

**6-SULFONAMID-2-N(METIL)-3-METILXINAZOLIN-4-ONLARNI -A-NAFTIL
IZOTSIONAT BILAN REAKSIYALARI**

**РЕАКЦИЯ 6-СУЛЬФОАМИД-2-Н(МЕТИЛ)-3-МЕТИЛХИНАЗОЛИН-4-ОНА С - А -
НАФТИЛИЗОЦИАНАТОМ**

**REACTION OF 6-SULFONAMIDE-2-N(METHYL)-3-METHYLQUINAZOLIN-4-ONE
WITH - A -NAPHTHYLISOCYANATE**

*Sevara Mammadjanovna Allabergenova, S.Yu.Yunusov nomidagi O‘simlik moddalari kimyosi
instituti*

II bosqich tayanch doktoranti

*Ubaydullo Majitovich Yakubov, S.Yu.Yunusov nomidagi O‘simlik moddalari kimyosi instituti
Organik sintez va o‘simliklar himoyasi bo‘limi mudiri*

*Burxon Jo‘raevich Elmuradov, S.Yu.Yunusov nomidagi O‘simlik moddalari kimyosi instituti
Ilmiy ishlar va innovatsiyalar bo‘yicha direktor muovini*

DOI: <https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol2.iss3.2023.195>

Annotatsiya. 6-Sulfonamid-2-N(metil)-3-metilxinazolin-4-onlarni α -naftil izotsionati va potash ishtirokida, aseton erituvchisida reaksiyalari olib borildi. Natijada yaxshi unumlar bilan bisiklik xinazolin hosilalari qatorida sulfonilmochevinalar olindi. Olingan moddalarni tuzilishi zamonaviy IQ- va YaMR- spektrlari yordamida tahlil qilindi.

Аннотация. Реакция 6-сульфонамид-2-Н(метил)-3-метилхиназолин-4-она с α -нафтилизотицианатом и основанием калия в растворителе ацетоне. В результате среди бициклических производных хиназолина с хорошими выходами были получены сульфонилмочевины. Структура полученного вещества была подтверждена с помощью современной инфракрасной и ядерно-магнитно-резонансной спектроскопии.

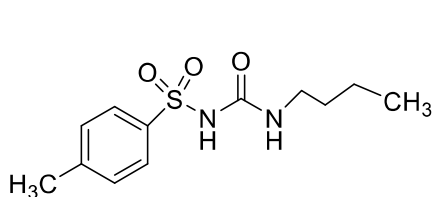
Abstract. Reaction of 6-sulfonamide-2-N(methyl)-3-methylquinazolin-4-one with α -naphthyl isocyanate and potassium base in acetone solvent. As a result, among bicyclic quinazoline derivatives, sulfonylureas were obtained in high yields. The structure of the resulting substance was analyzed using modern infrared and nuclear magnetic resonance spectroscopy.

Kalit so‘zlar: xinazolin, sulfanilamid, α -naftilizotsianat, sulfonilmochevina, infraqizil va yaderni-magnit spektroskopiya.

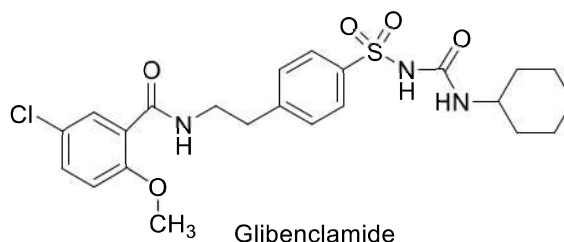
Ключевые слова: хиназолин, сульфониламид, α -нафтилизотицианат, сульфонилмочевина, инфракрасная и ядерно-магнитная спектроскопия.

Keywords: quinazoline, sulfonamide, α -naphthyl isocyanate, sulfonylurea, infrared and nuclear-magnetic spectroscopy.

Kirish. Hozirda zamonaviy farmakologiya sohasida ko‘plab zararsiz va faolligi yuqori sintetik dori vositalari ishlab chiqilmoqda. Shular qatori farmasevtika uchun zarur bo‘lgan biologik faol moddalar orasida, tarkibida turli xil funksional guruh saqlagan sulfonilmochevina hosilalari ko‘p uchraydi. Sulfonilmochevina preparatlari 50 yildan ortiq vaqt mobaynida qandli diabet kasalliklarini davolashda asosiy preparatlardan biri hisoblanib kelinmoqda, masalan tolbutamid, glibenklamid va b.(1-rasm) [1]. Bundan tashqari glinidlar, tiazolidindionlar [2], biguanidlar [3] va α -glyukozidaz ingibitorlari [4] kabi birikmalarning hosilalari ham sulfonilmochevina preparatlari singari qandli diabetning II toifasini davolashda salmoqli foydalanib kelinmoqda.



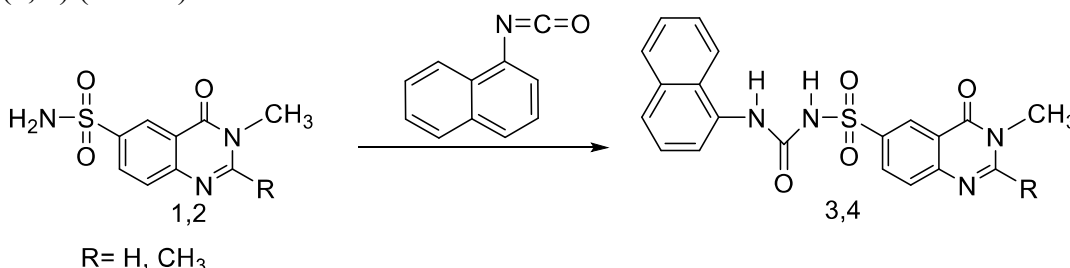
Tolbutamide



Glibenclamide

1-расм. Фармакологик фаол сульфониломочевиналар.

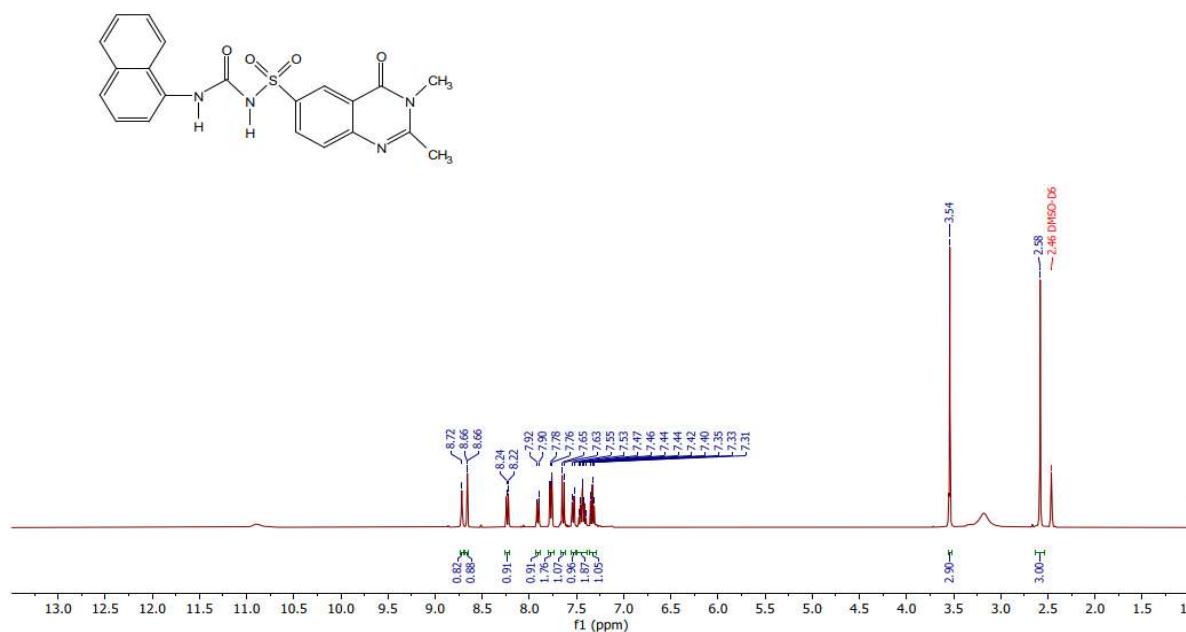
Tadqiqot natijalari. Ushbu tadqiqotimizdan maqsad, molekulasida sulfonilmochevina guruhi saqlagan farmakologik faollikka ega bo'lgan sulfonilmochevina hosilalari sintezini amalga oshirishdan iborat. Sulfonilmochevinalarning sintez qilish usullari bo'yicha ko'plab adabiyotlarda ma'lumotlar keltirilgan. Sulfonilmochevinalar sintezining qulay usullaridan biri sulfonamidlarni izotsianatlar bilan reaksiyalari hisoblanadi. Shuning uchun biz 6-sulfonamid-2-N(metil)-3-metilxiazolin-4-onlarni (**1**, **2**) α -naftil izotsionati bilan potash ishtirokida erituvchi asetonda reaksiyalarini olib bordik va bisiklik xiazolinlar qatorida tegishli sulfonilmochevinalarni sintez qilib oldik (**3**, **4**) (2-rasm).



2-rasm. Bisiklik xiazolin hosilalari qatori sulfonilmochevinalar sintezi.

Olingan (**3**, **4**) moddalarni tuzilishi zamonaviy IQ va YaMR spektrlari yordamida tasdiqlandi.

Allabergenova_83-B
1H_DMSO-d6+CCl4_07102022_400 MHz



3-rasm. 2,3-Dimetil-N-(naftalin-1-ilkarbomoi)-4-okso-3,4-digidroxiazolin-6-sulfonamid ¹H YaMR spektri

4-moddaniy (3-rasm) ^1H YaMR spektrida (400 MHz, DMSO- d_6) 8.77 m.u. sohalarida NH guruhidagi praton singlet ko'rinishida, pirimidin bilan kondensirlangan benzol halqasiga tegishli 5, 7 va 8-pratonlar mos ravishda 8.66 (1H, s, Ar-5), 7.92 (1H, d, Ar-7) va 7.54 (1H, d, Ar-8) m.u. sohalarda namoyon bo'ldi. Bundan tashqari naftalin halqasidagi aromatik pratonlar esa 8.23 (1H, dd) m.u., 7.77 (2H, d) m.u., 7.64 (1H, d) m.u., 7.45 (2H, m) m.u. va 7.33 (1H, t) m.u. sohalarida namoyon bo'ldi. Pirimidin halqasining 3-holatidagi azot atomi bilan bog'langan metil guruhidagi (N-CH₃) 3 ta pratonlar 3.54 m.u. sohalarida singlet ko'rinishida namoyon bo'lgan bo'lsa, 2.58 m.u. sohalarida esa (C-CH₃) ga tegishli 3 ta pratonlar ham singlet ko'rinishida bo'lishi aniqlandi.

Tajriba qism. Erituvchilar: aseton, xloroform, benzol, etil spirti, metil spirti, izopropil spirti. Birikmalarning IQ spektrlari Perkin Elmer firmasining (AQSh) FTIR System 2000 spektrometrida KBr li tabletkalarda, ^1H va ^{13}C YaMR spektrlari JNM-ECZ400R (Jeol, Yaponiya) ishchi chastotasi 400 MGs bo'lgan, ichki standart sifatida TMS (0 m.d.) dan foydalanilib, tetraxlorometan (CCl₄), dimetilsulfoksid (DMSO- d_6) eritmalarida olindi. Yupqa qatlamli xromatografiya (YuQX) Sigma-Aldrich, Silufol L/W 20sm \times 20sm UV-254 va Whatman[®] UV-254 (Germaniya) plastinkalarida tekshirildi, elyuent sifatida esa benzol:aseton – 4:1 nisbatdagi sistemadan foydalanildi. Sintez qilingan birikmalarning suyuqlanish haroratlari «BIOBASE BMP-M70» (Xitoy) priborlarida aniqlandi.

3-Metil-N-(naftalin-1-ilkarbomoil)-4-okso-3,4-digidroksiazolin-6-sulfonamid sintezi (3).

50 ml hajmli tubi yumaloq kolbaga 0.119 g (0.5 mmol) 6-sulfonamid-3-metilksiazolin-4-on (1), 0.087 g (0.52 mmol, $d=1,17 \text{ g/sm}^3$) α -naftilizotsianat va 0.071 g (0.52 mmol) potash solib, aseton erituvchisida teskari sovutgich orqali moy hammomida 6 soat davomida 56°C haroratda qizdirildi. Reaksiyon aralashma xona haroratigacha sovutilgach, tushgan cho'kma filtrlandi, suv bilan yuvildi va quritildi. Mahsulot spirtida qayta kristallandi va 0.113 g (56 %) 3-modda olindi, suyuqlanish harorati 140-142 °C (etanol), $R_f=0.83$ (sistema: benzol:aseton – 4:1).

2,3-Dimetil-N-(naftalin-1-ilkarbomoil)-4-okso-3,4-digidroksiazolin-6-sulfonamid sintezi (4).

50 ml hajmli tubi yumaloq kolbaga 0.126 g (0.5 mmol), 6-sulfonamid-2,3-dimetilksiazolin-4-on, 0.087 g (0.52 mmol, $d=1,17 \text{ g/sm}^3$) α -naftilizotsianat va 0.087 g (0.52 mmol) potash solib, aseton erituvchisida teskari sovutgich orqali moy hammomida 6 soat davomida 56°C haroratda qizdirildi. Reaksiyon aralashma xona haroratigacha sovutilgach, tushgan cho'kma filtrlandi, suv bilan yuvildi va quritildi. Mahsulot spirtida qayta kristallandi va 0.130 g (62 %) 4-modda olindi, suyuqlanish harorati 168-171 °C (etanol), $R_f=0.88$ (sistema: benzol : aseton – 4:1).

Xulosa. Zamonaviy spektrlar tahlili shuni ko'rsatdiki bisiklik ksiazolin hosilalari qatori sulfonamidlarni α -naftil izotsionati bilan reaksiyasi natijasida bisiklik ksiazolin hosilalari qatorida yangi sulfonilmochevina hosilalari sintez qilib olindi. Olingan sulfonilmochevina hosilalarini qandli diabetga qarshi faolliklari o'rganilmoqda.

Введение. В настоящее время в области современной фармакологии разрабатывается множество безвредных и высокоактивных синтетических препаратов. Среди них много производных сульфонилмочевины, содержащих различные функциональные группы биологически активных веществ, необходимых для фармацевтики. Препараты сульфонилмочевины уже более 50 лет считаются одними из основных в лечении сахарного диабета, такие как толбутамид, глибенкламид и др. (рис. 1) [1]. Кроме того, при лечении сахарного диабета II типа широко применяются производные таких соединений, как глиниды, тиазолидиндионы [2], бигуаниды [3] и ингибиторы α -глюкозидазы [4].

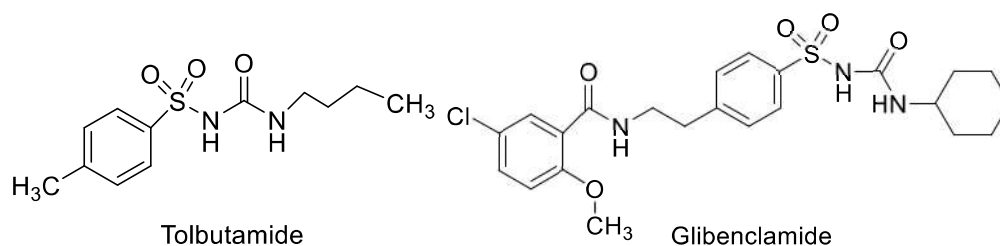


Рисунок 1. Фармакологически активные производные сульфонилмочевины.

Результаты и обсуждение:

Целью наших исследований является синтез производных сульфонилмочевины, содержащих группы сульфонилмочевины и обладающих фармакологической активностью. Сведения о методах синтеза сульфонилмочевины приведены во многих источниках. Поэтому мы провели реакцию 6-сульфонамидо-2-N(метил)-3-метилхиназолин-4-онов (1, 2) с α -нафтилизотиоцианатом в присутствии поташа в растворителе ацетоне и синтезировали соответствующие сульфонилмочевины (3, 4) (Рис. 2).

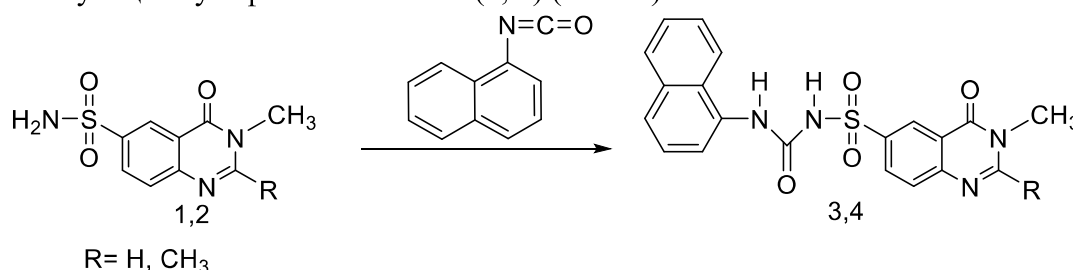


Рисунок 2. Синтез сульфонилмочевины бициклических производных хиназолина

Строение полученных веществ (3, 4) подтверждено современными ИК- и ЯМР-спектрами.

Allabergenova_83-B
1H_DMSO-d6+CCl4_07102022_400 MHz

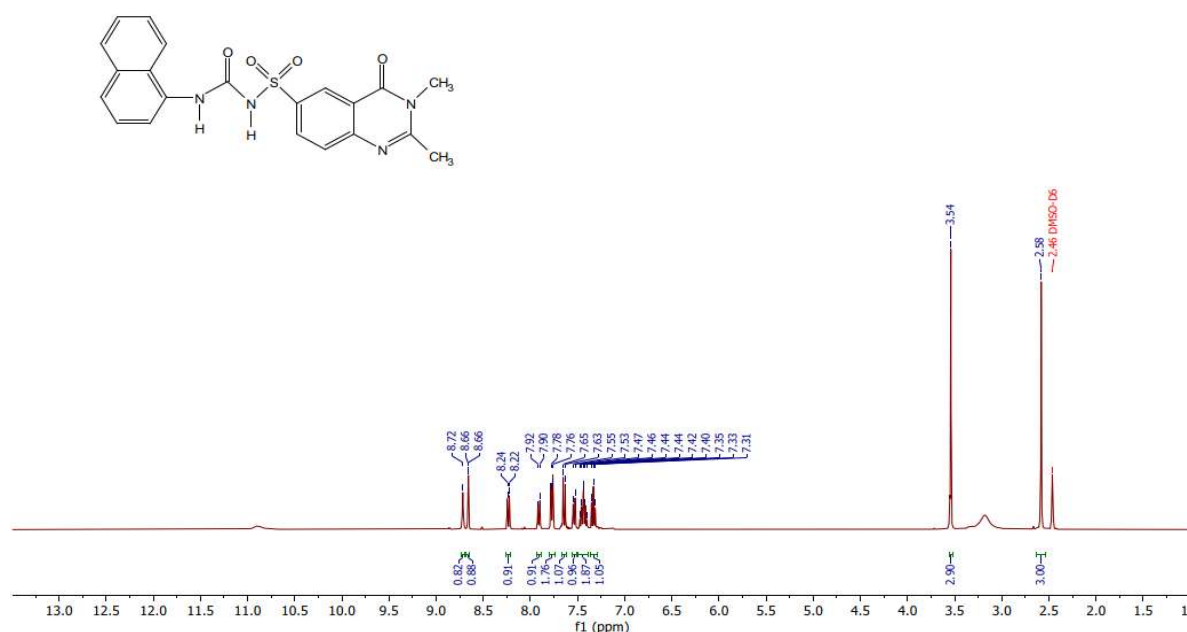


Рисунок 3. Спектр ЯМР 1N 2,3-диметил-N-(нафталин-1-илкарбомойл)-4-оксо-3,4-дигидрохинолазин-6-сульфонамид

В спектре ^1H ЯМР вещества **4** (рис. 3) (400 МГц, ДМСО- d_6) 8,77 м.д. в виде синглета протона в группе NH, 5, 7 и 8 протоны, принадлежащие бензольному кольцу, конденсированному с пиримидином, составляют 8,66 (1H, с, Ar-5), 7,92 (1H, д, Ar-7) и 7,54 (1H, д, Ar-8) м.д. появились на полях соответственно. Кроме того, ароматические протоны в нафталиновом кольце составляют 8,23 (1H, дд) м.д., 7,77 (2H, д) м.д., 7,64 (1H, д) м.д., 7,45 (2H, м) м.д. и 7,33 (1H, t) м.д. появились на полях. 3 Протона в метильной группе (N-CH₃), присоединенным к атому азота в 3-м положении пиримидинового кольца, составляют 3,54 м.е. оно появилось в виде синглета, 2,58 м.д. было обнаружено, что 3 протона, принадлежащие (C-CH₃), находятся в синглетной форме.

Экспериментальная часть. Растворители: ацетон, хлороформ, бензол, этиловый спирт, метиловый спирт, изопропиловый спирт. ИК-спектры соединений регистрировали на спектрометре Perkin Elmer (США) FTIR System 2000 на таблетках KBr, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C на JNM-ECZ400R (Jeol, Япония) с рабочими частотами 400 МГц, ТМС (0 мс). использовали в качестве внутреннего стандарта и полученные в растворах тетрахлорметан (CCl₄), диметилсульфоксида (ДМСО- d_6). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Sigma-Aldrich, Silufol L/W 20cm20cm UV-254 и Whatman® UV-254 (Германия), элюенты: бензол:ацетон -4:1 был использован. Температуры плавления синтезированных соединений определяли на оборудовании «BIOBASE BMP-M70» (Китай).

Синтез 3-метил-N-(нафталин-1-илкарбомоил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамида (3).

В круглодонную колбу объемом 50 мл налили 0,119 г (0,5 ммоль) 6-сульфонамид-3-метилхиназолин-4-она (1), 0,087 г (0,52 ммоль, $r=1,17$ г/см³) α -нафтилизотиоцианата и добавляют 0,071 г (0,52 ммоль) поташа. Нагревают на масляной бане при температуре 56°C в течение 6 часов с обратным холодильником в ацетоновом растворителе. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт перекристаллизовывали в спирте и получали 0,113 г (56 %) вещества **3**, температура плавления 140-142 °С (этанол), $R_f=0,83$ (система: бензол:ацетон – 4:1).

Синтез 3-диметил-N-(нафталин-1-илкарбомоил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-сульфонамида (4).

В круглодонную колбу объемом 50 мл налили 0,126 г (0,5 ммоль) 6-сульфонамид-3-метилхиназолин-4-она (1), 0,087 г (0,52 ммоль, $r=1,17$ г/см³) α -нафтилизотиоцианата и добавляют 0,071 г (0,52 ммоль) поташа. Нагревают на масляной бане при температуре 56°C в течение 6 часов с обратным холодильником в ацетоновом растворителе. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Продукт перекристаллизовывали в спирте и получали 0,130 г (62 %) вещества **3**, температура плавления 168-171 °С (этанол), $R_f=0,88$ (система: бензол:ацетон – 4:1).

Выводы. Анализ современных спектров показал, что в результате реакции сульфаниламидов с α -нафтилизотиоцианатом среди бициклических производных хиназолина синтезированы новые производные сульфонилмочевины. Изучается противодиабетическая активность производных сульфонилмочевины.

Introduction. Currently, in the field of modern pharmacology, many harmless and highly active synthetic drugs are being developed. Among these, there are many sulfonylurea derivatives containing various functional groups among biologically active substances necessary for pharmaceuticals. Sulfonylurea drugs have been considered one of the main drugs in the treatment of diabetes for more than 50 years, such as tolbutamide, glibenclamide, etc. (Fig. 1) [1]. In addition, derivatives of compounds such as glinides, thiazolidinediones [2], biguanides [3], and α -glucosidase inhibitors [4] are also widely used in the treatment of type II diabetes, as well as sulfonylureas.

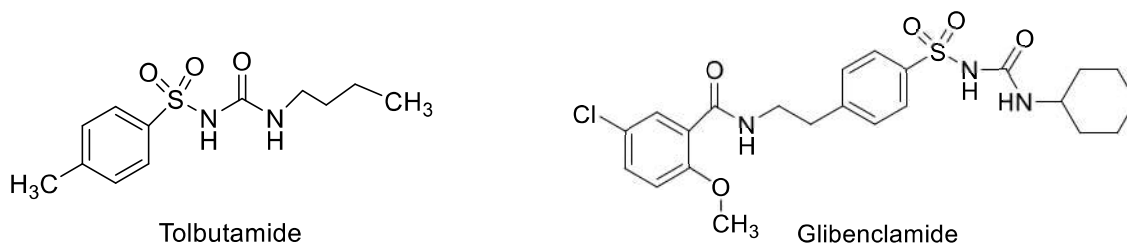


Figure 1. Pharmacologically active sulfonylureas.

Results and discussion. The aim of our research is to synthesize sulfonylurea derivatives with pharmacological activity in which the sulfonylurea group is preserved in the molecule. Information on synthesis methods of sulfonylureas is given in many literatures. One of the convenient methods of synthesizing sulfonylureas is the reaction of sulfonamides with isocyanates. Therefore, we reacted 6-sulfonamido-2-N(methyl)-3-methylquinazolin-4-ones (1, 2) with α -naphthyl isocyanate in solvent acetone in the presence of potash and synthesized corresponding sulfonylureas among bicyclic quinazolines (3, 4) (Fig. 2).

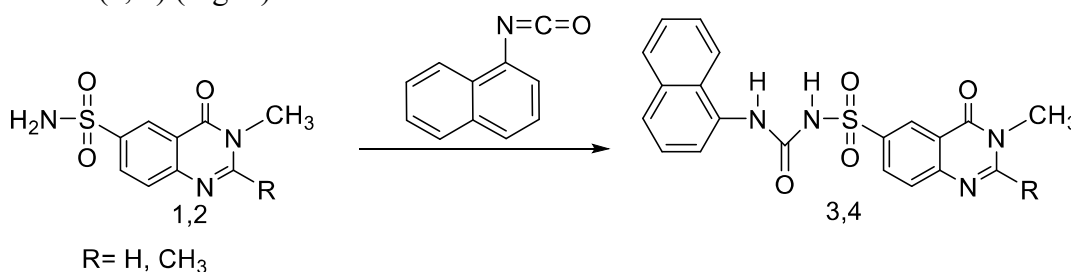


Figure 2. Synthesis of bicyclic quinazoline derivatives and sulfonylureas.

The structure of the obtained substances (3, 4) was confirmed using modern IR and NMR spectra.

Allabergenova_83-B
1H_DMSO-d6+CCl4_07102022_400 MHz

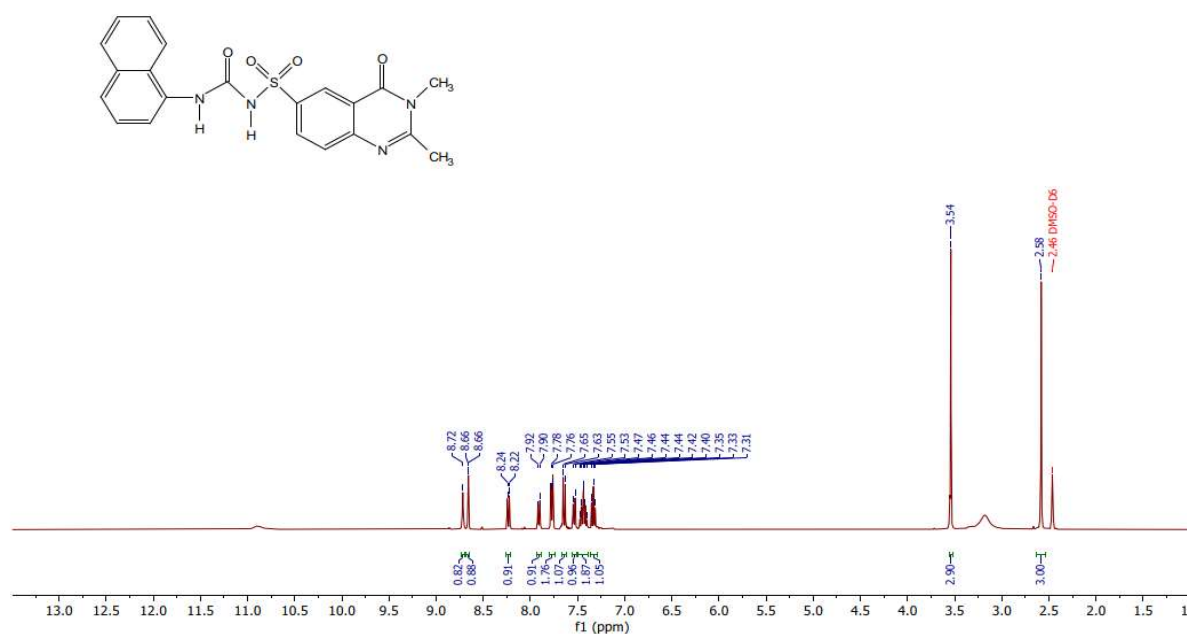


Figure 3. 2,3-Dimethyl-N-(naphthalene-1-ylcarbomoyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-6-sulfonamide ¹H NMR spectrum.

In the ^1H NMR spectrum of substance 4 (Fig. 3) (400 MHz, DMSO- d_6) 8.77 m.u. 5, 7 and 8-protons belonging to the benzene ring condensed with pyrimidine are 8.66 (1H, s, Ar-5), 7.92 (1H, d, Ar-7) and 7.54 (1H, d, Ar-7) respectively. Ar-8) m.u. appeared in the fields. In addition, the aromatic protons in the naphthalene ring are 8.23 (1H, dd) m.u., 7.77 (2H, d) m.u., 7.64 (1H, d) m.u., 7.45 (2H, m) m.u. and 7.33 (1H, t) m.u. appeared in the fields. 3 protons in the methyl group (N- CH_3) attached to the nitrogen atom in the 3rd position of the pyrimidine ring are 3.54 m.u. appeared in the form of a singlet in the fields, 2.58 m.u. 3 protons belonging to (S- CH_3) were also found to be in singlet form.

Experimental. Solvents: chloroform, hexane, cyclohexane, benzene, ethyl alcohol, methyl alcohol, iso-propyl alcohol. The IR spectra of the compounds were recorded on a Perkin Elmer (USA) FTIR System 2000 spectrometer on KBr tablets, ^1H and ^{13}C NMR spectra on JNM-ECZ400R (Jeol, Japan) with operating frequencies of 400 MHz, TMS (0 m.) as an internal standard. d.) and obtained in solutions of deuteriochloroform (CDCl_3), dimethylsulfoxide (DMSO- d_6). Thin layer chromatography (TLC) was performed on Sigma-Aldrich, Silufol L/W 20cm20cm UV-254 and Whatman® UV-254 (Germany) plates, and the eluents were benzene:acetone -4:1, was used. The melting points of the synthesized compounds were determined on the "BIOBASE BMP-M70" (China) device.

Synthesis of 3-Methyl-N-(naphthalene-1-ylcarbomoyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-6-sulfonamide (3).

0.119 g (0.5 mmol) of 6-sulfonamide-3-methylquinazolin-4-one (1), 0.087 g (0.52 mmol, $d=1.17\text{ g/cm}^3$) of α -naphthylisocyanate and 0.071 g (0.52 mmol) of potash was added and heated in an oil bath at a temperature of 56°C for 6 hours through reflux in an acetone solvent. After the reaction mixture was cooled to room temperature, the precipitate was filtered off, washed with water and dried. The product was recrystallized in alcohol and 0.113 g (56 %) of substance 3 was obtained, melting point $140\text{-}142^\circ\text{C}$ (ethanol), $R_f=0.83$ (system: benzene:acetone – 4:1).

Synthesis of 2,3-Dimethyl-N-(naphthalene-1-ylcarbomoyl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-6-sulfonamide (4).

0.126 g (0.5 mmol), 6-sulfonamide-2,3-dimethylquinazolin-4-one, 0.087 g (0.52 mmol, $d=1.17\text{ g/cm}^3$) α -naphthylisocyanate and 0.087 g (0.52 mmol) of potash was added and heated in an oil bath at a temperature of 56°C for 6 hours through reflux in an acetone solvent. After the reaction mixture was cooled to room temperature, the precipitate was filtered off, washed with water and dried. The product was recrystallized in alcohol and 0.130 g (62 %) of substance 4 was obtained, melting point $168\text{-}171^\circ\text{C}$ (ethanol), $R_f=0.88$ (system: benzene:acetone – 4:1).

Conclusions. Analysis of modern spectra showed that as a result of the reaction of sulfonamides with α -naphthyl isocyanate, new sulfonylurea derivatives were synthesized among bicyclic quinazoline derivatives. Antidiabetic activity of sulfonylurea derivatives is being studied.

References

1. Roshan Kumar, Purabi Saha, Priyatosh Pathak, Ramayani Mukherjee, Abhishek Kumar, Rakesh Kumar Arya. Evolution of tolbutamide in the treatment of diabetes mellitus. Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences, V 9-I 6, 956. November-December 2020, P-2605-2609.
2. Derosa G, Tinelli C, Maffioli P. Effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with metformin on body weight in people with diabetes. Diabetes Obes Metab 2009; 11: 1091-9.
3. Cicero AFG, Tartagni E, Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. Arch Med Sci 2012; 8: 907-17.
4. Derosa G, Maffioli P. Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review. Clin Ther 2012; 34: 1221-36.



Author Biographies

Sevara M. Allabergenova, *Institute of Chemistry of Plant Substances named after S.Yu. Yunusov*

2nd stage basic doctoral student

Ubaydullo M. Yakubov, *Institute of Chemistry of Plant Substances named after S.Yu. Yunusov*
Head of the Department of Organic Synthesis and Plant Protection

Burkhon J. Elmuradov, *Institute of Chemistry of Plant Substances named after S.Yu. Yunusov*
Deputy Director of Scientific Affairs and Innovations