

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ИСМАИЛОВА ДИЛНОЗА САФАРАЛИЕВНА

**5-(п-АМИНОФЕНИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОН
ҲОСИЛАЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ ВА КИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ**

02.00.03 – Органик кимё

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

Тошкент – 2019

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

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

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

Исмаилова Дилноза Сафаралиевна

5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион ҳосилаларининг
синтези ва кимёвий ўзгаришлари..... 3

Исмаилова Дилноза Сафаралиевна

Синтез и химические превращения производных 5-(п-амино-
фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона..... 21

Ismailova Dilnoza Safaraliyeva

Synthesis and chemical transformations of the derivatives of 5-(p-
aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works42

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ИСМАИЛОВА ДИЛНОЗА САФАРАЛИЕВНА

**5-(п-АМИНОФЕНИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОН
ҲОСИЛАЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ ВА КИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ**

02.00.03-Органик кимё

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

Тошкент – 2019

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси
Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/К67
рақам билан рўйхатга олинган**

Диссертация Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.ik-kimyo.nuuz.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Зияев Абдуҳаким Анварович
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар:

Зиядуллаев Одилжон Эгамбердиевич
кимё фанлари доктори, доцент

Юлдашева Муҳаббат Раззоқбердиевна
кимё фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент кимё технология институти

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc27.06.2017.K.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «12» декабр соат 15⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (99871) 227-12-24, факс (99871) 246-53-21; 246-02-24. e-mail: d.gafurova@nuu.uz).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (131 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (99871) 227-12-24, факс (99871) 246-53-21; 246-02-24. e-mail: nauka@nuu.uz).

Диссертация автореферати 2019 йил «29» ноябрь куни тарқатилди.

(2019 йил «28» ноябрдаги 13 рақамли реестр баённомаси).

Х.Т. Шарипов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
Раиси, к.ф.д., профессор

Д.А. Гафурова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, к.ф.д.

А. К. Абдушукуров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д.,
профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунёда табиий ва синтетик гетероциклик бирикмалар халқ хўжалигининг турли соҳаларида қўлланилиб келинаётган кўпгина препаратларнинг асоси ҳисобланади. Мана шундай бирикмалар қаторига беш аъзоли гетероциклик бирикмаларнинг аналоглари ва ҳосилаларини киритишимиз мумкин. Сўнгги йилларда жаҳонда органик кимё соҳасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижаси таҳлили молекуласида 1,3,4-оксадиазол ҳалқасини сақлаган гетероциклик бирикмалар орасида турли фармакологик фаол препаратлар кўпайиб бораётганлигини кўрсатади. Бу эса фармацевтика соҳасини янада ривожланишида алоҳида аҳамият касб этади.

Жаҳонда бугунги кунда муҳим масалалардан бири 5-алмашинган – 1,3,4-оксадиазол-2-тионларнинг электрофил ва нуклеофил табиатли реагентлар билан турли истиқболли моддаларнинг мақсадли синтезини тадқиқ қилиш, реакцияларни боришига таъсир этувчи асосий омилларни аниқлаш, ҳамда улар асосида самарали биологик фаол препаратлар яратишдан иборат. Жумладан, нозик органик кимё усулларини қўллаган ҳолда 5-алмашинган-1,3,4-оксадиазолларнинг янги ҳосилаларини синтез қилиш ва улар орасида фармакологик фаол бирикмаларни аниқлаш ишлари жадал ривожланмоқда, олинган моддалар орасида антибиотиклар, саратонга ва бошқа касалликларга қарши самарали дори воситаларини яратишга катта аҳамият берилмоқда.

Республикамызда маҳаллий хомашёлар асосида дори воситаларини яратишни ривожлантириш йўналишида илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва фармацевтика бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва натижада рақобатбардош препаратларни ҳам табиий хом ашёлар ҳам органик синтез маҳсулотлари асосида яратиш борасида муҳим натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ «Аҳолини сифатли, хавфсиз ва арзон дори воситалари билан таъминлаш учун фармацевтика саноатини ривожлантириш» бўйича вазифалар белгилаб берилган. Бу борада 5-алмашинган-1,3,4-оксадиазол-2-тионларнинг янги ҳосилаларини қулай синтези, тузилиши ва реакция қобилятини ўзига хос жиҳатларини аниқлаш, ҳамда таркибида янги фармакофор гуруҳлар ва фрагментлар бўлган биологик фаол моддаларни яратишга йўналтирилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» Фармони, 2017 йил 14 мартдаги ПҚ-2831-сонли «Иқтисодиётнинг базавий тармоқларида лойиҳа ишлари самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 17 январ-

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» Фармони

даги ПҚ-3479-сонли «Мамлакат иқтисодиёти тармоқларининг талаб юқори бўлган маҳсулот ва хом ашё турлари билан барқарор таъминлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 25 октябрдаги ПҚ-3983-сонли «Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 10 апрелдаги «Республикамизда 2019-2021 йилларда фармацевтика соҳасини жадал ривожлантиришнинг кейинги чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5707-сон фармон ва Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти натижалари муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўпгина хорижий илмий марказларда (Ҳиндистон, Миср, Россия, Латвия, Польша, Молдова, Хитой ва бошқа.) беш аъзоли гетероциклик бирикмаларнинг, жумладан алмашинган-1,3,4-оксадиазол-2-тионларнинг янги ҳосилаларини синтез қилиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Хусусан, А. Siddiqa, М.А. Abbasi, Azizur-Rehman, А. Рутавичюс, F. Mасаev, Z. Ribkovskaia, H. Leszkiewicz, С. J. Chen, Г. Мякушкене, П.Вайнилавичюс, А. S. Aboraia каби хорижлик олимлар 1,3,4-оксадиазол-2-тионнинг турли ҳосилалари синтези, уларнинг физик-кимёвий ва биологик хусусиятларини аниқлашган.

Ушбу йўналиш тадқиқотлари ривожига Республикамиз олимлари – Г.Г. Галустьян, X.M. Шахидоятов ва бошқ. ўз ҳиссаларини кўшишган. Адабиёт маълумотлари таҳлили 1,3,4-оксадиазол-2-тион ҳосилаларининг синтези ва биологик фаоллиги қисман ўрганилганлигини, лекин бир нечта реакцион марказга эга бўлган 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион ва унинг ҳосилалари ҳақида маълумотлар камлигини кўрсатади. Шунинг учун, 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионнинг янги ҳосилаларини синтезини, кимёвий ўзгаришларини ва хусусиятларини тизимли тадқиқ қилиш мақсадга мувофиқ бўлиб назарий ва амалий аҳамиятга эга.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-А9-Т-200 «Диазоллар ва диазинлар қаторида янги бирикмаларнинг мақсадли синтези ва уларни қишлоқ хўжалигида қўллаш учун биологик синондан ўтказиш. «Бионсульфон» фунгициди, ўсимликлар ўсишини бошқарувчи ва бактерицид «Реткил», «Термитоцидепин» инсектицидларини яратиш» (2012–2014 йй.) ва ФА-Ф7-Т207 «Биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари» (2012–2016 йй.) фундаментал лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионнинг янги ҳосилалари синтезини ва кимёвий ўзгаришларини амалга ошириш,

уларни физик-кимёвий хоссалари ва биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионнинг калий алкилксантогенатлари билан такомиллашган синтез усулини яратиш;

гомологик қатор алкилгалогенидлари, аллил-, бензил- ва хлорсирка кислотаси алкил эфирлари билан алкиллаш реакцияларини амалга ошириш;

субстратларнинг N-алкил(арил) ва N,N-диалкил хлорацетамидлар билан реакцияларини ўрганиш, хлорацетамидларнинг реакция қобилятини аниқлаш;

ациллаш ва акрилонитрил иштирокида цианэтиллаш реакцияларини олиб бориш;

2-алкил(ацил)тио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолларнинг аминогуруҳи билан ацетилхлорид, хлорацетилхлорид ҳамда ароматик альдегидлар иштирокидаги синтезларни амалга ошириш;

иккиламчи аминларни 2-алкилтио-5-(4-N-хлорацетиламинофенил)-1,3,4-оксадиазоллар билан амидоалкиллаш реакцияларини амалга ошириш;

5-[(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]сирка кислотаси гидразиди ва гидразонлари синтези;

5-(п-аминофенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3(2H)-тионнинг синтези ва кимёвий ўзгаришларини амалга ошириш;

синтез қилинган бирикмаларнинг тузилишини, физик-кимёвий ва биологик хусусиятларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион ва унинг синтез қилинган янги ҳосилалари танланди.

Тадқиқотнинг предмети 5-(п-аминофенил) -1,3,4-оксадиазол-2-тионнинг электрофил ва нуклеофил реагентлар билан 2-алкилтио-, 2-ацилтио-, N-цианэтил-, -5-[4-(4'-алмашинган бензилиденамидо) фенил]-, -5-(4-N-ацетил (N-хлорацетил) амидофенил)-, гидразиди-, -ацетогидрозон ҳосилалари синтези ва уларни физик-кимёвий, биологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Нозик органик синтез усуллари, спектроскопик усуллар (ИК-, УБ, ^1H ва ^{13}C ЯМР-спектроскопия), рентген тузилиш таҳлили (РТТ), юпка қатламли хроматография (ЮҚХ) ва биологик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни турли хил электрофил агентлар билан реакциялари тадқиқ қилинган ва уларнинг боришига таъсир этувчи асосий омиллар аниқланган;

субстратни алкилгалогенидлар билан юмшоқ шароитда алкиллаш орқали фақат S-алкил маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланган;

алкиллаш реакцияларида N-моноалмашинган хлорацетамидлардаги арилгуруҳларининг табиати реакция унумига таъсир қилиши асосланган;

5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни ацетилхлорид билан ациллашда фақат ароматик ҳалқадаги аминогуруҳ бўйича, алкилгалогенидлар ва алкилхлорформиатлар билан эса алкилтио-маҳсулотлар олиниши исботланган;

аминотриазолнинг фенацилбромид билан реакциясида гетероциклизация жараёни содир бўлиши туфайли янги аннелирланган триазол-тиадиазиннинг ҳосил бўлиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

2-алкил(ацил)тио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолларни самарали синтез усуллари яратилган;

таркибида ацетил, азометин, гидразон ва цитизин алкалоиди фрагментларини сақлаган ҳосилаларнинг қулай олиниш усуллари яратилган;

2-бензилтио-5-(п-ацетиламидофенил)-1,3,4-оксадиазолнинг ацетиламид фрагментининг амид азоти бўйича цианэтиллаш реакциясини самарали усули ишлаб чиқилган;

синтез қилиб олинган 76 та бирикманинг тузилиши аниқланган ва уларнинг физик-кимёвий хоссалари аниқланган;

юқори ўстирувчилик, инсектицидлик ҳамда замбуруғ ва микробларга қарши танлаб таъсир қилувчи фаолликка эга бўлган моддалар аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий ИҚ-, УБ-, ^1H ва ^{13}C ЯМР-спектроскопия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хроматографик (ЮҚХ), биологик (*in vitro*) усулларни қўллаш ва олинган натижаларни юқори салоҳиятли нашрларда эълон қилинганлиги билан эришилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор тизимли тарзда 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион ҳамда унинг ҳосилаларини электрофил ва нуклеофил реагентлар билан реакциялари мақсадли амалга оширилган ва уларнинг боришига таъсир қилувчи омилларни аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти 76 та бирикманинг синтез қилиниши ва улардан 56 тасининг янги эканлиги, 2 та янги бирикманинг РТТ натижалари халқаро Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилганлиги, амалий аҳамиятга эга S-ацил-, N-алкил-, 4-N-ацетил-, 4-N-хлорацетил-, гидразид, гидразон, азометин, триазол гуруҳли ва бициклик ҳосилалар синтези, 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни самарали цианэтиллаш усули ишлаб чиқилганлиги, олинган бирикмалар орасида ўстирувчанлик ва инсектицидлик фаолликлари юқори бўлган моддалар борлиги аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. 5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион ҳосилалари синтези ва кимёвий ўзгаришлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

2-бутилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол ва N-{4-[5-(бутилсульфо-нил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}ацетамидларнинг рентген тузилиш таҳли-ли (РТТ) натижалари Кембридж кристаллографик маркази маълумотлар базасига киритилган (*Cambridge Crystallographic Data Centre*, 1819083, 1554510). Натижада ўхшаш гетероциклик бирикмаларнинг тузилишини аниқлаш имконини берган;

5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионларни алкиллаш усуллари-дан КА-9-002 «Қишлоқ хўжалиги, чорвачилик ва паррандачиликда қўллаш учун

юқори самарали маҳаллий антигельминт препарат Хиназол ва Госсипрен озукa концентратини яратиш» амалий лойиҳа доирасида хиназолин-4-он қатори ҳосилаларни селектив алкиллашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг 2019 йил 11 апрелдаги № 4/1255-1138 маълумотномаси). Натижада Хиназол препаратининг янги алкил ҳосилаларини олиш имконини берган;

5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни кислота хлорангидридлари билан ациллаш реакциялари ВА-ФА-Ф-11-110 «Ацетиламино-бензимидазол асосида юқори самарали антигельминт препарат олиш технологиясини ишлаб чиқиш» лойиҳасида экзоциклик аминогурӯҳларни ациллаш реакцияларини амалга оширишда фойдаланилган. (Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг 2019 йил 11 июлдаги №4/1255-1935 маълумотномаси). Натижада 2-ацетиламинобензимидазол ва унинг аналогларини осон ва самарали синтез усулини ишлаб чиқиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 та, жумладан 6 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 1 та мақола республика, 5 та мақола хорижий ва халқаро журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, натижаларни амалиётга жорий қилиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

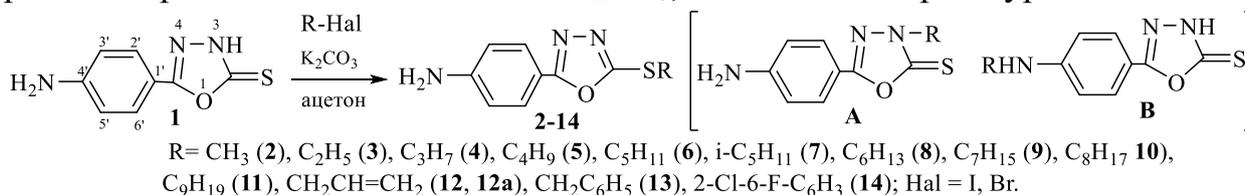
Диссертациянинг «**Алмашинган 1,3,4-оксадиазоллар кимёси**» деб номланган **биринчи бобида** мавзу бўйича хорижий ва маҳаллий адабиётларда алкиллаш, ациллаш, аминометиллашга ва бошқа реакцияларга бағишланган маълумотлар таҳлили келтирилган. Маълумотлар умумлаштирилган ва илмий-таҳлилий хулосалар чиқарилган ва улар асосида диссертация ишининг мақсади, вазифалари, долзарблиги ва муҳимлиги белгилаб берилган.

Диссертациянинг «**5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион ҳосилаларининг синтези ва кимёвий ўзгаришлари**» деб номланган **иккинчи бобида** олинган тадқиқот натижалари келтирилган.

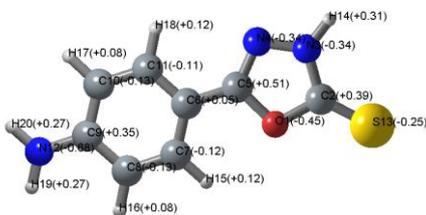
5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион синтези ва алкил-, аллил- ва бензилгалогенидлар билан алкиллаш

5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион (**1**) молекуласида учта реакцион марказ – тиоамид (-NH-C=S) қисмдаги экзоциклик S ва эндоциклик N атомлари, ҳамда экзоциклик амино гуруҳнинг мавжудлиги, уни электрофил реагентлар билан ҳар бир реакцион марказлар иштирокида маҳсулотлар ҳосил қилишига имкон беради. 5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион (**1**) синтези сувда эрувчи калий алкилксантогенатлари (алкил = этил, бутил) билан амалга оширилди, бу эса зарарли углерод дисульфиддан фарқли равишда уларни қўллаш учун қулайлик яратади. Натижада оксадиазолтион (**1**) юқори унумлар билан (88–92%) олинди.

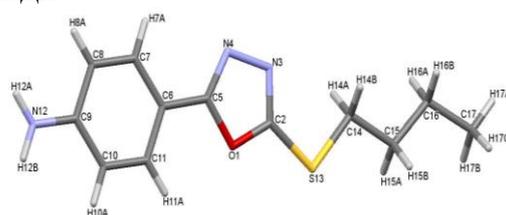
Синтез қилинган алкилҳосилаларнинг (**2-14**) тузилиши ва физик кимёвий хоссаларини аниқлаш, реакция йўналиши ва унумига алкилловчи агентларнинг табиати таъсирини ўрганиш мақсадида 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни (**1**) гомологик қатор (C₁-C₉) алкилгалогенидлари, аллил- ва бензилгалогенидлар билан реакциялари ацетоннинг қайнаш ҳароратида реагентларнинг: **1** – галоидалкил – K₂CO₃, 1:1:1 нисбатларида ўрганилди:



Реакция амбифункционал NH-C=S гуруҳнинг қутблирок (1-расм) бўлган S-атоми бўйича селектив равишда бориб, юқори унумлар (90–98%) билан 2-алкилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолларни (**2-14**) ҳосил қилади. N-3 (**A**) эндоциклик азот атоми ёки экзоциклик амино гуруҳида (**B**) ҳосилаларнинг ҳосил бўлиши кузатилмади. **2-14**-бирикмалар ИҚ-спектрларида тиокарбонил гуруҳининг (C=S) ютилиш частоталарини (1345–1380 см⁻¹) йўқлиги, NH₂ гуруҳининг бошланғич тион (**1**) (3350 см⁻¹) каби 3312–3385 см⁻¹ соҳаларда намоён бўлиши, ¹H ЯМР-спектрларида S-CH₂ протонларининг 2.67–3.20 м.у. оралиғида триплет сигналларининг борлиги, ҳамда **5**-модда монокристалининг рентген тузилиш таҳлили (РТТ) натижалари (2-расм) S-алкил ҳосилаларнинг тузилишини тасдиқлайди.



1-расм. 5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион молекуласи атомларида Малликен бўйича умумий заряднинг тақсимланиши.

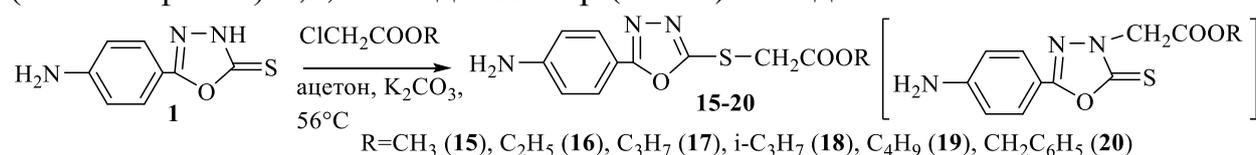


2-расм. 2-Бутилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолнинг (**5**) кристалдаги тузилиши.

Алкилловчи агентнинг табиати (углерод занжири узунлиги, ҳажми, тармоқланганлиги ва ўринбосарнинг борлиги) олиш мақсад қилинган ҳосилаларнинг унумига сезиларли таъсир этмайди.

*5-(*p*-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни хлорсирка кислотаси алкил эфирлари билан таъсирлашиши*

Оксадиазолтионни (**1**) монохлорсирка кислота (МХСК) гомологик катори алкил эфирлари билан алкиллаш реакциялари ўрганилди, бунда турли алкил гуруҳ тутган (C₁-C₄, *i*-C₃H₇, CH₂C₆H₅) эфирлардан фойдаланилди. Реакциялар тион, хлорсирка кислота алкил эфири ва K₂CO₃ эквимоляр миқдорларини 7 соат давомида ацетонда қайнатиш билан олиб борилди. Натижада юқори унумлар билан (88–98%) 2-алкоксикарбонилалкилтио-5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазоллар (**15–20**) олинди:



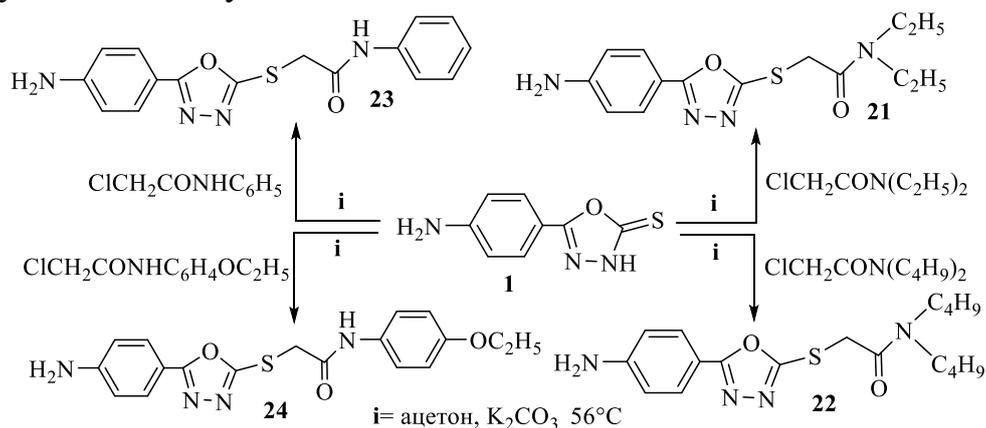
МХСК эфирининг алкил радикаллари табиати (углерод занжирининг узунлиги, тармоқланганлиги ва бензил ўринбосарининг борлиги) олинган ҳосилалар унумига сезиларли таъсир қилмаслиги аниқланди.

Синтез қилинган 2-алкоксикарбонилметилтио-5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолларнинг (**15–20**) ¹H ЯМР- спектрларида S-CH₂ нинг икки протонли синглет сигнали (4.04–4.11 м.у.) ва амина гуруҳининг кенгайган синглети кузатилади (4.09–5.10 м.у.). Бошқа протонларнинг алифатик соҳаларда ва ароматик ҳалқа протонларининг 6.69–6.70 м.у. (2H, д, J=8.5 Гц, H-3',5') ва 7.67–7.77 м.у. (2H, д, J=8.4Гц, H-2',6') соҳалардаги сигналлари олинган [5-(4-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] сирка кислотаси алкил эфирларининг (**15–20**) тузилишини тасдиқлайди.

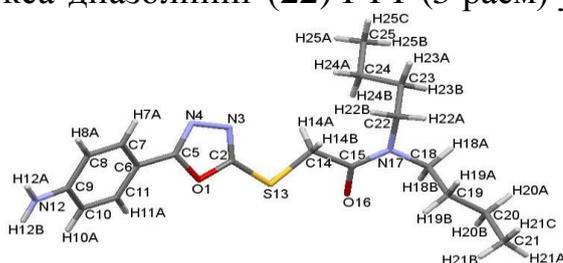
*5-(*p*-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни N-алкил(арил)- ва N,N-диалкилхлорацетамидлар билан реакциялари*

5-(*p*-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни (**1**) N-алмашинган хлорацетамидлар (N,N-диэтил-, N,N-дибутил-, N-фенил ва N-фенитидин) билан реакциялари оксадиазолтион (**1**), хлорацетамид ва K₂CO₃ нинг эквимоляр миқдорлардаги аралашмасини ацетоннинг қайнаш ҳароратида олиб борилди. Олинган натижалар хлорацетамидлардаги ўринбосарларнинг табиати олинган ҳосилалар унумига таъсир қилишини кўрсатади. N,N-диэтил-ацетамид қолдиғи тутган **21**-бириқма унуми (94%), нисбатан ҳажми катта бутил радикалига эга N,N-дибутилхлорацетамидли **22**-моддага (87%) нисбатан юқориқлигини кўришимиз ва бу ҳолатни мазкур гуруҳнинг фазовий таъсири билан тушунтириш мумкин. Алмашинмаган N-фенилхлорацетамид билан унум (97%), N-фенитидин-хлорацетамидникидан (43%) анча юқори. Буни N-фенитидинхлорацетамиддаги -OC₂H₅ гуруҳнинг электронодонор табиатга эга эканлиги билан изохлаш мумкин. Янги 2-амидо-(N-алкил(арил)- ва N,N-диалкил) карбамоилметилтио-5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолларнинг (**21–24**) ИҚ-спектрларида карбонил (C=O) гуруҳига 1668–1688 см⁻¹, **23**, **24**-бириқмалар учун амина (3387–3410 см⁻¹) ва имино-гуруҳларга (1551–1563 см⁻¹) хос ютилишлар мавжуд. ¹H ЯМР- спектрларда **21–24**-моддаларнинг S-CH₂ метилен протонлари синглет кўринишида 4.23–4.36 м.у., ароматик протонлар 6.68–7.58 ва 6.65–7.77 м.у. соҳаларда кимёвий силжишга эга. Аминогуруҳ протонларининг кенг синглет кўринишидаги сигналларини **21**, **22**- моддалар

учун 4.12–4.15 м.у. соҳада кузатиш мумкин, NH-гурух протони эса 10.23 ва 10.41 м.у. да намоён бўлади:



Шунингдек, 2-амидо-(N,N-дибутилкарбомойлметилтио)-5-(п-аминофенил)-1,3,4-окса-диазолнинг (22) РТТ (3-расм) унинг тузилишини яққол исботлайди.

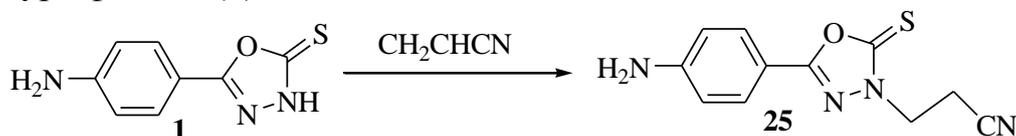


3-расм. 2-Амидо-(N,N-дибутилкарбомойлметилтио)-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолнинг (22) кристалдаги тузилиши.

Шундай қилиб, 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни N-алкил-(арил)- ва N,N-диалкилхлорацетамидлар билан реакцияси фақат S-алкил ҳосилалар олиниши билан боради. Хлорацетамидларнинг реакция қобилияти қуйидаги тартибда пасайиб боради: N-фенилхлорацетамид ≥ N,N-диэтил (дибутил) хлорацетамид > N-фенилдинхлорацетамид.

5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни акрилонитрил (АН) билан таъсирлашиши

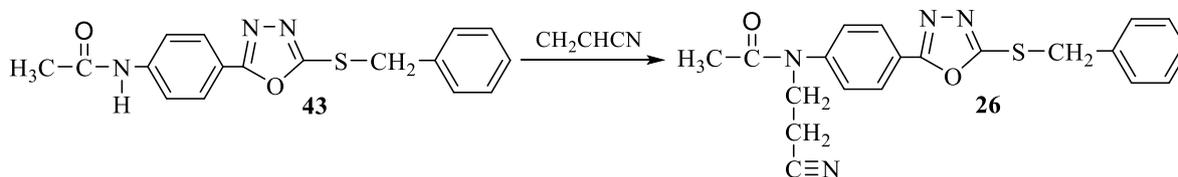
Янги ҳосилалар олишда синтон сифатида қўлланиладиган нитрил гуруҳи сақлаган бирикмаларни синтез қилиш мақсадида, оксадиазолтионни (1) АН билан цианэтиллаш реакцияси реагентларнинг турли нисбатларида каталитик миқдордаги NaOH иштирокида этанолда олиб борилди. Спектр маълумотларига кўра фақат N(3)-алмашинган модда (25) олинганлиги тасдиқланди:



3-Цианоэтил-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни (25) ИҚ-спектрида C≡N гуруҳига хос ютилиш частотаси 2249 см⁻¹ соҳада кузатилади. ¹H ЯМР-спектрида триплет кўринишидаги цианоэтил радикалининг метилен гуруҳи протонлари 3.1 м.у. (J=6.4, N-CH₂-CH₂) ва 4.33 м.у. (J=6.4, N-CH₂-CH₂) соҳада, NH₂ гуруҳининг кенг синглети (6.12 м.д.) ва ароматик протонларнинг (6.68–7.53 м.у.) сигналлари 25-модда тузилишини тасдиқлайди. Каталитик миқдордаги NaOH иштирокида 1 ва АН 1:1 нисбатдаги (2 соат хона ҳароратида) реакциясида 16% унум билан 25- бирикма олинди. Реакция вақтини 6 соатгача узайтириш ва 1:3 нисбатларни қўллаш махсулот

унумини 51% гача ошишига олиб келди. **25**- бирикманинг энг юқори (87%) унумига 1:6 нисбатда (6 соат этанолда қайнатиш) эришилди.

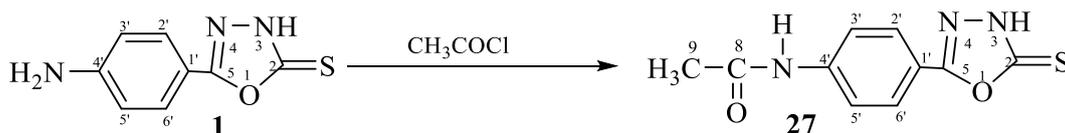
Шу шароитларда 2-бензилтио-5-(п-ацетиламинофенил)-1,3,4-оксадиазолнинг п-ацетиламинофенил фрагменти (п-СН₃СОНН-С₆Н₄) амид гуруҳининг N-атоми бўйича 33% унум билан бошқа цианэтил ҳосила - N-(4-(5-(бензилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-фенил)-N-(2-цианоэтил)-ацетамид (**26**) синтез қилинди:



¹H ЯМР-спектра **26**-модданинг СН₃СО гуруҳ протонлари (1.12 м.у., т), цианэтил фрагментининг ҳар иккала метиленлари 2.79 м.у. (СН₂С≡N), 2.64 м.у. (СН₂СН₂С≡N), S-СН₂ гуруҳининг 3.83 м.у. гуруҳдаги синглет ва ароматик гуруҳ протонларининг (7.25–7.81 м.у.) сигналлари мавжуд. ИҚ-спектрадаги 2249 см⁻¹ ютилиш соҳаси унинг таркибида нитрил гуруҳи борлигини тасдиқлайди.

5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни ацетилхлорид (АХ) билан таъсирлашиши

Оксадиазолтионнинг (**1**) ацетилхлорид билан реакциясининг йўналиши, маҳсулот тури ва унумига реагентларнинг нисбати, ҳарорат ва эритувчилар табиатини таъсирини ўргандик. Реакциялар: **1**:АХ:ТЭА – 1:1.1:1.5; 1:2:2 нисбатларда ацетон, бензол ва ацетонитрилда қайнаш ва хона ҳароратларида олиб борилди ва натижада 5-(п-ацетиламинофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион (**27**) 70–88% унум билан ҳосил бўлади, энг юқори унумга (88%) ацетоннинг қайнаш ҳароратида эришилди (**1**:АХ:ТЭА – 1:1.1:1.5). Реагентларни 1:2:2 нисбатида ҳам шу бирикма (73%) унум билан олинди. Бензолда (20⁰С ва 80⁰С да) олиб борилган реакцияларда эса смолаланиш ҳолати кузатилди:



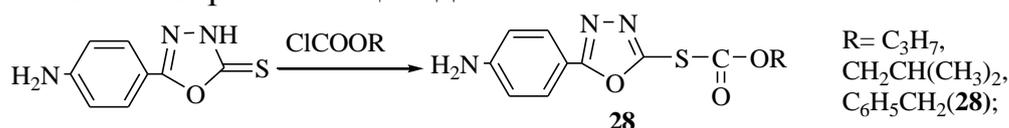
27- бирикманинг тузилиши ¹H, ¹³C ЯМР-спектрлар натижалари асосида исботланди. Ацетил гуруҳи протонларининг синглет кўринишидаги сигналларини 2.02 м.у. да аниқлаш мумкин. Спектрада аминогуруҳ протонлари сигналлари (4.0–4.5 м.у.) йўқлиги, NH-гуруҳи протонининг синглет сигнали 10.3 м.у. соҳада кўриниши аниқланди. Амино гуруҳ бўйича ҳосила олиниши АХ молекуласидаги метил гуруҳи ва кислороднинг тақсимланмаган жуфт электронлари ҳисобига кучли қутбланган С-Сl боғнинг мавжудлигини, углерод атомида мусбат заряднинг ортиши, қутбланувчанлиги камайиши ва уни янада кучлироқ электрофилга айланиши билан тушунтириш мумкин. Қаттиқ ва юмшоқ кислота ва асос (ҚЮКА) назарияси бўйича қаттиқ СН₃С⁺=О катион юмшоқ S га эмас, балки қаттиқ реакцион марказ бўлган NH₂ гуруҳига хужум қилади.

5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни (1) ацетилхлорид (АХ) билан таъсирлашиши

№	Реагентлар нисбати 1:АХ: ТЭА	Эритувчи	Реакция харорати, °С.	Унум, %	Суюқ. харорати °С.	R _f (хлф.-этанол, 10:1)
1	1:1.1:1.5	бензол	20	смолаланиш	-	-
2	-//-//-	-//-//-	80	смолаланиш	-	-
3	-//-//-	ацетон	20	74	268–270	0, 58
4	-//-//-	-//-//-	56	88	265–267	0, 56
5	-//-//-	ацетонитрил	20	70	268–269	0, 62
6	-//-//-	-//-//-	80	75	268–269	0, 62
7	1:2:2	-//-//-	20	73	268–269	0, 63

5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни алкилхлорформиатлар билан реакциялари

Тадқиқотларни давом эттириб 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни алкилхлорформиатлар билан ациллаш (ацетон, K₂CO₃, 56⁰С, 1:1), фақат битта реакцион марказ иштирокида кетиб тегишли S-ацилҳосила (**28**) олиниши билан бориши аниқланди:



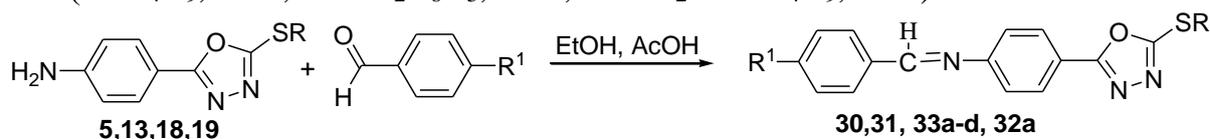
Пропил ва изобутилхлорформиатлар билан реакцияларда ҳосилалар индивидуал ажратиб олишга эришилмади. Синтез қилиб олинган **28**-бирикманинг ИҚ-спектрида 1193 см⁻¹, 3336 см⁻¹ соҳаларда мос равишда СОО-ва аминогурӯҳларга хос бўлган ютилиш сигналлари бор бўлиб С=S гуруҳ сигналлари эса кузатилмайди (1348–1352 см⁻¹). ¹Н ЯМР-спектрда СООСН₂ метилен протонининг синглет сигнали 4.52 м.у. да пайдо бўлади, NH₂ гуруҳнинг сигналлари 5.92 м.у. да (кенг.с.) ўзгаришсиз сақланиб қолиб, ароматик (6.67–7.61 м.у.) ва бензил радикалининг протонлари 7.28–7.45 м.у. да кузатилади. Бу натижалар **28**-модда S-ацилҳосила эканлигини исботлайди.

5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион ҳосилаларининг кимёвий ўзгаришлари. 2-Алкилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазоллар аминогурӯҳи бўйича реакциялар

Молекуласида фаоллиги юқори – амино гуруҳнинг реакцион қобилияти-ни аниқлаш мақсадида дастлабки 2-бутил(бензил)тио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазоллар (**5,13**) ҳамда изопропил- ва бутил [5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]сирка кислотаси эфирларининг (**18,19**) ароматик альдегидлар билан конденсацияси олиб борилди ва янги азометинлар (Шифф асослари) – 2-алкилтио-5-[4-(4'-алмашинган бензилиден-имино) фенил]-1,3,4-оксадиазолларга (**30,31,33a-d,32a**) синтез қилинди (этанол, 4–5 томчи АсОН, 10–15 соат, унум 80–95%). Маҳсулотларнинг унуми қуйидагича:

п-нитробензальдегид билан (R=C₄H₉, 96%; R=CH₂C₆H₅, 96%; R=CH₂COOC₄H₉, 87%), бензальдегид бўлганда (R=C₄H₉, 90%; R=CH₂C₆H₅, 95%; R=CH₂COOCH(CH₃)₂, 68%; R=CH₂COOC₄H₉, 83%), 4-хлорбензальдегид бўлганда (R=C₄H₉, 87%);

R=CH₂C₆H₅, 85%; R=CH₂COOC₄H₉, 80%), ва п-диметиламинобензальдегид билан (R=C₄H₉, 81%; R=CH₂C₆H₅, 84%; R=CH₂COOC₄H₉, 95%):

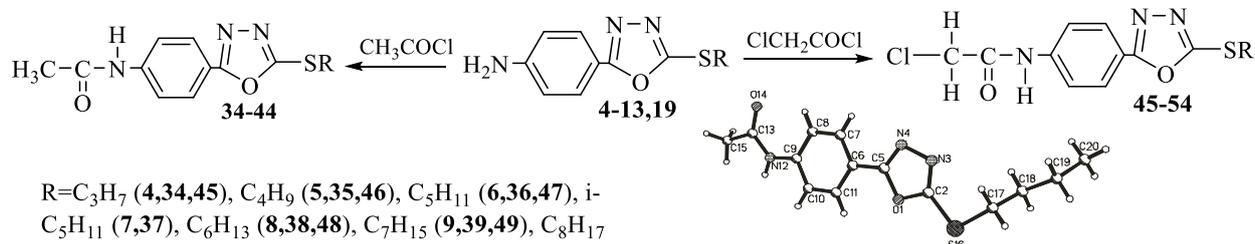


R= C₄H₉ (5,30 a-d), CH₂C₆H₅(13, 31a-d),CH₂COOC₃H₇-i(18,32,32a), CH₂COOC₄H₉(19,33 a-d);
R¹=H (a), 4-Cl(b), 4-NO₂(c), 4-(CH₃)₂N (d).

Бу натижалар ароматик бензальдегидлар таркибидаги ўринбосарларининг электроноакцепторлик (NO₂) таъсири уларнинг электронодонор ((CH₃)₂N-) гуруҳларга ўтилганда камайишига мос келади. **30,31,33a-d,32a**-бирикмаларнинг ИҚ-спектрларда C=N боғига мос келувчи ютилишларни ν_{C=N} 1621–1631 см⁻¹ соҳаларда пайдо бўлиши ва **5,13, 18,19**-моддалардаги NH₂ гуруҳининг 3309–3383 см⁻¹ даги сигналларни йўқолиши, шунингдек, ¹H ЯМР-спектрларида CH=N-Аг олефин протони синглет кўринишидаги (8.26–8.65 м.у.) сигналларини пайдо бўлиши аминогуруҳи бўйича янги моддалар ҳосил бўлганлигини тасдиқлайди.

2-Алкилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолларни ацетил хлорид ва хлорацетилхлорид билан таъсирлашиши

2-Алкилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолларнинг (**4–13,19**) (алкил = C₃H₇-C₉H₁₉, аллил-, бензил- ва CH₂COOC₄H₉) амина гуруҳи бўйича янги ҳосилалари (**34–44** ва **45–54**) ацетилхлорид (АХ) ва хлорацетилхлоридлар (ХАХ) билан (**4–13,19**:АХ(ХАХ):ТЭА-1:1.1:1.5) нисбатларда (бензол, 20⁰С) ациллаш билан олинди:



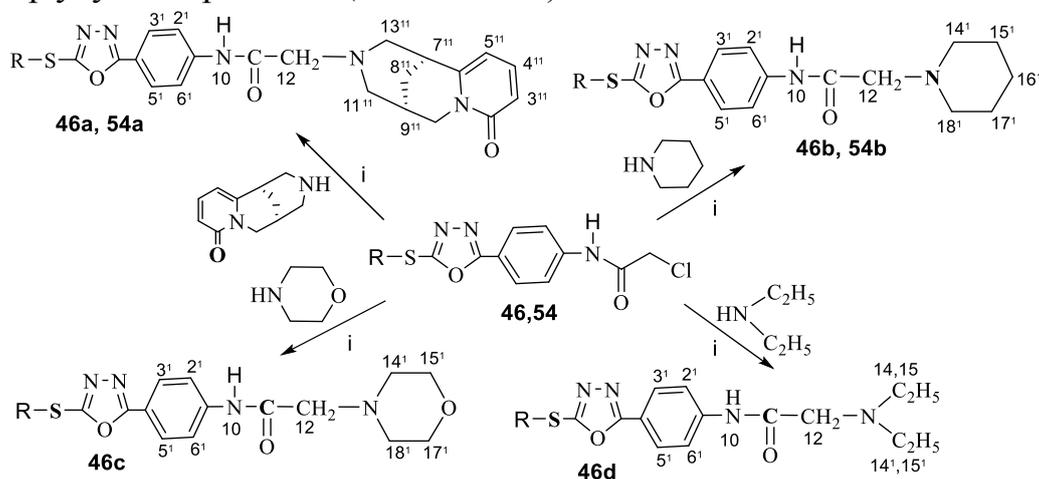
R=C₃H₇ (**4,34,45**), C₄H₉ (**5,35,46**), C₅H₁₁ (**6,36,47**), i-C₅H₁₁ (**7,37**), C₆H₁₃ (**8,38,48**), C₇H₁₅ (**9,39,49**), C₈H₁₇ (**10,40,50**), C₉H₁₉ (**11,41,51**), CH₂CH=CH₂ (**12,42,52**), CH₂C₆H₅ (**13,43,53**), CH₂COOC₄H₉ (**19,44,54**).

4-расм.2-Бутилтио-5-(4-N-ацетиламинофенил)-1,3,4-оксадиазолнинг (**35**) кристалдаги тузилиши.

Синтез қилинган 2-алкилтио-5-(4-N-ацетил(N-хлорацетил)амидофенил)-1,3,4-оксадиазолларнинг (**34–54**) унумини юқорилиги (85–98%), қўлланилган синтез усулининг содда ва қулай эканлигидан далолат беради. 2-Алкилтио-5-(4-N-ацетиламинофенил)-1,3,4-оксадиазолларнинг (**34–44**) NH-гуруҳ протонлари сигналлари кенг синглет кўринишида 9.40–9.48 м.у. да намоён бўлса, 2-алкилтио-5-(4-N-хлорацетиламинофенил)-1,3,4-оксадиазоллар (**45–54**) учун кимёвий силжиш 8.41–9.75 м.у. оралиғида кузатилади. Бу сигналлар **4–13, 19**-бирикмалардаги алмашинмаган NH₂ гуруҳининг нисбатан кучли (3.72–4.11 м.у.) соҳадаги сигналларидан анча фарқ қилиб ациллаш реакциясини амина гуруҳига кетганини кўрсатади, буни **34–44, 45–54**-бирикмаларнинг ИҚ-спектрлардаги мос равишда C=O, NH гуруҳларига тегишли 1674–1707, 1659–1703 ва 1523–1542, 1537–1550 см⁻¹ даги ютилиш соҳалари, ҳамда **35**-модданинг РТТ маълумотлари ҳам тасдиқлайди (4-расм).

Иккиламчи аминларни 2-алкилтио-5-(4-N-хлорацетиламидофенил)-1,3,4-оксадиазоллар билан амидоалкиллаш реакциялари

Адабиётларда 5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион (**1**) ҳосилаларининг кимёвий ўзгаришлари тўғрисидаги маълумотлар жуда кам учрайди. Шунинг учун янги гетероциклик бирикмалар олиш мақсадида, биз [5-(4-N-хлорацетиламидофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]сирка кислотаси бутил эфири (**54**) ва 2-бутилтио-5-(4-N-хлорацетиламидофенил)-1,3,4-оксадиазолларни (**46**) иккиламчи аминлар (диэтиламин, пиперидин, морфолин, сукцинимид, жумладан табиий алкалоидлар- цитизин, нортропин) билан нуклеофил алмашилишлари ўрганилди. Реакциялар куруқ бензолда 10–12 соат давомида реагентларнинг (**46**, **54**:амин 1:2 нисбатида), (HCl акцептори сифатида аминнинг ортикча миқдори қўлланилган) қайнатиш билан олиб борилди. [5-(4-N-Хлорацетиламидофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]сирка кислотаси бутил эфири (**54**) билан фақат цитизин ва пиперидин фрагментлари сақлаган янги ҳосилалар олишга эришилди, лекин уларнинг унуми (**46**) хлорацетамиддан фарқли равишда анча паст, **54a** ва **54b**-моддалар учун мос равишда (25 % ва 30%) эканлиги аниқланди:



$i =$ бензол, 80°C , 10-12 с, нисбат. 1:2; $\text{R}=\text{C}_4\text{H}_9$ (**46, 46a, b, c, d**), $\text{CH}_2\text{COOC}_4\text{H}_9$ (**54, 54a, 54b**);

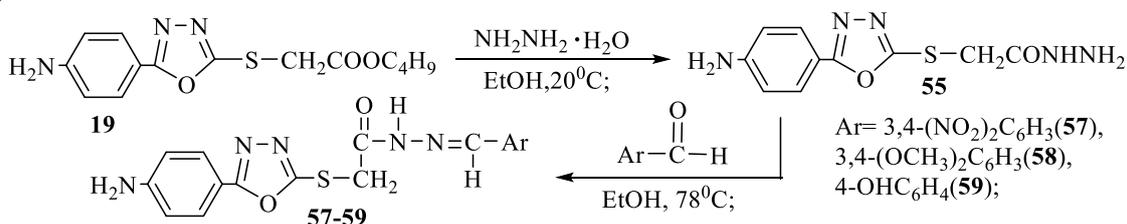
Иккиламчи аминлар билан **46** ва **54**- бирикмаларнинг реакциялари натижаларидаги фарқ, ўрганилаётган хлорацетамиднинг донорлик ёки акцепторлик хусусиятига боғлиқ. Олинган моддаларнинг тузилиши ИҚ- ва ^1H ЯМР-спектрлар ёрдамида аниқланди. Илгари адабиётларда ёритилмаган **46a** ва **54a** ИҚ-спектрларида дастлабки (**46**, **54**) моддаларда кузатилмаган α -пиридон ҳалқасининг ютилишлари $1645\text{--}1652$, $799\text{--}802\text{ см}^{-1}$ соҳаларда борлигини кўриш мумкин. **54a**- бирикманинг амид карбонилига ($\text{NHCOCH}_2\text{-}$) хос ютилиш соҳаси 1697 см^{-1} да бўлса, NH -гуруҳининг ютилиш соҳасини 3430 см^{-1} да кузатилади.

Амидоалкил ҳосилада (**54a**) боғловчи “кўприк” бўлган – CH_2CO – фрагменти метилен гуруҳи протонларининг икки протонли синглет сигналлари цитизиннинг N-12" азоти билан валент боғланган ва 4.25 м.у. соҳадан 4.07 м.у. ҳолатига силжиган. Цитизин фрагментининг H3"- H13" протонлари сигналлари цитизинга хос бўлган (1.79-7.21 м.у.) шакл ва ҳолатда кузатилади. **46c**-бирикманинг морфолин ҳалқаси протонлари 2.53 ва 3.66 м.у. ларда триплет кўринишида сигналлар беради. Азот атомининг таъсирида C-14' ва C-18' углерод атомларидаги протонлар бирмунча кучсиз соҳага силжиб

3.66 м.у. (4Н,т) да намоён бўлади, кучлироқ соҳа ҳисобланган 2.53 м.у. (4Н,т) соҳасидаги сигналлар молекуланинг морфолин фрагменти кислородига қўшни бўлган С-15' ва С-17' протонларига тегишли. Барча **54a**, **54b**, **46a-d**-бирикмаларнинг ¹Н ЯМР-спектрларида NH гуруҳ протони (8.87–10.13 м.у.) сигналлари ва N-CH₂ гуруҳ протонларининг (3.19–3.50 м.у.) синглет сигналлари мавжуд. Шундай қилиб, иккиламчи аминларни 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион хлорацетамидлари билан амидоалкиллаш натижасида, илгари адабиётларда ёритилмаган ўз молекуласида 1,3,4-оксадиазол-2-тион ҳалқаси ва диэтиламин, пиперидин, морфолин, ҳамда цитизин алкалоиди фрагментларига эга бўлган янги бирикмалар олинди ва тавсифланди.

[5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]сирка кислотаси бутил эфири кимёвий ўзгаришлари

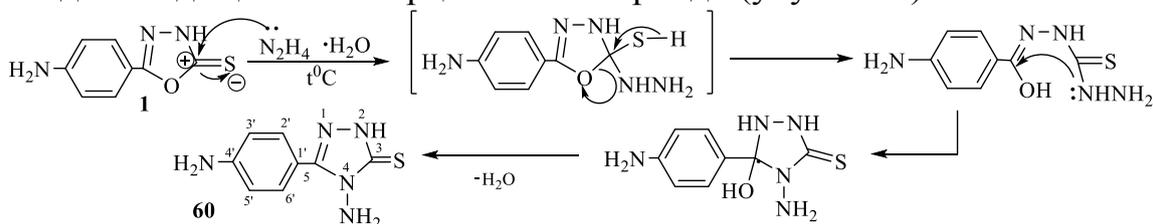
5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол алкилҳосилаларининг кимёвий ўзгаришларини ўрганишда давом этиб [5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] сирка кислотаси гидразиди (**55**) синтез қилиб олинди (NH₂NH₂·H₂O, этанол, 20^oC, 81%). Бу бирикманинг олинганлигини ¹Н ЯМР-спектрида оксибутил фрагменти протонлари ўрнига гидразид (-CONHNH₂) фрагментининг NH₂ ва NH гуруҳи протонларини (3.97 ва 9.39 м.у.) пайдо бўлиши тасдиқлайди. ИҚ-спектрдаги 3322–3328, 3261–3264 ва 1652–1656 см⁻¹ даги ютилишлар мос равишда NH₂, NH ва C=O гуруҳларга хос. **55**-бирикмани алмашинган ароматик альдегидлар билан конденсация реакциялари (реагентлар нисбати 1:1.2, этанол, 78^oC) гидразид фрагментининг нуклеофиллиги нисбатан юқорироқ бўлган аминогуруҳи бўйича кетади ва юқори унумларда гидразонлар ҳосил бўлади: бунда 3,4-динитробензальдегид билан (**57**) (98%), 3,4-диметоксибензальдегид бўлганда (**58**) (99%) ва п-гидроксибензальдегидда (**59**) (86%). Бирикмаларнинг (**57-59**) ¹Н ЯМР-спектрида бошланғич **55**-бирикма гидразид фрагментининг NH₂ гуруҳи синглет сигналлари 3.97 м.у. да кузатилмайди, лекин N=CH гуруҳининг протони синглет сигналинини 7.93–7.95 м.у. пайдо бўлиши реакцияни **55**-модданинг NHNH₂ фрагменти аминогуруҳига кетганлигини исботлайди:



Шунингдек – CONHN=CH гуруҳидаги NH протони сигнали (11.60–11.91 м.у.) дастлабки **55**-модда гидразид фрагментидаги NH протонига (-CONHNH₂) нисбатан кучсизроқ (9.39 м.у.) соҳага силжийди. Фенил ҳалқасидаги аминогуруҳнинг ўзгаришсиз (5.93–5.95 м.у.) қолиши реакцияни NH₂-Ar бўйича бормаганлигини кўрсатади. **57–59**- моддаларнинг спектридаги N=CH (1607–1611 см⁻¹), C=O (1670–1691 см⁻¹) ва NH₂-Ph (3436–3440 см⁻¹) гуруҳлари ютилиш соҳалари ҳам олинган гидразонларнинг тузилишини тасдиқлайди.

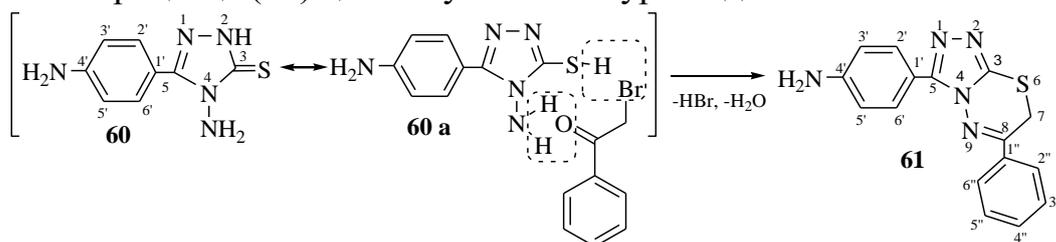
5-(п-Аминофенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3(2H)-тион синтези ва кимёвий ўзгаришлари

Бир нечта реакция марказларга эга 5-(п-аминофенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3(2H)-тион (**60**), янги гетероҳалқали бирикмаларни синтез қилишда истиқболли бирикма ҳисобланади. Унинг синтези 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни (**1**) 80%-ли гидразингидратнинг ортиқча миқдориди 8 соат давомида қайнатиш орқали олиб борилди (унум 72%):



5-(п-Аминофенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3(2H)-тион (**60**) ИҚ-спектрида триазол-NH₂ (3268 см⁻¹) ва NH₂-Ar (3351 см⁻¹) гуруҳларининг характерли ютилиш соҳалари бор. ¹H ЯМР-спектрида триазол ҳалқаси N-4 азотидаги аминогуруҳнинг икки протони синглет сигналлари (5.63 м.у.) мавжуд. Ароматик ҳалқа амина гуруҳи протонлари синглет кўринишида (5.71 м.у.), тўртта ароматик протонлар дублетлар шаклида 6.62 м.у. (2H, J=8.7, H-3',5') 7.73 м.у. да (2H, J=8.6, H-2',6'), триазол ҳалқаси N-2 даги протон кенг синглет (13.31 м.у.) ҳолида бўлади. Бу маълумотлар 5-(п-аминофенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3(2H)-тион (**60**) тузилишини тасдиқлайди.

Аминотриазолни (**60**) фенацилбромид билан гетероциклизация реакцияси тадқиқ қилинди ва этанолнинг қайнаш ҳароратида мақсаддаги **61**-бирикма 92% унум билан олинди. ¹H ЯМР-спектрда S-CH₂ метилени протонларига тегишли синглет сигналлари (4.04 м.у.) пайдо бўлиши, триазол циклидаги N-NH₂ протонлари сигналларини (5.63 м.у.) йўқолиши, ҳамда ИҚ-спектрда C=O (1645 см⁻¹) гуруҳ ютилиш частотаси кузатилмаслиги ва C-8 билан боғланган C=N гуруҳининг 1628 см⁻¹ даги ютилиш соҳасини борлиги янги бигетероҳалқа (**61**) ҳосил бўлганини кўрсатади:



¹³C ЯМР-спектрида **61**-бирикма углерод атомлари сигналлари асосан кучсиз соҳада 116.7–157.2 м.у. да жойлашган, шуни таъкидлаш керакки C-3 сигнали (153.7 м.у.) дастлабки бирикманинг (**1**) худди шундай углерод атомига қараганда (181.5 м.у.) сезиларли равишда кучлироқ соҳага силжиган ва бу маълумотлар ИҚ-, ¹H ЯМР-спектрлари маълумотлари 4-(6-фенил-7H-[1,2,4]-триазоло-[3,4-b]-[1,3,4]-тиазидин-3-ил)-анилин (**61**) тузилишини тасдиқлайди. Шундай қилиб, гетероҳалқаланиш реакцияси натижасида янги бигетероҳалқали бирикмалар олиш усули ишлаб чиқилди. Натижада назарий ва амалий салоҳияти юқори бўлган маҳсулотлар олинди.

Диссертациянинг «Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги» деб номланган учинчи бобида, синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллигини ўрганишдан олинган натижалар келтирилган. Тадқиқотлар Ўсимлик моддалари кимёси институти "Фитотоксикология" ва "Молекуляр генетика" лабораторияларида (бирламчи лаборатория шароитида) олиб борилган.

Фунгицидлик, ўстирувчилик ва гербицидлик фаолликлари. Синтез қилинган бирикмаларнинг (50та) фунгицидлик фаолликлари ғўза фитопатогенлари – *Fusarium oxysporum* (фузариум) ва *Xanthomonas malvacearum* (гоммозга) нисбатан ўрганилди. Бирламчи натижалар **2,6,45,48**-бирикмалар *Xanthomonas malvacearum* га нисбатан кучсиз (5–10мм) фунгицидлик фаоллигини кўрсатди. **2,3,8,10,13**-бирикмалар 0.1% концентрацияда тест ўсимликлар – буғдой (бир паллали, Татьяна нави) ва ғўзада (икки паллали, Султон нави) лаборатория шароитларида (эталон – Гранстар 75% с.э.г.) ингибирлаш фаоллигини намоён қилдилар. Ҳар икки тестда **8,10,13**-моддалар 1.0 ва 0.1% концентрацияда юқори фаолликни кўрсатдилар. Бир паллали буғдойда **2** ва **3**-бирикмаларнинг 1.0%, 0.1% концентрациядаги фаоллиги, икки паллали ғўзадаги фаоллигидан кам эканлиги кузатилди. Буғдойли тестда 1.0% концентрацияда фаол бўлган **5**-бирикма пахта тестида 1.0% ва 0.1% концентрацияларда янада юқорироқ фаоллик кўрсатади. Бу натижалар **2, 3, 5**-бирикмаларнинг фаоллиги танлаб таъсир қилиш хусусиятига эга эканлигини кўрсатади ва ушбу йўналишдаги тадқиқотларни давом эттиришга асос бўлади. Ўстирувчилик фаоллиги бўйича дастлабки лаборатория синовлари (буғдой, Татьяна нави) натижалари **1–12, 1-К**-бирикмалар 0.001% ва 0.0001% концентрацияларда назоратга (эталон – Учқун, 0.001%) нисбатан юқорироқ фаолликни кўрсатади. Бунда алкил радикалининг узайиши билан фаолликни ошиб бориши кузатилади ва **3,7,10**-моддаларни кейинги тадқиқотлар учун истиқболли дейиш мумкин.

Микроб ва замбуруғларга қарши фаоллик. 2-Аллилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол (**12**) ингибирлаш худуди (их) (9мм) ва 2-этилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол (9мм) **3** *Candida albicans* га қарши танлаб таъсир қилади. Фақат *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* бактерияларига нисбатан қарши фаолликни **31a-d**- бирикмалар кўрсатган бўлсалар, **30a-d**- бирикмалар эса *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* бактерияларига қарши фаол эканликларини кўриш мумкин. [5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]сирка кислотаси этил ва пропил эфирлари (**16,17**) *Escherichia coli* га нисбатан мос равишда (10 ва 12 мм) сезиларли ингибирлаш доирасига эга. Фаолликга эга бўлмаган N-ацетил ўринбосарли бирикмалардан фарқли, N-хлорацетилли (**45–50**) ҳосилалар фақатгина *Bacillus subtilis* ва *Staphylococcus aureus* бактерияларига нисбатан мос равишда **45**-модда – 14 ва 11 мм; **46** – 10 ва 8 мм; **47, 48** – 6 мм дан; **49** – 10 ва 12 мм; **50** -9 ва 11мм сезиларли ингибирлаш зоналарига эга.

Инсектицидлик фаоллиги. Инсектицидлик фаоллиги лаборатория тестлари натижаларига кўра шартли равишда шифрланган D-176, D-180, D-200, D-204 бирикмалари 0.1 мг/мл концентрацияда ишлатилгандан

10 дақиқа кейин *Aphis pomi* яшил олма бити тўлиқ нобуд бўлгани аниқланди, яъни уларнинг биологик самарадорлиги 100% (эталон-циперметрин, 0.05мг/мл). Концентрация 0.05 мг/мл бўлганда бу моддаларнинг фаолликлари мос равишда 86.6, 76.5, 86.6 ва 86.6% ташкил қилади (контролда – битларнинг нобуд бўлиши кузатилмади). *Macrosiphum rosae* атиргул битига қарши D-200 ва D-204 бирикмалар 0.01 мг/мл концентрацияда юқори 80–90% (эталон – 66.6%) фаоллик кўрсатди, 24 соатдан кейин биологик самарадорлик 100% га этди.

Диссертациянинг **тўртинчи бобид**а тажрибавий қисм, тадқиқот ҳамда кимёвий ўзгаришларни олиб бориш услублари келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор таркибида амбифункционал фрагментлар сақлаган 1,3,4-оксадиазол-2-тион ҳосилалари қаторида турли электрофил реагентлар билан реакцияларини тизимли тарзда олиб бориб 56 та янги ҳосила синтез қилинган ва уларнинг тузилиши замонавий физик-кимёвий тадқиқот усуллари асосида идентификация қилинди.

2. 5-(п-Аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни алкилгалогенидлар билан реакциялари региоселектив алкиллаш орқали бориб фақат S-алкил маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланган ва электронодонор ўринбосарли арил фрагменти тутган N-моноалмашинган хлорацетамидлар мисолида маҳсулотлар унуми камайиши асослаб берилди.

3. Илк бор 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионни ацетилхлорид билан ациллаш реакцияси экзоциклик аминогуруҳга, алкилгалогенидлар ва алкилхлорформиатлар билан эса нисбатан юмшоқ марказга – олтингугурт атомига бориши кўрсатиб берилди.

4. Молекуласида турли фармакофор фрагментлар (ацетил гуруҳи, азометин, гидразон ва цитизин қолдиғи) тутган 1,3,4-оксадиазолларнинг янги, потенциал фаол ҳосилаларини синтез қилишнинг қулай усуллари яратилди.

5. Илк бор 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион ҳосилалари қаторида цианэтиллиш реакциялари амалга оширилган ва илмий-амалий аҳамиятга эга янги маҳсулотлар (нитриллар) олишнинг самарали усуллари ишлаб чиқилди.

6. 1,3,4-Оксадиазол-2-тион ҳосилалари қаторида, уларни гидразин гидрат билан таъсирлашиши натижасида тегишли азотли аналоги -1,2,4-триазоллар ҳосил бўлиши аниқланди ва реакция механизми тавсия этилди. Олинган 4-амино-1,2,4-триазолнинг фенацилбромид билан реакцияси натижасида гетероҳалқаланиш кетиши туфайли янги аннелирланган триазоло-гиадиазин бихалқали маҳсулотни микдорий унумда ҳосил бўлиши кўрсатиб берилди.

7. Тадқиқотлар натижасида синтез қилинган янги бирикмалар орасида юқори ўстирувчанлик, инсектицидлик ва замбуруғлар, микробларга қарши сезиларли фаолликка эга бўлган моддалар борлиги аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.К.01.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ИСМАИЛОВА ДИЛНОЗА САФАРАЛИЕВНА

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
5-(п-АМИНОФЕНИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОНА**

02.00.03-Органическая химия

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

Ташкент – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В 2017.3. PhD/К67.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета www.ik-kimyو.nuuz.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

Научный руководитель: **Зияев Абдухаким Анварович**
кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Официальные оппоненты: **Зиядуллаев Одилжон Эгамбердиевич**
доктор химических наук, доцент

Юлдашева Мухаббат Раззокбердиевна
доктор химических наук, доцент

Ведущая организация: **Ташкентский химико-технологический институт**

Защита диссертации состоится «12» декабря 2019 года в «15⁰⁰» часов на заседании Научного совета DSc27.06.2017.K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел: (99871) 227-12-24; факс: (99871) 246-53-21, 246-02-24. e-mail: d.gafurova@nuu.uz. Административное здание Национального университета Узбекистана).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана за №131, 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел.: (99871) 246-67-71.

Автореферат диссертации разослан «29» ноября 2019 года.

(реестр протокол рассылки №13 от 28 ноября 2019 года).

Х.Т. Шарипов
Председатель научного совета по
присуждению учёных степеней,
д.х.н., профессор

Д.А. Гафурова
Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, д.х.н.

А. К. Абдушукуров
Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней,
д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в мире природные и синтетические гетероциклические соединения являются основой препаратов, применяемых в различных отраслях народного хозяйства. К таким соединениям можно отнести аналоги и производные пятичленных гетероциклических соединений. Анализ литературных данных по результатам научных исследований в сфере органической химии опубликованных в последние годы показывает, что среди гетероциклических соединений, содержащие в своей молекуле 1,3,4-оксадиазольный цикл увеличивается количество фармакологически активных препаратов. Это имеет отдельное значение в развитии фармацевтической отрасли.

В мире настоящее время исследование целенаправленного синтеза различных перспективных соединений с электрофильными и нуклеофильными реагентами, установление основных факторов, влияющих на протекание реакций и разработка на их основе биологически активных препаратов является актуальной задачей. В том числе, бурно развивается получение новых производных 5-замещенных-1,3,4-оксадиазолов и выявление среди них фармакологически активных соединений, уделяется большое внимание созданию из полученных веществ антибиотиков, противораковых препаратов и других эффективных лекарственных средств против различных заболеваний.

В Республике осуществлены широкомасштабные мероприятия, уделяя особое внимание развитию научно-исследовательских работ в области создания лекарственных препаратов из местного сырья и обеспечению фармацевтического рынка качественными препаратами и в результате достигнуты существенные результаты по производству конкурентоспособных препаратов на основе растительного сырья и органического синтеза. В Стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан¹, намечены задачи по «Развитию фармацевтической промышленности по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами». Для решения этих задач важное значение имеет удобный синтез новых производных 5-замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тионов, определение своеобразных особенностей структуры и реакционной способности, а также научно-практические исследования, направленные на получение биологически активных соединений, имеющих в своем составе новые фармакофорные группы и фрагменты.

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнение задач, Указа Президента Республики Узбекистан УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017, Постановлений от 14 марта 2017 года № ПП-2831 «О дополнительных мерах по повышению эффективности проектных работ в базовых отраслях экономики», от 17 января 2018 года № ПП-3479

¹ Указ Президента Республики Узбекистан за № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017г.

«О мерах по стабильному обеспечению отраслей экономики страны востребованными видами продукции и сырья», от 25 октября 2018 года № ПП-3983 «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности Республики Узбекистан», Указа от 10 апреля 2019 года № УП-5707 «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019–2021 годах», а также другие нормативно-правовые документы, принятые 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 VII. «Химическая технология и нанотехнология».

Степень изученности проблемы. Во многих научных центрах зарубежных стран (Индия, Египет, Россия, Латвия, Польша, Молдова, Китай и др.) ведутся исследования по синтезу новых производных пятичленных гетероциклических соединений, в том числе замещенных-1,3,4-оксадиазол-2-тионов. Можно упомянуть ряд зарубежных ученых Siddiq A., Abbasi M.A., Aziz-ur-Rehman, Рутавичюс А., Macaev F., Ribkovskaia Z., Leszkiewicz H., Chen C.J, Мякушкене Г., Вайнилавичюс П., Aboraia A.S. и др., занимающихся синтезом и изучением физико-химических и биологических свойств различных производных 1,3,4-оксадиазол-2-тионов. Ученые нашей Республики Галустьян Г.Г., Шахидоятов Х.М и др. также внесли свой вклад в развитие данного направления. Анализ литературных данных показывает определенную изученность синтеза и биологической активности ряда представителей 1,3,4-оксадиазол-2-тионов, но мало сведений о имеющего несколько реакционных центров – 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионе и его производных. Поэтому, проведение систематических исследований по синтезу, химическим превращениям и изучению свойств новых производных 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона является целесообразным и представляет теоретический и практический интерес.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ. Данное диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ по темам ФА-А9-Т-200 «Целенаправленный синтез и испытание новых биологически активных соединений в ряду диазолов и диазинов для применения в сельском хозяйстве. Создание фунгицида «Бион-сульфон», регулятора роста растений и бактерицида «Реткил», инсектицида «Термитоцидепин» (2012–2014 гг.); ФА-Ф7-Т207 «Теоретические аспекты создания асимметрического центра в молекулах биологически активных гетероциклических соединений» (2012–2016 гг.)

Целью исследования является синтез и проведение химических превращений новых производных 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона, определение их физико-химических свойств и биологической активности.

Задачи исследования:

разработка усовершенствованного метода синтеза 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона с алкилксантогенатами калия;

осуществление его алкилирования галогеналкилами гомологического ряда, аллил-, бензилгалогенидами и алкиловыми эфирами хлоруксусной кислоты;

изучение реакций субстратов с N-алкил(арил)- и N,N-диалкилхлор-ацетамидами, определение реакционной способности хлорацетамидов;

проведение цианэтилирования акрилонитрилом и ацилирование;

осуществление синтезов по аминогруппе 2-алкил(ацил)тио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов ацетилхлоридом, хлорацетилхлоридом и ароматическими альдегидами;

осуществление амидоалкилирования вторичных аминов с 2-алкилтио-5-(4-N-хлорацетиламидофенил)-1,3,4-оксадиазолами;

синтез гидразида и гидрозонов [5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты;

синтез и химические превращения 5-(п-аминофенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3(2H)-тиона;

установление строения, физико-химических и биологических свойств синтезированных соединений.

Объектами исследования являются 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион и его синтезированные новые производные.

Предметом исследования является синтез 2-алкилтио-, 2-ацилтио-, N-цианоэтил-, -5-[4-(4'-замещенные бензилиденамино) фенил]-, -5-(4-N-ацетил-(N-хлорацетил) амидофенил)-, гидразидо-, -ацетогидразино производных 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона реакциями с электрофильными и нуклеофильными реагентами и выявление их физико-химических и биологических свойств.

Методы исследования. Методы тонкой органической химии, спектральные методы (ИК-, УФ-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопия), рентгеноструктурный анализ (РСА), тонкослойная хроматография (ТСХ) и биологические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые проведены исследования реакций 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона с различными электрофильными агентами и изучены основные факторы, влияющие на их протекание;

выявлено, что при алкилировании субстратов алкилгалогенидами в мягких условиях образуется исключительно *S*-алкилпроизводные;

показано и теоритически обосновано влияние природы арилных групп N-монозамещенных хлорацетамидов в реакциях алкилирования;

доказано, что ацилирование 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона ацетилхлоридом приводит к образованию продукта исключительно по аминогруппе ароматического кольца, тогда как с алкилгалогенидами и алкилхлорформиатами получены алкилтиопроизводные;

выявлено, что протеканием процесса гетероциклизации в реакции аминотриазола с фенацилбромидом образуется новый аннелированный триазоло-тиадиазин.

Практические результаты исследования:

предложены эффективные способы синтеза 2-алкил(ацил)тио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов:

разработаны удобные методы получения производных, содержащие ацетилные, азометинные, гидразонные фрагменты и алкалоида цитизина;

разработан эффективный способ цианэтилирования по амидному азоту ацетильамидного фрагмента 2-бензилтио-5-(п-ацетиламинофенил)-1,3,4-оксадиазола;

установлены структуры и исследованы физико-химические свойства 76 синтезированных соединений;

выявлены вещества, проявляющие высокую ростостимулирующую, инсектицидную, а также противогрибковую и антимикробную активность избирательного характера действия.

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных экспериментальных данных достигнута использованием современных методов исследований: ИК-, УФ-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопией, РСА, ТСХ, биологическими методами (*in vitro*), а также опубликованием полученных данных в реферируемых журналах.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования состоит в том, что впервые систематически осуществлены целенаправленные реакции 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона с электрофильными и нуклеофильными реагентами и установлены факторы влияющих на их протекание.

Практическая значимость результатов исследования заключается в синтезе 76 соединений, 56 из которых являются новыми, введением результатов РСА двух новых соединений в международную базу Кембриджского центра структурных данных, разработке оптимальных методов синтеза производных имеющих практическое значение содержащих S-ацил-, N-алкил-, 4-N-ацетил-, 4-N-хлорацетил-, гидразидные, гидразонные, азометинные, триазольные группы и бициклические фрагменты, разработке эффективного способа цианэтилирования 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона, выявлением среди полученных соединений веществ с высокой инсектицидной, ростостимулирующей активностью.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов, полученных вследствие изучения синтеза и химических превращений производных 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионов:

данные РСА кристаллических структур 2-бутилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазола и N-{4-[5-(бутилсульфонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил}-ацетамида введены в международную базу Кембриджского центра структурных данных (*Cambridge Crystallographic Data Centre*, 1819083, 1554510). В результате позволяет использовать их при установлении структур аналогичных гетероциклических систем;

методы алкилирования 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионов использованы при селективном алкилировании в ряду производных хиназолин-4-она в проекте КА-9-002 «Создание высокоэффективного отечественного

антигельминтного препарата Хиназола и кормового концентрата Госсипрена для применения в сельском хозяйстве, животноводстве и птицеводстве» (справка № 4/1255–1138 Академии наук Республики Узбекистан от 11 апреля 2019 года). В результате получен возможность синтеза новых алкиловых производных препарата Хиназола;

реакции ацилирования хлорангидридами кислот 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона применены при осуществлении ацилирования экзоциклических аминогрупп в прикладном проекте ВА-ФА-Ф-11-110 «Разработка технологии получения высокоэффективного антигельминтного препарата на основе ацетиламинобензимидазола» (справка № 4/1255–1935 Академии наук Республики Узбекистан от 11 июля 2019 года). В результате разработан простой и эффективный способ синтеза 2-ацетиламинобензимидазола и его аналогов.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 9 научно-практических конференциях, в том числе на 6 международных и 3 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 6 научных статей, в том числе 1 в республиканском и 5 в международных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание научной степени доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, его цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Химия замещенных 1,3,4-оксадиазолов**» приводится обзор местных и зарубежных литературных данных по теме работы, посвященные реакциям алкилирования, ацилирования, аминометилирования и др. Литературные данные обобщены и сделаны выводы и на их основе обоснованы цели, актуальность и значимость диссертационной работы.

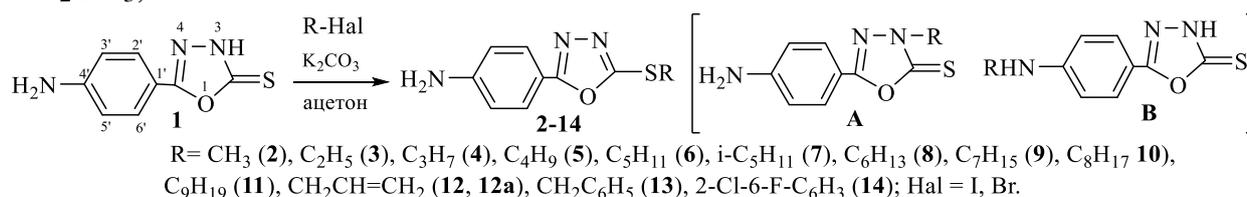
Вторая глава диссертации «**Синтез и химические превращения производных 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона**» посвящена обсуждению собственных результатов исследований.

*Синтез и алкилирование 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона
алкил-, аллил- и бензилгалогенидами*

Наличие трёх реакционных центра в молекуле 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона (**1**) - экзоциклического атома S и эндоциклического атома N в составе тиоамидной части (-NH-C=S), а также амино группы в ароматическом кольце дает возможность образовывать с электрофильными реагентами производные по каждому из этих реакционных центров.

Синтез 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона (**1**) осуществлен с использованием алкилксантогенатов калия (алкил = этил, бутил), представляющих водорастворимые сыпучие порошки, что делает их удобными для применения в отличие от вредного сероуглерода. В результате оксадиазолтион **1** был получен с высокими выходами (88–92%).

С целью изучения влияния природы алкилирующего агента на выход и направление реакций, установления физико-химических свойств и строения синтезированных алкилпроизводных (**2-14**) проведены реакции 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона (**1**) с алкилгалогенидами гомологического ряда (C₁-C₉), аллил- и замещенными бензилгалогенидами в ацетоне при температуре кипения растворителя и соотношении реагентов: **1**–галоидалкил – K₂CO₃, 1:1:1:



Реакция селективно идет по более поляризуемому (рис.1) атому S- амбифункциональной группы NH-C=S, приводя к 2-алкилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолам **2–14** с высокими выходами (90–98%). Образование возможных продуктов по эндоциклическому атому азота N-3 (**A**) или по экзоциклической амино группе (**B**) не обнаружено. Отсутствие в ИК-спектрах соединений **2–14** полосы поглощения тиокарбонильной группы (C=S, 1345–1380 см⁻¹), наличие полосы поглощения NH₂ группы в тех же пределах 3312–3385 см⁻¹ как у исходного тиона **1** (3350 см⁻¹), присутствие в

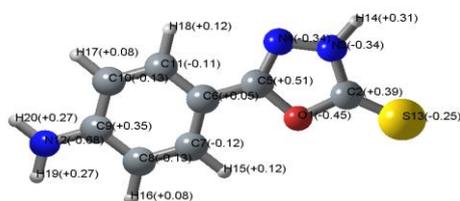


Рис.1. Распределение общего заряда на атомах молекулы 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона по Малликену.

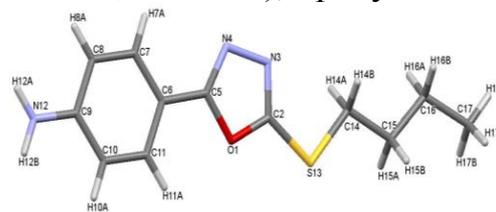


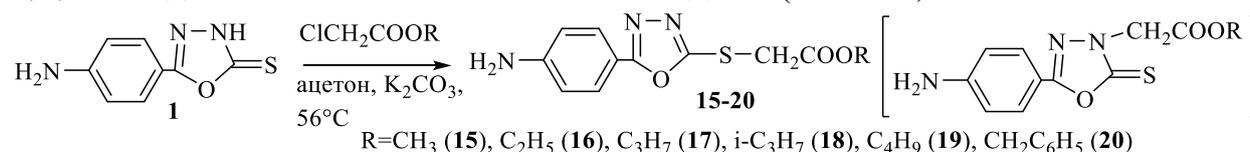
Рис.2. Структура соединения 2-бутилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазола (**5**) в кристалле.

¹H ЯМР-спектрах триплетных сигналов протонов S-CH₂ в районе 2.67–3.20 м.д., а также рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения **5** (рис.2) подтверждают структуру S-алкил производных. Установлено, что природа алкилирующего агента (длина, объем, разветвленность углеродной

цепи и наличие заместителя) не оказывает заметного влияния на выходы целевых продуктов.

*Взаимодействие 5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона
с алкиловыми эфирами хлоруксусной кислоты*

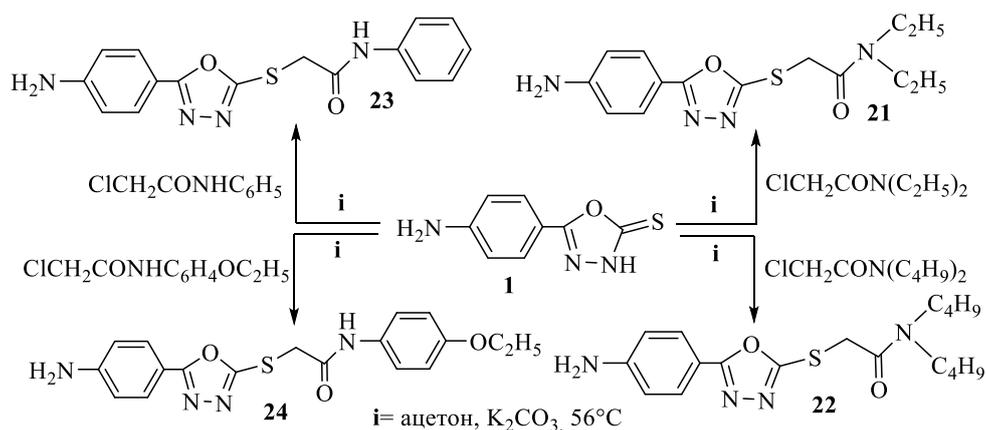
Изучено алкилирование оксадиазолтиона **1** с гомологическим рядом алкиловых эфиров монохлоруксусной кислоты (МХУК), где были использованы эфиры с различной (C_1 - C_4 , *i*- C_3H_7 , $CH_2C_6H_5$) алкильной группой. Реакции проводили при кипячении эквимольных количеств тиона, алкилового эфира хлоруксусной кислоты и K_2CO_3 в ацетоне в течение 7ч. В качестве продуктов получены 2-алкоксикарбонилалкилтио-5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолы **15–20** с высокими выходами (88–98%):



Установлено, что природа алкильного радикала (длина, разветвленность углеродной цепи и наличие бензильного заместителя) эфиров МХУК заметного влияния на выход целевых продуктов не оказывает. В ¹H ЯМР-спектрах **15–20** наблюдаются двух протонные синглетные сигналы S-CH₂ (4.04–4.11 м.д.) и уширенный синглет аминогруппы (4.09–5.10 м.д.). Сигналы остальных протонов алкильных радикалов в соответствующих пределах и ароматического кольца при 6.69–6.70 м.д. (2H, д, J=8.5, H-3',5') и 7.67–7.77 м.д. (2H, д, J=8.4, H-2',6') подтверждают строение полученных алкиловых эфиров[5-(4-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты **15–20**.

*Реакции 5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона с
N-алкил (арил)- и N,N- диалкилхлорацетамидами*

Реакции 5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона (**1**) с N-замещенными хлорацетамидами (N,N-диэтил-, N,N-дибутил-, N-фенил и N-фенилтидин) проведены кипячением эквимольных количеств оксадиазолтиона (**1**), хлорацетамида и K_2CO_3 в ацетоне. Сравнение полученных результатов показывает, что природа заместителя хлорацетамидов оказывают существенное влияние на выходы целевых продуктов. Так выход продукта **21** при использовании N,N-диэтилхлорацетамида заметно выше (94%) – чем с N,N-дибутилхлорацетамида (**22**, 87%), имеющего относительно объемистый бутильный радикал, что можно объяснить стерическим эффектом данной группы. В случае хлорацетамидов с фенильной группой можно наблюдать еще более значительное влияние заместителя в ароматическом кольце. Выход с незамещенным N-фенилхлорацетамидом намного больше (97%), чем в случае N-фенилтидинхлорацетамида (43%). Такой результат объясняется электродонорной природой – OC_2H_5 группы N-фенилтидинхлорацетамида. Новые 2-амидо-(N-алкил(арил)- и N,N-диалкил) карбомоилметилтио-5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолы **21–24** имеют в ИК-спектрах характерные полосы поглощения карбонильной (C=O) группы (1668–1688 cm^{-1}), амина- (3387–3410 cm^{-1}) и имино-групп (1551–1563 cm^{-1}) для соединений **23**, **24**:



В ¹H ЯМР-спектрах веществ **21–24** метиленовые протоны S-CH₂ группы дают сигналы в виде синглета при 4.23–4.36 м.д., сигналы ароматических протонов наблюдаются при 6.68–7.58 м.д. и 6.65–7.77 м.д. Сигналы протонов аминогруппы в виде уширенного синглета можно наблюдать при 4.12–4.15 м.д. для соединений **21**, **22**. При 10.23 и 10.41 м.д. проявляется сигнал протона NH-группы. Структура 2-амидо-(N,N-дибутилкарбомоилметилтио)-5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазола (**22**) однозначно доказано результатом рентгеноструктурным анализом (рис.3).

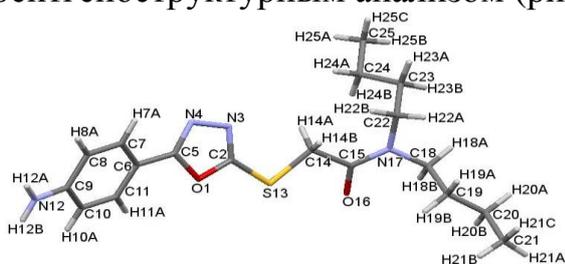
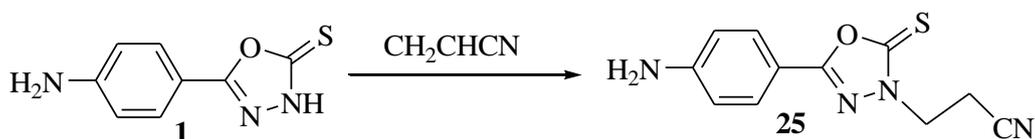


Рис. 3. Структура соединения 2-амидо-(N,N-дибутилкарбомоилметилтио)-5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазола (**22**).

Таким образом, реакция 5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона с *N*-алкил(арил)- и *N,N*-диалкилхлорацетамидами протекает с образованием только *S*-производных. Реакционная способность хлорацетамидов уменьшаются в следующей последовательности: *N*-фенилхлорацетамид ≥ *N,N*-диэтил(дибутил)хлорацетамид > *N*-фенилтидинхлорацетамид.

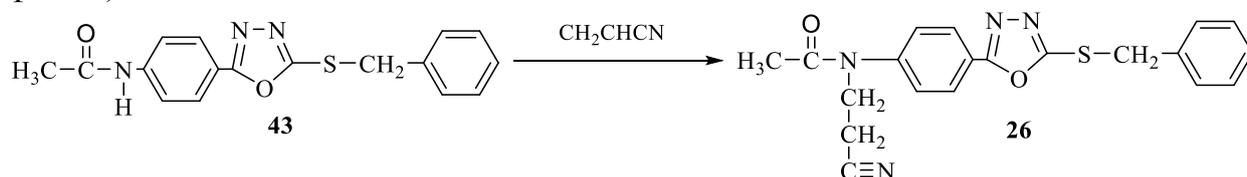
*Взаимодействие 5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона с акрилонитрилом (АН)*

С целью синтеза нитрильных производных, которые являются потенциальными синтонами получения различных новых производных, проведена реакция цианэтилирования оксадиазолтиона (**1**) с АН в разных соотношениях реагентов в присутствии каталитических количеств NaOH в этаноле. Судя по результатам спектральных данных, получен единственный *N* (3)-замещенный продукт **25**. В ИК-спектре 3-цианоэтил-5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона (**25**) наблюдается полоса поглощения C≡N группы (2249 см⁻¹). Сигналы протонов метиленовой группы цианоэтильного радикала в виде триплетов при 3.1 м.д. (*J*=6.4, N-CH₂-CH₂) и 4.33 м.д. (*J*=6.4, N-CH₂-CH₂) в ¹H ЯМР-спектре наряду с соответствующими сигналами NH₂ группы (6.12 м.д., уш.с.) и протонов ароматической группы (6.68–7.53 м.д.) подтверждают строение соединения **25**:



Реакция **1** с АН в соотношении 1:1 (2 часа, комнатная температура) в присутствии каталитических количеств NaOH дает **25** с выходом 16%. Увеличение продолжительности реакции до 6 часов и использование соотношения 1:3 способствовало повышению выхода до 51%. Наиболее высокий (87%) выход **25** достигнут при соотношении 1:6 (кипячение в этаноле, 6 ч).

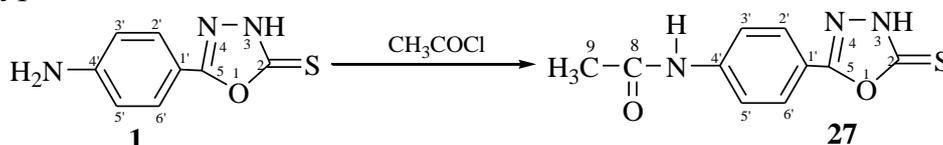
В этих же условиях с 33%-ным выходом синтезировано другое цианоэтильное производное – N-(4-(5-(бензилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-фенил)-N-(2-цианоэтил)-ацетамид (**26**) по атому N- амидной группы п-ацетиламино-фенильного фрагмента (п-СН₃СОНН-С₆Н₄-) 2-бензилтио-5-(п-ацетиламино-фенил)-1,3,4-оксадиазола:



В ¹H ЯМР-спектре **26** имеются сигналы протонов СН₃СО – группы (1.12 м.д., т), обоих метиленов цианоэтильного фрагмента (2.64 м.д., д., СН₂С≡N), 2.79 м.д. (СН₂СН₂С≡N), синглета S-СН₂ группы при 3.83 м.д. и протоны ароматических групп (7.25–7.81 м.д.). Полоса поглощения при 2249 см⁻¹ в ИК-спектре указывает на наличие нитрильной группы в соединении **26**.

Взаимодействие 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона с ацетилхлоридом (АХ)

Изучено влияние соотношений реагентов, температуры и природы растворителя на выход и направление реакции оксадиазолинтiona (**1**) с ацетилхлоридом. Реакции проводились в соотношениях (**1**:АХ:ТЭА – 1:1.1:1.5; 1:2:2;) в ацетоне, бензоле и ацетонитриле при комнатной температуре или кипячении:



Продукт 5-(4-ацетиламинофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион (**27**) образуется с 70–88%-ными выходами (табл. 1) и наибольший результат получен в ацетоне (88%) при кипячении (**1**: АХ: ТЭА – 1:1.1:1.5). Этот же продукт образуется (73%) при соотношении реагентов 1:2:2. Реакция в бензоле (20°С и 80°С) не дает целевых продуктов, наблюдалось осмоление. Строение соединения **27** доказано данными ¹H и ¹³С ЯМР- спектров. Так, протоны ацетильной группы наблюдаются синглетным сигналом при 2.02 м.д. В спектре отсутствуют сигналы протонов аминогруппы (4.0–4.5 м.д.), обнаружено появление синглетного сигнала протона NH-группы (10.3 м.д.).

Таблица 1.

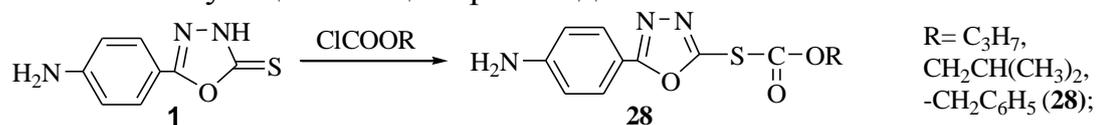
Взаимодействие 5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона (**1**) с ацетилхлоридом.

№	Соотношение 1:АХ: ТЭА	Растворитель	Температура реакции, °С.	Выход, %	Т. пл. °С.	R _f (хлф.-этанол, 10:1)
1	1:1.1:1.5	бензол	20	осмоление	-	-
2	-//-//-	-//-//-	80	осмоление	-	-
3	-//-//-	ацетон	20	74	268–270	0, 58
4	-//-//-	-//-//-	56	88	265–267	0, 56
5	-//-//-	ацетонитрил	20	70	268–269	0, 62
6	-//-//-	-//-//-	80	75	268–269	0, 62
7	1:2:2	-//-//-	20	73	268–269	0, 63

Образование продукта по аминогруппе объясняется наличием сильной поляризации связи С-Cl в молекуле АХ под влиянием метильной группы и свободной электронной пары кислорода, в результате происходит увеличение положительного заряда на атоме углерода и соответственно уменьшение его поляризуемости, вследствие чего он становится более сильным электрофилом. По принципу ЖМКО (жесткие, мягкие кислоты и основания) жесткий катион $\text{CH}_3\text{C}^+=\text{O}$ атакует жесткий реакционный центр NH_2 , а не мягкий S.

*Реакции 5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона алкилхлорформиатами*

Продолжая исследования установлено, что ацилирование 5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона (**1**) алкилхлорформиатами (ацетон, K_2CO_3 , 56°C, 1:1) протекает с участием только одного реакционного центра с образованием соответствующего S-ацилпроизводного **28**:

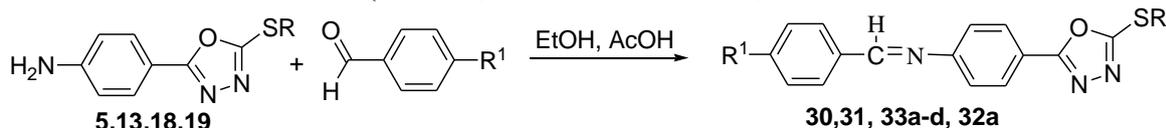


Продукты реакций с пропил и изобутилхлорформиатами получить индивидуально не удалось. В ИК-спектре соединения **28** наблюдается полоса поглощения COO- группы (1193 см^{-1}) и сигнал аминогруппы в привычной для нее области – 3336 см^{-1} , отсутствует полоса C=S группы ($1348\text{–}1352\text{ см}^{-1}$). Синглетный сигнал метилена COOCH_2 в ^1H ЯМР-спектрах появляется в пределах 4.52 м.д., неизменным остается сигнал протонов NH_2 группы (5.92 м.д., уш.с.) при наличии сигналов ароматических протонов в пределах 6.67–7.61 м.д. и бензильного радикала 7.28–7.45 м.д. Эти спектральные данные являются доказательством структуры **28** как S-ацилпродукта.

*Химические превращения производных 5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона. Реакции 2-алкилтио-5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов по аминогруппе*

С целью определения реакционной способности аминогруппы в молекулах 2-бутил(бензил)тио-5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов **5,13** а также изопропилового- и бутилового эфира [5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-уксусной кислоты **18,19** проведены реакции конденсации с ароматическими альдегидами и синтезированы новые азометиновые соединения (основания

Шиффа)–2-алкилтио-5-[4-(4'-замещенные бензилиденамино)фенил]-1,3,4-оксадиазолы **30,31,33a-d,32a** (этанол, 4–5 капли AcOH, 10–15 ч., выходы 80–95%):



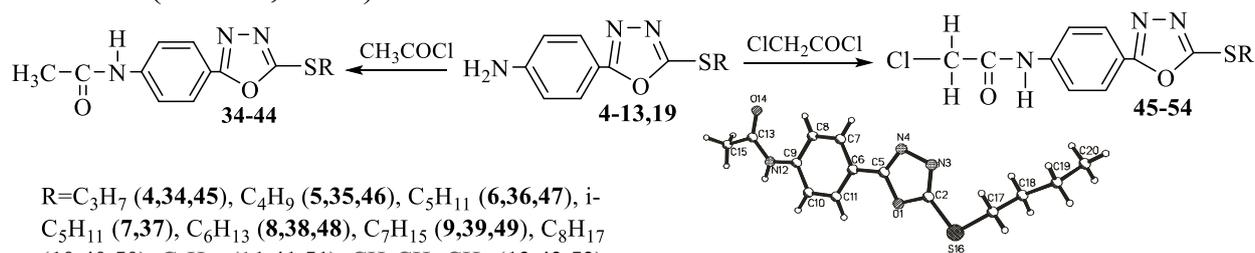
R = C₄H₉ (**5,30 a-d**), CH₂C₆H₅ (**13, 31a-d**), CH₂COOC₃H_{7-i} (**18,32a**), CH₂COOC₄H₉ (**19,33 a-d**);
R¹=H (**a**), 4-Cl(**b**), 4-NO₂(**c**), 4-(CH₃)₂N (**d**).

Установлено образование целевых продуктов в следующей последовательности: в случае п-нитробензальдегида (R=C₄H₉, 96%; R=CH₂C₆H₅, 96%; R=CH₂COOC₄H₉, 87%), бензальдегида (R=C₄H₉, 90%; R=CH₂C₆H₅, 95%; R=CH₂COOC₃H_{7-i}, 68%; R=CH₂COOC₄H₉, 83%), 4-хлорбензальдегида (R=C₄H₉, 87%; R=CH₂C₆H₅, 85%; R=CH₂COOC₄H₉, 80%), и 4-диметиламинобензальдегида (R=C₄H₉, 81%; R=CH₂C₆H₅, 84%; R=CH₂COOC₄H₉, 95%).

Эти результаты соответствуют уменьшению электроноакцепторных (NO₂) свойств с переходом на электронодонорных ((CH₃)₂N-) заместителей в составе ароматических бензальдегидов. Появление в ИК-спектрах соединений **30,31,33a-d,32a** полосы поглощения для C=N связи в области 1621–1631 см⁻¹ и исчезновение полос поглощений NH₂ группы в пределах 3309–3383 см⁻¹, имеющих у **5,13, 18,19**, показывает на протекание реакций по аминогруппе. Отсутствие в спектрах ¹H ЯМР соединений **30, 31, 33a-d, 32a** сигналов протонов NH₂ (4.00–5.10 м.д.) и появление нового сигнала протона CH=N-Ar в виде синглета (8.26–8.65 м.д.) подтверждают образование новых соединений по аминогруппе ароматического кольца.

Взаимодействие 2-алкилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов с ацетилхлоридом и хлорацетилхлоридом

Новые производные **34–44** и **45–54** по аминогруппе 2-алкилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов **4–13,19** (алкил=C₃H₇–C₉H₁₉, аллил-, бензил- и CH₂COOC₄H₉) были получены ацилированием с ацетилхлоридом (АХ) и хлорацетилхлоридом (ХАХ) в соотношении **4–13,19**: АХ (ХАХ): ТЭА-1:1.1:1.5 (бензол, 20⁰С):



R=C₃H₇ (**4,34,45**), C₄H₉ (**5,35,46**), C₅H₁₁ (**6,36,47**), i-C₅H₁₁ (**7,37**), C₆H₁₃ (**8,38,48**), C₇H₁₅ (**9,39,49**), C₈H₁₇ (**10,40,50**), C₉H₁₉ (**11,41,51**), CH₂CH=CH₂ (**12,42,52**), CH₂C₆H₅ (**13,43,53**), CH₂COOC₄H₉ (**19,44,54**).

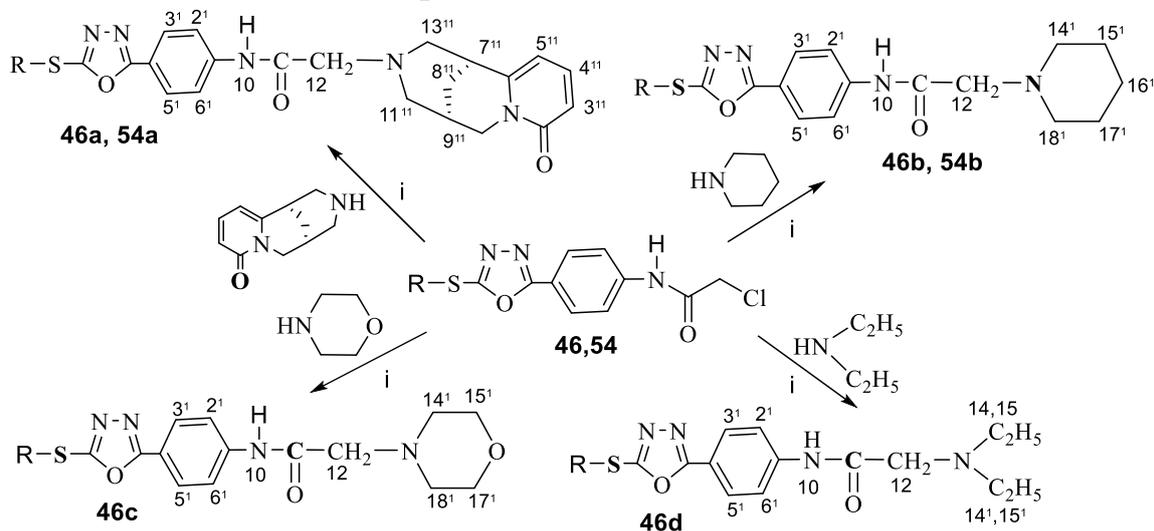
Рис-4. Структура 2-Бутилтио-5-(4-N-ацетил-амидофенил)-1,3,4-оксадиазола (**35**) в кристалле

Выходы целевых 2-алкилтио-5-(4-N-ацетил(N-хлорацетил)-амидофенил)-1,3,4-оксадиазолов **34–54** были высокими (85–98%), что свидетельствуют о простоте и удобности примененного метода синтеза. Сигналы протонов NH-групп соединений 2-алкилтио-5-(4-N-ацетиламинофенил)-1,3,4-оксадиазолов **34–44** проявляются в виде уширенных синглетов при 9.40–9.48 м.д., а для 2-алкилтио-5-(4-N-хлорацетиламинофенил)-1,3,4-оксадиазолов **45–54** в интервале 8.41–9.75 м.д. Они сильно отличаются от показателей химического сдвига незамещенной NH₂ группы алкилпроизводных **4–13,19** проявляющейся в более сильном поле (3.72–4.11 м.д.), что свидетельствует о

протекании реакции ацилирования по аминогруппе, что подтверждается данными ИК-спектров соединений **34–44** соответствующим С=О, NH группам (1674–1707, 1523–1542 см⁻¹) и для **45–54** (1659–1703, 1537–1550 см⁻¹), соответственно, а также РСА соединения **35** (рис.4).

Реакции амидоалкилирования вторичных аминов 2-алкилтио-5-(4-N-хлорацетиламидофенил)-1,3,4-оксадиазолами

В литературе очень мало сообщений о химических превращениях производных 5-(4-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона (**1**). Исходя из этого и с целью синтеза новых гетероциклических соединений нами было изучена нуклеофильное замещение бутилового эфира [5-(4-N-хлорацетиламидофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты **54** и 2-бутилтио-5-(4-N-хлорацетиламидофенил)-1,3,4-оксадиазола **46** аминами различного строения (диэтиламин, пиперидин, морфолин, сукцинимид, в том числе природные алкалоиды- цитизин, нортропин и др.). Реакции проводили в сухом бензоле при кипячении в течении 10–12 часов и соотношении реагирующих веществ, **46, 54**: амин – 1:2 (в качестве акцептора HCl выступает избыток амина). В случае бутилового эфира [5-(4-N-хлорацетиламидофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты (**54**) получены новые продукты только с цитизином и пиперидином, но в отличие от хлорацетамида **46** выходы оказались невысокими для **54a** и **54b**, 25 и 30%, соответственно в реакции амидоалкилирования. Различие результатов реакций **46** и **54** с вторичными аминами связано с донорной или акцепторными свойствами исследуемого хлорацетамида. Строение полученных соединений установили на основании данных ИК- и ¹H ЯМР-спектров:



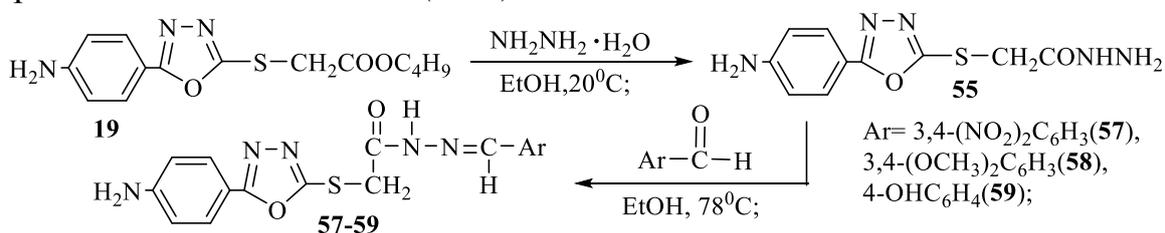
i = бензол, 80⁰С, 10-12 ч, соотн. 1:2; R=C₄H₉(**46,46a,b,c,d**), CH₂COOC₄H₉(**54,54a,54b**);

В ИК-спектрах ранее неописанных в литературе **46a** и **54a** имеются полосы поглощения α-пиридинового кольца (1645–1652, 799–802 см⁻¹), которые отсутствовали в спектрах исходных соединений (**46** и **54**). Характерное поглощение амидного карбонила (NHCOCH₂-) у соединения **54a** наблюдалось при 1697 см⁻¹, тогда как полоса поглощения NH- группы находилась в области 3430 см⁻¹. Двухпротонный синглетный сигнал метиленовой группы – CH₂CO

– фрагмента, находящийся в виде связывающего «мостика» в амидоалкильной производной **54a**, валентно связанной с азотом N-12" цитизина, сместился с 4.25 м.д. в положение 4.07 м.д. Сигналы протонов H3"- H13" цитизинового фрагмента наблюдаются в обычном положении и форме, характерными для цитизина (1.79–7.21 м.д.). Протоны морфолинового кольца продукта **46c** резонируют в виде триплетов при 2.53 и 3.66 м.д. Протоны при атомах углерода C-14' и C-18' за счет влияния атома азота смещены в более слабое поле и проявляются при 3.66 м.д. (4H, т), сигналы в более сильном поле при 2.53 м.д. (4H, т) принадлежат протонам C-15' и C-17', соседствующих с атомом кислорода морфолинового фрагмента молекулы. Во всех спектрах ¹H ЯМР соединений **54a**, **54b**, **46a-d** имеются сигналы протона NH группы (8.87–10.13 м.д.) и синглетные протоны N-CH₂ группы (3.19–3.50 м.д.). Таким образом, амидоалкилированием вторичных аминов хлорацетамидами 5-(4-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионов получены и охарактеризованы новые, ранее не описанные в литературе соединения, сочетающие в своей молекуле фрагменты 1,3,4-оксадиазол-2-тионого цикла и диэтиламина, пиперидина, морфолина, а также алкалоида цитизина.

Превращения бутилового эфира [5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты

Продолжая изучение реакций алкилпроизводных 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов был синтезирован гидразид [5-(п-амино-фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты (**55**) (NH₂NH₂ · H₂O, этанол, 20°C, 81%), что подтверждается появлением в ¹H ЯМР- спектре синглетных протонов NH₂ и NH групп гидразидного (-CONHNH₂) фрагмента (3.97 и 9.39 м.д.) вместо сигналов протонов оксибутильного фрагмента. Полосы поглощения в ИК-спектрах в области 3322–3328, 3261–3264 и при 1652–1656 см⁻¹ характерны для NH₂, NH и C=O группы, соответственно. Конденсация **55** с замещенными ароматическими альдегидами (соотн. реагентов 1:1.2, этанол, 78°C) проходят по более нуклеофильной аминогруппе гидразидного фрагмента с образованием соответствующих линейных гидразонов с высокими выходами: в случае 3,4-динитробензальдегида **57** (98%), 3,4-диметоксибензальдегида **58** (99%) и с п-гидроксibenзальдегидом **59** (86%):

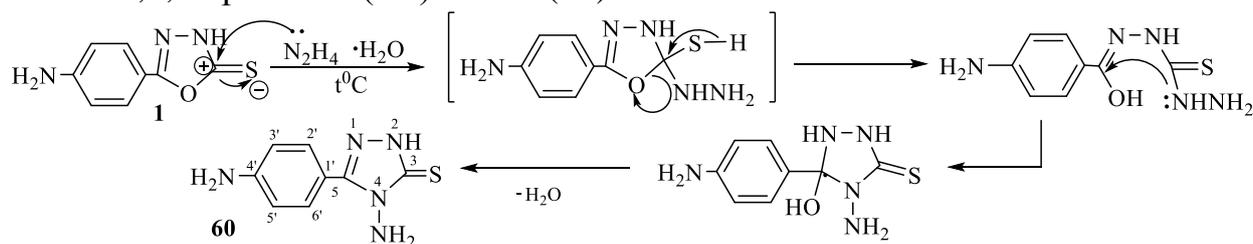


В спектрах ¹H ЯМР соединений **57–59** отсутствует синглетный сигнал NH₂ группы гидразидного фрагмента исходного **55** при 3.97 м.д., но появляется синглетный протон N=CH (7.93–7.95 м.д.), доказывающей протекание реакции по аминогруппе NHNH₂ соединения **55**. В это же время сигнал протона NH группы (-CONHN=CH) смещается в еще более слабое поле (11.60–11.91 м.д.) в отличие от протона NH гидразидного фрагмента

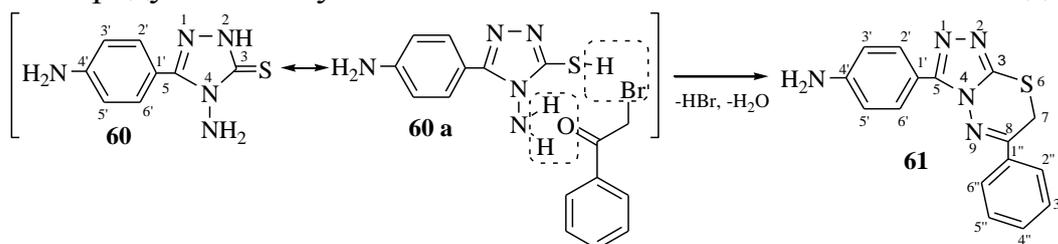
(-CONHNH₂, 9.39 м.д.) исходного **55**. Аминогруппа при фенильном кольце остается незатронутой (5.93–5.95 м.д.), который подтверждает что, реакция не протекает по NH₂-Ar. Полосы поглощения N=CH группы (1607–1611 см⁻¹), C=O (1670–1691 см⁻¹) и NH₂-Ar группы (3436–3440 см⁻¹) для **57–59** в ИК-спектрах, также соответствуют предложенной гидрозонной структуре.

*Синтез и химические превращения 5-(*p*-аминофенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3(2H)-тиона*

5-(*p*-Аминофенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3(2H)-тион (**60**) является перспективным соединением в плане синтеза новых гетероциклов. Его синтез осуществлен с 72%-ным выходом при кипячении 5-(*p*-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона (**1**) с избытком 80%-ного гидразингидрата в течение 8 часов. В ИК-спектре **60** имеются полосы поглощения, характерные для триазол-NH₂ (3268 см⁻¹) и NH₂-Ar (3351 см⁻¹) групп. В ¹H ЯМР-спектре наблюдается двухпротонный синглетный сигнал аминогруппы у азота N-4 триазольного цикла (5.63 м.д.). Протоны аминогруппы ароматического кольца появляются в виде синглета (5.71 м.д.), четыре ароматические протоны в виде дублетов: 6.62 м.д. (2H, J=8.7, H-3',5') 7.73 м.д. (2H, J=8.6, H-2',6'). Сигнал протона у N-2 триазольного цикла дает уширенный синглет (13.31 м.д.). Эти данные подтверждают структуру 5-(*p*-аминофенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3(2H)-тиона (**60**):



Исследована гетероциклизация аминотриазола **60** с фенацилбромидом. Целевой продукт **61** получен кипячением в этаноле с 92%-ным выходом:



Появление в ¹H ЯМР- спектре нового синглетного сигнала протонов метилена S-CH₂ (4.04 м.д.) и исчезновение сигнала протонов N-NH₂ триазольного цикла (5.63 м.д.), а также отсутствие в ИК-спектре сигналов C=O (1645 см⁻¹) и наличие полосы поглощения C=N группы у C-8 (1628 см⁻¹) указывают на образование нового бигетероцикла **61**. Сигналы атомов углерода соединения **61** в ¹³C ЯМР-спектре находятся в основном в области слабого поля 116.7–157.2 м.д., при этом надо отметить, что сигнал C-3 существенно смещен в более сильное поле (153.7 м.д.) по сравнению с аналогичным атомом углерода исходного **1** (181.5 м.д.), что в совокупности с данными ИК- и ¹H ЯМР-спектров подтверждает строение 4-(6-фенил-7Н-[1,2,4]-триазоло-[3,4-*b*]-[1,3,4]-тиадиазин-3-ил)-анилина (**61**).

Таким образом, в результате реакции гетероциклизации разработан способ получения новых бигетероциклических соединений. В итоге получены производные с высокой теоретической и практической значимостью.

В третьей главе «Биологическая активность синтезированных соединений» приведены результаты изучения биологической активности синтезированных соединений. Исследования проведены в лабораториях "Фитоксикологии" и "Молекулярной генетики" Института химии растительных веществ (в первичных лабораторных условиях).

Фунгицидная, гербицидная и ростостимулирующая активность. Фунгицидная активность синтезированных соединений (50) изучена против фитопатогенов хлопчатника – *Fusarium oxysporum* (фузариоз) и *Xanthomonas malvacearum* (гоммоз). Результаты первичных испытаний показали, что соединения **2, 6, 45, 48** обладают умеренной (5–10 мм) фунгицидной активностью по отношению *Xanthomonas malvacearum*. В концентрации 0.1% ингибирующую активность на тест культурах – пшеница (однодольное растение, сорт Татьяна) и на хлопчатнике (двудольное растение, сорт Султон) показали вещества **2, 3, 8, 10, 13** в лабораторных условиях (эталон-Гранстар 75% в.г.). В концентрациях 1.0 и 0.1% с двумя тестовыми культурами высокую активность показали **8,10,13**. Отмечено снижение активности у соединений **2** и **3** в концентрациях 1.0% и 0.1% на семенах пшеницы (однодольное растение), по сравнению с хлопчатником (двудольный). Эти данные свидетельствуют об избирательном характере активности соединений **2,3,5**.

Результаты первичных лабораторных опытов на ростостимулирующую активность (пшеница, сорт Татьяна) показали, что соединения **1–12, 1-К** в концентрациях 0.001% и 0.0001% показывают высокую ростостимулирующую активность по отношению к контролю (эталон – Учкун 0.001%). При этом наблюдается тенденция увеличения активности с удлинением алкильного радикала. Соединения **3, 7, 10** являются перспективными для дальнейших исследований.

Антибактериальная и противогрибковая активность

Избирательную противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* проявляет 2-аллилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол (**12**) (9мм), 2-этилтио-5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол (**3**) (9мм). Соединения **31a-d** показывают антимикробную активность только по отношению к бактериям *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, тогда как **30 a-d** - по отношению к бактериям *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*. Этиловый и пропиловый эфиры-[5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты **16,17** имели заметный диаметр ингибирования 10 и 12 мм, соответственно, по отношению *Escherichia coli*. Соединения **45–50**, имеющие N-хлорацетильный заместитель в отличие от не активных соединений с N-ацетильным заместителем показывают заметную активность и имеют зоны ингибирования для соединения **45-** 14 и 11 мм; **46-** 10 и 8 мм; **47, 48-** по 6 мм; **49-** 10 и 12 мм; **50-** 9 и 11мм исключительно по отношению к бактериям *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*, соответственно.

Инсектицидная активность

В результате лабораторных тестирований на инсектицидную активность было установлено, что вещества D-176, D-180, D-200, D-204 в 0.1 мг/мл концентрациях через 10 мин. обработки полностью уничтожали особей яблонной тли *Aphis pomi*. т.е. их биологическая эффективность составляла 100% (эталон Циперметрин 0.05 мг/мл). В дозе 0.05 мг/мл активность этих соединений составила 86.6, 76.5, 86.6 и 86.6 %, соответственно (контроль -гибель тлей не отмечена). Вещества D-200 и D-204 в дозе 0.01 мг/мл проявляли высокую инсектицидную активность (80–90%, эталон – 66.6%) по отношению розанной тли *Macrosiphum rosae*, через 24 ч биологическая эффективность достигает 100%.

В четвертой главе диссертации приведена экспериментальная часть, методики проведения исследований и химических превращений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые проведены систематические исследования реакций различных электрофильных агентов с производными 1,3,4-оксадиазол-2-тиона содержащие амбифункциональные фрагменты, синтезированы 56 новые соединения и их строения идентифицированы современными физико-химическими методами.

2. Выявлено, что реакции 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона алкилгалогенидами проходят регеоселективным алкилированием с образованием исключительно S-алкилпроизводных и обосновано уменьшение выходов продуктов на примере N-монозамещенных хлорацетамидов содержащие арилный фрагмент с электронодонорным заместителем.

3. Впервые показано, что при ацилировании 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона ацетилхлоридом реакция протекает по экзоциклической аминогруппе, тогда как реакции с алкилгалогенидами и алкилхлорформиатами проходят по относительно мягкому центру, атому серы.

4. Разработаны удобные методы получения потенциально активных производных 1,3,4-оксадиазолов содержащих в своей молекуле разные фармакофорные (ацетильная группа, остатки азометина, гидрозона и цитизина) фрагменты.

5. Впервые осуществлены реакции цианэтилирования в ряду производных 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона и разработаны эффективные методы получения новых производных (нитрилы) имеющие научно-практическое значение.

6. Выявлено образования соответствующего азотного аналога – 1,2,4-триазолов при взаимодействии производных в ряду 1,3,4-оксадиазол-2-тионов с гидразингидратом и предложено механизм реакции. Показано образование количественным выходом нового бициклического аннелированного триазоло-тиадиазина реакцией гетероциклизации полученного 4-амино-1,2,4-триазола с фенацилбромидом.

7. В результате исследований среди синтезированных новых соединений выявлены вещества, проявляющие высокую ростостимулирующую, инсектицидную и заметную противогрибковую, антимикробную активность.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.K.01.03
IN ACCORDANCE OF ACADEMIC DEGREES
AT THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

ISMAILOVA DILNOZA SAFARALIYEVNA

**SYNTESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF THE
DERIVATIVES OF 5-(p-AMINOPHENYL)-1,3,4-OXADIAZOLE-2-
THIONE**

02.00.03 – Organic chemistry

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

Tashkent – 2019

The title of the doctoral of philosophy (PhD) dissertation has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.3.PhD/K67

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

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available online www.ik-kimyo.nuuz.uz and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal www.ziynet.uz.

Scientific supervisor:

Ziyaev Abduxakim

Doctor of Philosophy (PhD) in Chemical Sciences, senior scientific researcher

Official opponents:

Ziyadullayev Odiljon

Doctor of Chemical Sciences, docent

Yuldasheva Muxabbat

Doctor of Chemical Sciences, docent

Leading organization:

Tashkent chemical-technological institute

The defense of the dissertation will take place on «12» Desember 2019 in «15⁰⁰» at the meeting of Scientifical council DSc 27.06.2018.K.01.03 at the National University of Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, Universitetical street, 4. Phone: (99871)227-12-24, Fax: (99871) 246-53-21; 246-02-24. e-mail:(chem0102@mail.ru).

The dissertation has been registreded at the Informational Resource Centre of National University of Uzbekistan under №131 (Address: 100174, Universitetical street, 4. Tashkent, Administrative Building of the National University of Uzbekistan, tel.: (99871) 246-67-71).

The abstract of the dissertation has been distributed on «29» November 2019 year

Protocol at the register № 13 dated «28» November 2019 year

Kh. Sharipov

Chairman of the Scientific Council for
awarding of the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

D. Gafurova

Scientific Secretary of the Scientific Council
for awarding the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences

A. Abdushukurov

Chairman of the Scientific Seminar under Scientific
Council for awarding the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is the synthesis and chemical transformations of the new derivatives of 5-(p-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione, determination of their physic-chemical properties and biological activity.

The objects of the research work are 5-(p-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione and its synthesized new derivatives.

The scientific novelty of the study is as follows:

studies of the reactions of 5-(p-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione with various electrophilic agents were conducted for the first time and the main factors affecting to their course were studied;

it was revealed that at alkylation of substrates with alkyl halides under mild conditions exclusively S-alkyl derivatives are formed;

the effect of the nature of aryl groups of N-monosubstituted chloroacetamides in alkylation reactions has been shown and theoretically explained;

it was proved that acylation of 5-(p-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione with acetyl chloride leads to the formation of the product exclusively on the amino group of the aromatic ring, while with alkyl halides and alkyl chloroformates are obtained the alkylthio derivatives;

it was revealed that in the reaction of amino - triazole with phenacyl bromide due to heterocyclization a new annelated triazolo-thiadiazine is formed.

Implementation of research results. Based on the results obtained from the study of the synthesis and chemical transformations of 5-(p-aminophenyl) -1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives:

X-ray analysis results of the 2-butylthio-5-(p-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole and N-{4-[5-(butylsulfonyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl] phenyl} acetamide are included in the Cambridge Central Crystallographic Database (<https://www.ccdc.cam.ac.uk/CCDC/1819083>, 1554510). As a result, it can be used to establish structures of similar heterocyclic systems;

the results obtained on the synthesis of derivatives of 5-(p-aminophenyl) -1,3,4-oxadiazole-2-thione were used in the applied project KA-9-00 "Creation of a highly effective domestic anthelmintic drug Quinazole and feed concentrate Gossipren for use in agriculture, livestock and poultry" (certificate No.4/1255-1138 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated April 11 2019). As a result, it was possible to synthesize of the new alkyl derivatives of the Quinazole preparation;

the results of acylation reactions of 5-(p-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione with acid chlorides were used in the applied project VA-FA-F-11-110 "Development of a technology for producing a highly effective anthelmintic drug based on acetyl-amino-benzimidazole" (certificate No.4/1255-1935 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan from July 11, 2019). As a result, an effective method for the synthesis of 2-acetylaminobenzimidazole was developed.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the thesis consists of an introduction, four chapters, conclusion, list of references, annexes. The volume of the thesis is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS
I бўлим (I часть; I part)

1. D.S. Ismailova, A.A. Ziyaev, B.Z. Elmurodov, T.T. Toshmurodov, Kh.M. Bobakulov, R.P. Zakirova. Targeted synthesis and in vitro bactericidal and fungicidal activities of 2-alkylthio-5-(p-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazoles // Journal of Basic and Applied Research. 2016, 2(4), – P. 476–479. (№23, SJIF-3.436).

2. А.А.Зияев, Д.С.Исмаилова, Х.М.Бобокулов, Т.Т.Тошмуродов, Р.П.Закирова. Новые производные в ряду 5-замещенных-1,3,4-окса(тия)-диазол-2-тионов. // Узбекский Химический журнал. 2017. №6. –С. 42–47 (02.00.00, № 6).

3. Д.С. Исмаилова, А.А. Зияев, М.Г. Левкович, Т.Т. Тошмуродов. Синтез 1,3,4-окса(тия)диазольных производных амидометил цитизина // Химия природных соединений. 2018, №4, – С. 697–698 (02.00.00, №1) (SCOPUS – IF 0.45).

4. D.S. Ismailova, A.A. Ziyaev, Kh.M. Bobakulov, S.A. Sasmakov, U.S. Makhmudov, E.G. Yusupova, Sh.S. Azimova. The new Schiff bases of 2-alkylthio-5-(4-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazoles and their antimicrobial activity // Journal of the Iranian Chemical Society. 2019, Vol. 16, №3. – P.545–551; (SCOPUS – IF 1.59).

5. D.S. Ismailova, A.A. Ziyaev, S.A. Sasmakov, U.S. Makhmudov, Sh.Sh. Khasanov, Sh. S. Azimova, B.Zh. Elmurodov. Synthesis and biological activity of 2-alkylthio-5-(4-N-acetyl (N-chloroacetyl) aminophenyl)-1,3,4-oxadiazoles // Bulgarian Chemical Communications. 2019, Vol. 51, №1, – P.73–79; (SCOPUS – IF 0.39).

II бўлим (II часть; II part)

1. D.S. Ismailova, A.A. Ziyaev, S.A. Sasmakov, J.M. Abdurakhmanov, Sh.S. Azimova. Synthesis, chemical transformation and antimicrobial activity of the products of 5-(4-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazolin-2-thiones interaction to alkyl esters of haloacetic acids. // Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences (JPCBS). 2017; 5(1): – P.17–22.

2. D.S. Ismailova, A.A. Ziyaev, B.A. Urakov, Kh.M. Shakhidoyatov. Amidomethylation of cytizine and anabazine containing oxa- and thiadiazol fragments // 10th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Uzbekistan. Tashkent-Bukhara. November 21–23, 2013y. – P. 189.

3. Д.С. Исмаилова, А.А. Зияев, Х.М. Шахидоятов. Реакции 2-алкилтио-5-(o, п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов протекающие по аминогруппе // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова Ташкент. 12 март 2015г. – С.47.

4. Д.С. Исмаилова, А.А. Зияев, Х.М. Бобакулов, Э.Р. Курбанова, Х.М. Шахидоятов. Реакции алкилирования 5-(o, п-аминофенил)-1,3,4-окса-диазол-2(3Н)-тионов // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные

проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова Ташкент. 12 март 2015 г. – С. 48.

5. Д.С. Исмаилова, А.А. Зияев, Э.Р. Курбанова. Синтез и фунгицидная активность 2-алкилтио-5-(4-ацетил(хлорацетил)аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов // International Congress on Heterocyclic Chemistry “KOST-2015”, Москва, Россия. 18–23 октябрь 2015г. – С. 434.

6. Д.С. Исмаилова, А.А. Зияев, Т.Т. Тошмурадов. Синтез 5-(о,м,п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тионов // «WSOC 2016» Зимняя конференция молодых ученых по органической химии, Москва, Россия. 16–21 января 2016 г. – С.120.

7. D.S. Ismailova. Novel derivatives of 2-alkylthio-5-(4-chloroacetylaminophenyl)-1,3,4-oxadiazoles // 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Tashkent, Uzbekistan. September 7–8, 2017.y. – P. 35.

8. Д.С. Исмаилова. Цианэтилирование 5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона // Международная конференция «Современные инновации: химия и химическая технология ацетиленовых соединений. Нефтехимия. Катализ» – Ташкент. 15–16 ноябрь 2018г. – С.161.

9. Д.С. Исмаилова. Синтез гидрозонов[5-(п-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты. // III Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород и азотсодержащих биологически активных соединений» Уфа, Россия. 14–17 ноября 2018 г. – С. 50–52.

10. Д.С. Исмаилова. Синтез и антимикробная активность новых оснований Шиффа 2-алкилтио-5-(4-аминофенил)-1,3,4-оксадиазолов. // "Фан ва таълимни ривожлантиришда ёшларнинг ўрни" Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 75 йиллик юбилейига бағишланган Республика миқёсидаги илмий ва илмий-техник конференция материаллари. Тошкент. – 23 ноябрь 2018 й. Б.44–45.

Автореферат “Ўзбекистон кимё журналі” тахририятида тахрирдан
ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 28.11.2019 йил.
Қоғоз бичими 60x84 1/16. Адади 100 нусха.
Буюртма №266.

“Sano-standart” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент ш., Широқ кўчаси, 100