural compounds*”. Abstracts. March 15-16. Tashkent. 2023. p.322.
18. Tosheva N.A., Umarova M.R., Khamidova U.B., Pyakina G.A., Allabergenova S.M., Yakubov U.M., Azimova Sh.S. Study of cytotoxic activity of compounds based on bicyclic quinazoline sulphonylureas. Acad. S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances international scientific conference “*Actual problems of the chemistry of natural compounds*”. Abstracts. March 15-16. Tashkent. 2023. p.44.
19. Allabergenova S.M., Yakubov U.M., Elmuradov B.Zh. Novel sulfonamides in the series of bicyclic quinazolines. Acad. S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances international scientific conference “*Actual problems of the chemistry of natural compounds*”. Abstracts. March 15-16. Tashkent. 2023. p. 119.
20. Аллабергенова С.М., Якубов У.М., Элмурадов Б.Ж. Синтез новых сульфонилмочевин в ряду бициклических хиназолин-4-онов. Конференция на тему “*Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений*”. 23 - 24 ноябрь. Уфа. 2023. С.10-11.
21. Аллабергенова С.М., Якубов У.М., Элмурадов Б.Ж. 2,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин -6-сульфонамиднинг изомер монобром бензалдегидлар билан кимёвий ўзгаришларини ўрганиш. Материалы Международной недели инновационных инсайтов под лозунгом "Формируя будущее науки и техники" в рамках молодёжной конференции на тему "*Роль молодежи в развитии науки и образования нового Узбекистана*". 1-3 ноябрь. Ташкент. 2023. С.182-183.
22. Allabergenova S.M., Yakubov U.M., Elmuradov B.J. Yangi aril-geteril fragmentli sulfonilmochevinalar sintezi. “*Zamonaviy organik kimyo: yutuqlar, muammolar, yechimlar*” mavzusidagi ilmiy-amaliy anjumani. 20-21 sentabr. Toshkent. 2024. 59-60 b.