

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

САИДОВ САРВАР САДРИДДИНОВИЧ

**2-МЕТОКСИКАРБОНИЛАМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛ АСОСИДА
2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛ ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ, БИОЛОГИК
ФАОЛЛИГИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИ**

02.00.03 – Органик кимё (техника фанлари)

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

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Саидов Сарвар Садриддинович

2-Метоксикарбониламинобензимидазол асосида 2-аминобензимидазол
хосилалари синтези, биологик фаоллиги ва технологияси..... 3

Саидов Сарвар Садриддинович

Синтез производных 2-аминобензимидазола на основе 2-метокси-
карбониламинобензимидазола, их биологическая активность и
технология получения..... 21

Saidov Sarvar Sadriddinovich

Synthesis of 2-aminobenzimidazole derivatives based on 2-methoxy-
carbonylamino benzimidazole, their biological activity and production
technology 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

САИДОВ САРВАР САДРИДДИНОВИЧ

**2-МЕТОКСИКАРБОНИЛАМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛ АСОСИДА 2-
АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛ ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ, БИОЛОГИК
ФАОЛЛИГИ ВА ТЕХНОЛОГИЯСИ**

02.00.03 – Органик кимё (техника фанлари)

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

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.4.PhD/Т2249 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида «(www.uzicps.uz)» ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Абдуразаков Аскар Шералиевич,
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар:

Абдушукуров Анвар Кабирович
кимё фанлари доктори, профессор

Ўринов Улуғбек Комилжонович
техника фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент кимё технология институти

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги Dsc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2022 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100170, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 77. Тел. (+99871) 262-59-13, факс (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru, ixrv@mail.ru)

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел. (+99871) 262-59-13, факс (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru)

Диссертация автореферати 2022 йил «__» _____ куни тарқатилди.

(2022 йил _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси)

Ш.Ш. Сағдуллаев

Бир марталик Илмий даражалар берувчи
Илмий Кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Н.К. Хидирова

Бир марталик Илмий даражалар берувчи
Илмий Кенгаш котиби,
к.ф.н., катта илмий ходим

Б.Ж. Элмуратов

Бир марталик Илмий даражалар берувчи
Илмий Кенгаш қошидаги Илмий семинар
раиси, к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги вақтда жаҳонда кимё саноатининг оғир органик синтез тармоғи тобора кенгайиб, ундаги маҳсулот ишлаб чиқариш ҳамжи кескин суръатлар билан ортиб бормоқда. Глобаллашув жараёнининг йилдан-йилга жадаллашуви, дунё аҳолиси сонининг ортиб бориши, табиий ресурсларнинг эса, аксинча чегараланганлиги биологик фаол бирикмалар ҳамда дори воситаларининг янги турларини синтез йўли билан олинган бирикмалар билан тўлдиришга заруриятни келтириб чиқармоқда. Хусусан, ветеринария ва чорвачиликда ҳайвонлар саломатлигини сақлаш инсонлар учун озиқ-овқат ҳавфсизлигини таъминлаш зарур масалалардан биридир.

Дунёнинг турли минтақаларидаги илмий марказлар ва лабораторияларда ангителминг дори воситаларини яратишга доир кенг қамровли тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Таркибида азот тутган гетероҳалқали бирикмаларнинг биологик фаоллиги кенг таъсир доирасига эга эканлиги сабабли, улар бошқа органик бирикмалар орасида қўлланилиш соҳалари кенглиги туфайли ишлаб чиқариш ҳажми бўйича деярли биринчи ўринда туради. Шундай бирикмалар орасида 2-аминобензимидазол (2-АБ) ва унинг ҳосилалари алоҳида ўрин тутди. Улар асосида янги ҳосилаларни олиш, олинган бирикмалар орасидан биологик фаол бирикмаларни излаш, юқори физиологик фаолликка эга бўлган бирикмаларни катта ҳажмларда ишлаб чиқариш мақсадида уларни саноатда олиш усуллари ишлаб чиқиш ва мавжуд технологияларни такомиллаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этади.

Республикамизда сўнгги 30 йил мобайнида кимё соҳаси ва кимёвий ишлаб чиқариш тармоқлари ҳам замон талабларига мос равишда тубдан ислоҳ қилиниб, маҳсулот турлари ва кимё корхоналарининг маҳсулот ишлаб чиқариш ҳажми бир неча баробар ортди. Бу эса, ўз навбатида маҳаллий, импорт ўрнини босувчи, экспортга йўналтирилган истиқболли маҳсулотлар ассортиментини ортишига ва уларнинг сифатини жаҳон андозалари даражасига кўтарилишига имкон берди. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегиясида “ички ва ташқи бозорларда маҳаллий товарларни рақобатбардошлигини таъминлайдиган маҳсулотларни тубдан янги турларини ишлаб чиқаришни ўзлаштириш”га йўналтирилган муҳим вазифалар белгилаб берилган¹. Ушбу мақсадларда 2-АБ асосида янги ҳосилалар синтез қилиш, олинган янги моддаларнинг биологик фаолликларини аниқлаш, улар асосида ветеринария ва чорвачиликда қўллаш учун дори воситалари яратиш, уларнинг саноат технологияларини ишлаб чиқиш ҳамда амалиётга жорий этиш муҳим аҳамият касб этади.

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 3 февралдаги ПФ-6159-сон “Қишлоқ хўжалигида билим ва инновациялар тизими ҳамда замонавий хизматлар кўрсатишни янада ривожлантириш тўғрисида”ги Фармони ва 2021 йил 13 февралдаги ПҚ-4992-сон “Кимё саноати корхоналарини янада ислоҳ қилиш ва молиявий соғломлаштириш, юқори қўшилган қийматли кимёвий маҳсулотлар ишлаб чиқаришни ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бензимидазол ва унинг ҳосилаларининг синтези дунёнинг кўпгина олимлари томонидан яхши ўрганилган бўлиб, улар асосида биологик фаол бирикмаларни яратиш, саноат технологияларини ишлаб чиқиш ва қўлланилиш соҳаларини кенгайтиришга йўналтирилган илмий изланишлар ҳозирги вақтда S. I. Alaqeel, Huynh Thi-Kim-Chi, N. Shrivastava, A. Saberi, A. Mobinikhaledi, D.P. Vishvanath, P.P. Ketan, P. Aniket, D.S. Shantanu, O.B. Anagha, P.S. Ajinkya, A.S. Alpan, S. Parlar, L. Carlino, A.H. Tarikogullari, V. Alptuzun, H.S. Gunes каби олимлар томонидан илмий-амалий тадқиқотлар амалга ошириб келинмоқда.

Ўзбекистонда мазкур тадқиқот йўналиши бўйича 2-аминобензимидазол ҳосилаларини олиш ва технологияларини ишлаб чиқишда Х.Н. Арипов, С.А. Хасанов, Ч.Ш. Кадиров, Х.М. Шахидоятлов, Н.Д. Абдуллаев, Р.К. Каримов, О. Махсумова, А.В. Гордеева, Б.Ж. Элмурадов, Т. Содиков ва бошқа олимлар томонидан қатор тадқиқот ишлари амалга оширилган. С.А. Хасанов ва А.В. Гордеева томонидан N-ацилланган бензимидазоллар синтези, кимёвий ўзгаришлари ва олинган бирикмаларни биологик фаолликлари ўрганилган, Т. Содиков томонидан медамин, альбендазол субстанцияларни олиш қулай шароитларини топиш ва уларни ишлаб чиқариш технологияларини яратиш ишлари олиб борилган, ҳамда самарали антигельминт воситалар ишлаб чиқилган.

Лекин, олимлар томонидан 2-метоксикарбониламинобензимидазолни (2-БМК) тўғридан-тўғри алифатик ва ароматик карбон кислоталар билан ациллаш, муқобил (альтернатив) ациллаш усулини ишлаб чиқиш, жараёнга таъсир этувчи асосий омилларни аниқлаш, ацил маҳсулотларни нитролаш, олинган маҳсулотларни тузилишини ва биологик самарадорлигини аниқлаш, юқори физиологик фаолликка эга бирикмаларни олиш технологияларини ишлаб чиқиш каби тадқиқотлар амалга оширилмаган. Шунинг учун, 2-АБ ҳосилаларини мақсадли синтезини амалга ошириш ва бирикмаларнинг биологик фаолликларини аниқлаш, ҳамда уларни ишлаб чиқариш технологияларини амалиётга тадбиқ қилиш мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ва илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режаларининг ВА-ФА-Ф-11-110 «Ацетиламинобензимидазол (2-АЦБ) асосида юқори самарали антигельминт препарат олиш технологиясини ишлаб чиқиш» (2016-2018) лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: Медамин дори воситаси ишлаб чиқаришда иккиламчи маҳсулот бўлган 2-метоксикарбониламинбензимидазол асосида 2-аминобензимидазолнинг янги ҳосилаларини синтез қилиш, олинган бирикмаларнинг биологик фаоллигини тадқиқ қилиш, юқори фаолликка эга бўлган бирикмаларни саноатда олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва мавжуд технологияларни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

медамин препарати саноатининг иккиламчи маҳсулотидан 2-БМКни ажратиб олиш ва тозалаш усулларини тадқиқ қилиш;

2-БМКни муз сирка кислотаси билан ациллаш жараёнларини маъқул шароитларини излаш, олинган моддалар тузилишини физик-кимёвий таҳлилини амалга ошириш;

2-АЦБни нитролаш, ҳосил бўладиган 5-нитро-2-ацетиламинобензимидазолни (5-нитро-2-АЦБ) олишнинг қулай шароитларини топиш, реакция боришига таъсир этувчи асосий омилларни (кислота табиати, реакция ҳарорати ва давомийлиги) ва маҳсулотнинг тузилишини аниқлаш;

2-БМКни айрим алифатик ва ароматик карбон кислоталар билан реакцияси натижасида янги ҳосилалар олиш;

синтез қилинган янги бирикмаларни физик-кимёвий хоссаларини ва биологик фаолликларини аниқлаш;

Ацетамизол препаратини олиш технологиясини такомиллаштириш;

олинган ҳосилалар орасидан юқори биологик фаолликни намоён қилган бирикмалар учун ишлаб чиқиш технологияларини яратиш.

Тадқиқот объекти сифатида медамин дори воситасини ишлаб чиқаришда фаолланган кўмир ва ишчи эритма аралашмасида қоладиган иккиламчи маҳсулот 2-БМК танланган.

Тадқиқотнинг предмети 2-БМК асосида 2-аминобензимидазол ҳосилаларини олиш, уларнинг айрим кимёвий ўзгаришлари ва биологик фаолликларини тадқиқ қилиш, уларни олишни технологик жараёнларини тадқиқ этишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот жараёнида кимёвий (нитролаш, ациллаш), физик (ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили), хроматографик (юпқа қатламли хроматография, юқори самарали суюқлик хроматографияси), математик (оптималлаштириш ва статистик таҳлил), технологик усуллар қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Илк бор маҳаллий хом ашё медамин препарати чиқиндисидан ажратиб олинган 2-БМКни муз сирка кислотаси иштирокида ациллаш реакциялари олиб борилган;

илк бор 2-БМКни айрим алифатик (пропион, мой, *изо*-мой), ароматик (бензой, салицил) кислоталар билан ациллаш реакциялари олиб борилган ва реакциянинг боришига таъсир этувчи асосий омиллар (субстрат тузилиши, кислота табиати, реакция ҳарорати ва давомийлиги) аниқланган, шунингдек ациллаш реакциялари учун механизм тавсия этилган;

ациллаш реакцияларида қўлланилган катализаторлар орасида $ZnCl_2$ ва CH_3COONa энг самарали эканлиги аниқланган;

2-БМКни пропион ва бензой кислоталар билан реакцияси олиб борилганда, экзоциклик аминогуруҳ иштирокидаги ацил маҳсулот ва тегишли тузлари ҳосил бўлиши аниқланган;

илк бор 2-БМКни салицил кислота билан реакциясида гетероҳалқаланиш содир бўлиши ва тетрациклик бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(5H)-он ҳосил бўлиши исботланган;

2-АЦБни селектив нитролаш орқали 5-нитро-2-АЦБнинг маъқул синтез усули топилган ва реакциянинг боришига таъсир этувчи омиллар аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

медамин препаратини ишлаб чиқаришдаги иккиламчи маҳсулот 2-БМКни тоза ҳолда ажратиб олишга эришилган, ҳамда у асосида ацетамизол дори воситаси субстанциясининг иқтисодий жиҳатдан самарадор саноат ишлаб чиқариш технологияси яратилган;

ацетамизол субстанцияси стандартланиб, унга тегишли меъёрий-техник ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва ваколатли Давлат органларида тасдиқдан ўтказилган;

2-БМКни алифатик ва ароматик кислоталар билан реакциялари натижасида тегишли ацил-маҳсулотларнинг бир реакторли (*one-pot*) самарали синтез усуллари ишлаб чиқилган;

ацетамизол препарати учун ишлаб чиқилган технология ўсимлик моддалари кимёси институтининг Тажриба ишлаб чиқиш корхонасида амалиётга жорий этилган;

ацетамизол препарати майда шохли чорва молларида 100-150 мг/кг дозада ошқозон-ичакда учрайдиган фасциолёз ва монезиоз гижжа турларига қарши юқори антигельминт фаоллик намоён қилиши аниқланган;

синтез қилинган 5-нитро-2-ацетиламинобензимидазол юқори фунгицид фаолликка эга эканлиги аниқланган, уни олишнинг қулай шароитлари топилган ва технологияси ишлаб чиқилган;

олинган бирикмалар орасида ўртача бактерицид ва ўстирувчанлик фаолликка эга моддалар борлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги Синтез қилиб олинган бирикмаларнинг тузилиши ва хоссалари замонавий физик-кимёвий тадқиқот усуллари (ИК, 1H ЯМР, ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилишли таҳлили) билан тасдиқланган. Олинган натижаларнинг ишончилиги тадқиқот натижаларининг халқаро илмий конференцияларда

муҳокама қилинганлиги, халқаро даражадаги иқтибослик кўрсаткичларига ва импакт-факторга эга бўлган илмий нашрларда чоп этилганлиги, шунингдек меъёрий-техник хужжатларнинг тасдиқланишида ваколатли Давлат органлари мутахассисларининг эксперт баҳолари билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти 2-БМК асосида ациллаш реакцияларининг илк бор олиб борилганлиги, реакциялар боришига катализаторлар тури ва ташқи омилларнинг таъсири аниқланганлиги ва янги ацил-ҳосилалар синтез қилинганлиги, реакция қобилият ва реакция механизмларининг тадқиқ этилганлиги, янги олинган ҳосилалар орасида “тузилиш-биологик фаоллик” муносабатларининг ўрганилганлиги, шунингдек, олинган натижалар бирикмаларнинг ишлаб чиқариш технологияларини яратиш ва такомиллаштиришда фойдаланиш мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, синтез қилинган бирикмалар орасида антигельминт, ўстирувчанлик, фунгицидлик ва бактерицидлик хоссаларга эга бўлган моддалар борлиги аниқланганлиги, бензимидазоллар қаторида бир босқичли ациллаш усули ишлаб чиқилганлиги, 1 та бирикманинг РТТ натижалари халқаро Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилганлиги, илк бор юқори самарадор ацетамизол препаратининг саноат ишлаб чиқариш технологияси такомиллаштирилганлиги, фунгицид фаолликка эга бўлган 5-нитро-2-АЦБ субстанциясини олишнинг технологик усули ишлаб чиқилганлиги, шунингдек, Ўсимлик моддалари кимёси институтининг тажриба ишлаб чиқариш корхонасида препаратларни олиш учун қурилмалар тизими йўлга қўйилганлиги ва уларнинг субстанцияларини серияли равишда ишлаб чиқариш имконияти яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. 2-АЦБ ва унинг янги ҳосилаларини синтез қилиш, кимёвий ўзгаришларини тадқиқ этиш, олинган бирикмаларни тузилишини ва биологик хоссаларини аниқлаш, шунингдек, юқори фаолликка эга бирикмалар учун ишлаб чиқиш технологиясини яратиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

2-амино-1Н-бензимидазол-1-ил)(фенил)метаноннинг РТТ натижалари Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC 2049631). Натижада базага киритилган янги бирикмага ўхшаш моддаларни тузилишини аниқлаш имконини берган;

антигельминт фаолликка эга ацетамизол препарати Ўзстандарт агентлиги стандартлаштириш ва Давлат назоратини мувофиқлаштириш бошқармаси томонидан “Ацетамизол препарати субстанцияси” учун техникавий шартлар (Ts 03535440-32:2019) тасдиқланган, натижада тайёр маҳсулотни стандартлаш имконини берган;

“Ўзбекистон Республика Ветеринария дори воситалари ва озуқабоп қўшимчаларининг сифати ва муомаласини назорат қилиш Давлат бош бошқармаси” томонидан “Ацетамизол препарати субстанцияси”ни ишлаб чиқариш технологик йўриқномаси (ТИ 03535440-32:2018) тасдиқланган.

Натижада ацетамизол препаратининг янги, иқтисодий самарадор саноат ишлаб чиқариш технологиясини амалиётга жорий этиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 5 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда, конференция ва симпозиумларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари (PhD) асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган маҳаллий илмий нашрларда 4 та, хорижий журналларда 3 та мақола нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва хажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг хажми 109 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот иши натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

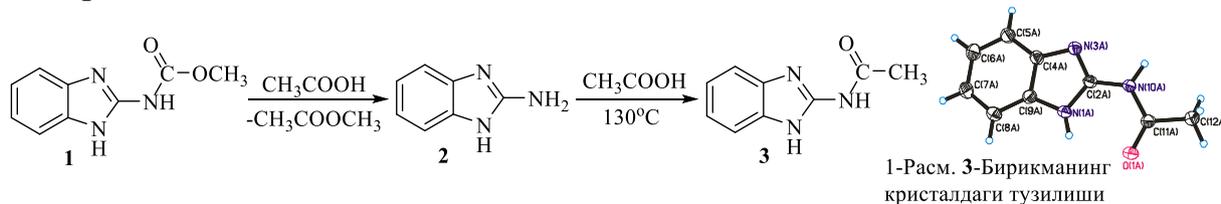
Диссертация ишининг **«Бензимидазол ҳосилалари синтези ва қўлланилиш соҳаларининг замонавий ҳолати»** деб номланган **биринчи бобида** диссертация мавзусига тегишли, маҳаллий ва хорижий журналларда чоп этилган тадқиқот натижалари, хусусан, бензимидазол ҳосилаларини синтези, 2-аминобензимидазол ҳосилаларини ациллаш, гетероҳалқали бирикмаларни нитролаш ва қайтариш, 2-БМКни олиниш усуллари, бензимидазол ҳалқасини тутган биологик фаол бирикмалар ва уларнинг амалиётда қўлланилишига бағишланган хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Келтирилган илмий адабиётлардаги маълумотларга асосланган ҳолда диссертация ишининг мақсади ва вазифалари белгилаб олинган.

Диссертациянинг **«2-Аминобензимидазол ҳосилалари синтези, алифатик ва ароматик карбон кислоталар билан реакциялари ва уларнинг таҳлили»** деб номланган **иккинчи бобида** тадқиқот натижалари келтирилган.

2-Метоксикарбониламинобензимидазолни ациллаш реакциялари. Институтимизда яратилган медамин препаратини ишлаб чиқариш чиқиндиси ҳисобланадиган 2-БМК муваффақиятли ажратиб олинган. Маълумки, 2-БМКнинг эрувчанлиги ёмон бўлганлиги сабабли, тозалаш жараёнида унинг 40% миқдори фаолланган кўмир ва ишчи эритма таркибида қолиб кетади. Уларни ажратиб олиш ҳамда тозалашда хлорид кислота, аммоний

гидроксиддан фойдаланилди ва 95% тозаликдаги субстанция 75 % унум билан олинди.

Тадқиқотларимиз давомида, олинган 2-БМКни илк бор биз томондан таклиф этилган бир реакторли усулда, турли хил шароитларда (ҳарорат, вақт ва реантлар нисбати), шунингдек катализаторлар қўллаган ҳолда муз сирка кислотаси иштирокида ациллаш реакциясини амалга оширилди ва яхши унумлар билан 2-АЦБ (3) синтез қилинди. Натижалар 1-жадвалда келтирилган.



1-Жадвал. 2-БМКни сирка кислота билан реакцияси шароитлари ва маҳсулот унуми

Тажриба №	2-БМК, г	Сирка кислота, мл	Ҳарорат, °С	Реакция давомийлиги, соат	2-АЦБ унуми, %
1	1	4	102	6	40
2	1	5	110	6	47
3	1	6	117	6	51
4	1	4	102	8	45
5	1	5	110	8	53
6	1	6	117	8	60
7	1	4	102	10	47
8	1	5	110	10	55
9	1	6	117	10	62

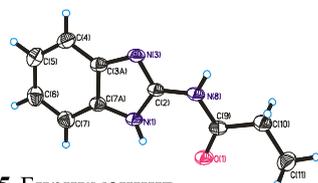
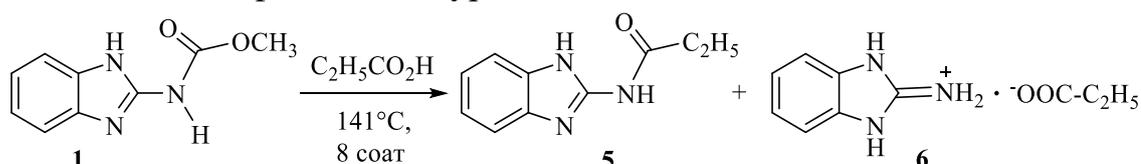
1-жадвалдан кўришиб турибдики, тажрибалар 2-БМК га нисбатан турли хил нисбатда олинган муз сирка кислота (4-6 мл) иштирокида, турли ҳароратда (102-117°С), вақт давомийлигида (6-10 соат) олиб борилган. Реакция 117°С дан паст ҳароратда ва 10 соатдан кам давомийликда олиб борилганда, маҳсулот кам унум билан ҳосил бўлиши кузатилди. Натижалар асосида, энг маъқул шароит: ҳарорат 117°С, вақт 10 соат эканлиги аниқланди, бунда керакли маҳсулот унуми 62% ни ташкил этади.

Ациллаш реакциясини такомиллаштириш мақсадида: маҳсулот унумини ошириш ва реакция давомийлигини камайтириш учун реакция катализаторлар иштирокида олиб борилди. Реакциялар натижасида энг маъқул катализаторлар: рух(II)хлорид ($ZnCl_2$) ва натрий ацетат (CH_3COONa) эканлиги аниқланди. Мазкур катализаторлар қўлланилганда маҳсулот (2-АЦБ) унуми 4-5% га ошганлиги кузатилди.

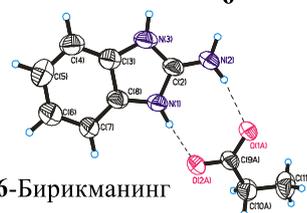
Шунингдек, реакция 2-БМК ва ортиқча миқдорда олинган муз сирка кислотасида (эритувчи ва реагент сифатида) тўлиқ эритилиб, кейин аралашма 4 соат қайнатилди. Сўнгра эритувчининг бир қисми (40%) ҳайдалди, бунда реакция аралашмадаги дастлабки модда (2-БМК) ва ҳосил бўладиган 2-АЦБ нинг концентрацияси ошиши билан реакция аралашманинг қайнаш

харорати 130⁰С гача ортиши кузатилди. Реакцион аралашма хароратининг 130⁰С гача ошиши натижасида дастлабки бирикманинг маҳсулотга (2-АЦБга) тўлиқ ўтиши кузатилди ва унум 95%ни ташкил этди. Сууюқланиш харорати=282-284⁰С, R_f=0.68 (хлороформ: бензол: метанол - 5:1.5:1). ИҚ-спектр (KBr, ν): 3150, 3400 (NH, NH₂), 1688 см⁻¹ (C=O), 1638 см⁻¹ (C=N), 1584 см⁻¹ (C-N), 1456 см⁻¹ (CH₃), 1524 см⁻¹ (C=C). ¹H ЯМР (δ, м.у., 400 МГц, CD₃COOD): (δ, м.у., J/Гц): 11.55 (1H, с, HN-C=O), 7.56-7.60 (2H, AA'BB'-тур, H-4,6), 7.28-7.32 (2H, AA'BB'-тур, H-5,7), 2.27 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (m/z, %): 175 (14) [M]⁺, 134 (3.2), 133 (100) [M-COCH₂]⁺, 105 (10.4). ESI-HRMS: C₉H₉N₃O учун ҳисобланган: 175.0746, топилган 175.0755. 2-Ацетил-аминобензимидазолнинг (3) кристалдаги тузилиши 1-расмда келтирилган.

Тадқиқотларни янада кенгайтириш мақсадида 2-АЦБнинг аналогларини олиш учун алифатик карбон кислоталар - пропион, мой, изомой кислоталар билан реакциясини айнан муз сирка кислотада олиб борилган шароитларда амалга оширилган. Ароматик карбон кислоталардан бензой, салицил кислоталар билан реакциялар тегишли эритувчида олиб борилган. Бундан кўзланган мақсад 2-АЦБнинг янги ҳосилаларини синтез қилиш, бундан ташқари реакция кетишини назарий жиҳатдан солиштириб реакция шароитларини қулайлаштириш, синтез қилиб олинган янги ҳосилаларни “тузилиш-биологик” фаоллигини ўрганиш эди.



2-Расм. 5-Бирикманинг кристалдаги тузилиши



3-Расм. 6-Бирикманинг кристалдаги тузилиши

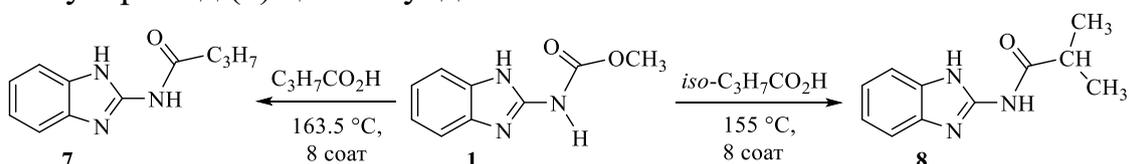
2-БМКни пропион кислота билан реакцияси олиб борилганда N (1H-бензимидазол-2-ил)пропионамид (5) ва 1-(2-амино-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-1-он (6) ҳосилалар олинди (2, 3-расмлар).

N-(1H-Бензимидазол-2-ил)пропионамид (5). Унум (42.4%). Сууюқланиш харорати=259-261⁰С, R_f=0.65, (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). ¹H ЯМР-спектр (δ, м.у., 400 МГц, ДМСО-*d*6): 9.03 (2H, кен.с, NH₂), 7.07-7.09 (2H, AA'BB'-тур, H-4,6), 6.84-6.86 (2H, AA'BB'-тур, H-5,7), 2.15 (2H, кватет, J=7.53, CH₂-CO), 0.95 (3H, т, J=7.52, CH₃). ИҚ-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3451 см⁻¹ (NH₂), 1689 см⁻¹ (C=O), 1632 см⁻¹ (C=N), 1580 см⁻¹ (C-N), 2851 см⁻¹, 2918 см⁻¹ (CH₂, CH₃), 1516 см⁻¹ (C=C). MS (70 эВ) m/z (%) = 189 (13) [M]⁺, 133 (100), 106 (3.2), 105 (7.18), 80 (3.2) ESI-HRMS: C₁₀H₁₁N₃O учун ҳисобланган: 189.0902, топилган: 189.0904.

1-(2-Амино-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-1-он (6). Унум (53.6 %). Сууюқланиш харорати=171-173⁰С, R_f=0.26 (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). MS (70 эВ) m/z (%) = 189 (3.2) [M]⁺, 134 (3.2), 133 (100), 130 (8.4),

106 (13.7), 105 (33.3), 79 (7.2), 74 (60.8), 73 (39.2). ESI-HRMS: C₁₀H₁₁N₃O учун ҳисобланган: 189.0902, топилди: 189.0904.

2-БМК билан мой ва изомой кислоталар қайнаш ҳароратида ўзаро таъсири юқорида келтирилган аналогик усулда 8 соат қайнатиб олиб борилганда, реакция экзоциклик аминогурухга бориб ацил маҳсулотлар - N-(1H-бензимидазол-2-ил)бутирамид (7) ва N-(1H-бензимидазол-2-ил)изобутирамид (8) ҳосил бўлди:



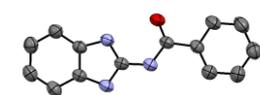
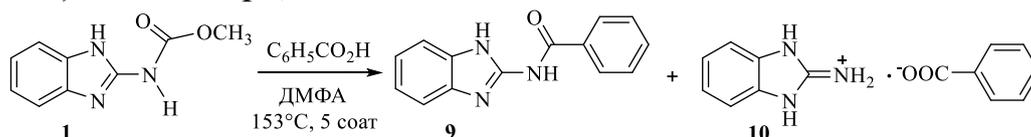
Олинган натижалар шуни кўрсатдики, қўлланилган мой ва изомой кислоталарнинг қайнаш ҳарорати юқори бўлганлиги сабабли фақат ацил бирикмаларни ҳосил бўлиши кузатилди.

N-(1H-Бензимидазол-2-ил) бутирамид (7). Унум (58.9%). Суюқланиш ҳарорати=250-252°C, R_f=0.86 (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). ¹H ЯМР-спектр (δ, м.у., 400 МГц, DMSO-d₆): 7.38 (2H, кенг.с, H-4,7), 7.02 (2H, AA'BB'-тур, H-5,6), 2.37 (2H, т, J=7.35, O=C-CH₂), 1.56-1.65 (2H, м, CH₂CH₂CH₃), 0.88 (3H, т, J=7.34, CH₂CH₂CH₃). ИҚ-спектр (KBr, см⁻¹): 3361 (NH), 1683 (C=O), 1630 (C=N), 1564 (CN), 2878, 2962 (CH₂, CH₃), 1513 (C=C). MS (70 eV) m/z (%): 226 (100) [M]⁺, 212 (3.8) ESI-HRMS: C₁₁H₁₃N₃O учун ҳисобланган: 203.204, топилди: 203.204.

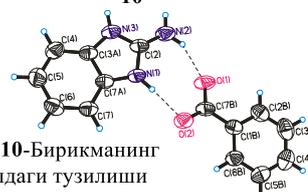
N-(1H-Бензимидазол-2-ил)изобутирамид (8). Унум (67.3%). Суюқланиш ҳарорати=176-178°C, R_f=0.28 (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). ¹H ЯМР-спектр (δ, м.у., 400 МГц, CD₃OD): 7.22 (2H, AA'BB'-тур, H-4,7), 7.07 (2H, AA'BB'-тур, H-5,6), 2.05 (1H, м, CH(CH₃)₂), 0.9 (6H, д, J=6.4, CH(CH₃)₂). ИҚ-спектр (KBr, см⁻¹): 3360 (NH), 1683 (C=O), 1630 (C=N), 1564 (CN), 2862, 2963 (CH, CH₃), 1513 (C=C). ESI-HRMS: C₁₁H₁₃N₃O: учун ҳисобланган, 203.240, топилди: 204.9621.

Юқорида олинган тадқиқот натижалари асосида 2-БМК ни ароматик карбон кислоталар билан ўзаро таъсирлашиши ўрганилди.

Дастлаб 2-БМК билан бензой кислотадан ўзаро тенг моль нисбатларда олинди ва реакция диметилформаид ДМФА (қайнаш ҳароратида 153°C) эритувчисида 5 соат давомида олиб борилди. Реакция натижасида N-(1H-бензимидазол-2-ил)бензамид (9) ва (2-амино-1H-бензимидазол-1-ил)(фенил)метанонлар (10) олинди:



4-Расм. 9-Бирикманинг кристалдаги тузилиши



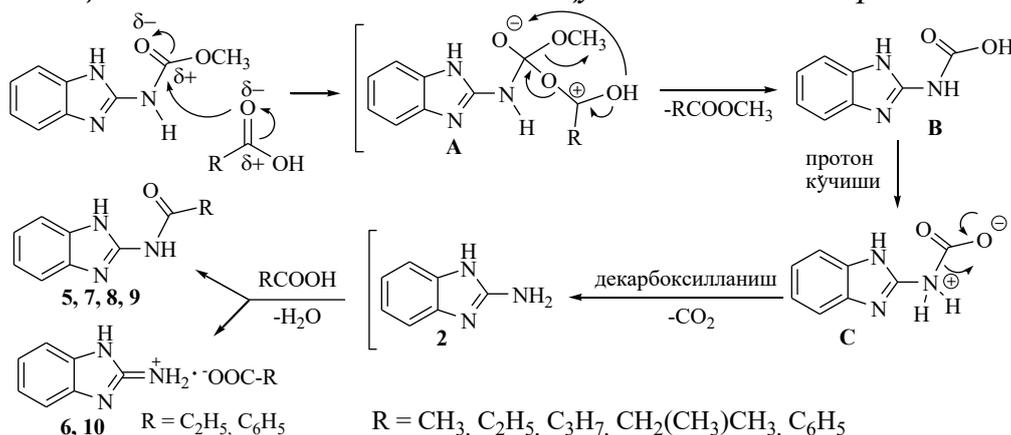
5-Расм. 10-Бирикманинг кристалдаги тузилиши

Бензой кислота иштирокида олиб борилган ушбу реакция унуми жуда паст бўлган. Буни фазовий омиллар билан тушунтириш мумкин. Шунингдек, бензой кислота эндоциклик аминогуруҳ иштирокида ацетат тузи ва экзоциклик аминогуруҳ иштирокида эса 2-ацетилмаҳсулотлар ҳосил қилиши аниқланди (4, 5-расмлар).

N-(1H-Бензимидазол-2-ил)бензамид (9). Унум (51.6%). Суюқланиш ҳарорати=242-243°C, $R_f=0.81$ (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). ^1H ЯМР-спектр (δ , м.у., 400 МГц, DMSO- d_6): 8.8 (2H, дд, $J=2.8$, $J=6.98$, H-2', 6'), 7.55 (1H, тт, $J=2.5$, $J=7.4$, H-4'), 7.47 (2H, тт, $J=2.15$, $J=7.6$, H-3', 5'), 7.38-7.43 (2H, AA'BB'-тур, H-4,7), 7.06-7.10 (2H, AA'BB'-тур, H-5,6). ИҚ-спектр (KBr, cm^{-1}): 3437 (NH), 1658 (C=O), 1631 (C=N), 1566 (C-N), 1516 (C=C). MS (70 eV) m/z (%): 237 (13) $[\text{M}]^+$, 209 (11.7), 105 (100), 77 (34). ESI-HRMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: учун ҳисобланган, 237.0902, топилди 237.0902.

(2-Амино-1H-бензимидазол-1-ил)(фенил)метанон (10). Унум (12.9%). Суюқланиш ҳарорати=225-227°C, $R_f=0.11$ (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). MS (70 эВ) m/z (%) = 237 (40) $[\text{M}]^+$, 236 (11.7), 209 (11.7), 105 (100), 77 (34). ESI-HRMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ учун ҳисобланган: 237.0902, топилди 237.0901.

Реакциянинг тахминий механизми қуйидагича таклиф этилади:

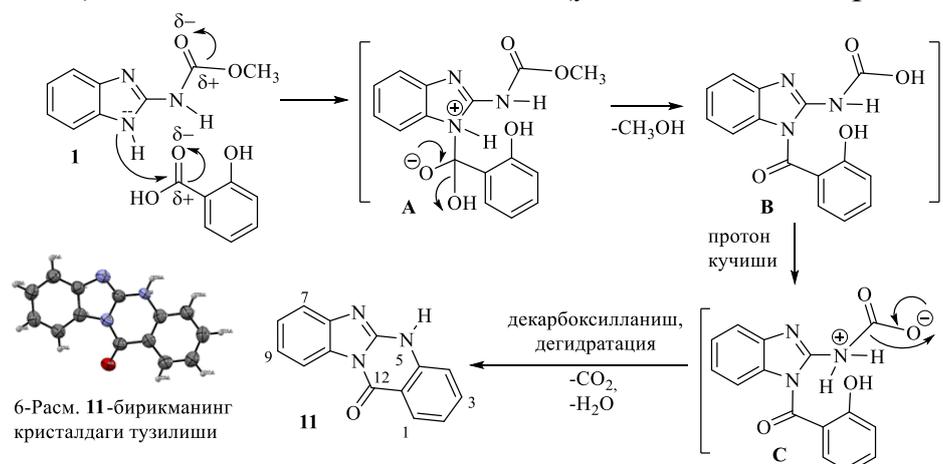


Реакция дастлаб сирка кислотанинг нуклеофил хужуми билан бошланади ва интермедиат **A** ни ҳосил қилади, кейин ушбу интермедиатдан 2-карбаминбензимидазол кислотаси **B** ҳосил бўлади. Карбамин кислота карбоксил гуруҳи орқали протонни кўчиши билан осон парчланади ва ион кўринишидаги аминокислота типдаги тузни (**C**) ҳосил қилади ва декарбоксилланиши натижасида 2-аминобензимидазол ҳосил бўлади. Кейин ҳосил бўлган оралиқ амин (**2**) карбон кислоталар таъсирида 2-ҳолатдаги экзоциклик аминогуруҳ иштирокида тегишли ацетил маҳсулотларни (**3**, **5**, **7**, **8**, **9**) ва ацетат тузларини (пропион (**6**) ва бензой кислота (**10**) мисолида) ҳосил қилади.

Бензой кислотанинг яна бир аналоги *o*-гидроксибензой кислотаси (салицил кислота, **СК**) билан 2-БМК нинг ўзаро таъсирлашиш реакцияси олиб борилди. Тадқиқотларнинг эътиборли жиҳати шундаки, салицил кислота билан олиб борилган реакциялар натижасида салицил кислотанинг *o*-ҳолатидаги гидроксил гуруҳи ҳам реакцияда иштирок этиб

гетероҳалқаланиш юзага келади ва бензо[4,5]имидазо[2,1-b]хиназолин-12(5H)-он (**11**) 40.6% унум билан олинади (6-расм).

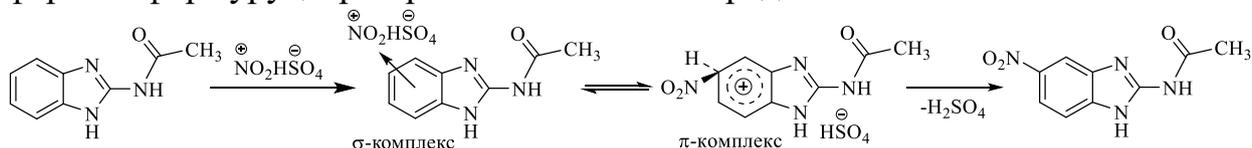
Реакциянинг тахминий механизми қуйидагича таклиф этилади:



Реакция дастлаб карбаматнинг (**1**) иккиламчи азот атомининг салицил кислотага нуклеофил ҳужуми билан бошланади ва **A** типдаги туз кўринишидаги интермедиатни ҳосил қилади. Ушбу интермедиатдан метил спиртини чиқиб кетиши натижасида ҳосил бўлган (1-(2-гидроксибензоил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамин кислотаси (**B**) протонни бериши билан осон парчаланаяди ва аминокислота типдаги тузни (**C**) ҳосил қилади. Мазкур тузнинг реакция шароитида декарбоксилланиши ва дегидратацияси натижасида эса тегишли гетероциклизация маҳсулоти (**11**) ҳосил бўлади.

Суюқланиш ҳарорати=232-234°C, $R_f=0.8$ (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). ^1H ЯМР-спектр (δ , м.у., 400 МГц, CD_3COOD): 8.04 (1H, д, $J=8.39$, H-1), 7.57-7.59 (2H, AA'BB'-тур, H-7,10), 7.45 (1H, т, $J=8.18$, H-2), 7.29-7.31 (2H, AA'BB'-тур, H-8,9), 6.98 (1H, д, $J=8.32$, H-4), 6.94 (1H, т, $J=7.69$, H-3). ИҚ-спектр (ν , cm^{-1}): 3442 (NH), 1722 (C=O), 1567 (C=N), 1528 (C=C). MS (70-эВ) m/z (%) = 237 (16) $[\text{M}+2\text{H}]^+$, 236 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 179 (8.5), 104 (15.6), 90 (4), 76 (13), 63 (3.2). $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: учун ҳисобланган, 235.0746, топилди, 235.0303.

Тадқиқотлар давомида 2-ацетиламинобензимидазол ҳалқасидаги бензол ядросига нитро гуруҳини киритиш мақсадида нитролаш реакцияси олиб борилган. Шунингдек, нитро гуруҳ муҳим аҳамиятга эга бўлиб, молекулага фармакофор гуруҳлар киритиш имконини беради:



Нитролаш классик усулга айрим ўзгартиришлар киритиш билан олиб борилди. Реакция электрофил алмашиниш механизми бўйича боради.

5-Нитро-2-ацетиламинобензимидазол (12). Унум (74%). Суюқланиш ҳарорати=344-346°C, $R_f=0.58$ (система: ацетон:бензол-3:2). ИҚ-спектрида N-H гуруҳнинг валент тебраниши 3406.85 cm^{-1} соҳада, C-N – 2924.36 cm^{-1} да, C=O - $1696,81 \text{ cm}^{-1}$ да, C=N – 1630.76 cm^{-1} да, NO_2 – 1529.81 cm^{-1} да, CH_3 - 1465.73 cm^{-1} да намоён бўлади. ESI-HRMS: $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$ учун ҳисобланган: 220.185; топилган: 221.185. ^1H ЯМР-спектр (δ , м.у., 400 МГц, DMSO-d_6): 8.84

(1H, c, NH), 7.6-7.56 (2H, AA`BB`-тур, H-4,6), 7.32-7.28 (2H, AA`BB`-тур, H-5,7), 2.27 (3H, c, CH₃). Эътиборли томони шундаки, 5-нитро-2-ацетиламинобензимидазол ¹H ЯМР спектри натижасида таутомер ҳолда эканлигини кўрсатди.

Диссертациянинг «**Тажрибавий қисм**» деб номланган **учинчи бобида** 2-БМК асосида 2-аминобензимидазол ҳосилаларини лаборатория шароитида олиш усуллари ва уларнинг тузилишини тасдиқловчи ИҚ-, ¹H ва ¹³C ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия натижалари ва синтез қилинган бирикмаларнинг суюқланиш ҳароратлари, R_f қийматлари келтирилган. Олиб борилган тажрибавий ишлар тўлиқ баён қилинган.

Диссертациянинг «**Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги**» номли **тўртинчи бобида** 2-АЦБ (Ацетамизол) субстанцияси Самарқанд ветеринария илмий тадқиқот институти ходимлари билан ҳамкорликда ўтказилган. Синтез қилинган 2-аминобензимидазол ҳосилаларнинг антигельминтлик, антимикроблик, инсектицидлик, фунгицидлик ва ўстирувчанлик хоссалари *Ўсимлик моддалари кимёси институтининг “Органик синтез ва ўсимликларни ҳимоялаш бўлими”* ҳамда *“Молекуляр генетика лаборатория”* ларида олиб борилган.

Антигельминт фаоллик. Ацетамизол субстанциясининг антигельминт фаоллиги майда шохли чорва молларида учрайдиган гельминтлар фассиолёз ва мониезиоз билан табиий зарарланган қўйларда 25, 50, 100, 150 мг/кг миқдорда олиб борилган. Эталон сифатида альбендазол субстанцияси ишлатилган. Олинган натижалар асосида хулоса қилинганда, ацетамизол фассиолёз ва мониезиоз гельминтларига 100, 150 мг/кг миқдорда эталонга нисбатан юқори антигельминт фаоллик намоён қилган.

Фунгицидлик ва бактерицидлик фаоллик. Синтез қилиб олинган **3, 5, 6, 9, 11, 12**-бирикмалар (1.0%) концентрацияларда *Xanthomonas malvacearum* (Гоммоз) бактерияси замбуруғи ўсиш кенглигини тўхтатиши бўйича ва ғўза патогени *Fusarium oxysporum* (фузариум) га нисбатан Красильников усули ёрдамида ўрганилди. Бирикмаларнинг фунгицид ва бактерицид фаоллигини аниқлашда эталон сифатида ҳозирги кунда амалиётда қўлланилаётган Бронопол ва Тебуканазол препаратлари танлаб олинган. Олинган бирикмалар орасида **3, 5**-моддалар тебуканазолга нисбатан ўртача, **12**-модда эса 80% фунгицидлик фаоллик намоён қилган.

Ўстирувчанлик фаоллиги. Синтез қилинган **3, 5, 6, 9**-бирикмаларнинг ўстирувчанлик фаолликини бугдойнинг Татьяна, бодрингнинг Орзу нави уруғлари ўсишига нисбатан 1%, 0.1%, 0.001%, 0.0001% концентрацияларда текширилган. **3,5,6,9**-бирикмалар бугдой ва бодрингни униб чиқишида 0,0001 % ли концентрацияда эталонга нисбатан 94% гача ўстирувчанлик фаолликини намоён этади.

Антибактериал фаоллик. **3, 5, 6, 8, 9, 11**-бирикмалар *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* бактерия штаммларига нисбатан антибактериал фаоллиги ўрганилган. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида **5, 6, 9**-бирикмалар микробларга қарши сезиларли фаолликини намоён қилган.

Диссертациянинг «Ацетамизол ва 5-нитро-2-ацетиламино-бензимидазол (5-нитро-2-АЦБ) олиш технологияси» деб номланган бешинчи бобида Ўсимлик моддалари кимёси институтининг Тажриба ишлаб чиқариш корхонасида медамин препаратини ишлаб чиқариш жараёнида фаол таъсир этувчи модда - 2-БМК нинг эрувчанлиги ёмон бўлганлиги сабабли, унинг 40% миқдори фаолланган кўмир ва ишчи эритма таркибида қолиб кетади. Шунинг учун, уни тоза ҳолда ажратиб олиш тадқиқотлари олиб борилган ва ижобий натижаларга эришилган.

Тадқиқотчи томонидан маҳаллий чиқиндини қайта ишлаб экспортга йўналтирилган импорт ўрнини босадиган заҳарлилиги кам бўлган Ацетамизол субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясини яратиш мақсад қилиб олинган. Олинган 2-АЦБ асосида юқори фунгицид ва бактерицид фаолликлар намоён қилган 5-нитро-2-АЦБ технологияси ишлаб чиқилган.

2-АЦБни олиш жараёнини қулайлаштириш. Юқори унумларда ажратиб олинган 2-БМК ва сирка кислотаси иштирокида ациллаш реакциялари технологик масштабларда олиб борилган. Ацетамизол субстанциясининг оптимал шароитларини аниқлашда бир факторли тажрибалар ўтказилган (2-жадвал).

2-Жадвал. Режалаштириш матрицаси ва олинган тажрибалар натижалари

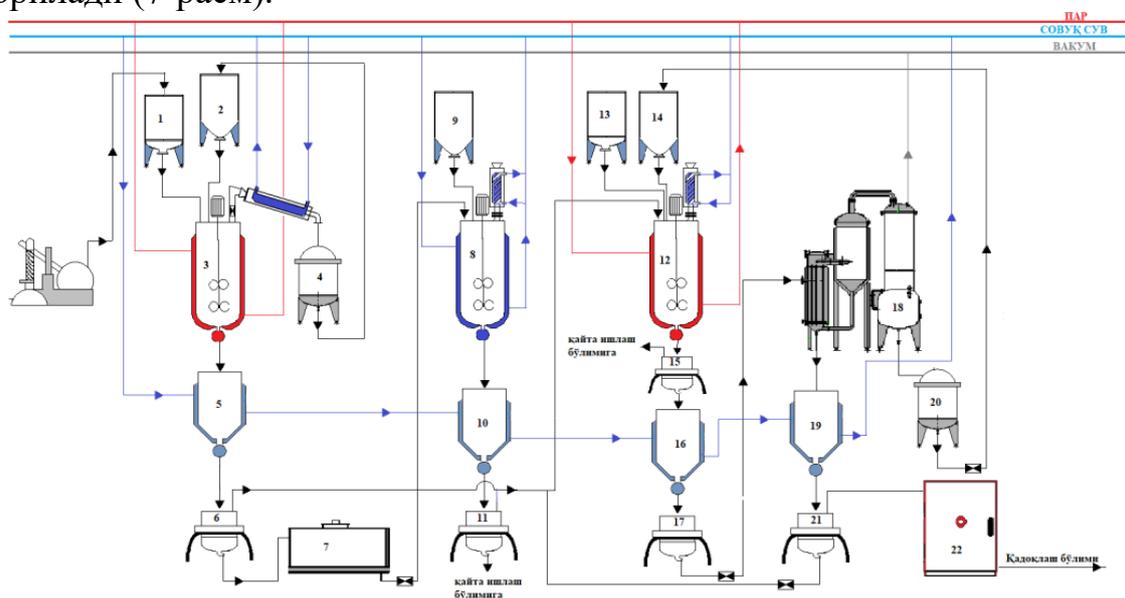
Тажрибалар тартиби	Жараённи кодлаш						Y ₁	Y ₂	Y _{ўртача}
	X ₀	X ₁	X ₂	X ₃	X ₁ X ₃	X ₁ X ₂			
1	+	+	+	-	+	+	98,5	96,2	97,3
2	+	-	-	-	+	-	99,8	97,8	98,8
3	+	+	-	-	-	-	78,2	81,5	79,8
4	+	-	+	-	+	-	95,5	93,5	94,5
5	+	+	+	+	-	-	93,4	95,7	94,5
6	+	-	-	+	-	+	81,0	83,9	82,4
7	+	+	-	+	-	+	91,4	93,8	92,6
8	+	-	+	+	+	+	96,7	92,7	94,7

Бунда бир қатор омилларнинг реакция жараёнига таъсирини сифат ва миқдорий баҳолаш учун унинг математик модели яратилган, ҳамда Бокс-Уильсон усули ёрдамида маҳсулотни миқдорий унумларда олишнинг мақбул шароитлари аниқланган. Олинган натижаларни математик режалаштиришда, уч омилли (2³), икки марта такрорланувчи тажрибалар асосида олиб борилган. Тадқиқотлар натижасида, жараённи оптималлаштиришда таъсир этувчи асосий омил X₂ - реакциянинг давомийлиги эканлиги аниқланади. Топилган оптимал шароит асосида 95.0% дан кам бўлмаган унумда Ацетамизол субстанциясини олиш технологияси ишлаб чиқилди.

Ацетамизол субстанциясини ишлаб чиқаришнинг технологик схемаси баёни

Термометр, қайтар совутгич ва механик аралаштиргич билан жиҳозланган 100 литрли шиша (Р-3) реакторга, тозаланган 10 кг 2-БМК (Б-1) бункердан реакторга солиниб, устидан (Ў-2) ўлчагич орқали 36 л (ρ=1.0498

г/см³) сирка кислотаси солинади. Реакцион аралашма 118°C да аралаштириб қиздирилади. (Р-3) Реактордан 15 л сирка кислотаси ҳайдаб олинди ва қайта фойдаланиш учун (Й-4) йиғгичга юборилади. Реакцион аралашма 8 соат давомида қайнатилади, сўнгра (Й-5) йиғгичга қўйилади ва хона ҳароратида 10 соат қолдирилади. Тушган техник 2-ацетиламинобензимидазол (Ф-6) нутч фильтри ёрдамида филтрланади, қуритиш печида қуритилади ва қўшимча моддалардан тозалаш мақсадида этил спирти (Р-13) реакторида қайта кристалланади. Тушган чўкма (Ф-18) филтрланади. Эритувчи (этил спирти) (ВБ-19) вакуум буғлатиш ускунасида ҳайдалади ва қайта фойдаланиш учун ишлаб чиқариш жараёнига юборилади. Тозалаб олинган Ацетамизол субстанцияси қуритиш шкафида (Қш-23) да 60°C ҳароратда қуритилади (намлик даражаси 1.5%). Ацетамизол субстанцияси умумий 8.75 кг (95%) унум билан олинади, тозалиги эса 98% ни ташкил этади ва қадоқлашга юборилади (7-расм).



1,13-бункер, 2,9,14-ўлчагич, 3,8,12-реактор, 4-20-йиғгич, 5,10,16,19-совутгич идиш, 6,11,15,17,21-нутч филтр, 22-вакуум буғлатгич, 22-қуритиш шкафи.

7-Расм. Ацетамизол субстанцияси олишнинг технологик схемаси

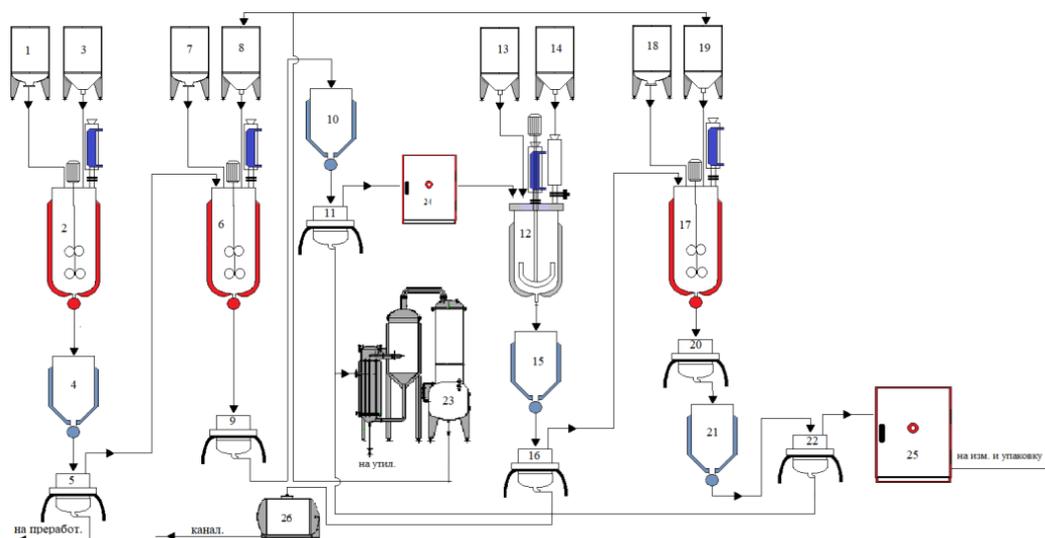
Юқорида келтирилган технология асосида олинган Ацетамизол субстанцияси учун ЮССХда миқдорий таҳлил усули ишлаб чиқилди. Ишлаб чиқилган технологик жараёнда ҳосил бўладиган Ацетамизол миқдори босқичма-босқич таҳлил қилиб борилди. Технологик тадқиқотлар натижасига кўра 1 кг субстанция нархи 422904 сўмни ташкил қилди.

5-Нитро-2-АЦБни олиш жараёнини қулайлаштириш. Синтез қилинган 5-нитро-2-АЦБнинг саноат ишлаб чиқариш технологияси таклиф этилди. Маҳсулот унумига таъсир этувчи омиллар Бокс-Уилсон усули ёрдамида амалга оширилди. Бунда тадқиқот натижалари асосида қуйидаги омиллар: X_1 –ҳарорат, X_2 –реакция давомийлиги, X_3 –моддаларнинг моль нисбати танлаб олинди. Статистик таҳлил натижалари ҳисобланганда реакция ҳарорати $X_1+4,91$ ва бошланғич моддаларнинг миқдорий нисбати $X_3+3,53$ реакцияга сезиларли таъсир кўрсатиши аниқланди. Реакциянинг

боришига таъсир этувчи омиллар қуйидаги тартибда жойлашади: $X_1 > X_3 > X_2$. Тажрибалар учун маъқул шароитлар: реакция ҳарорати 10°C, реакция давомийлиги - 4.5 соат, моддаларнинг моль нисбатлари - 1:5:8 эканлиги аниқланди.

5-Нитро-2-ацетиламинобензимидазол ишлаб чиқариш технологияси баёни

Термометр, қайтар совутгич ва механик аралаштиргич билан жиҳозланган 50 л ҳажмли шиша (Р-5) реакторга (Ў-2) 10 л концентранган сульфат кислота қуйилди, унга бункердан (Б-1) 5 кг 2-АЦБ 1 соат давомида хона ҳароратида доимий аралаштирилган ҳолда оз-оздан солиб эритилди. Реакцион аралашмага 10 л нитроловчи аралашма (Ў) ўлчагичдан томчилатиб қўшилди (0+5°C да) ва 4 соат давомида аралаштирилди. Реакцион аралашма муз солинган (И-6) идишга қуйилди. Сўнгра хона ҳароратида 12 соат қолдирилди. Ҳосил бўлган нитро маҳсулот (Ф-7) нутч-фильтрда филтрланди ва техник 5-нитро-2-АЦБ қайта кристаллаш учун реакторга (Р-13) йўналтирилди. 15 л этил спиртидан қайта кристалланди. Тушган чўкма (Ф-18) филтрланди, қуритиш шкафида (ҚШ-23) қуритилди. Олинган 4.65 кг (74%) кимёвий тоза маҳсулот қадоқлашга юборилди. Жараёндаги этил спирт (Й-21) қайта фойдаланиш учун (Й-26) йиғгичга юборилди (9-расм).



1,7,18-бункер; 2,6,17-реактор; 3,8,13,14,19-ўлчагич; 4,10,15,21-совутиш идиши;
5,9,11,16,20,22-нутч филтр; 12-нитролаш учун шиша реактор; 23- вакуум буғлатгич;
24,25- қуритиш шкафи; 26-йиғгич идиши.

9. Расм. 5-Нитро-ацетиламинобензимидазол олишнинг технологик схемаси

ХУЛОСА

1. Илк бор маҳаллий хом-ашё - медамин препарати чиқиндисидан ажратиб олинган 2-БМК ва муз сирка кислота асосида юқори антигельминт хоссага эга Ацетамизол препаратини олишнинг бир

- босқичли (one-pot) ациллаш усули ва иктисодий самарадор саноат ишлаб чиқариш технологияси яратилган.
2. 2-БМКни алифатик (пропион, мой, *изо*-мой) ва ароматик (бензой, салицил) кислоталар билан ациллаш реакциялари олиб борилган ва реакциянинг боришига таъсир этувчи асосий омиллар (катализатор тури, субстрат тузилиши, кислота табиати, реакция ҳарорати ва давомийлиги) аниқланган, ациллаш реакцияси учун тахминий механизм тавсия этилган.
 3. Ациллаш реакцияларида қўлланилган карбон кислоталар турига қараб, экзоциклик аминогуруҳлар иштирокида ацил-маҳсулотлар, тегишли тузлар (пропион ва бензой кислоталар иштирокида) ва гетероҳалқаланиш (салицил кислота иштирокида) маҳсулоти - тетрациклик бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(5H)-он ҳосил бўлиши исботланган ва гетероҳалқаланиш механизми таклиф этилган.
 4. Селектив нитролаш маҳсулоти 5-нитро-2-ацетиламинобензимидазолни олишнинг қулай шароитлари топилган, уни эритмада таутомер ҳолатда мавжуд бўлиши ¹H ЯМР-спектроскопия усули ёрдамида аниқланган ва ишлаб чиқариш технологияси яратилган.
 5. Ацетамизол субстанцияси 100-150 мг/кг миқдорида майда шохли чорва молларининг ошқозон-ичак мониезиялар ва фасциолалар билан зарарланган гельминт турларидан 100% халос қилиши, шунингдек, синтез қилинган бирикмалар орасида ўртача бактерицид ва ўстирувчанлик фаолликка эга моддалар борлиги аниқланган.
 6. Ацетамизол препаратини олиш учун ишлаб чиқилган технология Ўсимлик моддалари кимёси институтининг Тажриба ишлаб чиқиш корхонасида амалиётига жорий этилган, субстанция стандартланиб, тегишли меъёрий-техник ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва ваколатли Давлат органларида тасдиқланган.

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

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

САИДОВ САРВАР САДРИДДИНОВИЧ

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛА НА ОСНОВЕ
2-МЕТОКСИКАРБОНИЛАМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛА, ИХ
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ**

02.00.03 – Органическая химия (технические науки)

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

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером **B2021.4.PhD/T2249**

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

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

Научный руководитель:	Абдуразаков Аскар Шералиевич кандидат химических наук, ст.н.с.
Официальные оппоненты:	Абдушукуров Анвар Кабирович доктор химических наук, профессор Уринов Улугбек Комилжонович доктор технических наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 года, в ____ часов на заседании разового совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней DSc02/30.01.2020.K/T.104.01 при Институте химии растительных веществ (адрес: 100170, город Ташкент, Мирзо Улугбекский район, улица Мирзо Улугбека, дом №77. Тел.: (+99871) 262-59-13; факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru, ixrv@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100170, город Ташкент, Мирзо Улугбекский район, улица Мирзо Улугбека, дом №77. Тел.: (+99871) 262-59-13; факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru, ixrv@mail.ru

Автореферат диссертации разослан: « ____ » _____ 2022 года.

(реестр протокола рассылки ____ от « ____ » _____ 2022 года).

Ш.Ш. Сагдуллаев

Председателя разового Научного совета по
присуждению ученых степеней,
д.т.н., профессор

Н.К. Хидирова

Ученый секретарь разового научного совета
по присуждению ученых степеней, к.х.н.,
старший научный сотрудник

Б.Ж. Элмурадов

Председатель Научного семинара
при разовом Научном совете по присуждению
ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время мировая отрасль тяжелого органического синтеза расширяется, и объем его производства стремительно растет. Ускорение глобализации из года в год, рост населения мира и, наоборот, ограниченные природные ресурсы требуют пополнения биологически активных соединений и новых видов лекарств соединениями, полученными синтетическим путем. В частности, охрана здоровья животных и продовольственная безопасность человека - одна из важнейших задач ветеринарии и животноводства.

В исследовательских центрах и лабораториях различных регионов мира проводятся обширные исследования по разработке антигельминтных препаратов. Благодаря широкому спектру биологической активности, азотсодержащие гетероциклические соединения находятся в первых рядах по объему производства среди других органических соединений. В этом плане особое место занимают 2-аминобензимидазол (2-АВ) и его производные. В этом связи особо важное значение приобретают научные исследования, направленные на получение новых продуктов на их основе, поиск биологически активных веществ среди полученных соединений, разработку методов их производства в промышленности с целью получения соединений с высокой физиологической активностью и практической значимостью в больших количествах и совершенствование существующих технологий.

За последние 30 лет химическая промышленность в стране кардинально реформирована в соответствии с современными требованиями, а объем выпускаемой продукции химических предприятий увеличился в несколько раз. Это, в свою очередь, позволило расширить номенклатуру отечественной, импортозамещающей, экспортно-ориентированной перспективной продукции и поднять ее качество до мировых стандартов. В Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан определены важные задачи, направленные на “освоение производства принципиально новых видов продукции, обеспечивающих конкурентоспособность отечественных товаров на внутреннем и внешнем рынках”¹. В рамках этого указа важно синтезировать новые продукты на основе 2-АВ, определить биологическую активность полученных новых веществ, разработать лекарственные препараты на их основе для использования в ветеринарии и животноводстве, разработать и внедрить их промышленные технологии.

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнение задач, затронутых в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-6159 от 3 февраля 2021 года “О системе знаний и инноваций в сельском хозяйстве и современных услугах”, Постановление №ПП-4992 от 13 февраля 2021 года “О мерах по

¹Указ Президента Республики Узбекистан “О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы”.

дальнейшему реформированию и финансовому оздоровлению предприятий химической промышленности, развитию производства продукции высокой добавочной-стоимости химические вещества”, а также другие нормативно-правовые документы, принятые в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики: VII. “Химические технологии и нанотехнологии”.

Степень изученности проблемы. Синтез бензимидазола и его производных хорошо изучен многими учеными по всему миру. Научные исследования, направленные на создание биологически активных соединений, разработки промышленных технологий и расширение области применения, в настоящее время проводятся такими учеными, как S.I Alaqeel, Huynh Thi-Kim-Chi, N. Shrivastava, A. Saberi, A. Mobinikhaledi, D.P. Vishvanath, D.P. Ketan, P. Aniket, D.S. Shantanu, O.B. Anagha, P.S. Ajinkya, A.S. Alpan, S. Parlar, L. Carlino, A.H. Tarikogullari, V. Alptuzun, H.S. Gunes.

В Узбекистане Х.Н. Арипов, Ч.Ш. Кадиоров, Х.М. Шахидоятов, Н.Д. Абдуллаев, Р.К. Каримов, О. Махсумова, С.А. Хасанов, А.В. Гордеева, Б.Ж. Элмурадов, Т. Содиковым и другими учеными проведен ряд исследовательских работ в области изучения и разработки технологий производства производных 2-аминобензимидазола. С.А. Хасанов и А.В. Гордеева изучали синтез, химические превращения и биологическую активность N-ацилированных бензимидазолов, а Т. Содиков осуществил очистку субстанции технического медамина, альбендазола, фенасала, установил оптимальные условия и создал технологию их получения, а также разработал эффективные антигельминтные средства.

Однако, на сегодня не было осуществлено прямое ацилирование 2-метоксикарбониламинобензимидазола (2-БМК) алифатическими и ароматическими карбоновыми кислотами, и не разработан одностадийный (альтернативный) метод ацилирования, не определены основные факторы, влияющие на данный процесс, не проводилось нитрование ацильных продуктов, определение структуры продуктов и биологической эффективности, не разработана технология получения физиологически активных веществ. Поэтому целесообразно проведение таргетного синтеза производных 2-АБ, определение биологической активности и внедрение технологии их получения.

Связь диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательского проекта Института химии растительных веществ ВА-ФА-Ф-11-110 “Разработка технологии получения высокоэффективных антигельминтных препаратов на основе 2-ацетиламинобензимидазола (2-АЦБ)” (2016-2018).

Цель исследования: Синтез новых производных 2-аминобензимидазола на основе 2-метоксикарбониламинобензимидазола, который является побочным продуктом производства препарата Медамин, определение

биологической активности полученных соединений, разработка технологии промышленного производства высокоактивных соединений и усовершенствование существующих технологий.

Задачи исследования:

изучение методов выделения и очистки 2-БМК из отходов производства препарата Медамин;

поиск оптимальных условий для ацилирования 2-БМК уксусной кислотой, физико-химический анализ полученных веществ;

нахождение оптимальных условий получения 5-нитро-2-ацетиламинобензимидазола (5-нитро-2-АЦБ), определение основных факторов, влияющих на протекание реакции (природа кислоты, температура и продолжительность реакции) и установление структуры продукта;

получение новых производных 2-БМК в результате реакций с некоторыми алифатическими и ароматическими карбоновыми кислотами;

определение физико-химических свойств и биологической активности новых синтезированных соединений;

усовершенствование технологии получения препарата Ацетамизол;

разработка технологии производства соединений с наиболее высокой биологической активностью среди полученных продуктов.

В качестве **объекта исследования** выбран 2-БМК, вторичный продукт, который остается в смеси активированного угля и рабочего раствора при производстве лекарственного препарата Медамин.

Предметом исследования являются получение производных 2-аминобензимидазола на основе 2-БМК, изучение их некоторых химических превращений и биологических свойств, а также технологических процессов их получения.

Методы исследования. Используются химические (нитрование, ацилирование), физические (ИК, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ), хроматографические (тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография) методы, математическая оптимизация, а также технологические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые на основе местного сырья для получения препарата ацетамизол осуществлено ацилирование 2-БМК, выделенной из отходов препарата медамин в присутствии ледяной уксусной кислоты;

впервые проведена реакция ацилирования 2-БМК некоторыми алифатическими (пропионовая, масляная, изомасляная), ароматическими (бензойная, салициловая) кислотами и установлены основные факторы, влияющие на протекание реакции (структура субстрата, природа кислоты, температура и продолжительность реакции), а также предложен механизм ацилирования;

установлено, что наиболее эффективными катализаторами ацилирования являются ZnCl_2 и CH_3COONa ;

выявлено образование ацильного продукта и соответствующих солей в присутствии экзоциклической аминогруппы в реакциях 2-БМК с пропионовой и бензойной кислотами;

впервые обнаружена гетероциклизация в реакции 2-БМК с салициловой кислотой и доказано образование тетрациклического бензо[4,5]имидазо[2,1-b]хиназолин-12(5H)-она;

найден оптимальный метод получения 5-нитро-2-АЦБ селективным нитрованием 2-АЦБ, установлены факторы влияющие на протекание реакции.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

получен чистый 2-БМК из отходов производства лекарственного средства Медамин, и на его основе создана технология экономичного промышленного производства лекарственной субстанции Ацетамизола;

стандартизована субстанция Ацетамизола, разработаны и утверждены соответствующие нормативно-технические документы уполномоченными государственными органами;

в результате реакций 2-БМК с алифатическими и ароматическими кислотами разработаны однореакторные (one-pot) эффективные методы синтеза соответствующих ацильных продуктов;

технология, разработанная для препарата Ацетамизол, внедрена в опытно-экспериментальном предприятии Института химии растительных веществ;

установлено, что препарат Ацетамизол обладает высокой антигельминтной активностью в отношении глистов фасциолиоза и монезиоза в желудочно-кишечном тракте мелкого рогатого скота в дозе 100–150 мг/кг;

установлено, что синтезированный 5-нитро-2-ацетиламинобензимидазол обладает высокой фунгицидной активностью, найдены оптимальные условия для и разработана технология его получения;

среди полученных соединений обнаружены вещества с умеренной бактерицидной и ростовой активностью.

Достоверность результатов исследования определяется тем, что структура и свойства синтезированных соединений подтверждены современными физико-химическими методами (ИК, ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ). Достоверность полученных результатов доказано тем, что результаты исследования обсуждались на международных научных конференциях, публиковались в научных изданиях с международными цитированием и импакт-факторами, а также экспертными оценками специалистов при утверждении нормативно-технических документов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые проведены реакции ацилирования на основе 2-БМК, определены тип катализаторов и влияние внешних факторов на протекание реакций и осуществлен синтез новых производных, изучены реакционная способность

и механизм реакций и определена взаимосвязь “структура-биологическая активность”, полученные результаты могут быть использованы при создании и совершенствовании технологий производства соединений.

Практическая значимость результатов исследований объясняется наличием среди синтезированных соединений веществ с антигельминтными, ростостимулирующим, фунгицидным и бактерицидным свойствами, разработкой метода однореакторного ацилирования в ряду бензимидазолов, включением результатов РСА одного соединения в международную базу кристаллографических данных Кембриджа, совершенствованием технологии промышленного производства, разработкой технологического способа получения 5-нитро-2-АЦБ с фунгицидным свойством, а также созданием системы устройств для получения лекарственных препаратов на Опытном-производственном предприятии Института химии растительных веществ и возможностью серийного производства этих веществ.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных по изучению синтеза 2-АЦБ и его новых производных, изучению химических превращений, определению структуры и биологических свойств полученных соединений, а также по разработке технологии получения высокоактивных соединений:

РСА данные 2-амино-1H-бензимидазол-1-ил)(фенил)метанона включен в базу кристаллографических данных Кембриджа (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC 2049631). Включение нового соединения в базу данных позволит определить структуру подобных веществ;

препарат Ацетамизол с антигельминтной активностью одобрен Управлением стандартизации и координации Государственного контроля Агентства Узстандарт на техническое условие “Субстанция препарата ацетамизола” (Ts 03535440-32: 2019), что позволило стандартизировать готовую продукцию;

технологическая инструкция по производству “Субстанции препарата ацетамизол» (ТИ 03535440-32: 2018) утверждена Главным Государственным управлением по качеству и обращению ветеринарных препаратов и пищевых добавок Республики Узбекистан. В результате появилась возможность внедрить новую экономичную технологию промышленного производства препарата ацетамизола.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 3 международных и 5 республиканских научных конференциях и симпозиумах.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 4 статьи опубликованы в местных научных журналах и 3- в зарубежных журналах, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 109 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы, степень изученности проблемы, научная новизна, определены связи исследования с основными приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики, объект, предмет, методы, цели и задачи, приведены сведения по-научному и практическому значению полученных результатов, реализации в практической деятельности, апробации изданных работ, структуре и объему диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **“Современное состояние синтеза производных бензимидазола и сферы применения”** приведены результаты исследований, опубликованные в местных и зарубежных журналах по теме диссертации. В частности, синтез производных бензимидазола, ацилирование производных 2-аминобензимидазола, нитрование и восстановление гетероциклических соединений, способы получения 2-БМК, биологически активные соединения, содержащие бензимидазольное кольцо и их применение на практике подробно анализирован на основе зарубежной и местной научной литературы. На основании анализа информации в научной литературе определены цели и задачи диссертации.

Во второй главе диссертации **“Синтез производных 2-аминобензимидазола, реакции с алифатическими и ароматическими карбоновыми кислотами, а также их анализ”** приведены результаты собственных исследований автора.

Реакции ацилирования 2-метоксикарбониламинобензимидазола. Успешно выделен 2-БМК из промышленного отхода производства разработанного в институте препарата медамина. Известно, что из-за плохой растворимости 2-БМК, в процессе очистки 40% его остается в составе активированного угля и рабочего раствора. При их выделении и очистки использованы соляная кислота и гидроксид аммония, получена субстанция с 75 %-ным выходом и чистотой 95%.

В ходе исследований осуществлено одnoreакторное ацилирование полученного нами 2-БМК в различных условиях (температура, время и соотношении реагентов), а также с использованием катализаторов в присутствии ледяной уксусной кислоты, и синтезирован 2-АЦБ (3) с хорошим выходом. Результаты представлены в таблице 1.

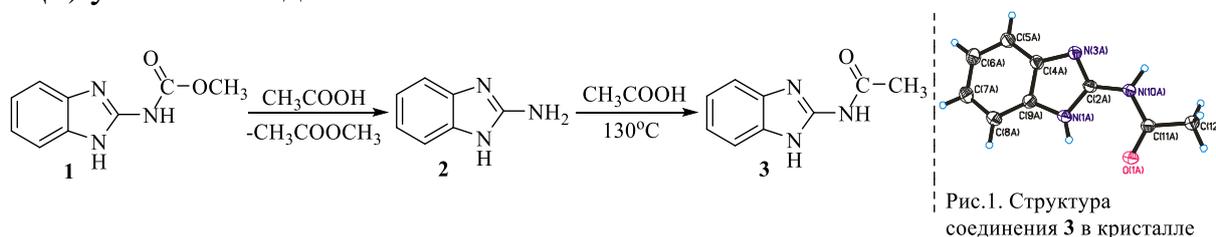
Таблица 1. Выход продукта и условие реакции 2-БМК с уксусной кислотой

Опыт №	2-БМК, г	Уксусная кислота, мл	Температура, °С	Продолжительность реакции, час	Выход 2-АЦБ, %
1	1	4	102	6	40
2	1	5	110	6	47
3	1	6	117	6	51
4	1	4	102	8	45
5	1	5	110	8	53
6	1	6	117	8	60
7	1	4	102	10	47
8	1	5	110	10	55
9	1	6	117	10	62

Как видно из таблицы 1, эксперименты осуществлены при различных соотношениях 2-БМК и ледяной уксусной кислоты (4-6 мл), в температурном интервале (102-117°С) и продолжительности (6-10 часов). Обнаружено, что при температуре ниже 117°С и с продолжительности реакции менее чем 10 часов получается низкий выход продукта. Установлено оптимальное условие: температура 117°С, продолжительность 10 часов, при котором продукт образуется 62%-ным выходом.

Чтобы усовершенствовать ацилирования и с целью увеличения выхода продукта и уменьшения продолжительности реакции, ацилирование проведено в присутствии катализаторов. В ходе исследований были определены наиболее подходящие катализаторы: хлорид цинка(II) (ZnCl₂) и ацетат натрия (CH₃COONa). При использовании этих катализаторов наблюдалось увеличение выхода продукта (2-АЦБ) на 4-5%.

Так, 2-БМК полностью растворили в избыточном количестве ледяной уксусной кислоты (в качестве растворителя и реагента) и реакционную смесь кипятили в течении 4 часов. Затем некоторое количество растворителя отогняли (40%). Обнаружено, что при этом температура кипения реакционной массы, содержащей исходное соединение (2-БМК) и продукт (2-АЦБ) увеличился до 130°С:



Увеличение температуры реакционной массы до 130°С обеспечивает полную конверсию исходного соединения в продукт (2-АЦБ) и выход составляет 95%. Температура плавления =282-284°С, R_f=0.68 (хлороформ: бензол: метанол - 5:1.5:1). ИК-спектр (KBr, ν): 3150, 3400 (NH, NH₂), 1688 см⁻¹ (C=O), 1638 см⁻¹ (C=N), 1584 см⁻¹ (C-N), 1456 см⁻¹ (CH₃), 1524 см⁻¹ (C=C). ¹H ЯМР (δ, м.д., 400 МГц, CD₃COOD): 11.55 (1H, с, HN-C=O), 7.56-7.60 (2H, AA'BB'-типа, H-4,6), 7.28-7.32 (2H, AA'BB'-типа, H-5,7), 2.27 (3H, с, CH₃). Масс-спектр (m/z, %): 175 (14) [M]⁺, 134 (3.2), 133 (100) [M-COCH₂]⁺, 105 (10.4).

ESI-HRMS: вычислено для $C_9H_9N_3O$: 175.0746, найдено 175.0755. Структура 2-ацетиламинобензимидазола (**3**) в кристалле приведена в рис. 1.

Для дальнейшего расширения аналогов 2-АЦБ реакция ацилирования осуществлена с различными алифатическими карбоновыми кислотами, такими как пропионовая, масляная, изомасляная кислоты в идентичных с ледяной уксусной кислотой условиях.

Реакции с участием ароматических карбоновых кислот, таких как бензойная и салициловая кислоты, проводились в соответствующем растворителе. Цель состояла в том, чтобы синтезировать новые производные 2-АЦБ, а также изучение условий реакций путем теоретического сравнения взаимосвязи “структура-биологическая активность” синтезированных новых продуктов.

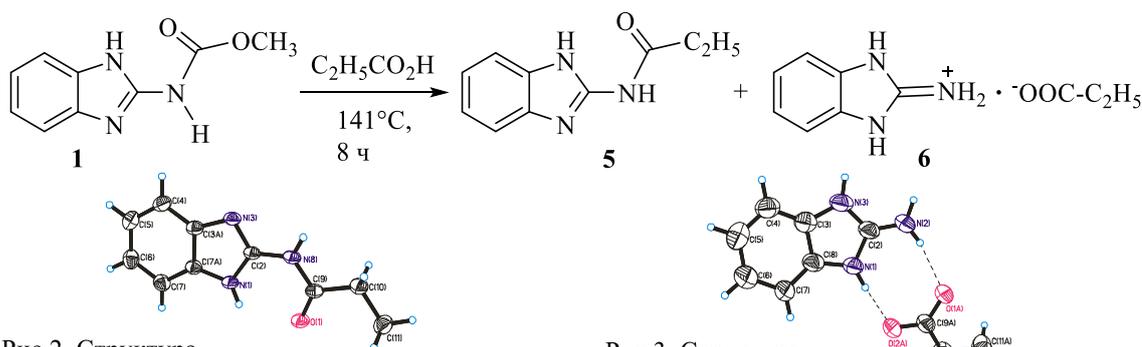


Рис.2. Структура соединения **5** в кристалле

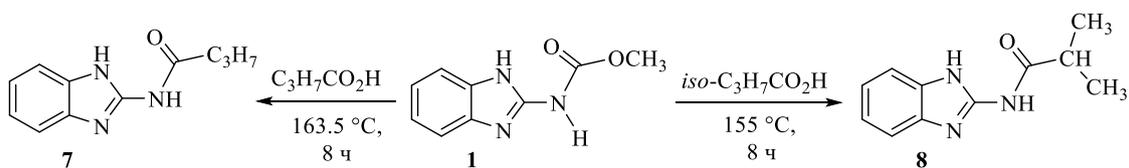
Рис.3. Структура соединения **6** в кристалле

В реакции 2-БМК с пропионовой кислотой получена соответствующие смесь производных: N-(1H-бензимидазол-2-ил) пропионамида (**5**) и 1-(2-амино-1H-бензимидазол-1-ил) пропан-1-она (**6**) (рис. 2, 3).

N-(1H-Бензимидазол-2-ил)пропионамид (5). Выход (42.4 %). Температура плавления = 259-261°C, $R_f=0.65$ (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). 1H ЯМР-спектр (δ , м.д., 400 МГц, $DMSO-d_6$): 9.03 (2H, уш.с, NH_2), 7.07-7.09 (2H, AA'BB'-типа, H-4,6), 6.84-6.86 (2H, AA'BB'-типа, H-5,7), 2.15 (2H, квартет, $J=7.53$, CH_2-CO), 0.95 (3H, т, $J=7.52$, CH_3). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3451 cm^{-1} (NH_2), 1689 cm^{-1} ($C=O$), 1632 cm^{-1} ($C=N$), 1580 cm^{-1} ($C-N$), 2851 cm^{-1} , 2918 cm^{-1} (CH_2 , CH_3), 1516 cm^{-1} ($C=C$). MS (70 эВ) m/z (%) = 189(13) [M]⁺, 133(100), 106(3.2), 105(7.18), 80(3.2). ESI-HRMS: вычислено для $C_{10}H_{11}N_3O$: 189.0902, найдено: 189.0904.

1-(2-Амино-1H-бензимидазол-1-ил)пропан-1-он (6). Выход (53.6 %). Температура плавления = 171-173°C. $R_f=0.26$ (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). MS (70 эВ) m/z (%) = 189 (3.2) [M]⁺, 134 (3.2), 133 (100), 130 (8.4), 106 (13.7), 105 (33.3), 79 (7.2), 74 (60.8), 73 (39.2). ESI-HRMS: вычислено для $C_{10}H_{11}N_3O$: 189.0902, найдено 189.0904.

Реакция 2-БМК с масляной и изомасляной кислотами при температурах их кипения в течении 8 часов приводит к образованию продуктов ацилирования по экзоциклической аминогруппе с образованием N-(1H-бензимидазол-2-ил)бутирамида (**7**) и N-(1H-бензимидазол-2-ил)изобутирамида (**8**):



В результате обнаружено образование только ацилпроизводных, что по-видимому, объясняется высокой температурой кипения использованных кислот.

N-(1H-Бензимидазол-2-ил) бутирамид (7). Выход (58.9%). Температура плавления = 250-252°C. $R_f=0.86$ (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). ^1H ЯМР-спектр (δ , м.д., 400 МГц, DMSO- d_6): 7.38 (2H, уш.с, H-4,7), 7.02 (2H, AA'BB'-типа, H-5,6), 2.37 (2H, т, $J=7.35$, O=C-CH $_2$), 1.56-1.65 (2H, м, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 0.88 (3H, т, $J=7.34$, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$). ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 3361 (NH), 1683 (C=O), 1630 (C=N), 1564 (CN), 2878, 2962 (CH $_2$, CH $_3$), 1513 (C=C). MS (70 eV) m/z (%): 226 (100) [M] $^+$, 212 (3.8) ESI-HRMS: вычислено для C $_{11}$ H $_{13}$ N $_3$ O: 203.204, найдено: 203.204.

N-(1H-Бензимидазол-2-ил)изобутирамид (8). Выход (67.3%). Температура плавления = 176-178°C, $R_f=0.28$ (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). ^1H ЯМР-спектр (δ , м.д., 400 МГц, CD $_3$ OD): 7.22 (2H, AA'BB'-типа, H-4,7), 7.07 (2H, AA'BB'-типа, H-5,6), 2.05 (1H, м, CH(CH $_3$) $_2$), 0.9 (6H, д, $J=6.4$, CH(CH $_3$) $_2$). ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 3360 (NH), 1683 (C=O), 1630 (C=N), 1564 (CN), 2862, 2963 (CH, CH $_3$), 1513 (C=C). ESI-HRMS: вычислено для C $_{11}$ H $_{13}$ N $_3$ O: 203.240, найдено 204.9621.

В продолжении исследований в этом направлении изучено ацилирование 2-БМК ароматическими карбоновыми кислотами. Реакция проведена при равном мольном соотношении 2-БМК с бензойной кислотой в диметилформамиде (температура кипения 153°C), в течение 5 часов. В результате были получены N-(1H-бензимидазол-2-ил)бензамид (9) и (2-амино-1H-бензимидазол-1-ил)(фенил)метанон (10):

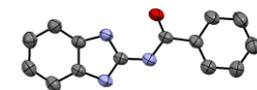
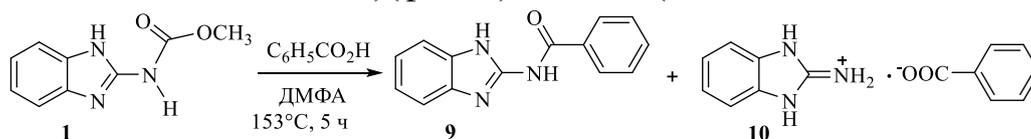


Рис.4. Структура соединения 9 в кристалле

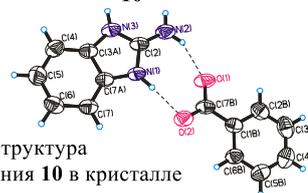


Рис.5. Структура соединения 10 в кристалле

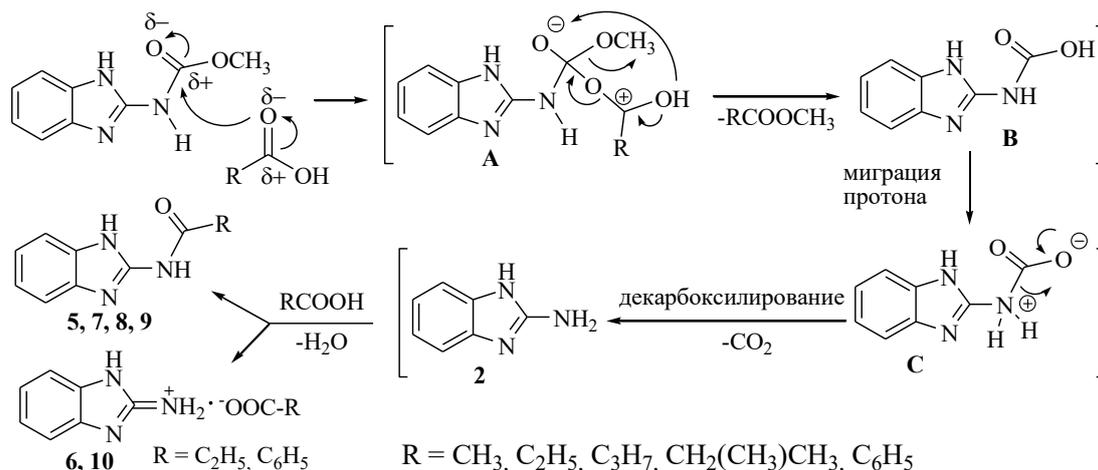
Выход продуктов в присутствии бензойной кислоты был очень низким. Это можно объяснить пространственными факторами. Также было обнаружено, что ацетатная соль образуется в присутствии бензойной кислоты и эндоциклической аминогруппы, а 2-ацетильные продукты - в присутствии экзоциклических аминогрупп (рисунки 4, 5).

N-(1H-Бензимидазол-2-ил)бензамид (9). Выход (51.6%). Температура плавления = 242-243°C, $R_f=0.81$ (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). ^1H ЯМР-спектр (δ , м.д., 400 МГц, DMSO- d_6): 8.8 (2H, дд, $J=2.8$, $J=6.98$, H-2', 6'),

7.55 (1H, тт, J=2.5, J=7.4, H-4'), 7.47 (2H, тт, J=2.15, J=7.6, H-3',5'), 7.38-7.43 (2H, АА'ВВ'-типа, H-4.7), 7.06-7.10 (2H, АА'ВВ'-типа, H-5,6). ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3437 (NH), 1658 (C=O), 1631 (C=N), 1566 (C-N), 1516 (C=C). MS (70 eV) m/z (%): 237 (13) [M]⁺, 209 (11.7), 105 (100), 77 (34). ESI-HRMS: вычислена для C₁₄H₁₁N₃O: 237.0902, найдено: 237.0902.

(2-Амино-1H-бензимидазол-1-ил)(фенил)метанон (10). Выход (12.9%). Температура плавления = 225-227°C, R_f=0.11 (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). MS (70 эВ) m/z (%) = 237 (40) [M]⁺, 236 (11.7), 209 (11.7), 105 (100), 77 (34). ESI-HRMS: вычислен для C₁₄H₁₁N₃O: 237.0902, найдено 237.0901.

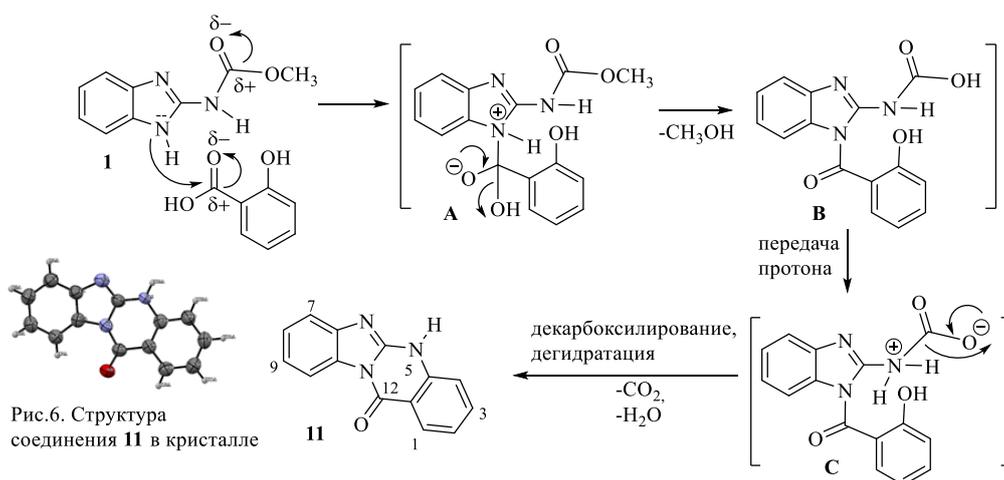
Вероятный механизм реакции приведен ниже:



Реакция начинается с нуклеофильной атаки уксусной кислоты, в результате образуется промежуточный интермедиат **A**, который затем преобразуется в 2-карбаминбензимидазоловая кислота **B**. Карбаминная кислота легко разлагается за счет миграции протонов через карбоксильную группу с образованием ионной соли типа аминокислоты (**C**), а декарбоксилирование приводит к образованию 2-аминобензимидазола. Промежуточный амин (**2**) под действием карбоновых кислот образует соответствующие ацетильные продукты (**3, 5, 7, 8, 9**) с экзоциклической аминогруппой по 2-му положению и ацетатные соли на примере пропионовой (**6**) и бензойной кислот (**10**).

Реакция 2-БМК проведена также с аналогом бензойной кислоты - *o*-гидроксibenзойной кислотой (салициловая кислота, **СК**). Примечательно, что в результате реакции с СК гидроксильная группа в *o*-положении СК также участвует в реакции гетероциклизации с образованием бензо[4,5]имидазо[2,1-*b*]хиназолин-12(5H)-она (**11**) с выходом 40.6% (рис. 6).

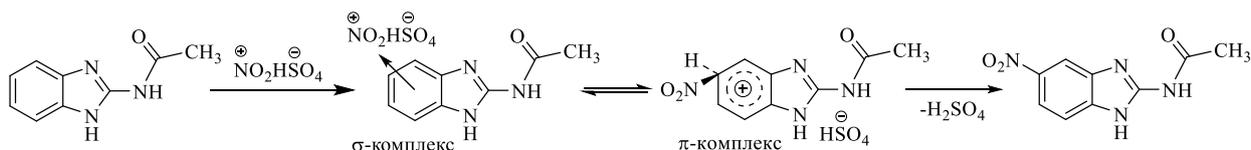
Возможный механизм гетероциклизации изображен ниже: на первой стадии гетероциклизации происходит нуклеофильная атака вторичной аминогруппы карбамата (**1**) на углеродный атом карбоксильной группы салициловой кислоты с образованием солеобразного интермедиата **A**, при нагревании которого отщепляется метиловый спирт с превращением в (1-(2-гидроксibenзоил)-1H-бензо[*d*]имидазол-2-ил)карбаминной кислоты (**B**):



Карбаминные кислоты такого строения разлагаются путем передачи протона карбоксильной группы на экзоциклический атом азота с образованием соли (С) типа аминокислот, который после декарбоксилирования и дегидратации превращается в продукт гетероциклизации (**11**).

Температура плавления = 232-234°C, $R_f=0.8$ (хлороформ:бензол:метанол - 5:1.5:1). ^1H ЯМР-спектр (δ , м.д., 400 МГц, CD_3COOD): 8.04 (1H, д, $J=8.39$, Н-1), 7.57-7.59 (2H, AA'BB'-типа, Н-7,10), 7.45 (1H, т, $J=8.18$, Н-2), 7.29-7.31 (2H, AA'BB'-типа, Н-8,9), 6.98 (1H, д, $J=8.32$, Н-4), 6.94 (1H, т, $J=7.69$, Н-3). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3442 (NH), 1722 (C=O), 1567 (C=N), 1528 (C=C). MS (70-эВ) m/z (%) = 237 (16) $[\text{M}+2\text{H}]^+$, 236(100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 179(8.5), 104(15.6), 90(4), 76(13), 63(3.2). Вычислен для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$: 235.0746, найдено: 235.0303.

С целью введения нитрогруппы в бензольное кольцо проведено нитрование 2-ацетиламинобензимидазола. Следует подчеркнуть, что наличие нитрогруппы как фармакофорной группы играет немаловажную роль в проявлении биологической активности гетероциклических соединений:



Реакция нитрования осуществлена классическим способом с некоторыми изменениями. Реакция протекает по механизму электрофильного замещения.

5-Нитро-2-ацетиламинобензимидазол (12). Выход (74%). Температура плавления = 344-346°C, $R_f=0.58$ (ацетон:бензол - 3:2). В ИК-спектре наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний N-H группы в области 3406.85 см^{-1} , а C-N группы при 2924.36 см^{-1} , C=O при 1696.81 см^{-1} , C=N при 1630.76 см^{-1} , NO_2 при 1529.81 см^{-1} , CH_3 при 1465.73 см^{-1} . ESI-HRMS: вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$: 220.185; найдено: 221.185. ^1H ЯМР-спектр (δ , м.д., 400 МГц, DMSO-d_6): 8.84 (1H, с, NH), 7.6-7.56 (2H, AA'BB'-типа, Н-4,6), 7.32-7.28 (2H, AA'BB'-типа, Н-5,7), 2.27 (3H, с, CH_3). Следует отметить, что спектр ^1H ЯМР 5(6)-нитро-2-АЦБ показывает существование нитропроизводного в таутомерной форме.

В третьей главе диссертации, озаглавленной «**Экспериментальная часть**», описаны методы лабораторного получения производных 2-аминобензимидазола на основе 2-БМК и результаты ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, подтверждающие их структуру, температуры плавления, R_f значения синтезированных соединений. Подробно описаны проведенные экспериментальные работы.

В четвертой главе диссертации «**Биологическая активность синтезированных соединений**» представлены результаты биологических испытаний субстанции 2-АЦБ (Ацетамизола), полученные совместно с сотрудниками Самаркандского научно-исследовательского института ветеринарии.

Антигельминтные, антимикробные, инсектицидные, фунгицидные и ростостимулирующие свойства синтезированных производных 2-аминобензимидазола изучены в «Отделе органического синтеза и защиты растений» Института химии растительных веществ и в лаборатории «Молекулярной генетики».

Антигельминтная активность. Антигельминтное действие субстанции Ацетамизола осуществлялось в количестве 25, 50, 100, 150 мг/кг на овцах, естественно инфицированных гельминтами - фасциолезом и мониезиозом, которые наиболее часто встречаются у мелкого рогатого скота. В качестве стандарта использовали альбендазол. Результаты показали, что образцы примененные против гельминтов фасциолеза и мониезиоза в дозах 100, 150 мг/кг показали высокую антигельминтную активность по сравнению со стандартом.

Фунгицидное и бактерицидное действие. Синтезированные соединения **3, 5, 6, 9, 11, 12** испытаны в концентрации 1.0% против бактерии *Xanthomonas malvacearum* (Гоммоз) для угнетения роста гриба по методу Красильникова против патогена хлопчатника *Fusarium oxysporum*. Бронопол и Тебуканазол, которые в настоящее время используются на практике, были выбраны в качестве стандарта для определения фунгицидной и бактерицидной активности соединений. Среди полученных соединений вещества **3** и **5** проявили умеренную фунгицидную активность по сравнению с Тебуканазолом, а вещество **12** показало 80% фунгицидной активности.

Ростостимулирующая активность синтезированных соединений **3, 5, 6, 9** испытаны в концентрациях 1%, 0.1%, 0.001%, 0.0001% относительно роста семян пшеницы Татьяна и сорта Орзу огурца. Соединения **3, 5, 6, 9** показали ростостимулирующую активность до 94% относительно эталона при концентрации 0.0001% при прорастании пшеницы и огурца.

Антибактериальная активность. Изучена антибактериальная активность соединений **3, 5, 6, 8, 9, 11** в отношении штаммов бактерий *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*. Исследования показали, что соединения **5, 6, 9** обладают значительной антимикробной активностью.

В пятой главе диссертации «**Технология получения ацетамизола и 5-нитро-2-ацетиламинобензимидазола**» представлены результаты

исследований по выделению 2-БМК. Известно, что на опытно-экспериментальном предприятии Института химии растительных веществ 40% действующего вещества при производстве препарата Медамин остается в активированном угле из-за плохой растворимости 2-БМК. Поэтому были проведены исследования по его выделению в чистом виде и получены положительные результаты.

Была поставлена цель переработки местного отхода для обеспечения экспортоориентированной и импортозамещающей, разработки технологии производства малотоксичной субстанции ацетамизола. На основе полученного 2-АЦБ разработана технология 5-нитро-2-АЦБ с высокой фунгицидной и бактерицидной активностью.

Оптимизация процесса получения 2-АЦБ. Оптимизацию реакции ацилирования в присутствии уксусной кислоты и 2-БМК, выделенной с высоким выходом, проводили в технологическом масштабе. Проведены однофакторные эксперименты по определению оптимальных условий получения субстанции ацетамизола. Для качественной и количественной оценки влияния ряда факторов на процесс реакции была разработана ее математическая модель и определены оптимальные условия получения продукта с количественными выходами продуктов по методу Бокса-Уильсона. Математическое планирование полученных результатов проводилось на основе трехфакторных (2^3), двукратно повторяющихся экспериментов (таблица 2).

Таблица 2. Матрица планирования и полученные экспериментальные данные.

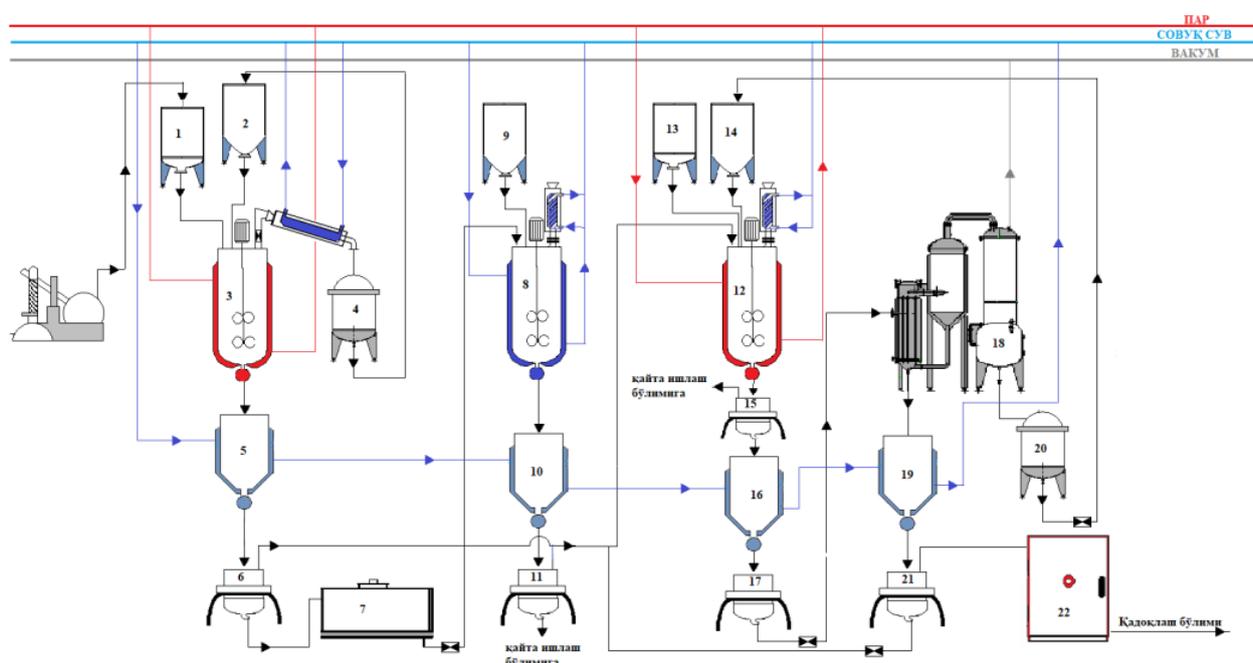
Порядок опытов	Кодирование процесса						Y ₁	Y ₂	Y _{среднее}
	X ₀	X ₁	X ₂	X ₃	X ₁ X ₃	X ₁ X ₂			
1	+	+	+	-	+	+	98,5	96,2	97,3
2	+	-	-	-	+	-	99,8	97,8	98,8
3	+	+	-	-	-	-	78,2	81,5	79,8
4	+	-	+	-	+	-	95,5	93,5	94,5
5	+	+	+	+	-	-	93,4	95,7	94,5
6	+	-	-	+	-	+	81,0	83,9	82,4
7	+	+	-	+	-	+	91,4	93,8	92,6
8	+	-	+	+	+	+	96,7	92,7	94,7

Исследования показали, что основным фактором, влияющим на оптимизацию процесса, является X₂- продолжительность реакции. На основе найденных оптимальных условий разработана технология получения субстанции Ацетамизола с не менее 95.0% -ным выходом.

Описание технологической схемы производства субстанции ацетамизола

В стеклянный реактор (Р-3) вместимостью 100 л, снабженной термометром, обратным холодильником и механической мешалкой помещают очищенный 10 кг 2-БМК (Б-1) из бункера, затем сверху добавляют

через измеритель (Ў-2) 36 л ($\rho=1.0498 \text{ г/см}^3$) уксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают при 118°C с перемешиванием. Затем из реактора (Р-3) отгоняют 15 л уксусной кислоты и собирают для повторного использования в сборник (Й-4). Реакционная смесь кипятят в течении 8 часов, затем вливают в сборник (Й-5) и оставляют при комнатной температуре на 10 часов. Осажденный технический 2-АЦБ фильтруют с помощью нутч фильтра (Ф-6), затем сушат в сушильной печи и перекристаллизовывают для очистки от примесей в реакторе с этиловым спиртом (Р-13). Выпавший осадок фильтруют (Ф-18). Растворитель (этиловый спирт) отгоняют в вакуумном испарителе (ВБ-19) и направляют в процесс производства для повторного использования. Очищенную субстанцию Ацетамизола сушат в сушильном шкафу (Сш-23) при температуре 60°C (степень влажности 1.5%). Субстанцию ацетамизола получают с общим выходом 8.75 кг (95%), чистота которого составляет 98% и направляют на упаковку (рис. 7).



1,13-бункер, 2,9,14-измеритель, 3,8,12-реактор, 4-20-сборник, 5,10,16,19-охладитель, 6,11,15,17,21-нутч фильтр, 22-вакуумный испаритель, 22-сушильный шкаф.

Рис. 7. Технологическая схема получения субстанции Ацетамизола

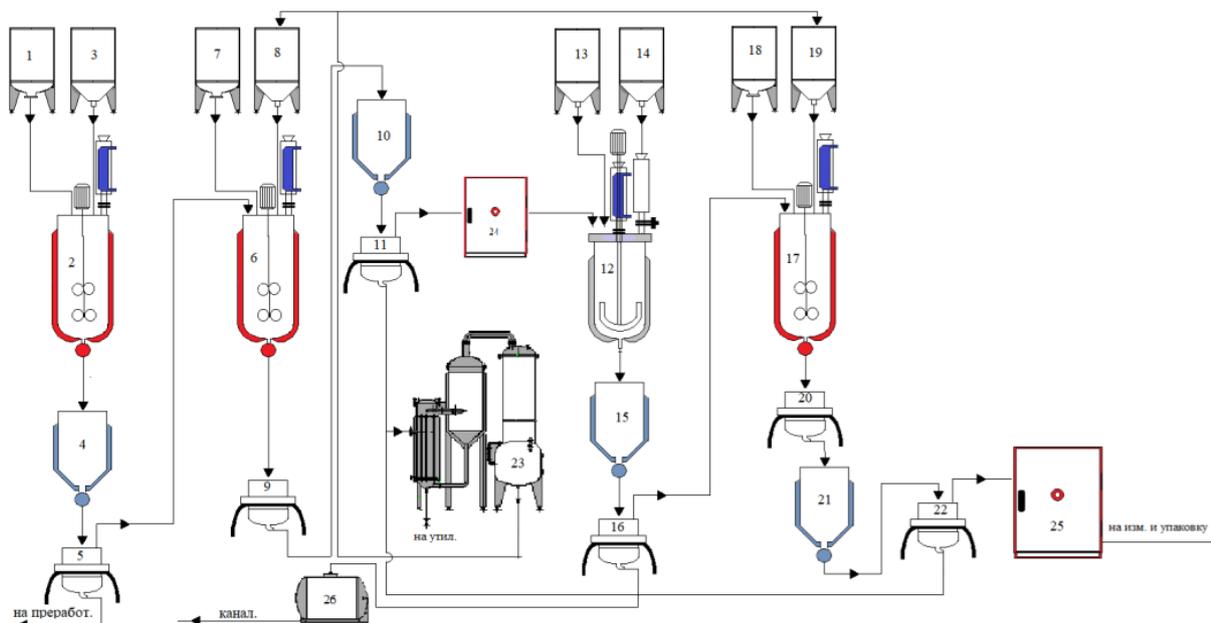
Разработан метод количественного ВЭЖХ анализа полученной субстанции ацетамизола. Постепенно анализировали количество образовавшегося ацетамизола в разработанном технологическом процессе. По результатам расчета материального баланса цена 1 кг субстанции составляет 422904 сум.

Оптимизация процесса получения 5-нитро-2-АЦБ. Предложен производственная технология получения 5-нитро-2-АЦБ. Факторы влияющие на выход продукта были определены с использованием метода Бокса-Уильсона. Для этого были выбраны следующие параметры: X_1 —температура, X_2 —продолжительность реакции, X_3 —мольные соотношения реагентов. При вычислении результатов статистического анализа выявлено, что температура

реакции $X_1+4,91$ и мольные соотношения исходных реагентов $X_3+3,53$ существенно влияют на протекание реакции. Факторы влияющие на ход реакции располагаются в следующий ряд: $X_1 > X_3 > X_2$. Установлено оптимальное условие: температура реакции 10°C , продолжительность реакции 4.5 часов, мольное соотношение реагентов 1:5:8.

Описание технологической схемы производства 5-нитро-2-ацетиламинобензимидазола

В стеклянный реактор (Р-5) вместимостью 50 л, снабженный с термометром, обратным холодильником и механической мешалкой помещают 10 л концентрированной серной кислоты, затем при комнатной температуре и непрерывном перемешивании добавляют малыми порциями из бункера (Б-1) 5 кг 2-АЦБ в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляют 10 л нитрующей смеси из мерника (М-14) по каплям (при $0+5^\circ\text{C}$) и перемешивают в течение 4 часов. Затем реакционную массу переливают в посуду, содержащую лед (О-15), после чего оставляют при комнатной температуре в течение 12 часов. Образующееся нитро-производное отфильтровывают на нутч-фильтре (Ф-16), полученный технический 5-нитро-2-АЦБ направляют в реактор (Р-17) для перекристаллизации. Перекристаллизовывают в 15 л этилового спирта. Выпавший осадок отфильтровывают на фильтре (Ф-20), затем сушат в сушильном шкафу (Сш-25). Полученный химически чистый продукт 4.65 кг (74%) направляют на упаковку, а использованный этиловый спирт (К-26) направляют для повторного применения (рис. 9).



1,7,18-бункер; 2,6,17-реактор; 3,8,13,14,19-измерители; 4,10,15,21-охладители;
5,9,11,16,20,22-нутч фильтр; 12-стеклянный реактор для нитрования; 23- вакуумный
испаритель; 24,25-сушильный шкаф; 26-контейнер для сбора.

Рис. 9. Технологическая схема получения 5-нитро-ацетиламинобензимидазола

ВЫВОДЫ

1. Впервые предложен одnoreакторный (one-pot) метод ацилирования и экономичная промышленная технология производства высокоэффективного антигельминтного препарата Ацетамизола, с использованием уксусной кислоты и 2-БМК, выделенного из отходов местного производства Медамина.
2. Проведена реакция ацилирования 2-БМК с алифатическими (пропионовая, масляная, изомасляная) и ароматическими (бензойная, салициловая) кислотами и определены основные факторы, влияющие на протекание реакции (тип катализатора, структура субстрата, природа кислоты, температура и продолжительность реакции), предложен вероятный механизм ацилирования.
3. В зависимости от типа карбоновых кислот, использованных в реакциях ацилирования доказано образование ацильных продуктов с участием экзоциклической аминогруппы, соответствующих солей (в присутствии пропионовой и бензойной кислот) и продукта гетероциклизации (в присутствии салициловой кислоты) - тетрациклического бензо[4,5]имидазо[2,1-b]хиназолин-12(5H)-она, и предложен механизм гетероциклизации.
4. Найдено оптимальное условие получения 5-нитро-2-ацетиламинобензимидазола, продукта селективного нитрования. Методом спектроскопии ^1H ЯМР установлено таутомерное состояние нитропроизводного в растворе и разработана технология получения.
5. Установлено 100%-ное избавление мелкого рогатого скота от инфицированных желудочно-кишечных фасциолезов и монезиозов под действием субстанции ацетамизола в дозе 100-150 мг/кг. Среди синтезированных соединений определены вещества с умеренной бактерицидной и ростостимулирующей активностью.
6. Разработанная технология производства Ацетамизола внедрена на опытно-экспериментальном предприятии Института химии растительных веществ, субстанция стандартизирована. Разработаны и утверждены уполномоченными органами соответствующие нормативно-технические документы.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc.02/30.01. 2020.K/T.104.01 ON
AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE INSTITUTE OF
CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

SAIDOV SARVAR

**SYNTHESIS OF 2-AMINOBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES BASED ON
2-METHOXYCARBONYLAMINOBENZIMIDAZOLE, THEIR
BIOLOGICAL ACTIVITY AND PRODUCTION TECHNOLOGY**

02.00.03 – Organic chemistry (technical sciences)

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

Tashkent – 2022

The title of the doctoral dissertation (PhD) of philosophy has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2021.4.PhD/T2249

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

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.uzicps.uz) and on the website of «Ziyonet» information and Educational Portal at (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor: **Askar Abdurazakov**
doctor of philosophy (PhD) in chemical sciences,
senior scientific researcher

Official opponents: **Abdushukurov Anvar**
doctor of chemical sciences, professor

Urinov Ulugbek
doctor of technical sciences, professor

Leading organization: **Tashkent chemical-technological institute**

Thesis defense will be taking place on “_____” _____ 2022 year at _____ o'clock a meeting of a one-time council based on the Scientific Council for conferring scientific degrees DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 at the Institute of Chemistry of Plant Substances. Address: Tashkent, 77 Mirzo Ulugbek str. Mirzo Ulugbek district, 100170, Tashkent city. Phone: (+99871) 262-59-13, Fax: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru, ixrv@mail.ru

This is available for review at information-resource center of Institute of Chemistry of Plant Substances (registered under № _____). Address: Tashkent, 77 Mirzo Ulugbek str. Mirzo Ulugbek district, 100170, Tashkent city. Phone: (+99871) 262-59-13, Fax: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru, ixrv@mail.ru

The abstract of dissertation was distributed on _____ 2022.

(Register record No. ____ dated “_____” _____ 2022)

Sh.Sh. Sagdullaev
Chairman of the one-time Scientific council
on awarding scientific degrees,
Doctor of technical sciences, professor

N.K. Khidirova
Scientific secretary of the one-time Scientific
council on awarding scientific degrees,
PhD in Chemistry, Senior scientific researcher

B.Zh. Elmuradov
Chairman of the Scientific Seminar under one-time
Scientific council on awarding of scientific degrees,
Doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is the synthesis of new derivatives of 2-aminobenzimidazole based on 2-methoxycarbonylamino benzimidazole, which is a by-product of the production of Medamin, study of the biological activity of the obtained compounds, development of technology for industrial production of highly active compounds and improvement of existing technologies.

The objects of the research work are obtaining derivatives of 2-aminobenzimidazole on the basis of 2-BMC, studying some of their chemical modifications and intership “structure - biological activity”, studying the technological processes of their preparation.

The scientific novelties of the research work are as follows:

for the first time, on the basis of local raw materials for the preparation of acetamizole, acylation reactions of 2-BMC were carried out in the presence of glacial acetic acid isolated from the waste of the medamin preparation;

for the first time, the acylation reactions of 2-BMC with some aliphatic (propionic, butyric, isobutyric), aromatic (benzoic, salicylic) acids were carried out and the main factors influencing the course of the reaction (the structure of the substrate, the nature of the acid, the temperature and duration of the reaction), and also the mechanism of acylation reactions is proposed;

it is found that the most effective acylation catalysts used are $ZnCl_2$ and CH_3COONa ;

revealed the formation of an acyl product and corresponding salts in the presence of an exocyclic amino group in the reaction of 2-BMC with propionic and benzoic acids;

for the first time discovered heterocyclization in the reaction of 2-BMC with salicylic acid and proved the formation of tetracyclic benzo[4,5]imidazo[2,1-b]quinazolin-12 (5H)-one;

the optimal method for the synthesis of 5-nitro-2-ACB by selective nitration of 2-ACB was found; factors influencing the course of the reaction were established.

Implementation of research results.

Based on the scientific results obtained on the synthesis of 2-ACB and its new derivatives, the study of chemical modifications, the determination of the structure and biological properties of the obtained compounds, as well as the development of a technology for obtaining highly active compounds:

RCA data of 2-amino-(1H-benzimidazol-1-yl)(phenyl)methanone is included in the Cambridge Structural Database (<https://www.ccdc.cam>, CCDC 2049631). As a result of the inclusion of a new compound in the database, it was possible to determine the structure of such substances;

the preparation acetamizole with anthelmintic activity was approved by the Department of Standardization and Coordination of State Control of the Uzstandart Agency for technical specifications for the “Substance of the preparation acetamizole” (Ts 03535440-32: 2019), which made it possible to standardize the finished product;

a technological instruction for the production of "Substance of the preparation acetamizole" (TI 03535440-32: 2018) approved by the Main State Department for the quality and circulation of veterinary drugs and food additives of the Republic of Uzbekistan. As a result, it became possible to introduce a new economical technology for the industrial production of acetamizole.

Structure and volume of the dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, a list of used literature and an appendix. The volume of the thesis is 109 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Саидов С.С., Зиядуллаев М.Э., Абдуразаков А.Ш., Каримов Р.К., Саидова Г.Э., Сагдуллаев Ш.Ш. Оптимизация процесса получения фармакопейной субстанции 2-ацетиламинобензимидазола // Ж. Universum тех. наук -2019. - № 4. –С. 56-59. (02.00.00; №1)
2. Саидов С.С., Абдуразаков А.Ш., Хван А.М., Каримов Р.К., Закирова Р. П. Синтез 2-ацетиламинобензимидазол и его биологическая активность // Фармацевтический журнал. -2019. -№ 4. –С. 57-62. (02.00.00; №2)
3. Saidov S., Abdurazakov A., Karimov R., Khvan A., Khadirov X. High-efficient and new technology for producing 5-nitro-2-acetylaminobenzimidazole // Chemistry and chemical engineering: -Vol. -2020. -No. 3. -Article 4. (02.00.00; №3)
4. Орипов А.О., Улашев И.А., Абдуразаков А.Ш., Саидов С.С. Янги синтез қилинган 2-ацетиламинобензимидазолнинг антгельминт фаоллиги // Ветеринария медицинаси журнали. -2020. -№ 02(147). -Б. 13-14. (16.00.00; №4)
5. Saidov S.S. Optimization of the Process for Producing 5-Nitro-2-Acetylaminobenzimidazole and its Bactericidal and Fungicidal Activity // Pharmaceutical Chemistry Journal. -2021. -54 (10). –P. 1015-1018. (Scopus; IF 0,837)
6. Saidov S., Abdurazakov A., Karimov R., Baltabayeva M. Development of a new technology for obtaining the Substance of the drug Acetamizole // Chemical Technology, Control and Management. -Vol. -2021: Iss. 1, -Article 4. -P. 29-34. (02.00.00; №10)
7. Abdurazakov A.Sh., Saidov S.S., Okmanov R.Ya., Kubaev Sh.Kh., Elmuradov B.Zh. Alternative and efficient method for the preparation of 2-acetamidobenzimidazoles // Egyptian Journal of Chemistry -2021. -Vol. 64, - No. 5. -P. 2247 – 2252. (Scopus; IF 1,54)

II бўлим (II часть; part II)

8. Саидов С.С., Зиядуллаев М.Э., Хван А.М., Абдуразаков А.Ш. Реакция переацилирования 2-метоксикарбониламинобензимидазола в присутствии катализаторов // Материалы международной конференции «Современный инновации: Химия и химическая технология ацетиленовых соединений. Нефтехимия. Катализ» -Ташкент. - 2018. –С. 209.
9. Абдуразаков А.Ш., Саидов С.С., Хван А.М., Закирова Р.П. Реакция замещения метоксикарбонильной группы 2-Метоксикарбониламинобензимидазола и биологическая активность продуктов // Научно- практической конференции молодых ученых посвященной 110-летию академика С.Ю. Юнусова «Актуальные проблемы химии природных соединения» -Ташкент. -2019. –С. 37.

10. Саидов С.С., Абдуразаков А.Ш., Хван А.М., Каримов Р.К. Переацилирование 2-метоксикарбониламино-бензимидазола в присутствии ледяная уксусном кислоте // Научно- практической конференции молодых ученых посвященной 110-летию академика С.Ю. Юнусова «Актуальные проблемы химии природных соединения» -Ташкент. -2019. –С. 79
11. Саидов С.С. Оптимизация процесса получения 2-ацетиламинобензимидазола // Научно- практической конференции молодых ученых посвященной 110-летию академика С.Ю. Юнусова «Актуальные проблемы химии природных соединения» -Ташкент. -2019. – С. 80.
12. Кубаев Ш.Х., Саидов С.С., Абдуразаков А.Ш., Юлдашева М.Р. N-(1H-бензимидазол-2-ил)-ацетамид синтези // Функционал полимерлар фанининг замонавий ҳолати ва истиқболлари профессор ўқитувчилар ва ёш олимларнинг илмий- амалий анжумани материаллари. –Тошкент. -2020. -Б. 426.
13. Саидов С.С., Абдуразаков А.Ш., Балтабаева М.Ж., Саидова Г.Э. Синтез 5-нитро-2-ацетиламинобензимидазола // Симпозиум «химия в народном хозяйстве» -Москва. -2020. –С. 74.
14. Кубаев Ш.Х., Зиядуллоев М.Э., Саидов С.С. N-(5-нитро-1H-бензимидазол-2-ил)-ацетамид синтези // Ўзбекистонда илмий-амалий тадқиқотлар конференция. -2021. –С. 28-29.
15. Саидов С.С., Курбанова Э.Р., Абдуразаков А.Ш., Зиядуллаев М.Э. Получения новая технология субстанции препарата Ацетамизола // International scientific journal «global science and innovations 2021: central asia» -Kazakhstan. -2021. –С. 7-10.
16. Сагдуллаев Ш.Ш., Абдуразаков А.Ш., Каримов Р.К., Саидов С.С., Б.Ш. Махмудова., Отаева Ш.А. Ацетамизол препарати субстанцияси техникавий шартлари // *Ts 03535440-032:2019*.
17. Сагдуллаев Ш.Ш., Абдуразаков А.Ш., Каримов Р.К., Саидов С.С., Хван А.М., Махмудова Б.Ш. Ацетамизол препарати субстанциясини ишлаб чиқариш йўриқномаси // *ТИ 03535440-032:2018*.

Автореферат “Ўзбекистон кимё журналы” тахририятида тахрирдан
ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 03.02.2022 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи: 2.8. Адади 100. Буюртма № 24.
Тел (99) 832 99 79; (97) 815 44 54.
Гувоҳнома reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилган.
100031, Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6-уй