

## ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.789:547.298.3

**З. Ж. ПУЛАТОВА<sup>1</sup>, П. А. НУРМАХМАДОВА<sup>1</sup>, И. С. ОРТИКОВ<sup>1</sup>, И. А. АБДУГАФУРОВ<sup>2</sup>,  
Б. Ж. ЭЛМУРАДОВ<sup>1</sup>**

### **СИНТЕЗ И ИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БИТЕТЕРОЦИКЛОВ В РЯДУ 1,2,3-ТРИАЗОЛО-БЕНЗОКСАЗОЛОВ**

<sup>1</sup>Институт химии растительных веществ АН РУз. E-mail: ilxon@mail.ru, <sup>2</sup>Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека

Дата поступления 22.08.2022

**Реферат.** *Предпосылки проблемы.* Поиск потенциально активных гетероциклических соединений, в частности, малотоксичных и фармакологически активных, и целенаправленный синтез перспективных веществ, а также создание эффективных биологически активных препаратов на их основе актуальны. К таким относят бензоксазол и 1,2,3-триазолы.

*Цель работы.* Разработка метода проведения реакции 1,3-биполярного циклоприсоединения 3-пропалгилбензоксазолин-2-она с некоторыми ароматическими азидами, выявление строения и ингибирующей активности.

*Методология.* Синтезировали бигетероциклы в ряду 1,2,3-триазоло-бензоксазолов путем селективного циклоприсоединения 3-пропаргил-производного с замещенными ароматическими азидами. Строение подтверждено методами ИК-, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии.

*Научная новизна.* Синтезированы новые производные 1,2,3-триазолов. Выявлены факторы, влияющие на ход и направление реакции. Изучены ингибирующая и росто стимулирующая активности полученных веществ.

*Полученные данные.* Разработан эффективный способ каталитического циклоприсоединения 3-пропалгилбензоксазолин-2-она с ароматическими азидами. Проанализированы их ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектры

**Ключевые слова:** бромистый пропаргил, 3-пропалгилбензоксазолин-2-он, 2-бром-4-нитрофенилазид, 1,3-биполярное циклоприсоединение, иодид меди (I),

**Особенности:**

- синтезирован 3-пропалгилбензоксазолин-2-он с высоким выходом;
- циклоприсоединение азидов к 3-пропалгилбензоксазолин-2-ону;
- изучено влияние температуры и природы растворителя на выход продуктов;
- ингибиторская и стимулирующая активности бензоксазол-триазола.

**Введение.** В настоящее время поиск, выбор и производство малотоксичных, синтетических, биологически активных природных лекарственных препаратов в области медицины и фармацевтики считается актуальной задачей. Основная часть широко используемых синтетических и природных лекарственных средств, обладающих лекарственными свойствами, это гетероциклические соединения, содержащие в составе азот, кислород, серу. Среди них часто встречаются пятичленные гетероциклические соединения с тремя атомами азота. В настоящее время целенаправленный синтез новых, перспективных биологически активных соединений, и использование их в сельском хозяйстве и медицине против некоторых болезней считается очень важной задачей. В частности производные бензоксазолов обладают противовоспалительным [1], болеутоляющим [2], антиконвульсантным [3], антивиральным [4] действием. Так же они обладают различной биологической активностью, как антимикробная [5-9], противотуберкулезная [10-12] и противораковая. В этой связи особое значение имеет создание недорогих, высокоэффективных и экологически чистых отечественных препаратов,

улучшение их физико-химических, биологических свойств. Исследования в области бензоксазолов начались гораздо раньше, а на основе производных 1,2,3-триазола только проводятся. Причиной этому является то, что раньше в классическом способе азид-алкильного биполярного циклоприсоединения образовалась смесь двух разных изомеров и было трудно их разделить.

В настоящее время открытие новых каталитических методов, а также способов одностадийного многокомпонентного синтеза позволяет целенаправленно провести синтез и модификации 1,2,3-триазолов. Во многих странах мира интенсивно проводятся исследования на основе этого класса соединений [13-17]. Соединения, содержащие в составе бензоксазольные и 1,2,3-триазольные кольца, изучены мало, поэтому интересно синтезировать соединения этого класса и изучать их биологическую активность.

**Методы и материалы.** Растворители: этиловый спирт, бензол, ацетон, ацетонитрил, метанол, толуол высушивали и очищали с помощью методов, представленных в литературе [18]. ИК-спектры соединений получали в спектрометре Miracle10 (Dia/ZnSe) SHIMADZU с таблетками KBr, <sup>1</sup>H ЯМР-спектры получали в растворе дейтерометанола (CD<sub>3</sub>OD) при частоте 400 МГц на приборе UNITY-400<sup>+</sup> (внутренний стандарт ГМДС, δ-шкала). Тонкослойная хроматография (ТСХ) осуществлена на пластинках «Whatman® UV-254» (Германия). В качестве элюента использовали систему растворителей бензол:метанол -5:1 (А), хлороформ:метанол – 10:1 (Б). Температура плавления синтезированных соединений определяли на приборе «Mel-temp» (Германия).

#### Синтез 3-пропаргилбензоксазолин-2-она (2)

В круглодонную колбу поместили 13.5 г (0.1 моль) бензоксазолин-2 она, добавили 8 мл (20.36 г, 0.171 моль, d=1.57г/моль) пропаргилбромид, 8 г (5.79 моль) поташа и 100 мл ацетона. Смесь нагревали на водяной бане при температуре кипения ацетона (56°C) в течение 5 часов. Ход реакции контролировали тонкослойной хроматографией. Реакция проходит с выпадением осадка. Выпавший осадок отфильтровали, промывали большим количеством воды и перекристаллизовывали из этанола. Получили 11.43 г (66%) продукта (2) с температурой плавления 96-98°C, R<sub>f</sub> 0.57 (бензол:метанол – 5:1).

3-((1-(3-Нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (3) (Общая методика)

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, поместили 0.4325 г (2.5 ммоль) 3-пропаргилбензоксазолин-2-она (2), 0.4075 г (2.5 ммоль) *мета*-нитрофенилазида, 0.1г (0.26 ммоль) иодида меди (I) и 30 мл толуола. Смесь нагревали при температуре кипения толуола (110°C) в течение 5 часов. Ход реакции контролировали тонкослойной хроматографией. Со временем из реакционной смеси выпадает осадок желтого цвета. Смесь оставили на сутки при комнатной температуре. Получили 0.798 г продукта (3) с выходом 95%. T<sub>пл.</sub>=218-220°C, R<sub>f</sub>0.67 (система – А).

3-((1-(2-Бром-4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил) бензо[d]оксазол-2(3H)-он (4)

Аналогично по вышеприведенному методу из 0.4325 г (2.5 ммоль) 3-пропаргилбензоксазолин-2-она (2), 0.607 г (2.5 ммоль) 2-бром-4-нитрофенилазида, 0.1г (0.26 ммоль) иодида меди (I) и 30 мл толуола получили 0.64 г продукта (4) с выходом 79%. T<sub>пл.</sub>=143-145°C, R<sub>f</sub>0.65 (система Б).

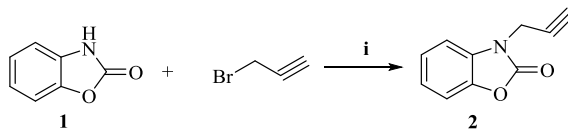
3-((1-(2-Метил-4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (5)

Из 0.4325г (2.5 ммоль) 3-пропаргилбензоксазолин-2-она (2), 0.445 г (2.5 ммоль) 2-метил-4-нитрофенилазида, 0.1 г (0.26 ммоль) иодида меди (I) и 30 мл толуола по вышеприведенному способу получили 0.72 г продукта (5) с выходом 83%. T<sub>пл.</sub>=198-200°C, R<sub>f</sub>0.46 (система А).

3-((1-(3,4-Дихлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он (6)

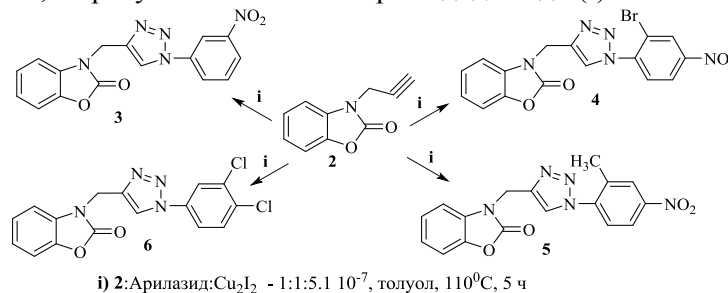
Аналогично по вышеприведенному способу из 0.4325г (2.5 ммоль) 3-пропаргил бензоксазолин-2 она, 0.47 г (2.5 ммоль) 3,4-дихлорфенилазида, 0.1 г (0.26 ммоль) иодида меди (I) и 30 мл толуола получили 0.72 г продукт (6) с выходом 83%. T<sub>пл.</sub>=238-240°C, R<sub>f</sub>0.57 (система А).

**Результаты и обсуждение.** Алкилированием бензоксазолин-2-она бромистым пропаргиллом в среде ацетон/поташ в соотношении 1:1.3 синтезирован 3-пропаргилбензоксазолин-2-он (2). Реакция проведена в односторонней колбе, нагреванием смеси реагентов, в присутствии поташа в ацетоне при температуре 56°C в течение 5-6 часов. Синтезированный 3-пропаргилбензоксазолин-2-он (2) перекристаллизовывали из циклогексана:



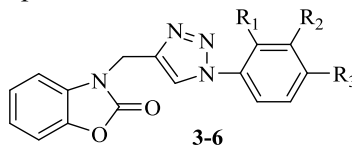
i) 1:Пропаргилбромид:K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - 1:1.32:0.72, ацетон, 56°C, 6 ч

Ароматические азиды синтезированы из ароматических аминов и арилгидразидов с помощью метода, описанного в литературе [14]. В ходе исследований изучали реакции азид-алкинового циклоприсоединения соответствующих ароматических азидов и 3-пропаргилбензоксазолин-2-она. Как мы упоминали в наших предыдущих статьях, когда реакция проводится без катализатора, в основном образуется смесь 1,4- и 1,5-изомеров. Однако, при проведении реакции в присутствии катализатора может образоваться один изомер, в зависимости от типа катализатора [14-16]. Реакция циклоприсоединения осуществлена нами в присутствии иодида меди (I). В результате получили только один изомер 1,2,3-триазолов. Для этого, смесь 3-пропаргилбензоксазолин-2-она и ароматических азидов в соотношении 1:1, нагревали при температуре кипения неполярного органического растворителя, в присутствии катализатора иодида меди (I) в течении 4-8 часов:



Ход реакции контролировали тонкослойной хроматографией. В качестве элюента использовали системы: бензол:метанол (5:1) и хлороформ:метанол (10:1). В качестве растворителей использовали бензол, гексан, толуол, *орто*-ксилол. Самый высокий выход был достигнут в растворе толуола. При проведении реакции в присутствии гексана и бензола, при температуре их кипения, выходы продуктов были низкими. Для увеличения выхода продукта реакции в этих растворителях требуется относительно длительное время (16-18 часов). Реакция при температуре кипения толуола, циклизация заканчивается через 6-8 часов. Вещества перекристаллизовывали из соответствующих растворителей, и с высокими выходами (79-95%) получили целевые продукты. В таблице 1 приведены некоторые физико-химические данные синтезированных веществ (3-6).

Таблица 1. Выходы и некоторые физико-химические данные соединений (3-6)



| № | Соединение | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | Брутто формула   | Rf*     | Температура плавления, °С | Выход, % |
|---|------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|---------|---------------------------|----------|
| 1 | 3          | H               | NO <sub>2</sub> | H               | C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>  | 0.67(A) | 218-220                   | 95       |
| 2 | 4          | Br              | H               | NO <sub>2</sub> | C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> BrO <sub>4</sub> | 0.65(B) | 143-145                   | 79       |
| 3 | 5          | CH <sub>3</sub> | H               | NO <sub>2</sub> | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>  | 0.46(A) | 198-200                   | 83       |
| 4 | 6          | H               | Cl              | Cl              | C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> OCl <sub>2</sub> | 0.57(A) | 238-240                   | 83       |

\*Система бензол:метанол -5:1 (A), хлороформ:метанол – 10:1 (B).

Выход продукта реакции также был высоким, когда в качестве растворителя использовали *орто*-ксилол, но кроме 1,4-изомера образовалось небольшое количество 1,5-изомера (1-3%). Это связано с тем, что из-за высокой температуры кипения *орто*-ксилола вместе с каталитическим циклоприсоединением проходит реакция термического циклоприсоединения. В качестве оптимального условия была выбрана методика, где толуол используется в качестве растворителя и иодид меди (I) в качестве катализатора. По этой методике проводили реакцию при температуре кипения толуола в течение 6-7 часов, и в итоге получены производные триазола в положении 1 и 4 (3-6).

Циклизация 3-пропаргилбензоксазолин-2-она с *мета*-нитрофенилазидом, выход продукта был самым высоким – 95% (выход после перекристаллизации продукта). Строение полученного 3-((1-(3-нитрофенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)бензо[*d*]оксазол-2(3Н)-она (3) было подтверждено методами <sup>1</sup>H ЯМР- спектроскопии. В его <sup>1</sup>H ЯМР- спектре (DMSO-d<sub>6</sub> + CCl<sub>4</sub>) можно увидеть химический сдвиг протонов метиленовой группы, которая является “мостиком” между бензоксазольного фрагмента и триазольного кольца в виде двухпротонных синглетов (2H, с, NCH<sub>2</sub>) в

области 5.16 м.д. (рис.1). В молекуле продукта ароматические протоны бензоксазольного фрагмента имеют химические сдвиги при 7.06 м.д. (1H, тд, Н- 2) в виде однопротонного триплета дублетов, при 7.13 м.д. (1H, тд,Н- 3) однопротонного триплета дублетов, при 7.19 м.д. (1H, дд,  $J_1=1.7, J_2=1.2$ , Н- 4) однопротонного дублета дублетов, при 7.28 м.д. (1H, дд,  $J_1=1.4, J_2=1.4$ , Н-5) однопротонного дублета дублетов. Протоны фенильной группы имеют химические сдвиги в области 7.79 м.д. (1H, т,  $J=8.3$ , Н- 6) в виде однопротонного триплета, при 8.23 м.д. (1H, дд,  $J_1=1.7, J_2=3.1$ , Н- 7) однопротонного дублета дублетов, в области 8.37 м.д. (1H, дд,  $J_1=1.3, J_2=3.2$ , Н- 8) однопротонного дублета дублетов, в области 8.75 м.д. (1H, т,  $J=2.2$ , Н- 9) в виде однопротонного триплета. Протон (С-Н) триазольного кольца в виде синглета имеет слабый химический сдвиг при 9.14 м.д. (1H, с, Н- 10).

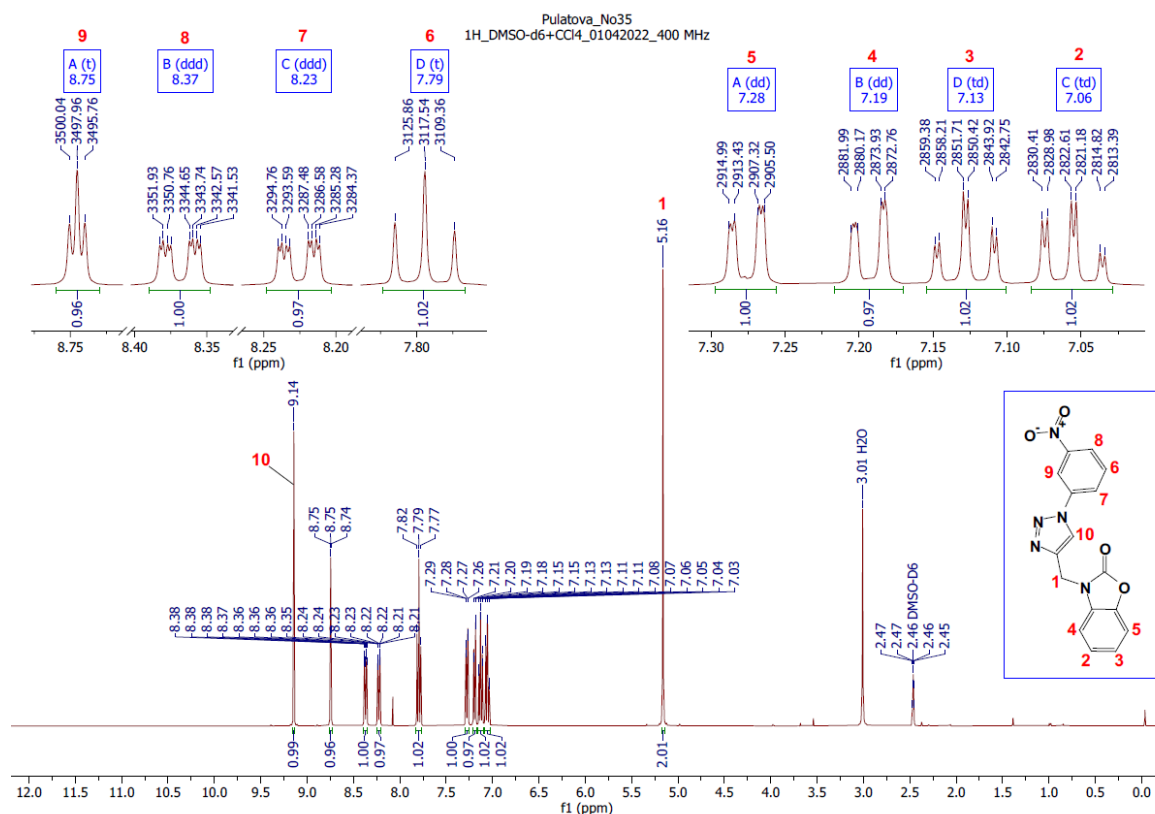
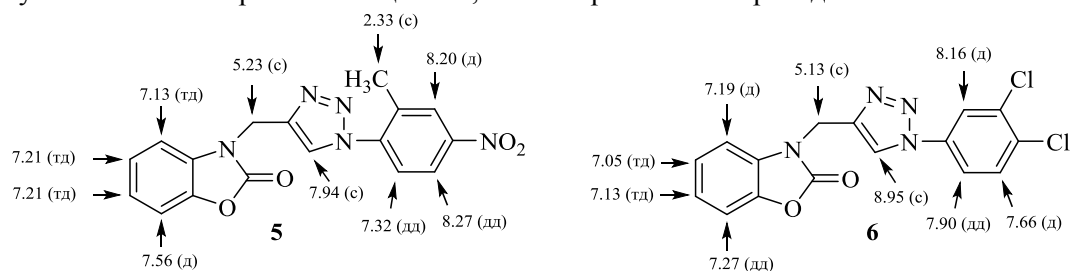


Рис.1.  $^1\text{H}$ ЯМР спектр 3-((1-(3-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)бензо[d]оксазол-2(3H)-она(3)

В ИК-спектре вещества (3) обнаружены частоты поглощения соответствующих функциональных групп: 3085( $\text{Ar}=\text{C}-\text{H}$ ), 1774( $\text{C}=\text{O}$ ), 1647 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1596 ( $\text{N}=\text{N}$ ), 1439 ( $=\text{C}-\text{H}$ ), 1404( $\text{C}-\text{O}$ ), 1248 ( $\text{C}-\text{N}$ ), 1031 ( $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ ), 753 ( $\text{NO}_2$ ), 670 ( $\text{Ar}=\text{C}-\text{H}$ ) деформационные колебания). В ИК-спектрах веществ 4-6 также можно увидеть аналогичные частоты поглощения (рис.2).

Строение веществ 4,5,6 также были изучены методами  $^1\text{H}$ ЯМР, ИК-спектроскопии и подтверждено их соответствие приведенным структурам.

Мультиплетность протонов веществ 5,6 в спектрах  $^1\text{H}$ ЯМР приведена ниже:



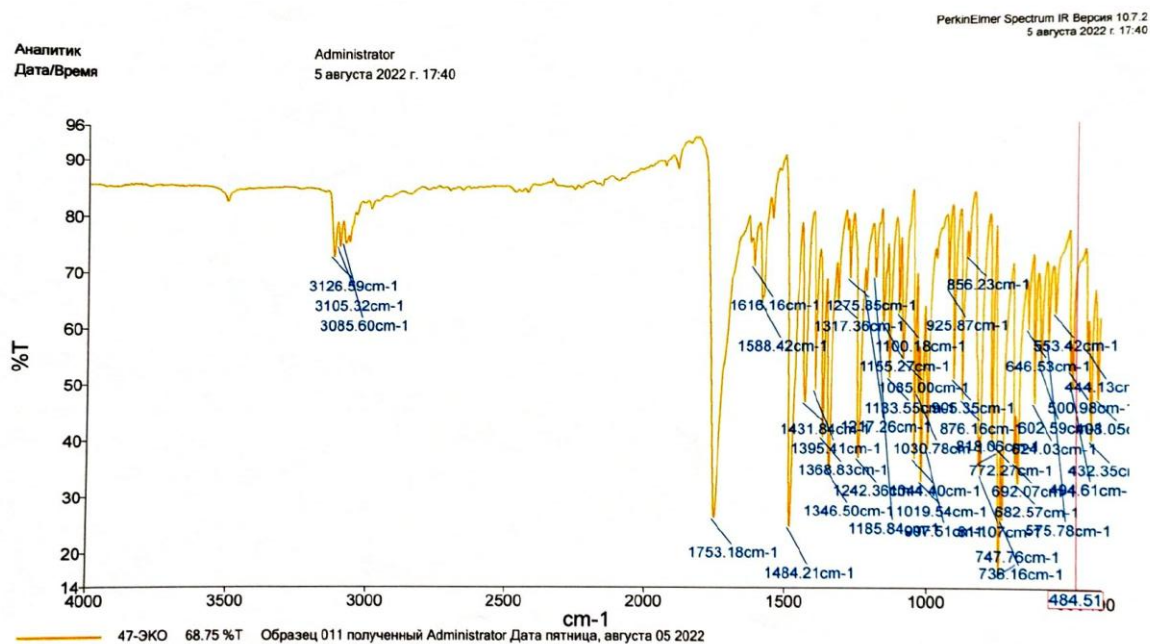


Рис. 2. ИК-спектр соединения 6

Таблица 2. Ингибирующая и ростостимулирующая активности бигетероциклов 3-6 на прорастание пшеницы

| № | Название варианта | Концентрация, % | Пшеница              |                           |                       |                           |
|---|-------------------|-----------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
|   |                   |                 | Средняя длина корней |                           | Средняя высота стебля |                           |
|   |                   |                 | см                   | % (относительно контроля) | см                    | % (относительно контроля) |
| 1 | Контроль          | б/о             | 4.3                  | 100                       | 4.0                   | 100                       |
| 2 | Гранстар 75 ДФ    | 15-20 г/га      | 0.1                  | 2.3                       | 0.0                   | 0                         |
| 3 | Флорексан         | 0.00001         | 5.3                  | 123.2                     | 4.7                   | 117.5                     |
| 4 | 3                 | 0.5             | 0.2                  | 4.6                       | 0.0                   | 0                         |
|   |                   | 0.1             | 1.3                  | 30.2                      | 1.1                   | 27.5                      |
|   |                   | 0.0001          | 4.7                  | 109.3                     | 5.0                   | 125.0                     |
| 5 | 4                 | 0.5             | 0.3                  | 7.0                       | 0.2                   | 5.0                       |
|   |                   | 0.1             | 1.6                  | 37.2                      | 1.1                   | 27.5                      |
|   |                   | 0.0001          | 4.0                  | 93.0                      | 3.9                   | 97.5                      |
| 6 | 5                 | 0.5             | 0.2                  | 4.6                       | 0.1                   | 2.5                       |
|   |                   | 0.1             | 0.0                  | 0                         | 0.0                   | 0                         |
|   |                   | 0.0001          | 3.4                  | 79.1                      | 3.9                   | 97.5                      |
| 7 | 6                 | 0.5             | 0.0                  | 0                         | 0.0                   | 0                         |
|   |                   | 0.1             | 1.2                  | 27.9                      | 1.0                   | 25.0                      |
|   |                   | 0.0001          | 5.0                  | 116.3                     | 4.0                   | 100                       |

В последнее время большое внимание уделяется использованию в сельском хозяйстве препаратов, полученных на основе синтетических соединений. Одним из ведущих направлений является интенсификация сельскохозяйственного производства и обеспечение современными малотоксичными препаратами. В системе мер борьбы с сорняками химический метод имеет очень большое значение [19]. При выращивании растений стимуляторы становятся все более популярными. С их помощью повышается процент всхожести растений, ускоряется прорастание и укоренение семян. Кроме того, повышается устойчивость к болезням, засухе и многим другим неблагоприятным факторам окружающей среды, а также эффективно повышается урожайность сельскохозяйственных культур [20]. Исследования по изучению ингибирующей и ростостимулирующей активности проводились в отделе Органического синтеза и защиты растений ИХРВ АН РУз. Исследования проводились методом Ю. В. Ракитина [21], на сортах пшеницы "Антонина", огурца "Орзу". В

качестве эталона использовали стимулятор “Флороксан” и гербицид “Гранстар 75 ДФ”. В качестве контроля они необработаны препаратами, использованы семена, замоченные водой.

Новые вещества 3-6 относящиеся к группе бензоксазол-1,2,3-триазолам, в концентрациях 0.5% и 0.1% оказали ингибирующее действие на рост пшеницы. Вещество 6 в концентрации 0.5% проявило ингибирующую активность, равную Гранстару, взятому в качестве эталона (табл. 2). Эти вещества протестированы в процессе прорастания семян огурцов (табл. 3).

Таблица 3. Ингибирующая и ростостимулирующая активности бигетероциклов 3-6 на всхожесть огурца

| № | Название варианта | Концентрация,<br>% | Огурцы               |                           |                       |                           |
|---|-------------------|--------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
|   |                   |                    | Средняя длина корней |                           | Средняя высота стебля |                           |
|   |                   |                    | см                   | % (относительно контроля) | см                    | % (относительно контроля) |
| 1 | Контроль          | б/о                | 6.3                  | 100                       | 4.6                   | 100                       |
| 2 | Гранстар 75 ДФ    | 15-20 г/га         | 0.0                  | 0                         | 0.0                   | 0                         |
| 3 | Флороксан         | 0.00001            | 8.5                  | 134.9                     | 5.0                   | 108.7                     |
| 4 | 3                 | 0.5                | 3.1                  | 49.2                      | 0.2                   | 4.3                       |
|   |                   | 0.1                | 1.2                  | 19.0                      | 0.5                   | 10.8                      |
|   |                   | 0.0001             | 7.6                  | 120.6                     | 3.5                   | 76.1                      |
| 5 | 4                 | 0.5                | 3.0                  | 4.7                       | 1.6                   | 34.7                      |
|   |                   | 0.1                | 4.5                  | 71.4                      | 1.2                   | 26.1                      |
|   |                   | 0.0001             | 7.6                  | 120.6                     | 3.8                   | 82.6                      |
| 6 | 5                 | 0.5                | 2.3                  | 36.5                      | 0.1                   | 2.3                       |
|   |                   | 0.1                | 2.1                  | 33.3                      | 1.1                   | 23.9                      |
|   |                   | 0.0001             | 6.7                  | 106.3                     | 4.4                   | 95.6                      |
| 7 | 6                 | 0.5                | 5.0                  | 79.4                      | 0.2                   | 4.3                       |
|   |                   | 0.1                | 4.4                  | 69.8                      | 1.0                   | 21.7                      |
|   |                   | 0.0001             | 7.8                  | 123.8                     | 4.3                   | 93.5                      |

Для определения ингибирующей и стимулирующей активности веществ, относящихся к группе производных 1,2,3-триазола и бензоксазола, были подготовлены растворы с концентрацией веществ 0.5%, 0.1% и 0.0001%. Согласно выводам полученных результатов, новые вещества, относящиеся к группе производных 1,2,3-триазола и бензоксазола проявляют стимулирующую активность для подземной части растения огурца в концентрации 0.0001%. Новые синтезированные вещества 3-6 в концентрации 0.0001% проявляют стимулирующую активность на растения огурцов на 20.6%, 20.7%, 6.3% и 23.8% выше, по отношению контролю. Но было определено, что в концентрациях 0.5%, 0.1% они проявляют слабую ингибирующую активность (таблица 3).

На основе полученных данных можно утверждать, что вещества группы бензоксазол-1,2,3-триазолов оказывают различные активности по отношению к сельскохозяйственным культурам, в частности однодольным и двудольным растениям. Также можно утверждать, если синтезированные вещества для однодольных растений проявляют ингибирующую активность, для двудольных растений с уменьшением концентрации проявляется их стимулирующая активность.

**Заключение.** На основе бензоксазолин-2-она и пропаргилбромид синтезирован 3-пропаргилбензоксазолин-2-он. Были проведены реакции 1,3-биполярного циклоприсоединения полученного производного с ароматическими азидами, содержащими некоторые заместители. Реакцию проводили в присутствии иодида меди (I). В качестве растворителя протестированы различные органические растворители. В результате было определено, что образуются 1,4-изомеры производных 1,2,3-триазола. Самый высокий выход продукта реакции получили в толуоле. Строение полученных веществ подтверждены методами ИК- и  $^1\text{H}$  ЯМР-спектров. Определено, что использование катализатора иодида меди (I) при синтезе 1,2,3-триазолов существенно меняет направление и выход продукта реакции. Ингибирующая активность полученных производных бензоксазол-1,2,3-триазолов протестированы на растениях пшеницы и огурца. Полученные результаты показывают перспективность поиска веществ с ингибирующими и ростостимулирующими свойствами среди соединений класса бензоксазол-1,2,3-триазола бигетероциклов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Raafat Soliman, Nargues S. Habib. Synthesis of Tetrahydrobenzothieno[2,3- d]pyrimidine and Tetrahydrobenzo thieno[3,2-e]-[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidine Derivatives as Potential Antimicrobial Agents // *Sci. Pharm.*-2009.-Vol.77.-P. 755-773.
2. El Shehry, M. F.; Abu-Hashem, A. A.; El-Telbani, E. M. Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents // *Eur J Chem Med.* -2010.-Vol.45.-P.1906-1913.
3. Jian- Quan Weng, Xing-Hai Liu, Hua Huang, Cheng-Xia Tan and Jie Chen. Synthesis, structure and antifungal activity of new 3-[(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) methyl] benzo[d]thiazol-2(3h)-ones. // *Molecules,* -2012.-Vol. 17. -P. 99-101.
4. Pu Xiang, Tian Zhou, Liang Wang, Chang-Yang Sun, Jing Hu, Ying-Lan Zhao and Li Yang. Novel benzothiazole, benzimidazole and benzoxazole derivatives as potential antitumor agents: Synthesis and Preliminary *in Vitro* Biological Evaluation. // *Molecules.* -2012. -Vol.17. -P. 873-883.
5. Satyanarayana Yatam, Surender Singh Jadav, Rambabu Gundla, Krishna Prasad Gundla, Gangireddy Madhusudhana Reddy, Mohamed Jawed Ahsan, and Jithendra Chimakurthy. Design, Synthesis and biological evaluation of 2 (((5-aryl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)thio) benzo[d]oxazoles: new anti-inflammatory and antioxidant agents. // *ChemistrySelect.* -2018. -Vol. 3. -P. 10305-10310.
6. Sathish Kumar B., Veenab. S., Anantha Lakshmi P. V., Kamala L., and Sujatha E. Synthesis and antimicrobial activity of novel 1,4,5-triphenyl-1h-imidazol-[1,2,3]-triazole derivatives // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.*-2017.-Vol. 43.-№ 5. -P. 589-594.
7. Saloni Kakkar, Sanjiv Kumar, Balasubramanian Narasimhan, Siong Meng Lim, Kalavathy Ramasamy, Vasudevan Mani and Syed Adnan Ali Shah. Design, synthesis and biological potential of heterocyclic benzoxazole scaffolds as promising antimicrobial and anticancer agents // *Chemistry Central Journal.* -2018. -Vol. 12: 96. -P. 1-12
8. Serdar Unlu, Sultan Nacak Baytas, Esra Kupeli, Erdem Yesilada. Studies on novel 7-acyl-5-chloro-2-oxo-3h-benzoxazole derivatives as potential analgesic and anti-inflammatory agents // *Arch. Pharm. Med. Chem.* -2003.-Vol. 336.-P. 310-321.
9. Benazzouz A., Boraud T., Dubedat P., Boireau A., Stutzmann J.M., Gross C. Riluzole prevents MPTP-induced parkinsonism in the rhesus monkey: a pilot study // *Eur. J. Pharmacol.* -1995. -Vol.284. -Issue 3. -P.299-307.
10. Veronika Slachtova and Lucie Brulikova. Benzoxazole derivatives as promising antitubercular agents // *ChemistrySelect.* -2018.-Issue 3. -P. 4653 - 4662
11. Aflyatunova R.G., Babakhanova Kh.R., Aliev N.A. Benzoxazolinones. VI. reaction of benzoxazolinone and of benzoazolinethione with substituted u-halocarbonyl compounds // *Chem. Nat. Compd.* -1987. -Vol.23. -Issue 3. -P.340-344.
12. Chilumula N.R., Gudipati R., Ampati S., Manda S., Gadhe D. Synthesis of some novel methyl-2-(2-(arylideneamino) oxazol-4-ylamino)-benzoxazole-5-carboxylate derivatives as antimicrobial agents // *Int. J. Chem. Res.* -2010. -Vol.1. -Issue 2. -P.1-6.
13. Ryu C.K., Lee R.Y., Kim N.Y., Kim Y.H., Song A.L. Synthesis and antifungal activity of benzo[d]oxazole-4,7-diones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2009. -Vol.19. -Issue 20. -P.5924-5926.
14. Khurshed Bozorov, Jiangyu Zhao, Haji A. Aisa. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* -2019. -Vol. 27. -P. 3511-3531
15. Mohamed Ellouz, Nada Kheira Sebbar, Ismail Fichtali, Younes Ouzidan, Zakaria Mennane, Reda Charof. Synthesis and antibacterial activity of new 1,2,3-triazolylmethyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one derivatives // *Chemistry Central Journal.* -2018.-№ 12.-P.123-134
16. R. Das, N. Mujumdar and A. Lahiri. A review on 1,3-dipolar cycloaddition reactions in bio conjugation and its importance in pharmaceutical chemistry // *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry (IJRPC).* -2014. -Vol. 4(2). -P. 467-472
17. Mumtaz Hussain, Tahir Qadri, Zahid Hussain, Aamer Saeed, Pervaiz Ali Channar, Syeda Aaliya Shehzadi, Mubashir Hassan, Fayaz Ali Larik, Tarique Mahmood, Arif Malik. Synthesis, antibacterial activity and molecular docking study of vanillin derived 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles as inhibitors of bacterial DNA synthesis // *Heliyon.* -2019. -Vol. 5.-P. 02812
18. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики. Москва: Мир, 1976. - 541 с.
19. Сабиров М.К., Кувватов Р.О. Гербициды на орошаемых плоносящих виноградниках.-

- Ташкент: Фан, 1981. -100 с.
20. Баранов Т.В., Калаев В.Н., Воронин А.А. Экологически безопасные стимуляторы роста для предпосевной обработки семян // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. -2014. -№ 7.-С. 96.
21. Ракитина Ю.В. и Рудник В.Е. – «Первичная биологическая оценка химических соединений в качестве регулятора роста растений и гербицидов» - Ленинград: Наука,1966. -С. 182-197.
- З. Ж. Пулатова, И. С. Ортиков, П. А. Нурмахмадова, И. А. Абдугафуров, Б. Ж. Элмуратов

### 1,2,3-ТРИАЗОЛО-БЕНЗОКСАЗОЛЛАР КАТОРИДА ЯНГИ БИГЕТЕРОЦИКЛЛАРНИНГ СИНТЕЗИ ВА ИНГИБИТОРЛИК ФАОЛЛИГИ

**Реферат.** *Муаммонинг келиб чиқиши.* Потенциал фаол гетероциклик бирикмаларни излаш, хусусан кам захарли ва фармакологик фаол ва истикболли моддаларни мақсадли синтез қилиш, ҳамда улар асосида самарали биологик фаол препаратлар яратиш долзарбдир. Улар қаторига бензоксазол ва 1,2,3-триазоллар қиради.

*Мақсад:* 3-Пропалгилбензоксазолин-2-онни айрим ароматик азидлар билан 1,3-биполяр циклобирикиш реакцияларини ўтказиш усулини ишлаб чиқиш, тузилишини ва ингибирловчи фаоллигини аниқлаш.

*Методология.* Селектив 3-пропаргил- ҳосилани алмашинган ароматик азидлар билан ҳалқалаб тегишли 1,2,3-триазол-бензоксазол каторида бигетероциклар синтез қилинди. Моддаларнинг тузилиши ИҚ, <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектроскопия усуллари ёрдамида исботланган.

*Илмий янгилиги.* Янги 1,2,3-триазол ҳосилалари синтез қилинган. Реакцияни боришига ва йўналишига таъсир этувчи омиллар аниқланган. Олинган янги моддаларнинг ингибиторлик ва ўстирувчанлик фаоллиги ўрганилган.

*Олинган натижалар.* 3-пропалгилбензоксазолин-2-оннинг ароматик азидлар билан самарали каталитик циклобирикиш усули яратилган. Уларнинг ИҚ- ва <sup>1</sup>Н-ЯМР- спектрлари таҳлил қилинган.

**Калит сўзлар:** пропаргил бромид, 3-пропалгилбензоксазолин-2-он, 2-бром-4-нитрофенилазид, 1,3-биполяр циклобирикиш, мис (I) йодид.

#### **Хусусиятлари:**

- юқори унум билан 3-пропалгилбензоксазолин-2-он синтез қилинган;
- 3-пропалгилбензоксазолин-2-онга азидларнинг циклобирикиши;
- реакция унумига ҳарорат ва эритувчи табиатини таъсири ўрганилган;
- бензоксазол-триазолнинг ингибиторлик ва ўстирувчанлик фаоллиги.

Z. Zh. Pulatova, P. A. Nurmaxmadova, I. S. Ortikov, I. A. Abdugafurov, B. Zh. Elmuradov

### SYNTHESIS AND INHIBITORY ACTIVITY OF NEW BIHETEROCYCLES IN THE SERIES OF 1,2,3-TRIAZOLO-BENZOXAZOLES

**Abstract.** *Background.* The search for potentially active heterocyclic compounds, in particular, low-toxicity and pharmacologically active ones, and the targeted synthesis of promising substances, as well as the creation of effective biologically active drugs based on them, are topical. These include benzoxazole and 1,2,3-triazoles.

*Purpose.* Development of a method for carrying out the reaction of 1,3-bipolar cycloaddition of 3-propalgybenzoxazolin-2-one with some aromatic azides, revealing the structure and inhibitory activity.

*Methodology.* Biheterocycles were synthesized in the series of 1,2,3-triazolobenzoxazoles by selective cycloaddition of a 3-propargyl derivative with substituted aromatic azides. The structure was confirmed by IR, <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy.

*Originality.* New derivatives of 1,2,3-triazoles have been synthesized. The factors influencing the course and direction of the reaction are revealed. The inhibitory and growth-stimulating activities of the obtained substances were studied.

*Findings.* An efficient method for the catalytic cycloaddition of 3-propalgybenzoxazolin-2-one with aromatic azides has been developed. Their IR and <sup>1</sup>H-NMR spectra were analyzed

**Key words:** propargyl bromide, 3-propalgybenzoxazolin-2-one, 2-bromo-4-nitrophenylazide, 1,3-bipolar cycloaddition, copper (I) iodide,

#### **Highlights:**

- 3-propalgylbenzoxazolin-2-one was synthesized in high yield;
- cycloaddition of azides to 3-propalgylbenzoxazolin-2-one;
- the effect of temperature and solvent's nature on the yield of products;
- inhibitory and stimulating activity of benzoxazole-triazole.

УДК 661.728.8; 544.23.022

**М. А. МУСЛИМОВА, Б. Н. МАМАДИЕРОВ, С. Ш. ШАХАБУТДИНОВ, С. М. ЮГАЙ,  
Н. Ш. АШУРОВ, А. А. АТАХАНОВ**

## **СТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛИЦИДИЛМЕТАКРИЛАТЦЕЛЛЮЛОЗЫ**

Институт химии и физики полимеров АН РУз, 100128, г. Ташкент, А.Кадыри, 7<sup>б</sup>, e-mail: polymer@academy.uz

Дата поступления 26.07.2022

**Реферат.** *Предпосылки проблемы.* Биоматериалы на основе наноцеллюлозы представляют интерес для биомедицинских применений, благодаря физическим и биологическим свойствам. Внимание уделяется модифицированным формам наноцеллюлозы имеющим структурные особенности.

*Цель:* изучение структурных особенностей биоактивного эфира наноцеллюлозы – глицидилметакрилата целлюлозы.

*Методология.* Исследованы образцы наноцеллюлозы и ее модифицированная форма глицидилметакрилат, оценена степень замещения методами УФ (Specord 210 UV-Vis (AnalytikJena, Германия)) и ИК Фурье (Inventio-S (Bruker, Германия)) спектроскопии, аморфно-кристаллическая структура изучена методом рентгеноструктурного анализа (Miniflex600 (Rigaku, Япония)), морфология и размеры - методами АСМ (Agilent 5500 (Agilent, США)).

*Научная новизна.* Выявлены структурные особенности производного наноцеллюлозы – глицидилметакрилат целлюлозы.

*Полученные данные.* РСА, УФ, ИК- спектроскопическими методами доказана структура нового производного наноцеллюлозы – глицидилметакрилатцеллюлозы, рассчитана степень замещения, показаны изменения параметров кристаллической структуры, форм и размеров частиц.

**Ключевые слова:** наноцеллюлоза, глицидилметакрилатцеллюлоза, степень замещения, аморфно-кристаллическая структура, размер частиц.

### **Особенности:**

- взаимодействие гидроксильной группы целлюлозы с эпоксидной группой ГМ;
- оценена степень замещения методами спектроскопического анализа;
- параметры кристаллической структуры рентгеноструктурным анализом;
- оценены размер и формы частиц методом динамического светорассеяния.

**Введение.** Наноцеллюлоза и ее производные, имеют широкий спектр биомедицинского применения благодаря их уникальным физико-химическим биологическим свойствам, они являются биосовместимыми и обладают низкой цитотоксичностью [1-4].

Среди эфиров наноцеллюлозы (НЦ) глицидилметакрилатцеллюлозы (ГМЦ) оказался многообещающим кандидатом для целого ряда биомедицинского исследования, от местных повязок до каркасов для тканевой инженерии [5-6]. В большинстве опубликованных работах по получению ГМЦ реакцию прививки глицидилметакрилата (ГМ) к целлюлозе проводили путем привитой сополимеризации ГМ с макромолекулой целлюлозы с использованием различных инициаторов радикальной полимеризации [1,7]. В наших исследованиях использовали ГМЦ, полученный новым подходом синтеза, т.е. взаимодействием гидроксильной группы целлюлозы с эпоксидной группой ГМ.

Целью работы являются структурные исследования нового производного наноцеллюлозы – глицидилметакрилатцеллюлозы физическими методами.

**Методы и материалы.** УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Specord 210 UV-Vis (Analytik Jena, Германия) с использованием кварцевых кювет диаметром 1 см, область сканирования 190-600 нм, щель 1 нм. Скорость сканирования 5 нм/с.

ИК- спектроскопические исследования проводили на ИК- Фурье Inventio-S (Bruker, Германия) с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения в диапазоне от 400 до 4000 см<sup>-1</sup>.

Рентгенографические исследования проведены на приборе Miniflex600 (Rigaku, Япония) с мо-

**Содержание****Неорганическая химия**

|  |    |
|--|----|
| Б. Б. Ахмедов, Ж. С. Шукуров. Политерма растворимости системы $\text{HOOC-COOH} \cdot \text{NH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ - [10% $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$ + 90% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ] – $\text{H}_2\text{O}$ | 3  |
| С. Н. Расулова, У. Н. Рузиев, В. П. Гуро, А. Д. Аллабергенев, А. Б. Ибрагимов. Некоторые аспекты технологического прогресса в гидрохимии ренийсодержащего техногенного сырья   | 7  |
| У. Н. Рузиев, С. Н. Расулова, В. П. Гуро, А. Б. Ибрагимов, М. А. Ибрагимова, И. Й. Чориева. Технология электрохимической переработки отходов твердых сплавов с регенерацией вольфрама и кобальта   | 15 |
| Р. Ч. Ёрбобаев, Х. Ч. Мирзакулов, Б. Б. Садиков, А. Р. Гайнуллина. Технология получения моно- и дикальцийфосфатных удобрений на основе кызылкумского мытого обожонного, фосфоконцентрата азотной кислоты и аммиака                             | 21 |
| Х. А. Адинаев, З. Р. Кадырова. Получение прозрачного стекла из сырья, на основе системы свинец-кремний и его дифференциально-термический анализ (ДТА)  | 28 |
| А. Б. Анваров, Р. Кадырова. Определение пригодности тулакульского жильного кварца для получения стекольных материалов  | 34 |
| Б. А. Нормуродов, Х. Х. Тураев, М. Э. Тошев, А. Т. Джалилов. Герметики на основе модифицированного тиоколового каучука и кротонового альдегида, отверждаемые оксидами металлов   | 39 |
| Д. П. Раджибаев, А. М. Хурмамаев. Исследования процесса гидроочистки и гидрирования пиролизного дистиллята   | 44 |

**Органическая химия**

|  |    |
|--|----|
| З. Ж. Пулатова, П. А. Нурмахмадова, И. С. Ортиков, И. А. Абдугафуров, Б. Ж. Элмурадов. Синтез и ингибирующая активность новых бигетероциклов в ряду 1,2,3-триазоло-бензоксазолов   | 53 |
| М. А. Муслимова, Б. Н. Мамадиеров, С. Ш. Шахабутдинов, С. М. Югай, Н. Ш. Ашуров, А. А. Атаханов. Структурные исследования глицидилметакрилатцеллюлозы  | 61 |
| Ш. Х. Рахимова, М. А. Агзамова, А. А. Жанибеков, Л. Г. Межлумян, Н. А. Адилова. Исследование белков и минерального состава надземной части <i>astragalus villosissimus</i>   | 67 |
| А. А. Зияев, Т. Т. Тошмуродов, К. К. Тургунов, У. С. Махмудов, У. Б. Хамидова, М. Р. Умарова. Синтез, кристаллическая структура и цитотоксическая активность новых алкил-(5-(бензилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил) карбаматов | 72 |

**Некролог**

|   |    |
|---|----|
| О кончине д.х.н., профессора Шарипова Хасана Турабовича | 79 |
|---|----|