

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

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ОЛИМОВА МАНЗУРА ИЛХОМОВНА

**БЕНЗОКСАЗОЛИН-, БЕНЗИМИДАЗОЛИН-, БЕНЗОТИАЗОЛИН-2-ОНЛАР (-
ТИОНЛАР) НИНГ КИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ**

02.00.03-Органик кимё

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

Тошкент – 2020

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

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

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

Олимова Манзура Илхомовна

Бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онлар (-
тионлар) нинг кимёвий ўзгаришлари 3

Олимова Манзура Илхомовна

Химические превращения бензоксазолин-, бензимидазолин-,
бензотиазолин-2-онов (-тионов) 22

Olimova Manzura

Chemical transformations of benzoxazoline-, benzimidazoline-,
benzothiazoline-2-ones (-thiones) 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 45

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

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ОЛИМОВА МАНЗУРА ИЛХОМОВНА

**БЕНЗОКСАЗОЛИН-, БЕНЗИМИДАЗОЛИН-, БЕНЗОТИАЗОЛИН-2-ОНЛАР
(-ТИОНЛАР) НИНГ КИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ**

02.00.03-Органик кимё

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/K68 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Элмуратов Бурхон Жўраевич Кимё фанлари доктори, катта илмий ходим
Расмий оппонентлар:	Маҳсумов Абдулхамид Гофурович Кимё фанлари доктори, профессор Юлдашева Муҳаббат Раззоқбердиевна Кимё фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Тошкент фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc27.06.2017.K.01.03 рақамли Илмий кенгашининг 2020 йил «12» июнь соат 12:00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (99871)227-12-24, факс (99824)246-53-21; 246-02-24. e-mail:chem0102@mail.ru).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (19 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (99871)227-12-24, факс (99824)246-53-21; 246-02-24. e-mail: nauka@nuu.uz).

Диссертация автореферати 2020 йил «5» июнь кuni тарқатилди.
(2020 йил «5» июнь даги №2 рақамли реестр баённомаси).




Х.Т. Шарипов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, к.ф.д., профессор


Д.А. Гафурова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, к.ф.д.


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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунёда янги истиқболли биологик фаол бирикмаларнинг мақсадли синтезини амалга ошириш, уларни қишлоқ хўжалиги ва тиббиётда турли зарарли ҳашоратлар ва касалликларга қарши муваффақиятли қўллаш муҳим масалалардан бири ҳисобланади. Айниқса, бу борада арзон, юқори самарали ва экологик тоза маҳаллий препаратлар яратиш, уларнинг физик-кимёвий, биологик ва фармакологик хоссаларини яхшилаш алоҳида аҳамият касб этади.

Жаҳонда қишлоқ хўжалиги, тиббиёт ва ветеринария амалиётида бензол ҳалқасининг имидазол, оксазол ва тиазол ҳалқалари билан конденсирланиш маҳсулотлари бўлган гетероциклик бирикмалар – бензимидазоллар (БИ), бензоксазоллар (БО) ва бензотиазоллар (БТ) асосида яратилган доривор воситалар кенг қўламда ишлатилмоқда. Жумладан, бу синф бирикмалари асосида яратилган препаратлар гербицид, фунгицидлар (карбендазим, беномил), бактерицид, антигельминт (альбендазол), гипотензив (бендазол) препаратлар сифатида қўлланилмоқда. Шунинг учун, таркибида мазкур гетероциклик фрагментларни сақлаган бирикмаларни янги ҳосилаларининг мақсадли синтезини ва модификациясини амалга ошириш, уларнинг тузилишини замонавий усуллар ёрдамида аниқлаш, олинган бирикмаларни турли биологик хоссаларини текшириш, танлаб олинган биологик фаол моддалар асосида янги дори воситаларини яратиш бўйича илмий тадқиқотлар бажарилмоқда.

Республикамизда маҳаллий хомашёлар асосида дори воситаларини яратишни ривожлантириш йўналишида илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ва фармацевтика бозорини сифатли дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва натижада рақобатбардош препаратларни ҳам табиий хомашёлар ҳам синтетик органик кимё маҳсулотлари асосида яратиш борасида муҳим натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ «Фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, бензимидазоллар, бензоксазоллар, бензотиазоллар ва уларнинг янги ҳосилаларини маъқул синтези, тузилиши ва реакцион қобилиятини ўзига хос жиҳатларини аниқлаш, ҳамда таркибида янги фармакофор фрагментлар бўлган биологик фаол моддаларни яратишга йўналтирилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 25 октябрдаги «Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3983-сон, 2018 йил 17 январдаги «Мамлакат иқтисодиёти тармоқларининг талаб юқори бўлган маҳсулот ва хом ашё турлари билан барқарор таъминлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3479-сон Қарорлари, 2019 йил 10 апрелдаги «Республикамизда 2019-2021 йилларда фармацевтика соҳасини жадал ривожлантиришнинг кейинги чора-

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

тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5707-сон фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бензимидазоллар, бензоксазоллар, бензотиазоллар соҳасида тадқиқотлар 100 йилдан аввал бошланган. Дунёнинг кўпгина мамлакатларида бу синф бирикмалари асосидаги изланишлар жадал олиб борилмоқда. Хусусан, хорижлик олимлар – Siddiqui N., Grasso S., Hu B., Padalkar V.S., Vittal R.B., Hussain R., Wu X., Wei Y.-Q., Teimouri A., Chandramouli G. V. P., Punniyamurthy Th., Kerwin S.M., Narender T., Farrokhpour H., Ming Lu, Li Yang, Шахкельдян И.В., Чайковский В.К., Атрощенко Ю.М. ва бошқалар бензимидазоллар, бензоксазоллар, бензотиазоллар ва уларнинг турли ҳосилаларини синтези, модификацияси ҳамда уларни амалиётда қўлланилишини ўрганиш билан шуғулланишган. Республикамизда мазкур йўналиш ривожига Х.Н. Арипов, Ч.Ш. Қодиров, Х.М. Шахидоятлов, С.А. Ҳасанов, Н.Д. Абдуллаев, Н.К. Рожкова, Н.А. Алиев, К.Б. Гиясов, Р.Г. Афлятунова, Н.Д. Лившиц, А.А. Шаженов, А.Т. Аюпова, И.Б. Пайзиев, А. Султанкулов, Н.С. Мухамедов ва бошқалар ўз изланишлари билан бензоллар синтези, реакциялари ва биологик фаоллигини аниқлашга ўз ҳиссаларини қўшишган.

Ушбу изланишларга қадар бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онлар ва -тионларни алкиллаш, амидоалкиллаш, қайта амидлаш, цианэтиллаш, арилсульфониллаш реакциялари тизимли ўрганилмаган. Шунинг учун, ушбу реакцияларни қиёсий ўрганиш ва маҳсулотлар тузилишини аниқлаш, истиқболли моддаларнинг мақсадли синтезини амалга ошириш янги биологик фаол бирикмалар яратиш нуқтаи-назаридан мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ДИТД П-9.20 рақамли «Гетероциклик бирикмаларнинг реакцион қобилияти асосларини татқиқ этиш ва маҳаллий хомашёлардан принципиал янги, экологик безарар интенсиф технологияларни яратиш» (2003-2005 йй.) ҳамда ДИТД ФА-А9-Т200 рақамли “Диазоллар ва диазинлар қаторида янги бирикмаларнинг мақсадли синтези ва уларни қишлоқ хўжалигида қўллаш учун биологик синондан ўтказиш. Бионсульфон фунгициди, ўсимликлар ўсишини бошқарувчи ва бактерицид Реткил, Термитоцидепин инсектицидларини яратиш» (2012-2014 йй.) мавзуларидаги фундаментал ва амалий тадқиқот лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онлар ва -тионларни янги ҳосилаларининг синтез

усулларини ишлаб чиқиш, уларни тузилиши, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

3-хлорацетилбензотиазолин-2-онлар ва 3-хлорацетилбензотиазолин-2-тионларнинг алифатик ва гетероциклик аминлар билан ўзаро таъсирини амалга ошириш ва реакциялар йўналишини аниқлаш;

β -N-бензоксазолин-2-ил пропионитриллар синтези ва кимёвий ўзгаришларини амалга ошириш;

3-(2-оксобензоксазол-3(2H)-ил)пропион кислота эфирларининг синтези ва уларнинг айрим модификацияларини тадқиқ этиш;

бензимидазол, бензотиазол ва бензопиримидинларни селектив алкиллаш ва цианэтиллаш реакцияларини амалга ошириш ва реакциялар йўналишини аниқлаш;

эвдемик кислота асосида мақсадли интермедиатлар синтез қилиш;

эркин эндоциклик амино гуруҳлари тутган турли гетероциклик аминлар (бензотиазолин-2-он, анабазин ва цитизин) қаторида янги сульфаниламидлар синтезини тадқиқ этиш;

эндоциклик амино гуруҳи ҳимояланган 1,3-диметилбензимидазолин-2-онни хлорсульфониллаш ва маҳсулотни турли аминлар билан реакцияларини амалга ошириш;

синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онлар ва -тионлар, уларни алкиллаш, амидоалкиллаш, цианэтиллаш, қайта амидлаш, хлорсульфониллаш, арилсульфониллаш маҳсулотлари танланган.

Тадқиқотнинг предмети қайта амидлаш реакцияларидан олинган хлорацетамидлар, амидоалкиллаш маҳсулотлари, гетероциклик пропионитриллар ва улар асосида олинган кислоталар, хлорангидридлар, амидлар, гетероциклик пропион кислоталарини этерификация ва гидразидлаш маҳсулотлари, 2H (метил) бензимидазоллар, бензимидазолин-2-он ва -2-тион, бензотиазолин-2-тион ва 2-метилбензопиримидин-4-он қаторида селектив алкиллаш ва цианэтиллаш маҳсулотлари (N- ёки S-ҳосилалар), эвдемик кислота асосида олинган ҳосилалар, анабазин ва цитизинни арилсульфониллаш маҳсулотлари, 1,3-диметилбензимидазолин-2-онни хлорсульфониллаш ва унинг аминлар билан таъсиридан синтез қилинган сульфонамидлар ҳамда бу маҳсулотларни олишнинг шароитлари, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Нозик органик синтез усуллари, ИҚ-, ^1H ва ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хроматография (юпқа қатламли (ЮҚХ) ва колонкали (КХ)) ҳамда биологик тадқиқот усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

илк бор 3-хлорацетилбензотиазолин-2-онларнинг турли аминлар билан реакцияларида қайта амидланиш туфайли тегишли бензотиазолин-2-онлар ва хлорацетамидлар ҳосил бўлиши, улар бензотиазолин-2-онлар билан

амидометиллаш реакциясига киришиб тегишли 3-(N,N-диалкиламидометил)бензотиазолин-2-онларни ҳосил қилиши аниқланган;

3-хлорацетилбензотиазолин-2-тион аминлар билан реакцияга киришганда хлор атомининг аминлар билан нуклеофил алмашилиши содир бўлмасдан, қайта амидланиш кетиб хлорсирка кислотасининг амидлари олиниши, уларни бензотиазолин-2-тион билан реакциясидан эса янги амидоалкиллаш маҳсулотлари - 2-(N,N-диалкиламидометил)тиобензотиазоллар ҳосил бўлиши исботланган;

2Н (метил) бензимидазоллар, бензимидазолин-2-он ва -2-тион, бензотиазолин-2-тион ва 2-метилбензопиримидин-4-он қаторида селектив алкиллаш, моно- ва бис-цианэтиллаш реакциялари N- ёки S-атомларига кетиши топилган ва реакциянинг йўналиши субстратнинг тузилишига ва реакция шароитига боғлиқ эканлиги аниқланган;

эвдемик кислота мураккаб эфирларини нитроловчи аралашма билан реакцияси натижасида моно-нитро ҳосилалар ҳосил бўлмасдан, фақат 2,6-динитроҳосилалар ҳосил бўлиши аниқланган ва асослаб берилган;

бензотиазолин-2-он, анабазин дигидрохлорид ва цитизин мисолида арилсульфониллаш реакциялари нисбатан юмшоқ шароитда олиб борилганда реакция бевосита эркин - эндоциклик аминогуруҳга региоселектив тарзда кетиши ва тегишли сульфонамидлар ҳосил бўлиши аниқланган;

эндоциклик амино гуруҳи метил гуруҳлари билан ҳимояланган 1,3-диметилбензимидазолин-2-онни хлорсульфон кислота билан реакцияси олиб борилганда, реакция ароматик ҳалқада электрофил алмашилиши билан содир бўлиб 5-хлорсулфонил-1,3-диметилбензимидазолин-2-он ҳосил бўлиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

бензоксазолин-2-онларни катализаторсиз шароитда цианэтиллашнинг оддий ва самарали усули ишлаб чиқилган ва юқори унумлар билан β-N-бромбензоксазолинон-2-ил пропионитриллар, булардан эса органик кимёда синтон сифатида кенг қўлланилиши мумкин бўлган гетероциклик карбон кислоталар, уларнинг хлорангидридлари ва амидлари синтез қилинган;

3-(6Н(бром)-2-оксобензоксазол-3(2Н)-ил)пропион кислоталари асосидаги кимёвий ўзгаришлар (этерификация, гидразидлаш) натижасида янги билдинг-блоклар синтез қилиш усуллари яратилган;

эвдемик кислота мураккаб эфирларини нитроловчи аралашма билан реакцияси натижасида органик ва биоорганик кимёда муҳим хомашё бўлиб хизмат қилувчи метил (ёки этил) 2,6-динитро-3,4,5-триметоксибензоатлар синтез қилинган;

фармакофор гетероҳалқа сақлаган гетероциклик аминлар (бензотиазолин-2-он, анабазин, цитизин) қаторида мақсадли арилсульфониллаш реакцияларини олиб бориш натижасида потенциал фаол сульфонамидлар синтез қилишнинг самарали усуллари яратилган;

азот атомлари ҳимояланган - N1,N3-диметил бензимидазолин-2-он мисолида бензол ҳалқасини региоселектив хлорсульфониллаш орқали юқори унум (90%) билан 5-хлорсулфонил-1,3-диметилбензимидазолин-2-он олиш

усули ишлаб чиқилган;

5-хлорсульфонил-1,3-диметилбензимидазолин-2-оннинг алифатик ва гетероциклик аминлар билан реакцияларидан мақсадли равишда янги сульфонамидларни синтез қилиш усуллари яратилган;

олиб борилган тадқиқотлар натижасида синтез қилинган бирикмалар орасида юқори самарали ўстирувчилик, инсектицидлик ва гербицидлик хоссаларга эга бўлган моддалар борлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларнинг ишончлилиги замонавий ИҚ-, ^1H ва ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хроматография (ЮҚХ, КХ), биологик ва бошқа тадқиқот усулларида олинган натижалар асосида ишончли тарзда таҳлил қилинган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор тизимли тарзда бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онлар ва -тионлар, уларни алкиллаш, амидоалкиллаш, цианэтиллаш, қайта амидлаш, хлорсульфониллаш, арилсульфониллаш реакциялари олиб борилган ва жараёнларга таъсир этувчи асосий омиллар аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти синтез қилинган бирикмалар орасида юқори ўстирувчилик, инсектицидлик ва гербицидлик фаолликка эга моддалар борлиги, шунингдек алкил, амидоалкил, цианэтил, хлорсульфонил, арилсульфонил ҳосилаларнинг синтез усуллари яратилиши, ҳамда 80 та бирикма синтез қилиниши ва улардан 63 тасининг янги эканлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотларнинг жорий қилиниши. Бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онлар ва -тионлар, уларни ҳосилаларининг самарали синтез усуллари ва модификацияларини тадқиқ қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

носелектив гербицид фаолликка эга Мефосин препарати учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (№ІАР05934, 23.08.2019 й.). Натижада композиция таркибига кирувчи асосий таъсир этувчи модда - 2-метил-5-хлорбензимидазолнинг сифат ва миқдорий таҳлил усуллари яратиш имконини берган;

метил 2,6-динитро-3,4,5-триметоксибензоат ва этил 2,6-динитро-3,4,5-триметоксибензоатларнинг рентген тузилиш таҳлили натижалари Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC 1546900, 1546901). Натижада базага киритилган янги бирикмалар ўхшаш моддаларни тузилишини аниқлаш имконини берган;

β -N-бензоксазолин-2-тион пропионитриллари синтези ва уларнинг кимёвий ўзгаришлари асосида β -(N-бензоксазолин-2-тион) пропион кислоталарининг олиниш усуллари ФПФИ Т.3–14 рақамли “Бензоксазолин-2-он карбон кислоталарининг микроэлементлар билан комплекс бирикмаларини синтез қилиш ва олинган бирикмаларда структура-биофаоллик боғлиқликни тадқиқ қилиш” мавзусидаги фундаментал лойиҳада бензоксазолин-2-он карбон кислоталарининг микроэлементлар билан

комплекс бирикмаларини синтез қилишда фойдаланилган (Фанлар академиясининг 2019 йил 10 майдаги 4/1255-1398 сон маълумотномаси). Натижада бензоксазолин-2-тион, сирка ва пропион кислоталари қатори янги тузлари олинган, уларни кристалл ва молекуляр тузилишларини аниқлашнинг самарали усулларини яратиш имконини берган;

β -(N-бензоксазолин-2-тион) – ва β -(N-бензотиазолин-2-он) пропион кислоталарининг синтез усулларидан M/UZ-GER 58/2013 рақамли “Арил-, гетерилкарбон кислоталарнинг металлокомплекслари асосида янги юқори самарали ўсимликларни ўстириш стимуляторларини излаш” мавзусидаги фундаментал лойиҳада янги бензоксазолин-2-тион, бензотиазолин-2-он пропион кислоталари қатори металлокомплексларини синтез қилишда фойдаланилган (Фанлар академиясининг 2019 йил 10 майдаги 4/1255-1399 сон маълумотномаси). Натижада гетероциклик пропион кислоталари қатори тузларини кристалл ва молекуляр тузилишларини аниқлашнинг самарали усулларини яратиш имконини берган;

амидоалкиллаш, арилсульфониллаш, нитриллар синтези ва уларнинг модификацияси, 3,4,5-триметоксибензой кислота эфирларини нитролаш реакцияларидан ФПФИ-70-08 рақамли «Циклик амид ва тиоамидларни кўп ёкламали реакцион қобиляти», ФА-А6-Т-114 рақамли «Танлаб таъсир этувчи Мебинол гербицидини яратиш», ФА-Ф3-Т047 рақамли «Алкалоидлар ва уларнинг синтетик аналоглари қаторида янги С-С боғлари ҳосил қилиш усулларини назарий асослари», ФА-Ф7-Т207 рақамли «Биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари», ВА-ФА-Ф-7-006 рақамли «Сульфонилмочевиналар, триазинлар ва уларнинг гетероциклик аналоглари қаторида селектив пестицидларнинг янги авлодини синтез қилишнинг фундаментал асослари» мавзусидаги фундаментал лойиҳаларда таркибида N-азот ва S-олтингугурт атомлари сақлаган истиқболли гетероциклик бирикмаларни турли шароитларда алкиллаш, акрилонитрил билан цианэтиллаш, асимметрик углерод атоми ҳосил қилиш, 2-алкилбензимидазоллар қаторида селектив пестицидларни синтез қилишда фойдаланилган (Фанлар академиясининг 2019 йил 10 майдаги 4/1255-1397 сон маълумотномаси). Натижада, циклик амид ва тиоамидларни реакцион қобилятини аниқлаш, Мебинол гербицидининг янги 2-алкилҳосилаларини бир босқичли усулда олиш, молекуласида хирал марказ сақлаган гетероциклик бирикмалар синтез қилиш, Мефосин гербицидининг янги самарали композициясини яратиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 13 та, жумладан 6 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш чоп этилган, шулардан 1 та патент, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган

илмий нашрларда 4 та мақола республика, 5 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 109 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

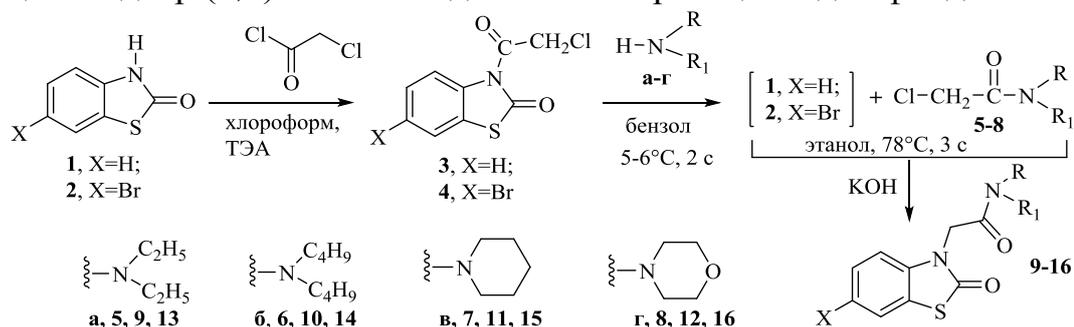
Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган,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

Диссертациянинг «**Бензоксазол, бензимидазол ва бензотиазол қатори бирикмаларнинг синтези, кимёвий ўзгаришлари ва биологик фаоллиги**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотларнинг натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Маълумотлар умумлаштирилган ва илмий-таҳлилий хулосалар чиқарилган ҳамда илмий адабиётлардаги маълумотлар асосида диссертация ишининг мақсади, вазифалари, долзарблиги ва муҳимлиги белгилаб берилган.

Диссертациянинг «**Бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онлар (-тионлар) ҳосилалари синтези ва реакциялари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот натижалари келтирилган.

3-Хлорацетилбензотиазолин-2-онларнинг алифатик ва гетероциклик аминлар билан ўзаро таъсири

Потенциал биологик фаол моддалар синтез қилиш ва реакциялар йўналишини аниқлаш мақсадида 3-хлорацетилбензотиазолин-2-онларни (**3**, X=H; **4**, X=Br) аминлар билан ўзаро таъсири ўрганилди. Тадқиқотлар кўрсатадики, улар (**3**, **4**) аминлар (диэтиламин (**а**), дибутиламин (**б**), пиперидин (**в**), морфолин (**г**)) билан таъсирлашганда, Cl атомининг аминлар билан нуклеофил алмашилиши кетмасдан қайта амидланиш кетади ва бензотиазолин-2-онлар (**1**, X=H; **2**, X=Br) ва хлорацетамидлар (**5-8**) ҳосил бўлади. 3-Амидометилбензотиазолин-2-онларни (**9-16**) Cl атомининг (**3,4**) аминлар (**а-г**) билан нуклеофил алмашилиши орқали синтез қилишнинг имкони бўлмаганлиги сабабли, альтернатив усулдан - **1,2**-моддаларни хлорацетамидлар (**5,8**) билан амидоалкиллаш реакциясидан фойдаланилди:



Айтиш лозимки, бунда одатда қўлланиладиган ТЭА (кислота акцептори) иштирокида узоқ вақт (30 соат) қиздирилганда ҳам амидоалкиллаш содир бўлмайди. Лекин, кислота акцептори сифатида КОН қўлланилганда нисбатан пастроқ унум билан амидлар (**9-16**) ҳосил бўлади, уларнинг тузилиши спектроскопия усуллари ва элемент анализи натижалари асосида исботланди.

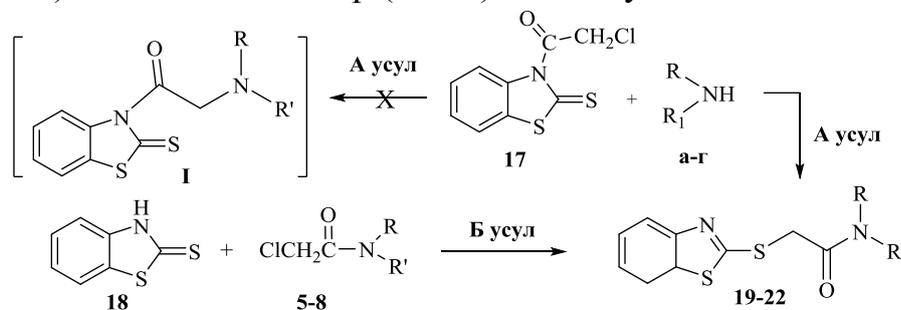
1-Жадвал. Синтез қилинган моддаларнинг (**9-16**) баъзи физик-кимёвий катталиклари

Бирикма	X	Хлор-ацетамид	Брутто формула	Rf (Элюент)	Суёқланиш ҳарорати, °С	Унум, %
9	H	5	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	0.50 (М)	84-86	52
10	H	6	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	0.56 (М)	102-104	43
11	H	7	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	0.48 (Л)	88-88	56
12	H	8	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	0.41 (Л)	90-92	54
13	Br	5	C ₁₃ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ S	0.40 (Д)	110-112	48
14	Br	6	C ₁₇ H ₂₃ BrN ₂ O ₂ S	0.50 (Д)	97-98	36
15	Br	7	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ S	0.55 (Г)	120-122	41
16	Br	8	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S	0.46 (Г)	127-129	42

Натижалар кўрсатадики, хлорацетамидлардаги (**5-8**) ўринбосар ҳажмини катталаниши билан маҳсулотлар (**9-10** ва **13-14**) унуми 9-12% га камаяди (1-жадвал), бу ҳолатни фазовий омиллар билан тушунтириш мумкин. Шундай қилиб, 3-хлорацетил-ҳосилаларнинг турли аминлар билан реакцияларида қайта амидланиш содир бўлиши туфайли тегишли бензотиазолин-2-онлар ва хлорацетамидлар ҳосил бўлади. Улар КОН иштирокида ўзаро амидо-метиллаш реакциясига киришиб тегишли амидларни (**9-16**) ҳосил қилади.

3-Хлорацетилбензотиазолин-2-тионнинг алифатик ва гетероциклик аминлар билан таъсирланиши

Маълумки, 3-хлорацетилбензотиазолин-2-тионнинг (**17**) нуклеофил реагентлар билан реакциялари иккита марказга: C=S гуруҳининг ҳужуми ёки Cl атомининг аминогуруҳ билан нуклеофил алмашиниши билан содир бўлиши мумкин. Тажрибалар кўрсатадики, дастлабки тион (**17**) алифатик (**а, б**) ва гетероциклик (**в, г**) аминлар билан таъсирлашганда 3-(N,N-диалкил-амидометил) бензотиазолин-2-тионлар (**18**) ҳосил бўлмасдан, 2-(N,N-диалкил-амидометил)тиобензотиазоллар (**19-22**) ҳосил бўлади:



а, 5, 19 R=R₁=C₂H₅; **б, 6, 20** R=R₁=C₄H₉-н; **в, 7, 21** R=R₁=(CH₂)₅; **г, 8, 22** R=R₁=(CH₂)₂O(CH₂)₂

А усул: **17** : **а-г** - 1:2, бензол, 20-25°C, 4 с (**60-70%**); Б усул: **18** : **5-8** : ТЭА - 1:1:1, ацетон, 20-25°C, 1 с (**63-72%**)

Яъни, тион (**17**) аминлар (**а-г**) билан реакцияга киришганда Cl атомининг аминлар билан нуклеофил алмашиниши содир бўлмасдан, қайта амидланиш жараёни боради ва бензотиазолин-2-тион (**18**) ҳамда хлорсирка кислотасининг амидлари (**5-8**) ҳосил бўлади; бунда амидлар ТЭА иштирокида тион (**18**) билан таъсирлашиб амидоалкиллаш

маҳсулотларини (19-22) ҳосил қилади. Таъкидлаш лозимки, реакциялар икки усулда (А ва Б) олиб борилди. А усулга асосан тионнинг (17) аминлар (а-г) билан реакциялари 1:2 нисбатда, Б усулда эса тион (18), хлорацетамид (5-8) ва ТЭА нинг 1:1:1 нисбатларда олиб борилади.

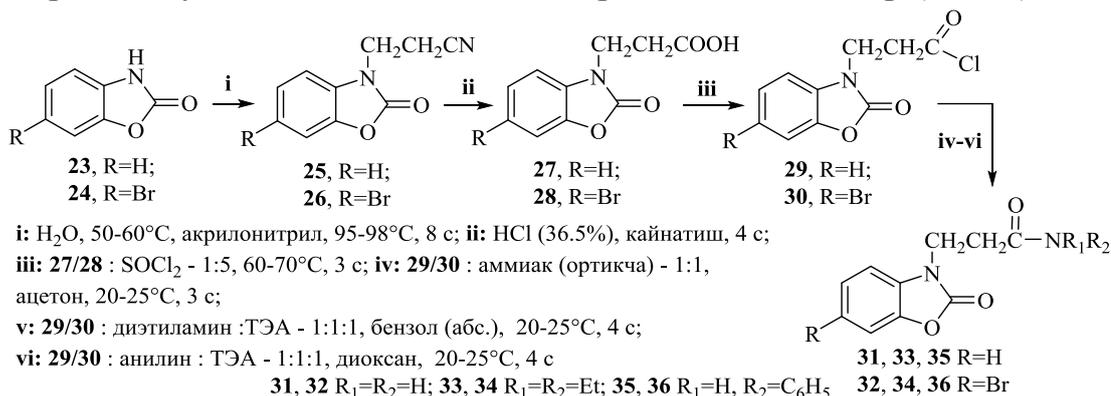
2-Жадвал. Олинган бирикмаларнинг (19-22) баъзи физик-кимёвий катталиклари

Бирикма	Брутто формуласи	Суюқланиш ҳарорати, °С	Rf (Элюент)	Унум, %	
				А усул	Б усул
19	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS ₂	51-53	0.8 (Д)	67	70
20	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ OS ₂	мойсимон	0.5 (Д)	70	72
21	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂	107-109	0.5 (Е)	67	69
22	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	110-112	0.6 (Е)	60	63

Натижада Б усулда нисбатан юқорироқ унумлар билан тегишли S-амидоалкиллаш маҳсулотлари (19-22) синтез қилинди. Олинган моддаларни (19-22) тузилиши ИҚ-, УБ-спектроскопия, масс-спектрометрия ва элемент анализ натижалари ҳамда муқобил (*встречный*) синтез билан тасдиқланди.

β-N-Бензоксазолин-2-ил пропионитриллар синтези ва кимёвий ўзгаришлари

Самарали цианэтиллаш усулини яратиш ва олинган пропионитрилларнинг айрим кимёвий ўзгаришларини ўрганиш мақсадида бН(бром)-бензоксазолин-2-онларни (23,24) акрилонитрил билан реакциясини сувли эритмада катализаторсиз олиб борилди ва юқори унумлар билан β-N-бензоксазолин-2-ил пропионитрил (25, 99%) ва β-N-6-бромбензоксазолин-2-ил пропионитрил (26, 80%) олишга эришилди. Тадқиқотлар давомида пропионитриллар (25, 26) конц. HCl иштирокида қайнатилди ва юқори унумлар билан β-N-бензоксазолин-2-ил пропион кислоталар (27, 28) олинди:



Ушбу шароитда нитрил гуруҳининг карбоксил гуруҳигача гидролизланиши жуда осон бориши кузатилди. Олинган пропион кислоталарнинг (27, 28) реакция фаоллигини ошириш учун, уларни ортикча (5 экв.) SOCl₂ билан реакциялари олиб борилди ва юқори унумлар (90-95%) билан тегишли β-N-бН(бром)бензоксазолин-2-ил пропион кислоталарининг хлорангидридлари (29, 30) олинди. Тадқиқотлар давомида, хлорангидридларни (29, 30) турли асослиликка эга аминлар билан нуклеофил алмашилиш реакциялари хона ҳароратида олиб борилди. Таъкидлаш лозимки, реакция натижасида синтез қилинган амидларнинг (31-36) унуми жуда юқори (3-жадвал) бўлиб, аминларнинг асослилиги реакциялар боришига ва маҳсулотлар унумига сезиларли таъсир этмайди.

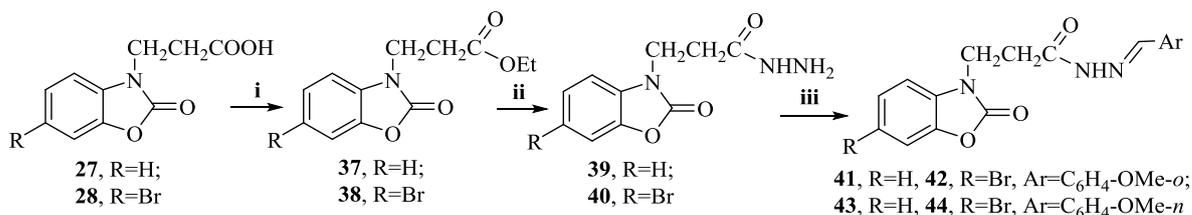
3-Жадвал. Олинган маҳсулотларнинг (25-36) айрим катталиклари

Маҳсулот	Брутто формуласи	Масс-спектр, [M] ⁺	Суюкланиш ҳарорати, °С	R _f (Элюент)	Унум, %
25	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂	-	117-119	0.40 (Г)	99
26	C ₁₀ H ₇ BrN ₂ O ₂	266/268	148-149	0.60 (Г)	80
27	C ₁₀ H ₉ NO ₄	-	119-120	0.50 (Е)	96
28	C ₁₀ H ₈ BrNO ₄	285/287	164-165	0.54 (Е)	93
29	C ₁₀ H ₈ ClNO ₂	-	117-119	0.33 (И)	90
30	C ₁₀ H ₇ BrClNO ₃	303/305/307	140-141	0.50 (И)	90
31	C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₃	206/208	195-196	0.40 (Л)	90
32	C ₁₀ H ₉ BrN ₂ O ₃	284/286	212-214	0.44 (Л)	92
33	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	262	40-41	0.48 (Л)	92
34	C ₁₄ H ₁₇ BrN ₂ O ₃	340/342	80-81	0.40 (Л)	94
35	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃	282	157-158	0.55 (Д)	88
36	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	360/362	190-191	0.60 (Д)	91

Шундай қилиб, бензоксазолин-2-онларни катализаторсиз шароитда цианэтилланинг оддий ва самарали усули ишлаб чиқилди ҳамда юқори унумлар билан олинган пропионитриллар асосида тегишли кислоталар, уларнинг хлорангидридлари ва амидларининг синтези амалга оширилди.

3-(2-Оксобензоксазол-3(2Н)-ил)пропион кислота эфирларининг синтези ва уларнинг айрим модификациялари

Бензоксазолин-2-он ҳосилалари синтези ва модификацияларини давом эттириб, олинган карбон кислоталарнинг (**27,28**) этерификация реакциялари абс. EtOH да амалга оширилди ва 3-(6Н(бром)-2-оксобензоксазол-3(2Н)-ил)пропион кислота этил эфирлари (**37,38**) (75-80%), уларни гидразин гидрат (85%) билан реакциялари нисбатан паст ҳароратда олиб борилди ва 3-(6Н(бром)-2-оксобензоксазол-3(2Н)-ил)пропион кислота гидразидлари (**39, 40**) юқори унумлар (87-95%) билан синтез қилинди:



i: EtOH (абс.), H₂SO₄ (кат.), 78°C, 5 с; ii: N₂H₄ H₂O (85%), 10°C, 1 с; iii: 39/40 : ArCHO - 1:1, этанол, 78°C, 3 с

Этоксигуруҳининг (**37, 38**) ОН гуруҳларига (**27, 28**) нисбатан нуклеофиллиги юқори бўлганлиги туфайли улардаги мураккаб эфир боғи (O=C-OEt) кучли нуклеофил реагентлар таъсирида нисбатан паст ҳароратда ва қисқа вақтда осон узилади, ҳамда керакли гидразидларни ҳосил қилади (4-жадвал).

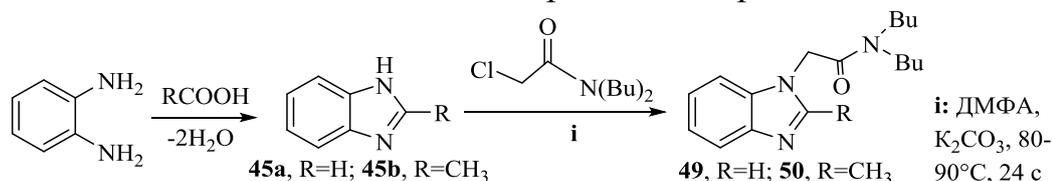
4-Жадвал. Синтез қилинган бирикмаларнинг (**37-44**) баъзи физик-кимёвий катталиклари

Маҳсулот	Брутто формуласи	Суюкланиш ҳарорати, °С	R _f (Элюент)	Унум, %
37	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄	мойсимон	0.60 (М)	80
38	C ₁₂ H ₁₂ BrNO ₄	45-47	0.80 (М)	75
39	C ₁₀ H ₁₁ N ₂ O ₃	142-143	0.57 (Д)	95
40	C ₁₀ H ₁₀ BrN ₂ O ₃	183-184	0.60 (Д)	87
41	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄	174-175	0.55 (Е)	75
42	C ₁₈ H ₁₆ BrN ₃ O ₄	204-205	0.50 (Е)	77
43	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄	201-203	0.70 (Е)	81
44	C ₁₈ H ₁₆ BrN ₃ O ₄	230-231	0.54 (Е)	83

Олинган гидразидлар таркибидаги гидразин фрагменти реакцион қобилияти юқори бўлган марказдир. Ароматик альдегидлар билан конденсация **39**, **40**:альдегид - 1:1 нисбатда этанолда олиб борилди ва тегишли гидразидлар (**41-44**) яхши унумлар (75-83%) билан синтез қилинди. Уларнинг тузилиши ИҚ-спектроскопия, масс-спектрометрия ва элемент анализи натижалари асосида тасдиқланди. Шундай қилиб, пропион кислоталари (**27,28**) асосидаги модификациялар натижасида янги реакцион марказ сақлаган билдинг-блоклар (**37-44**) олишнинг самарали усуллари ишлаб чиқилди.

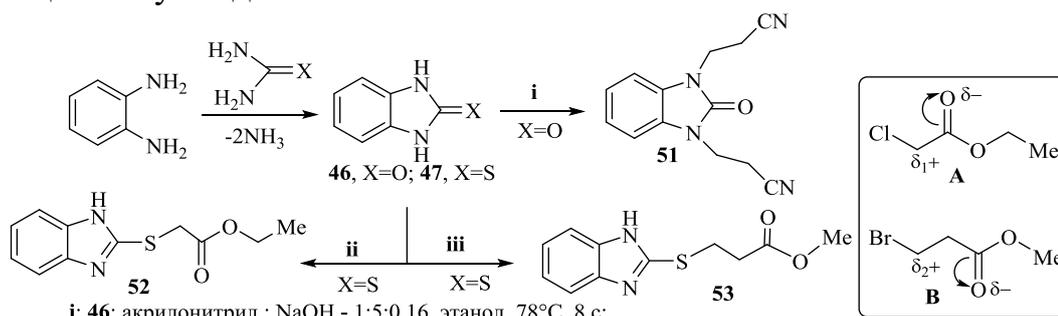
Бензимидазол, бензотиазол ва бензопириимидинларни селектив алкиллаш ва цианэтиллаш

Тадқиқотлар давомида N-моно-, N,N-ди- ва S-моноалмашган ҳосилаларга олиб келадиган алкиллаш ва цианэтиллаш реакцияларини амалга оширдик. Хусусан, бензимидазол (**45a**) ва 2-метилбензимидазолни (**45b**) N,N-дибутилхлорацетамид билан амидоалкиллаш реакциялари реагентларининг **45a/45b**:N,N-дибутилхлорацетамид:K₂CO₃ эквимольяр (1:1:1) нисбатдаги аралашмасини 80-90°C да 24 соат қиздириб олиб борилди:



Натижада яхши унумлар билан N³-амидоалкилҳосилалар - **49** (63%), **50** (80%) олинди. Уларнинг ¹H ЯМР-спектрида: 5 та (H-2, H-4, H-5, H-6, H-7, **49**) ва 4 та ароматик (H-4, H-5, H-6, H-7; **50**) протонларнинг 7.11-7.57 м.у.да (**49**) ва 7.04-7.45 м.у.да (**50**) кимёвий силжишга (КС) эгалиги, шунингдек спектрнинг алифатик соҳасида N,N-дибутил фрагментига тегишли 18 та протонни, С-2 даги (**50**) CH₃ гуруҳини, ҳамда амидоалкил ва бензимидазол фрагментини боғлаб турган CH₂ гуруҳини [=N-CH₂-C(O)-] (“кўприк”) 5.21 м.у. (**49**) ва 5.1 м.у. да (**50**) сигналларини аниқланиши уларнинг тузилишини тасдиқлайди.

Тадқиқотлар иккита иккиламчи N-H гуруҳи тутган бензимидазолин-2-он (**46**) ва бензимидазолин-2-тион (**47**) билан давом эттирилди. Акрилонитрилнинг (АН) субстратга (**46**) электрофил бирикиш реакцияси реагентларнинг **46**:АН:NaOH – 1:5:0.16 нисбатдаги аралашмасини абсолют этанолда қайнатиб олиб борилди ва натижада яхши унум билан дицианэтиллаш маҳсулоти (**51**, 76%) олинди; лекин бунда O²-цианэтил ҳосила ҳосил бўлмади:



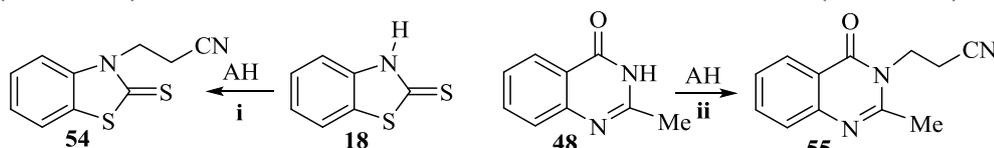
i: **46**: акрилонитрил : NaOH - 1:5:0.16, этанол, 78°C, 8 с;

ii: **47**: хлорсирка кислотанинг этил эфири:ТЭА - 1:1:1, ацетон, 56°C, 16 с;

iii: **47**: бромпропион кислотанинг метил эфири:K₂CO₃ - 1:1:1.4, ацетон, 56°C, 24 с

Тионни (**47**) алкиллаш хлорсирка кислотанинг этил эфири (**47**:алкилловчи агент:ТЭА-1:1:1) ва бромпропион кислотанинг метил эфири (**47**:алкилловчи агент:K₂CO₃ – 1:1:1.4) билан олиб борилди ва селектив равишда S-алкил-хосилалар - 2-этоксикарбонилметилтиобензимидазол (**52**, 84.7%) ва 2-метоксикарбонилэтилтиобензимидазол (**53**, 40%) олинди. β-Бромгалогенкарбон кислота билан реакция нисбатан кучли асос (K₂CO₃) иштирокида ва узокрок вақт олиб борилган бўлсада, маҳсулот (**53**) сезиларли даражада паст унум билан (40%) ҳосил бўлди. α-Галогенкарбон кислота эфири (**A**, δ₁+), β-галогенкарбон-кислота эфирига (**B**, δ₂+), нисбатан кучлироқ электрофил реагент бўлганлиги учун бу ерда δ₁+>δ₂+ тенгсизлик ўринлидир.

Тадқиқотлар бензотиазолин-2-тион (**18**) ва 2-метилхиназолин-4-онни (**48**) β-цианэтиллаш билан давом эттирилди. Уларни АН билан реакциялари реагентларнинг **18**:АН:K₂CO₃ - 1:2:0.25 ва **48**:АН:K₂CO₃ – 1:2:0.08 нисбатдаги аралашмасини этанолда қайнатиб олиб борилди ва 3-цианэтилбензотиазол-2-тион (**54**, 77%) ва N³-цианэтил-2-метилхиназолин-4-он (**55**, 40%) олинди:



i: **18**:АН:NaOH - 1:2:0.25, этанол, 78°C, 8 с, 20-25°C, 12 с;

ii: **48**:АН:NaOH - 1:2:0.08, этанол, 78°C, 5-6 с, 20-25°C, 12 с.

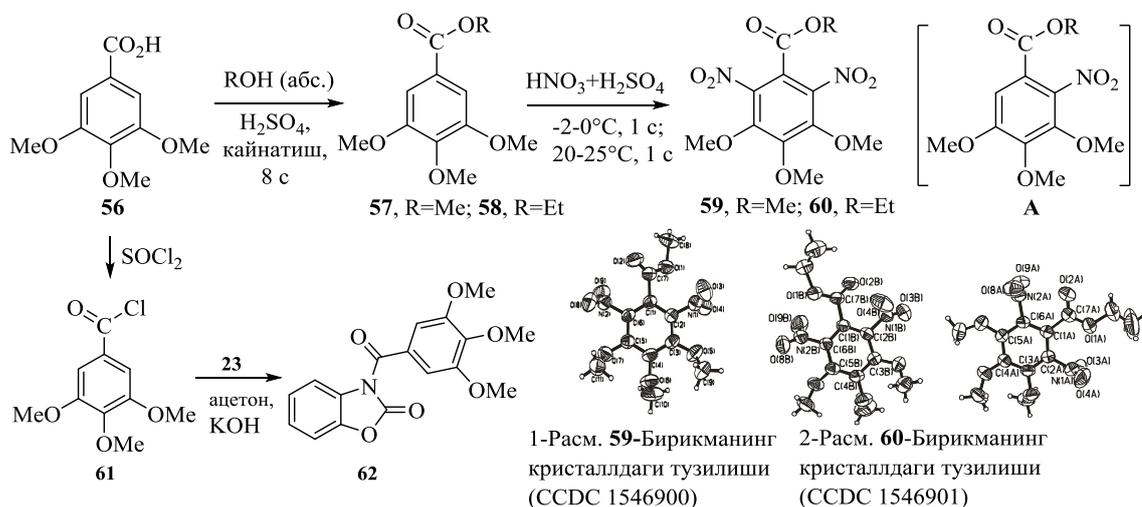
5-Жадвал. Синтез қилинган бирикмаларнинг (**49-55**) айрим физик-кимёвий катталиклари

Бирикма	Брутто-формула	Сууюқланиш ҳарорати, °С	R _f (элюент)	Унум, %
49	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O	110-112	0.8 (A)	63
50	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O	99-100	0.8 (Л)	80
51	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	166-168	0.5 (Б)	43
52	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	96	0.5 (М)	84.7
53	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	82-84	0.8 (Е)	40
54	C ₁₀ H ₈ N ₂ S ₂	175-176	0.8 (В)	77
55	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O	152-154	0.4 (Е)	40

Шундай қилиб, 2Н (метил) бензимидазоллар, бензимидазолин-2-он ва -2-тион, бензотиазолин-2-тион ва 2-метилбензопиримидин-4-он қаторида селектив алкиллаш ва цианэтиллаш реакциялари N- ёки S-атомларига кетиши аниқланди. Реакциянинг бу йуналишда кетиши субстратларнинг тузилишига ва реакция шароитига боғлиқ эканлиги аниқланди.

Эвдемик кислота асосида мақсадли интермедиатлар синтези

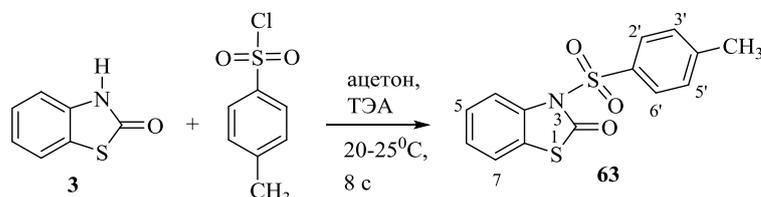
Органик ва биоорганик кимёда молекулага фармакофор фрагментларни киритиш муҳим аҳамиятга эга. Мана шундай фрагментлардан бири 3,4,5-триметоксибензой (**56**, эвдемик) кислота қолдиғидир. Шу мақсадда, дастлаб кислотани (**56**) абсолют MeOH ва EtOH да этерификация қилиб мураккаб эфирлар - метил (этил) 3,4,5-триметоксибензоатлар (**57**, **58**) олинди. Улар нитроловчи аралашма билан реакцияга киришганда фақат динитро-маҳсулотлар - метил (этил) 2,6-нитро-3,4,5-триметоксибензоатлар (**59**, 50%; **60**, 48%) ҳосил бўлиши кузатилди. Бунда моно-нитрохосилалар (**A**) ҳосил бўлиши кузатилмади. Реакциянинг иккала марказга (Н-2 ва Н-6) кетишини молекуладаги OMe гуруҳларининг таъсири билан тушунтириш мумкин:



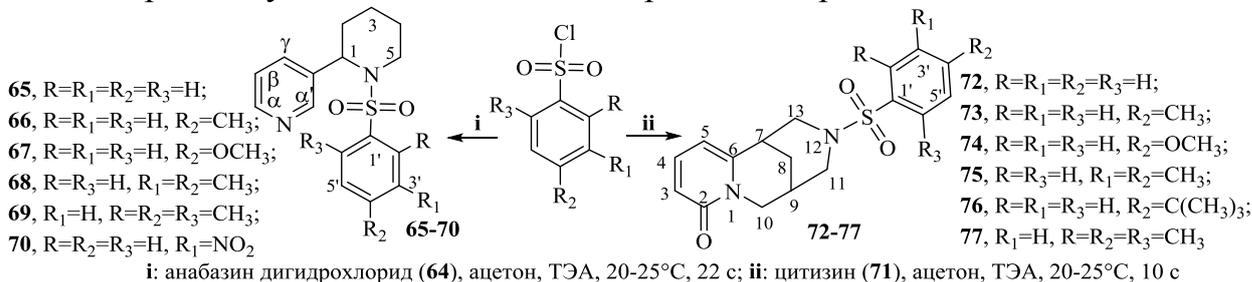
Уларнинг тузилиши ИҚ-, ¹Н ЯМР-спектроскопия ва РТТ натижалари (1- ва 2-расмлар) асосида исботланди. 3,4,5-Триметоксибензой кислотанинг (**56**) ортиқча олинган тионил хлорид билан реакцияси 1.5 соат қиздириб олиб борилди ва 3,4,5-триметоксибензоил хлорид (**61**) синтез қилинди. Унинг бензоксазолин-2-он (**23**) билан реакцияси ацетонда КОН иштирокида олиб борилди ва 3-(3,4,5-триметоксибензоил)бензоксазол-2(3Н)-он (**62**, 76%) олинди. Натижада гетероциклик молекулага триметоксибензоил фрагментини киритиш усули ишлаб чиқилди.

Янги гетероциклик сульфаниламидлар синтези

Турли гетероҳалка сақлаган сульфаниламидларни синтез қилиш, реакциялар боришига таъсир этувчи омилларни аниқлаш мақсадида эндоциклик амина гуруҳ тутган бензотиазолин-2-он (**3**), табиий алкалоидлар - анабазин (**64**) ва цитизиннинг (**71**) турли алмашинган ароматик сульфохлоридлар билан реакциялари олиб борилди. Хусусан, **3** ни *n*-метилбензолсульфохлорид билан ТЭА иштирокида арилсульфониллаш натижасида 3-тозилбензотиазол-2(3Н)-он (**63**, 66%) олинди:



Тадқиқотлар давомида, табиий алкалоид – анабазин дигидрохлоридни (**64**) арилсульфониллаш реагентларнинг **64**:NaOH:арилсульфохлорид:ТЭА – 1:2:1:1 нисбатларида олиб борилди; бунда, реакциялар секинроқ (22 соат) кетиб сульфонамидлар (**65-70**) 40-65% унум билан ҳосил бўлади (6-жадвал). Моддаларнинг тузилиши ¹Н ЯМР-спектроскопия ёрдамида тасдиқланди:



Цитизинни (71) арилсульфониллаш реагентларнинг 71:арилсульфо-хлорид:ТЭА – 1:1:1 нисбатларида олиб борилди ва тегишли сульфонамидлар (72-77) 43.5-76% унумлар билан олинди. Демак, арилсульфониллаш реакциялари цитизинда анабазин дигидрохлоридга нисбатан қисқароқ вақтда (10 соатда) кетади. Олинган сульфонамидларнинг (72-77) тузилишлари ¹H ЯМР ва РТТ асосида тасдиқланди (3-6-расмлар).

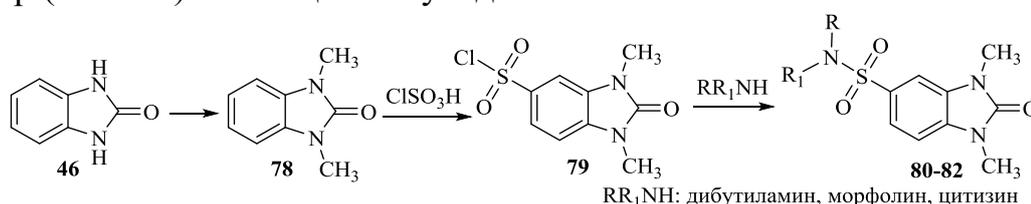


3-Расм. 72-Бирикманинг кристаллдаги тузилиши 4-Расм. 74-Бирикманинг кристаллдаги тузилиши 5-Расм. 75-Бирикманинг кристаллдаги тузилиши 6-Расм. 76-Бирикманинг кристаллдаги тузилиши

6-Жадвал. Бирикмаларнинг (63, 65-70, 72-77, 79-82) баъзи физик-кимёвий катталиклари

Маҳсулот	Брутто формула	Суюқланиш ҳарорати, °С	R _f (элюент)	Унум, %
63	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃ S ₂	176-178	0.50 (Е)	66
65	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	132-134	0.61 (И)	60
66	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	124-126	0.58 (И)	52
67	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	120-122	0.50 (И)	40
68	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	157-158	0.60 (И)	54
69	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	117-119	0.60 (И)	49.4
70	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	122-123	0.55 (И)	65
72	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	258-260	0.50 (Д)	54
73	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	202-204	0.70 (Д)	44
74	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	216-218	0.57 (Д)	70
75	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	265-267	0.60 (Д)	62.3
76	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃ S	257-259	0.66 (Д)	76
77	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	194-196	0.60 (Д)	43.5
79	C ₉ H ₉ ClN ₂ O ₃ S	182-184	0.65 (И)	90
80	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	90-91	0.65 (А)	68.4
81	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	198-199	0.30 (А)	73
82	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	184-186	0.37 (М)	60

Демак, мазкур алкалоидларни арилсульфониллаш нисбатан юмшоқ шароитда олиб борилганда реакция бевосита эндоциклик аминогуруҳга кетади. Тадқиқотлар бензимидазолин-2-онни (46) диметилсульфат билан ишқорий шароитда метиллаб олинган, эндоциклик N-N гуруҳи метил гуруҳлари билан химояланган 1,3-диметилбензимидазолин-2-он (78) мисолида давом эттирилди. Унинг ClSO₃H билан реакциясида (50-60°C, 4 с; 20-25°C, 12 с) бензол ҳалқасида электрофил алмашиниш содир бўлади ва тегишли 5-хлорсульфонил-1,3-диметилбензимидазолин-2-он (79, 90%) ҳосил бўлади. Олинган сулфохлориднинг (79) асослиги турлича бўлган аминлар билан реакциялари (20-25°C, 8 с) натижасида сульфонамидлар (80-82) яхши унумлар (60-73%) билан ҳосил бўлади:



Шундай қилиб, эркин эндоциклик N-H гуруҳлари сақлаган алкалоидларни (64, 71) региоселектив арилсульфониллаш ёки N-H гуруҳи ҳимояланган сульфохлориднинг (79) аминлар билан реакцияларидан мақсадли равишда янги сульфонамидларни синтез усуллари ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг «Синтез қилинган бирикмаларнинг биологик фаоллиги» деб номланган учинчи бобда олинган моддаларнинг биологик хоссаларини текшириш натижалари келтирилган. Лаборатория тадқиқотлари Ўсимлик моддалари кимёси институтининг “Фитотоксикология” лабораториясида, дала синовлари эса Тошкент вилояти, Қибрай тумани «SUPER GARDEN» фермер хўжалигида олиб борилди. Гербицидлик ва ўстирувчилик фаолликлар Ю.В. Ракитин ва В.Е. Рудник усули ёрдамида буғдойнинг Татьяна ва бодрингнинг Орзу навли уруғларида аниқланди.

Гербицид фаоллиги. Синтез қилинган 6 та (49, 50, 52, 53, 54, 55) бирикмани 0.5% ва 0.1% концентрацияли эритмаларини ингибиторлик фаоллиги уруғлар униб чиқиши ва кўчатлар ривожланишига таъсири ўрганилди. Назорат - уруғлар дистилланган сувда ивитилди. Эталон сифатида Гезагард қўлланилди. Натижалар кўрсатадики, 49, 50, 52, 54, 55 бирикмаларнинг 0.5% эритмалари буғдой уруғи униб чиқишини 100% га ингибирлади. Бирикмаларнинг 0.1% эритмалари уруғлар унишини ингибирлаши: 54 да - 60%, 49 да - 49%, 55 да - 40% ни ташкил этди. Бодрингда олиб борилган натижаларда 50 бирикманинг 0.5% эритмаси уруғлар униб чиқишини 79-92% га, ўсимлик пояси ўсишини 100% гача ингибирлади.

Ўстирувчанлик фаоллиги. Бирикмаларнинг ўстирувчилик фаоллиги 0.001% ва 0.0001% концентрацияли эритмаларда ўрганилди. Натижалар кўрсатадики, синтез қилинган 49, 50, 52, 54, 55, 80, 81 бирикмаларнинг 0.0001% эритмаси буғдойга нисбатан юқори фаолликни намоён қилди. Бирикмалар орасида 52–модда илдиз ўсишида назоратга нисбатан 38% юқори натижани намоён қилди. Бодрингда 49, 50- моддаларнинг 0.0001% эритмаси ва 54-бирикмани 0.001% эритмаси яхши ўстирувчанлик фаолликни намоён қилди. 49-Бирикма назоратга нисбатан илдиз узунлиги 28% га, пояни эса 21% га ошишига олиб келди.

Инсектицидлик фаоллиги. Бензимидазоллар, бензотиазоллар ва уларнинг ҳосилаларини инсектицидлик фаоллигини ўрганиш учун уларнинг 0.5% ва 0.1% эритмалари ишлатилди. Тажрибалар лаборатория шароитида олиб борилди. Натижаларга кўра 49, 52 ва 54 моддалар 14 ва 24 соатдан сўнг контакт таъсирга эга юқори инсектицидлик фаолликни намоён қилди. Бирламчи лаборатория синови натижаларига асосланиб, шартли МИО-4 бирикмасининг 0.01% концентрацияли ишчи эритмасини биологик самарадорлигини аниқлаш бўйича дала синовлари ўтказилди. Дала тажрибалари учун олманинг *Фуджи*, олхўрининг *Испанка* ва ўрикнинг *Абрикос* нави танлаб олинди. Дала синовлари боғ экинларидан олманинг *Фуджи* навида *олма шираси* ва *олма мевахўрига* нисбатан олиб борилди. Назорат варианты сифатида ишлов берилмаган дарахтлар, стандарт сифатида эса *Карбофос* инсектицидидан фойдаланилди. Олиб борилган тажрибалар натижасига кўра, 0.01% концентрацияли МИО-4 бирикмаси билан пуркаш

натижасида 21 кунга келиб зараркунандалар деярли учрамади. Бирикмаларнинг биологик самарадорлиги назоратга нисбатан 90.0% ни, *Карбофосда* эса 86.6% ни ташкил этди. Бирикмалар билан ишлов берилганда дарахт аъзоларига фитотоксик зарар етмади. МИО-4 нинг токсикологик хоссалари ҳам ўрганилди ва унинг учун LD₅₀ 786 мг/кг (III-синф) эканлиги аниқланди. Бирикманинг олхўрини *Испанка* навидаги дастлабки самарадорлиги 85% ни, ўрикнинг *Абрикос* навида эса 70% ни ташкил этади.

Диссертациянинг **тўртинчи бобида** тажрибавий қисм, тадқиқот усуллари, дастлабки бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онлар (-тионлар) синтези, уларни турли кимёвий модификацияларини олиб бориш усуллари келтирилган. Олинган бирикмаларни идентификация қилиш ва тузилишини аниқлаш усуллари, хусусан хроматография (ЮҚХ, *элюентлар*: бензол:ацетон – 5:1 (А), 10:1 (Б); бензол:метанол- 2:1 (В), 4:1 (Г), 5:1 (Д), 10:1 (Е), 20:1 (Ж), 25:1 (З); бензол:этанол – 5:1 (И), 21:5 (К); хлороформ:метанол - 8:1 (Л), 10:1 (М)), спектроскопия (ИК-, ¹Н- ва ¹³С ЯМР), масс-спектрометрия натижалари баён қилинган.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор 3-хлорацетилбензотиазолин-2-онлар ва 3-хлорацетилбензотиазолин-2-тионлар аминлар билан реакцияга киришганда хлор атомининг аминлар билан нуклеофил алмашилиши содир бўлмасдан, қайта амидланиш кетиб хлорсирка кислотасининг амидлари олиниши, улардан эса янги амидоалкиллаш маҳсулотлари ҳосил бўлиши аниқланган.
2. 2Н (Метил) бензимидазоллар, бензимидазолин-2-он ва -2-тион, бензотиазолин-2-тион ва 2-метилбензопиримидин-4-он қаторида селектив алкиллаш ва моно- ёки бис-цианэтиллаш реакциялари азот ёки олтингугурт атомларига кетиши ва реакциянинг йўналиши субстратнинг тузилишига ва реакция шароитига боғлиқ эканлиги аниқланган.
3. Би- ва амбифункционал табиатга эга тадқиқот объектларининг *кето-енол* ёки *тион-тиол* таутомерлари ҳарорат ва эритувчи табиатига боғлиқ ҳолда барқарор таутомер ҳолатга ўтиши натижасида N- ёки S-алмашинган маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланган ва назарий асослаб берилган.
4. Эркин эндоциклик аминогуруҳли бензотиазолин-2-он, анабазин дигидрохлорид ва цитизинларни региоселектив N-арилсульфониллаш, ҳимояланган эндоциклик аминогуруҳ сақлаган 5-хлорсульфонил-1,3-диметилбензимидазолин-2-оннинг аминлар билан реакцияларидан мақсадли равишда янги сульфонамидларни олиш усуллари яратилган.
5. Бензоксазолин-2-онларни катализаторсиз шароитда цианэтиллашнинг оддий ва самарали усули ишлаб чиқилган ва юқори унумлар билан β-N-бромбензоксазолин-2-ил пропионитриллар, булардан эса органик кимёда билдинг-блок сифатида кенг қўлланилиши мумкин бўлган кислоталар, уларнинг хлорангидридлари ва мураккаб эфирлари, амидлари ва гидразидларини синтез қилиш усуллари ишлаб чиқилган.
6. Илк бор синтез қилинган N-алкил- ва S-алкилбензимидазолларнинг ўстирувчилик фаоллиги алкил гуруҳларининг жойлашган ўрнига қараб

- қуйидаги: **49**→**50**→**52** қаторда ошиб бориши ва улар орасида S-алкил маҳсулотларнинг юқори ўстирувчилик фаолликка эга эканлиги аниқланди.
7. Яратилган синтез ва мақсадли модификация усуллари, халқаро Кембридж марказий кристаллографик маълумотлар базасига киритилган 2 та янги бирикманинг рентген тузилиши таҳлили натижалари назарий ва амалий органик кимёда қўллаш учун тавсия этилади.
 8. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида 63 та янги бирикма синтез қилинган ҳамда улар орасида юқори ўстирувчилик, инсектицидлик ва гербицидлик фаоллик кўрсатувчи моддалар борлиги тасдиқланган. Юқори самарали гербицид композиция (Мефосин) учун ишлаб чиқилган лаборатория регламенти ва олинган ихтиро патенти асосида уни қишлоқ хўжалигида қўллаш учун тавсия қилинади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc27.06.2017.К.01.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ
НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА**

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ОЛИМОВА МАНЗУРА ИЛХОМОВНА

**ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ БЕНЗОКСАЗОЛИН-,
БЕНЗИМИДАЗОЛИН-, БЕНЗОТИАЗОЛИН-2-ОНОВ (-ТИОНОВ)**

02.00.03 - Органическая химия

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

Ташкент – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.3.PhD/K68.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

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

Научный руководитель: Элмурадов Бурхон Журсавич
Доктор химических наук,
старший научный сотрудник

Официальные оппоненты: Махсумов Абдулхамид Гафурович
Доктор химических наук, профессор
Юлдашева Мухаббат Раззоқбердиевна
Доктор химических наук

Ведущая организация: Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «12» июня 2020 года в «12:00» часов на заседании Научного совета DSc27.06.2017.K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел: (99871) 227-12-24; факс: (99824) 246-53-21, 246-02-24, e-mail:chem0102@mail.ru. Административное здание Национального университета Узбекистана).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана за № 19 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел.: (99871) 246-67-71.

Автореферат диссертации разослан «5» июня 2020 года.

(реестр протокол рассылки № 2 от 5 июня 2020 года).




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


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


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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире одним из важных задач является осуществление целенаправленного синтеза новых перспективных биологически активных соединений, их успешное применение против различных вредителей и болезней в сельском хозяйстве и медицине. В связи с этим создание дешевых, высокоэффективных и экологически чистых местных препаратов, улучшение их физико-химических, биологических и фармакологических свойств имеет особое значение.

В мире в сельском хозяйстве, медицине и ветеринарной практике широко используются лекарственные препараты на основе гетероциклических соединений - бензимидазолов (БИ), бензоксазолов (БО) и бензотиазолов (БТ), которые являются продуктами конденсирования имидазольного, оксазольного и тиазольного колец с бензольным кольцом. В частности, препараты, созданные на основе этого класса соединений используются в качестве гербицидов, фунгицидов (карбендазим, беномил), бактерицидных, антигельминтных (альбендазол), гипотензивных (бендазол) препаратов. Поэтому проводятся научные исследования по целенаправленному синтезу и модификации новых производных соединений, содержащие эти гетероциклические фрагменты, для определения их структуры современными методами, исследования различных биологических свойств и разработки новых лекарственных препаратов на основе выбранных биологически активных соединений.

В Республике осуществлены широкомасштабные мероприятия, уделяя особое внимание развитию научно-исследовательских работ в области создания лекарственных препаратов из местного растительного сырья и обеспечению национального фармацевтического рынка отечественными препаратами и разработанные мероприятия, направленные на организацию производства конкурентоспособных препаратов из местного сырья и органического синтеза начинают давать существенные результаты. В Стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан¹, намечены задачи по «развитию фармацевтической промышленности по обеспечению населения качественными, безопасными и дешевыми лекарственными средствами». Для решения этих задач особое значение имеет проведение научных и практических исследований, направленные на выявление оптимальных способов синтеза, структуры и реакционной способности бензимидазолов, бензоксазолов, бензотиазолов и их производных, а также создание биологически активных соединений, содержащих новые фармакофорные фрагменты.

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнение задач, затронутых в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-3983 «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности в Республике Узбекистан» от 25 октября 2018

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

года, ПП-3479 «О мерах по стабильному обеспечению отраслей экономики страны востребованными видами продукции и сырья» от 17 января 2018 года, в Указе Президента Республики Узбекистан УП-5707 «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах» от 10 апреля 2019 года, а также другие нормативно-правовые документы, принятые в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VII. «Химическая технология и нанотехнология».

Степень изученности проблемы. Исследования в области бензимидазолов, бензоксазолов, бензотиазолов начались более 100 лет назад. Во многих странах мира активно ведутся исследования в ряду этого класса соединений. В частности, ряд зарубежных ученые - Siddiqui N., Grasso S., Hu B., Padalkar V.S., Vittal R.B., Hussain R., Wu X., Wei Y.-Q., Teimouri A., Chandramouli G.V.P., Punniyamurthy Th., Kerwin S.M., Narender T., Farrokhpour H., Ming Lu, Li Yang, Шахкельдян И.В., Чайковский В.К., Атрощенко Ю.М. и другие исследовали занимались синтезом, модификаций и применением бензимидазолов, бензоксазолов, бензотиазолов и их различных производных. В нашей республике в развитие данного направления внесли весомой вклад Х.Н. Арипов, Ч.Ш. Кадыров, Х.М. Шахидоятов, С.А. Хасанов, Н.Д. Абдуллаев, Н.К. Рожкова, Н.А. Алиев, К.Б. Гиясов, Р.Г. Афлятунова, Н.Д. Лившиц, А.А. Шаженов, А.Т. Аюпова, И.Б. Пайзиев, А. Султанкулов, Н.С. Мухамедов занимались синтезом, модификаций и изучением биологической активности бензазолов.

До этих исследований, реакции бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онов и -тионов, реакции алкилирования, амидоалкилирования, переамидирования, цианэтилирования, арилсульфонилирования систематически не изучались. Поэтому сравнительное изучение этих реакций и определение структуры продуктов, осуществление целенаправленного синтеза перспективных веществ, является важным направлением с точки зрения создания новых биологически активных соединений.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Института химии растительных веществ по темам ГНТП П-9.20 «Исследование основ реакционной способности гетероциклических соединений и создание принципиально новой, экологически безопасной интенсивной технологии из местного сырья» (2003-2005 гг.) и ГНТП ФА-А9-Т200 «Целенаправленный синтез и испытание новых биологически активных соединений в ряду диазолов и диазинов для применения в сельском хозяйстве. Создание фунгицида Бионсульфон, регулятор роста растений и бактерицида Реткил, инсектицида Термитоцидепин» (2012-2014 гг.).

Целью исследования является разработка способов получения новых производных бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолина-2-онов и -

тионов, определение их структуры, физико-химических и биологических свойств.

Задачи исследования:

осуществление взаимодействия 3-хлорацетилбензотиазолин-2-она и 3-хлорацетилбензотиазолин-2-тиона с алифатическими и гетероциклическими аминами и определение направления реакций;

осуществление синтез и химических модификаций β -N-бензоксазолин-2-ил пропионитрила;

исследование синтез эфиров 3-(2-оксобензоксазол-3(2H)-ил)пропионовых кислот и их некоторых модификаций;

проведение селективное алкилирование и цианэтилирование бензимидазола, бензотиазола и бензопиримидинов и определение ход реакций;

синтез целевых интермедиатов на основе эвдемической кислоты;

исследование синтез новых сульфаниламидов в ряду различных гетероциклических аминов (бензотиазолин-2-она, анабазина и цитизина) со свободными эндоциклическими аминогруппами;

хлорсульфонирование 1,3-диметилбензимидазолин-2-она, с защищенной эндоциклической аминогруппой и осуществление реакцию продукта с различными аминами;

определение биологической активности синтезированных соединений.

Объектами исследования являются бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-оны и -тионы, их продукты алкилирования, амидоалкилирования, цианэтилирования, переамидирования, хлорсульфонирования, арилсульфонирования.

Предметом исследования являются синтез хлорацетамидов, полученные в результате реакций переамидирования, продукты амидоалкилирования, гетероциклические пропионитрилы и полученные на их основе кислоты, хлорангидриды, амиды, продукты этерификации и гидразидирования пропионовых кислот, продукты селективного алкилирования и цианэтилирования в ряду 2H (метил) бензимидазолов, бензимидазолин-2-онов и -2-тионов (N- или S-продукты), производные, полученные на основе эвдемической кислоты, продукты арилсульфонирования анабазина и цитизина, хлорсульфонирования 1,3-диметилбензимидазолин-2-она, сульфаниламиды, синтезированные на основе взаимодействия сульфохлорида с аминами, а также определение условий получения этих веществ, выявление их физико-химических и биологических свойств.

Методы исследования. Тонкий органический синтез, ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ (РСА), хроматография (тонкослойная (ТСХ), колоночная (КХ)) и биологические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлено переамидирование с образованием бензотиазолин-2-онов и хлорацетамидов в реакциях 3-хлорацетилбензотиазолин-2-онов и различных аминов, которые вступают в реакцию амидометилирования с

бензотиазолин-2-онами и образуются соответствующие 3-(N,N-диалкиламидометил)бензотиазолин-2-оны;

доказано протекание переамидирования в реакциях 3-хлорацетилбензотиазолин-2-тиона с аминами вместо нуклеофильного замещения атома хлора с аминами с образованием амидов хлоруксусной кислоты, взаимодействие которых с бензотиазолин-2-тионом приводит к новым продуктам амидоалкилирования - 2-(N,N-диалкиламидометил)тиобензотиазолов;

выявлено для ряда 2Н (метил) бензимидазолов, бензимидазолин-2-онов и -2-тионов, бензотиазолин-2-тиона и 2-метилбензопиримидин-4-она селективное протекание реакций алкилирования, моно- и бисцианэтилирования по N- или S-атомам и что направление протекания реакции зависит от структуры субстрата и условий реакции;

выявлено образование исключительно 2,6-динитропроизводных эвдемической кислоты в реакциях с нитрующей смесью, при этом не обнаружено образование мононитропроизводных;

выявлено протекание реакции арилсульфонилирования бензотиазолин-2-она, анабазин дигидрохлорида и цитизина региоселективно в относительно мягких условиях по свободной – эндоциклической аминогруппе с образованием соответствующих сульфонамидов;

доказано образование 5-хлорсульфонил-1,3-диметилбензимидазолин-2-она в реакциях 1,3-диметилбензимидазолин-2-она, эндоциклическая аминогруппа которого защищена метильными группами, с хлорсульфоновой кислотой путем электрофильного замещения в ароматическом кольце.

Практические результаты исследования:

разработан простой и эффективный способ цианэтилирования бензоксазолин-2-онов в отсутствие катализаторов и синтезированы β -N-бромбензоксазолин-2-ил пропионитрилы с высокими выходами, а из последних гетероциклические карбоновые кислоты, их хлорангидриды и амиды, которые могут быть широко использованы в качестве синтонов в органической химии;

разработаны методы синтеза новых билдинг-блоков на основе химических превращений (этерификация, гидразидирование) 3-(6Н(бром)-2-оксобензоксазол-3(2Н)-ил)пропионовых кислот;

реакцией сложных эфиров эвдемической кислоты с нитрующей смесью, синтезированы метил (или этил) 2,6-динитро-3,4,5-триметоксибензоаты, которые являются важным сырьем в органической и биоорганической химии;

в результате целенаправленных реакций арилсульфонилирования в ряду гетероциклических аминов (бензотиазолин-2-она, анабазина, цитизина) разработаны эффективные методы синтеза потенциально активных сульфонамидов, содержащих фармакофорные гетерокольца;

на примере N1,N3-диметилбензимидазолин-2-она, защищенного атомами азота, региоселективным хлорсульфонилированием бензольного кольца разработан способ получения 5-хлорсульфонил-1,3-диметилбензимидазолин-2-она с высоким выходом (90%);

реакцией 5-хлорсульфонил-1,3-диметилбензимидазолин-2-она с алифатическими (дибутиламином) и гетероциклическими (морфолином, цитизинном) аминами разработаны целенаправленные методы синтеза новых сульфонамидов;

в результате проведенных исследований выявлены вещества, обладающие ростостимулирующей, инсектицидной и гербицидной активностями.

Достоверность результатов исследования. Полученные экспериментальные данные подтверждены современными методами исследования на основе: ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографическими методами (ТСХ, КХ), биологическими методами и др.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования состоит в использовании систематических реакций алкилирования, амидоалкилирования, цианэтилирования, переамидирования, хлорсульфонилирования, арилсульфонилирования бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онов и -тионов, выявление основных факторов, влияющие на протекание реакций.

Практическая значимость результатов исследований состоит в выявлении веществ с ростостимулирующей, инсектицидной и гербицидной активностями среди синтезированных соединений, разработке эффективных способов получения алкильных, амидоалкильных, цианэтильных, хлорсульфонильных и арилсульфонильных производных. В результате исследований синтезированы 80 соединений, 63 из них являются новыми.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных по изучению эффективных способов синтеза и модификации бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онов и -тионов, а также их производных:

получение препарата Мефосин с неселективной гербицидной активностью патент на изобретение Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан (№IAP05934, 23.08.2019 г.). В результате разработаны методы качественного и количественного анализа 2-метил-5-хлорбензимидазола - основного действующего вещества композиции;

результаты рентгеноструктурного анализа метил 2,6-динитро-3,4,5-триметоксибензоата и этил 2,6-динитро-3,4,5-триметоксибензоата включены в базу кристаллографических данных Кембриджа (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam>, CCDC 1546900, 1546901). В результате включенные в базу новые вещества дали возможность их использования при доказательстве структур аналогических соединений;

способы получения пропионитрилов β -N-бензоксазолин-2-тиона и их продуктов химических превращений - β -(N-бензоксазолин-2-тион) пропионовой кислоты использованы в фундаментальном проекте ФПФИ Т.3–14 “Синтезе комплексных соединений бензоксазолин-2-она с микроэлементами и исследование зависимости “структура-биодоступность”

в полученных соединений” для синтеза комплексных соединений бензоксазолин-2-ил карбоновых кислот с микроэлементами (Справка 4/1255-1398 Академии наук Республики Узбекистан от 10 мая 2019 года). В результате были получены новые соли бензоксазолин-2-уксусной и пропионовой кислот, что позволило создать эффективные методы определения кристаллических и молекулярных структур;

способы синтеза β -(N-бензоксазолин-2-тион) – и β -(N-бензотиазолин-2-он) пропионовых кислот использованы в фундаментальном проекте M/UZ-GER 58/2013 “Поиск новых высокоэффективных стимуляторов роста растений на основе металлокомплексов арил-, гетерилкарбоновых кислот” для синтеза новых металлокомплексов в ряду бензоксазолин-2-тион, бензотиазолин-2-он пропионовых кислот (Справка 4/1255-1399 Академии наук Республики Узбекистан от 10 мая 2019 года). В результате разработаны эффективные методы определения кристаллической и молекулярной структуры солей гетероциклических пропионовых кислот;

реакции амидоалкилирования, арилсульфонилирования, синтез нитрилов и их модификации, способы нитрования эфиров 3,4,5-триметоксибензойной кислоты использованы в фундаментальном и прикладном проектах ФПФИ-70-08 «Множественная реакционная способность циклических амидов и тиоамидов», ФА-А6-Т-114 «Создание гербицида Мебинол с избирательным действием», ФА-Ф3-Т047 «Теоретические основы создания нового метода образования углерод - углеродной связи в ряду алкалоидов и их синтетических аналогов», ФА-Ф7-Т207 «Теоретические аспекты создания асимметрического центра в молекулах биологически активных гетероциклических соединений» ВА-ФА-Ф-7-006 «Фундаментальные основы синтеза селективных пестицидов нового поколения в ряду сульфонилмочевин, триазинов и их гетероциклических аналогов» для алкилирования, цианэтилирования акрилонитрилом, образования асимметрического атома углерода в молекулах перспективных N- и S-содержащих гетероциклических соединений, а также синтеза селективных пестицидов в ряду 2-алкилбензимидазолов (Справка 4/1255-1397 Академии наук Республики Узбекистан от 10 мая 2019 года). В результате выявлена реакционная способность циклических амидов и тиоамидов, разработаны одностадийный способ получения новых 2-алкилпроизводных гербицида Мебинол, методы синтеза гетероциклических соединений с хиральным центром, а также новая высокоэффективная композиция гербицида Мефосин.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 13 научно-практических конференциях, в том числе на 6 международных и 7 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 23 научных работ, из них 1 патент, 9 научных статей, в том числе 4 в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов

диссертации доктора фило-софии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 109 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

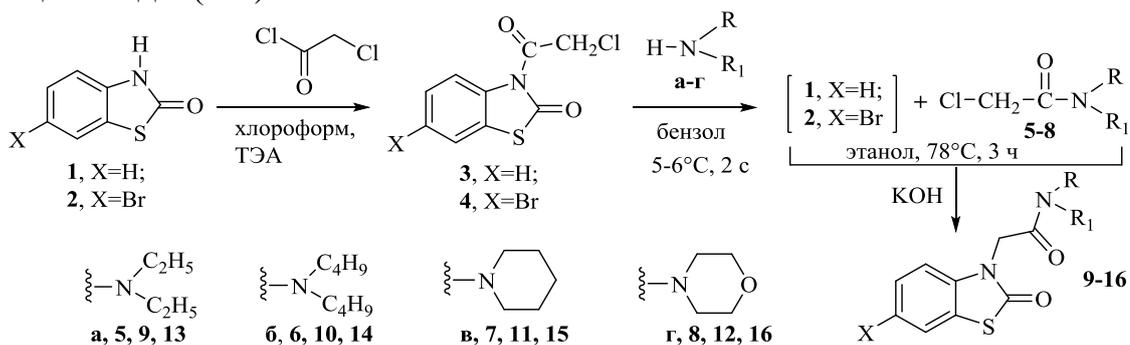
Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты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

В первой главе диссертации «**Синтез, химическая модификация и биологическая активность соединений в ряду бензоксазолов, бензимидазолов и бензотиазолов**» изложены результаты проведенных исследований из иностранной и отечественной литературы. Данные объединены и сделаны научные выводы, а также на основе анализа данной литературы определены цели, задачи, актуальность и важность диссертационной работы.

Во второй главе диссертации «**Синтез и реакции производных бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онов (-тионов)**» представлены результаты собственных исследований.

Взаимодействие 3-хлорацетилбензотиазолин-2-онов с алифатическими и гетероциклическими аминами

С целью синтеза потенциально биологически активных веществ и определения направление реакций изучено взаимодействие 3-хлорацетилбензотиазолин-2-онов (**3**, X=H; **4**, X=Br) с аминами. Исследования показывают, что при взаимодействии их (**3**, **4**) с аминами (диэтиламином (**а**), дибутиламином (**б**), пиперидином (**с**), морфолином (**г**), вместо нуклеофильного замещения атома Cl аминами, происходит переамидирование и образуются бензотиазолин-2-оны (**1**, X=H; **2**, X=Br) и хлорацетамиды (**5-8**):



Поскольку было невозможным синтезировать 3-амидометилбензотиазолин-2-онов (**9-16**) путем нуклеофильного замещения атома хлора (**3,4**) с аминами

(а-г), использованы альтернативные методы – реакции амидоалкилирования соединений **1,2** хлорацетамидами (**5,8**). Следует отметить, что амидоалкилирование не происходит даже при длительном (30 часов) нагревании в присутствии обычно используемого ТЭА (акцептор кислоты). Однако, при использовании КОН в качестве акцептора кислоты, образуются амиды (**9-16**) относительно низкими выходами (таблица 1), структура которых подтверждена результатами спектроскопии и элементного анализа.

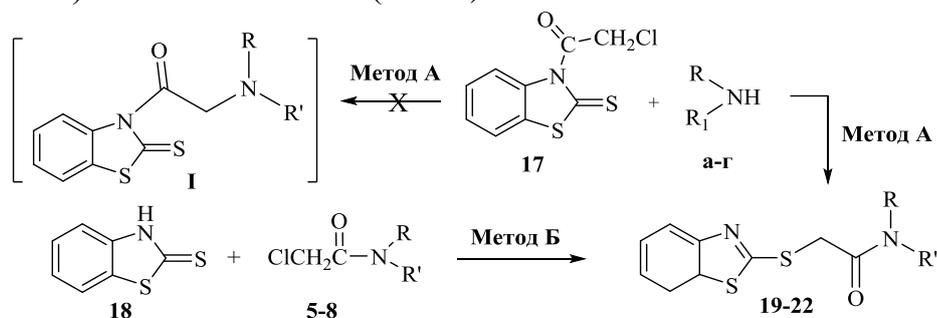
Таблица 1. Некоторые физико-химические характеристики полученных веществ (**9-16**)

Соединение	X	Хлор-ацетамид	Брутто формула	Rf (Элюент)	Т.пл., °С	Выход, %
9	H	5	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	0.50 (М)	84-86	52
10	H	6	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	0.56 (М)	102-104	43
11	H	7	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	0.48 (Л)	88-88	56
12	H	8	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	0.41 (Л)	90-92	54
13	Br	5	C ₁₃ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ S	0.40 (Д)	110-112	48
14	Br	6	C ₁₇ H ₂₃ BrN ₂ O ₂ S	0.50 (Д)	97-98	36
15	Br	7	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ S	0.55 (Г)	120-122	41
16	Br	8	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S	0.46 (Г)	127-129	42

Результаты показывают, что с увеличением объема заместителя хлорацетамида (**5-8**) выходы продуктов (**9-10** и **13-14**) снижается на 9-12% (таблица 1), что можно объяснить пространственными факторами. Таким образом, в результате переамидирования 3-хлорацетил-производных с различными аминами образуются соответствующие бензотиазолин-2-оны и хлорацетамиды, которые вступают в реакцию амидометилирования в присутствии КОН и образуют соответствующие амиды (**9-16**).

Взаимодействие 3-хлорацетилбензотиазолин-2-тиона с алифатическими и гетероциклическими аминами.

Известно, что реакции 3-хлорацетилбензотиазолин-2-тиона (**17**) с нуклеофильными реагентами может протекать по двум центрам: атакой C=S группы или нуклеофильным замещением атома Cl аминогруппой. Эксперименты показывают, что при взаимодействии исходного тиона (**17**) с алифатическими (а, б) и гетероциклическими (в, г) аминами вместо 3-(N,N-диалкиламидометил)бензотиазолин-2-тионов (**I**) образуются 2-(N,N-диалкиламидометил)тиобензотиазолы (**19-22**):



а, 5, 19 R=R₁=C₂H₅; б, 6, 20 R=R₁=C₄H_{9-n}; в, 7, 21 R=R₁=(CH₂)₅; г, 8, 22 R=R₁=(CH₂)₂O(CH₂)₂

Метод А: **17** : а-г - 1:2, бензол, 20-25°С, 4 ч (60-70%); Метод Б: **18** : **5-8** : ТЭА - 1:1:1, ацетон, 20-25°С, 1 ч (63-72%)

То есть, в результате реакции тиона (**17**) с аминами (**а-г**) не протекает нуклеофильное замещение атома Cl аминами, а происходит переамидирование с образованием бензотиазолин-2-тиона (**18**) и амидов хлоруксусной кислоты (**5-8**); при этом амиды реагируют с тионом (**18**) в

присутствии ТЭА с образованием продуктов амидоалкилирования (**19-22**). Следует отметить, что реакции проводились двумя способами (**А** и **Б**); по способу **А**: соотношение тион (**17**) : амин (**а-г**) - 1:2, а по способу **Б**: соотношение бензотиазолин-2-тион (**18**): хлорацетамид (**5-8**):ТЭА-1:1:1.

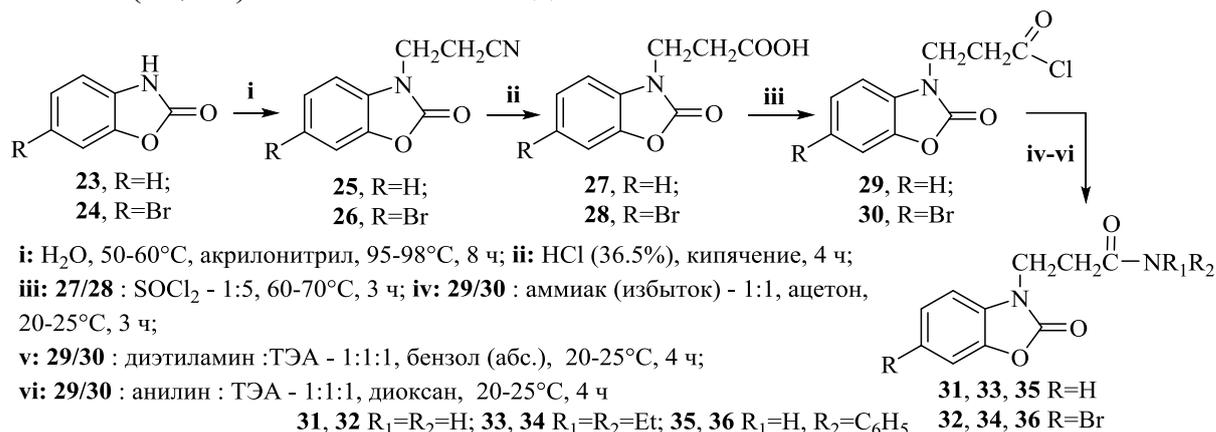
Таблица 2. Некоторые физико-химические характеристики полученных веществ (**19-22**)

Соединение	Брутто-формула	Т.пл., °С	Rf (Элюент)	Выход, %	
				Метод А	Метод Б
19	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS ₂	51-53	0.8 (Д)	67	70
20	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ OS ₂	масло	0.5 (Д)	70	72
21	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂	107-109	0.5 (Е)	67	69
22	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	110-112	0.6 (Е)	60	63

В результате реакций продукты S-амидоалкилирования (**19-22**) были получены с относительно более высокими выходами в способе **Б**. Структура веществ (**19-22**) доказана на основании результатов ИК, УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа, а также встречным синтезом.

Синтез и химические превращения β-N-бензоксазолин-2-ил пропионитрилов

С целью создания эффективного метода цианэтилирования и изучения некоторых химических модификаций полученных пропионитрилов реакции бН(бром)бензоксазолин-2-онов (**23**, **24**) с акрилонитрилом проведены в водном растворе без катализатора и с высокими выходами получили β-N-бензоксазолин-2-ил пропионитрил (**25**, 99%) и β-N-6-бромбензоксазолин-2-ил пропионитрил (**26**, 80%). Далее пропионитрилы (**25**, **26**) кипятили в присутствии конц. HCl и получили β-N-бензоксазолин-2-ил пропионовые кислоты (**27**, **28**) с высокими выходами:



Обнаружено, что в этих условиях легко идет гидролиз нитрильной группы до карбоксильной группы. Для повышения реакционной способности полученных пропионовых кислот (**27**, **28**), нагревали их с избытком (5 экв.) SOCl₂ и высокими (90-95%) выходами синтезировали хлорангидриды β-N-бН(бром)бензоксазолин-2-ил пропионовых кислот (**29**, **30**) (таблица 3). В ходе исследований проведено нуклеофильное замещение хлорангидридов (**29**, **30**) с аминами с различной основностью при комнатной температуре. Следует отметить, что выходы синтезированных амидов (**31-36**) очень высокие и основность аминов не оказывает существенного влияния на ход реакции и выходы продуктов.

Таблица 3. Некоторые характеристики полученных продуктов (**25-36**)

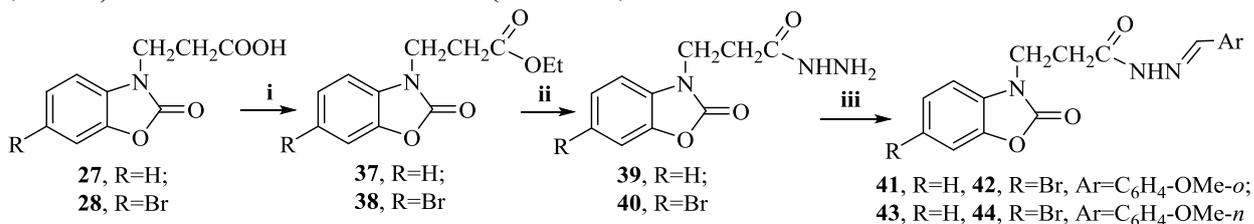
Продукт	Брутто-формула	Масс-спектр, [M] ⁺	Т.пл., °С	Rf (Элюент)	Выход, %
---------	----------------	-------------------------------	-----------	-------------	----------

25	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂	-	117-119	0.40 (Г)	99
26	C ₁₀ H ₇ BrN ₂ O ₂	266/268	148-149	0.60 (Г)	80
27	C ₁₀ H ₉ NO ₄	-	119-120	0.50 (Е)	96
28	C ₁₀ H ₈ BrNO ₄	285/287	164-165	0.54 (Е)	93
29	C ₁₀ H ₈ ClNO ₂	-	117-119	0.33 (И)	90
30	C ₁₀ H ₇ BrClNO ₃	303/305/307	140-141	0.50 (И)	90
31	C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₃	206/208	195-196	0.40 (Л)	90
32	C ₁₀ H ₉ BrN ₂ O ₃	284/286	212-214	0.44 (Л)	92
33	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	262	40-41	0.48 (Л)	92
34	C ₁₄ H ₁₇ BrN ₂ O ₃	340/342	80-81	0.40 (Л)	94
35	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃	282	157-158	0.55 (Д)	88
36	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	360/362	190-191	0.60 (Д)	91

Таким образом, разработан простой и эффективный метод цианэтилирования бензоксазолин-2-онов в отсутствие катализаторов и получены пропионитрилы с высокими выходами, на основе которых осуществлен синтез соответствующих кислот, их хлорангидридов и амидов.

Синтез эфиров 3-(2-оксобензоксазол-3(2H)-ил) пропионовых кислот и их некоторые модификации

Продолжая синтез и модификации производных бензоксазолин-2-онов, осуществлена этерификация полученных карбоновых кислот (**27,28**) в абс. EtOH и получены этиловые эфиры 3-(6H(бром-2-оксобензоксазол-3(2H)-ил) пропионовых кислот (**37,38**) (75-80%), реакции их с гидразингидратом (85%) проведена относительно в низкой температуре (10°C) и синтезированы гидразиды 3-(6H(бром)-2-оксобензоксазол-3(2H)-ил) пропионовых кислот (**39,40**) с высокими выходами (87-95%):



i: EtOH (абс.), H₂SO₄ (кат.), 78°C, 5 ч; ii: N₂H₄ H₂O (85%), 10°C, 1 ч; iii: **39/40**: ArCHO - 1:1, этанол, 78°C, 3 ч

Из-за высокой нуклеофильности этоксигруппы (**37, 38**) по сравнению с OH группами (**27, 28**) сложноэфирная (O=C-OEt) связь легко отщепляется при относительно низкой температуре и короткое время под влиянием сильных нуклеофильных реагентов и образуют необходимые гидразиды.

Таблица 4. Некоторые физико-химические характеристики полученных веществ (**37-44**)

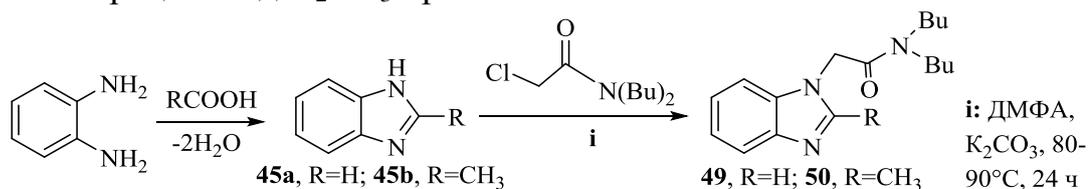
Продукт	Брутто формула	Т.пл., °C	R _f (Элюент)	Выход, %
37	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄	масло	0.60 (М)	80
38	C ₁₂ H ₁₂ BrNO ₄	45-47	0.80 (М)	75
39	C ₁₀ H ₁₁ N ₂ O ₃	142-143	0.57 (Д)	95
40	C ₁₀ H ₁₀ BrN ₂ O ₃	183-184	0.60 (Д)	87
41	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄	174-175	0.55 (Е)	75
42	C ₁₈ H ₁₆ BrN ₃ O ₄	204-205	0.50 (Е)	77
43	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄	201-203	0.70 (Е)	81
44	C ₁₈ H ₁₆ BrN ₃ O ₄	230-231	0.54 (Е)	83

Гидразиновый фрагмент в полученных гидразидах, является реакционноспособным центром. Конденсация с ароматическими альдегидами осуществлена в этаноле при соотношении **39,40**: альдегид - 1:1,

и соответствующие гидразиды (**41-44**) синтезировали с хорошими выходами (75-83%) (таблица 4). Структура соединений подтверждена на основании результатов ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Таким образом, на основе модификаций пропионовых кислот (**27,28**) разработаны эффективные методы синтеза билдинг-блоков (**37-44**) с новым реакционным центром.

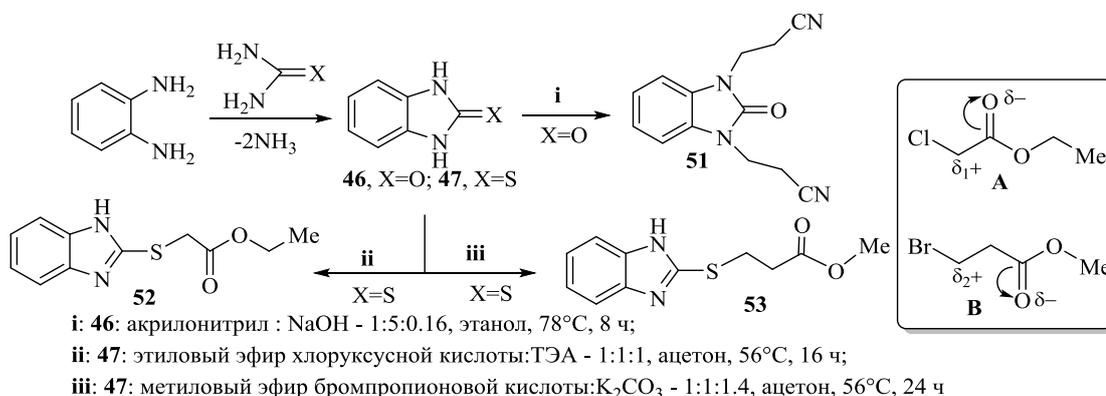
Селективное алкилирование и цианэтилирование бензимидазолов, бензотиазолов и бензотиримидинов

Продолжая исследования осуществлены реакции алкилирования и цианэтилирования, приводящие к N-моно-, N,N-ди- и S-монозамещенным производным. В частности амидоалкилирование бензимидазола (**45a**) и 2-метилбензимидазола (**45b**) с N,N-дибутилхлорацетамидом проведены нагреванием эквимольных (1:1:1) количеств реагентов **45a/45b**:N,N-дибутилхлорацетамид:K₂CO₃ при 80-90°C в течение 24 часов:



В результате были получены N³-амидоалкильные производные - **49** (63%) и **50** (80%) с хорошими выходами. В их ¹H ЯМР-спектре сигналы пяти (H-2, H-4, H-5, H-6, H-7, **49**) и четырех (H-4, H-5, H-6, H-7, **50**) ароматических протонов имеют химические сдвиги (ХС) при 7.11-7.57 м.д. (**49**) и 7.04-7.45 м.д. (**50**), а также обнаружение в алифатической части спектра ХС 18 протонов N,N-дибутильного фрагмента, сигнал СН₃ группы при С-2 (**50**), и СН₂ группы [=N-CH₂-C(O)-] («мостик»), соединяющая амидоалкильного и бензимидазольного фрагментов при 5.21 м.д. (**49**) и 5.1 м.д. (**50**) как двухпротонный синглет подтверждает их структуру.

Исследования продолжены с бензимидазолин-2-оном (**46**) и бензимидазолин-2-тионом (**47**), содержащими две вторичные N-H группы. Электрофильное присоединение акрилонитрила (АН) к субстрату (**46**) осуществлено кипячением смеси реагентов в соотношении **46**:АН:NaOH - 1:5:0.16 в абсолютном этаноле и получили с хорошим выходом продукт дицианэтилирования (**51**, 76%); однако при этом образование O²-цианэтильного производного не обнаружено. Алкилирование тиона (**47**) проведено с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты (**47**:алкилирующий агент:ТЭА-1:1:1) и метиловым эфиром бромпропионовой кислоты (**47**:алкилирующий агент:K₂CO₃-1:1:1.4) и получили селективные S-алкильные производные - 2-этоксикарбонилметилтиобензимидазол (**52**, 84.7%) и 2-метоксикарбонилэтилтиобензимидазол (**53**, 40%). Несмотря на то, что реакция β-бромгалогенкарбоновой кислоты осуществлена в присутствии относительно сильного основания (K₂CO₃) и в течение более длительного периода времени, приводит к значительно более низкому (40%) выходу продукта реакции (**53**):



Поскольку, α -галоген-карбоновая кислота (**A**, δ_1^+) являются сравнительно сильным электрофильным реагентом, здесь уместно неравенство $\delta_1^+ > \delta_2^+$. Исследования продолжены β -цианэтированием бензотиазолин-2-тиона (**18**) и 2-метилхиназолин-4-она (**48**). Реакции их с АН в соотношении реагентов **18**:АН:K₂CO₃ - 1:2:0.25 и **48**:АН:K₂CO₃ - 1:2:0.08 проведены кипячением в этаноле и получены 3-цианоэтилбензотиазол-2-тион (**54**, 77%) и N³-цианоэтил-2-метилхиназолин-4-он (**55**, 40%):

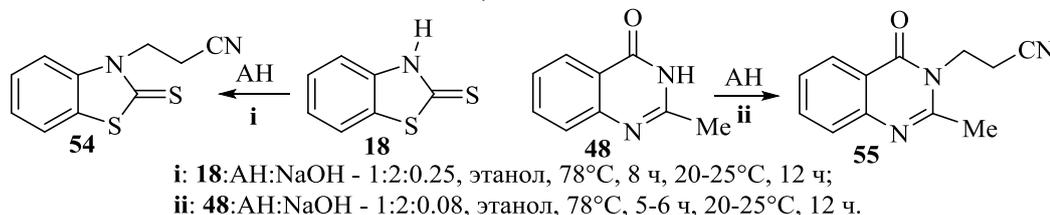


Таблица 5. Некоторые физико-химические характеристики полученных веществ (**49-55**)

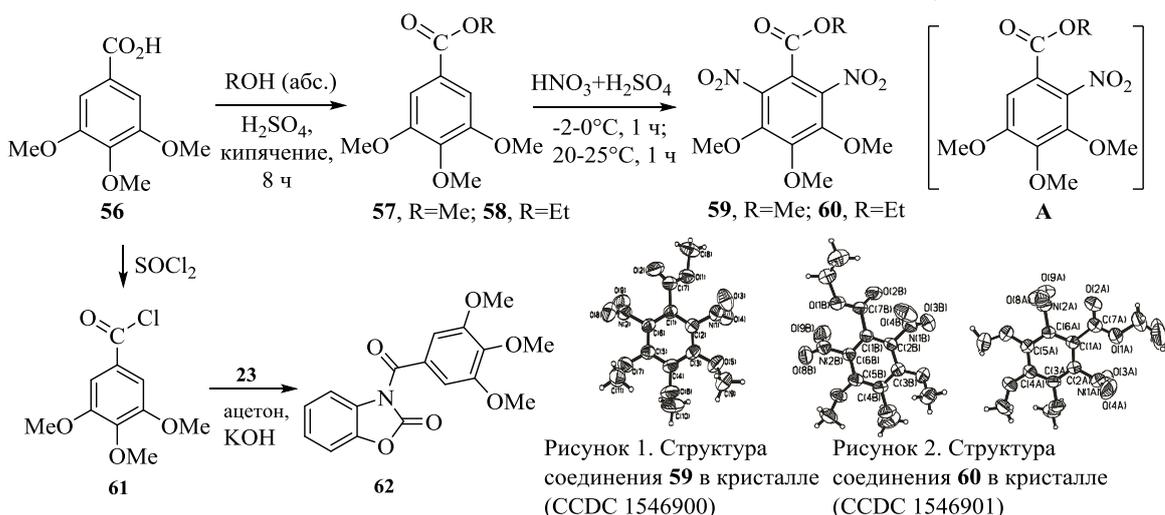
Соединение	Брутто-формула	Т.пл., °С	R _f (элюент)	Выход, %
49	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O	110-112	0.8 (A)	63
50	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O	99-100	0.8 (Л)	80
51	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	166-168	0.5 (Б)	43
52	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	96	0.5 (М)	84.7
53	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	82-84	0.8 (Е)	40
54	C ₁₀ H ₈ N ₂ S ₂	175-176	0.8 (В)	77
55	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O	152-154	0.4 (Е)	40

Таким образом, выявлено, что реакции селективного алкилирования и цианэтирования в ряду 2Н (метил) бензимидазолов, бензимидазолин-2-она и -2-тиона, бензотиазолин-2-тиона и 2-метилбензопиримидин-4-она протекают по N- или С-атомам. Выявлено, что протекание реакции в этом направлении зависит от структуры субстратов и условий реакции.

Синтез целевых интермедиатов на основе эвдемической кислоты

Введение фармакофорных фрагментов в молекулу имеет важное значение в органической и биоорганической химии. Одним из таких фрагментов является остаток 3,4,5-триметоксибензойной (**56**, эвдемической) кислоты. С этой целью, этерификацией кислоты (**56**) в абсолютном MeOH и EtOH получили сложные эфиры - метил 3,4,5-триметоксибензоат (**57**) и этил 3,4,5-триметоксибензоат (**58**). При взаимодействии их с нитрующей смесью образуются исключительно 2,6-нитропроизводные - метил (этил) 2,6-нитро-3,4,5-триметоксибензоаты (**59**, 50%; **60**, 48%). При этом образование мононитропродукта (**A**) не обнаружено. Протекание реакции по обоим центрам

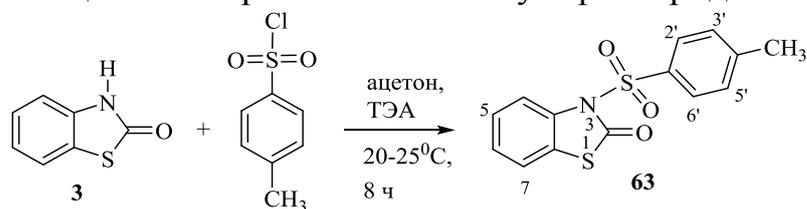
(Н-2 и Н-6) можно объяснить влиянием ОМе групп. Их структура подтверждена на основании ИК-, ¹Н ЯМР-спектроскопии и результатов РСА (рисунки 1 и 2):



Реакция 3,4,5-триметоксибензойной кислоты (**56**) с избытком хлористого тионила проведена нагреванием в течение 1.5 ч и получили хлористого 3,4,5-триметоксибензоила (**61**). Далее реакцию полученного хлорангидрида с бензоксазолин-2-оном (**23**) проводили в ацетоне в присутствии КОН и получили 3-(3,4,5-триметоксибензоил)бензоксазол-2(3Н)-она (**62**, 76%). В результате разработан метод введения триметоксибензоильного фрагмента в гетероциклическую молекулу.

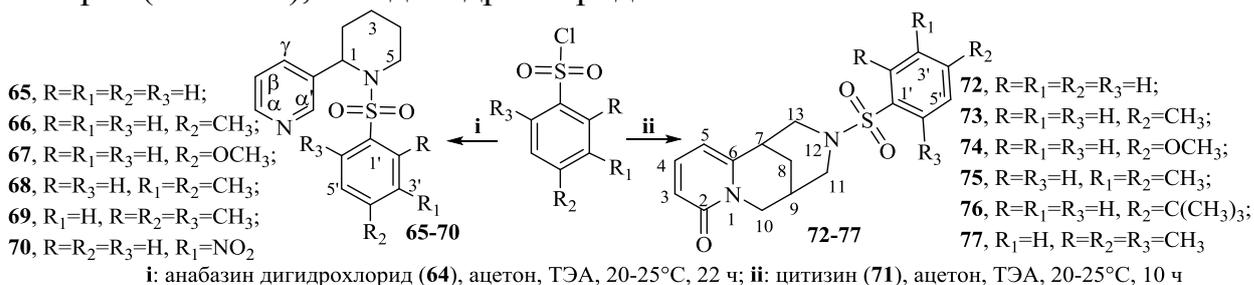
Синтез новых гетероциклических сульфаниламидов

С целью синтеза сульфаниламидов, содержащие различные гетерокольца, выявления факторов, влияющих на процесс реакции проведены реакции бензотиазолин-2-она (**3**), природных алкалоидов - анабазина (**64**) и цитизина (**71**) с эндоциклической аминогруппой, с различными замещенными ароматическими сульфохлоридами:



В частности, проводили арилсульфонилирование бензотиазолин-2-она (**3**) с *п*-метилбензолсульфохлоридом в присутствии ТЭА и получили 3-тозилбензотиазол-2(3Н)-он (**63**, 66%). Далее проведено арилсульфонилирование природного алкалоида - дигидрохлорида анабазина (**64**) в соотношении реагентов **64**:NaOH:арилсульфохлорид:ТЭА – 1:2:1:1; при этом реакции идут сравнительно медленно (22 ч) и соответствующие сульфонамиды (**65-70**) образуются с выходами 40-65% (таблица 6), структура которых подтверждена на основании результатов ¹Н ЯМР спектроскопии. Арилсульфонилирование природного алкалоида - цитизина (**71**) проводили в соотношении реагентов **71**:арилсульфохлорид: ТЭА- 1:1:1 и получили соответствующие сульфонамиды (**72-77**) с выходами 43.5-76%.

Следовательно, арилсульфонилирование цитизина происходит сравнительно быстрее (10 часов), чем дигидрохлорид анабазина:



Структура сульфоамидов (**72-77**) подтверждена на основе результатов ¹H ЯМР и РСА (рисунки 3-6).

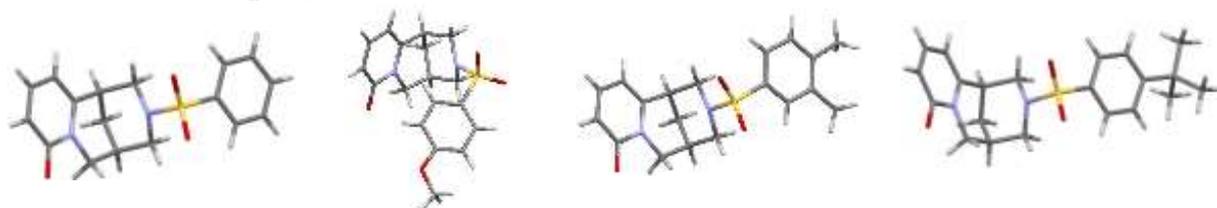


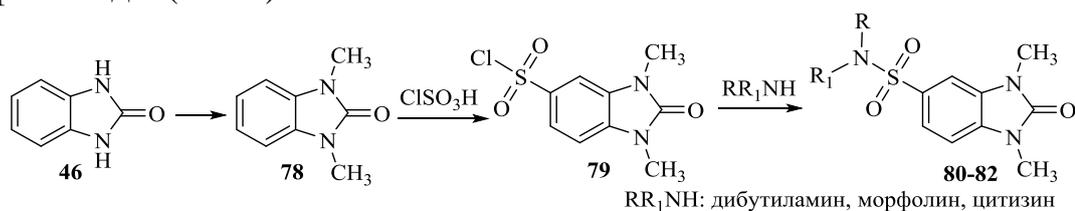
Рисунок 3. Структура соединения **72** в кристалле Рисунок 4. Структура соединения **74** в кристалле Рисунок 5. Структура соединения **75** в кристалле Рисунок 6. Структура соединения **76** в кристалле

Таблица 6. Физико-химические данные полученных веществ (**63, 65-70, 72-77, 79-82**)

Продукт	Брутто-формула	Т.пл., °С	R _f (элюент)	Выход, %
63	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃ S ₂	176-178	0.50 (Е)	66
65	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	132-134	0.61 (И)	60
66	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	124-126	0.58 (И)	52
67	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	120-122	0.50 (И)	40
68	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	157-158	0.60 (И)	54
69	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	117-119	0.60 (И)	49.4
70	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	122-123	0.55 (И)	65
72	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	258-260	0.50 (Д)	54
73	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	202-204	0.70 (Д)	44
74	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	216-218	0.57 (Д)	70
75	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	265-267	0.60 (Д)	62.3
76	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃ S	257-259	0.66 (Д)	76
77	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	194-196	0.60 (Д)	43.5
79	C ₉ H ₉ ClN ₂ O ₃ S	182-184	0.65 (И)	90
80	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	90-91	0.65 (А)	68.4
81	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	198-199	0.30 (А)	73
82	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	184-186	0.37 (М)	60

Обнаружено, что арилсульфонилирование этих алкалоидов относительно в мягких условиях идет непосредственно по эндоциклической аминогруппе. Исследования продолжены на примере 1,3-диметилбензимидазолин-2-она (**78**), с защищенной метильными группами, который получен метилированием эндоциклической N-N группы бензимидазолин-2-она (**46**) диметилсульфатом в щелочных условиях. При взаимодействии его с ClSO₃H (50-60°C, 4 ч; 20-25°C, 12 ч) происходит электрофильное замещение в бензольном кольце и образуется соответствующий 5-хлорсульфонил-1,3-диметилбензимидазолин-2-он (**79**) с высоким (90%) выходом. Реакция сульфохлорида (**79**) с различными аминами

идет легко (20-25°C, 8 с) и с хорошими (60-73%) выходами образуются сульфонамиды (**80-82**):



Таким образом, разработан целенаправленный способ синтеза новых сульфонамидов региоселективным арилсульфонилированием алкалоидов (**64**, **71**), со свободной эндоциклической аминогруппой или взаимодействием суль-фохлорида (**79**), с защищенной эндоциклической аминогруппой с аминами.

В третьей главе диссертации «Биологическая активность синтезированных соединений», представлены результаты биологических испытаний синтезированных веществ. Исследования проводились в лаборатории «Фитотоксикология» Института химии растительных веществ, полевые испытания проводились в фермерском хозяйстве «SUPER GARDEN» Кибрайского района Ташкентской области. Гербицидную и ростостимулирующую активности определяли методом Ю.А. Ракитина и В.Е. Рудника на семенах пшеницы сорта Татьяна и огурцов сорта Орзу.

Гербицидная активность. Была изучена ингибирующая активность 0.5% и 0.1% концентраций синтезированных 6 (**49**, **50**, **52**, **53**, **54**, **55**) соединений на всхожесть семян и дальнейшее развитие проростков. Контрольные семена замачивали в дистиллированной воде. В качестве стандарта был использован гербицид Гезагард. Результаты показали, что 0.5% растворы соединений **49**, **50**, **52**, **54**, **55** на 100% ингибировали всхожесть семян пшеницы. При воздействии 0.1%-ного раствора этих соединений всхожесть семян составляла: **54** - 60%, **49** - 49%, **55** - 40%. Результаты тестирования на огурцах показали, что 0.5%-ный раствор соединения **50** ингибирует прорастание семян на 79-92% и рост стебля до 100%.

Ростостимулирующая активность. Изучена ростостимулирующая активность 0.001% и 0.0001% концентраций соединений. Результаты показали, что 0.0001%-ные растворы соединений **49**, **50**, **52**, **54**, **55**, **80**, **81** обладали высокой активностью по отношению к пшенице. Максимальную активность проявило соединение **52**, длина корней была на 38% выше контроля. В опытах на огурцах хорошую активность проявили соединения **49**, **50** в 0.0001% и **54** в 0.001% концентрациях. При воздействии соединением **49** длина корней превышала контрольные на 28%, стебля на 21%.

Инсектицидная активность. Для изучения инсектицидной активности использованы 0.5% и 0.1%-ные растворы бензимидазолов, бензотиазолов и их производных. Эксперименты проводились в лабораторных условиях. Согласно исследованиям, проведенных в лабораторных условиях, вещества **49**, **52** и **54** через 14 и 24 часов показали высокую инсектицидную активность контактного действия. На основе полученных данных были проведены полевые испытания веществ для определения биологической эффективности

0.01%-ного рабочего раствора условно названного соединением МЮ-4. Полевые испытания проводились на сорте яблони Фудзи в отношении *яблонных тлей* и *плодожорки*. В качестве контрольных вариантов использовались необработанные деревья, а в качестве стандарта служил инсектицид *Карбофос*. Результаты экспериментов показали, что через 21 дней после опрыскивания 0.01%-ным раствором соединения МЮ-4 на обработанных листьях вредители практически не были обнаружены. Биологическая эффективность соединения МЮ-4 составила 90.0%, Карбофоса - 86.6%. Обработка деревьев соединением не вызывает каких-либо фитотоксических повреждений. Также были исследованы токсикологические свойства МЮ-4 и было обнаружено, что для него LD₅₀ составляет 786 мг/кг (III класс). Предварительная эффективность соединения в отношении сортах сливы *Испанка* составляет 85% и абрикоса *Абрикос* - 70%.

В четвертой главе диссертации представлена экспериментальная часть, методы исследования, синтез бензоксазолин-, бензимидазолин-, бензотиазолин-2-онов (-тионов) и способы по проведению их различных химических модификаций. Описаны методы идентификации и определения структуры полученных соединений, в частности результаты хроматографии (ТСХ, *элюенты*: бензол:ацетон – 5:1 (А), 10:1 (Б); бензол:метанол- 2:1 (В), 4:1 (Г), 5:1 (Д), 10:1 (Е), 20:1 (Ж), 25:1 (З); бензол:этанол – 5:1 (И), 21:5 (К); хлороформ:метанол - 8:1 (Л), 10:1 (М)), спектроскопии (ИК-, ¹Н- и ¹³С ЯМР) и масс-спектрометрии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые обнаружено, что при реакции 3-хлорацетилбензотиазолин-2-онов и 3-хлорацетилбензотиазолин-2-тионов с аминами вместо нуклеофильного замещения атома хлора аминами, происходит переамидирование с образованием амидов хлоруксусной кислоты, а из них образуются новые продукты амидоалкилирования.
2. Выявлено, что селективное алкилирование и моно- или бис-цианэтилирование в ряду 2Н (метил) бензимидазолов, бензимидазолин-2-онов и -2-тионов, бензотиазолин-2-тионов и 2-метилбензопиримидин-4-онов протекает по атомам азота или серы, и обнаружено, что направление реакции зависит от структуры субстрата и условий реакции.
3. Обнаружен и теоретически обоснован, что *кето-енольные* или *тион-тиольные* таутомеры би- и амбифункциональных объектов исследований в зависимости от температуры и природы растворителя могут переходит в устойчивую таутомерную форму и образуются N- или S-замещенные продукты.
4. Региоселективным N-арилсульфонилением бензотиазолин-2-она, дигидрохлорида анабазина и цитизина, со свободной эндоциклической аминогруппой, и реакцией 5-хлорсульфонил-1,3-диметилбензимидазолин-2-она, содержащий защищенных эндоциклических аминогрупп с аминами разработаны способы получения новых целевых сульфонамидов.

5. Разработан простой и эффективный метод цианэтилирования бензоксазолин-2-онов в отсутствие катализаторов и синтезированы β -N-бромбензоксазолинон-2-ил пропионитрилы с высокими выходами, из них соответствующие кислоты, их хлорангидриды и сложные эфиры, амиды и гидразиды, которые могут широко использоваться в качестве билдинг-блоков в органической химии.
6. Впервые выявлено, что в зависимости от положения алкильных заместителей синтезированных N-алкил- и S-алкилбензимидазолов, ростостимулирующая активность в ряду **49**→**50**→**52** увеличивается и среди них S-алкильные продукты проявляют высокую активность.
7. Разработанные методы синтеза и целенаправленной модификации, результаты рентгеноструктурного анализа 2-х новых соединений, включенные в базу кристаллографических данных Кембриджа рекомендованы для применения в теоретической и прикладной органической химии.
8. В результате проведенных исследований синтезировано 63 новых соединений, среди которых подтверждены вещества с высокой ростостимулирующей, инсектицидной и гербицидной активностью. Разработанный лабораторный регламент и полученный патент на композиции (Мефосин), с высокой гербицидной активностью рекомендован для применения в сельском хозяйстве.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc27.06.2017.K.01.03 AT THE NATIONAL UNIVERSITY OF
UZBEKISTAN**

INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

OLIMOVA MANZURA

**CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF BENZOXAZOLINE-,
BENZIMIDAZOLINE-, BENZOTHIAZOLINE-2-ONES (-THIONES)**

02.00.03 - Organic chemistry

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

Tashkent – 2020

The title of the doctoral of philosophy (PhD) dissertation has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.3.PhD/K68.

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

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

Scientific supervisor: **Elmuradov Burkhon**
Doctor of Chemical Sciences,
senior scientific researcher

Official opponents: **Makhsunov Abdulhamid**
Doctor of Chemical Sciences, professor

Yuldasheva Mukhabbat
Doctor of Chemical Sciences

Leading organization: **Tashkent pharmaceutical institute**

The defense of the dissertation will take place on « 12 » June 2020 in « 12:00 » at the meeting of Scientific council DSc 27.06.2018.K.01.03 at the National University of Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, Universitetal street, 4. Phone: (99871)227-12-24, Fax: (99824) 246-53-21; 246-02-24. e-mail:chem0102@mail.ru).

The dissertation has been registered at the Informational Resource Centre of National University of Uzbekistan under № 19 (Address: 100174, Universitetal street, 4. Tashkent, Administrative Building of the National University of Uzbekistan, tel.: (99871) 246-67-71).

The abstract of the dissertation has been distributed on « 5 » June 2020 year

Protocol at the register № 2 dated « 5 » June 2020 year



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

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

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

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is developing of the methods of synthesise of new derivatives of the benzoxazolin-, benzimidazolin-, benzothiazolin-2-ones and -thiones, identification of their structure, physic-chemical and biological properties.

The objects of the research work are benzoxazolin-, benzimidazolin-, benzothiazolin-2-ones and -thiones, their products of alkylation, amidoalkylation, cyanethylation, transamidation, chlorosulfonylation, arylsulfonylation.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time it was revealed that as a result of the reactions of 3-chloroacetylbenzothiazolin-2-ones and various amines, transamidation occurs to form benzothiazolin-2-ones and chloroacetamides, and the last ones enter into an amidomethylation reaction with benzothiazolin-2-ones, with the formation of the corresponding 3-(N,N-dialkylamidomethyl) benzothiazolin-2-ones;

it was found that in reactions of 3-chloroacetylbenzothiazolin-2-thione with amines instead of nucleophilic substitution of a chlorine atom with amines, transamidation occurs with the formation of chloroacetic acid amides, the interaction of them with benzothiazolin-2-thione leads to the new amidoalkylation products - 2-(N,N-dialkylamidomethyl) thiobenzothiazoles;

it was found that the reactions of selective alkylation, mono- and bis-cyanethylation in the series of 2H (methyl) benzimidazoles, benzimidazolin-2-ones and -2-thions, benzothiazolin-2-thione and 2-methylbenzopyrimidin-4-one proceed along the N- or S-atoms; it is determined that the direction of the reaction depends on the structure of the substrate and the reaction conditions;

it was defined and justified, the formation of exclusively 2,6-dinitro-derivatives of eudesmic acid in reactions with a nitrating mixture; while the formation of mononitro derivatives was not detected;

it was found that the arylsulfonylation reactions of benzothiazolin-2-one, anabazine dihydrochloride and cytisine relatively under mild conditions occur regioselectively at the free - endocyclic amino group with the formation of the corresponding sulfonamides;

it was shown that the reaction of 1,3-dimethylbenzimidazolin-2-one, whose endocyclic amino group is protected by methyl groups, with chlorosulfonic acid proceeds by electrophilic substitution in the aromatic ring to form 5-chlorosulfonyl-1,3-dimethylbenzimidazolin-2-one.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained by studying effective methods for the synthesis and modification of benzoxazolin-, benzimidazolin-, benzothiazolin-2-ones and -thions, as well as their derivatives:

patent of invention of the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan (№IAP05934, 23.08.2019) for the non-selective herbicide preparation Mefosin is received. As a result, methods of qualitative and quantitative analysis of the 2-methyl-5-chlorobenzimidazole, the main active substance of the composition have been developed;

results of X-ray diffraction analyses of methyl 2,6-dinitro-3,4,5-trimethoxybenzoate and ethyl 2,6-dinitro-3,4,5-trimethoxybenzoate were included to the Cambridge Structural Database (<https://www.ccdc.cam>, CCDC, 1546900, 1546901). Scientific results are successfully used in the revealing of structures of the similar heterocyclic compounds;

synthesis of β -N-benzoxazolin-2-thione propionitrile and methods for producing of β - (N-benzoxazolin-2-thion) propionic acid obtained on the basis of chemical modification of nitriles were used in the fundamental project FPGI T.3-14 "Synthesis of complex compounds of benzoxazolin-2-one with microelements and the study of the "structure-bioavailability" dependence in the obtained compounds" for the synthesis of complex compounds of benzoxazolin-2-yl carboxylic acids with microelements (Reference 4 / 1255-1398 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated May 10, 2019). As a result, new salts of benzoxazolin-2-acetic and propionic acids were obtained, which made it possible to create effective methods for the determination of crystalline and molecular structures;

methods for the synthesis of β -(N-benzoxazolin-2-thion) - and β -(N-benzothiazolin-2-one) propionic acids were used in the fundamental project M/UZGER 58/2013 "Search for new highly effective plant growth stimulants based on metal complexes of aryl-, heterylcarboxylic acids" for the synthesis of the new metal complexes in the series of benzoxazolin-2-thione, benzothiazolin-2-one propionic acids (Reference 4 / 1255-1399 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated May 10, 2019). As a result, effective methods have been developed for determining the crystalline and molecular structure of the salts of heterocyclic propionic acids;

amidoalkylation, arylsulfonylation reactions, synthesis of nitriles and their modifications, methods of nitration of 3,4,5-trimethoxybenzoic acid esters were used in the fundamental and applied projects FPGI-70-08 "Multiple reactivity of cyclic amides and thioamides", FA-A6-T-114 "Creation of the herbicide Mebinol with selective action", FA-F3-T047 "Theoretical foundations of creating a new method for the formation of carbon-carbon bonds in a series of alkaloids and their synthetic analogues", FA-F7-T207 "Theoretical aspects of creating asymmetric center in the molecules of biologically active heterocyclic compounds", VA-FA-F-7-006 "Fundamentals of the synthesis of new generation selective pesticides in the series of sulfonylureas, triazines and their heterocyclic analogs" for alkylation, cyanoethylation with acrylonitrile, formation of an asymmetric carbon atom in the perspective N- and S-containing heterocyclic compounds, as well as for synthesis of selective pesticides in the series of 2-alkylbenzimidazoles (Reference 4 / 1255-1397 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated May 10, 2019). As a result, the reactivity of cyclic amides and thioamides was revealed, a one-stage method for the preparation of new 2-alkyl derivatives of the Mebinol herbicide, the synthesis of heterocyclic compounds with a chiral center, and the highly effective Mefosin herbicide composition were developed.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists an introduction, four chapters, conclusion, a list of references and an appendix. The volume of the thesis is 109 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS**

I бўлим (часть I; part I)

1. Олимова М.И., Мухамедов Н.С., Шахидоятлов Х.М. Взаимодействие 3-хлорацетилбензотиазолин-2-тиона с алифатическими и гетероциклическими аминами // Химия и химическая технология. - Ташкент. -2008. -№2. -С.25-27 (02.00.00, №3).
2. Олимова М.И., Мухамедов Н.С., Шахидоятлов Х.М. Взаимодействие 3-хлорацетилбензотиазолин-2-онов с алифатическими и гетероциклическими аминами // Узбекский химический журнал. - Ташкент. -2009. -№1. -С.12-15 (02.00.00, № 6).
3. Олимова М.И., Мухамедов Н.С., Элмуратов Б.Ж. Синтез и химические превращения β -N-бензоксазолин-2-ил пропионитрилов // Узбекский химический журнал. -2015. -№5. -С.3-6 (02.00.00, № 6).
4. Olimova M.I., Elmuradov B.Zh. About the direction of selective alkylation and cyanoethylation of benzimidazoles, benzothiazoles and benzopyrimidines // Journal of Basic and Applied Research. -JBAAR, Jordan. -2016. -Vol.2. -№4. -P.455-459 (№23, Scientific Journal Impact Factor (SJIF) - 7.33).
5. Олимова М.И., Мухамедов Н.С., Элмуратов Б.Ж. Синтез эфиров β -N-бензоксазолин-2-ил пропионовой кислоты и их некоторые модификации // Химия и химическая технология. -2016. -№4. -С.21-23 (02.00.00, №3).
6. Махмудов У.С., Ташходжаев Б., Галипов С.А., Элмуратов Б.Ж., Олимова М.И., Мухамедов Н.С. Новые кристаллические полиморфы производных бензимидазола // Журнал структурной химии. -Новосибирск. -2017. -№3. -С.627-630 (№11. Springer. IF-0.472).
7. Ashurov J.M., Tashkhodzhaev B., Izotova L.Yu., Olimova M.I., Ibragimov B.T. Crystal and molecular structure of β -(N-benzoxazoline-2-thione)propionic acid and its salts // Journal of Structural Chemistry. -2017. -V58. -№3. P.544-549. (№11. Springer. IF-0.472).
8. Olimova M.I., Okmanov R.Ya., Elmuradov B.Zh. Targeted intermediates of Eudesmic acid: Synthesis and X-ray investigations // International Journal of Trend in Scientific Research and Development (IJTSRD). -Rekha Patel, India. -2017. -Vol.1. -Issue 6. -P.177 (Publication Impact Factor (PIF) – 5.125).
9. Ашуров Ж.М., Ташходжаев Б., Изотова Л.Ю., Олимова М.И., Ибрагимов Б.Т. Кристаллическая и молекулярная структура β -(N-бензтиазолин-2-он) пропионовой кислоты и ее этилендиаммонийной соли // Журнал

- структурной химии. -Новосибирск. – 2018. - V59. -№3. -С. 701-705. (№11. Springer. IF-0.472).
- 10.Элмурадов Б.Ж., Йулдашев Ш.У., Абдуразаков А.Ш., Олимова М.И., Пайзиев И.Б., Дадаходжаев А.Т., Абдуллаев Н.Д., Сайдахмедов Х.А., Сагдуллаев Ш.Ш. Композиция, обладающая гербицидной активностью, Патент №IAP 05934 от 23.08.2019.

II бўлим (часть II; part II)

- 11.Олимова М.И., Якубов У.Х., Душамов Д.А., Мухамедов Н.С. Цианэтирование бензотиазолин-2-она и бензимидазоли-2-она // VII Молодежная научная школа-конференция по органической химии. - Екатеринбург. -2004. -С.136.
- 12.Олимова М.И., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Синтез 3-хлорацетилбензотиазолин-2-онов и их реакции с алифатическими и гетероциклическими аминами // Акад. С.Ю. Юнусов хотирасига бағишланган ёш олимлар илмий анжумани. -Ташкент. -2005. -Б.132.
- 13.Olimova M.I., Dushamov D.A., Muhamedov N.S., Vinogradova V.I., Shakhidoyatov Kh.M. Arilsulfoderivatives of anabazine // 7-International Symposium on Natural Compounds. -Tashkent. -2007. -P.148.
- 14.Olimova M.I., Dushamov D.A., Muhamedov N.S., Vinogradova V.I., Shakhidoyatov Kh.M. Interaction of cytosine with aromatic sulfochlorides // 7-International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. -Tashkent. -2007. -P.150.
- 15.Олимова М.И., Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Синтез и цианэтирование 1-метилхиназолин-2-4-диона // Конференция: Актуальные проблемы химии природных соединений. -Ташкент. -2010. -С.198.
- 16.Олимова М.И., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Взаимодействие 1-хлорацетилбензимидазолов с алифатическими и гетероциклическими аминами // Республика илмий-амалий конференцияси материаллари тўплами: Кимё ва кимё-технологиянинг долзарб муаммолари: 1-Қисм. - Ургенч. -2011. Б.71-72.
- 17.Олимова М.И., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Взаимодействие бензимидазолов с амидами хлоруксуной кислоты // VIII-Республика ёш кимёгарлар конференцияси материаллари: Биоорганик кимё фани муаммолари. -Наманган. -2014. -Б.267-268.
- 18.Олимова М.И., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. Алкирование бензимидазолин-2-тиона с алкиловыми эфирами галоидкарбоновых кислот // Материалы конференции молодых ученых: Актуальные проблемы химии природных соединений, посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова. -Ташкент. -2015. -С.227.
- 19.Олимова М.И., Элмурадов Б.Ж. Синтез β -N-бензоксазолинон-2-ил пропионитрилов и их некоторые химические превращения //

- Международный Конгресс «КОСТ-2015» по химии гетероциклических соединений. -Москва. -2015. -С.469.
- 20.Олимова М.И., Элмуратов Б.Ж. Некоторые модификации эфиров 6-замещенных β -N-бензоксазолинон-2-ил пропионовых кислот // Winter School on Organic Chemistry «Modern Trends in Organic Chemistry». - Moscow region. -2016. -P.184.
21. Olimova M.I., Elmuradov B.Zh. Novel N-arylsulphoamides in the Benzothiazoline series // Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы химии природных соединений». -Ташкент. -2017. -С.132.
22. Olimova M.I., Okmanov R.Ya., Elmuradov B.Zh. Targeted synthesis of the derivatives of trimethoxybenzoic acid // Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы химии природных соединений». -Ташкент. -2017. -С.168.
23. Turaeva S.M., Olimova M.I., Elmuradov B.Zh. Insecticidal activity of benzimidazole and benzothiazole derivatives against pests of grain legumes crops // XIII-International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. -Shanghai. -2019. -P.224.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журналі» тахририятида тахрирдан
ўтказилди.