

3-(2-TIOKSOBENZO[D]OKSAZOL-3(2H)-IL)PROPANNITRIL SINTEZI VA KIMYOVIY O'ZGARISHLARI

Po'latova Zulxumorxon Jalolidin qizi

Profi universiteti, Tibbiy ba biologik kimyo kafedrası

PhD., v.v.b. dotsent

Tel: 91 010 72 44 E-mail: 7ulhumor@gmail.com

Kenjayev Azamat Baxtiyarovich

Profi universiteti, Tibbiy ba biologik kimyo kafedrası mudiri

E-mail: azamatkenjayev19@gmail.com

Annotatsiya: Binukleofil tabiatga ega bo'lgan 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propion kislota gidrazidining almashingan aromatik aldegidlar bilan reaksiyalarini o'rganildi. Natijada, E-izomer shakldagi yangi gidrazidlar yaxshi va yuqori unumlar bilan hosil bo'lishi kuzatildi.

Kalit so'zlar: Benzoksazolin-2-tion, akrilonitril (AN), 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propannitril, Gidroliz, sianetillash, suv, yashil kimyo, kimyoviy o'zgarish, E-izomer.

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-(2- ТИОКСОБЕНЗО[D]ОКСАЗОЛ-3(2H)-ИЛ)ПРОПАНИТРИЛА

Пулатова Зулхуморхон Жалолидин кизи

кафедра Медицинской и биологической химии, Profi university

PhD., и.о. доцент

Tel: 91 010 72 44 E-mail: 7ulhumor@gmail.com

Кенжаев Азамат Бахтиярович

зав. кафедры Медицинской и биологической химии, Profi university

E-mail: azamatkenjayev19@gmail.com

Аннотация: Изучены реакции гидразида 3- (2-тиоксобензо[d]оксазол-3(2H) -ил) пропионовой кислоты бинуклеофильной природы с замещёнными ароматическими альдегидами. В результате наблюдалось образование новых гидразидов в E-изомерной форме с хорошими и высокими выходами.

Ключевые слова: бензоксазолин-2-тион, акрилонитрил (AN), 3-(2-тиоксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)пропаннитрил гидролиз, цианоэтилирование, вода, зелёная химия, химические превращения, E-изомер.

SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 3-(2- THIOBENZOXAZOL-3(2H)-YL)PROPANENITRILE

Pulatova Zulkhumorkhon Jaloliddin qizi

Department of Medical and Biological Chemistry, Profi University

PhD, Acting Associate Professor

Tel: 91 010 72 44 E-mail: 7ulhumor@gmail.com

Kenjaev Azamat Bakhtiyarovich

Head of the Department of Medical and Biological

Annotation: The reactions of the binucleophilic hydrazide of 3-(2-thioxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)propionic acid with substituted aromatic aldehydes were investigated. As a result, the formation of new hydrazides in the E-isomeric form was observed, obtained in good to high yields.

Keywords: Benzoxazolin-2-thione, acrylonitrile (AN), 3-(2-thioxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)propanenitrile, hydrolysis, cyanethylation, water, green chemistry, chemical transformation, E-isomer.

Kirish

Samarali sianetillash usulini yaratish va olingan propannitrillarning ayrim kimyoviy o'zgarishlarini o'rganish maqsadida benzoksazolin-2-tionni (1) akrilonitril (AN) bilan suvli eritmada katalizatorsiz reaksiyasi olib borildi va yaxshi unum bilan 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propannitril (2, 67%) olishga erishildi.

Benzoksazolin-2-on (tion) hosilalariga katta qiziqish ularning keng doiradagi biologik faollikni namoyon qilishi bilan asoslanadi [1; 221-222 b., 2; 135-140 b., 3; 4697-4699 b., 4; 2077-2079 b., 5; 1997-1999 b.]. Ushbu sinfga mansub ayrim hosilalar o'simliklarni zamburug'li kasalliklariga chidamliligini oshiradi [6; 221-222 b., 7; 135-140 b., 8; 4697-4699 b.]. Ma'lumki, benzoksazolin-2-on(tion)lar javdar o'simligidan (ko'chatidan) [9; 2077-2079 b.], 6-metoksi va 6,7-dimetoksi-benzoksazolin-2-onlar esa *Coix Lacryma jobi* [10; 4697-4699 b.] va *Scaporia dulcus* [11; 1997-1999 b.] ildizlaridan ajratib olingan.

Tadqiqot materiallari va metodlari

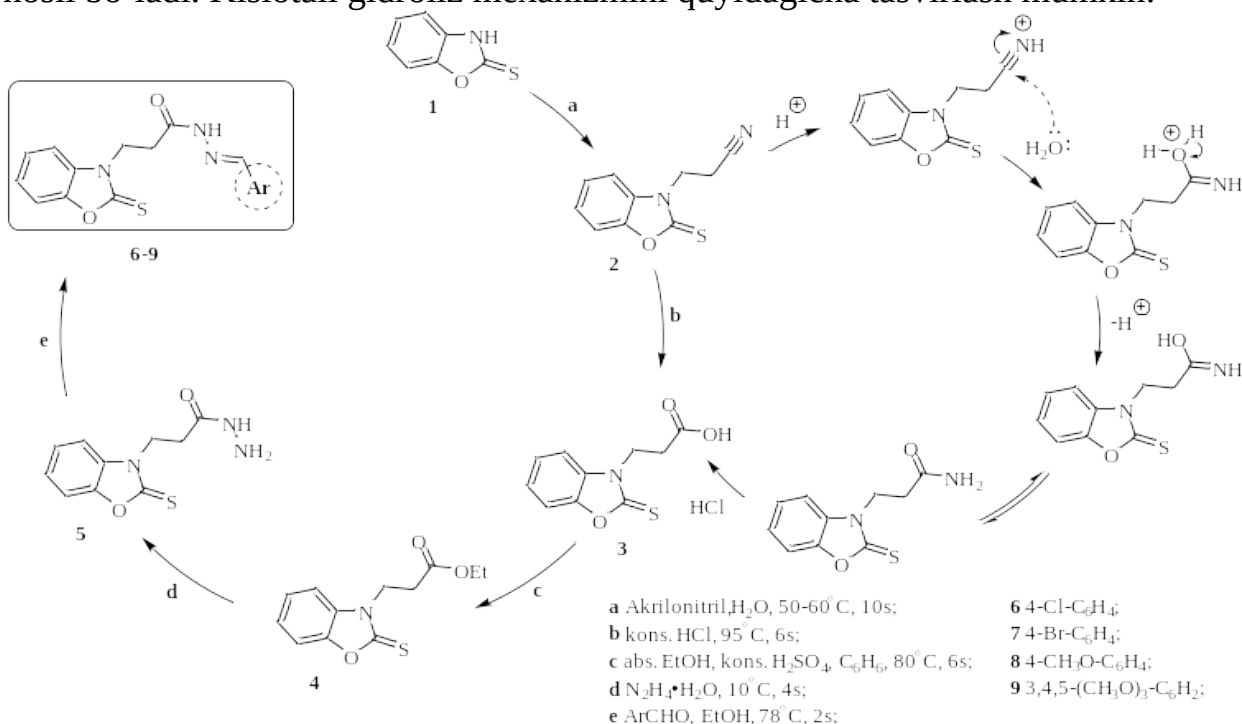
Bizda sodda va qulay sianetillash usulini yaratish va olingan β -N-benzoksazolin-2-il propionitrillarining ba'zi kimyoviy o'zgarishlarini o'rganish qiziqish uyg'otdi. Benzoksazolin-2-tionlarni sianetillash reaksiyalarini tadqiq etishni davom ettirib, sodda va qulay sianetillash usulini ishlab chiqish va olingan 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propannitrilning ba'zi kimyoviy o'zgarishlarini o'rganish qiziqish uyg'otdi.

Natijalar va ularning tahlili

Dastlab, benzoksazolin-2-tionni (1) akrilonitril (AN) bilan suvli eritmada katalizatorsiz reaksiyasi olib borildi va yaxshi unum bilan 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propannitril (2) 67% unum bilan olishga erishildi, bu holatni dastlabki moddani (1) suvda qiyinroq erishi bilan tushuntirishimiz mumkin. Sintez qilingan 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propannitrilning (2) IQ-spektrida 2345 cm^{-1} sohada nitril ($\text{C}\equiv\text{N}$) guruhiga xos yutilish chastotasi borligini bildiradi. Aytish lozimki, nitril guruhi saqlagan birikmalar organik sintezda juda qulay *bilding-bloklar* hisoblanadi. Ya'ni, ularni gidrolizi muhim geterosiklik karbon kislotalariga olib kelishi yoki to'g'ridan-to'g'ri halqalanish reaksiyalari orqali turli xil geterosiklik birikmalarni oson va qulay usulda sintez qilish imkoniyati mavjud. Biz dastlab sintez qilingan nitril hosilani (2) kislotali muhitda gidrolizini amalga oshirdik. Buning uchun 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propannitril (2) 95-100°C da konsentrlangan xlorid kislotasi ishtirokida 5-6

soat davomida qaynatildi va yuqori unum bilan tegishli 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propion kislota (**3**) hosil bo'ldi. Ushbu sharoitda nitril guruhining karboksil guruhigacha oksidlanishi juda oson ketadi. Nitrillar tarkibidagi $C\equiv N$ guruhining to'liq gidrolizi yangi, yuqori sintetik potensialga ega karbon kislotalarga olib kelishi ma'lum, bu bizning tadqiqot ishlarimizning ham asosiy maqsadlaridan biridir. Gidroliz jarayonini olib borish uchun 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propannitril (**2**) tanlab olindi va uning kislotali gidrolizi amalga oshirildi.

Gidroliz kislotali muhitda, ya'ni kons HCl ning (36%) suvli eritmasida olib borildi. Ta'kidlash lozimki, kislotali sharoitda konversiya 100% ni tashkil etadi va yuqori (76%) unum bilan 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propion kislota (**3**) hosil bo'ladi. Kislotali gidroliz mexanizmini quyidagicha tasvirlash mumkin:



xlorid kislota ta'sirida 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propannitril (**2**) protonlanish (I-bosqich), suvning nukleofil hujumi (II-bosqich), deprotonlanish (III-bosqich), imino kislota tautomerlanishidan amid hosil bo'lishi (IV-bosqich), amidning mono-aminokislotalariga (**3**) gidrolizlanishidan (V-bosqich) iborat bo'lib, reaksiya ammoniy xlorid ajralib chiqishi bilan yakunlanadi.

Birikmaning (**3**) IQ-spektrida esa nitril guruhining 2400 cm^{-1} da yutilish chastotasi yo'qligi, $COOH$ (karboksil) guruhining OH guruhi 3340 cm^{-1} , $C=O$ guruhi esa 1720 cm^{-1} sohalaridagi yutilish chastotalarga ega bo'ladi. Shunday qilib, 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propannitril (**2**) misolida oddiy va qulay to'liq gidroliz usuli ishlab chiqildi. Bunda konversiya 100% ni tashkil etishi va mono-aminokislotalarning yuqori unumlar bilan hosil bo'lishi aniqlandi. Usulning afzalligi shundaki, u "yashil kimyo" tamoyillariga mos keladi. 3-(2-Tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il) propion kislota (**3**) eterifikatsiya reaksiyalarini amalga oshirishni va hosil bo'ladigan 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propion kislota etil efirining (**4**) ba'zi kimyoviy o'zgarishlarini amalga

oshirish, oddiy karbon kislotalar bilan kimyoviy hossalarni taqqoslash maqsadimizdan biri edi. Molekulasida nukleofil almashinish reaksiyalariga oson kirishadigan guruhni saqlagan murakkab efirlarni oson va qulay sintez usullarini ishlab chiqish, ularni turli nukleofil reagentlar bilan ta'sirini atroflicha o'rganish qiziqarlidir. Eterifikatsiya reaksiyasi nukleofil almashinish bo'lib, kislotalar katalizatorligida boradi, uning mexanizmi quyidagicha: dastlab proton (H^+) karbonil kislorodining elektron jufti bilan birikadi, natijada CO guruhi elektrofilligi yanada ortadi; ikkinchi bosqichda nukleofil reagent (spirt) kislorod atomidagi juft elektronlar hisobiga karbonil guruhi C atomiga hujum qiladi (birikadi), tetraedrik oraliq mahsulot-oksoniy ioni hosil bo'ladi; keyingi bosqichda spirt qismi kislorod atomidagi proton boshqa O atomiga ko'chib o'tadi (migratsiya); navbatdagi bosqichda esa termodinamik barqaror bo'lgan suv molekulasini ajraladi; yakunda hosil bo'lgan karbokation deprotonlanadi va natijada 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propion kislota etil efiri (**4**) sintez qilindi.

Yuqorida aytilganidek, hosil bo'ladigan efirlar nukleofil almashinish reaksiyalariga nisbatan osonroq kirishishi kerak. Shu maqsadda ularni gidrazin gidrat bilan reaksiyalari amalga oshirildi. Jarayon dastlabki murakkab efir (**4**) va 85% li gidrazin gidratning aralashmasini nisbatan past haroratda ($10^{\circ}C$) 4 soat davomida intensiv aralashtirish bilan o'tkazildi. Bunda tegishli mahsulotlar 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propion kislota gidrazidi (**3**) yuqori unum (95%) bilan sintez qilindi. OEt guruhning (**4**) OH guruhlariga (**3**) nisbatan oson chiqib ketuvchi nukleofug bo'lganligi tufayli ulardagi murakkab efir bog'i kuchli nukleofil reagentlar ta'sirida nisbatan past haroratda va qisqa vaqtda oson uziladi hamda kerakli gidrazidlarni hosil qiladi. Ta'kidlashimiz mumkinki, sintez qilingan gidrazid tarkibidagi gidrazin fragmenti – yangi, reaksiya qobiliyati yuqori bo'lgan markazdir.

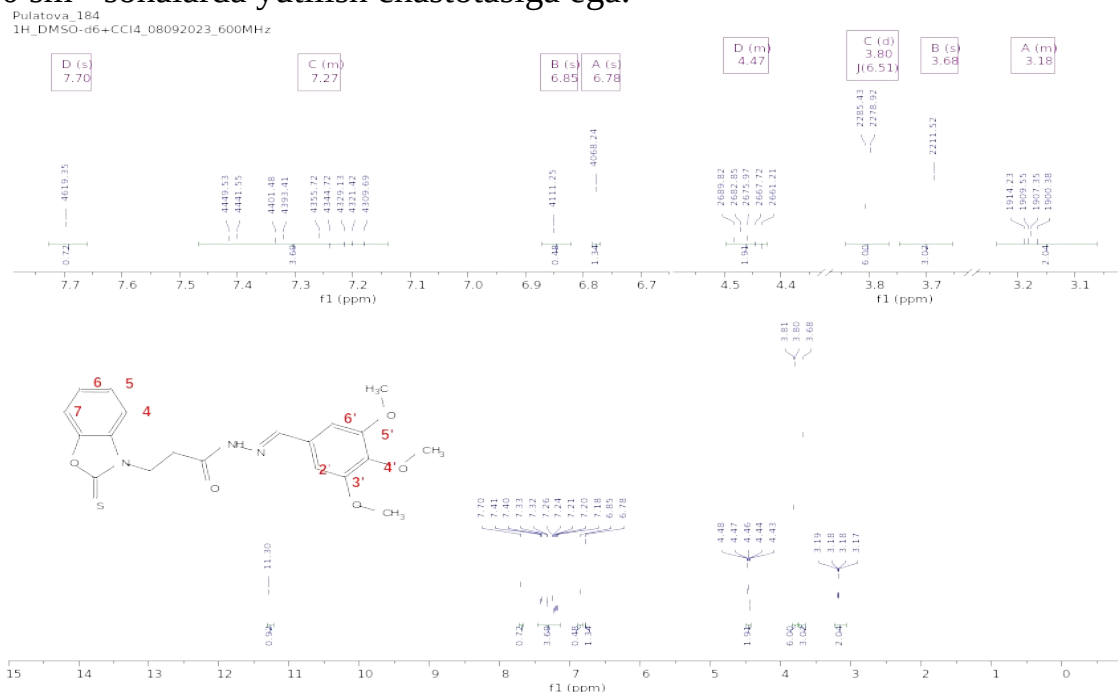
Tadqiqotlarimizni olingan gidrazinil-hosilalarning tarkibida farmakofor o'rinbosarlar saqlagan bir qancha aromatik aldegidlar bilan kondensatsiya reaksiyalarini olib borish orqali davom ettirdik. Reaksiyalar borishiga substrat va aldegidlar tuzilishi hamda reaksiya sharoitini aniqlash muhim ahamiyatga ega. Shu maqsadda, nomzod aromatik aldegidlar sifatida p-xlor, p-brom, p-metoksi va 3,4,5-trimetoksibenzaldegidlar tanlab olindi va gidrazidli mahsulot bilan o'zaro ta'siri amalga oshirildi. Reaksiyalar substrat (**5**) va aldegidlarning 1:1 (ekvimolyar) nisbatdagi aralashmalarini etanolda 2 soat qaynatish bilan olib borildi va natijada tegishli *E*-izomer shakldagi ariliden hosilalar (**6-9**) yaxshi unumlar (60-74%) bilan sintez qilindi (1-jadval).

1-jadval

6-9-Moddalarning turli erituvchidagi unumi va ba'zi fizik-kimyoviy kattaliklari

№	Brutto formula	$*R_f$ (etilasetat:geksan – 5 : 1)	Suyuq. har., $^{\circ}C$	Unum, %
				EtOH
6	$C_{17}H_{14}N_3O_2ClS$	0.61	252-254	60
7	$C_{17}H_{14}N_3O_2SBr$	0.56	258-260	74
8	$C_{20}H_{21}N_3O_5S$	0.45	176-178	67
9	$C_{18}H_{17}N_3O_3S$	0.65	206-208	66

Sintez qilingan birikmalarning tuzilishi zamonaviy fizik-tadqiqot usullari (IQ, ^1H , ^{13}C YAMR spektroskopiya) yordamida o'rganildi. Xususan, Ularning IQ spektrlarida birikmalarga xos propilamid ($-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NHN}=\text{}$) fragmentining amid karbonil guruhining valent tebranishlari yutilish chastotalari $1655\text{--}1670\text{ cm}^{-1}$ sohalarda namoyon bo'ladi, benzoksazol halqasining karbonil guruhlari esa $1680\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$ sohalarda yutilish chastotasiga ega.



(E)-3-(2-Tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)-N'-(3,4,5-trimetoksibenziliden)propangidrazidning (9) ^1H YaMR spektri

Olingan birikmalardan **9**-moddaning ($\text{DMSO}-d_6$) olingan ^1H YaMR spektr tahlilida molekula tarkibidagi uchta metoksi guruhiga tegishli 9 protonli singletlar 3.68 (3H, s) va 3.80 (6H, s) m.u. sohalarda, propion kislota qoldig'idagi metilen guruhlari esa har biri alohida ikki protonli triplet (2H, t) holida 3.18 va 4.47 m.u. sohalarda tegishli kimyoviy siljishga ega ekanligini ko'rishimiz mumkin. Aromatik halqaning 2', 6' holatlaridagi protonlar esa 6.78, 6.85 m.u. sohalarda alohida bir protonli (1H, s) singletlar holida namoyon bo'ladi. Birikmaning benzoksazol fragmentidagi aromatik protonlar 7.25 m.u sohada 4 protonli (4H, m) multiplet holidagi kimyoviy siljishga ega. Azometin bog'idagi yagona proton esa nisbatan kuchsiz – 7.70 m.u sohada bir protonli (1H, s) singlet holidagi gidrazon qismining N-H guruhi protoni esa ancha kuchsiz – 11.30 m.u sohada bir protonli (1H, s) singlet holidagi namoyon bo'lganligini ushbu birikma tuzilishini yaqqol isbotlaydi.

Xulosa

Shunday qilib, biz ushbu tadqiqotlarimiz doirasida bir necha bosqichlar orqali sintez qilingan va binukleofil tabiatga ega bo'lgan 3-(2-tioksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)propion kislota gidrazidining (**5**) almashingan aromatik aldegidlar bilan reaksiyalarini o'rganildi. Natijada, *E*-izomer shakldagi yangi gidrazidlar (**6-9**) yaxshi va yuqori unumlar bilan hosil bo'lishi kuzatildi hamda ularning fizik-kimyoviy xususiyatlari to'liq tavsiflandi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Honkanen E., Virtanen A.I. On the Reaction of 2,4-Dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one to 2(3)-Benzoxazolinone // Acta Chem. Scand. -1961. - Vol.15. -№1. -P.221-222.
2. Bredenbery J.B., Honkanen E., Virtanen A.I. The kinetics and Mechanism of Decomposition of 2,4-Dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one // Acta Chem. Scand. -1962. -Vol.16. -P.135-141.
3. Smissman E.E., Lapidus J.B., Beck S.D. Isolation and Synthesis of an Insect Resistance Factor from Corn Plants // J. Am. Chem. Soc. -1957. -Vol.79. -№ 17. -P.4697-4699.
4. Tand C. S., Chand S.H., Hoo D., Yanadihara K.H. Gas Chromatographic Determination of 2(3)-benzoxazolinones from cereal plants // Phytochemistry. -1975. -Vol.14. -№ 9. -P.2077-2079.
5. Chen Ch. M., Chen M. T. 6-Methoxybenzoxazolinone and Triterpenoids from roots of *Scaporia Dulcis* // Phytochemistry. -1976. -Vol.15. -№ 12. -P.1997-1999.
6. Zinner H., Randow T., Wigert H., [Benzazole. XXI. \(Benzoxazolonyl-3\)-carbonsäuren](#) // J. Prakt. Chem. -1966. -№33. -P.130-138.
7. Мухамедов Н. С., Кристаллович Э. Л., Плугарь В. Н., Гиясов К., Алиев Н. А., Абдуллаев Н.Д. Каталитическое ацилирование бензоксазолин-2-онов в присутствии хлористого цинка // Хим. гетероцикл. соед. -1994. -№ 8. -С.1136-1139.
8. Мухамедов Н.С., Душамов Д.А., Алиев Н.Ф., Бобокулов Х.М., Левкович М.Г., Абдуллаев Н.Д. Бензазолы. 1* Ацилирование бензотиазолин-2-оно в хлорангидридами ароматических кислот с использованием малых количеств хлористого цинка // Хим. гетероцикл. соед. -2002. -№ 3. -С.380-384.
9. Душамов Д.А., Мухамедов Н.С., Алиев Н.А., Бобокулов Х.М., Левкович М.Г., Абдуллаев Н.Д., Бензазолы. 2*. Относительная активность катализаторов и 4-замещенных бензоилхлоридов при ацилировании бензотиазолин-2-онов // Хим. гетероцикл. соед. -2002. -№ 4. -С.503-506.
10. Душамов Д.А., Мухамедов Н.С., Бобокулов Х.М., Алиев Н.А. Хлорсульфонирование бензотиазолин-2-онов // Хим.природ.соедин. -2001, 83-84.
11. Каримова М.Э., Душамов Д.А., Курязов Р.Ш., Мухамедов Н.С., Шахидоятов Х.М. // Хим. гетероцикл. соед. -2011. -№1. -С.117-123.