

**ТОШКЕНТ ВИЛОЯТИ ЧИРЧИҚ ДАВЛАТ ПЕДАГОГИКА  
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.03/30.09.2020.К.82.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЮСУПОВ АЛИШЕР БЕРДИЁР ЎҒЛИ**

**N (O, S)-САҚЛАГАН БАЪЗИ ГЕТЕРОҲАЛҚАЛИ МОНО- ВА  
ДИКАРБОН КИСЛОТАЛАР ҚАТОРИ АМИДЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ**

**02.00.03-Органик кимё**

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

**Чирчиқ – 2022**

**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**

**Юсупов Алишер Бердиёр ўғли**

N(O, S)-сақлаган баъзи гетероҳалқали моно- ва дикарбон  
кислоталар қатори амидларининг синтези ..... 3

**Юсупов Алишер Бердиёр угли**

Синтез амидов моно- и дикарбоновых кислот в ряду некоторых  
N(O, S)-содержащих гетероциклов ..... 21

**Yusupov Alisher**

Synthesis of series of amides of some mono- and dicarboxylic acid  
containing N (O, S) heterocycles..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 42

**ТОШКЕНТ ВИЛОЯТИ ЧИРЧИҚ ДАВЛАТ ПЕДАГОГИКА  
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.03/30.09.2020.К.82.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЮСУПОВ АЛИШЕР БЕРДИЁР ЎҒЛИ**

**N (O, S)-САҚЛАГАН БАЪЗИ ГЕТЕРОҲАЛҚАЛИ МОНО- ВА  
ДИКАРБОН КИСЛОТАЛАР ҚАТОРИ АМИДЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ**

**02.00.03-Органик кимё**

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

**Чирчиқ – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертация мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий атестация комиссиясида В2021.3.PhD/К417 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат университетида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида [www.csri.uz.ilmiy-kengash](http://www.csri.uz.ilmiy-kengash) манзилига ва “ZiyoNET” ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Виноградова Валентина Ивановна**

кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

**Расмий оппонентлар:**

**Абдушукуров Анвар Кабирович**

кимё фанлари доктори, профессор

**Курязов Рустамхон Шоназарович**

кимё фанлари номзоди, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент кимё-технология институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент вилояти Чирчиқ давлат педагогика институти ҳузуридаги DSc.03/30.09.2020.К.82.02 рақамли Илмий кенгашининг 2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 111720, Тошкент вилояти, Чирчиқ шаҳри, Амир Темур кўчаси, 104-уй. Тел: (99870)712-27-55, факс (99870)712-45-41; e-mail: [tvchdpi\\_k.kengash@umail.uz](mailto:tvchdpi_k.kengash@umail.uz)).

Диссертация билан Тошкент вилояти Чирчиқ давлат педагогика институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 111720, Тошкент вилояти, Чирчиқ шаҳри, Амир Темур кўчаси, 104-уй. Тел: (99870)712-27-55, факс (99870)712-45-41; e-mail: [tvchdpi\\_k.kengash@umail.uz](mailto:tvchdpi_k.kengash@umail.uz)).

Диссертация автореферати 2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**О.Э.Зиядуллаев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, к.ф.д., доцент

**Г.Қ.Отамухамедова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, PhD

**А.Г.Махсумов**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда амид сақловчи табиий ва синтетик гетероҳалқали бирикмалар тиббиёт кимёси ҳамда агрокимёда, шунингдек, кимёвий технология ҳамда биотехнологияда кенг қўлланилмоқда. Амидлар органик синтезда амид боғини шакллантириш ва янги структуралар ҳосил қилишда муҳим рол ўйнайди. Амидлар турли хил биологик фаолликларни намоён этади ва тиббиётда қўлланиладиган кўплаб дори воситалари таркибига киради. Шунинг учун, гетероҳалқали бирикмалар асосида уларнинг олиниши органик синтезнинг муҳим ва долзарб йўналишларидан ҳисобланади.

Жаҳонда янги кислота амидларини замонавий органик синтез усуллари ёрдамида олиш, уларни физик-кимёвий хоссалари, биологик фаолликларини аниқлаш ва улар асосида янги фармакологик фаолликка эга бўлган препаратлар яратиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, потенциал фаол гетероҳалқали бирикмалар, хусусан, амидларнинг турли бирикмалар билан ҳосил қилган маҳсулотлари тузилишини аниқлаш ва истиқболли моддаларни мақсадли синтез қилиш, улар асосида самарали биологик фаол препаратлар яратишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Мамлакатимизда маҳаллий хом-ашёлар асосида маҳсулотлар ишлаб чиқариш ва ички бозорни сифатли маҳсулотлар билан таъминлаш мақсадида илмий изланишларни ташкил этиш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида<sup>1</sup> «Фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада гетероҳалқали кислота амидлари ва улар ҳосилаларининг мақбул синтези, тузилиши ва хоссаларининг ўзига хос жиҳатларини аниқлаш ҳамда таркибида янги фармакофор гуруҳлар ва фрагментлар бўлган биологик фаол моддаларни яратишга йўналтирилган илмий ва амалий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 25 октябрдаги ПҚ 3983-сон «Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ва 2017 йил 23 августдаги ПФ-3236-сон «2017-2021 йилларда кимё саноатини ривожлантириш дастури» тўғрисидаги қарорлари, 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Фармони, шунингдек мазкур соҳага оид бошқа меъёрий-ҳуқуқий қонун ҳужжатларида белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. Тиббиёт ва

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017-йил 7-февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги Фармони.

фармакология, VII. Кимё технологиялари ва нанотехнологиялар устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Амидлар синтезига доир ишлар органик синтезда кўлами жиҳатдан энг кўп амалга оширилган. Ҳозирги вақтда ҳам дунёнинг кўпгина мамлакатларида амидлар синтезига доир изланишлар жадал олиб борилмоқда. Хусусан, хорижлик олимлар – L.J.Gooben, H.Yamamoto, P.Tang, M.Al-Zoubi, S.W.Chung, M.Salahuddin, S.D.Sharma, O.G.Shaaban, H.H.Sayed, M.A.Naser, A.B.El-Gazzar, C.L.Allen, G.U.Chaturbhuj, B.S.Jursic, Z.Yang, H.Lundberg ва бошқалар моно- ҳамда диамидларни ва уларнинг турли кимёвий ўзгаришларини, модификацияси ҳамда биологик фаолликларини ўрганиш билан шуғулланган. Республикамизда мазкур соҳа ривожига С.Ю.Юнусов, Ҳ.М.Шоҳидоятлов, В.И.Виноградова, М.Алимова, Х.А.Бозоров, А.Ш.Саидов, Д.Б.Тухтаев ва бошқалар карбон кислота амидлари ҳамда имидлари синтези, шунингдек биологик фаоллигини аниқлаш каби муаммоларини ҳал этишда ўз ҳиссаларини қўшишган. Ушбу изланишларга қадар гомовератриламин ва бир асосли карбон кислоталар, икки асосли карбон кислоталар, окси-, оксокарбон кислоталар, тўйинмаган карбон кислоталар ҳамда аминокислоталар асосида амидлар синтези ўрганилган. Лекин, гетероҳалқали амидлар синтези бўйича тадқиқотлар бирмунча кам ўрганилган. Шунинг учун, ушбу реакцияларни қиёсий ўрганиш ва маҳсулотлар тузилишини аниқлаш, истиқболли моддаларнинг мақсадли синтезини амалга ошириш янги ва биологик фаол бирикмалар яратиш нуқтаи назаридан мақсадга мувофиқдир.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат университети илмий-тадқиқот ишлари режасининг №ВА-ФА-Ф-7-004 “Икки гетероатомли биологик фаол гетероҳалқали бирикмалар синтези” мавзусидаги (2017-2020 йй.) фундаментал лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** янги кислота моно- ва диамидлари синтезининг мақбул усулларини ишлаб чиқиш ҳамда гомовератриламин ва гетероҳалқали кислоталар асосида янги бирикмаларни синтез қилиш ҳамда уларнинг физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

1Н-имидазоллил, 2-метил-имидазоллил, 2-гидроксиэтил-1Н-имидазоллил, 1,2-дитиолан, бензо[d]оксазол-2(3Н)-тион, цитизинил- карбон кислоталар моноамидлари олишнинг муқобил усулларини ўрганиш;

гетероҳалқали моно- ва дикарбон кислота хлорангидридлари синтези ва уларни гомовератриламин билан амидланиш реакцияларини ишлаб чиқиш;

термик, каталитик, микротўлқинли ва ультратовушли усуллардан фойдаланиб, икки асосли гетероҳалқали карбон кислоталар ва гомовератриламин асосида янги бирикмалар синтезини амалга ошириш;

икки асосли гетероҳалқали кислоталар иштирокидаги реакцияларда ҳосил бўладиган маҳсулотлар унумига таъсир этувчи омилларни аниқлаш;

синтез қилинган бирикмалар кимёвий таркиби, тузилиши, хоссаларини физик-кимёвий ва биологик таҳлил усулларида тадқиқ этиш;

синтез қилинган бирикмалар орасидан биологик фаол моддаларни излаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида N-, O-, S-сақлаган гетероҳалқали кислоталар, гомовератриламин ва уларнинг амидланиш маҳсулотлари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети**ни гетероҳалқали кислоталарнинг гомовератриламин билан таъсирлашувидан олинган янги моно- ва *бис*-амидлар, имидлар ҳамда гидразонлар, шунингдек, маҳсулотларнинг синтез шароитлари, физик-кимёвий ва бошқа хоссаларини аниқлаш ташкил этган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертация ишида нозик органик синтез усуллари, ИҚ-,  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, хроматография (юпқа қатламли (ЮҚХ) ва колонкали хроматография) ҳамда биологик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор имидазол, бензоксазол, цитизин, дитиолан, пиридин ҳалқалари сақлаган гетероҳалқали бир ва икки асосли карбон кислоталарнинг гомовератриламин билан реакциялари амалга оширилган ҳамда жараёнларнинг боришига таъсир этувчи омиллар аниқланган;

амидланиш усуллари (термик, микротўлқин ва ультратовушли) таққосланган, борат кислота, мис (I) хлорид, ТЭОС ларнинг каталитик хоссалари ва уларнинг гомовератриламинни гетерокислоталар билан амидланиш реакцияларидаги аҳамияти асосланган;

микротўлқин таъсирида амидланиш реакция вақтининг қисқартириши (1-15 дақиқа), хона ҳароратида ультратовуш иштирокидаги амидланишда эса карбоксил гуруҳни фаоллаш учун 20 моль-% борат кислота энг самарали эканлиги исботланган;

3-(2-тиоксобензо[d]оксазол) пропан кислотанинг амидланишида олтингугурт атоми азотга осон алмашиниб карбон кислота гидразони ҳосил қилиши, 3-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-имидазол-4-ил] пропан кислотанинг термик амидланиш жараёнида дегидратланиш ҳам аниқланган;

реакция маҳсулотлари унумининг карбоксил гуруҳ ҳолатига боғлиқлиги яъни карбоксил гуруҳининг алкил занжирида бўлиши маҳсулот ҳосил бўлишига ижобий таъсир этиши аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

имидазол, бензоксазол, цитизин, дитиолан, пиридин ҳалқалари сақлаган гетероҳалқали моно- ва *бис*-амидлар синтезининг препаратив усуллари ишлаб чиқилган;

тионил хлорид ва фосфор (V) хлорид ёрдамида гетероҳалқали карбон кислоталар хлорангидридлари олиш шароитлари ишлаб чиқилган ва уларнинг спектрал характеристикалари аниқланган;

танланган реакциялар учун борат кислота, мис (I) хлориди ва ТЭОС ларнинг катализатор сифатидаги имкониятлари баҳоланган;

дипиколин ва хинолин кислота асосида олинган *бис*-амидларнинг металл ионлари билан комплекс ҳосил қилиш имкониятлари ўрганилган ҳамда мос равишда 5% ва 7% эканлиги аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** замонавий ИҚ-,  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия усуллари асосида олинган бирикмалар таркиби ва тузилиши аниқланганлиги, хроматографик (ЮҚХ, колонкали), биологик ва бошқа тадқиқот усуллари билан олинган натижалар асосида ишончли тарзда таҳлил қилинганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, имидазол, бензоксазол, цитизин, дитиолан, пиридин ҳалқали бир ва икки асосли гетероҳалқали кислоталарнинг гомовератриламин билан амидлари олингани, маҳсулотларнинг тури ва миқдорига таъсир этувчи асосий омилларни (эритувчилар, ҳарорат ва катализатор) аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган бирикмалар орасида металл ионларини экстракциялаш жараёнида қўлланиладиган моддалар борлиги, шунингдек гетероҳалқали моно- ва дикарбон кислота амидлари, имидларининг синтез усуллари ишлаб чиқилганлиги ҳамда 40 дан ортиқ бирикма синтез қилиниши шундан 22 тасининг янги эканлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Моно- ва дикарбон кислоталар ҳамда гомовератриламиндан гетероҳалқали амидлар синтези бўйича олинган илмий натижалар асосида:

синтез қилинган дипиколин ва хинолин кислота амидлари “Integra DD” МЧЖ шаклидаги ҚҚда инъекция учун сув таркибидаги оғир металллар ионларини аниқлашда амалиётга жорий этилган (“Integra DD” МЧЖ ҚҚнинг 2021 йил 27 октябрдаги 241-сон маълумотномаси). Натижада, дикарбоксамидаларнинг металлларни экстракциялаш кўрсаткичи стандарт эритмага нисбатан мос равишда 5 ва 7% ни ташкил этган ва инъекция учун сув таркибидан металл ионларини юқори аниқлик билан назорат қилиш имконини берган;

синтез қилинган 3,4-диметоксифенэтиламин-ципрофлоксациламид “Integra DD” МЧЖ шаклидаги ҚҚда сув таркибидаги *Escherichia coli* (грамм(-)бактерия)сини ингибирлашда амалиётга жорий этилган (“Integra DD” МЧЖ қўшма корхонасининг 2021 йил 27 октябрдаги 240-сон маълумотномаси). Натижада, патоген микроорганизмларга нисбатан антибактериал восита сифатида қўллаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 10 та, жумладан 5 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари чоп этиш тавсия этилган илмий 2 та мақола республика, 2 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертация тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 105 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этилиши, ушбу иш бўйича чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг **“Карбон кислота амидларининг синтез усуллари”** деб номланган биринчи бобида термик шароитда, хлорангидрид ва катализаторлар иштирокида, микротўлқин ҳамда ультратовуш таъсирида моно- ва дикарбон кислоталарнинг аминлар билан амидларини синтез қилиш усуллари ҳақида адабиёт маълумотлари муҳокама қилинган, шунингдек, амидларнинг биологик фаоллиги ва уларнинг қўлланилиши бўйича адабиёт маълумотлари тақдим этилган.

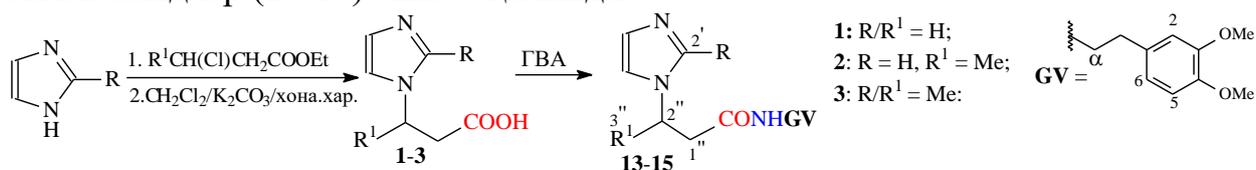
Диссертациянинг **“Гетероциклик амидлар синтези”** деб номланган иккинчи бобида қатор гетероҳалқали кислоталарнинг амидларини мақбул синтез қилиш усулларидаги тадқиқот натижалари, янги бирикмаларнинг кимёвий тузилишини ўрганишда замонавий спектрал таҳлил усуллари муҳокама этилган.

Амидланиш реакциялари кўп йиллардан бери ўрганилсада, аммо, янги амидлар олишда кўплаб муаммолар юзага келади. Бу эса тадқиқотчиларни синтез учун янада экзотик ва қимматроқ реагентларга мурожаат қилишга мажбур қилади. Органик синтезда икки ёки ундан ортиқ фойдали функцияларга эга бир нечта фармакофорларни ўз ичига олган гибрид молекулаларни яратиш алоҳида аҳамиятга эга. Молекулада гетероатомлар сони ва хилма-хиллигининг ортиши биологик фаолликнинг ўзгаришига олиб келиши ёки мавжудларини кучайтириши мумкин.

Мақсадли синтезларимизда асосий азот манбаи бирламчи амин–3,4-диметокси-β-фенилэтиламин (гомовератриламин, ГВА) ҳисобланади. Фойдаланилган N, O, S-сақлаган карбон кислоталар (1-12) қаторидан айримлари (1-4, 8-10) синтез қилинган. Ушбу ишнинг мақсади янги ёндашувлар ёрдамида мақсадли амидларни олишнинг самарали усуллари излашдир.

**Гетероҳалқали кислоталарнинг (1-12) термик амидланиши:** Амидлар синтезида қўлланилган анъанавий ва ҳозирги вақтгача фойдаланиб келаётган усул – термик амидланишдир. Биз ушбу усулни амин ва кислота аралашмасини қиздирмасдан, балки, бирламчи амин тузини қиздиришга ўзгарттирдик. Гетероҳалқали амидлар синтези учун имидазол (I) ва β-хлор монокарбон кислота этил эфирларидан олинган имидазол ҳалқали бир асосли кислоталар (1-3) ҳамда гомовератриламиннинг тузи мой ҳаммомида

160–180°C ҳароратда 2-4 соат давомида қиздирилди. Натижада 54-62% унум билан амидлар (**13-15**) синтез қилинди.

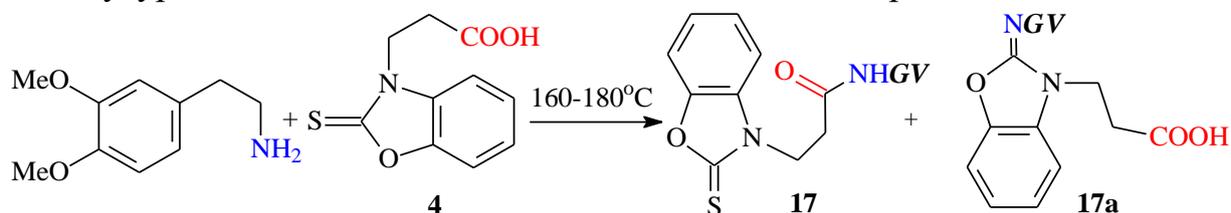


Олинган амидларнинг **13-15** тузилиши ИҚ-, ЯМР-спектроскопия ва масс-спектрометрия маълумотлари асосида тасдиқланди. ИҚ-спектрларида 3249-3256  $\text{cm}^{-1}$  (NH гуруҳи), 2936-2938  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-H), 1651-1655  $\text{cm}^{-1}$  (N-C=O) соҳаларда характерли ютилиш чизиқлари учрайди. Амидларнинг (**13-15**)  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрларида  $\beta$ -фенилэтиламин қолдиғининг (GV) протонларига тегишли сигналлар ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.у.,  $J/\text{Hz}$ ): 2.59-2.63 (2H, т,  $J=7.2$ , H- $\beta$ ), 3.33-3.37 (2H, кв,  $J=7.1$ , H- $\alpha$ ), 3.75 ва 3.78 соҳаларда (ҳар бир 3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 6.56-6.57 (1H, дд,  $J=2.0, 8.0$ , ArH-6), 6.59-6.60 (1H, д,  $J=2$ , ArH-2), 6.69-6.72 (1H, д,  $J=8.0$ , ArH-5) намоён бўлади.  $\delta$ , 6.02, 5.67, 7.24 соҳаларда эса (мос равишда **13-15** учун) NH протонларига хос сигналлар кузатилади. Алмашинмаган имидазол ҳалқаси протонларига тегишли сигналлар  $\delta$  6.83 (1H, кенг сигнал, H-5'), 6.86 (1H, кенг сигнал, H-4'), 7.21 м.у. (1H, кенг сигнал, H-2') соҳаларда жойлашган. Алмашинган имидазоллар ва алкил гуруҳ протонларига хос сигналлар 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

С атоми	13 бирикма	14 бирикма	15 бирикма
1''	2.48 (2H, т, $J = 6.5$ )	2.47 (2H, д, $J = 7.0$ )	2.44 (2H, м)
2''	4.18 (2H, т, $J = 7.2$ )	4.70 (1H, м)	4.66 (1H, м)
3''		1.46 (3H, д, $J = 6.9$ )	1.38 (3H, д, $J = 6.9$ )
2'-Me			2.36 (3H, с)

3-(2-тиоксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил) пропан кислота (**4**) нинг гомовератриламин билан тузини 175°C да қиздиришдан иккита маҳсулотлар аралашмаси (**17**,  $R_f$  0.87 70%; **17a**,  $R_f$  0.72, 26%) олинди. Синтез маҳсулотлари ажратилди ва идентификация қилинди. Кислота (**4**) молекуласида нуклеофил хужуми учун иккита реакцион марказ – карбоксил гуруҳ углероди ва экзоциклик олтингурут атоми мавжуд. Маълумки, тион шаклидаги олтингурут азот атомига осон алмашиниб, кислота гидразони ҳосил қилади.

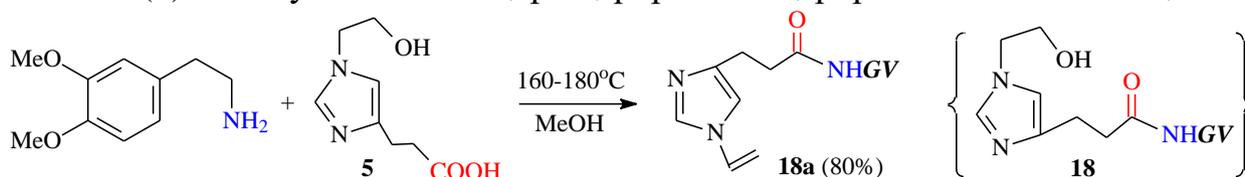


$R_f$  қиймати мос равишда 0.87 ва 0.72 бўлган маҳсулотларнинг масс-спектрларида протонланган молекуляр ионларга тегишли  $m/z$  387  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (**17** бирикма учун) ва 371  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (**17a** бирикма учун) сигналлар учрайди.

Амиднинг (**17**) ИҚ-спектрида гуруҳларнинг характерли сигналлари ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3432, 3309  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 2930  $\text{cm}^{-1}$  (Ar-CH), 1773  $\text{cm}^{-1}$  (C=S), 1632  $\text{cm}^{-1}$  (N-C=O) соҳаларда кузатилади. Шунингдек, **17** бирикманинг  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрида

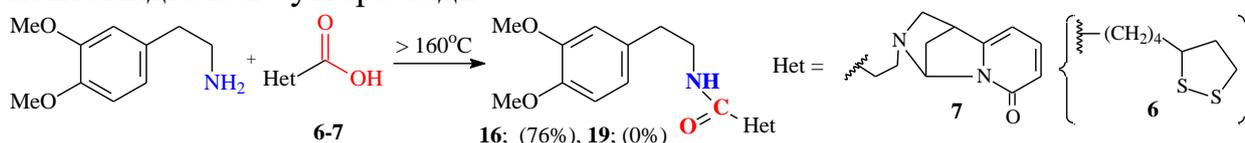
**GV** протонлари билан бирга 3-(2-тиоксобензо[d]-оксазол-3(2H)-пропан кислота қолдиғи ароматик протон сигналлари 7.22 м.у. ва 7.35 м.у. (ССТД  $J = 7.3$  Hz) соҳаларда дублет ҳамда 7.26 м.у. (т,  $J = 7.7$  Hz), 7.3 м.у. (дд,  $J = 8.2, 4.0$  Hz) соҳаларда дублет-дублет ва триплетлар кўринишида намоён бўлади.

Кислота (**5**) нинг гомовератриламин билан таъсирлашувида амидланиш билан бирга маҳсулотда **18a** тўйинмаган алкил занжири ҳосил бўлишига олиб келадиган бирламчи спирт гуруҳининг дегидратланиши ҳам кузатилди. Бу кислота (**5**) молекуласининг юқори ҳароратга беқарорлиги билан боғлиқ.



Бирикманнинг  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрида метилен  $=\text{CH}_2$  гуруҳи протонлари сигналлари нисбатан кучсиз 4.98 ва 5.17 м.у. (ССТД мос равишда 5.49 ва 5.5 Hz) соҳада дублет ва СН протони сигнали 7.4 м.у. соҳада триплет кўринишида намоён бўлиши унинг тузилишини тасдиқлайди. Термик шароитда эса маҳсулот (**18**) олишга эришилмади.

Термик шароитда  $\alpha$ -липоамид (**19**) синтез қилишга уринишлар кутилган натижани бермади. Кислота (**6**) метанолда ёмон эрийди. Липоик кислота (**6**) ва гомовератриламин аралашмасини  $160^\circ\text{C}$  да тўғридан-тўғри қиздириш смолаланишга олиб келди. Липоик кислота (**6**)  $60$ - $62^\circ\text{C}$  да парчаланиб суюқланди, шу сабабли, термик амидланиш усули ушбу кислота учун мос келмади. Термик амидланиш натижасида **7** кислота яхши унумда (76%) моноамидгача **16** ўзгара олди.



2-жадвал

Бир асосли гетероҳалқали кислоталарнинг амидланиш реакциялари маҳсулотлари

Кислота	Маҳсулот	Брутто-формула	Вақт, с	Унум, %	$R_f^*$
<b>1</b>	<b>13</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$	2	54	0.5
<b>2</b>	<b>14</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	3	62	0.6
<b>3</b>	<b>15</b>	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$	3	58	0.7
<b>4</b>	<b>17, 17a</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}/$ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$	2	70/26	0.87/ 0.72
<b>5</b>	<b>18a</b>	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$	4	80	0.66
<b>6</b>	<b>19</b>	$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}_2$	1	—	0.68
<b>7</b>	<b>16</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$	4	76	0.74

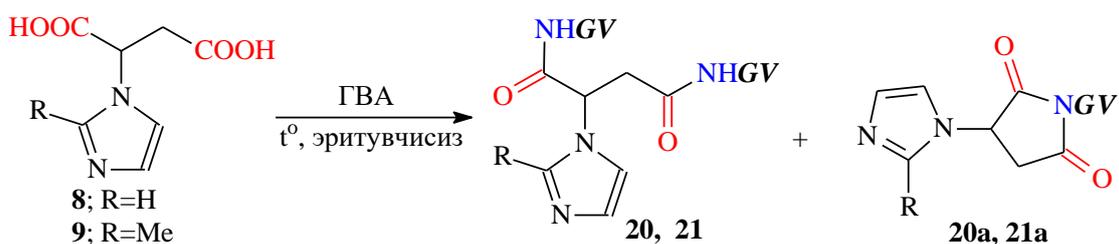
\* Система: хлороформ:метанол – 8:1

– «смолаланиш» ни англатади

Термик усулдаги амидлар синтезида бир асосли кислоталар билан бир қаторда 5 та икки асосли кислоталардан ҳам фойдаланилди. Шунинг таъкидлаш лозимки, икки асосли карбон кислоталарнинг амин билан таъсирлашувида амидланишга нисбатан икки молекула сув чиқиши билан содир бўладиган имидланиш жараёни осон амалга ошади. Икки асосли кислоталардан амидлар

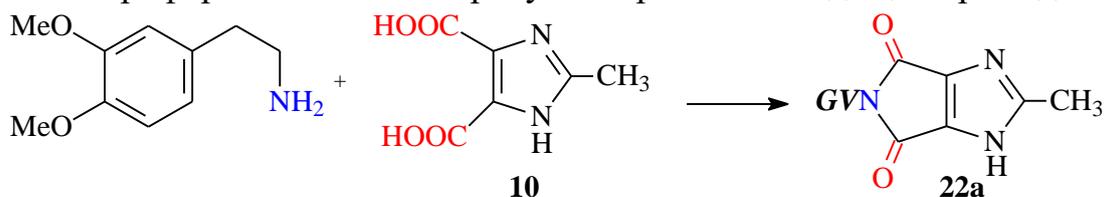
олиш жараёнида қиздириш давомийлигининг узайиши маҳсулот унумининг ортишига олиб келиши аниқланди (ЮҚХ назорати).

Гетероҳалқада 2-ҳолатдаги битта метил гуруҳи билан фарқ қилувчи қаҳрабо кислота ҳосилалари: 2-(1Н-имидазол-1-ил) (**8**) ва 2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил) қаҳрабо кислоталари (**9**)дан бир хил нисбатдаги амидлар (**20**, **21**) ва имидлар (**20а**, **21а**) аралашмасининг ҳосил бўлиши кузатилди. 2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил) қаҳрабо кислота (**9**)дан фарқли равишда, 2-(1Н-имидазол-1-ил) қаҳрабо кислота (**8**) гомовератриламиннинг метанолдаги эритмасига қўшилганда аралашма ҳарорати ўзгармади (аминнинг туз ҳосил қилиши экзотермик жараён). Ушбу кислота амин ва метанол аралашмасида одатдаги шароитда эримади. Фақат ҳарорат таъсирида аралашманинг бир жинсли ҳолатга ўтиши кузатилди.



Қайд этиш лозимки, **8** ва **9** кислоталар иштирокидаги синтез маҳсулотлари  $R_f$  қийматлари ( $R_f$  амид >  $R_f$  имид) билан, шунингдек пластинка Драгендорф реактиви билан очилтирилганда (имидларга тегишли доғ тўқ кулранг, амидларга тегишли доғ эса қизариши) ҳам фарқ қилди. Икки асосли кислоталар иштирокидаги синтез маҳсулотлари қайта кристаллаш (гексан-EtOAc) усулида ажратилди.

Бевосита ҳалқа билан боғланган вицинал карбоксил гуруҳига эга 2-метил-1Н-имидазол-4,5-дикарбон кислота (**10**) билан мақсадли бис-амид **22** олинмади. Қайд этиш лозимки, кислота билан туз олишга эришмадик, чунки, кислота хлороформ-метанол 1:4 эритувчилар системасида ҳам эримади.



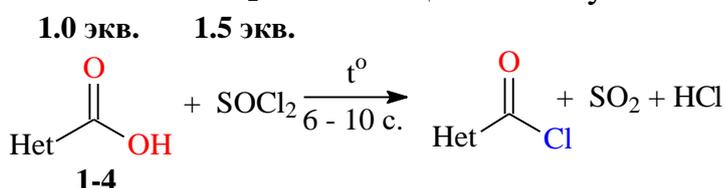
Термик шароитда кислота **10** нинг амин билан таъсирлашувидан фақат циклик имид **22а** ҳосил бўлди.

Пиридин сақлаган кислота **11** нинг термик амидланишидан яхши унумда (60%) бис-амид ҳосил бўлди. Дипиколин кислота (**11**) 2- ва 6-ҳолатда карбоксил гуруҳи сақлаган бўлиб, молекулада имид ҳосил бўлишига стерик тўсиқ мавжуд. Шу туфайли, термик амидланиш жараёнида ҳам фақат кислота бис-амиди олинди. Худди шундай, карбоксил гуруҳи 2- ва 3-ҳолатда жойлашган хинолин кислота (**12**) билан 58% имид ва 40% диамид ҳосил бўлган. Олинган бирикмаларнинг тузилиши спектрал усуллар билан тўлиқ тасдиқланган.



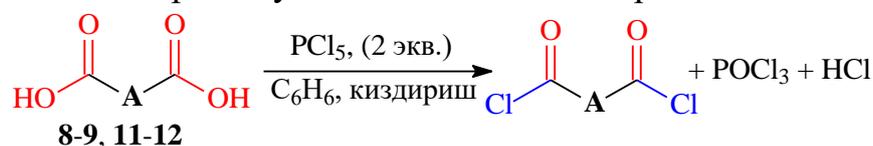
Амидларнинг ИҚ-спектрларида *амид-1* деб аталувчи карбонил гуруҳи ν C=O 1655-1651 см<sup>-1</sup> ютилиш чизиғи мавжуд. Жуда кучсиз 3255 см<sup>-1</sup> соҳада N–H боғи валент тебраниши чизиқлари, *амид-2* деб номланувчи деформацион тебраниш чизиқлари эса 1554-1514 см<sup>-1</sup> соҳада жойлашган.

**Гетероҳалқали карбон кислота хлорангидридларининг олиниши ва уларнинг амидланиш реакциялари:** Амидлар синтезининг самарали усулларида бири–бу ацилловчи агентлар сифатида кислота ангидридлари ёки галоген ангидридларидан фойдаланишдир. Гетероҳалқали кислота хлорангидридлари SOCl<sub>2</sub> ёки PCl<sub>5</sub> реагентлари таъсирида синтез қилинган. Бошланғич гетероҳалқали кислоталар хона ҳароратида SOCl<sub>2</sub> да эримайди, шунинг учун реакциялар ҳам реагент, ҳам эритувчи сифатида ортиқча олинган SOCl<sub>2</sub> билан қайнатиб ўтказилган. SOCl<sub>2</sub> вакуумда ҳайдалиб,



олинган кислота хлорангидридлари тозалашларсиз кейинги синтезлар учун ишлатилди. Кислота хлорангидридларини олишда PCl<sub>5</sub>

дан ҳам фойдаландик. Бунинг учун кислота ва PCl<sub>5</sub> аралашмаси 2-4 соат бензолда қайнатилди. Аралашма бир кеча қолдирилди. Мос келувчи тозалашлардан сўнг қолдиқ ацетонда кристалланди. Натижада қизғиш-пушти кристаллар олинди.

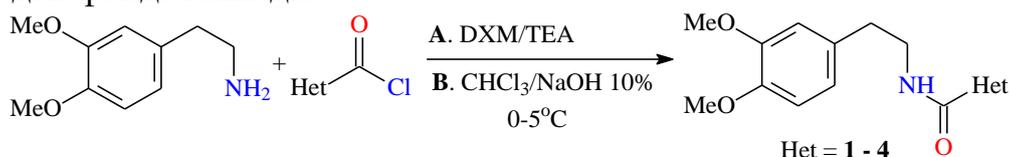


Ацилхлоридлар олишнинг икки усулини таққосла-

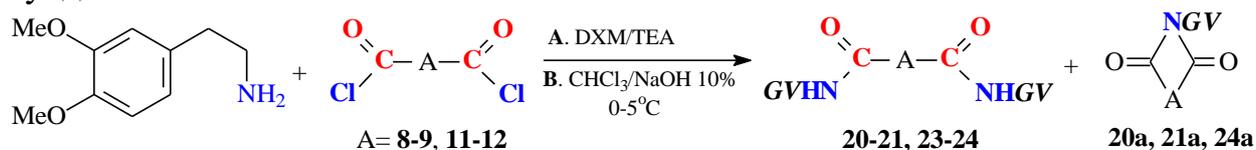
ганда, PCl<sub>5</sub>дан фойдаланилган усул самарали эканлиги аниқланди. Олинган хлорангидридлар тузилиши ИҚ- ва <sup>1</sup>H ЯМР спектрлари билан исботланди. Дипиколлин кислота (**11**) хлорангидриди <sup>1</sup>H ЯМР спектрида пиридин ҳалқаси β-протонлари δ 8.05–8.13 м.у. соҳаларда дублет кўринишида ва γ-ҳолатдаги протон эса δ 8.27 м.у. соҳада намоён бўлади.

Хлорловчи агентлар – SOCl<sub>2</sub> ва PCl<sub>5</sub> таъсирида **5**, **6**, **7** ва **10** кислоталар кутилган натижани бермади. **5**-Бирикманнинг галогенловчи агентлар билан таъсирдан маҳсулотлар аралашмаси ҳосил бўлди. Назарий жиҳатдан, ушбу шароитида кислота карбоксили –ОН гуруҳи билан бирга молекула таркибидаги –CH<sub>2</sub>ОН гидроксиди ҳам хлорга алмашинади. Юқорида таъкидланганидек, **6** кислотанинг термик беқарорлиги сабаб юқори ҳароратда маҳсулот олишга эришилмади. N-цитизинил пропан кислота (N-C=O) кислородининг ҳам галогенга алмашиниш эҳтимоли мавжуд. Кислоталардан фарқли равишда реакция қобилияти юқори бўлган хлорангидридлар ГВА билан тез реакцияга киришади. Синтезларда хлорангидридлардан фойдаланиш яхши унумда (71-85%, 3-жадвал) моноамидлар ҳосил бўлишига олиб келди. Амидланиш жараёни 0-5°C ҳарорат ва эквимольяр нисбатдаги реагентлар билан органик эритувчиларда (дихлорметан ёки хлороформ) ўтказилди. HCl

акцептори сифатида триэтиламин (А усул) ёки NaOH (10% сувли эритма, В усул) дан фойдаланилди.



**12** кислота хлорангидридининг қўлланилиши қўшимча маҳсулот циклик имид унумини 58% (термик амидланиш) дан 22% гача камайтирди. Таъкидлаш лозимки, **8, 9, 12** дикарбон кислота хлорангидридларининг ГВА билан таъсирлашувидан мос *бис*-амидлар билан бирга циклик имидлар ҳам ҳосил бўлди.



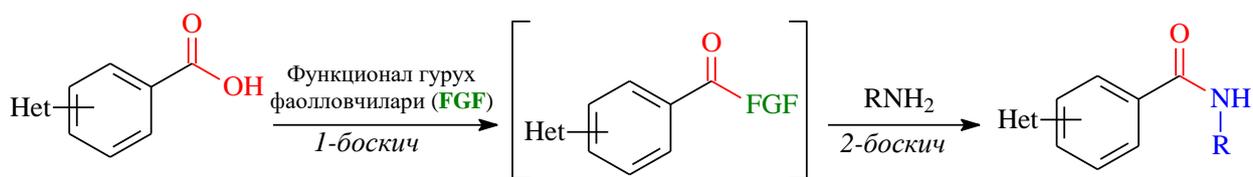
3-жадвал

### 13-24 бирикмалар реакция давомийлиги ва унумлари

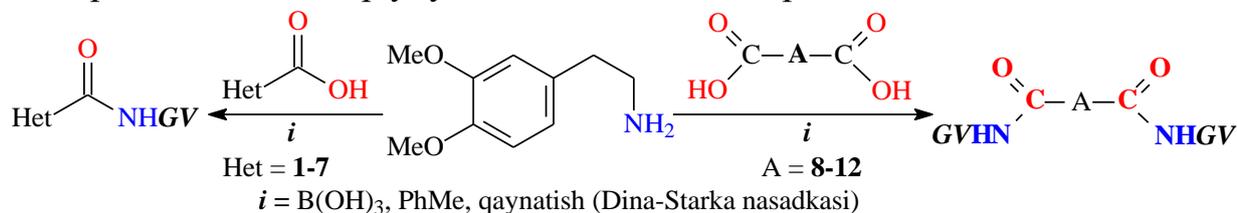
Кислота	Маҳсулот	Брутто формуласи	Вақт, с	Унум, % А усул	Унум, % В усул
<b>1</b>	<b>13</b>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	1	82	10
<b>2</b>	<b>14</b>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	1	85	11
<b>3</b>	<b>15</b>	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	1	81	10
<b>4</b>	<b>17</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	1	71	10
<b>8</b>	<b>20</b>	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	2	77	10
<b>9</b>	<b>21</b>	C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	2	73	11
<b>11</b>	<b>23</b>	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	1.5	83	12
<b>12</b>	<b>24</b>	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	1.5	74	10

Кислота хлорангидридларини В усул бўйича сувли амидланиши паст унумларда (10-12%) амид ҳосил бўлишига олиб келди. 2,6-пиридиндикарбон кислота (**11**) билан реакцияда А усул бўйича **23** бирикма унуми 83%, В усул бўйича эса 12% ни ташкил этди. Хлорангидридлар иштирокидаги реакциялар жуда юмшоқ шароитда паст ҳароратда (0-5°C) ва яхши унумда борсада, хлорангидридлар намга жуда сезгир ва сақланганда тез ўзгаради. Шунингдек, ушбу усул қўшимча босқичларни ҳам талаб этади.

**Катализаторлар иштирокида амидлар синтези:** Амидлар олишнинг анъанавий усуллари иқтисодий ва экологик нуқтаи назардан кўп миқдорда саноат чиқиндилари ҳосил бўлиши сабаб рақобатбардош эмас. Сўнгги 20 йилда синтезларида турли фаолловчи агентлар (EDC, HATU, SOCl<sub>2</sub>, CDI, ТЗР–*n*-пропил фосфон кислота)дан фойдаланиш услубиятлари ишлаб чиқилди ва улардан саноат миқёсида фойдаланиш сезиларли даражада кенгайди. Барча реакцияларда фаолловчилар иштироки икки босқичда амалга ошади. Биринчи фазада фаолловчилар ёки каталитик агентлар иштирокида карбон кислота мураккаб эфирлари олинади, иккинчи босқичда эса ушбу фаолланган карбон кислотанинг амин билан таъсирлашувидан тегишли амид олинади.



Кислоталарни фаолловчи бирикмалар сифатида борат кислота ( $B(OH)_3$ ), мис (I) хлориди ( $CuCl$ ) ва ТЭОС танлаб олинди. Танланган катализаторлар орасида борат кислотанинг бошланғич кислотага нисбатан 20 моль-% миқдори энг самарали эканлиги аниқланди. Карбоксил гуруҳини фаоллаш учун гетероҳалқали кислоталар (**1-3**, **8-9**, **11-12**) аввал танланган катализатор билан аралаштирилди. Катализатор ва кислота ўзаро 30 дақиқа давомида аралаштирилганда энг юқори унумга эришилди. Юқори унумда амидлар олиш учун толуолдан фойдаланиш унинг юқори ҳароратда қайнаши билан изоҳланади (т.қай. толуол  $110.6^\circ C$ , ацетонитрил  $82^\circ C$ ). Юқори ҳарорат ва сувнинг ҳайдалиши жараёнга ижобий таъсир этади. Толуол муҳитидан сувни чиқариб туриш учун Дина-Старка насадкасидан фойдаландик. Катализатор иштирокидаги амидлар унуми 4-жадвалда келтирилган.



4-жадвал

Борат кислота иштирокидаги синтезларда амидлар унуми\*

Кислота	Маҳсулот	Унум (%)	Кислота	Маҳсулот	Унум (%)
1	<b>13</b>	68	<b>5</b>	<b>18</b>	78
2	<b>14</b>	76	<b>8</b>	<b>20</b>	47
3	<b>15</b>	72	<b>9</b>	<b>21</b>	36
4	<b>17</b>	25	<b>11</b>	<b>23</b>	64
7	<b>16</b>	68	<b>12</b>	<b>24</b>	47

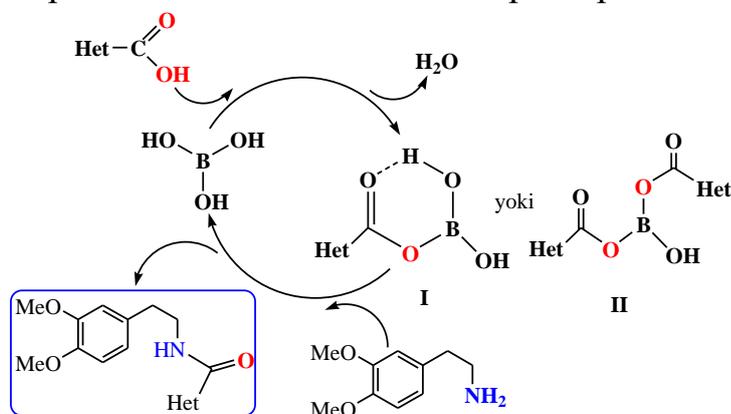
\*  $B(OH)_3$ , толуол, қиздириш, Дина-Старка насадкаси

Борат кислота иштирокида бир асосли кислоталар яхши унумда (68-78%) моноамидлар (**13-18**) ҳосил қилди. Фақатгина **4** бирикманинг амин (**ГВА**) билан таъсирлашувидан ўртачадан паст унумда маҳсулот **17** олинди. Бирок, суюқланиш ҳарорати толуолнинг қайнаш ҳароратига нисбатан анча паст бўлган **6** бирикма билан реакция амалга ошмади. Борат кислотали катализ шароитида **5** кислотадан термик амидланиш ва галоген ангидридларнинг аминוליизи шароитида ҳам олиш имконсиз бўлган амид (**18**) 78% унумда синтез қилинди.

Олинган пропанамид **18** нинг ИҚ-спектрида  $1636\text{ см}^{-1}$ ,  $2918\text{ см}^{-1}$  ва  $3320\text{ см}^{-1}$  соҳаларда ютилиш чизиқлари бўлиб, улар  $CO$ ,  $Ag-CH$  ва  $NH(OH)$  гуруҳларининг валент тебранишлари ҳисобига юзага келади. ЯМР спектрида эса 8.01 м.у. соҳада триплет кўринишида амид боғи ( $NH$ ) протони сигнали, 6.64 ва 7.28 м.у. соҳаларда имидазол ядроси протонлари синглет кўринишида кузатилади. Ушбу шароитда дикарбон кислоталардан 36-64% унумда бис-амидлар синтез қилинди. *Орто*-ҳолатда карбоксил гуруҳига эга хинолин

кислота **12** дан, имид (**24a**, 53%) билан бирга 47% унумда *бис*-маҳсулот ҳам ҳосил бўлди. Имидазол сақлаган кислота **10** билан фақат циклик имид **22a** (33%) олинди. Буни катализатор билан фаолланган оралик маҳсулот ҳосил бўлмагани билан тушунтириш мумкин.

Карбон кислоталар функционал гуруҳини фаолловчи катализаторлар таъсир механизми уларнинг осон чиқиб кетувчи эфирлар ҳосил қилиши билан изоҳланади. Борон кислоталар билан катализланган амидлаш механизми бўйича ўтказилган бир қанча тадқиқотлар асосида борат кислота моноэфири **I** ва иккинчи марта эркин кислота билан ҳосил қилган *бис*-эфирлари **II** асосий оралик маҳсулот эканлиги аниқланган. Тажрибада борат кислота хона ҳароратида 30 дақиқа давомида толуолда доимий аралаштирилганда эриди. Буни қутбли борат кислотанинг карбон кислота билан ҳосил қилган эфири органик эритувчида яхши эриши билан изоҳлаш мумкин. Шунингдек, **I** ёки **II** оралик бирикмани ҳосил бўлиш босқичи тез, унга аминнинг таъсири ва уларни амидгача ўзгариши секин амалга ошади. Мураккаб эфир ҳосил бўлиш жараёни кинетик жиҳатдан осон ҳисоблансада, термодинамик жиҳатдан самарасиздир. Яъни реакцияда мувозанатни амид ҳосил бўлиши томонга силжитиш учун сувни реакция аралашмадан чиқариб юбориш зарур. Шу муаммони бартараф этиш мақсадида реакцияни сувнинг қайнаш ҳароратидан бироз юқорида олиб боришни маъқул кўрдик. Ҳосил бўлган **I** ёки **II** оралик маҳсулотларнинг амин билан реакцияга мойиллиги юқори бўлиб, кейинги босқичда катализаторнинг фаол марказдан ажралиши ҳисобига катализатор - борат кислота қайта тикланади.



Бу реакция маҳсулоти амиднинг ҳосил бўлиши билан бир вақтда содир бўлади. Адабиёт маълумотлари ва тажриба натижаларига асосан борат кислота иштирокида реакцияларнинг муқобил каталитик цикли қуйидагича таклиф этилди:

Мис (I) хлорид  $\text{CuCl}$  катализатор сифатида қўлланилган реакцияларда **1-3**, **8-9** ва **11-12** кислоталар билан паст унумда (22-32%) маҳсулот олинди. ТЭОС иштирокидаги амидланиш жараёнида **5**, **6** ва **10** кислоталар билан гомовератриламиннинг таъсирлашувидан мақсадли маҳсулот олинмади. Кремний сақлаган катализатор таъсирида **4** ва **7**-бирикмалар 60% маҳсулотгача ўзгара олди. Мазкур шароитда қолган кислоталар 25-43% унумда амидлар ҳосил қилди.

Қуйидаги жадвал маълумотлари шуни кўрсатадики, борат кислота иштирокидаги реакцияларда унум энг юқори бўлиши кузатилган.  $\text{CuCl}$  га нисбатан ТЭОС билан яхшироқ натижалар олинган бўлсада, ТЭОС билан ишлашда инерт реакция муҳитини таъминлаш талаби экспериментатор учун қўшимча ноқулай амал ҳисобланади.

## Каталитик реакциялар қиёсий унумлари, %

Кислота	Маҳсулот	B(OH) <sub>3</sub>	CuCl	TEOS
		Унум (%)		
1	<b>13</b>	68	28	30
2	<b>14</b>	76	32	31
3	<b>15</b>	72	30	31
4	<b>17</b>	25	-	60
7	<b>16</b>	68	-	60
5	<b>18</b>	78	-	-
8	<b>20</b>	47	26	27
9	<b>21</b>	36	22	25
11	<b>23</b>	64	31	43
12	<b>24</b>	47	27	31

– маҳсулот ҳосил бўлмаган.

Бундан ташқари, эритувчи муҳитида ўтказилган реакцияларда кислота ва катализаторнинг гомоген аралашмаси ҳосил бўлганда реакциялар осон ва яхши унумда бориши, CuCl сингари толуолда ёмон эрийдиган фаолловчи иштирокида эса аксинча натижа олиниши кузатилди. Бу эса борат кислота **1-5, 7-9** ва **11-12** бирикмаларни амидлашда энг самарали катализатор эканлигини англатади.

**Микротўлқин таъсирида амидланиш шароитлари:** Амидланиш реакцияларига микротўлқин таъсири **1** бирикма мисолида ўрганилди. Реакциялар 50-500 W да микротўлқинли печда ўтказилди. Гомовератриламин ва кислота **1** аралашмаси эритувчисиз 10 дақиқа 50 W да микротўлқин печда қолдирилганда ҳам ўзгариш кузатилмади (ЮҚХ назорати).

## 3-(1H- имидазол-1-ил) пропан кислота мисолида тўғридан-тўғри амидланишга микротўлқин таъсири

Кислота	Микротўлқин, W	Вақт, мин	Унум, %
<b>1</b>	50	10	0
<b>1</b>	100	10	45
<b>1</b>	200	5	55
<b>1</b>	<b>300</b>	<b>5</b>	<b>82.5</b>
<b>1</b>	400	5	аралашма
<b>1</b>	500	2	-

- смолаланишни билдиради

Микротўлқин таъсирида 400W да 5 дақиқада олиб борилган реакцияда дастлабки молекуланинг деструкциясидан кўп миқдордаги моддалар аралашмаси ҳосил бўлгани кузатилди. Ўзаро жуда яқин R<sub>f</sub> қийматли олинган маҳсулотлар аралашмасини ажратиш имкони бўлмади. Бошланғич моддалар аралашмаси 500W да 2 дақиқа қолдирилганда эса органик эритувчиларда ёмон эрийдиган смоласимон қаттиқ масса ҳосил бўлиши кузатилди. Энг яхши натижага эса 300 W да эришилди.

**Ультратовуш таъсирида амидлар синтези:** Органик кимёда қўлланиладиган инновацион усуллардан бири ультратовуш ҳисобланиб, унинг қўлланилиши анъанавий усулларга қараганда реакция тезлигини

оширади, энергияни тежайди ва чиқиндиларни камайишига сабаб бўлади. Ультратовушли реакцияларда карбоксил гуруҳини фаолловчи агентлар деярли қўлланилмаган. Аммо, биз ушбу жараёнга юқорида фойдаланилган катализаторлар орасида энг самарали деб ҳисобланган борат кислота ёрдамида кислота функционал гуруҳини фаоллаш босқичини ҳам киритдик. Бунинг учун гетероҳалқали кислота ва 20 моль-% борат кислота аралашмаси 40 кНзда ультратовушда 15 дақиқа давомида аралаштирилди. Киритилган фаолловчи охириги босқичда реакция аралашмани сувда ювиш орқали маҳсулотдан осон ажратилди. Гетерокарбон ва борат кислоталарни аралаштиришда кутбли протон эритувчи – метанолдан фойдаланилди. Эритмага гомовератриламин қўшиб, 15-60 дақиқа ультратовуш ваннада тутиб турилди. Жараённинг барча босқичлари хона ҳароратида ўтказилди. Реакция давомийлиги моноамидлар учун 15-30 дақиқани, бис-амидлар учун эса 30-60 дақиқани ташкил этади. Ультратовуш таъсирида моноамидлар унуми 78-87% гача, бис-амидлар унуми эса 76-90% гача ортди.

7-жадвал

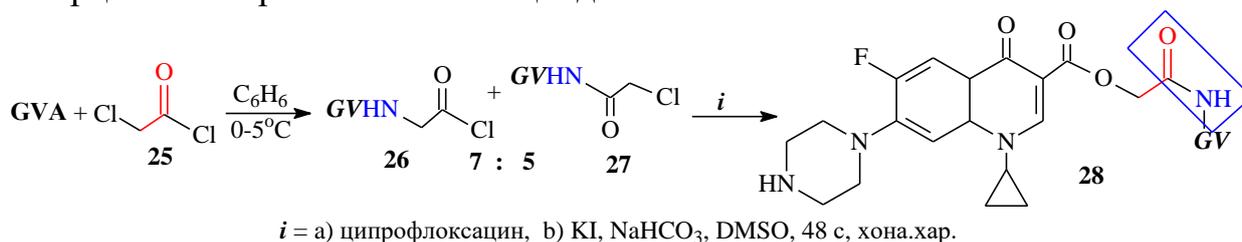
**Катализатор ва ультратовуш иштирокидаги амидланиш шароитлари қиёсий маълумотлари**

Кислота	Маҳсулот	Борат кислота *		Борат кислота + ультратовуш**	
		Вақт (с)	Унум (%)	Вақт (мин)	Унум, %
<b>1</b>	<b>13</b>	4	68	15	79
<b>2</b>	<b>14</b>	4	76	15	87
<b>3</b>	<b>15</b>	4	72	15	85
<b>4</b>	<b>17</b>	5	25	30	83
<b>5</b>	<b>18</b>	5	78	15	84
<b>6</b>	<b>19</b>	2	-	30	78
<b>7</b>	<b>16</b>	5	68	30	85
<b>8</b>	<b>20</b>	5	47	40	83
<b>9</b>	<b>21</b>	6	36	40	77
<b>11</b>	<b>23</b>	4	64	60	90
<b>12</b>	<b>24</b>	5	47	60	76

\* Ҳарорат 110°C    \*\*Ҳарорат 25°C

Таъкидлаш лозимки, амидланиш реакцияси учун танланган усуллар орасида энг юмшоқ шароитга ультратовуш иштирокидаги реакцияларда эришилганлиги кузатилди. Дисульфид кўприги (-S-S-) сақлаган кислота амиди **19** фақатгина ультратовуш ёрдамида 78% унум билан ҳосил бўлди.

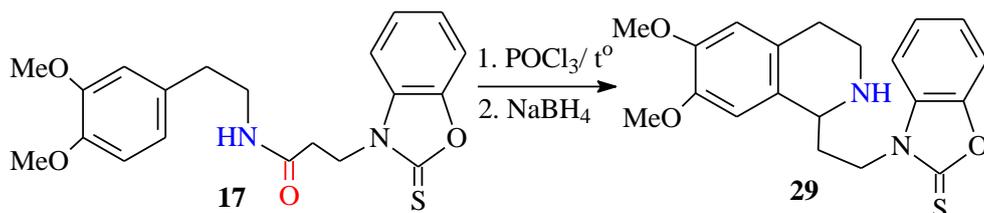
Микробларга қарши бирикма ципрофлоксацин ҳосилалари қаторини кенгайтириш мақсадида унинг таркибига қўшимча амид боғини киритиб, гомовератриламин ва хлорсирка кислотадан олинган оралик маҳсулот **27** орқали **28** бирикмани синтез қилдик.



Гомовератриламин ва хлорсирка кислота хлорангидридининг (**25**) таъсирлашуви  $R_f$  қийматлари 0.32 (58%) ва 0.89 (42%) бўлган маҳсулотлар аралашмасига олиб келди. Бундай шароитда  $\text{CH}_2\text{-Cl}$  боғининг реакцион қобилияти  $\text{O}=\text{C}-\text{Cl}$  никидан юқори эканлиги аниқланди. Буни **26** ва **27** маҳсулотларнинг унуми ҳам тасдиқлайди. Ҳосил бўлган **26** бирикма бензолда эримаслиги сабабли, уни реакцион аралашмани филтрлаш орқали осон ажратиб олинди.

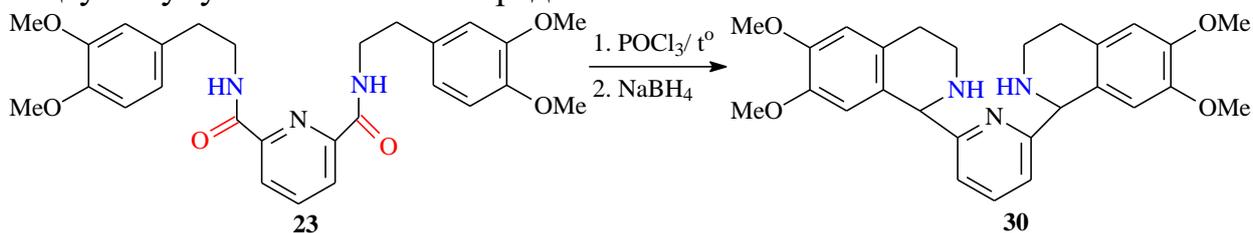
Гетероҳалқали амидлар қаторида самарали синтез усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган натижалар билан бирга, олинган бирикмалар биологик фаол моддалар синтезида асосий интермедиатлардан бири ҳисобланиб, потенциал фаол изохинолинларини олишда кенг қўлланилади.

Тадқиқотлар давомида гетероҳалқали кислота амидларининг ҳалқаланиш реакциялари ҳам ўрганилган. Реакциялар Бишлер-Напиралский усулида  $\text{POCl}_3$  таъсирида амалга оширилган. Реакция ароматик ҳалқадаги ички молекуляр электрофил алмашиниш механизмида амалга ошади. Гетероҳалқали амидларнинг циклоконденсатланишидан изохинолин аналоглари **29** ва **30** олинган. **17** амидга  $\text{POCl}_3$  қўшиб 5 соат қайнатилганда олинган 3,4-дигидроизохинолин  $\text{NaBH}_4$  ёрдамида қайтарилиб тетрагидроизохинолин ҳосиласи **29** синтез қилинди.



Тетрагидроизохинолин **29** нинг  $^1\text{H}$  ЯМР спектрида метин протони 3.96 м.у. да дублет кўринишида, метилен гуруҳлари  $-\text{CH}_2-3$  ва  $\text{CH}_2-4$  протонлари эса 2.73–3.32 м.у. ва 3.15–3.73 м.у. да дублет-триплет кўринишида кузатилади.

Алмашинган изохинолинлар унуми фойдаланиладиган эритувчига боғлиқ. Эритувчи сифатида бензол қўлланилганда унум нисбатан паст (80-82%), эритувчи ва реагент сифатида  $\text{POCl}_3$  қўлланилганда мақсадли маҳсулот унуми 90-93% гача ортди.



Шунингдек, бирикмаларнинг цитотоксиклиги ва антибактериал фаоллиги ўрганилган. Тадқиқотлар кўрсатадики, бирикмалар кам цитотоксик фаолликни намоён этади. Моно- ва дикарбон кислоталар асосида олинган амидларнинг *Staphylococcus aureus* (граммусбат) ва *Escherichia coli* (грамманфий) бактерияларига нисбатан антибактериал фаоллиги ўрганилди. Тайёрланган намуналар (30 мг) 24 соат давомида Мюллер-Хинтон агарли муҳитида инкубация қилинган. Олинган дискларнинг ингибирлаш зонаси куйидаги жадвалда келтирилган.

Ингибирлаш зонаси диаметри (мм)	Бирикма						
	16	17	23	24	27	28	<i>Trimetoprim</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	11	15	12	12	16	29
<i>Escherichia coli</i>	6	0.0	10	15	19	27	21

\* иш Фарминститут (Д. Кулмирзаева) ва «Integra DD» фармацевтик заводи (Ф. Бозорова) ходимлари томонидан бажарилган

Диссертациянинг **учинчи бобида** тажрибавий қисм, фойдаланилган эритувчи ва реактивларни тозалаш ҳамда тайёрлаш, амидлар синтез усуллари ва олинган бирикмаларнинг физик-кимёвий характеристикалари келтирилган.

## ХУЛОСАЛАР

1. Биринчи марта имидазол, бензоксазол, дитиолан, пиридин ва цитизин ҳалқали бир ва икки асосли гетероҳалқали кислоталарни гомовератриламин билан реакциялари тадқиқ этилган, 40 дан ортиқ модда, жумладан 22 та янги бирикма олинган бўлиб, уларнинг кимёвий тузилиши ИҚ-, ЯМР-спектроскопияси, масс-спектрометрия усуллари билан исботланган.
2. Биринчи марта гетероҳалқали кислоталар қаторида амидланишнинг мақбул шароитларини ишлаб чиқиш учун термик, микротўлқин ва ультратовушли синтез усуллари қиёсий ўрганилган, жараёнга таъсир этувчи омиллар аниқланган. Карбоксил гуруҳини алкил занжирида бўлиши маҳсулот унумига ижобий таъсир этиши аниқланган.
3. Моно- ва бис-амидлар синтезида оралиқ маҳсулот - кислота хлорангидридларини олишда  $PCl_5$  нинг афзалликлари келтирилган.
4. Илк маротаба ўрганилган кислоталарнинг гомовератриламин билан амидланиш реакцияларида борат кислота, мис (I) хлорид ва ТЭОС ларнинг каталитик хоссалари ўрганилган. Амидланиш реакцияларида карбоксил гуруҳини фаоллаш учун борат кислотанинг 20 моль-% миқдори энг самарали эканлиги топилган.
5. 3-(2-тиоксобензо[d]оксазол) пропан кислотанинг амидланишида олтингугурт атоми азотга осон алмашилиб, карбон кислота гидразони ҳам ҳосил қилиши аниқланган.
6. Ультратовуш ва борат кислотадан фойдаланиб амидлар олишнинг самарали усули таклиф этилган. Ушбу усул амидланиш реакцияларида унумни ошишига, вақтни қисқаришига ва ҳароратни 160-180°C дан хона ҳароратигача пасайтиришга имкон берган.
7. Бис-амидлар ёрдамида металларни аниқлаш имкониятлари ўрганилган. Дипиколин ва хинолин кислота асосида олинган амидлар ишлаб чиқариш корхоналарида инъекция учун сув таркибидаги металл ионларини миқдорий аниқлаш учун тавсия этилган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2020.К.82.02. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ЧИРЧИКСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ  
ПЕДАГОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ ТАШКЕНТСКОЙ ОБЛАСТИ**

---

**САМАРКАНДКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**ЮСУПОВ АЛИШЕР БЕРДИЁР УГЛИ**

**СИНТЕЗ АМИДОВ МОНО- И ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В РЯДУ  
НЕКОТОРЫХ N (O, S)-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

**02.00.03-Органическая химия**

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

**Чирчик – 2022**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2021.3.PhD/К417**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном университете.

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

**Научный руководитель:**

**Виноградова Валентина Ивановна**  
кандидат химических наук, с.н.с

**Официальные оппоненты:**

**Абдушукуров Анвар Кабирович**  
доктор химических наук, профессор

**Курязов Рустамхон Шоназарович**  
кандидат химических наук, доцент

**Ведущая организация:**

**Ташкентский химико-технологический институт**

Защита диссертации состоится “\_\_” \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.03/30.09.2020.К.82.02 по присуждению учёных степеней при Чирчикском государственном педагогическом институте Ташкентской области. (Адрес: 111720, Ташкентская область, г.Чирчик, ул. Амира Темура 104, Тел.: (99870)712-27-55, факс: (99870)712-45-41; e-mail: tvchdpi\_k.kengash@umail.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Чирчикского государственного педагогического института Ташкентской области. Адрес: 111720, Ташкентская область, г.Чирчик, ул. Амира Темура 104, Тел.: (99870)712-27-55, факс: (99870) 712-45-41. (зарегистрирована за № \_\_\_\_).

Автореферат диссертации разослан “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2022 года.

(реестр протокол рассылки № \_\_ от “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2022 года).

**О.Э.Зиядуллаев**

Председатель научного совета по  
присуждению учёных степеней,  
д.х.н., доцент

**Г.К.Отамухамедова**

Ученый секретарь научного совета по  
присуждению учёных степеней, PhD

**А.Г.Махсумов**

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

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

**Актуальность темы диссертации.** В мире природные и синтетические амидосодержащие гетероциклические соединения широко используются в медицинской химии и агрохимии, а также в химической технологии и биотехнологии. В органическом синтезе амиды играют важную роль для формирования амидных связей и построения новых структур. Амиды проявляют разнообразную биологическую активность и входят в состав многих лекарственных средств, используемых в медицине, поэтому их получение на основе гетероциклических соединений является важным и актуальным направлением органического синтеза.

В мире постоянно ведутся исследования с целью получения новых амидов кислот с использованием современных методов органического синтеза, определения их физико-химических свойств, биологической активности и разработки на их основе новых лекарственных препаратов. В связи с определением структуры потенциально активных гетероциклических соединений, в частности амидов, образованных различными соединениями, направленный синтез перспективных веществ и создание на их основе эффективных препаратов.

В нашей стране ведется большая работа по организации научных исследований с целью создания продуктов из местного сырья и обеспечению внутреннего рынка качественной продукцией. В *Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан*<sup>1</sup> определены важные задачи «дальнейшего развития фармацевтической отрасли, улучшения обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми и качественными лекарственными средствами». В связи с этим важное значение имеют научные и практические исследования, направленные на разработку оптимальных методов синтеза амидов гетероциклических кислот и их производных, установление структуры и свойств новых веществ, а также создание биологически активных веществ, содержащих эффективные фармакофорные группы и фрагменты.

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнение Постановлений Президента Республики Узбекистан от 25 октября 2018 г. №ПП 3983 «О мерах по ускорению развития химической промышленности в Республике Узбекистан» и 23 августа 2017 г. № ПФ-3236 «Программа развития химической промышленности в 2017-2021 годах», Постановления № ПФ-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии дальнейшего развития Республики Узбекистан», а также других соответствующих законодательных актов в этой области.

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах».

**Соответствие данных исследований с направлением развития науки и технологии в республике.** Это исследование выполнено в соответствии с направлением развития науки и технологий Республики VI. Медицина и фармакология, VII. Химия, химическая технология и нанотехнология.

**Степень изученности проблемы.** Работа по синтезу амидных связей является крупнейшей в органическом синтезе. Исследования по синтезу амидов постоянно идут полным ходом во многих странах мира. В частности, зарубежные ученые - L.J. Gooben, H. Yamamoto, P. Tang, M. Al-Zoubi, S.W. Chung, M. Salahuddin, S.D. Sharma, O.G. Shaaban, H.H. Sayed, M.A. Naser, A.B. El-Gazzar, C.L. Allen, G.U. Chaturbhuj, B.S. Jursic, Z. Yang, H. Lundberg и другие изучали моно- и диамины и их различные последующие изменения, модификации и биологическую активность. В развитие этого направления в нашей стране С.Ю. Юнусов, Х.М. Шахидоятов, В.И. Виноградова, М. Алимова, Х.А. Бозоров, А.Ш. Саидов, Д.Б. Тухтаев и другие внесли свой вклад в решение таких проблем, как синтез и определение биологической активности амидов и иминов. До этих исследований был изучен синтез амидов на основе гомовератриламина и одноосновных карбоновых кислот, двухосновных карбоновых кислот, окси- и оксокарбоновых кислот, ненасыщенных карбоновых кислот и аминокислот. Однако мало что было сделано в области синтеза гетероциклических амидов. Поэтому целесообразно провести сравнительное изучение различных подходов и методов получения амидов, определить структуру продуктов, провести целенаправленный синтез перспективных веществ с точки зрения создания новых и биологически активных соединений.

**Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ высшего образовательного заведения.** Работа над диссертацией проводилась в рамках плана научно-исследовательских работ по фундаментальному проекту Самаркандского государственного университета № ВА-ФА-Ф-7-004 «Синтез двухгетероатомных биологически активных гетероциклов» (2017-2020 гг).

**Целью исследования** является сравнительное изучение и разработка оптимальных методов синтеза новых моно- и диаминов кислот, синтез новых соединений на основе гомовератриламина и гетероциклических кислот и определение их физико-химических и биологических свойств.

**Задачи исследования:**

изучение альтернативных методов получения моноамидов 1Н-имидазол, 2-метилимидазол-, 2-гидроксиэтил-1Н-имидазол-, 1,2-дитиоланил-, бензо [d]оксазол-2-(3Н)-тионил-, цитизинил карбоновых кислот;

разработка синтеза хлорангидридов гетероциклических моно- и дикарбоновых кислот и реакций их амидирования гомовератриламином;

синтез новых соединений на основе двухосновных гетероциклических кислот и гомовератриламина с использованием термического, каталитического, микроволнового и ультразвукового методов;

определение факторов, влияющих на выход продуктов, образующихся в реакциях с участием гетероциклических двухосновных карбоновых кислот;

изучение химического состава, структуры, свойств синтезированных соединений физико-химическими, биологическими методами анализа;

поиск биологически активных веществ среди синтезированных соединений.

В качестве **объекта исследования** были получены N-, O-, S-содержащие гетероциклические кислоты, гомовератриламин, продукты их амидирования.

**Предмет исследования:** условия синтеза, физико-химические и другие свойства новых моно- и *бис*-амидов, имидов и гидразонов, полученных при взаимодействии гетероциклических карбоновых кислот с гомовератрил-амином.

**Методы исследования.** В диссертации используются методы тонкого органического синтеза, ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, хроматографии (тонкослойная (ТСХ) и колоночная хроматография) и биологические методы исследования.

**Научная новизна исследования:**

впервые проведены реакции гетероциклических одноосновных и двухосновных кислот, содержащих циклы имидазола, бензоксазола, цитизина, дитиолана, пиридина с гомовератриламином и выявлены факторы, влияющие на протекание процесса;

проведено сравнение методов амидирования (термический, микроволновый и ультразвуковой), изучены каталитические свойства борной кислоты, хлорида меди (I), ТЭОС и их роль в реакциях амидирования гетерокислот гомовератриламином;

установлено, что микроволновое амидирование сокращает время реакции (1-15 минут), а 20 моль-% борная кислота является наиболее эффективной для активации карбоксильной группы при комнатной температуре в присутствии ультразвука;

обнаружено, что атом серы легко обменивается на азот с образованием гидразон карбоновой кислоты при амидировании 3-(2-тиоксобензо[d]оксазол)пропановой кислоты, выявлена дегидратация в процессе термического амидирования 3-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-имидазол-4-ил]пропановой кислоты;

установлена зависимость выходов продуктов реакции от положения карбоксильной группы, присутствие карбоксильной группы в алкильной цепочке стимулирует образование продукта.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработаны препаративные методы синтеза гетероциклических моно- и *бис*-амидов, содержащих циклы имидазола, бензоксазола, цитизина, дитиолана, пиридина;

найлены условия получения хлорангидридов гетероциклических кислот с использованием тионилхлорида и хлорида фосфора (V) и определены их спектральные характеристики;

оценен потенциал борной кислоты, хлорида меди (I) и ТЭОС в качестве катализаторов для выбранных реакций;

выявлена способность *бис*-амидов полученных на основе дипиколиновой и хиноловой кислоты, к комплексобразованию с ионами металлов, что составляет соответственно 5% и 7%.

**Достоверность результатов исследований** доказано составом и структурой соединений, полученных на основе современных ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, хроматографических (ТСХ, колоночный), биологических и других методов исследования.

**Научное и практическое значение полученных результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые из гетероциклических одно- и двухосновных гетерокарбоновых кислот с имидазольным, бензоксазольным, цитизиновым, дитиолановым циклом получены амиды с гомовератриламином, выявлены основные факторы (растворитель, температура, катализатор), влияющие на тип продукта и выход.

Практическая значимость результатов исследования определяется наличием веществ, используемых при экстракции ионов металлов, разработкой методов синтеза амидов, имидов гетероциклических моно- и дикарбоновых кислот, а также синтезом более 40 соединений, 22 из которых новые.

**Внедрение результатов исследования.** На основе научных результатов синтеза гетероциклических амидов из моно- и дикарбоновых кислот и гомовератриламина:

внедрены синтезированные амиды дипиколиновой и хиноловой кислот для определения ионов тяжелых металлов в воде для инъекций в СП ООО «Integra DD» (справка ООО «Integra DD» от 27 октября 2021г., №241). В результате степень экстракции металлов дикарбоксамидов составляла 5 и 7% соответственно по отношению к стандартному раствору и стал высокоточный контроль для использования извлечения ионов металлов из воды для инъекций.

найдена активность по отношению к *Escherichia coli* (грамм отрицательная бактерия) 3,4-диметоксифенэтиламино-ципрофлоксациламида, синтезированного на основе гетероциклической кислоты и 2-хлоро-N-(3,4-диметоксифенэтил)ацетамида (справка ООО «Integra DD» от 27.10.2021 г. №240). Предложено его использование в качестве антибактериального средства.

**Апробация результатов исследования.** Результаты этого исследования были представлены и обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе на 5 международных и 5 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан для публикации результатов диссертаций на соискание степени доктора философии (PhD), из них 2 статьи в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 105 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практическая значимость, внедрение результатов исследования в практику, дана информация об опубликованных работах по данной работе и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Методы синтеза амидов карбоновых кислот**» приведено обсуждение литературных данных по способам синтеза амидов моно- и дикарбоновых кислот из аминов в термических условиях, в присутствии хлорангидридов и катализаторов, при воздействии микроволн и ультразвука, а также приведены литературные данные о биологической активности амидов и их применении.

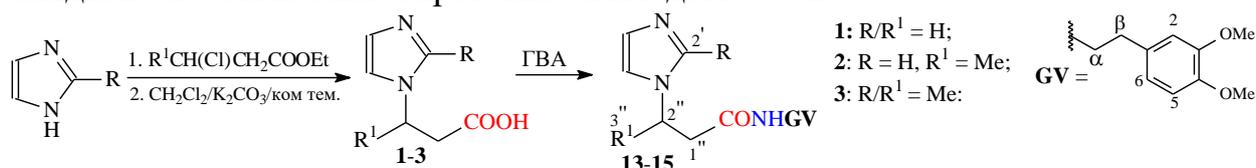
Вторая глава «**Синтез гетероциклических амидов**» посвящена обсуждению собственных результатов исследования альтернативных методов синтеза амидов ряда гетероциклических кислот, изучению химических структур новых соединений с использованием современных спектральных методов анализа.

Реакции амидирования изучаются в течение многих лет, однако при получении новых амидов часто возникает множество проблем, что вынуждает исследователей прибегать к более экзотическим и дорогим реагентам для синтеза. Особое место в органической химии занимает создание гибридных молекул, содержащих в одном соединении несколько фармакофоров, характеризующихся способностью к выполнению двух и более полезных функций. Увеличение количества и разнообразия гетероатомов в молекуле может привести к изменению биологической активности или усиливать существующие.

Основным источником азота в наших целевых синтезах является первичный амин 3,4-диметокси- $\beta$ -фенилэтиламин (гомовератриламин, ГВА). Используемые гетероциклические кислоты (**1-12**), ряд из которых был синтезирован (**1-4**, **8-10**), содержат N, O, S-гетероатомы. Целью данной работы является поиск эффективных методов получения целевых амидов с использованием новых подходов.

**Термическое амидирование гетероциклических кислот (1-12).** Одним из традиционных методов, используемых в синтезе амидов и применяемых до сих пор - это термическое амидирование. Мы модифицировали этот метод - нагревание осуществляли не смеси амина и кислоты, а предварительно полученной соли. Для синтеза гетероциклических амидов соль гомовератриламина и одноосновных имидазольных кислот (**1-3**), полученных из имидазолов (**I**) с этиловым эфиром  $\beta$ -хлор монокарбоновых кислот,

нагревают на масляной бане при 160-180°C в течение 2–4 ч. В результате амиды **13-15** были синтезированы с выходом 54-62%.

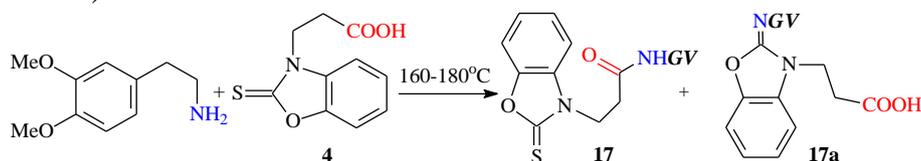


Строение полученных амидов **13-15** было подтверждено данными ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК спектрах присутствуют характерные полосы поглощения в области 3249-3256 см<sup>-1</sup> (NH группа), 2936-2938 см<sup>-1</sup> (Ar-H), 1651-1655 см<sup>-1</sup> (N-C=O). В <sup>1</sup>H ЯМР спектрах амидов **13-15** четко прослеживаются сигналы протонов остатка β-фенилэтиламина (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.59-2.63 (2H, т, J=7.2, H-β), 3.33-3.37 (2H, кв, J=7.1, H-α), в области 3.75 и 3.78 (каждый 3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6.56-6.57 (1H, дд, J=2.0, 8.0, ArH-6), 6.59-6.60 (1H, д, J=2, ArH-2), 6.69-6.72 (1H, д, J= 8.0, ArH-5) и NH протоны при δ 6.02, 5.67, 7.24 (для **13-15**, соответственно). Сигналы протонов незамещенного имидазольного цикла располагаются при δ 6.83 (1H, уш. сигнал, H-5'), 6.86 (1H, уш.сигнал, H-4'), 7.21 (1H, уш.сигнал, H-2' для **13, 14**). Отнесение сигналов протонов алкильных групп для замещенных имидазолов приведено в таблице 1.

1-таблица

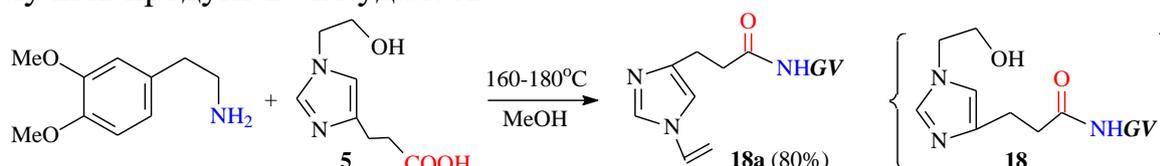
Атом С	Соединение <b>13</b>	Соединение <b>14</b>	Соединение <b>15</b>
1''	2.48 (2H, т, J = 6.5)	2.47 (2H, д, J = 7.0)	2.44 (2H, м)
2''	4.18 (2H, т, J = 7.2)	4.70 (1H, м)	4.66 (1H, м)
3''		1.46 (3H, д, J = 6.9)	1.38 (3H, д, J = 6.9)
2'-Me			2.36 (3H, с)

При нагревании соли 3-(2-тиоксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)пропановой кислоты (**4**) с гомовератриламином при 175°C образуется смесь двух продуктов (**17**, R<sub>f</sub> 0.87, 70%; **17a**, R<sub>f</sub> 0.72, 26%). Молекула кислоты **4** содержит два реакционных центра для нуклеофильной атаки - углерод карбоксильной группы и экзоциклический атом серы. Согласно литературным данным, сера в форме ионов легко обменивается на атомы азота с образованием гидразон кислоты. В масс-спектрах продуктов со значениями R<sub>f</sub> 0.87 и 0.72 соответственно присутствуют сигналы протонированного молекулярного иона с m/z 387 [M+H]<sup>+</sup> (для соединения **17**) и m/z 371 [M+H]<sup>+</sup> (для соединения **17a**).

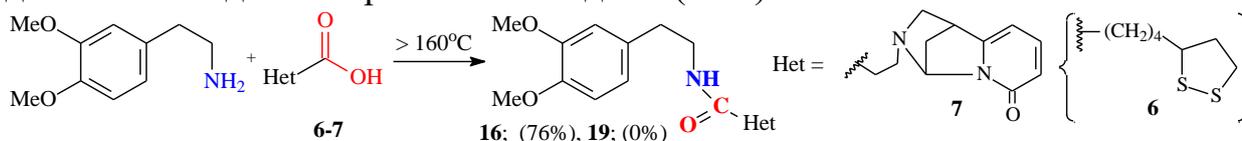


В ИК-спектре амида **17** присутствуют характерные полосы поглощения (ν<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>) при 3432, 3309 см<sup>-1</sup> (NH), 2930 см<sup>-1</sup> (Ar-CH), 1773 см<sup>-1</sup> (C=S), 1632 см<sup>-1</sup> (N-C=O). В <sup>1</sup>H ЯМР спектре амида **17** наряду с протонами аминного фрагмента наблюдаются сигналы протонов остатка 3-(2-тиоксобензо[d]-оксазол-3(2H)-пропановой кислоты: ароматические протоны в виде дублетов при 7.22 м.д. и 7.35 м.д. с КССВ J = 7.3 Гц, а также дублет-дублета и триплета при δ 7.26 м.д. (т, J = 7.7 Гц), 7.3 м.д. (дд, J = 8.2, 4.0 Гц).

При взаимодействии кислоты **5** с гомовератриламином наряду с амидированием наблюдается дегидратация первичной спиртовой группы с образованием ненасыщенной алкильной цепочки в продукте **18a**, что подтверждено наличием в <sup>1</sup>НЯМР спектре соединения сигналов протонов метиленовой =CH<sub>2</sub> группы в виде дублетов с КССВ соответственно 5.49, 5.5 в относительно слабой области 4.98 и 5.17 м.д., и сигнала протона СН в виде триплета в слабой области при 7.04 м.д. Это связано с тем, что молекула кислоты **5** при высоких температурах неустойчива. В термических условиях получить продукт **18** не удалось.



Попытки синтезировать α-липоамид (**19**) в термических условиях не дали ожидаемого результата. Кислота плохо растворяется в метаноле, а прямое нагревание смеси липоевой кислоты (**6**) и гомовератриламина при 160°C привело к осмолению и обуглеванию. Температура разложения кислоты (**6**) 60-62°C, поэтому метод термического амидирования для этой кислоты не подходит. В результате термического амидирования кислота **7** дает моноамид **16** с хорошими выходами (76%).



2-таблица

Продукты реакции амидирования одноосновных гетероциклических кислот

Кислота	Продукт	Брутто-формула	Время, ч	Выход, %	R <sub>f</sub> *
<b>1</b>	<b>13</b>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	2	54	0.5
<b>2</b>	<b>14</b>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	3	62	0.6
<b>3</b>	<b>15</b>	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	3	58	0.7
<b>4</b>	<b>17, 17a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S/ C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	2	70/26	0.87/ 0.72
<b>5</b>	<b>18a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	4	80	0.66
<b>6</b>	<b>19</b>	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	1	—	0.68
<b>7</b>	<b>16</b>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	4	76	0.74

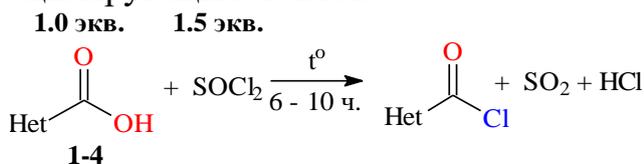
\* Система: хлороформ:метанол – 8:1; — означает «осмоление»

Наряду с одноосновными кислотами в синтезе амидов термическим методом использовали 5 двухосновных кислот. Следует отметить, что взаимодействие двухосновных карбоновых кислот с амином облегчает процесс образования имидов с выделением двух молекул воды, наряду с амидированием. Обнаружено, что количество продуктов увеличивалось при проведении термической реакции получения амидов из двухосновных кислот по мере увеличения продолжительности нагревания (контроль ТСХ).

Производные янтарной кислоты, отличающиеся одной метильной группой в гетероциклическом кольце - 2, 2-(1H-имидазол-1-ил)- (**8**) и 2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-янтарная кислота (**9**), образовывали смесь амидов (**20, 21**) и имидов (**20a, 21a**) практически в одинаковых пропорциях. В



– это использование ангидридов кислот или галогенангидридов в качестве ацилирующих агентов.



Хлорангидриды гетероциклических кислот были синтезированы действием реагентов  $\text{SOCl}_2$  или  $\text{PCl}_5$ . Исходные гетероциклические

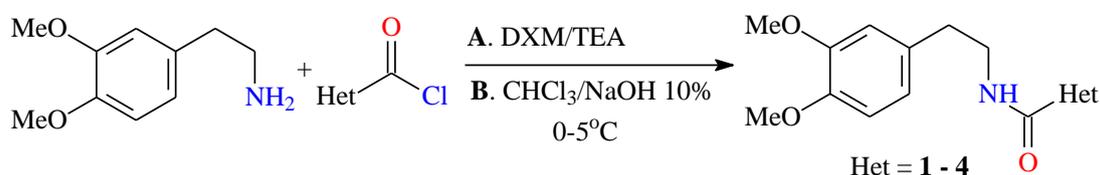
кислоты не растворялись в  $\text{SOCl}_2$  при комнатной температуре, поэтому реакции проводили при кипячении в избытке  $\text{SOCl}_2$ , используя последний как реагент и растворитель. Полученные хлорангидриды после удаления  $\text{SOCl}_2$  под вакуумом использовали для последующего синтеза без очистки.

Дополнительно мы исследовали метод получения хлорангидридов кислот с  $\text{PCl}_5$ . Для этого взвесив кислоты и  $\text{PCl}_5$  в бензоле кипятили 2-4 ч. с обратным холодильником. Смесь оставляли на ночь. После соответствующей обработки остаток кристаллизовали при растирании с ацетоном. В результате получают красновато-розовые кристаллы.

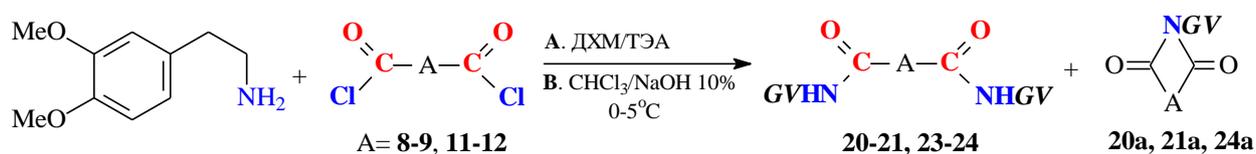


Сравнивая два метода получения ацилхлоридов, установили, что более эффективным является метод с использованием пятихлористого фосфора. Строение полученных хлорангидридов подтверждено спектрами ИК-,  $^1\text{H}$  ЯМР. В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР хлорангидрида кислоты **11** имеются сигналы, соответствующие  $\beta$ -протонам пиридинового кольца при  $\delta$  8.05–8.13 м.д. в виде дублета и протона в  $\gamma$ -положении при  $\delta$  8.27 м.д.

Хлорирующие агенты  $\text{SOCl}_2$  и  $\text{PCl}_5$  не дали ожидаемых результатов для кислот **5**, **6**, **7** и **10**. Взаимодействие соединения **5** с галогенирующими агентами привело к смеси нескольких продуктов. Теоретически в этой реакции, наряду с карбоксильной группой кислот  $-\text{OH}$ , гидроксил  $-\text{CH}_2\text{OH}$  в молекуле также замещается на хлор. Как упоминалось выше, из-за термической нестабильности исходной кислоты **6** продукт не может быть получен при высоких температурах. Кислород в N-цитизинил пропановой кислоте ( $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ ) вероятно, также будет замещен на галоген.



В отличие от соответствующих кислот более реакционноспособные хлорангидриды реагируют быстро с гомовератриламином. Использование хлорангидридов привело к образованию моноамидов с хорошими выходами (71-85%, Табл. 3). Процесс амидирования проводили в органическом растворителе (дихлорметане или хлороформе) при температуре 0-5°C и эквимолекулярном соотношении реагентов, используя в качестве акцептора  $\text{HCl}$  триэтиламин (метод А) или  $\text{NaOH}$  (10% водный раствор, метод В).



Было обнаружено, что при применении хлорангидрида кислоты **12** уменьшился выход побочного циклического имида с 58% (термическое амидирование) до 22%. Следует отметить, что при взаимодействии хлорангидридов дикарбоновых кислот **8**, **9**, **12** с гомовератриламином наряду с соответствующими бис-амидами образуются циклические имиды. Водное амидирование хлоридов кислот по методу В привело к низким выходам (10-12%) амидов. В реакции 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты (**11**) по методу А выход соединения **23** составил 83%, а по методу В - 12%.

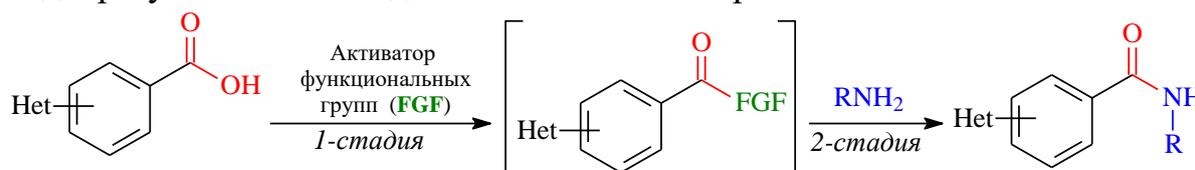
3-таблица

Продолжительность реакции и выход соединений 13-24

Кислота	Продукт	Брутто Формула	Время, ч	Выход, % Метод А	Выход, % Метод В
<b>1</b>	<b>13</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$	1	82	10
<b>2</b>	<b>14</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	1	85	11
<b>3</b>	<b>15</b>	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$	1	81	10
<b>4</b>	<b>17</b>	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	1	71	10
<b>8</b>	<b>20</b>	$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6$	2	77	10
<b>9</b>	<b>21</b>	$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$	2	73	11
<b>11</b>	<b>23</b>	$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$	1.5	83	12
<b>12</b>	<b>24</b>	$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$	1.5	74	10

Хотя реакции с участием хлорангидридов проводятся в очень мягких условиях при низких температурах (0-5°C) и с хорошими выходами, они очень чувствительны к влаге и быстро разлагаются во время хранения. Также этот метод включает проведение дополнительной стадии.

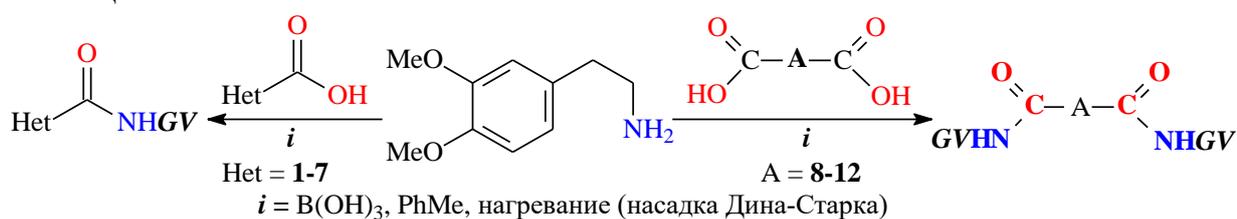
**Синтезы амидов с участием катализаторов:** Традиционные методы получения амидов, используемые в промышленных масштабах, неконкурентоспособны с экологической и экономической точек зрения из-за большого количества производственных отходов. За последние 20 лет разработаны методы синтеза с применением различных активирующих агентов (EDC, HATU,  $\text{SOCl}_2$ , CDI, ТЗР-*n*-пропилфосфоновая кислота), и их промышленное применение значительно расширилось. Все реакции с участием активаторов проходят в два этапа. В первой фазе получают сложный эфир карбоновой кислоты на основе активирующего или каталитического агента, а на второй стадии синтезируют соответствующий амид в результате взаимодействия этой активированной кислоты с амином.



В качестве соединений активирующих кислотные реагенты, были выбраны борная кислота ( $\text{B}(\text{OH})_3$ ), хлорид меди (I) ( $\text{CuCl}$ ) и тетраэтоксилан

(ТЭОС). Среди выбранных катализаторов наиболее эффективной оказалась борная кислота в количестве 20 моль-% относительно исходной кислоты.

Гетероциклические кислоты (**1-3**, **8-9**, **11-12**) первоначально смешивали с выбранным катализатором в среде растворителя (толуол или полярный апротонный ацетонитрил) для активации карбоксильной группы. Выходы амидов, полученные при смешивании катализатора и кислоты в течение 30 минут, были самыми высокими. Получение амидов с более высоким выходом в толуоле объясняется, по-видимому, температурой кипения растворителя (т. кипения толуола 110,6°C, ацетонитрила 82°C). Высокие температуры и удаление воды положительно влияют на данный процесс. Имея это в виду, мы использовали насадку Дина-Старка и толуол для удаления воды из реакционной среды. Выходы амидов с участием катализаторов приведены в таблице 4.



4-таблица

Условия реакции и выход амидов в присутствии борной кислоты\*

Кислота	Продукт	Выход (%)	Кислота	Продукт	Выход (%)
<b>1</b>	<b>13</b>	68	<b>5</b>	<b>18</b>	78
<b>2</b>	<b>14</b>	76	<b>8</b>	<b>20</b>	47
<b>3</b>	<b>15</b>	72	<b>9</b>	<b>21</b>	36
<b>4</b>	<b>17</b>	25	<b>11</b>	<b>23</b>	64
<b>7</b>	<b>16</b>	68	<b>12</b>	<b>24</b>	47

\* B(OH)<sub>3</sub>, толуол, нагревание, насадка Дина-Старка

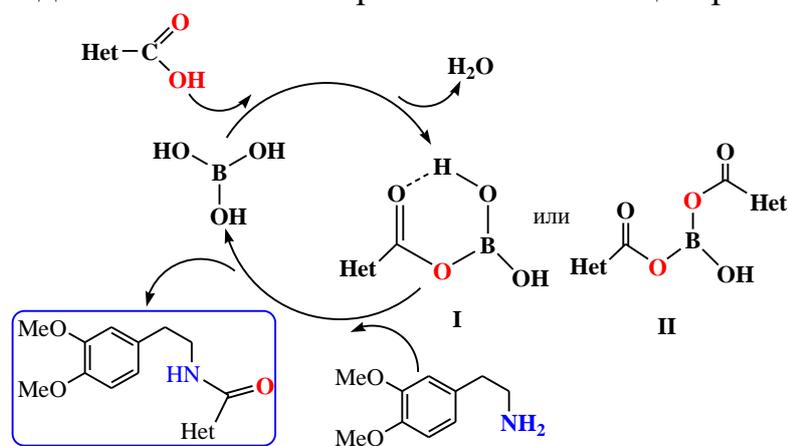
В присутствии борной кислоты одноосновные кислоты образуют моноамиды (**13-18**) с хорошим выходом (68-78%). Взаимодействие соединения **4** с гомовератриламином привело к продукту **17** с выходом ниже среднего. Нестабильное соединение **6** в реакции при более низких температурах, чем температура кипения толуола, не реагировало. В условиях катализа с борной кислотой из кислоты **5** был синтезирован амид **18** с выходом 78%, который не может быть получен ни термическим амидированием, ни аминолизом галогенангидридов.

В ИК-спектре полученного пропанамида имеются полосы поглощения при 1636 см<sup>-1</sup>, 2918 см<sup>-1</sup> и 3320 см<sup>-1</sup>, эти сигналы генерируются валентными колебаниями групп CO, Ar-CH и NH (OH). В спектре ПМР сигнал протона (NH) амидной связи в виде триплета проявляются при 8.01 м.д. Протоны ядра имидазола находятся в синглетном состоянии при 6.64 и 7.28 м.д.

Дикарбоновые кислоты в аналогичных условиях давали бис-амиды с выходами (36–64%). Хинолиновая кислота **12**, имеющая орто-карбоксильные группы, наряду с имидом (**24**, 53%) дает бис-продукт с 47% выходом. Тогда как, из имидазольной кислоты **10** получен только циклический имид

**22a** (33%). Это можно объяснить тем фактом, что образование промежуточного активируемого продукта с катализатором не происходит.

Механизм действия катализаторов, активирующих функциональную группу карбоновых кислот, объясняется образованием легко разлагаемых сложных эфиров. Несколько исследований механизма амидирования, катализируемого борными кислотами, показали, что моноэфир борной кислоты является первичным промежуточным соединением, а *бис*-эфиры **II**, которые образуются свободной кислотой, являются основными промежуточными соединениями. В эксперименте борная кислота растворялась в толуоле при комнатной температуре в течение 30 минут постоянного перемешивания. Это объясняется тем, что эфир, образованный полярной борной кислотой с карбоновой кислотой, хорошо растворяется в органических растворителях. Образование промежуточных соединений **I** или **II** происходит быстро, взаимодействие их с аминами и их превращение в амиды - медленно. Хотя образование сложных эфиров кинетически проходит легко, оно термодинамически неэффективно. Для того, чтобы сместить равновесие в реакции в сторону образования амида, воду необходимо удалить из реакционной смеси. Для решения этой проблемы, мы повысили температуру реакции немного выше точки кипения воды. Полученные промежуточные соединения **I** или **II** имеют высокую тенденцию реагировать с аминами, и на следующей стадии катализатор восстанавливается за счет отделения катализатора от активного центра. Эта реакция протекает одно-



временно с образованием амида. На основании литературных данных и результатов экспериментов был предложен альтернативный каталитический цикл реакций в присутствии борной кислоты.

Использование в реакциях с кислотами **1–3**, **8–9** и **11–12** хлорида меди (I) (CuCl) в качестве катализатора дало соответствующие амиды с низким выходом (22–32%). Целевой продукт не был получен при взаимодействии гомовератриламина с кислотами **5**, **6** и **10** во время амидирования в присутствии ТЭОС. Под действием катализатора на основе кремния из кислот **4** и **7** синтезированы амиды с 60% выходом. В этих условиях оставшиеся кислоты образовывали амиды с выходом 25-43%.

Данные в приведенной выше таблице показывают, что реакции с участием борной кислоты давали самые высокие выходы. Хотя с ТЭОС получаются несколько лучшие результаты, чем с CuCl, требование обеспечить инертную реакционную среду при работе с ТЭОС является дополнительным неудобством для экспериментатора. Кроме того, было отмечено, что реакции в среде растворителя протекают легче и эффективнее,

если образуется гомогенная смесь кислоты и катализатора, в отличие от трудно растворимого активатора в толуоле, такого как CuCl. Это означает, что борная кислота, может быть эффективным катализатором амидирования соединений **1-5, 7-9 и 11-12**.

**5-таблица**

**Сравнительный выход каталитических реакций, %**

Кислота	Продукт	V(OH) <sub>3</sub>	CuCl	TEOS
		Выход (%)		
<b>1</b>	<b>13</b>	68	28	30
<b>2</b>	<b>14</b>	76	32	31
<b>3</b>	<b>15</b>	72	30	31
<b>4</b>	<b>17</b>	25	-	60
<b>7</b>	<b>16</b>	68	-	60
<b>5</b>	<b>18</b>	78	-	-
<b>8</b>	<b>20</b>	47	26	27
<b>9</b>	<b>21</b>	36	22	25
<b>11</b>	<b>23</b>	64	31	43
<b>12</b>	<b>24</b>	47	27	31

– означает отсутствие выхода.

**Амидирование в условиях действия микроволн:** Влияние микроволн на реакции амидирования было изучено на примере соединения **1**. Реакции в диапазоне 50-500 W проводили в бытовой микроволновой печи. Когда смесь гомовератриламина и кислоты **1** без растворителя при 50 W оставляли в микроволновой печи на 10 мин. никаких изменений не наблюдалось (контроль ТСХ).

**6-таблица**

**Действие микроволн амидирования на примере 3-(1H-имидазол-1-ил)пропановой кислоты**

Кислота	Микроволн, W	Время, мин	Выход, %
<b>1</b>	50	10	0
<b>1</b>	100	10	45
<b>1</b>	200	5	55
<b>1</b>	<b>300</b>	<b>5</b>	<b>82.5</b>
<b>1</b>	400	5	смесь
<b>1</b>	500	2	-

- означает осмоление

Реакция при 400 W в течение 5 минут привела к образованию большого количества веществ, что, возможно, связано с деструкцией молекул под воздействием микроволн. Полученная смесь продуктов с очень близкими значениями R<sub>f</sub> не была разделена. Смесь исходных соединений при 500W в течение 2 минут потемнела и превратилась в твердую смолообразную массу, которая плохо растворялась в органических растворителях. Наилучшие результаты были получены при 300 W.

**Синтез амидов под воздействием ультразвука:** Одним из инновационных методов органической химии является использование ультразвука, что способствует увеличению скорости реакции, экономии энергии и снижению количества отходов по сравнению с традиционными методами. Агенты, активирующие карбоксильные группы, почти не

используются в ультразвуковых реакциях. Однако мы сочли необходимым исследовать этот метод амидирования гетероциклических кислот с включением в этот процесс стадии активации кислотной функциональной группы борной кислоты, которая была наиболее эффективной среди катализаторов, использованных выше. Для этого смесь гетероциклической кислоты и 20 моль-% борной кислоты перемешивали при 40 кГц в ультразвуке в течение 15 мин. Добавленный активатор легко отделялся от продукта промыванием реакционной смеси водой на заключительной стадии. При смешивании гетерокарбоновой и борной кислот использовался полярный протонный растворитель - метанол. К раствору добавляли гомовератриламин и выдерживали в ультразвуковой ванне 15-60 минут. Все стадии процесса проводились при комнатной температуре. Время реакции составляет 15-30 минут для моноамидов и 30-60 минут для *бис*-амидов.

7-таблица

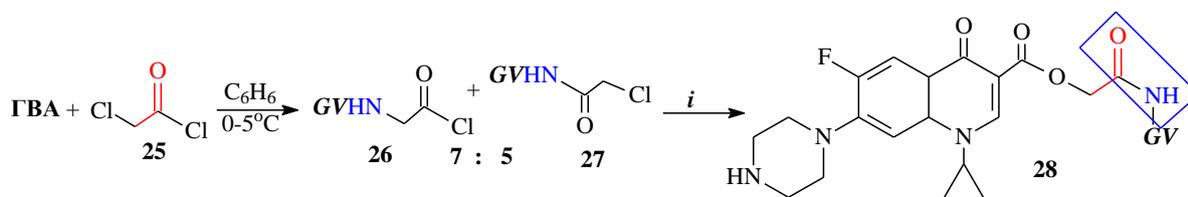
Сравнительные данные условий амидирования с участием катализатора и ультразвука

Кислота	Продукт	Борная кислота *		Борная кислота + ультразвук**	
		Время (ч)	Выход (%)	Время (мин)	Выход, %
<b>1</b>	<b>13</b>	4	68	15	79
<b>2</b>	<b>14</b>	4	76	15	87
<b>3</b>	<b>15</b>	4	72	15	85
<b>4</b>	<b>17</b>	5	25	30	83
<b>5</b>	<b>18</b>	5	78	15	84
<b>6</b>	<b>19</b>	2	-	30	78
<b>7</b>	<b>16</b>	5	68	30	85
<b>8</b>	<b>20</b>	5	47	40	83
<b>9</b>	<b>21</b>	6	36	40	77
<b>11</b>	<b>23</b>	4	64	60	90
<b>12</b>	<b>24</b>	5	47	60	76

\* Температура 110°C    \*\*Температура 25°C

Ультразвук увеличил выход для моноамидов до 78-87% и *бис*-амидов до 76-90%. Было замечено, что среди методов, выбранных для реакции амидирования, самые мягкие условия были достигнуты в реакциях с участием ультразвука. В частности, амид **19**, который содержит дисульфидный мостик (-S-S-), был образован только с помощью ультразвука с выходом 78%.

С целью расширения ряда производных противомикробного соединения ципрофлоксацина с дополнительными амидными связями мы синтезировали соединение **28** через получение промежуточного продукта **27**, исходя из ГВА и хлоруксусной кислоты. Взаимодействие ГВА и хлор ацилхлорида (**25**) привело к смеси продуктов со значениями  $R_f$  0.32 (58%) и 0.89 (42%). В данных условиях реакционная способность  $\text{CH}_2\text{-Cl}$  оказалась выше, чем у  $\text{O=C-Cl}$ . Это подтверждается выходами **26** и **27** продуктов. Поскольку образовавшееся соединение **26** было нерастворимо в бензоле, оно легко отделялось фильтрованием реакционной смеси. В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР соединения **26** в области 2.93 м.д. резонируют  $\beta$ -метиленовые протоны в виде двухпротонного триплета, при 3.11 м.д. проявляются сигналы протонов  $\alpha$ -метиленовой группы в виде двухпротонного квартета, при 3.78 и 3.81 м.д. находятся синглеты протонов групп  $\text{OCH}_3$ .

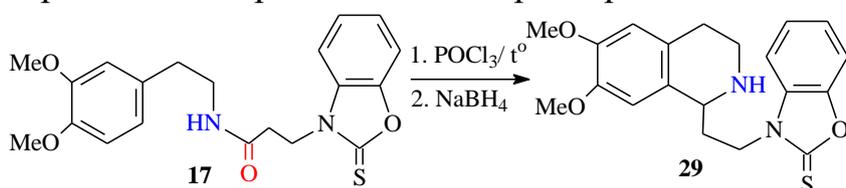


*i* = а) ципрофлоксацин, б) KI, NaHCO<sub>3</sub>, DMSO, 48 ч, ком. темп.

Синглет протонов метиленовой группы остатка хлоруксусной кислоты наблюдается при 3.93 м.д., а протоны ароматического ядра в виде мультиплета - в области 6.7-6.8 м.д. Сигнал, относящийся к протону группы NH, был обнаружен в соединения **27** при 6.6 в виде уширенного сигнала, β-метиленовые протоны переместились в сильное поле относительно тех же протонов соединения **26**, в то время как сигнал протонов α-метилена переместился в слабое поле в виде квартета.

Полученные результаты по разработке эффективного метода синтеза ряда гетероциклических амидов, которые являются ключевыми интермедиатами в синтезе БАС, стимулировали синтез ряда потенциально активных изохинолиновых соединений.

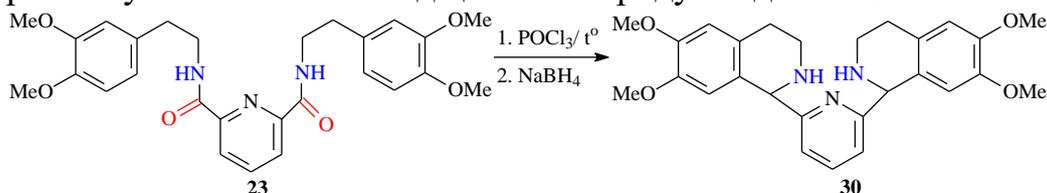
Были изучены реакции циклизации амидов гетероциклических кислот. Реакцию циклизации проводят по методу Бишлера-Напиральского под действием POCl<sub>3</sub>. Реакция протекает по механизму внутреннего молекулярного электрофильного замещения в ароматическом кольце. Производные **29** и **30** были получены циклоконденсацией гетероциклических амидов. К амиду **17** добавляли POCl<sub>3</sub>, реакцию проводили при нагревании в течение 5 ч, и полученный 3,4-дигидроизохинолин восстановили NaBH<sub>4</sub> с образованием производного тетрагидроизохинолина **29**.



В спектре <sup>1</sup>H ЯМР тетрагидроизохинолин **29** метиновой протон (H-1) проявляются в области 3.96 м.д. в виде

дублет-триплета, протоны метиленовой группы -CH<sub>2</sub>-3 и -CH<sub>2</sub>-4 резонируют в области 2.73-3.32 м.д. и 3.15-3.73 м.д. в виде дуплета-триплета.

Выход замещенных изохинолинов зависел от используемого растворителя. Выход (80-82%) получен при применении бензола в качестве растворителя, тогда как использование POCl<sub>3</sub> в качестве реагента и растворителя увеличивало выход целевого продукта до 90-93%.



Изучена цитотоксическая и антибактериальная активность соединений. Исследования показали, что соединения обладают слабой цитотоксичностью. Изучена антибактериальная активность амидов, в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* (грамположительная) и *Escherichia coli* (грамотрица-

тельная). Подготовленные образцы (30 мг) инкубировали в течение 24 часов в агаризованной среде Мюллера-Хинтона. Зона ингибирования полученных дисков приведена в таблице.

Диаметр зоны ингибирования (мм)	Соединение						
	16	17	23	24	27	28	<i>Trimetoprim</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	11	15	12	12	16	29
<i>Escherichia coli</i>	6	0.0	10	15	19	27	21

\* работа выполнена сотрудниками Фарминститута (Д.Кулмирзаева) и фармацевтического завода «Integra DD» (Ф. Бозорова)

**В третьей главе** диссертации приведена экспериментальная часть, в которой даны методы приготовления использованных растворителей и реактивов, методики синтеза амидов и физико-химические характеристики синтезированных соединений.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые исследованы реакции одно- и двухосновных гетероциклических кислот, имеющих имидазольные, бензоксазольный, дитиолановый, пиридиновый и цитизиновый циклы с гомовератриламином, получено более 40 веществ, в том числе 22 новых соединения, химическая структура которых доказана методами ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.
2. Впервые проведено сравнительное изучение термического, микроволнового и ультразвукового методов синтеза амидов, выявлены факторы влияющие на процесс и разработаны оптимальные условия амидирования ряда гетероциклических кислот. Установлено, что присутствие карбоксильной группы в алкильной цепочке стимулирует образование продукта.
3. Показано преимущество использования  $PCl_5$  при получении хлорангидридов кислот - полупродуктов синтеза моно- и бис-амидов.
4. Впервые изучены каталитические свойства борной кислоты, хлорида меди (I) и ТЭОС и их роль в реакциях амидирования исследуемых кислот гомовератриламином. Найдено, что использование 20 моль-% борной кислоты наиболее эффективно для активации карбоксильной группы в реакции амидирования.
5. Обнаружено, что при амидировании 3-(2-тиоксобензо[d]оксазол)пропановой кислоты атом серы легко обменивается на азот с образованием гидразон карбоновой кислоты.
6. Рекомендован эффективный метод получения амидов с использованием борной кислоты и ультразвука, что позволяет повысить выход, сократить время реакций и снизить температуру реакций амидирования с 160-180°C до комнатной температуры.
7. Были изучены возможности определения металлов с помощью бис-амидов. Амиды, полученные на основе дипиколиновой и хинолиновой кислот рекомендованы для определения количества ионов металлов в воде для инъекций на производственных предприятиях.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES  
DSC.03/30.09.2020.K.82.02 AT THE CHIRCHIK STATE PEDAGOGICAL  
INSTITUTE OF TASHKENT REGION**

---

**SAMARKAND STATE UNIVERSITY**

**YUSUPOV ALISHER BERDIYOR O'GLI**

**SYNTHESIS OF SERIES OF AMIDES OF SOME MONO- AND  
DICARBOXYLIC ACID CONTAINING N (O, S) HETEROCYCLES**

**02.00.03-Organic chemistry**

**ABSTRACT OF DISSERTATION FOR THE DEGREE OF (PhD)  
IN CHEMICAL SCIENCES**

**Chirchik 2022**

**Doctor of Philosophy in chemistry (PhD) dissertation topic registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2021.3.PhD/K417.**

The dissertation was performed at the Samarkand State University.

The abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of Academic Council ([www.cspi.uz.ilmiy-kengash](http://www.cspi.uz.ilmiy-kengash)) and on the Information and educational portal «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Vinogradova Valentina**  
Candidate of chemical sciences, Senior Researcher

**Official opponents:** **Abdushukurov Anvar**  
Doctor of Chemical Sciences, Professor

**Kuryazov Rustam**  
Candidate of chemical sciences

**Leading organization:** **Tashkent Chemical Technological Institute**

The defense of the dissertation will take place on “\_\_” \_\_\_\_\_ 2022 in “\_\_\_” at the meeting of Scientific council DSc.03/30.09.2020.K.82.02 at the Chirchik Pedagogical Institute of Tashkent region (Address: 111720, Tashkent region Chirchik city, Amir Temur street, 104. Phone.: (99870)712-27-55, fax: (99870)712-45-41; e-mail: [tvchdpi\\_k.kengash@umail.uz](mailto:tvchdpi_k.kengash@umail.uz)).

The dissertation has been registered at the Informational Resource Centre of Chirchik Pedagogical Institute of Tashkent region (registered under № \_\_). (Address: 111720, Tashkent region Chirchik city, Amir Temur street, 104. Phone.: (99870)712-27-55, fax: (99870)712-45-41; e-mail: [tvchdpi\\_k.kengash@umail.uz](mailto:tvchdpi_k.kengash@umail.uz)).

The abstract of the dissertation was distributed on 2022 “\_\_” \_\_\_\_\_.  
(register protocol № \_\_ in “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2022).

**O.Ziyadullaev**

Chairman of the Scientific Council for  
awarding of the scientific degrees,  
Doctor of Chemical Sciences, docent

**G.Otamuxamedova**

Scientific Secretary of the Scientific Council  
for awarding the scientific degrees  
Doctor of Philosophy in Chemistry (PhD)

**A.Maxsumov**

Chairman of the Scientific Seminar  
Council for awarding of scientific degrees,  
Doctor of Chemical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of doctor of philosophy PhD thesis)

**The aim of research work** is a comparative study and development of optimal methods for the synthesis of new mono- and diamides of acids, the synthesis of new compounds based on homoveratrylamine and heterocyclic acids, and determination of their physicochemical and biological properties.

**The objects of the research work** are N-, O-, S-containing heterocyclic acids, homoveratrylamine, and their amidation products.

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

for the first time the reactions of heterocyclic mono- and dibasic carboxylic acids containing cycles of imidazole, benzoxazole, cytosine, dithiolan, pyridine with homoveratrylamine were carried out and factors influencing the course of the process were identified;

amidation methods (thermal, microwave and ultrasonic) were compared, catalytic properties of boric acid, copper (I) chloride, TEOS and their importance of amidation of heteroacids with homoveratrylamine were studied and the optimal conditions for the synthesis of the selected heteroacids were revealed;

it was found that microwave amidation decreases the reaction time (1-15 minutes), and 20 mol% boric acid is most effective for activating the carboxyl group at room temperature in the presence of ultrasound;

it was found that the sulfur atom is easily exchanged for nitrogen with the formation of hydrazone carboxylic acid during the amidation of 3-(2-thioxobenzodioxazole) propanoic acid, the dehydration takes place during thermal amidation of 3-[1-(2-hydroxyethyl)-1H-imidazol-4-yl] propanoic acid;

the dependence of the yields of the reaction products on the position of the carboxyl group was established; the presence of the carboxyl group in the alkyl chain stimulates the formation of the product.

**Implementation of the research results:** As a result of the synthesis of heterocyclic amides from mono- and dicarboxylic acids and homoveratrylamine:

It was introduced that amides of dipicolinic and quinolic acids for the determination of heavy metal ions in water for injection in the “Integra DD” JV LLC (Reference of the Uzbekistan-Bulgarian joint venture LLC “Integra DD” No. 241 dated October 27, 2021). As a result, the degree of extraction of metals dicarboxamides was 5 and 7%, respectively, compared to the standard solution, and it made available to control the heavy metal ions in the water for injection with high accuracy.

synthesized 3,4-dimethoxyphenethylamine-ciprofloxacylamide was used to inhibit *Escherichia coli* (gram negative bacteria) in water (Reference JV LLC “Integra DD” No. 240 dated October 27, 2021). As a result, it has been possible to use it is antibacterial against pathogenic microorganisms.

**The structure and volume of the thesis.** The structure of the dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusion, a list of references and an appendix. The volume of the dissertation is 105 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. A.Sh.Saidov, A.B.Yusupov, D.B.Tuxtayev, A.A.Xudayberdiyeva, M.Alimova, V.I.Vinogradova. Gomoveratrilamining imidazol halqali karbon kislotalar bilan kondensatlanishi va sikllanishi // *SamDU Ilmiy axborotnoma*, 2016. №1. 138-141 b. (02.00.00, №9).

2. A.B.Yusupov, A.Sh.Saidov, D.B.Tuxtayev. 1-(2-(benzo[d]oksazol-2(3H)-tion)etil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolinning sintezi va spektral tahlili // *SamDU Ilmiy axborotnoma*, 2016. №3. 160-164 b. (02.00.00, №9).

3. А.Б.Юсупов, М.Алимова. Биологических активность изохинолиновых алкалоидов // Журнал “Евразийский союз ученых” 2016, № 6 (27). – С. 127-129. (Global impact factor IF-0.388).

4. А.Б.Юсупов, М.Алимова. Синтез амидов гетероциклических кислот // *Universum: Химия и биология*, 2020. № 7 (73). – С. 100-103. (02.00.00, №2).

**II бўлим (II часть; II part)**

5. Юсупов А.Б., Урунбаева З.Э., Саидов А.Ш. Реакция конденсация с гомовератриламин и одноосновных кислот // *Материалы 53-й международной научной студенческой конференции МНСК – Новосибирск*, 2015. – С. 51.

6. Юсупов А.Б., Саидов А.Ш., Алимова М., Виноградова В.И. Синтез имидазол тетрагидроизохинолиновых производных // *Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад.С.Ю.Юнусова*. Ташкент, 2015. – С. 87.

7. Saidov A.Sh., Yusupov A.B., Murtazayeva Z., Alimova M., Vinogradova V.I. Imidazol halqali karbon kislota asosida farmakologik aktiv tetragidroizoxinolin hosilasi sintezi // “O‘zbekistonda tabiiy birikmalar kimyosining rivoji va kelajagi” Respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi. Toshkent, 2016. 173-174 b.

8. Yusupov A.B., Saidov A.Sh., Tuxtayev D.B., Suyunova L., Alimova M. Feniletilamin hamda geterohalqali kislotalar asosida tetragidroizoxinolin hosilalarining sintezi // “Kimyo fanining dolzarb muammolari va uni o‘qitishda innovatsion texnologiyalar” Respublika ilmiy-amaliy anjumani. Toshkent, 2016. 163-164 b.

9. Yusupov A.B., Alimova M., Ayupova A.T., Vinogradova V.I. Preparation of amides of heterocyclic acids // 12 th international symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent, 2017. – P. 250.

10. Yusupov A.B., Tuxtayev D.B., Saidov A.Sh., Safarova S., Alimova M. 2-(2-Karboksilatoetil)-1,1,1-trimetilgidraziniyning gomoveratrilamin bilan

kondensatlanish reaksiyasi // O‘zbekistonning iqtisodiy rivojlanishida kimyoning o‘rni” Respublika ilmiy amaliy anjumani. Samarqand, 2018. 37-38 b.

11. Юсупов А.Б., Саидов А.Ш. Синтез диамида пиридин 2,6-дикарбоновая кислота // Материалы XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019» – Москва, 2019. – С. 703.

12. Yusupov A.B., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Synthesis of heterocyclic acids diamides // XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds– Shanghai, China, 2019. – P. 250.

13. Юсупов А.Б. Циклизация диамида хинолиновой кислоты // Материалы XXVII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020». Москва. – С. 979.

14. Юсупов А.Б. Амидирование производных янтарной кислоты. // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021». Москва. – С. 772.

Автореферат «СамДУ илмий ахборотномаси» журнали таҳририятида  
таҳрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 30.03.2022  
Бичими: 60x84 <sup>1/16</sup> «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи 2,8. Адади 100. Буюртма: № 79  
Тел: (99) 832 99 79; (97) 815 44 54  
Гувоҳнома reestr № 10-3279  
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.  
Манзил: Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6 уй.