

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

---

**O‘SIMLIK MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI**

**PO‘LATOVA ZULXUMORXON JALOLIDIN QIZI**

**6-H(ALMASHINGAN)-BENZOKSAZOLIN-2-ONLAR (TIONLAR) SINTEZI  
VA KIMYOVIY O‘ZGARISHLARI**

**02.00.03-Organik kimyo**

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

**Toshkent – 2025**

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

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

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

**Po‘latova Zulxumorxon Jalolidin qizi**

6-H(Almashingan)-benzoksazolin-2-onlar (tionlar) sintezi va kimyoviy o‘zgarishlari

..... 3

**Пулатова Зулхуморхон Жалололидин кизи**

Синтез и химические превращения 6-Н(замещенных)-бензоксазолин-2-онов

(тионов) ..... 21

**Pulatova Zulhumor**

Synthesis and chemical modifications of 6-H(substituted)-benzoxazolin-2-ones

(thiones) ..... 41

**E‘lon qilingan ishlar ro‘uxati**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 45

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

---

**O‘SIMLIK MODDALARI KIMYOSI INSTITUTI**

**PO‘LATOVA ZULXUMORXON JALOLIDIN QIZI**

**6-H(ALMASHINGAN)-BENZOKSAZOLIN-2-ONLAR (TIONLAR) SINTEZI  
VA KIMYOVIY O‘ZGARISHLARI**

**02.00.03-Organik kimyo**

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

**Toshkent – 2025**

**Falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O‘zbekiston Respublikasi Oliy ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2023.2.PhD/K621 raqam bilan ro‘yxatga olingan.**

Dissertatsiya O‘simlik moddalari kimyosi institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o‘zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasi ([www.uzicps.uz](http://www.uzicps.uz)) va “ZiyoNet” axborot ta’lim portalida ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) joylashtirilgan.

**Ilmiy rahbar:**

**Elmuradov Burxon Jurayevich,**  
kimyo fanlari doktori, professor

**Rasmiy opponentlar:**

**Xodjaniyazov Xamid Utkirovich,**  
kimyo fanlari doktori

**Xoliqov Tursinali Suyunovich,**  
kimyo fanlari doktori

**Yetakchi tashkilot:**

**Toshkent farmatsevtika instituti**

Dissertatsiya himoyasi O‘simlik moddalari kimyosi instituti huzuridagi DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 raqamli Ilmiy kengashning 2025-yil “\_\_\_” \_\_\_\_\_ soat \_\_\_\_\_ dagi majlisida bo‘lib o‘tadi (Manzil: 100170, Toshkent sh., Mirzo Ulug‘bek ko‘ch., 77. Tel.: (+99871) 262-59-13, faks: (+99871) 262-73-48), e-mail [plant\\_inst@icps.org.uz](mailto:plant_inst@icps.org.uz), [ixrv@mail.ru](mailto:ixrv@mail.ru).

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

Dissertatsiya avtoreferati 2025-yil “\_\_\_” \_\_\_\_\_ da tarqatildi.

(2025-yil \_\_\_\_\_ dagi \_\_\_\_\_ raqamli reyestr bayonnomasi).

**Sh.Sh. Sagdullayev**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi,  
texnika fanlari doktori, akademik

**N.K. Xidirova**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash ilmiy  
kotibi, kimyo fanlari nomzodi,  
katta ilmiy xodim

**E.X. Botirov**

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash  
qoshidagi Ilmiy seminar raisi  
kimyo fanlari doktori, professor

## **KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)**

**Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati.** Hozirgi kunda dunyoda xalq xo'jaligining turli sohalari uchun yuqori samarali, mahalliy, ekologik xavfsiz va import o'rnini bosuvchi preparatlar yaratish muhim vazifalardan biridir. Mahalliy va xalqaro adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, qishloq xo'jaligi va tibbiyot sohasida ishlatilayotgan dori vositalari orasida geterotsiklik birikmalarning nufuzi kun sayin ortib bormoqda. Buning asosiy sabablaridan biri, mazkur birikmalarning xomashyo zahirasi ko'pligi va ular asosida yaratilgan dori vositalarining keng ta'sir spektriga ega ekanligidir. Mana shunday istiqbolli geterotsiklik birikmalar qatoriga benzoksazol hosilalari va ular qatorida aniqlangan yuqori faollikka ega "nomzod" moddalarni kiritishimiz mumkin. Shuningdek, bu birikmalarning turli reaksiyon markazlarga egaligi (polifunksional molekula ekanligi) ular asosida zamonaviy organik sintezning har xil maqsadli modifikatsiyalarini olib borish va yangi "tuzilish-biologik faollik" qonuniyatlarini aniqlash juda dolzarbdir.

Jahonda organik kimyo sohasida amalga oshirilayotgan ilmiy-amaliy tadqiqotlar natijasida molekulasida benzoksazol, benzimidazol halqalarini saqlagan geterotsiklik birikmalar orasida tibbiyot va qishloq xo'jaligida qo'llash uchun turli preparatlarning ko'payib borayotganligi alohida ahamiyat kasb etadi. Shuningdek, bu sinf birikmalarining sintezi, kimyoviy o'zgarishlari va biologik xossalarni tadqiq etish bo'yicha tizimli izlanishlar olib borilgan va preparatlarning individual, kompozitsion, suvda oson eruvchan va suspenziya shakllari ishlab chiqilgan. Lekin, kasallik turlari va zararkunanda hasharotlarning dori vositalariga moslashuvchanligi (rezistentlik) ortishi tufayli yangi, yuqori samarador, kam zaharli va prolongatsion ta'sirga ega preparatlar yaratish zarurati saqlanib qolmoqda.

O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasida<sup>1</sup> "Farmatsevtika sanoatini yanada rivojlantirish, aholi va tibbiyot muassasalarining arzon, sifatli dori vositalari bilan ta'minlanishini yaxshilash" vazifalari belgilab berilgan. Mazkur yo'nalishda, O'simlik moddalari kimyosi instituti olimlari tomonidan tabiiy va sintetik moddalar asosida qishloq xo'jaligi va tibbiyot uchun samarali dori vositalari (uchqun, xinazol, albendazole, galantamin, ferulen, ekdisten va b.) yaratilgan. Shuning uchun, almashingan-benzoksazollarning maqbul sintez usullarini ishlab chiqish, ularning nukleofil va elektrofil agentlar bilan reaksiyalarini tizimli o'rganish, jarayonlarga ta'sir etuvchi asosiy omillarni va reaksiya qonuniyatlarini aniqlash, olingan birikmalarning fizik-kimyoviy va biologik xossalarni o'rganish yangi va samarali dori vositalarini yaratishda muhim ahamiyat kasb etadi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2019-yil 10-apreldagi "Respublikamizda 2019-2021-yillarda farmatsevtika sohasini jadal rivojlantirishning keyingi chora-tadbirlari to'g'risida"gi PF-5707-son farmoni, 2021-yil 13-fevraldagi "Kimyo sanoati korxonalarini yanada isloh qilish va moliyaviy sog'lomlashtirish, yuqori qo'shilgan qiymatli kimyoviy mahsulotlar ishlab chiqarishni rivojlantirish chora-tadbirlari to'g'risida"gi PQ-4992-son qarori, 2022-yil 28-yanvardagi "Yangi O'zbekistonning 2022-2026-yillarga mo'ljallangan rivojlanish strategiyasi

---

<sup>1</sup> O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2017-yil 7-fevraldagi PF-4947-son "O'zbekiston Respublikasini yanada rivojlantirish bo'yicha Harakatlar strategiyasi to'g'risida"gi Farmoni.

to'g'risida"gi PF-60-son farmoni hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa meyoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya ishi muayyan darajada xizmat qiladi.

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

**Muammoning o'rganilganlik darajasi.** Almashingan benzoksazollar sintezi dunyoning ko'pgina olimlari tomonidan yaxshi o'rganilgan bo'lib, ushbu izlanishlar hozirgi vaqtda ham jadal rivojlanib bormoqda. Xususan, V.K. Chaykovskiy, X.M. Niguen, M.Ye. Trusova, K. Ravi Kumar, L.G. Mukhtorov, S.Y. Luo, D.Mita Khunt, D. Vishvanath, M. Majid, B. Shrivastava, Ajay Kumar, M. Gupta, M. Sherifa, I.V. Baranovsky, R.Krishna Kumar, Kirsi Harju, Jalol Hasan Muhammad kabi xorijlik olimlar benzoksazollarning yangi hosilalarini an'anaviy va katalitik usullarda sintez qilish, ular asosida biologik faol birikmalarni aniqlash va ishlab chiqish texnologiyalarini yaratish va amaliyotga joriy etish bo'yicha izchil ilmiy izlanishlar olib borishmoqda. Yurtimizda mazkur yo'nalish rivojiga N.A. Aliev, X.M. Shaxidoyatov, N.D. Abdullayev, N.S. Muxammedov, B.J. Elmuradov, B. Tashxodjayev, M.I. Olimova, D.A. Dushamov va boshqalar ilmiy izlanishlari bilan benzoksazollar sintezi, reaksiyalari va biologik faolligini aniqlashga o'z hissalarini qo'shishgan.

Ushbu izlanishlarga qadar azid-alkin siklobirikish reaksiyalari asosida yangi benzoksazol-triazol gibrid molekulalar sintezi, benzoksazolin-2-on va 2-gidrazinilbenzoksazollarning karbonil birikmalar (alifatik va aromatik aldegidlar, aromatik ketonlar va xlorangidridlar, arilsulfoxloridlar) asosida kondensatsiya reaksiyalarini amalga oshirish, natijada *E*-izomer shakldagi gidrazonlar va arilidengidrazinil mahsulotlar, "-NH-NH-SO<sub>2</sub>-ko'priqli" gibrid molekulalar (sulfonogidrazidlar), N-aroil-, sulfonilbenzoksazollar hosil bo'lish reaksiyalari o'rganilmagan. Shuning uchun, ushbu reaksiyalarni amalga oshirish, reaksiya qonuniyatlarini, olingan yangi birikmalarning tuzilishini va ular orasidan yuqori biologik faol "nomzod" birikmalarni aniqlash maqsadga muvofiqdir.

**Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan ilmiy-tadqiqot muassasasidagi ilmiy-tadqiqot ishlar bilan bog'liqligi.** Dissertatsiya tadqiqoti O'zR FA O'simlik moddalari kimyosi instituti ilmiy tadqiqot ishlari rejasining №F-FA-2021-408 "Zamonaviy kross-birikish va geterosiklizatsiya reaksiyalari asosida molekulaga farmakofor fragmentlar kiritish qonuniyatlarini tadqiq etish" (2021-2024) mavzusidagi fundamental loyiha doirasida bajarilgan.

**Tadqiqot maqsadi** benzoksazolin-2-on, 6-xlorbenzoksazolin-2-on, benzoksazolin-2-tion, 2-gidrazinilbenzoksazollarning sintezi, elektrofil va nukleofil almashinish / birikish reaksiyalarini amalga oshirish, reaksiyalar borishiga va yo'nalishiga ta'sir etuvchi asosiy omillarni aniqlash, sintez qilingan birikmalarning tuzilishini, fizik-kimyoviy va biologik xossalarini aniqlashdan iborat.

**Tadqiqot vazifalari:**

almashingan aminofenollarning aromatik aldegidlar bilan reaksiyalarini amalga oshirish;

6H(xlor)-benzoksazolin-2-onlar va benzoksazolin-2-tionni selektiv propargillash; sintez qilingan N- va S-propargil hosilalarning aromatik azidlar bilan mis (I) galogenidlari (katalizator) ishtirokidagi azid-alkin 1,3-bipolyar siklobirikish reaksiyalarini o'rganish;

benzoksazolin-2-tionni sianetillash reaksiyasini va olingan propannitrilning "genetik qator" modifikasiyalarini amalga oshirish;

6-brombenzoksazolin-2-onni karbon kislota xlorangidridlari bilan katalitik aroillash;

2-gidrazinilbenzoksazolning turli sinf aldegidlari bilan kondensatsiya reaksiyalarini amalga oshirish;

2-gidrazinilbenzoksazolning aromatik xlorangidridlar va ketonlar bilan reagentlarning turli nisbatlaridagi o'zaro ta'sirini o'rganish;

2-gidrazinilbenzoksazol va arilsulfoxloridlar ishtirokida yangi sulfonogidrazidlar sintezini amalga oshirish;

N-metil-6-xlorsulfonilbenzoksazolin-2-onning sintezi va geterotsiklik ikkilamchi aminlar bilan nukleofil almashinish reaksiyalari;

benzoksazolin-2-onning aromatik xlorangidridlar va sulfoxloridlar bilan reaksiyalarini amalga oshirish;

sintez qilingan birikmalarning tuzilishini va biologik faolligini aniqlash.

**Tadqiqotning obyektlari** sifatida benzoksazolin-2-on, benzoksazolin-2-tion, 6-xlorbenzoksazolin-2-on, 2-gidrazinilbenzoksazol, N- va S-propargil hosilalar, ularni alkilash, atsillash, sianetillash, xlorsulfonillash, arilsulfonillash, azid-alkin siklobirikish reaksiyalari mahsulotlari tanlangan.

**Tadqiqotning predmeti** dastlabki benzoksazolin-2-on, benzoksazolin-2-tion, 6-xlorbenzoksazolin-2-onlarni selektiv propargillash va katalitik aroillash, benzoksazolin-3-propannitrilning "genetik qator" modifikasiyalari, 2-gidrazinilbenzoksazolning karbonil birikmalar (aromatik xlorangidridlar, aldegidlar va ketonlar, sulfoxloridlar) bilan reaksiyalari, N-metil-6-xlorsulfonilbenzoksazolin-2-onning nukleofil almashinish mahsulotlari hamda gibrid molekulalarning olinish usullari, reaksiyalar yo'nalishi va mahsulotlar turiga ta'sir etuvchi asosiy omillar, sintez sharoitlari, fizik-kimyoviy va biologik xossalarini aniqlash hisoblanadi.

**Tadqiqotning usullari.** Nozik organik sintez usullari, IQ-,  $^1\text{H}$  va  $^{13}\text{C}$  YaMR-spektroskopiya, mass-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlili (RTT), xromatografiya (yupqa qatlamli (YuQX) va kolonkali (KX)) hamda biologik tadqiqot usullari.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi** quyidagilardan iborat:

almashingan aminofenollar va aromatik aldegidlarning neytral (etanol) hamda kislotali (muz AcOH) sharoitdagi reaksiyalari natijasida halqalanish mahsulotlari (2-almashingan benzoksazollar) hosil bo'lmasdan, aminoguruhning karbonil guruhga nukleofil birikish-eleminirlanish mahsulotlari (Shiff asoslari), kislota konsentratsiyasi va harorat (17.5 ekvivalent,  $118^\circ\text{C}$ ) oshirilganda atsillash reaksiyasi ketib tegishli asetamid (75%) hosil bo'lishi aniqlangan;

benzoksazolin-2-on, benzoksazolin-2-tion va 6-xlorbenzoksazolin-2-onni propargil bromid bilan alkilash (propargillash) reaksiyalari natijasida yaxshi unumlar bilan selektiv N-,S-propargil hosilalar olinishi aniqlangan;

ilk bor N-,S-propargil hosilalar va aromatik azidlar ishtirokida  $\text{Cu}^+$  katalizatorligida

boradigan 1,3-bipolyar siklobirikish reaksiyalari yordamida “metilen / tiometilen ko‘prikli” benzoksazol-triazol gibrid molekularlar hosil bo‘lishi va reaksiyalarning eng maqbul sharoiti (toluol, 110°C, Cu<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, 5-6 soat) tavsiya etilgan;

azid-alkin siklobirikish reaksiyalari katalizatorsiz olib borilganda 1,2,3-triazol hosilalarining 1,4- va 1,5-izomerlar aralashmasi, mis (I) galogenidlari katalizatorligida amalga oshirilganda esa selektiv tarzda 1,4-izomerlar hosil bo‘lishi va katalizatorlarning faollik qatori Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><Cu<sub>2</sub>Br<sub>2</sub><Cu<sub>2</sub>I<sub>2</sub> aniqlangan;

benzoksazolin-2-ning akrilonitril bilan reaksiyasi “yashil kimyo” tamoyillariga mos sharoitda (H<sub>2</sub>O, 50-60°C, 6 soat) olib borilgan va olingan propannitrilning “genetik qator” (nitril → karbon kislota → murakkab efir → gidrazid → arilidengidrazid) modifikasiyalari amalga oshirilgan, sianetillash mexanizmi va olingan mahsulotlarni zamonaviy organik sintezda qo‘llash uchun tavsiya etilgan;

bifunksional fragment saqlagan 2-gidrazinilbenzoksazolning turli o‘rinbosarlar saqlagan aromatik aldegidlar bilan kondensatsiya reaksiyalari natijasida *E*-izomer shakldagi gidrazonlar yaxshi va yuqori unumlar bilan hosil bo‘lishi aniqlangan;

2-gidrazinilbenzoksazolning karbonil birikmalar (aromatik xlorangidridlar, ketonlar, sulfoxloridlar) bilan reaksiyasi selektiv tarzda gidrazinil-fragmentiga ketishi natijasida yangi diaroil, arilidengidrazinil va sulfonogidrazidlar olingan;

benzoksazolin-2-onni katalitik arilsulfonillash va aroillash reaksiyalari endotsiklik N-atomiga ketishi natijasida o‘rtacha va yuqori unumlar bilan amidlar hamda sulfonamidlar hosil bo‘lishi aniqlangan.

#### **Tadqiqotning amaliy natijalari** quyidagilardan iborat:

aromatik aldegidlarning aminofenollar bilan kondensatsiyasi natijasida yangi geterotsiklik birikmalar olish uchun sinton bo‘lib xizmat qiluvchi azometinlar (Shiff asoslari) va asetamidlarining samarador sintez usullari tavsiya etilgan;

6H(xlor)-N-propargilbenzoksazolin-2-onlar va 2-propargiltiobenzoksazoldan “*klik kimyo*” reaksiyasi sharoitida selektiv 1,4-izomerlar shaklidagi benzoksazol-triazol gibrid molekularlarni olishning samarali usullari ishlab chiqilgan;

3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propannitrilning “genetik qator” kimyoviy o‘zgarishlari natijasida zamonaviy organik va bioorganik sintezda keng qo‘llash mumkin bo‘lgan, tarkibida reaksiyon faol guruhlar hamda fragmentlar (CN, COOH, COOR, CONHNH<sub>2</sub>, CONHN=CH-Ar) saqlagan yangi bilding-bloklar sintez qilish usullari yaratilgan;

2-gidrazinilbenzoksazol va aromatik aldegidlarning absolyut etanoldagi reaksiyalari natijasida barqaror *E*-izomer shakldagi gidrazonlar sintezining maqbul usullari tavsiya etilgan;

2-gidrazinilbenzoksazolning aromatik xlorangidridlar, ketonlar, sulfoxloridlar bilan reaksiyalari natijasida sintetik potentsiali yuqori bo‘lgan diaroil gidrazinlar, ariliden-gidrazinil hosilalar va sulfonogidrazidlar olishning oson va samarali usullari ishlab chiqilgan;

N<sup>3</sup>-metilbenzoksazolin-2-onni benzol halqasini regioselektiv xlorsulfonillash orqali yuqori unum bilan 6-xlorsulfonil-3-metilbenzoksazolin-2-on olingan va uning ikkilamchi geterosiklik aminlar bilan reaksiyalaridan maqsadli sulfonamidlarni sintez qilish usullari yaratilgan;

sintez qilingan birikmalar orasida yuqori o‘stiruvchanlik, ingibitorlik va o‘rtacha

sitotoksik faollikka ega moddalar borligi aniqlangan.

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

**Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.** Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati shundan iboratki, ilk bor benzoksazolin-2-on, benzoksazolin-2-tion, 6-xlorbenzoksazolin-2-on va 2-gidrazinilbenzoksazollarning elektrofil reagentlar (aromatik aldegidlar, xlorangidridlar, ketonlar, sulfoxloridlar) bilan o‘zaro ta’siri, propargillash va mahsulotlarning 1,3-bipolyar azid-alkin siklobirikish reaksiyalari, propannitrilning “genetik qator” modifikatsiyalari, aroillash, 3-metil-2-okso-2,3-digidrobenzo[d]oksazol-6-sulfonil xloridning sintezi va nukleofil almashinish reaksiyalari tizimli olib borilgan, natijada yangi C-C, C-N, N-S, C=N, N-SO<sub>2</sub> bog‘lar saqlagan hosilalar olingan va ularning tuzilishi zamonaviy fizik-tadqiqot usullari yordamida ishonchli tarzda isbotlangan, reaksiyalar borishiga ta’sir etuvchi asosiy omillar aniqlangan va nazariy jihatdan asoslab berilgan.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati sintez qilingan birikmalar orasida o‘stiruvchanlik va sitotoksik faollikka ega moddalar borligi, shuningdek, N-,S-propargil hosilalar, benzoksazol-triazol gibrid molekular, propannitril asosidagi modifikasiya mahsulotlarining (nitril, karbon kislota, murakkab efir, gidrazid, arilidengidrazid) olinishi, *E*-izomer shakldagi gidrazonlar, amidlar va diamidlar, ariliden-gidrazinil hosilalar, sulfonogidrazidlar, xlorosulfonil va sulfonamidlarning samarali olinish usullari yaratilishi, 2 ta birikmaning RTT natijalari xalqaro Kembridj markaziy kristallografik ma’lumotlar bazasiga kiritilganligi, 96 ta birikmaning (72 tasi yangi) sintez usullari ishlab chiqilganligi bilan izohlanadi.

**Tadqiqotlar natijalarining joriy qilinishi.** Benzoksazolin-2-on, benzoksazolin-2-tion, 6-xlorbenzoksazolin-2-on, 2-gidrazinilbenzoksazolni elektrofil va nukleofil almashinish / birikish mahsulotlarining olinishi, sintez qilingan birikmalarning tuzilishi va biologik xossalarini aniqlash bo‘yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

3-(4-metilbenzoil)benzo[d]oksazol-2(3H)-on, 3-tozilsulfonil-benzo[d]oksazol-2(3H)-onlarning RTT natijalari Kembridj markaziy kristallografik ma’lumotlar bazasiga kiritilgan (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC: 2294649, 2294650). Natijada, bazaga kiritilgan moddalarga o‘xshash birikmalarni sintez qilish va ularning tuzilishini tavsiflash imkonini bergan;

Benzoksazollar, ularning hosilalari sintezi va kimyoviy o‘zgarishlarini o‘rganish natijalaridan №F-FA-2021-408 raqamli “Zamonaviy kross-birikish va geterosiklizatsiya reaksiyalari asosida molekulaga farmakofor fragmentlar kiritish qonuniyatlarini tadqiq etish” mavzusidagi fundamental loyihada azometinlar, amidlar va benzoksazol-triazol gibrid molekular hosil bo‘lish reaksiyalaridan foydalanilgan (O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasining 2024-yil 28-maydagi 4/1255-1150-son ma’lumotnomasi). Natijada, Schiff asoslari va amidlar benzoksazollar sintezida muhim xomashyo ekanligi, propargil efirlari va aromatik azidlarning 1,3-bipolyar siklobirikish reaksiyalaridan 1H-1,2,3-triazollarning yangi hosilalarini olishda muvaffaqiyatli qo‘llash mumkinligi aniqlangan.

**Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi.** Mazkur tadqiqot natijalari 14 ta, jumladan 10 ta xalqaro va 4 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida ma’ruza qilingan va muhokamadan o’tkazilgan.

**Tadqiqot natijalarining e’lon qilinganligi.** Dissertatsiya mavzusi bo’yicha jami 19 ta ilmiy ish chop etilgan, jumladan, O’zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 4 ta maqola respublika, 1 ta maqola xalqaro jurnallarda nashr etilgan.

**Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi.** Dissertatsiya tarkibi kirish, uchta bob, xulosalar, foydalanilgan adabiyotlar ro’yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 120 betni tashkil etadi.

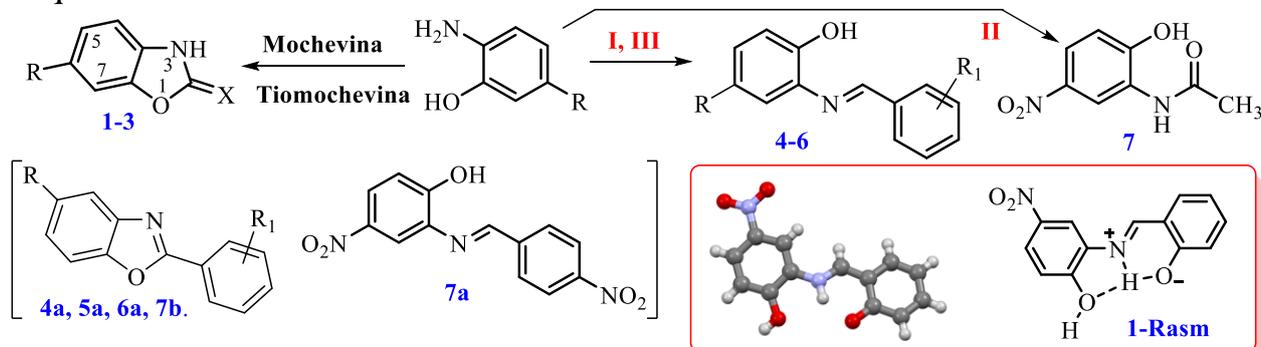
## DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

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

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

Dissertatsiyaning **“6-Almashingan benzoksazolin-2-on, -tionlar sintezi, modifikatsiyasi va biologik faolliigi”** nomli **ikkinchi bobida** tadqiqot natijalari keltirilgan.

**Almashingan aminofenollar asosidagi modifikatsiyalar.** Tadqiqotlar uchun kerak bo’lgan benzoksazolin-2-on (**1**), 6-xlorbenzoksazolin-2-on (**3**) va benzoksazolin-2-tionlar (**2**) almashingan aminofenollarning mochevina va tiomochevina bilan halqalanishidan olinadi:

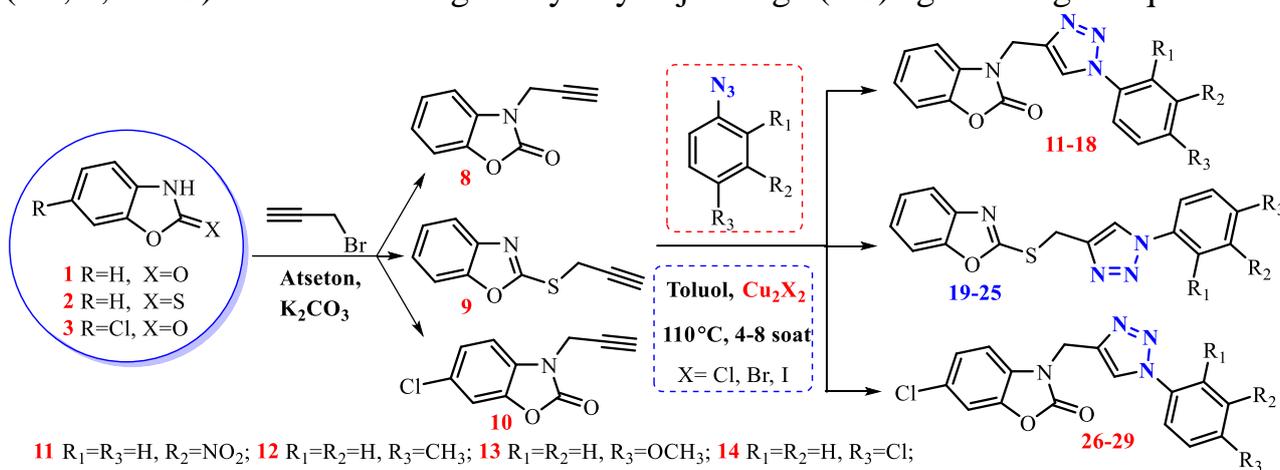


**I:** 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO, AcOH (8.75 ekv.), 110°C, 4 soat; **II:** 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO, AcOH (17.5 ekv.), 118°C, 4 soat;  
**III:** 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO, EtOH, 78°C, 12-18 soat; **1,** R=H, X=O; **2,** R=H, X=S; **3,** R=Cl, X=O; **4, 4a,** R=H, R<sub>1</sub>=NMe<sub>2</sub>-4;  
**5, 5a,** R=Cl, R<sub>1</sub>=NMe<sub>2</sub>-4; **6, 6a,** R=NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=OH-2; **7b,** R=NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub>-4.

Ta’kidlash lozimki, aminofenollarning aromatik aldegidlar bilan neytral (III) yoki kuchsiz kislotali (I) muhitdagi reaksiyalari natijasida halqalanish mahsulotlari - 2-

almashingan benzoksazollar (**4a**, **5a**, **6a**, **7b**) emas, balki aminoguruhning karbonil guruhga nukleofil birikish-eliminirlanish mahsulotlari - Shiff asoslari (**4** - 98%; **5** - 80%; **6** - 90%) hosil bo'ldi. Reaksiya ortiqcha miqdorda olingan muz AcOH (II) ishtirokida amalga oshirilganda atsetamid (**7**) olindi. Olingan birikmalarning (**1-7**) tuzilishi spektral usullar bilan to'liq tasdiqlandi. 1-Rasmda **6**-birikmaning (tuz shakli) kristaldagi tuzilishi va ichki molekulyar H bog'lanishi keltirilgan.

**Benzoksazolin-2-on, -tion va 6-xlorbenzoksazolin-2-onlarni propargillash va mahsulotlarning 1,3-bipolyar siklobirikish reaksiyalari.** Dastlabki benzoksazolin-2-on, benzoksazolin-2-tion va 6-xlorbenzoksazolin-2-onlarning (**1-3**) sintetik potensialini oshirish maqsadida propargillash reaksiyalarini olib bordik. Reaksiyalar reagentlar **1-3**:propargil bromid – 1.0:1.2 nisbatlardagi aralashmasini quruq potash ishtirokida absolyut asetonda (55-56°C) 6 soat qaynatish bilan olib borildi va yaxshi unumlar bilan 6H(xlor)-N-propargilbenzoksazolin-2-onlar (**8-66%**, **10-84%**) va 2-propargiltiobenzoksazolinlar (**9-75%**) hosil bo'ldi. Birikmalarning IQ spektrida ( $\text{cm}^{-1}$ ) uchbog' tutgan uglerod atomining  $\equiv\text{C-H}$  bog'iga tegishli yutilish chastotalari 3446-3448 sohada, karbonil guruhlariga ( $\text{C=O}$ ) tegishli signallar esa 1675-1678 sohada, C-S bog'lariga xos yutilish chiziqlarining 768-774 sohada namoyon bo'lishi ularni tuzilishini isbotlaydi. Shuningdek, **8**-birikmaning  $^1\text{H}$  YaMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spektrida 7.18 m.u. sohada aromatik protonlarga xos 4 protonli (4H, m) signallar bilan birgalikda 3-holatdagi atsetilen (metin) protoni ( $^3\text{N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ ) hamda metilen ( $^3\text{N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ ) guruhi vodorodlarining 2.36, 4.62 m.u. sohalarda (1H, t,  $J=2.6$ ) triplet va 2 protonli (2H, d,  $J=2.5$ ) dublet shaklidagi kimyoviy siljishlarga (KS) ega ekanligi aniqlandi:



- 11**  $R_1=R_3=\text{H}$ ,  $R_2=\text{NO}_2$ ; **12**  $R_1=R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{CH}_3$ ; **13**  $R_1=R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{OCH}_3$ ; **14**  $R_1=R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{Cl}$ ;  
**15**  $R_1=\text{Br}$ ,  $R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{NO}_2$ ; **16**  $R_1=\text{CH}_3$ ,  $R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{NO}_2$ ; **17**  $R_1=\text{H}$ ,  $R_2=R_3=\text{Cl}$ ; **18**  $R_1=R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{COOC}_2\text{H}_5$ .  
**19**  $R_1=R_3=\text{H}$ ,  $R_2=\text{NO}_2$ ; **20**  $R_1=R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{NO}_2$ ; **21**  $R_1=R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{COOH}$ ; **22**  $R_1=\text{Br}$ ,  $R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{NO}_2$ ;  
**23**  $R_1=\text{CH}_3$ ,  $R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{NO}_2$ ; **24**  $R_1=\text{H}$ ,  $R_2=R_3=\text{Cl}$ ; **25**  $R_1=\text{COOH}$ ,  $R_2=R_3=\text{H}$ .  
**26**  $R_1=R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{CH}_3$ ; **27**  $R_1=R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{NO}_2$ ; **28**  $R_1=R_3=\text{H}$ ,  $R_2=\text{NO}_2$ ; **29**  $R_1=R_2=\text{H}$ ,  $R_3=\text{COOC}_2\text{H}_5$ .

Siklobirikish reaksiyalari mis (I) yodid, mis (I) bromid va mis (I) xlorid tuzlari katalizatorligida olib borildi. Reaksiya **8-10**-moddalar va aromatik azidlarni 1:1 nisbatdagi aralashmasini, kam miqdordagi mis (I) yodid va mis (I) bromid katalizatorligida, qutbsiz organik erituvchi muhitida 4-8 soat vaqt davomida qaynatish orqali olib borildi va reaksiya natijasida 1,2,3-triazollarning faqat 1,4-izomerlari (**11-29**) yuqori unumlar (75-95%) bilan hosil bo'lishi aniqlandi, katalizatorlarning faolligi esa quyidagi tartibda ortib borishi kuzatildi:  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2 < \text{Cu}_2\text{Br}_2 < \text{Cu}_2\text{I}_2$  (1-jadval).

**1-Jadval. Olingan birikmalarning (11-29) ba'zi fizik-kimyoviy kattaliklari**

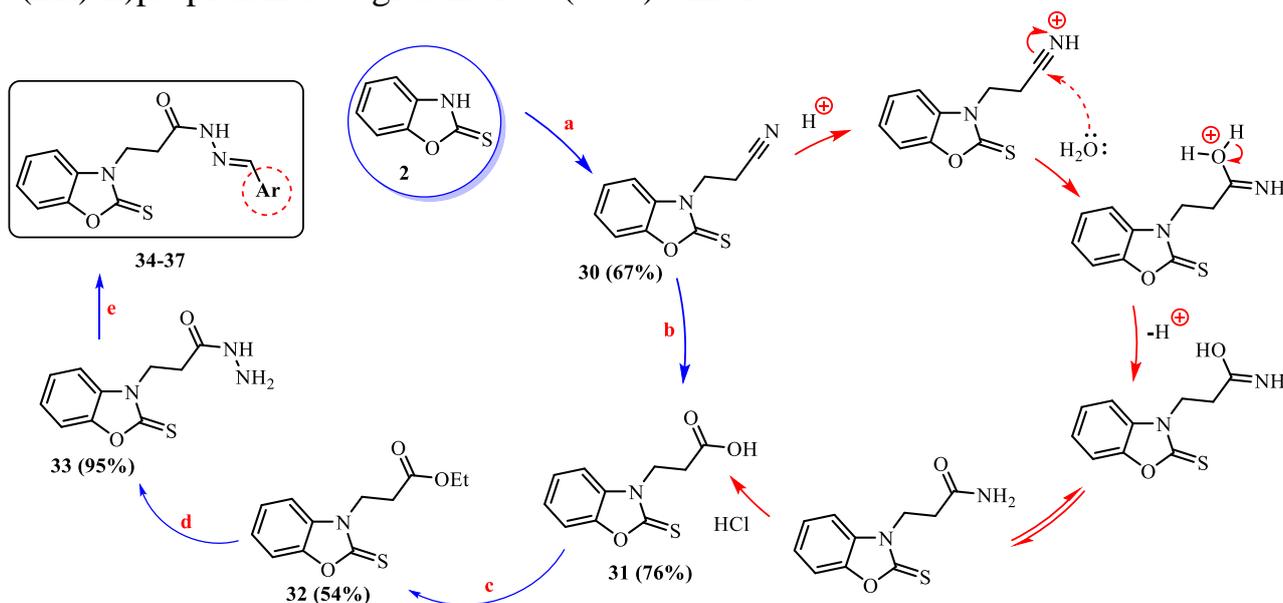
№	Brutto formula	R <sub>f</sub>	Suyuq. har., °C	Unum, %
11	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	0.67*	218-220	95
12	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	0.44*	196-198	92
13	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	0.28*	178-180	75
14	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl	0.40*	125-127	83
15	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> BrO <sub>4</sub>	0.65*	143-145	78.9
16	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	0.46*	198-200	82.5
17	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> OCl <sub>2</sub>	0.57*	238-240	83
18	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	0.33*	198-200	88
19	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> SO <sub>3</sub>	0.58**	140-142	87.5
20	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> SO <sub>3</sub>	0.61**	118-120	80.5
21	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>	0.68**	263-265	81.5
22	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> SBrO <sub>3</sub>	0.69**	144-146	68
23	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> SO <sub>3</sub> N <sub>5</sub>	0.55**	145-147	82
24	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> SN <sub>4</sub> OCl <sub>2</sub>	0.44**	138-140	76.5
25	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>	0.57**	158-160	82
26	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl	0.34**	254-256	77
27	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> Cl	0.45**	228-230	54
28	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> Cl	0.69**	194-196	68
29	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Cl	0.36**	232-234	80

**Sistema:** \*benzol : metanol – 5 : 1; \*\* xloroform : metanol – 10 : 1.

Olingan **11-29**-moddalarning tuzilishi zamonaviy fizik-tadqiqot usullari: IQ, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C YaMR spektroskopiya yordamida to'liq isbotlandi. Xususan, **20**-birikmaning <sup>1</sup>H YaMR spektrida (DMSO-d<sub>6</sub>) benzoksazol va triazol halqalarini bog'lab turuvchi metilen guruhi protonlari nisbatan kuchsiz – 4.70 m.u. sohada ikki protonli (2H, s) singlet holdagi intensiv signalga ega ekanligini ko'rishimiz mumkin. Molekuladagi benzoksazol halqasi protonlari 7.24 (2H, m, H-5, 6), 7.47 (1H, dd, J=7.1, 1.5, H-4) va 7.58 (1H, dd, J=6.9, 1.7, H-7) m.u. sohalarda dubletlar dubleti hamda multiplet shakllarda, nitroguruh saqlagan fenil guruhi protonlari esa 8.20 (2H, d, J=9.4, H-2', 6'), 8.36 (2H, d, J=9.2, H-3', 5') m.u. sohalarda o'ziga xos ikki protonli dubletlar ko'rinishda namoyon bo'ladi. Triazol halqasiga tegishli protonga (1H, s) xos singlet signal biroz kuchsiz 8.94 m.u. sohada kimyoviy siljishga (KS) ega ekanligi aniqlandi.

**3-(2-Tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propannitril sintezi va kimyoviy o'zgarishlari.** Samarali sianetillash usulini yaratish va olingan propannitrillarning ayrim kimyoviy o'zgarishlarini o'rganish maqsadida benzoksazolin-2-tionni (**2**) akrilonitril (AN) bilan suvli eritmada katalizatorsiz reaksiyasi olib borildi va yaxshi unum bilan 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propannitril (**30**, 67%) olishga erishildi. Tadqiqotlar davomida propannitril (**30**) kons. HCl ishtirokida qaynatildi va yuqori unum bilan tegishli 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propion kislota (**31**) hosil bo'ldi. Ushbu sharoitda nitril guruhining karboksil guruhigacha gidrolizlanishi juda oson borishi kuzatildi. Olingan kislota (**31**) ba'zi kimyoviy o'zgarishlarini amalga oshirish maqsadida abs. etanol bilan eterifikasiyasi amalga oshirildi va 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propion kislota etil efiri (**32**) olindi, efirni 85% li gidrazin gidrat bilan nukleofil almashinish reaksiyasi nisbatan past haroratda (10°C) 4

soat davomida intensiv aralastirish bilan olib borildi va 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propion kislota gidrazidi **33** (95%) olindi:



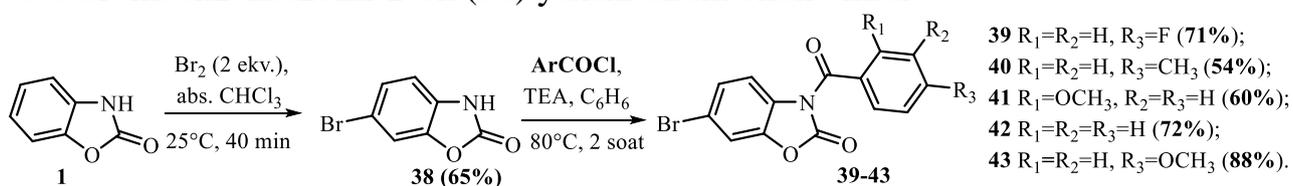
**a:** Akrilonitril, H<sub>2</sub>O, 50-60°C, 10 soat; **b:** kons. HCl, 95°C, 6 soat; **c:** abs. EtOH, kons. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 80°C, 6 soat; **d:** N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, 10°C, 4 soat; **e:** ArCHO, EtOH, 78°C, 2 soat; **34** 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (60%); **35** 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (74%); **36** 4-CH<sub>3</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (67%); **37** 3,4,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (66%).

Etoksi-gruhining (**32**) OH guruhiga (**31**) nisbatan nukleofilligi yuqori bo'lganligi tufayli murakkab efir bog'i (O=C-OEt) kuchli nukleofil reagentlar ta'sirida nisbatan past haroratda va qisqa vaqtda oson uziladi, hamda kerakli gidrazidlarni hosil qiladi. Gidrazid tarkibidagi gidrazin fragmenti reaksiya qobiliyati yuqori bo'lgan markazdir, uning aromatik aldegidlar bilan kondensatsiya **33**:aldegid- 1:1 nisbatda etanolda olib borildi va *E*-izomer shakldagi ariliden hosilalar (**34-37**) yaxshi unumlar bilan olindi.

Birikmalarning tuzilishi IQ, <sup>1</sup>H va <sup>13</sup>C YaMR spektroskopiya, mass-spektrometriya natijalari asosida tasdiqlandi. Shunday qilib, benzoksazolin-2-tionni katalizatsiz sharoitda sianetillashning oddiy va samarali usuli ishlab chiqildi. Bu usulning afzalligi shundaki, u "yashil kimyo" tamoyillariga mos keladi hamda olingan propannitril asosidagi modifikatsiyalar natijasida yangi reaksiya markaz saqlagan biling-bloklar olishning samarali usullari ishlab chiqildi.

### 6-Brombenzoksazolin-2-onning sintezi va atsillash reaksiyalari.

Benzoksazolin-2-onning 6-holatiga elektronoakseptor guruhlar kiritilganda atsillash reaksiyalari molekulyar brom ishtirokida reagentlarning 1:Br<sub>2</sub>-1:2 nisbatlarida, muz sirka kislotada (yoki abs. CHCl<sub>3</sub>) 40 daqiqa davomida aralastirish bilan olib borildi va 6-brombenzoksazolin-2-on (**38**) yaxshi unum bilan olindi:

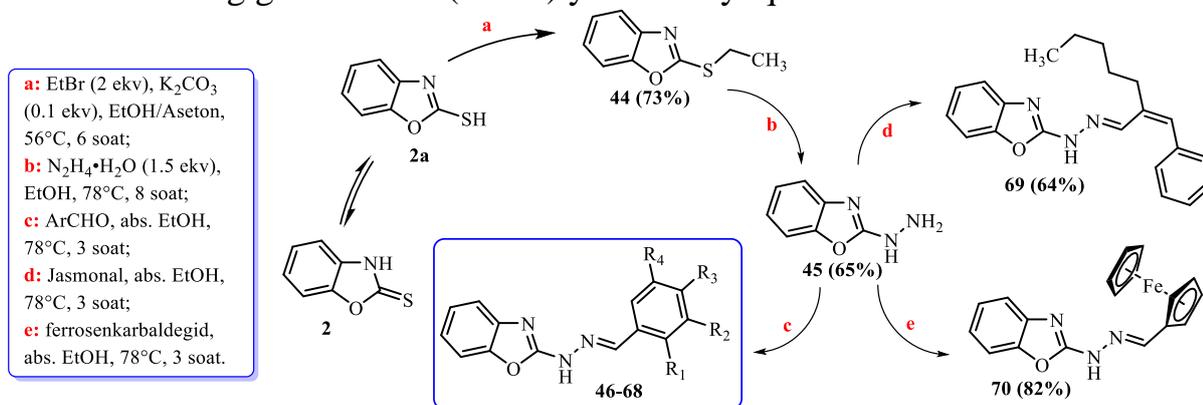


Tadqiqotlarimizni yanada kengaytirish maqsadida olingan 6-brombenzoksazolin-2-on va karbon kislota xlorangidridlarining 1:1 nisbatdagi aralashmasi benzol eritmasida oz miqdordagi TEA katalizatori ishtirokida 80°C da 2 soat davomida qaynatildi va tegishli 3-atsil-6-brombenzoksazolin-2-onlar (**39-43**) olindi.

Olingan barcha birikmalarning tuzilishi zamonaviy fizik-tadqiqot usullari, jumladan, IQ, <sup>1</sup>H va <sup>13</sup>C YaMR spektroskopiya natijalari asosida to'liq isbotlandi.

Birikmalarning IQ spektrlarida benzoksazol va qo'shni aromatik halqani ko'prik sifatida bog'lab turgan karbonil (CO) guruhiga tegishli yutilish chastotasi **39**-birikmada  $1680\text{ cm}^{-1}$  da, **40** –  $1690\text{ cm}^{-1}$ , **41** –  $1685\text{ cm}^{-1}$ , **42** hamda **43**-birikmalarda  $1675\text{ cm}^{-1}$  da namoyon bo'ladi.

**2-Gidrazinilbenzoksazol sintezi va uning turli aromatik aldegidlar bilan reaksiyalari.** Benzoksazolin-2-tionning kimyoviy o'zgarishlarini o'rganishda davom etib etil bromid bilan etilash reaksiyasi 2:etilbromid: $\text{K}_2\text{CO}_3$  1:2:0.1 nisbatdagi aralashmasini  $55\text{-}56^\circ\text{C}$  da 5-6 soat qizdirib olib borildi. Natijada S-alkil hosila - 2-etiltiobenzoksazol (**44**, 73%) sintez qilindi. Uning gidrazingidrat bilan reaksiyasi etanol eritmasida reagentlarning (**44** :  $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) 1:1.5 nisbatdagi aralashmasini  $78^\circ\text{C}$  da 8 soat qaynatib olib borildi. Bunda etil guruhining gidrazin qoldig'i bilan o'zaro nukleofil almashinishi oson ketib 2-gidrazinilbenzoksazol (**45**, 65%) sintez qilindi. Bu birikmani turli xil almashingan aromatik aldegidlar bilan kondensasiya reaksiyalari (reagentlar nisbati 1:1, etanol  $78^\circ\text{C}$ ) gidrazid fragmentining nukleofiligi nisbatan yuqoriroq bo'lgan aminoguruh bo'yicha ketadi va *E*-izomer shakldagi 2-gidrazinilbenzoksazolning gidrazonlari (**46-70**) yaxshi va yuqori unumlar bilan hosil bo'ladi:



**46**  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=\text{CH}_3$ ; **47**  $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_3$ ; **48**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{CH}_3$ ; **49**  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=\text{OH}$ ; **50**  $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{OH}$ ;  
**51**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{OH}$ ; **52**  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=\text{Cl}$ ; **53**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{Cl}$ ; **54**  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=\text{Br}$ ; **55**  $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{Br}$ ;  
**56**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{Br}$ ; **57**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{NO}_2$ ; **58**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{OCH}_3$ ; **59**  $\text{R}_1=\text{OH}$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$ ,  $\text{R}_4=\text{OCH}_3$ ; **60**  $\text{R}_1=\text{OH}$ ,  $\text{R}_2=\text{OCH}_3$ ,  $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ;  
**61**  $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OCH}_3$ ; **62**  $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{OCH}_3$ ; **63**  $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}_3=\text{OCH}_3$ ; **64**  $\text{R}_1=\text{OH}$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$ ,  $\text{R}_4=\text{Br}$ ;  
**65**  $\text{R}_1=\text{OCH}_2\text{CCH}$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$ ,  $\text{R}_4=\text{Br}$ ; **66**  $\text{R}_1=\text{OCH}_2\text{CCH}$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ; **67**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{OCH}_2\text{CCH}$ ; **68**  $\text{R}_1-\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

Sintez qilingan yangi birikmalarning (**46-70**) tuzilishi  $^1\text{H}$  va  $^{13}\text{C}$  YaMR spektroskopik tahlillar asosida o'rganildi. Xususan, **46**-moddaning  $^1\text{H}$  YaMR spektrida singlet signallar ko'rinishidagi 10.90 m.u. da gidrazinil fargmenti azot atomining bir protonli singleti, 8.40 m.u. da esa yangi gidrazometin vodorodiga tegishli bir protonli singlet KS mavjudligi aniqlandi. Shuningdek, benzoksazol fragmentining aromatik protonlari 7.46 (2H, m, H-4,7), 7.14 (1H, m, H-5) va 7.25 (1H, t,  $J=7.6$ , H-6) m.u. sohalarda namoyon bo'ladi, yon zanjirning metil guruhi protonlari nisbatan kuchsiz – 2.49 m.u. da uch protonli (3H, s,  $\text{CH}_3$ ) singlet holda, aromatik soha protonlari 7.28 (2H, m, H-4',5'), 7.20 (1H, d,  $J=7.4$ , H-3') va 7.97 (1H, d,  $J=7.3$ , H-6') m.u. sohalarda tegishli KS ga ega.

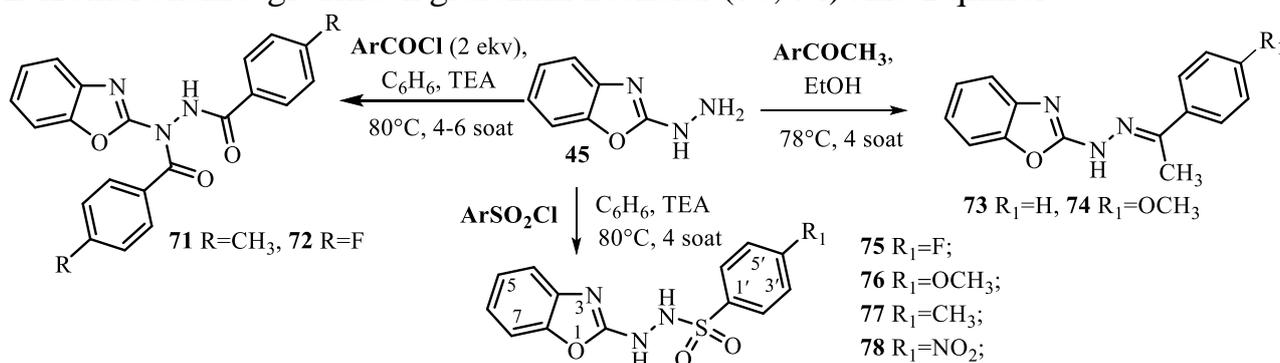
Shunday qilib, tadqiqotlar davomida binukleofil tabiatga ega bo'lgan 2-gidrazinilbenzoksazolning (**45**) karbonil birikmalar (aromatik aldegidlar, jasmin aldegidi va ferrosenkarbaldegid) bilan olingan birikmalar tarkibi, tuzilishi hamda biologik xususiyatlari jihatdan qiziqish uyg'otadi. Shuningdek, elektrofil reagent tuzilishiga qarab *E*-izomer shakldagi yangi gidrazonlar (**46-70**) yaxshi va yuqori unumlar bilan hosil bo'lishi aniqlandi (2-jadval).

2-Jadval. Olingan 46-70-birikmalarning ayrim fizik-kimyoviy kattaliklari

№	Brutto formula	R <sub>f</sub>	Suyuq. har., °C	Unum, %
46	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	0.42*	190-192	68
47	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O	0.72*	186-188	77.5
48	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O	0.71*	238-240	80
49	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.80*	256-258	69
50	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.40*	236-238	45.5
51	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.28*	256-258	57.8
52	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OCl	0.77*	236-238	76.5
53	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OCl	0.60*	250-252	81
54	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OBr	0.43*	240-242	87.5
55	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OBr	0.58*	210-212	60
56	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OBr	0.71*	258-260	88
57	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	0.45*	284-286	72
58	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.48*	208-210	85
59	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	0.38*	248-250	65
60	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	0.42*	218-220	92
61	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	0.64*	242-244	64.5
62	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	0.64*	208-210	98
63	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	0.30*	215-218	74.5
64	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Br	0.79*	262-264	70
65	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Br	0.48**	236-238	75
66	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.67**	216-218	68
67	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.62**	198-200	58
68	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	0.78**	216-218	86.4
69	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	0.54**	162-164	64
70	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> OFe	0.35**	198-200	82

Sistema: \*xloroform : metanol – 10:1, \*\*benzol : metanol 3:1.

**2-Gidrazinilbenzoksazolning aromatik xlorangidridlar, ketonlar va sulfoxloridlar bilan reaksiyalari.** Tarkibida binukleofil fragmenti saqlagan 2-gidrazinilbenzoksazolning (**45**) karbonil birikmalar (aromatik xlorangidridlar, ketonlar, sulfoxloridlar) bilan reaksiyalari amalga oshirildi. Aromatik xlorangidridlar bilan TEA ishtirokidagi reaksiyalari benzolda 4-6 soat (**45**: xlorangidrid - 1:2) qaynatish bilan olib borildi va tegishli diatsil mahsulotlar (**71**, **72**) olindi. Aromatik ketonlar bilan reaksiyalar etanolda 1:1 nisbatda 4 soat qaynatish bilan olib borildi va *E*-izomer shakldagi ariliden gidrazinil hosilalar (**73**, **74**) sintez qilindi:



Reaksiya gidrazinil-hosilaning ketonlar tarkibidagi Ar-C=O guruhiga nukleofil birikish bilan borib, jarayon davomida eliminirlanish – suvning ajralishi kuzatiladi. Aromatik sulfoxloridlar bilan reaksiyalar (**45** : arilsulfoxlorid : TEA – 1:1:2) benzol eritmasida 80°C da TEA ishtirokida 4 soat qaynatish bilan olib borildi va “-NH-NH-SO<sub>2</sub>- ko‘priki” yangi gibrid molekularlar - sulfonogidrazidlar (**75-78**) yuqori unumlar bilan sintez qilindi (3-jadval).

**3-Jadval. Olingan birikmalarning (71-78) ba’zi fizik-kimyoviy kattaliklari**

№	Brutto formula	R <sub>f</sub>	Suyuq. har., °C	Unum, %
<b>71</b>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	*0.77	156-158	80
<b>72</b>	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> F <sub>2</sub>	*0.67	206-208	78.5
<b>73</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	**0.42	196-198	58.2
<b>74</b>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	**0.76	206-208	74
<b>75</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> SF	***0.55	215-217	90.5
<b>76</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	***0.50	228-230	86
<b>77</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	***0.49	278-280	63
<b>78</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	***0.46	208-210	82

**Sistema:** \*xlороform : metanol – 5 : 1; \*\*benzol: metanol – 3:1; \*\*\*geksan : etilatsetat – 3:1

Olingan birikmalarning tuzilishi zamonaviy fizik-tadqiqot usullari yordamida tasdiqlandi. Xususan, **76**-moddaning <sup>1</sup>H YaMR spektrida (CD<sub>3</sub>OD + CDCl<sub>3</sub>) metoksi guruhi protonlari 3.79 m.u. da uch protonli singlet (3H, s), yon zanjirdagi aromatik protonlar esa 7.77 (2H, d, J=8.9, H-2', 6'), 6.96 (3H, m, H-5, 3', 5') m.u. sohalarda o‘ziga xos dublet va multiplet shaklidagi kimyoviy siljishlarga ega. Molekulani ko‘priki sifatida bog‘lab turgan sulfogidrazinil fragmentidagi har ikkala imino guruh protonlarining 9.72 (1H, s, -NH-NH-SO<sub>2</sub>-), 9.84 (1H, s, -NH-NH-SO<sub>2</sub>-) m.u. sohalarda alohida bir protonli singlet signallari mavjud. Shuningdek, benzoksazol fragmentining aromatik protonlariga tegishli 7.08 (1H, m, H-6), 7.17 (1H, m, H-7), 7.21 (1H, m, H-4) m.u. sohalarda multiplet shaklidagi kimyoviy siljishlarning mavjudligi ushbu birikmaning tuzilishini to‘liq tasdiqlaydi.

**3-Metil-6-xlorsulfonilbenzoksazolin-2-on sintezi va ba’zi geterotsiklik ikkilamchi aminlar bilan reaksiyalari.** Tadqiqotlar davomida benzoksazolin-2-on (**1**) metil yodid bilan ishqoriy sharoitda metillab, endosiklik N-H guruhi himoyalangan 3-metilbenzo[d]oksazol-2(3H)-on (**79**) sintez qilindi va uning ClSO<sub>3</sub>H bilan reaksiyasi benzol halqasida elektrofil almashinish sodir bo‘ldi va tegishli 3-metil-2-okso-2,3-digidrobenzo[d]oksazol-6-sulfonil xlorid (**80**, 75%) hosil bo‘ldi (4-jadval).

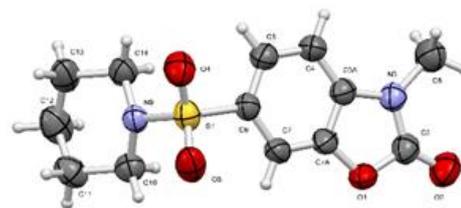
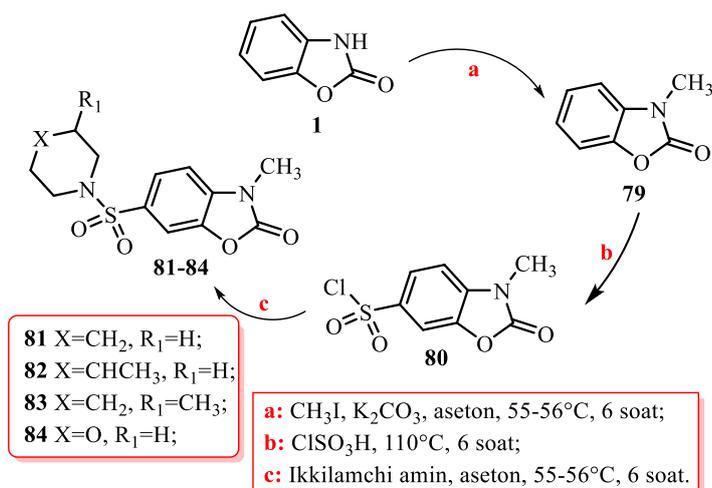
**4-Jadval. 81-84-Moddalarning turli erituvchilardagi unumlari va ba’zi kattaliklari**

№	Brutto formula	*R <sub>f</sub>	Suyuq. har., °C	Unum, %		
				Aseton	EtOH	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
<b>81</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	0.48	211-213	84	32	15.5
<b>82</b>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	0.40	200-202	71	41	20
<b>83</b>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	0.72	192-194	68	36.5	33
<b>84</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	0.38	238-239	87	27.5	29

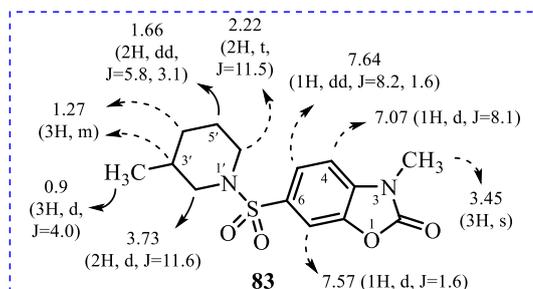
**\*Sistema:** geksan : etilatsetat – 5:1

Sulfoxloridni (**80**) ayrim geterotsiklik ikkilamchi aminlar bilan oddiy va qulay sharoitda nukleofil almashinish reaksiyasi olib borildi. Buning uchun **80**-modda va aminlarning

1:2 nisbatdagi aralashmasi TEA katalizatori ishtirokida, asetonda 55-56°C haroratda 6 soat qaynatildi va tegishli sulfonamidlar (**81-84**) yaxshi unumlar bilan olindi:

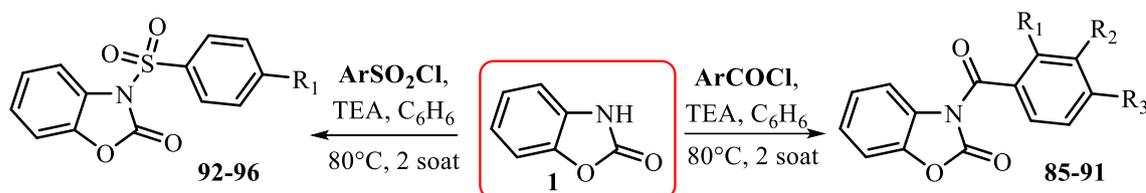


2-Расм. 81-Бирикманинг кристалдаги тuzилиши



Olingan birikmalarning (**81-84**) individualligi zamonaviy fizik-kimyoviy usullar bilan isbotlandi. Xususan, **83**-moddani<sup>1</sup>H YaMR spektrida 6-holatdagi sulfonil guruhiga bogʻlangan 3-metilpiperidil-1-il guruhining protonlari kuchli sohalarida kimyoviy siljishga ega ekanligi aniqlandi. Ushbu fragmentning 3-holatiga bogʻlangan metil guruhi 0.90 m.u. sohada uch protonli (3H, d, J=4.0) dublet holda namoyon boʻldi. Metil guruhi bogʻlangan ugleroddagi yagona proton va piperidinil halqasining 4-holatiga tegishli har ikki protonlar birgalikda 1.27 m.u. sohada uch protonli (3H, m) multiplet shakldagi kimyoviy siljishga ega boʻlgan boʻlsa, 3-holatdagi metilen guruhi protonlari uchun 1.66 m.u. da bir protonli (1H, dd, J=5.8, 3.1) dubletlar dubleti shaklida namoyon boʻldi. Piperidinil azot atomiga bogʻlangan har ikki metilen guruh vodorodlari mos ravishda 3.73 (2H, d, J=11.6, 2'-CH<sub>2</sub>) va 2.22 (2H, t, J=11.5, 6'-CH<sub>2</sub>) m.u. sohalarida tegishli dublet hamda triplet shakldagi signallarga ega boʻldi. Molekulaning 3-holatidagi metil guruhlariga xos 3.45 m.u. sohada uch protonli (3H, s) signal hamda benzoksazol aromatik halqasiga tegishli signallarning 7.07 (1H, d, J=8.1, H-4), 7.57 (1H, d, J=1.6, H-7), 7.64 (1H, dd, J=8.2, 1.6) m.u. sohalarida mavjud ekanligi ushbu birikmaning tuzilishini toʻliq isbotlaydi. Shunday qilib, N-H guruhi himoyalangan sulfoxloridning (**80**) aminlar bilan reaksiyalaridan maqsadli ravishda yangi sulfonamidlarni sintez qilish usullari ishlab chiqildi.

**Benzoksazolin-2-onning baʼzi aromatik xlorangidridlar va sulfoxloridlar bilan reaksiyalari.** Benzoksazolin-2-onning (**1**) endotsiklik azot atomida turli oʻrinbosarlar saqlagan aromatik xlorangidridlar va sulfoxloridlar bilan oddiy va qulay sharoitlarda reaksiyalari amalga oshirildi. Xususan, N-aroillash reaksiyalari reagentlarning 1:1 nisbatdagi aralashmasini benzol eritmasida, TEA ishtirokida 2 soat qaynatib olib borildi va N-aroil fragmenti saqlovchi benzoksazol hosilalari (**85-91**) olindi. Bunda reaksiya asosiligi yuqori markaz – N-atomida amalga oshadi. Mazkur usul asosida benzoksazolin-2-onning (**1**) almashingan aromatik sulfoxloridlar bilan reaksiyalari amalga oshirildi va yuqori unumlar bilan arilsulfonil-benzoksazollar (**92-96**) sintez qilindi:



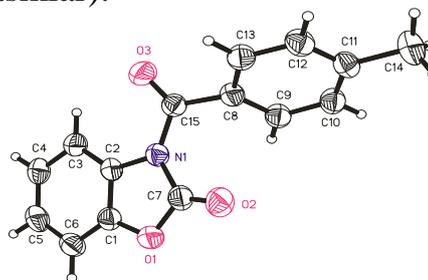
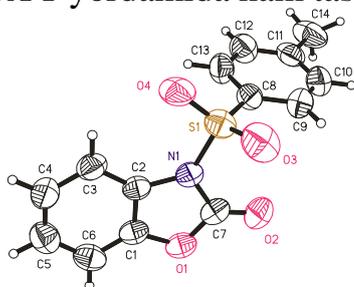
92  $R_1=F$ ; 93  $R_1=Me$ ; 94  $R_1=OMe$ ; 95  $R_1=NO_2$ ; 96  $R_1=H$ . 85  $R_1=R_2=H$ ,  $R_3=F$ ; 86  $R_1=R_2=R_3=H$ ; 87  $R_1=OMe$ ,  $R_2=R_3=H$ ; 88  $R_1=R_2=H$ ,  $R_3=Me$ ; 89  $R_1=R_2=H$ ,  $R_3=OMe$ ; 90  $R_1=H$ ,  $R_2=R_3=OMe$ ; 91  $R_1=R_2=H$ ,  $R_3=Cl$ .

### 5-Jadval. Sintez qilingan 85-96-moddalarning ba'zi fizik-kimyoviy kattaliklari

№	Brutto formula	* $R_f$	Suyuq. har., °C	Unum, %
85	$C_{14}H_8NO_3F$	0.45	158-160	83
86	$C_{14}H_9NO_3$	0.48	176-178	92
87	$C_{15}H_{11}NO_4$	0.55	103-104	86
88	$C_{15}H_{13}NO_3$	0.75	178-180	98
89	$C_{15}H_{11}NO_4$	0.55	128-130	60
90	$C_{16}H_{13}NO_5$	0.71	160-162	55
91	$C_{17}H_{15}NO_6$	0.31	158-160	70
92	$C_{13}H_8NO_4SF$	0.38	168-170	87
93	$C_{14}H_{11}NO_2S$	0.40	190-192	80
94	$C_{14}H_{11}NO_5S$	0.52	118-120	98
95	$C_{13}H_8N_2O_6S$	0.43	204-206	89
96	$C_{13}H_9NO_4S$	0.58	110-112	92

\*Sistema: geksan : etilatsetat – 5:1

Sintez qilingan birikmalarning tuzilishini zamonaviy fizik-tadqiqot usullari: IQ va  $^1H$  YaMR spektroskopiya usullari yordamida isbotlandi. Olingan ba'zi moddalarning tuzilishi RTT yordamida ham tasdiqlandi (3, 4 -rasmlar).



3-Rasm. 88-birikmaning kristaldagi tuzilishi. 4-Rasm. 93-birikmaning kristaldagi tuzilishi.

Shunday qilib, oddiy va qulay sharoitda aroillash reaksiyalarini olib borish maqsadida benzoksazolin-2-onni ayrim aromatik xlorangidridlar va benzolsulfoxloridlar bilan ta'siri o'rganildi. Olib borilgan tadqiqotlar natijasida sintetik organik kimyo uchun juda muhim bo'lgan, molekulasida yangi  $C(sp^3)-N$  bog'ini saqlagan moddalar (85-96) sintez qilindi. Bu moddalar maqsadli sintezlar olib borishda muhim sintonlar hisoblanadi.

Dissertatsiyaning “Sintez qilingan birikmalarning biologik faolligi” deb nomlangan bo'limida moddalarning biologik xossalarini tekshirish natijalari keltirilgan. Laboratoriya tadqiqotlari O'simlik moddalari kimyosi institutining “Dorivor va texnik o'simliklar biologiyasi” (laboratoriya mudiri R.P. Zokirova) va “Molekulyar genetika” (laboratoriya mudiri Sh.S. Azimova) laboratoriyalarida amalga oshirilgan.

**O'stiruvchanlik faolligi.** Tanlab olingan birikmalarning (**46, 47, 52, 61, 68, 75, 76**) o'stiruvchanlik faolligi bug'doyning "Antonina", bodringning "Orzu" navlarida moddalarning 0.001%, 0.0001%, 0.00001% eritmaları tekshirildi. Etalon sifatida "SILK ULTRA 60% KE" stimulyatoridan foydalanildi. Nazorat sifatida preparatlar bilan ishlov berilmagan - suvda namlangan urug'lar ishlatilgan. Natijada, yuqoridagi moddalar bilan ishlov berilgan urug'larning unuvchanligi nazoratga nisbatan yuqori ekanligi aniqlandi. **47, 52, 61, 75, 76**-moddalar 0.00001% li konsentratsiyalarda qo'llanilganda bug'doy o'simligi urug'larining unuvchanligi 100% ga teng bo'ldi. **47, 68** va **76**-birikmalar ta'sirida bodring urug'larining unuvchanligi nazoratga nisbatan 35-40% yuqori natijani ko'rsatdi. Natijalar sintez qilingan birikmalar orasida yuqori o'ztiruvchanlik faolligini namoyon qiluvchi moddalar borligini ko'rsatadi.

**Ingibitorlik faolligi.** Olingan moddalarning ingibitorlik faolligi Y.V. Rakitin usulida aniqlandi. Ushbu faolligini bug'doyning "Antonina" va bodringning "Orzu" navi urug'lari o'sishini ingibirlanishiga nisbatan birikmalarning 0.5%, 0.1%, 0.0001% eritmaları tekshirildi. Etalon sifatida "Granstar 75 DF" gerbitsidan foydalanildi. Tekshirilgan triazol hosilalaridan: **11, 15, 16** va **17**-moddalar 0.5% va 0.1% li konsentratsiyalarda bug'doy o'sishini ingibirladi, **16**-modda 0.1% li konsentratsiyada etalon (*Granstar 75 DF*) kabi yuqori ingibirlovchi faollik namoyon qildi.

**Sitotoksik faollik.** Sintez qilingan ayrim yangi birikmalarning sitotoksik faolligi MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolium bromid) usulida (*in vitro*) HeLa (bachadon bo'yni adenokarsinomasi), HBL-100 (sut bezi adenokarsinomasi), Hep-2 (halqum adenokarsinomasi) va CCRF-CEM (T-limfoblastli leykemiya) kabi saraton hujayrasi liniyalarida 100 µM/ml (P<0.01) konsentratsiyada o'rganildi.

Tadqiqot na'munalari DMSO (0.8% hajmga ko'ra) eritilgan va 100µM konsentratsiyada sinalgan. Optik zichligida 630 nm to'liq uzunligida Microplate Reader RT-2100C da (*Rayto*, Germaniya) aniqlangan. Hujayra hayotiyligi, tekshirilayotgan moddaga ta'sir qilgan tirik hujayralarning nazorat variantdagi (o'rganilayotgan modda ta'sir ettirilmagan hujayralar) tirik hujayralar soniga nisbati bilan aniqlangan. Solishtirma preparat sifatida saratonga qarshi keng miqyosda qo'llaniluvchi *sisplatindan* (*Cisplatin-Naprod*, Hindiston) foydalanilgan. Tajriba uch marotaba o'tkazilgan va barcha natijalar Origin 8.6 dasturi yordamida statistik tahlil qilingan. Natijalarning ishonchliligi baholangan va P≤0.05 deb topilgan. Olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, bachadon bo'yni epitelial karsinomasi (HeLa) hujayralar qatorida **59** (52.0%) va **64** (61.7%) – moddalar nisbatan yuqori sitotoksik faollikni namoyon etdi (sisplatin-99.3%). Hiqildoq adenokarsinomasi Hep-2 saraton hujayralari qatorida olib borilgan tadqiqotlarda **60** (50.3%) va **64** (54.5%) – birikmalar faollik ko'rsatgan (sisplatin-69.5%), T-limfoblastli leykemiya (CCRF-CEM) saraton hujayralariga nisbatan **64**-modda (53.0%) sitotoksik faollik namoyish etgan (sisplatin-74%). Olingan natijalar mazkur yo'nalishda kelajakda tadqiqotlar olib borish muhim ekanligini bildiradi.

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

## XULOSALAR

1. Benzoksazolin-2-on, benzoksazolin-2-tion va 6-xlorbenzoksazolin-2-onni propargil bromid bilan alkilash (propargillash) reaksiyalari natijasida yaxshi unumlar (66-84%) bilan selektiv N-,S-propargil hosilalar olinishi aniqlangan.
2. Ilk bor N-,S-propargil hosilalar va aromatik azidlarning “klik kimyo” sharoitidagi reaksiyalari natijasida “metilen / tiometilen ko‘priki” benzoksazol-triazol gibrid molekularlar hosil bo‘lishi va reaksiyalarning eng maqbul sharoiti (toluol, 110°C, Cu<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, 5-6 soat) tavsiya etilgan.
3. Azid-alkin siklobirikish reaksiyalari katalizatorsiz olib borilganda 1,2,3-triazol hosilalarining 1,4- va 1,5-izomerlari, mis (I) galogenidlari katalizatorligida amalga oshirilganda esa selektiv tarzda 1,4-izomerlar hosil bo‘lishi va katalizatorlarning faollik qatori Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><Cu<sub>2</sub>Br<sub>2</sub><Cu<sub>2</sub>I<sub>2</sub> aniqlangan.
4. 2-Gidrazinilbenzoksazolning karbonil birikmalar (aromatik xlorangidridlar, ketonlar, sulfoxloridlar) bilan reaksiyasi selektiv tarzda gidrazinil-fragmentiga ketishi natijasida yangi diaroil, ariliden gidrazinil va sulfonogidrazidlar olingan.
5. Benzoksazolin-2-tion va akrilonitrildan “yashil kimyo” sharoitida olingan propannitrilning “genetik qator” reaksiyalari natijasida zamonaviy organik va bioorganik sintezda keng qo‘llash mumkin bo‘lgan, tarkibida reaksiya faol guruhlar va fragmentlar (CN, COOH, COOR, CONHNH<sub>2</sub>, CONHN=CH-Ar) saqlagan yangi biding-bloklar sintez qilish usullari yaratilgan.
6. Bifunksional fragment saqlagan 2-gidrazinilbenzoksazolning elektronodonor va elektronoakseptor o‘rinbosarlar saqlagan aromatik aldegidlar bilan kondensatsiya reaksiyalari natijasida *E*-izomer shakldagi yangi gidrazonlar yaxshi va yuqori unumlar bilan hosil bo‘lishi aniqlangan.
7. Sintez qilingan 96 ta (72 tasi yangi) birikmaning tuzilishi zamonaviy spektral usullar yordamida tasdiqlangan, 2 ta moddaning RTT natijalari Kembridj markaziy kristallografik ma’lumotlar bazasiga kiritilgan, birikmalar orasida yuqori o‘stiruvchanlik, ingibitorlik va o‘rtacha sitotoksik faollikka ega moddalar borligi aniqlangan.

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

---

**ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**ПУЛАТОВА ЗУЛХУМОР ЖАЛОЛИДИН КИЗИ**

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 6-Н(ЗАМЕЩЕННЫХ)-  
БЕНЗОКСАЗОЛИН-2-ОНОВ (ТИОНОВ)**

**02.00.03 – Органическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

**Ташкент – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2023.2.PhD/K621.**

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

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

**Научный руководитель:** **Элмурадов Бурхон Жураевич**  
доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Ходжаниязов Хамид Уткирович,**  
доктор химических наук  
**Холиков Турсинали Суюнович,**  
доктор химических наук

**Ведущая организация:** **Ташкентский фармацевтический институт**

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSC.02/30.01.2020.К/Т.104.01 при Институте химии растительных веществ (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48), e-mail [plant\\_inst@icps.org.uz](mailto:plant_inst@icps.org.uz), [ixrv@mail.ru](mailto:ixrv@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 года.  
(реестр протокола рассылки \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2025 года).

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

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

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время одной из важных задач в мире является создание высокоэффективных, местных, экологически безопасных и импортозамещающих препаратов для различных отраслей национальной экономики. Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что популярность гетероциклических соединений среди лекарственных средств, применяемых в сельском хозяйстве и медицине, возрастает с каждым днем. Одна из основных причин этого заключается в том, что данные соединения имеют большой запас сырья и препараты, созданные на их основе, обладают широким спектром действия. К таким перспективным гетероциклическим соединениям можно отнести производные бензоксазола и соединения «кандидаты» с высокой активностью. Также тот факт, что эти соединения имеют разные реакционные центры (они являются полифункциональными молекулами), делает очень важным проведение различных целенаправленных модификаций современного органического синтеза и определение на их основе новых закономерностей «структура-биологическая активность».

В результате научных и практических исследований, проводимых в области органической химии в мире, среди гетероциклических соединений, содержащих в молекуле бензоксазольное и бензимидазольное кольца, особое значение имеет количество различных препаратов для применения в медицине и сельском хозяйстве. Также проводились систематические исследования по изучению синтеза, химических превращений и биологических свойств соединений этого класса, разработаны индивидуальные, композиционные, водорастворимые и суспензионные формы лекарственных средств. Однако, необходимость создания новых, высокоэффективных, малотоксичных и пролонгационного действия препаратов сохраняется в связи с повышением адаптивности (резистентности) видов болезней и насекомых-вредителей к препаратам.

В Стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан<sup>1</sup> намечены задачи по «развитию фармацевтической промышленности по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами». В этом направлении учеными Института химии растительных веществ созданы эффективные препараты для сельского хозяйства и медицины (учкун, хиназол, альбендазол, галантамин, ферулен, экдистен и др.) на основе природных и синтетических веществ. Поэтому разработка оптимальных методов синтеза замещенных-бензоксазолов, систематическое изучение их реакции с нуклеофильными и электрофильными агентами, определение основных факторов, влияющих на процессы и закономерности реакции, изучение физико-химических и биологических свойств полученных соединений является важным для создания новых эффективных лекарственных средств.

---

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

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

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

**Степень изученности проблемы.** Синтез замещенных бензоксазолов хорошо изучен многими учеными мира, и эти исследования продолжают бурно развиваться. В частности, зарубежные ученые – V.K. Chaykovskiy, X.M. Niguen, M.Ye. Trusova, K. Ravi Kumar, L.G. Mukhtorov, S.Y. Luo, D.Mita Khunt, D. Vishvanath, M. Majid, B. Shrivastava, Ajay Kumar, M. Gupta, M. Sherifa, I.V. Baranovsky, R.Krishna Kumar, Kirsi Harju, Jalol Hasan Muhammad ведут последовательные научные исследования по созданию и внедрению технологий синтеза новых производных бензоксазолов традиционными и каталитическими методами, идентификации и разработке биологически активных соединений на их основе. В развитие этого направления в нашей стране своими научными исследованиями внесли свой вклад в синтез, реакции и биологическую активность бензоксазолов Н.А. Алиев, Х.М. Шахидоятов, Н.Д. Абдуллаев, Н.С. Мухаммедов, Б.Ж. Элмурадов, Б. Ташходжаев, М.И. Олимова, Д.А. Душамов и другие.

До этих исследований синтез новых гибридных молекул бензоксазол-триазола на основе реакций азид-алкинового циклоприсоединения, реакций конденсации бензоксазолин-2-она и 2-гидразинилбензоксазолов на основе карбонильных соединений (алифатических и ароматических альдегидов, ароматических кетонов и хлорангидридов, арилсульфохлоридов), приводящих к *E*-изомерным гидразонам и арилиденгидразинильным продуктам, «-NH-NH-SO<sub>2</sub>-мостиковых» гибридных молекул (сульфогидразидов), N-ароил-, сульфонилбензоксазолов не изучены. Поэтому целесообразно провести эти реакции, чтобы определить закономерности реакций, строение получаемых новых соединений и среди них биологически активных соединений-«кандидатов».

**Связь темы диссертации с научно-исследовательской работой научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках

фундаментального проекта Института химии растительных веществ АН РУз по теме №Ф-ФА-2021-408 «Изучение закономерностей введения фармакофорных фрагментов в молекулу на основе современных реакций кросс-сочетания и гетероциклизации» (2021-2024).

**Целью исследования** является синтез бензоксазолин-2-она, 6-хлорбензоксазолин-2-она, бензоксазолин-2-тиона, 2-гидразинилбензоксазолов, реакции электрофильного и нуклеофильного замещения/присоединения, определение основных факторов, влияющих на ход и направление реакций, определение структуры, физико-химических и биологических свойств синтезированных соединений.

**Задачи исследования:**

осуществление реакций замещенных аминофенолов с ароматическими альдегидами;

селективное пропаргилирование 6Н(хлор)бензоксазолин-2-онов и бензоксазолин-2-тиона;

изучение реакций азид-алкинового 1,3-биполярного циклоприсоединения синтезированных N- и S-пропаргильных производных с ароматическими азидами в присутствии галогенидов меди (I) (катализатор);

проведение реакции цианэтилирования бензоксазолин-2-тиона и модификаций «генетического ряда» полученного пропаннитрила;

каталитическое ароилирование 6-бромбензоксазолин-2-она хлорангидами карбоновых кислот;

проведение реакций конденсации 2-гидразинилбензоксазола с различными классами альдегидов;

изучение взаимодействия 2-гидразинилбензоксазола с ароматическими хлорангидами и кетонами в различных соотношениях реагентов;

синтез новых сульфоногидразидов на основе 2-гидразинилбензоксазола и арилсульfoxлоридов;

синтез N-метил-6-хлорсульфонилбензоксазолин-2-она и реакции нуклеофильного замещения гетероциклическими вторичными аминами;

проведение реакций бензоксазолин-2-она с ароматическими хлорангидами и сульfoxлоридами;

определение строения и биологической активности синтезированных соединений.

**Объектами исследования** являются бензоксазолин-2-он, бензоксазолин-2-тион, 6-хлорбензоксазолин-2-он, 2-гидразинилбензоксазол, N- и S-пропаргильные производные, продукты их алкилирования, ацилирования, цианэтилирования, хлорсульфонилирования, арилсульфонилирования, реакции азид-алкинового циклоприсоединения.

**Предметом исследования** являются селективное пропаргилирование и каталитическое ароилирование исходных бензоксазолин-2-она, бензоксазолин-2-тиона, 6-хлорбензоксазолин-2-онов, модификации «генетического ряда» бензоксазолин-3-пропаннитрила, реакции 2-гидразинилбензоксазола с карбонильными соединениями (ароматические хлорангидриды, альдегиды и кетоны, сульfoxлориды), способы получения продуктов нуклеофильного

замещения N-метил-6-хлорсульфонилбензоксазолин-2-она и гибридных молекул, основные факторы, влияющие на направление реакций, и тип продуктов, условия синтеза, физико-химические и биологические свойства.

**Методы исследования.** Методы тонкого органического синтеза, ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографии (тонкослойной (ТСХ) и колоночной (КХ)) и биологических исследований.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

в результате реакций замещенных аминифенолов и ароматических альдегидов в нейтральной (этанол) и кислой (ледяная  $\text{AcOH}$ ) условиях установлено, что вместо образования ожидаемых продуктов циклизации (2-замещенных бензоксазолов), образуются продукты нуклеофильного присоединения-элиминирования аминогруппы с карбонильной группой (основания Шиффа), при повышении концентрации кислоты и температуры (17.5 эквивалентов,  $118^\circ\text{C}$ ) выделяется соответствующий ацетамид (75%);

в результате реакций алкилирования (пропаргилирования) бензоксазолин-2-она, бензоксазолин-2-тиона и 6-хлорбензоксазолин-2-она пропаргилбромидом получены селективные N-, S-пропаргильные производные с хорошими выходами;

впервые обнаружено образование «метилен/тиометилен-мостиковых» гибридных молекул бензоксазол-триазола с помощью реакций 1,3-биполярного циклоприсоединения в присутствии N-,S-пропаргильных производных и ароматических азидов в присутствии  $\text{Cu}^+$ -катализатора и рекомендовано наиболее оптимальное условие реакции (толуол,  $110^\circ\text{C}$ ,  $\text{Cu}_2\text{I}_2$ , 5-6 часов);

при проведении реакций азид-алкинового циклоприсоединения без катализатора образуется смесь 1,4- и 1,5-изомеров производных 1,2,3-триазола, а в присутствии катализатора галогенидов меди(I) - селективное образование 1,4-изомеров, и определен ряд активности катализаторов  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2 < \text{Cu}_2\text{Br}_2 < \text{Cu}_2\text{I}_2$ ;

проведена реакция бензоксазолин-2-тиона с акрилонитрилом в условиях «зеленой химии» ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $50-60^\circ\text{C}$ , 6 часов) и проведена модификация «генетического ряда» (нитрил  $\rightarrow$  карбоновая кислота  $\rightarrow$  сложный эфир  $\rightarrow$  гидразид  $\rightarrow$  арилиденгидразид) полученного пропаннитрила, установлен механизм цианэтилирования, и полученные продукты рекомендованы для использования в современном органическом синтезе;

установлено, что в результате конденсации 2-гидразинилбензоксазола, содержащего бифункциональный фрагмент с ароматическими альдегидами, содержащими различные заместители, образуются гидразоны E-изомерной формы с хорошими и высокими выходами;

в результате селективной реакции 2-гидразинилбензоксазола с карбонильными соединениями (ароматическими хлорангидридами, кетонами, сульфохлоридами) по гидразинильному фрагменту получены новые диароил, арилиденгидразинил производные и сульфоногидразиды;

в результате каталитического арилсульфонирования и ароилирования бензоксазолин-2-она по эндоциклическому N-атому образуются амиды и сульфаниламиды со средними и высокими выходами.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

рекомендованы эффективные методы синтеза азометинов (оснований Шиффа) и ацетамидов, которые служат синтонами для получения новых гетероциклических соединений в результате конденсации ароматических альдегидов с аминифенолами;

разработаны эффективные методы получения гибридных молекул бензоксазол-триазола в виде селективных 1,4-изомеров из 6Н(хлор)-N-пропаргилбензоксазолин-2-онов и 2-пропаргилтиобензоксазола в условиях реакции «клик-химии»;

в результате химических превращений «генетического ряда» 3-(2-тиоксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил) пропаннитрила созданы новые методы синтеза билдинг-блоков, которые могут быть широко использованы в современном органическом и биоорганическом синтезе, содержащие реакционно-активные группы и фрагменты (CN, COOH, COOR, CONHNH<sub>2</sub>, CONHN=CH-Ar);

в результате реакций 2-гидразинилбензоксазола и ароматических альдегидов в абсолютном этаноле рекомендованы оптимальные методы синтеза гидразонов в стабильной *E*-изомерной форме;

в результате реакций 2-гидразинилбензоксазола с ароматическими хлорангидридами, кетонами, сульфохлоридами разработаны простые и эффективные методы получения диарилгидразинов, арилиденгидразинил-производных и сульфоногидразидов с высоким синтетическим потенциалом;

путем региоселективного хлорсульфонирования бензольного кольца N<sup>3</sup>-метилбензоксазолин-2-она с высоким выходом получен 6-хлорсульфонил-3-метилбензоксазолин-2-он, и на основе его реакций со вторичными гетероциклическими аминами созданы методы синтеза целевых сульфаниламидов;

выявлено, что среди синтезированных соединений имеются вещества с высокой ростостимулирующей, ингибирующей и средней цитотоксической активностью.

**Достоверность результатов исследований** доказана на основе результатов современных ИК-, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографии (ТСХ, КХ), биологических и других методов исследования.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые выявлено взаимодействие бензоксазолин-2-она, бензоксазолин-2-тиона, 6-хлорбензоксазолин-2-она и 2-гидразинилбензоксазолов с электрофильными (ароматические альдегиды, хлорангидриды, кетоны, сульфохлориды) реагентами, пропаргилирование и 1,3-биполярное азид-алкиновое циклоприсоединение, модификации «генетического ряда» пропаннитрила, ароилирование, проведение систематических исследований по синтезу и нуклеофильному замещению 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-сульфонилхлорида, в результате получены

производные, содержащие новые C-C, C-N, N-S, C=N, N-SO<sub>2</sub> связи, структура их достоверно доказана современными физическими методами исследования, определены и теоретически обоснованы основные факторы, влияющие на ход реакций.

Практическая значимость результатов исследований состоит в выявлении веществ, обладающих ростостимулирующей и цитотоксической активностью, а также в создании эффективных способов получения N-,S-пропаргильных производных, гибридных молекул бензоксазол-триазола, продуктов модификации на основе пропаннитрила (нитрил, карбоновая кислота, сложный эфир, гидразид, арилиденгидразид), гидразонов в *E*-изомерной форме, амидов и диамидов, арилиденгидразинил-производных, сульфоногидразидов, внесении результатов РСА двух соединений в международную Кембриджскую центральную кристаллографическую базу данных, а также в разработке способов синтеза 96 соединений (72 новых).

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по получению продуктов электрофильного и нуклеофильного замещения/присоединения бензоксазолин-2-она, бензоксазолин-2-тиона, 6-хлорбензоксазолин-2-она, 2-гидразинилбензоксазола и определению структуры и биологических свойств синтезированных соединений:

результаты РСА 3-(4-метилбензоил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она и 3-тозилсульфонилбензо[d]оксазол-2(3H)-она включены в базу кристаллографических данных Кембриджа (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC: 2294649, 2294650). Результаты введения новых соединений в базу данных позволили синтезировать подобные соединения и описать их структуру;

результаты синтеза и химической модификации бензоксазолов и их производных использованы в фундаментальном проекте № Ф-ФА-2021-408 «Исследование закономерностей введения фармакофорных фрагментов в молекулу на основе современных реакций кросс-сочетания и гетероциклизации» (Справка 4/1255-1150 Академии наук Республики Узбекистан от 28 мая 2024 года). В результате установлено, что основания Шиффа и амиды являются важным сырьем в синтезе бензоксазолов и могут быть успешно использованы при получении новых производных 1H-1,2,3-триазолов в реакциях 1,3-биполярного циклоприсоединения пропаргильных эфиров и ароматических азидов.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были доложены и обсуждены на 14 научно-практических конференциях, в том числе на 10 международных и 4 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 19 научных работ, из них 5 научных статей, в том числе 4 в республиканских и 1 - в международном журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

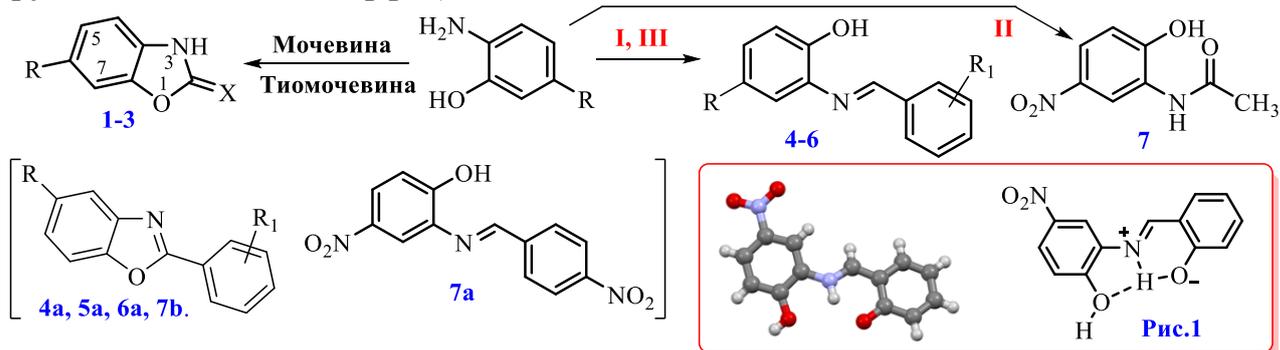
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

**В первой главе** диссертации, озаглавленной «Синтез, реакции и биологическая активность бензоксазолов», подробно описаны результаты проведенных исследований по данной теме, анализ зарубежной и отечественной литературы. На основе обобщенных данных и научно-аналитических выводов, а также информации, содержащейся в научной литературе, определены цель, задачи, актуальность и значимость диссертационной работы.

**Во второй главе** диссертации «Синтез, модификация и биологическая активность 6-замещенных бензоксазолин-2-она, -тионов» представлены результаты исследований.

**Модификации на основе замещенных аминофенолов.** Необходимые для исследования бензоксазолин-2-он (**1**), 6-хлорбензоксазолин-2-он (**3**) и бензоксазолин-2-тион (**2**) получают циклизацией замещенных аминофенолов с мочевиной и тиомочевиной. Следует отметить, что в результате реакции аминофенолов с ароматическими альдегидами в нейтральной (III) или слабокислой (I) среде не образуются ожидаемые циклические продукты - 2-замещенные бензоксазолы (**4a**, **5a**, **6a**, **7b**), а образуются продукты нуклеофильного присоединения-элиминирования аминогруппы к карбонильной группе - основания Шиффа (**4** - 98%; **5** - 80%; **6** - 90%):

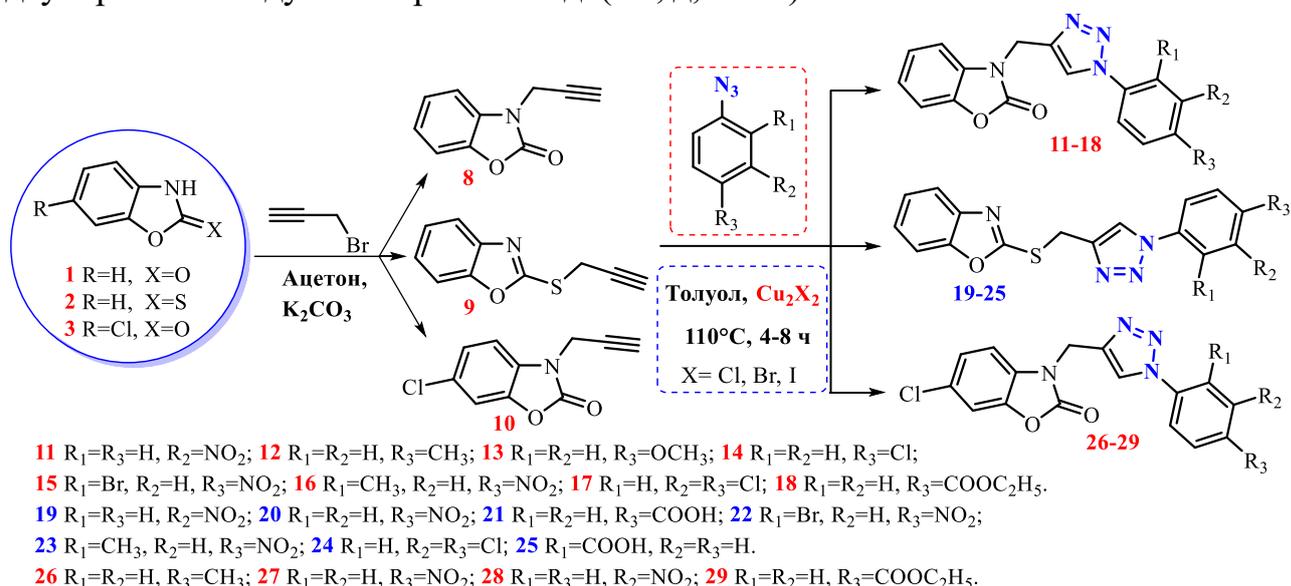


**I:** 2-ОН-С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>СНО, АсОН (8.75 экв.), 110°С, 4 ч; **II:** 4-NO<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>СНО, АсОН (17.5 экв.), 118°С, 4 ч;  
**III:** 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>СНО, EtOH, 78°С, 12-18 ч; **1**, R=H, X=O; **2**, R=H, X=S; **3**, R=Cl, X=O; **4**, **4a**, R=H, R<sub>1</sub>=NMe<sub>2</sub>-4;  
**5**, **5a**, R=Cl, R<sub>1</sub>=NMe<sub>2</sub>-4; **6**, **6a**, R=NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=OH-2; **7b**, R=NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub>-4.

Ацетамид (**7**) был получен при проведении реакции в присутствии избытка ледяной АсОН (II). Строение полученных соединений (**1-7**) полностью подтверждено спектральными методами. На рис. 1 показаны кристаллическая структура и внутримолекулярная Н-связь соединения **6** (солевая форма).

**Пропаргилирование бензоксазолин-2-она, -тиона и 6-хлорбензоксазолин-2-онов и реакции продуктов 1,3-биполярного циклоприсоединения.** С целью

повышения синтетического потенциала исходных бензоксазолин-2-она, бензоксазолин-2-тиона и 6-хлорбензоксазолин-2-она провели реакции пропаргилирования (**1-3**). Смесь реагентов **1-3**:пропаргилбромид – 1.0:1.2 кипятили в абсолютном ацетоне (55–56°C) в течение 6 часов в присутствии сухого поташа, при этом с хорошими выходами образовывались 6Н(хлор)-N-пропаргилбензоксазолин-2-оны (**8-66%**, **10-84%**) и 2-пропаргилтиобензоксазолины (**9-75%**). В ИК спектре (см<sup>-1</sup>) соединений частоты поглощения связи ≡C–H триплетного атома углерода находятся в области 3446–3448, сигналы карбонильных групп (C=O) – в области 1675–1678, а частоты поглощения, характерные для связей C–S – в области 768–774, что доказывает их структуру. Также, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) соединения **8** при 7.18 м.д. обнаружен четырехпротонный (4H, м) мультиплет, характерный для ароматических протонов, а также, выявлены сигналы водородов ацетиленовой (метиновой) (<sup>3</sup>N–CH<sub>2</sub>–C≡CH) и метиленовой (<sup>3</sup>N–CH<sub>2</sub>–C≡CH) групп в 3-м положении, которые имеют химические сдвиги в виде триплета при 2.36 м.д. (1H, т, J=2.6) и двухпротонного дублета при 4.62 м.д. (2H, д, J=2.5):



Реакции циклоприсоединения проводили в присутствии катализатора из солей йодида меди(I), бромиды меди(I) и хлорида меди(I). Реакцию проводили при кипячении смеси веществ **8-10** и ароматических азидов в соотношении 1:1, в присутствии небольшого количества йодида меди(I) и бромиды меди(I) в среде неполярного органического растворителя в течение 4-8 часов, и в результате реакции с высокими выходами (75-95%) образуются только 1,4-изомеры 1,2,3-триазолов (**11-29**), причем наблюдается повышение активности катализаторов в ряду: Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><Cu<sub>2</sub>Br<sub>2</sub><Cu<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (табл. 1).

Строение полученных веществ **11-29** полностью подтверждено современными физическими методами исследования: ИК, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопии. В частности, в спектре <sup>1</sup>H ЯМР соединения **20** (DMSO-d<sub>6</sub>) протоны метиленовой группы, соединяющей бензоксазольное и триазольное кольца, имеют интенсивный сигнал в виде двухпротонного синглета (2H, с) относительно в слабом поле – 4.70 м.д.

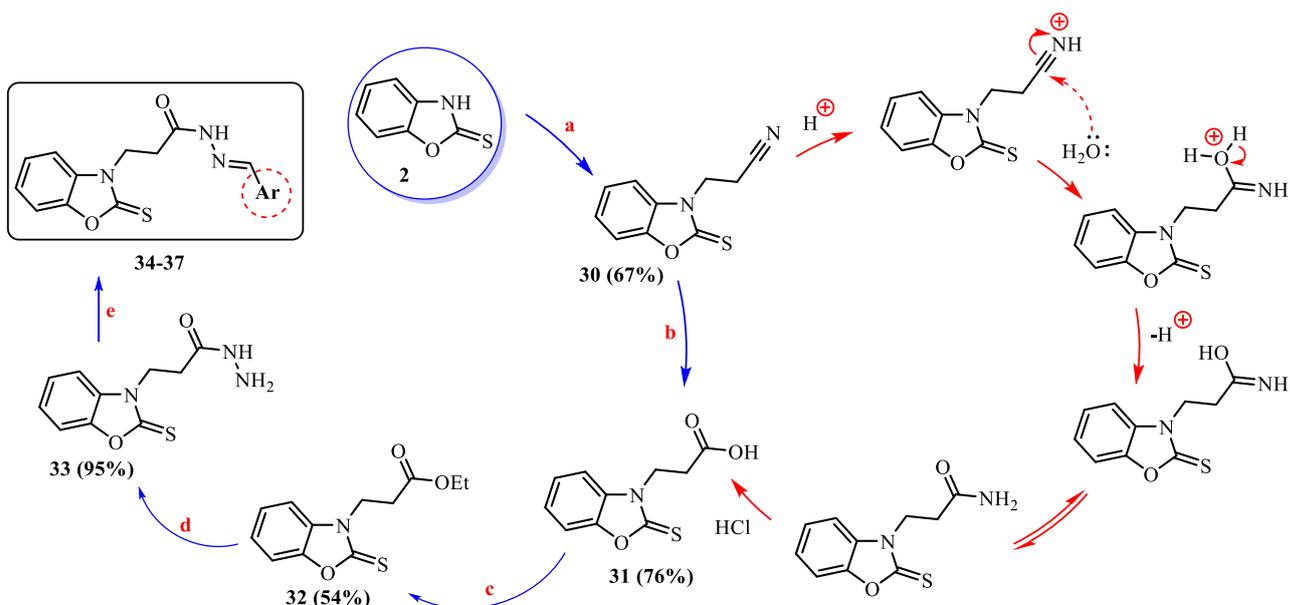
**Таблица 1. Некоторые физико-химические данные полученных соединений (11-29)**

№	Брутто формула	R <sub>f</sub>	Т.пл., °С	Выход, %
11	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	0.67*	218-220	95
12	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	0.44*	196-198	92
13	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	0.28*	178-180	75
14	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl	0.40*	125-127	83
15	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> BrO <sub>4</sub>	0.65*	143-145	78.9
16	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	0.46*	198-200	82.5
17	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> OCl <sub>2</sub>	0.57*	238-240	83
18	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	0.33*	198-200	88
19	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> SO <sub>3</sub>	0.58**	140-142	87.5
20	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> SO <sub>3</sub>	0.61**	118-120	80.5
21	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>	0.68**	263-265	81.5
22	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> SBrO <sub>3</sub>	0.69**	144-146	68
23	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> SO <sub>3</sub> N <sub>5</sub>	0.55**	145-147	82
24	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> SN <sub>4</sub> OCl <sub>2</sub>	0.44**	138-140	76.5
25	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>	0.57**	158-160	82
26	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Cl	0.34**	254-256	77
27	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> Cl	0.45**	228-230	54
28	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> Cl	0.69**	194-196	68
29	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Cl	0.36**	232-234	80

Система: \*бензол:метанол – 5:1; \*\* хлороформ : метанол – 10 : 1.

Протоны бензоксазольного кольца в молекуле обнаружены – при 7.24 (2H, м, H-5, 6), 7.47 (1H, дд, J=7.1, 1.5, H-4) и 7.58 (1H, дд, J=6.9, 1.7, H-7) м.д. как дублеты дублетов и мультиплеты, а протоны фенильной группы, содержащей нитрогруппу, проявляются – при 8.20 (2H, д, J=9.4, H-2', 6'), 8.36 (2H, д, J=9.2, H-3', 5') м.д. как двухпротонные дублеты. Синглетный сигнал, специфичный для протона триазольного кольца (1H, с), имеет химический сдвиг (ХС) в несколько слабом поле (8.94 м.д.).

**Синтез и химические превращения 3-(2-тиоксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)пропаннитрила.** С целью создания эффективного метода цианэтилирования и изучения некоторых химических превращений полученного пропаннитрила проведена реакция бензоксазолин-2-тиона (**2**) с акрилонитрилом (АН) в водном растворе без катализатора и получен 3-(2-тиоксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)пропаннитрил (**30**) с выходом 67%. В ходе исследований пропаннитрил (**30**) кипятили в присутствии конц. HCl и с высоким выходом получена соответствующая 3-(2-тиоксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)пропионовая кислота (**31**). Было замечено, что в этих условиях гидролиз нитрильной группы до карбоксильной группы протекает очень легко. Чтобы провести некоторые химические превращения полученной кислоты (**31**), осуществлена этерификация абс. этанолом и получен этиловый эфир 3-(2-тиоксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)пропионовой кислоты (**32**), реакция нуклеофильного замещения эфира с 85%-ным гидразингидратом идет при относительно низкой температуре (10°C) в течение 4 ч при интенсивном перемешивании с образованием гидразида 3-(2-тиоксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)пропионовой кислоты **33** (95%):

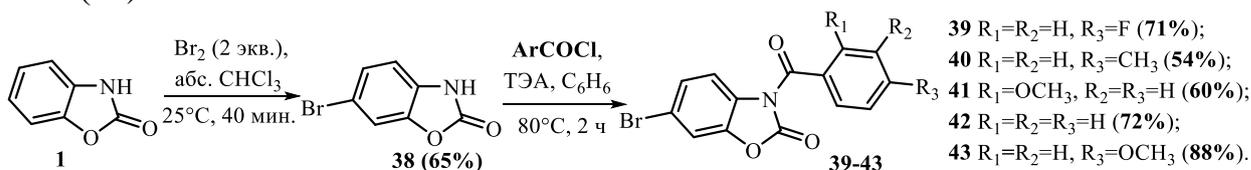


**a:** Акрилонитрил, H<sub>2</sub>O, 50-60°C, 10 ч; **b:** конц. HCl, 95°C, 6 ч; **c:** абс. EtOH, конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 80°C, 6 ч; **d:** N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O, 10°C, 4 ч; **e:** ArCHO, EtOH, 78°C, 2 ч; **34** 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (60%); **35** 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (74%); **36** 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (67%); **37** 3,4,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (66%).

Благодаря более высокой нуклеофильности этокси группы (**32**) по сравнению с OH-группой (**31**) сложная эфирная связь (O=C-OEt) легко расщепляется под действием сильных нуклеофильных реагентов при относительно низкой температуре и за короткое время образует необходимые гидразиды. Гидразиновый фрагмент в гидразиде является высокореакционным центром, его конденсацию с ароматическими альдегидами проводили в этаноле в соотношении **33**:альдегид-1:1, и с хорошими выходами получены арилиденные производные (**34-37**) в форме *E*-изомера. Их строение подтверждено по результатам ИК-, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Таким образом, был разработан простой и эффективный метод цианэтилирования бензоксазолин-2-тиона в безкатализаторных условиях. Преимущество этого метода в том, что он соответствует принципам «зеленой химии» и в результате проведенных модификаций на основе пропаннитрила разработаны эффективные методы получения новых билдинг-блоков с новыми реакционными центрами.

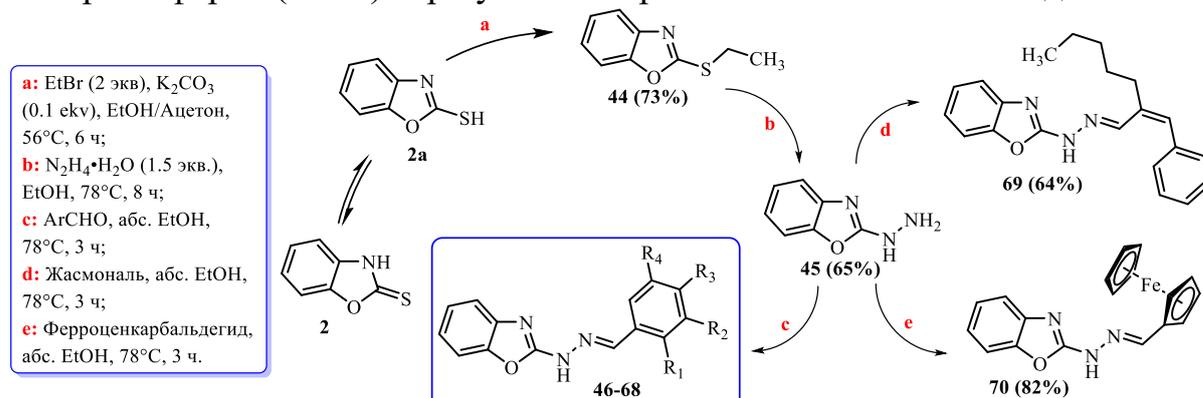
**Синтез и реакции ацилирования 6-бромбензоксазолин-2-она.** При введении электроноакцепторных групп в положении 6 бензоксазолин-2-она ацилирование идет легко в присутствии молекулярного брома в соотношении реагентов **1**:Br<sub>2</sub>-1:2 при перемешивании в ледяной уксусной кислоте (или абс. CHCl<sub>3</sub>) в течение 40 мин и с хорошим выходом образуется 6-бромбензоксазолин-2-он (**38**):



Для дальнейшего расширения наших исследований смесь 6-бромбензоксазолин-2-она и хлорангидридов карбоновых кислот в соотношении 1:1 кипятили в присутствии небольшого количества катализатора ТЭА в бензольном растворе при 80°C в течение 2 часов и получили соответствующие 3-ацил-6-

бромбензоксазолин-2-оны (**39-43**). Структура всех полученных соединений полностью доказана на основании результатов современных физических методов исследования, включая ИК-,  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопии. В ИК-спектрах соединений частота поглощения, соответствующая карбонильной (CO) группе, соединяющей бензоксазольное и соседнее ароматическое кольцо в качестве мостика, проявляется при  $1680\text{ см}^{-1}$  для **39, 40**- $1690\text{ см}^{-1}$ , **41**- $1685\text{ см}^{-1}$  и  $1675\text{ см}^{-1}$  в соединениях **42** и **43**.

**Синтез 2-гидразинилбензоксазола и его реакции с различными ароматическими альдегидами.** Продолжая изучать химические превращения бензоксазолин-2-тиона, реакцию с бромистым этилом проводили при нагревании смеси **2**: этилбромид: $\text{K}_2\text{CO}_3$  в соотношении 1:2:0.1 при  $55\text{-}56^\circ\text{C}$  в течение 5-6 часов. В результате было синтезировано S-алкилпроизводное - 2-этилтиобензоксазол (**44**, 73%). Его реакцию с гидразингидратом проводили при кипячении смеси реагентов 1:1.5 (**44** :  $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ ) в растворе этанола при  $78^\circ\text{C}$  в течение 8 часов. Путем легкого нуклеофильного замещения этильной группы на гидразиновый остаток синтезирован 2-гидразинилбензоксазол (**45**, 65%). Реакции конденсации этого соединения с различными замещенными ароматическими альдегидами (соотношение реагентов 1:1, этанол  $78^\circ\text{C}$ ) протекают по аминогруппе гидразидного фрагмента с относительно более высокой нуклеофильностью, при этом гидразоны 2-гидразинилбензоксазола в *E*-изомерной форме (**46-70**) образуются с хорошими и высокими выходами:



**46**  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=\text{CH}_3$ ; **47**  $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_3$ ; **48**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{CH}_3$ ; **49**  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=\text{OH}$ ; **50**  $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{OH}$ ;  
**51**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{OH}$ ; **52**  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=\text{Cl}$ ; **53**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{Cl}$ ; **54**  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=\text{Br}$ ; **55**  $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{Br}$ ;  
**56**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{Br}$ ; **57**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{NO}_2$ ; **58**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{OCH}_3$ ; **59**  $\text{R}_1=\text{OH}$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$ ,  $\text{R}_4=\text{OCH}_3$ ; **60**  $\text{R}_1=\text{OH}$ ,  $\text{R}_2=\text{OCH}_3$ ,  $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ;  
**61**  $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OCH}_3$ ; **62**  $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{OCH}_3$ ; **63**  $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}_3=\text{OCH}_3$ ; **64**  $\text{R}_1=\text{OH}$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$ ,  $\text{R}_4=\text{Br}$ ;  
**65**  $\text{R}_1=\text{OCH}_2\text{CCH}$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$ ,  $\text{R}_4=\text{Br}$ ; **66**  $\text{R}_1=\text{OCH}_2\text{CCH}$ ,  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ ; **67**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{OCH}_2\text{CCH}$ ; **68**  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ ,  $\text{R}_3=\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

Строение новых синтезированных соединений (**46-70**) доказано на основе спектроскопического анализа ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . В частности, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  вещества **46** обнаружен сигнал однопротонного синглета при 10.90 м.д., который принадлежит атому водорода азота гидразинильного фрагмента, также обнаружен химический сдвиг нового гидразометинового водорода - при 8.40 м.д., как однопротонный синглет. Ароматические протоны бензоксазольного фрагмента проявляются в областях 7.46 (2H, м, H-4,7), 7.14 (1H, м, H-5) и 7.25 (1H, т,  $J=7.6$ , H-6) м.д., протоны метильной группы боковой цепи имеют ХС как трехпротонный (3H, с,  $\text{CH}_3$ ) синглет сравнительно в слабом поле - 2.49 м.д., и ароматические протоны имеют соответствующий химический сдвиг - 7.28 (2H, м, H-4',5'), 7.20 (1H, д,  $J=7.4$ , H-3') и 7.97 (1H, д,  $J=7.3$ , H-6') м.д.

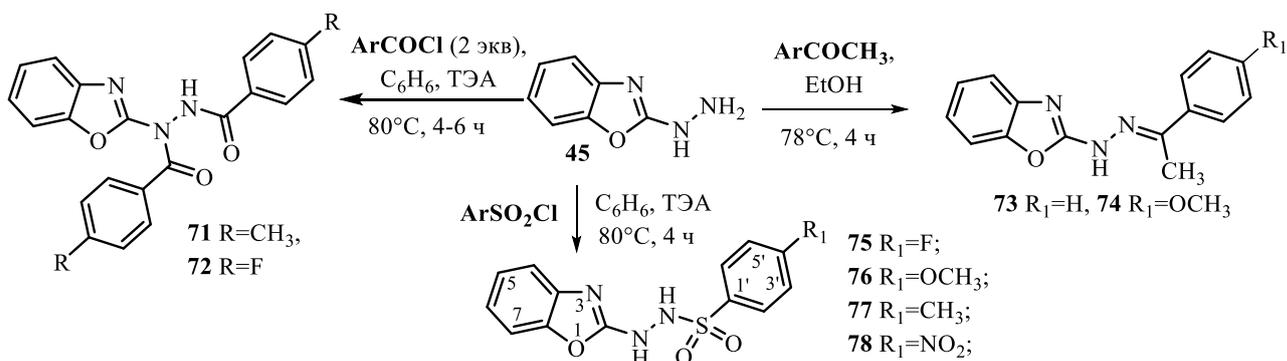
Таким образом, в ходе исследований представляют интерес по составу, строению и биологическим свойствам соединения 2-гидразинилбензоксазола (**45**) бинуклеофильной природы с карбонильными соединениями (ароматическими альдегидами, жасминовым альдегидом и ферроценкарбальдегидом). Также в зависимости от строения электрофильного реагента с хорошими и высокими выходами образовывались новые гидразоны в форме *E*-изомера (**46-70**) (табл. 2).

**Таблица 2. Некоторые физико-химические показатели полученных соединений 46-70**

№	Брутто формула	R <sub>f</sub>	Т.пл., °С	Выход, %
46	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	0.42*	190-192	68
47	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O	0.72*	186-188	77.5
48	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O	0.71*	238-240	80
49	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.80*	256-258	69
50	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.40*	236-238	45.5
51	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.28*	256-258	57.8
52	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OCl	0.77*	236-238	76.5
53	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OCl	0.60*	250-252	81
54	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OBr	0.43*	240-242	87.5
55	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OBr	0.58*	210-212	60
56	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> OBr	0.71*	258-260	88
57	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	0.45*	284-286	72
58	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.48*	208-210	85
59	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	0.38*	248-250	65
60	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	0.42*	218-220	92
61	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	0.64*	242-244	64.5
62	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	0.64*	208-210	98
63	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	0.30*	215-218	74.5
64	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Br	0.79*	262-264	70
65	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Br	0.48**	236-238	75
66	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.67**	216-218	68
67	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0.62**	198-200	58
68	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	0.78**	216-218	86.4
69	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	0.54**	162-164	64
70	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> OFe	0.35**	198-200	82

Система: \*хлороформ : метанол – 10:1, \*\*бензол : метанол 3:1.

**Реакции 2-гидразинилбензоксазола с ароматическими хлорангидридами, кетонами и сульфохлоридами.** Проведены реакции 2-гидразинилбензоксазола (**45**), содержащего бинуклеофильный фрагмент, с карбонильными соединениями (ароматическими хлорангидридами, кетонами, сульфохлоридами). Реакции с ароматическими хлорангидридами в присутствии ТЭА проводили при кипячении в бензоле (**45**:хлорангидрид - 1:2) в течение 4-6 часов и получили соответствующие диацильные продукты (**71**, **72**). Реакции с ароматическими кетонами проводили при кипячении в этаноле в соотношении 1:1 в течение 4 часов и синтезировали арилиденгидразинильные производные (**73**, **74**) в форме *E*-изомера:



Реакция протекает с нуклеофильным присоединением гидразинильного производного к группе Ar-C=O в кетонах, а в ходе процесса наблюдается элиминирование – выделение воды. Реакции с ароматическими сульфохлоридами (45 : арилсульфохлорид : ТЭА – 1:1:2) проводили при кипячении в бензольном растворе при 80°C в присутствии ТЭА в течение 4 часов и с высокими выходами синтезировали новые гибридные молекулы с «-NH-NH-SO<sub>2</sub>-мостиком» - сульфогидразиды (75-78) (табл. 3).

Таблица 3. Некоторые физико-химические свойства полученных соединений (71-78)

№	Брутто формула	R <sub>f</sub>	Т.пл., °С	Выход, %
71	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	*0.77	156-158	80
72	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> F <sub>2</sub>	*0.67	206-208	78.5
73	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	**0.42	196-198	58.2
74	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	**0.76	206-208	74
75	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> SF	***0.55	215-217	90.5
76	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	***0.50	228-230	86
77	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	***0.49	278-280	63
78	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	***0.46	208-210	82

Система: \*хлороформ : метанол – 5:1; \*\*бензол: метанол – 3:1; \*\*\*гексан: этилацетат–3:1

Строение полученных соединений подтверждено современными физическими методами исследования. В частности, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H вещества 76 (CD<sub>3</sub>OD + CDCl<sub>3</sub>) протоны метоксигруппы находятся при 3.79 м.д. как трехпротонный синглет (3H,с), а ароматические протоны в боковой цепи имеют специфические химические сдвиги при 7.77 (2H, д, J=8.9, H-2', 6'), 6.96 (3H, м, H-5, 3', 5') м.д. в виде дублетов. Имеются отдельные однопротонные синглетные сигналы в областях 9.72 (1H, с, -NH-NH-SO<sub>2</sub>-) и 9.84 (1H, с, -NH-NH-SO<sub>2</sub>-) м.д. обоих протонов иминогруппы сульфогидразинильного фрагмента, соединяющей молекулу. Также наличие мультиплетные химических сдвигов в областях 7.08 (1H, м, H-6), 7.17 (1H, м, H-7), 7.21 (1H, м, H-4) м.д., принадлежащих ароматическим протонам бензоксазольного фрагмента, полностью подтверждает структуру данного соединения.

**Синтез 3-метил-6-хлорсульфонилбензоксазолин-2-она и его реакции с некоторыми гетероциклическими вторичными аминами.** В ходе исследований 3-метилбензо[d]оксазол-2(3H)-он (79), защищенного эндоциклической N-H-группой, синтезирован метилированием бензоксазолин-2-она (1) метилиодидом в щелочных условиях, реакция его с ClSO<sub>3</sub>H привела к

электрофильному замещению в бензольном кольце и соответствующему 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-6-сульфонилхлориду (**80**, 75%) (табл. 4).

Таблица 4. Выходы соединений **81-84** в различных растворителях и их некоторые данные

№	Брутто формула	*R <sub>f</sub>	Т.пл., °С	Выход, %		
				Ацетон	EtOH	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
<b>81</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	0.48	211-213	84	32	15.5
<b>82</b>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	0.40	200-202	71	41	20
<b>83</b>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	0.72	192-194	68	36.5	33
<b>84</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	0.38	238-239	87	27.5	29

\*Система: гексан : этилацетат – 5:1.

Реакцию нуклеофильного замещения сульфохлорида (**80**) с некоторыми гетероциклическими вторичными аминами провели в простых и удобных условиях. Для этой цели смесь 1:2 соединения **80** и аминов кипятили в ацетоне в присутствии катализатора ТЭА при 55-56°С в течение 6 часов, и соответствующие сульфонамиды (**81-84**) были получены с хорошими выходами:

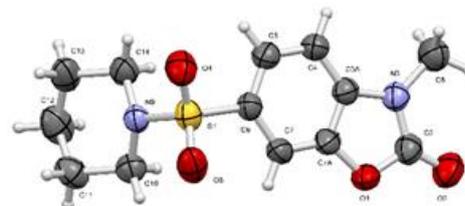
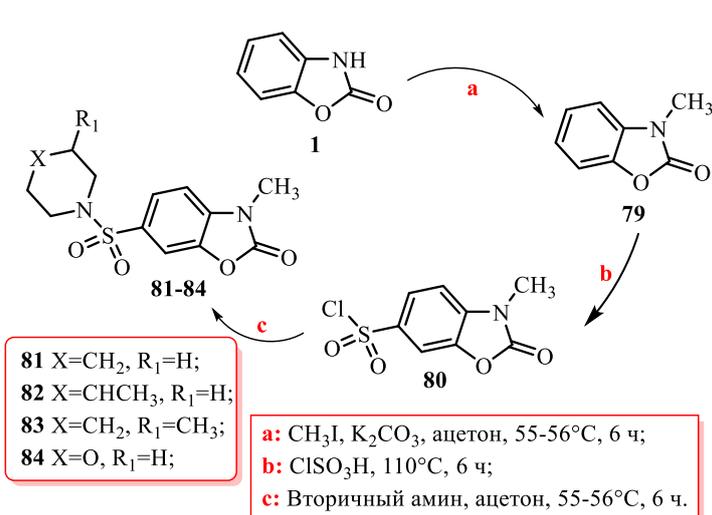
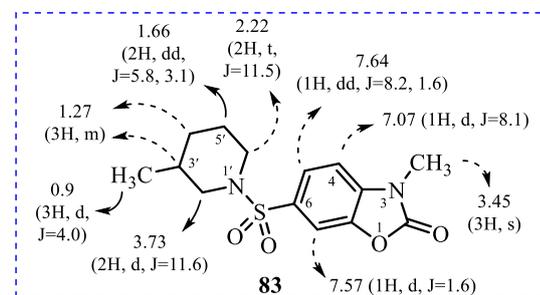


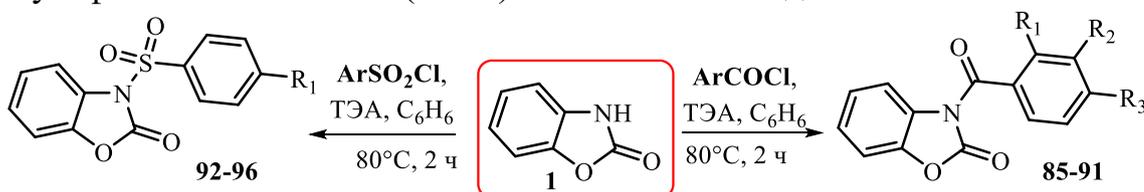
Рис.2 Структура соединения **81** в кристалле



Индивидуальность полученных соединений (**81-84**) доказана современными физико-химическими методами. В частности, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **83** обнаружено, что протоны 3-метилпиперидил-1-ильной группы, связанной с сульфонильной группой в положении 6, имеют химический сдвиг в сильном поле. Метильная группа, присоединенная к положению 3 этого фрагмента, проявилась в виде трехпротонного дублета (3H, д, J=4.0) в области 0.90 м.д. Единственный протон на углероде, к которому присоединена метильная группа, и оба протона, принадлежащие к 4-му положению пиперидинильного кольца, имеют химический сдвиг в виде трехпротонного (3H, м) мультиплета в области 1.27 м.д., в то время как для протонов метиленовой группы в 3-м положении появился однопротонный (1H, дд, J=5.8, 3.1) сигнал в виде дублет дублетов при 1.66 м.д. Водороды обеих метиленовых групп, присоединенных к пиперидинильному атому азота, имели соответствующие дублетные и триплетные сигналы при 3.73 (2H, д, J=11.6, 2'-CH<sub>2</sub>) и 2.22 (2H, т, J=11.5, 6'-CH<sub>2</sub>) м.д., соответственно. Наличие трехпротонного (3H, с) сигнала при 3.45 м.д., характерного для метильных групп

в положении 3 молекулы, и сигналов, принадлежащих ароматическому кольцу бензоксазола при 7.07 (1H, д, J=8.1, H-4), 7.57 (1H, д, J=1.6, H-7), 7.64 (1H, дд, J=8.2, 1.6) м.д., полностью доказывает структуру этого соединения. Таким образом, разработаны методы направленного синтеза новых сульфаниламидов на основе реакций аминов с сульфохлоридом (80), защищенного по группе N-H.

**Реакции бензоксазолин-2-она с некоторыми ароматическими хлорангидридами и сульфохлоридами.** Реакции бензоксазолин-2-она (1) с ароматическими хлорангидридами и сульфохлоридами, содержащими различные заместители у эндоциклического атома азота, проведены в простых и удобных условиях. В частности, проведены реакции N-ароилирования путем кипячения смеси реагентов 1:1 в растворе бензола в присутствии ТЭА в течение 2 часов и получены производные бензоксазола (85-91), содержащие N-ароильный фрагмент. В этом случае реакция происходит у высшего центра основности - атома N. На основе этого метода проведены реакции бензоксазолин-2-она (1) с замещенными ароматическими сульфохлоридами и синтезированы арилсульфонилбензоксазолы (92-96) с высокими выходами:



92 R<sub>1</sub>=F; 93 R<sub>1</sub>=Me; 94 R<sub>1</sub>=OMe; 95 R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub>; 96 R<sub>1</sub>=H. 85 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=F; 86 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; 87 R<sub>1</sub>=OMe, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H; 88 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=Me; 89 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OMe; 90 R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=OMe; 91 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=Cl.

Таблица 5. Некоторые физико-химические данные синтезированных веществ 85-96

№	Брутто формула	*R <sub>f</sub>	Т.пл., °С	Выход, %
85	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>3</sub> F	0.45	158-160	83
86	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	0.48	176-178	92
87	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	0.55	103-104	86
88	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	0.75	178-180	98
89	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	0.55	128-130	60
90	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub>	0.71	160-162	55
91	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub>	0.31	158-160	70
92	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>4</sub> SF	0.38	168-170	87
93	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S	0.40	190-192	80
94	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> S	0.52	118-120	98
95	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	0.43	204-206	89
96	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> S	0.58	110-112	92

\*Система: гексан : этилацетат – 5:1.

Строение синтезированных соединений подтверждено с использованием современных физических методов исследования ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии. Строение некоторых полученных веществ также подтверждено методом РСА (рис. 3, 4).

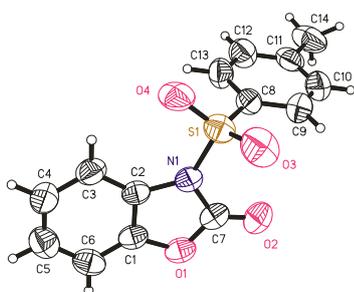


Рис. 3 Структура 88 в кристалле.

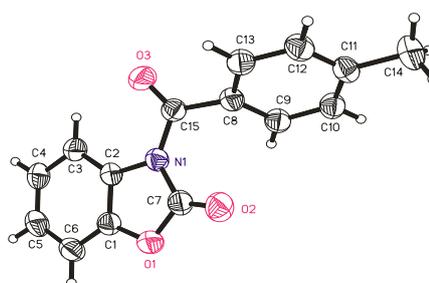


Рис.4 Структура 93 в кристалле.

Таким образом, для проведения реакций ароилирования в простых и удобных условиях изучено взаимодействие бензоксазолин-2-она с некоторыми ароматическими хлорангидридами и бензолсульфохлоридами. В результате проведенных исследований синтезированы вещества (85-96), имеющие большое значение для синтетической органической химии и имеющие в своей молекуле новую связь  $S(sp^3)$ -N. Эти вещества являются важными синтонами в целенаправленных синтезах.

В разделе диссертации «Биологическая активность синтезированных соединений» представлены результаты исследования биологических свойств веществ. Лабораторные исследования проводились в лаборатории биологии лекарственных и технических растений (заведующая лабораторией Р.П. Зокирова) и лаборатории молекулярной генетики (заведующая лабораторией Ш.С. Азимова) Института химии растительных веществ.

**Ростостимулирующая активность.** Активность выбранных (46, 47, 52, 61, 68, 75, 76) соединений проверяли на пшенице сорта «Антонина» и огурцах сорта «Орзу» с использованием 0.001%, 0.0001% и 0.00001% растворов веществ. В качестве стандарта использовали стимулятор «SILK ULTRA 60% KE». В качестве контроля использовались семена, необработанные препаратами, т. е. замоченные в воде. В результате установлено, что всхожесть семян, обработанных вышеуказанными веществами, была выше, чем у контроля. При внесении веществ 47, 52, 61, 75 и 76 в концентрации 0.00001% всхожесть семян пшеницы составила 100%. Всхожесть семян огурцов под воздействием соединений 47, 68 и 76 была на 35-40% выше контроля. Результаты показывают, что среди синтезированных соединений имеются вещества, проявляющие высокую ростостимулирующую активность.

**Ингибирующая активность.** Ингибирующую активность полученных веществ определяли по методу Ю.В. Ракитина. Данная активность была проверена на ингибирование роста семян пшеницы сорта «Антонина» и огурцов сорта «Орзу» 0.5%, 0.1% и 0.0001%-ными растворами соединений. В качестве стандарта использовали гербицид «Granstar 75 DF». Из испытанных производных триазола: соединения 11, 15, 16 и 17 ингибировали рост пшеницы в концентрациях 0.5% и 0.1%, а соединение 16 проявило такую же высокую ингибирующую активность, как и стандарт (Granstar 75 DF) в концентрации 0.1%.

**Цитотоксическая активность.** Цитотоксическая активность некоторых из синтезированных новых соединений была изучена с использованием метода

МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолий бромид) (*in vitro*) на линиях раковых клеток, таких как HeLa (аденокарцинома шейки матки), HBL-100 (аденокарцинома молочной железы), Hep-2 (аденокарцинома гортани) и CCRF-CEM (Т-лимфобластный лейкоз) в концентрации 100  $\mu\text{M/ml}$  ( $P < 0.01$ ).

Образцы для исследования растворяли в ДМСО (0.8% по объему) и анализировали при концентрации 100  $\mu\text{M}$ . Оптическую плотность определяли при длине волны 630 нм на Microplate Reader RT-2100С (Rayto, Германия). Жизнеспособность клеток определялась по отношению числа живых клеток, подвергшихся воздействию исследуемого вещества, к числу живых клеток в контроле (клетки, неподвергшиеся воздействию исследуемого вещества). В качестве препарата сравнения использовали широко используемый противораковый препарат *цисплатин* (*Cisplatin-Naprod*, Индия). Эксперимент проводился трижды, и все результаты статистически анализировались с использованием программного обеспечения Origin 8.6. Была оценена достоверность результатов и установлено  $P \leq 0,05$ . Результаты показывают, что вещества **59** (52.0%) и **64** (61.7%) проявили относительно высокую цитотоксическую активность в отношении клеток эпителиальной карциномы шейки матки (HeLa) (*цисплатин*-99.3%). В исследованиях, проведенных на клетках рака гортани аденокарциномы Hep-2, соединения **60** (50.3%) и **64** (54.5%) проявили активность (*цисплатин*-69.5%), тогда как соединение **64** (53.0%) проявило цитотоксическую активность в отношении клеток рака Т-лимфобластного лейкоза (CCRF-CEM) (*цисплатин*-74%). Полученные результаты свидетельствуют о важности проведения дальнейших исследований в этом направлении.

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

## ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что реакции алкилирования (пропаргилирования) бензоксазолин-2-она, бензоксазолин-2-тиона и 6-хлорбензоксазолин-2-она с пропаргилбромидом приводят к селективному образованию N-,S-пропаргильных производных с хорошими (66-84%) выходами.
2. Впервые определено образование гибридных молекул бензоксазола-триазола с «метилен/тиометиленовыми мостиками» в результате реакций N-,S-пропаргильных производных и ароматических азидов в условиях «клик-химии» и предложены оптимальные условия реакции (толуол, 110 $^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{Cu}_2\text{I}_2$ , 5-6 часов).
3. Обнаружено, что реакции азид-алкинового циклоприсоединения при проведении без катализатора приводят к образованию 1,4- и 1,5-изомеров производных 1,2,3-триазола, а 1,4-изомеры селективно образуются при

проведении реакций в присутствии катализаторов - галогенидов меди (I), и определен ряд активности катализаторов:  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2 < \text{Cu}_2\text{Br}_2 < \text{Cu}_2\text{I}_2$ .

4. В результате селективных реакций 2-гидразинилбензоксазола с карбонильными соединениями (ароматическим хлорангидридами, кетонами, сульфохлоридами) по гидразинильному фрагменту получены новые диарил-, арилиденгидразинил и сульфоногидразиды.
5. В результате реакций «генетического ряда» пропаннитрила, полученного из бензоксазолин-2-тиона и акрилонитрила в условиях «зеленой химии», созданы методы синтеза новых билдинг-блоков, содержащих реакционноспособные группы и фрагменты (CN, COOH, COOR, CONHNH<sub>2</sub>, CONHN=CH-Ar), которые могут найти широкое применение в современном органическом и биоорганическом синтезе.
6. Установлено, что реакции конденсации 2-гидразинилбензоксазола, содержащего бифункциональный фрагмент с ароматическими альдегидами, содержащими электронодонорные и электроноакцепторные заместители, приводят к образованию новых гидразонов в форме *E*-изомера с хорошими и высокими выходами.
7. Структура 96 синтезированных соединений (из которых 72 новых) подтверждена с использованием современных спектральных методов, результаты РСА 2<sup>x</sup> веществ включены в Кембриджскую центральную кристаллографическую базу данных, и установлено, что среди соединений имеются вещества с высокой ростостимулирующей, ингибирующей и средней цитотоксической активностью.

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

---

**INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**PULATOVA ZULHUMOR**

**SYNTHESIS AND CHEMICAL MODIFICATIONS OF 6-  
H(SUBSTITUTED)-BENZOXAZOLIN-2-ONES (THIONES)**

**02.00.03-Organic chemistry**

**DISSERTATION ABSTRACT  
of the doctor of philosophy (PhD) on chemical sciences**

**Tashkent – 2025**

**The title of the dissertation of the doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2023.2.PhD/K621.**

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

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.uzicps.uz](http://www.uzicps.uz)) and on the website of “Ziyonet” information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Elmuradov Burkhon Zhurayevich,**  
doctor of chemical sciences, professor

**Official opponents:** **Khodzhaniyazov Khamid Utkirovich,**  
doctor of chemical sciences

**Kholikov Tursinali Suyunovich,**  
doctor of chemical sciences

**Leading organization:** **Tashkent Pharmaceutical Institute**

The defense of the dissertation will take place on “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2025 year at \_\_\_\_\_ at the Meeting of the Scientific council DSc.02/3001.2020.K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances (registered for № \_\_\_\_\_). (Address: 100170, Tashkent, 77 Mirzo-Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48). e-mail [plant\\_inst@icps.org.uz](mailto:plant_inst@icps.org.uz), [ixrv@mail.ru](mailto:ixrv@mail.ru).

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

Abstract of the dissertation is distributed on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025.

(Protocol at the register № \_\_\_\_\_ dated \_\_\_\_\_ 2025)

**Sh. Sh. Sagdullayev**

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

**N. K. Khidirova**

Secretary scientific of Scientific Council on awarding  
of Scientific degrees, candidate of chemical sciences,  
senior researcher

**E. Kh. Botirov**

Chairman of Scientific seminar under Scientific Council  
on awarding of scientific degrees, doctor of chemical sciences,  
professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the study** is the synthesis of benzoxazoline-2-one, 6-chlorobenzoxazoline-2-one, benzoxazoline-2-thione, 2-hydrazinylbenzoxazoles, electrophilic and nucleophilic substitution/addition reactions, determination of the main factors influencing the course and direction of reactions, determination of the structure, physicochemical and biological properties of the synthesized compounds.

**The objects of the research work** are benzoxazoline-2-one, benzoxazoline-2-thione, 6-chlorobenzoxazolin-2-one, 2-hydrazinylbenzoxazole, N- and S-propargyl derivatives, products of their alkylation, acylation, cyanoethylation, chlorosulfonylation, arylsulfonylation, and azide-alkyne cycloaddition reactions.

**The scientific novelty of the study** is as follows:

as a result of reactions of substituted aminophenols and aromatic aldehydes in neutral (ethanol) and acidic (glacial AcOH) conditions, it was established that instead of the formation of cyclization products (2-substituted benzoxazoles), products of nucleophilic addition-elimination of the amino group with the carbonyl group (Schiff bases) are formed; with an increase in the concentration of acid and temperature (17.5 equivalents, 118°C), the corresponding acetamide (75%) is released;

as a result of alkylation (propargylation) reactions of benzoxazoline-2-one, benzoxazoline-2-thione and 6-chlorobenzoxazoline-2-one with propargyl bromide, selective N-, S-propargyl derivatives were obtained in good yields;

for the first time the formation of “methylene/thiomethylene-bridged” hybrid benzoxazole-triazole molecules was discovered using 1,3-bipolar cycloaddition reactions in the presence of N-,S-propargyl derivatives and aromatic azides in the presence of a Cu<sup>+</sup> catalyst, and the most optimal reaction conditions were recommended (toluene, 110°C, Cu<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, 5-6 hours);

when carrying out azide-alkyne cycloaddition reactions without a catalyst, a mixture of 1,4- and 1,5-isomers of 1,2,3-triazole derivatives is formed, and in the presence of a copper(I) halide catalyst, selective formation of 1,4-isomers is observed, and a series of catalyst activities Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><Cu<sub>2</sub>Br<sub>2</sub><Cu<sub>2</sub>I<sub>2</sub> is determined;

a reaction of benzoxazoline-2-thione with acrylonitrile was carried out under “green chemistry” conditions (H<sub>2</sub>O, 50-60°C, 6 hours) and a modification of the “genetic series” (nitrile → carboxylic acid → ester → hydrazide → arylidenehydrazide) of the obtained propanenitrile was carried out, the mechanism of cyanoethylation was established and the obtained products were recommended for use in modern organic synthesis;

as a result of the condensation reaction of 2-hydrazinylbenzoxazole containing a bifunctional fragment with aromatic aldehydes containing various substituents, it was established that hydrazones of the *E*-isomeric form are formed in good and high yields;

as a result of the selective reaction of 2-hydrazinylbenzoxazole with carbonyl compounds (aromatic acid chlorides, ketones, sulfochlorides) at the hydrazinyl

fragment, new diaroyl, arylidenehydrazinyl derivatives and sulfonohydrazides were obtained;

as a result of catalytic arylsulfonylation and arylation of benzoxazoline-2-one at the endocyclic N-atom, amides and sulfonamides are formed in medium and high yields.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on obtaining products of electrophilic and nucleophilic substitution/addition of benzoxazoline-2-one, benzoxazoline-2-thione, 6-chlorobenzoxazolin-2-one, 2-hydrazinylbenzoxazole and determining the structure and biological properties of the synthesized compounds:

X-ray diffraction results of 3-(4-methylbenzoyl)benzo[d]oxazol-2(3H)-one and 3-tosylsulfonylbenzo[d]oxazol-2(3H)-one are included into Cambridge Crystallographic Database (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC: 2294649, 2294650). The results of including new compounds into the database made it possible to synthesize similar compounds and describe their structure;

the results of the synthesis and chemical modification of benzoxazoles and their derivatives were used in the fundamental project No.F-FA-2021-408 "Study of the patterns of introducing pharmacophoric fragments into a molecule based on modern cross-coupling and heterocyclization reactions" (Certificate 4/1255-1150 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated May 28, 2024). As a result, it was established that Schiff bases and amides are important raw materials in the synthesis of benzoxazoles and can be successfully used in the preparation of new derivatives of 1H-1,2,3-triazoles in 1,3-bipolar cycloaddition reactions of propargyl ethers and aromatic azides.

**The structure and volume of the thesis.** The dissertation consists an introduction, three chapters, conclusion, a list of references and an appendix. The volume of the thesis is 120 pages.

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

**I bo'lim (часть I; part I)**

1. Пулатова З.Ж., Хуррамов А.Р., Бобакулов Х.М., Элмурадов Б.Ж. Синтез и структурные исследования азометинов и амидов исходных соединений для синтеза бензоксазолов *Узбекский химический журнал*. -2021. -№6. -С.59-66. (02.00.00, №6).
2. Пулатова З.Ж., Нурмахмадова П.А., Ортиков И.С., Абдугафуров И.А., Элмурадов Б.Ж. Синтез и ингибирующая активность новых бигетероциклов в ряду 1,2,3-триазоло-бензоксазолов. *Узбекский химический журнал*. -2022. - №5. -С.53-61 (02.00.00, №6).
3. Пулатова З.Ж., Ортиков И.С., Элмурадов Б.Ж. Реакции 3-метил-6-хлорсульфонилбензоксазолин-2-она с некоторыми вторичными гетероциклическими аминами. *Узбекский химический журнал*. -2023. -№4. - С.59-65 (02.00.00, №6).
4. Elmuradov B.Zh., Pulatova Z.Zh., Ortikov I.S. Selective and efficient Cu-catalyzed 1,3-bipolar cycloaddition of propargylthiobenzoxazoline and aryl azides. *Egyptian Journal of Chemistry*. -2024. -Vol. 67. -No. 9. -P.523-529 (Scopus; IF – 1.29).
5. Пулатова З.Ж., Ортиков И.С., Элмурадов Б.Ж. Синтез 3-(2-тиоксобензо[D]оксазол-(2H)-ил)пропаннитрила и химические модификации на его основе. *Узбекский химический журнал*. -2024. -№6. -С.64-70 (02.00.00, №6).

**II bo'lim (часть II; part II)**

6. Pulatova Z.Zh., Khurramov A.R., Bobakulov Kh.M., Elmuradov B.Zh. Interaction of substituted aminophenols with electrophilic reagents. Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, International scientific conference of young scientists: *Actual problems of the chemistry of Natural compounds*, March 17, 2022, Tashkent, p.100.
7. Po'latova Z.J., Elmuradov B.J. Benzoksazolarning katalizatorsiz samarali sintezi. Urganch davlat universiteti, "Mahalliy xomashyolar va ikkilamchi resurslar asosidagi innovatsion texnologiyalar" Respublika ilmiy-texnik anjumani materiallari to'plami, 1-jild Urganch, 19-20-aprel, 2021, 142-143 b.
8. Пулатова З.Ж., Элмурадов Б.Ж. 2-Арилбензоксазолларнинг осон ва самарали синтези. Qarshi davlat universiteti, "Zamonaviy organik kimyoning dolzarb muammolari". Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallari. 1-may, 2021, 106-107 b.
9. Pulatova Z.Zh., Ortikov I.S., Abdugafurov I.A., Elmuradov B.Zh. Synthesis of propargylbenzoxazolin-2-one and its cycloaddition with aromatic azides. Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, International scientific conference of young scientists: *Actual problems of the chemistry of Natural compounds*, Tashkent, March 17, 2022, p.107.
10. Po'latova Z.J., Ortikov I.S., Abdugafurov I.A., Elmuradov B.J. 2-Propargiltiobenzotiazol sintezi va aromatik azidlar bilan reaksiyasi. "Fizikaviy va

kolloid kimyo fanlarining fundamental va amaliy muammolari hamda ularning innovatsion yechimlari” mavzusida Xalqaro ilmiy-amaliy anjuman materiallari to‘plami. Namangan, 9-10-fevral, 2024, 1215-1216 b.

11. Pulatova Z.Zh., Ortikov I.S., Abdugafurov I.A., Elmuradov B.Zh. Cu-catalyzed synthesis of methylthio-bridged triazolo-benzoxazole hybrid molecules. O‘zMU kimyo fakulteti, “Kimyoning rivojida fundamental, amaliy tadqiqotlar va ularning istiqbollari”, Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallari, Toshkent, 22-23-sentabr, 2022, 80-81 b.
12. Po‘latova Z.J., Ortikov I.S., Elmuradov B.J. 2-Gidrazinilbenzoksazol sintezi va uning ayrim aromatik aldegidlar bilan reaksiyasi. “Tovarlar kimyosi hamda Xalq tabobati muammolari va istiqbollari” Andijon, 15-16 -sentabr 2022, 107-108 b.
13. Po‘latova Z.J., Ortikov I.S., Elmuradov B.Zh. Targeted synthesis of hydrazides, containing a pharmacophoric - benzoxazole cycle. Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, International scientific conference of young scientists: *Actual problems of the chemistry of Natural compounds*, Tashkent, March 15-16, 2023, p. 237.
14. Po‘latova Z.J., Ortikov I.S., Elmuradov B.Zh. Synthesis of the novel hydrazones based on 2-hydrazinobenzoxazoles and their inhibition activity. Uzbekistan S.Y. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances international scientific conference of young scientists: *Actual problems of the chemistry of Natural compounds*, Tashkent, March 15-16, 2023, p. 236.
15. Po‘latova Z.J., Ortikov I.S., Elmuradov B.J. 2-Gidrazinilbenzoksazolning ayrim aromatik xlorangidridlar bilan reaksiyasi. “Fizikaviy va kolloid kimyo fanlarining fundamental va amaliy muammolari hamda ularning innovatsion yechimlari” mavzusida xalqaro ilmiy-amaliy anjumani materiallari to‘plami. 9-10-fevral. Namangan. 2024. 1216-1218 b.
16. Пулатова З.Ж., Ортиков И.С., Элмурадов Б.Ж. N’-(бензоксазол-2-ил)арилсульфоногидразидлар синтези. Theoretical and experimental chemistry and modern Problems of chemical technology. Qarshi, 2023, 506-508 b.
17. Po‘latova Z.J., Ortikov I.S., Elmuradov B.J. Synthesis of Potentially Biologically Active Sulfonyl Derivatives with Pharmacophore Benoxazole Core. «Yangi O‘zbekiston fani va ta‘limini rivojlantirishda yoshlarning o‘rni» mavzusi doirasida «Fan va texnika kelajagini shakllantirish» mavzusidagi xalqaro innovatsion haftaligi materiallari, Toshkent, 1-3 noyabr, 2023, 256 b.
18. Po‘latova Z.J., Ortikov I.S., Elmuradov B.J. Benzoksazolin-2-onning ayrim aromatik sulfonilxloridlar bilan reaksiyasi. NamDU «Bioorganik kimyo fani muammolari» X Respublika yosh kimyogarlar konferentsiyasi materiallari, II qism, Namangan, 25-26 noyabr, 2022, 139 b.
19. Po‘latova Z.J., Ortikov I.S., Elmuradov B.J. Benzoksazolin-2-onni selektiv N-aroillash usuli. “Kimyo texnologiya, kimyo va oziq-ovqat sanoatidagi muammolar hamda ularni bartaraf etish yo‘llari” mavzusidagi Xalqaro ilmiy-amaliy anjuman materiallar to‘plami. Namangan, 18-19 noyabr, 2022, 20-21 b.

