

**O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI HUZURIDAGI
ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.03/30.12.2019K.01.03 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI

BO‘RIYEVA DILNOZA MADARTTOVNA

**PIKOLIN KISLOTANI AMIDLASH REAKSIYALARI VA OLINGAN
MAHSULOTLARNING XOSSALARI**

02.00.03 – Organik kimyo

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

Toshkent – 2024

**Kimyo fanalari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati
mudarijasi**

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

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

Bo‘riyeva Dilnoza Madarttovna

Pikolin kislotani amidlash reaksiyalari va olingan mahsulotlarning
xossalari.....3

Буриева Дилноза Мадарттовна

Реакции амидирования пиколиновой кислоты и свойства
полученных продуктов.....23

Burieva Dilnoza

Amidation reactions of picolinic acid and properties of the obtained
products.....45

E‘lon qilingan ishlar ro‘yxati

Список опубликованных работ

List of published works48

**O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI HUZURIDAGI
ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.03/30.12.2019K.01.03 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI

BO‘RIYEVA DILNOZA MADARTTOVNA

**PIKOLIN KISLOTANI AMIDLASH REAKSIYALARI VA OLINGAN
MAHSULOTLARNING XOSSALARI**

02.00.03 – Organik kimyo

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

Toshkent – 2024

Falsafa doktori (Doctor of Philosophy) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Olit ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasining B2022.4.PhD/K555 raqam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya O'zbekiston Milliy universitetida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus va ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasi (www.ik-kimyo.nuu.uz) va "Ziyonet" Axborot-ta'lim portolida (www.ziyonet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy rahbar: Abdushukurov Anvar Kabirovich
kimyo fanlari doktori, professor

Rasmiy opponentlar: Maxsumov Abduhamid Gafurovich
kimyo fanlari doktori, professor
Jo'raqulov Sherzod Niyatqobilovich
kimyo fanlari doktori, katta ilmiy xodim

Yetakchi tashkilot: Toshkent farmatsevtika instituti


Dissertatsiya himoyasi O'zbekiston Milliy universiteti huzuridagi DSc.03/30.12.2019K.01.03 raqamli Ilmiy kengashning 2024-yil "21" dekabr soat 14⁰⁰ da majlisida bo'lib o'tadi (Manzil: 100174, Toshkent, Universitet ko'chasi, 4-uy. Tel.: (99871) 227-12-24, faks: (99871) 246-53-21; 246-02-24, e-mail: ilmiy_kengash@nuu.uz).

Dissertatsiya bilan O'zbekiston Milliy universitetining Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (150 raqami bilan ro'yxatga olingan). Manzil: 100174, Toshkent, Universitet ko'chasi, 4-uy. Tel.: (99871) 227-12-24, faks (99871) 246-53-21; 246-02-24. e-mail: ilmiy_kengash@nuu.uz.

Dissertatsiya avtoreferati 2024-yil "6" dekabr kuni tarqatildi (2024-yil "5" dekabr da 36 raqamli reyestr bayonnomasi).


Z.A.Smanova
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
raisi, k.f.d., professor


N.X.Qutlimurotova
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
ilmiy kotibi, k.f.d., professor


T.S.Xoliqov
Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash qoshidagi
ilmiy seminar raisi o'rinbosari,
k.f.d., professor

...

KIRISH (falsafa fanlari doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Bugungi kunda dunyoda turli karbon kislotalarning alkil- va arilamid hosilalari tibbiyot hamda farmatsevtikada turli kasalliklarga qarshi dori vositalari, qishloq xo‘jaligida gerbitsid va fungitsidlar sifatida keng miqyosida qo‘llaniladi. Ayniqsa, pikolin kislotaning amid hosilalari saratonga qarshi ishlatilayotgan sorafenib va regorafenib (multikinaz ingibitorlari) hamda BLZ-945 (FMS inhibitori) kabi preparatlar ko‘rinishida ishlatiladi. Bu preparatlarning analoglarini yaratish, ularni olish usullarini takomillashtirish va amaliyotga qo‘llash muhim amaliy ahamiyat kasb etadi.

Jahonda karbon kislotalardan amid bog‘li birikmalar sintez qilishning samarali usullarini ishlab chiqish va ushbu reaksiyalar uchun yangi katalizatorlar tavsiya qilish ustida ko‘plab tadqiqotlar olib borilgan. Jumladan, karbon kislotalarni alifatik, aromatik, geterohalqali, birlamchi va ikkilamchi aminlar bilan amidlash reaksiyalarini metall oksidlari hamda tuzlari, metallokompleks birikmalar, nanokatalizatorlar, azot va fosforli organik birikmalar, borat efirlar va biokatalizatorlar ishtirokida olib borish muhim ilmiy ahamiyatga ega.

Mamlakatimizda so‘nggi yillarda ta‘lim va sanoatni rivojlantirishning uzviy bog‘liqligini ta‘minlash, shuningdek, mahalliy xom ashyo asosida import o‘rnini bosuvchi mahsulotlar ishlab chiqarish borasida tabiiy va sintetik organik moddalar olish bo‘yicha muhim natijalarga erishilmoqda. 2022-2026-yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasida “Milliy iqtisodiyot barqarorligini ta‘minlash va yalpi ichki mahsulotda sanoat ulushini oshirishga qaratilgan sanoat siyosatini davom ettirib, sanoat mahsulotlarini ishlab chiqarish hajmini 1,4 barobarga oshirish”ga yo‘naltirilgan vazifalari belgilab berilgan¹. Bu borada, pikolin kislotaning arilamidli hosilalarining sintezini qulay usullarini topish va ularning tuzilishini zamonaviy fizik-kimyoviy usullar bilan tahlil qilish, jarayonlarga ta‘sir etuvchi asosiy omillarni va reaksiya qonuniyatlarini aniqlash, olingan birikmalarning fizik-kimyoviy va biologik xossalarni aniqlash hamda tarkibida yangi farmakofor guruhlari bo‘lgan biologik faol moddalarni yaratishga yo‘naltirilgan ilmiy-amaliy tadqiqotlar muhim o‘rin tutadi.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2021-yil 13-fevraldagi “Kimyo sanoati korxonalarini yanada isloh qilish va moliyaviy sog‘lomlashtirish, yuqori qo‘shilgan qiymatli kimyoviy mahsulotlar ishlab chiqarishni rivojlantirish chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi PQ-4992-sonli qarori, 2020-yil 12-avgustdagi “Kimyo va biologiya yo‘nalishlarida uzluksiz ta‘lim sifatini va ilm-fan natijadorligini oshirish chora tadbirlari to‘g‘risida”gi PQ-4805-sonli qarori va 2022-yil 28-yanvardagi “Yangi O‘zbekistonning 2022-2026-yillarga mo‘ljallangan taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risida”gi PF-60-sonli farmoni hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me‘yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya ishi muayyan darajada xizmat qiladi.

¹ O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 6-iyuldagi PF-60-sonli “2022-2026-yillarga mo‘ljallangan yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risida”gi Farmoni.

Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yoʻnalishlariga mosligi. Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining VII. Kimyo texnologiyalari va nanotexnologiyalar ustuvor yoʻnalishlariga muvofiq bajarilgan.

Muammoning oʻrganilganlik darajasi. Karbon kislotalarning alkil- va arilamid hosilalarining maqsadli sintezlarni amalga oshirish boʻyicha jahonning yetakchi olimlari ilmiy tadqiqot ishlarini olib borishgan. Xususan, xorijlik tadqiqotchilar A.Lemmerer, M.Oruganti, V.Andre, S.Jin, X.Wen, S.N.Adamovich, Chiragkumar J.Gohil, Malleshappa N.Noolvi, H.Charville, Z.Zhang, P.Tang, Adam P.Zarecki, Jacek L.Kolanowski, T.Wojciech, Carlo Sambigiagio, Rachel H.Munday, Stephen P.Marsden, A.John Blacker, Patrick C., Charlotte E.Coomber, Victor Laserna, Liam T.Martin, Peter D.Smith, Helen C.Hailes, Michael J.Porter, Tom D.Sheppard va boshqalar karbon kislotalarning alkil- va arilamidlari hamda ularni turli hosilalarining sintezi, modifikatsiyasi hamda biologik va farmakologik faolliklarini oʻrganish bilan shugʻullanganlar.

Respublikamizda mazkur yoʻnalish rivojiga I.P.Sukervanik, A.R.Abdurasuleva, N.G.Sidorova, H.Yu.Yuldashev, Q.N.Ahmedov, A.K.Abdushukurov va boshqalar aminobirikmalarni atsillash-xloratsetillash reaksiyalarini takomillashtirishga hissalarini qoʻshishgan. Bundan tashqari H.S.Tojimuhamedov va U.Ch.Ahmedovlar tomonidan N,N-dietilgidrazinning alifatik, aromatik karbon kislotalarni aminlari bilan, E.N.Xurramov esa bir nechta oksikarbon kislotalarning aromatik aminobirikmalar bilan ammoniy tuzlari va amid birikmalarni sintez qilishgan hamda tegishli qonuniyatlarni aniqlashgan.

Adabiyotlar tahlilining koʻrsatishicha, karbon kislotalar va aminlardan kislota amidlari sintezi boʻyicha keng miqyosda tajriba natijalari boʻlishiga qaramasdan, halqasida geteroatom tutgan karbon kislotalar bilan aromatik aminobirikmalarning reaksiyalari yetarli darajada oʻrganilmagan. Shu sababli, pikolin kislotani aromatik aminlar bilan reaksiyalarini oʻrganish va sintez qilingan birikmalarning biologik faolligini aniqlash alohida ilmiy qiziqish kasb etadi.

Dissertatsiya mavzusining dissertatsiya bajarilgan oliy taʼlim muassasasi ilmiy tadqiqot ishlari rejalari bilan bogʻliqligi. Dissertatsiya Oʻzbekiston Milliy universiteti ilmiy tadqiqot ishlari rejasining № Ф3-2017102476 “Izomer aminofenollarni xloratsetillash va xloratsetil mahsulotlar asosida biologik faol moddalar sintez qilish” (2018-2019-y.) mavzusidagi fundamental loyiha doirasida bajarilgan.

Tadqiqotning maqsadi pikolin kislotani amidlash reaksiyalari va olingan mahsulotlarning xossalari tadqiq qilishdan iborat.

Tadqiqotning vazifalari:

pikolin kislotaning aromatik aminlar bilan reaksiyalarini mikrotoʻlqin taʼsirida va yuqori haroratda olib borish hamda tegishli amidlar hosil boʻlishi unumiga reaksiya davomiyligining taʼsirini oʻrganish;

amidlash reaksiyalarining unumiga katalizator turi va reagentlar mollar nisbatining taʼsirini aniqlash hamda optimal sharoitini topish;

pikolin kislota va aromatik aminlardan to'rtlamchi ammoniy tuzlarining hosil bo'lish sharoitlarini aniqlash;

reaksiya natijasida olingan organik birikmalarning tuzilishini fizik-kimyoviy tadqiqot usullar yordamida isbotlash, hamda ularning qo'llanilish sohasini asoslash;

sintez qilingan arilamid hosilalarininig biologik faolligini o'rganish.

Tadqiqotning obyekti sifatida pikolin kislota, toluidin, anizidin, aminofenol, nitroanilin, aminobenzoy kislota, ksilidin izomerlari, anilin, p-bromanilin, 2,4-dixloroanilin, α -naftilamin, 2-amino-4-metil-piridin, 2,6-diaminopiridin, 1,2-fenilendiamin va ular asosida sintez qilingan mahsulotlar tanlangan.

Tadqiqotning predmetini pikolin kislota ning sp^2 -gibridlangan uglerod atomida nukleofil almashinish reaksiyalari, N-atsillash, N-protonlash, N-atsillash va N-protonlash reaksiya mahsulotlarining fizik-kimyoviy hamda biologik xossalarini aniqlash hisoblanadi.

Tadqiqot usullari. Tadqiqotlar jarayonida yuqqa qatlam xromatografiyasi (YuQX), IQ, 1H va ^{13}C YaMR-spektroskopiya, xromato-mass-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlili (RTT), biologik tadqiqot usullari qo'llanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

pikolin kislota ni arilamidlash reaksiyalarida ortoborat kislota katalizator sifatida qo'llanilgan va bu katalizator ishtirokida bir bosqichda kislota amidlari hosil bo'lishi isbotlangan;

pikolin kislota ni amidlash reaksiyalarida izomer aromatik aminlarni qutblanuvchanligi va asosiligi ortib borishi qatorida mahsulot unumi ortishi isbotlangan;

para holatda elektronodonor va elektronoakseptor o'rinbosarlar saqlagan aminlarda asosilikning kamayishi bilan aminning nukleofil almashinish reaksiyalariga kirishish qobiliyati p-aminofenol>p-anizidin>p-toluidin>p-bromanilin>p-aminobenzoy kislota>p-nitroanilin qatorida kamayib borishi aniqlangan;

ilk bor pikolin kislota ning aromatik aminobirikmalar bilan to'rtlamchi ammoniy tuzlari erituvchi etil spirti ishtirokida sintez qilingan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

N-(2-gidroksifenil)-pikolinamid va N-(4-gidroksifenil)-pikolinamidlar organizmda hosil bo'ladigan faol kislorodni ingibirlovchi antiradikal xossasini namoyon qilishi aniqlangan;

4-Metilfenilammoniy pikolinat, 3-gidroksifenilammoniy pikolinat va N-(naftanel-1)-pikolinamidlarning fazoviy tuzilishlari hamda barcha kristallografik kattaliklari isbotlangan va Xalqaro Kembrij kristallografik ma'lumotlar bazasiga kiritilgan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi. Tadqiqot natijalarining ishonchliligi ishda qo'llanilgan yuqqa qatlam xromatografiyasi (YuQX), IQ, 1H va ^{13}C YaMR-spektroskopiya, xromato-mass-spektrometriya, rentgen tuzilish tahlili (RTT) va dalolatnomalar mavjudligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati, aromatik aminlarning pikolin kislotasi bilan atsillash reaksiyalarining tahlili asosida olingan natijalardan aromatik aminobirikmalarda boradigan nukleofil almashinish reaksiyalari yordamida olib boriladigan maqsadli sintezlarni amalga oshirilganligi va pikolin kislotasining aromatik aminobirikmalar bilan protonli ammoniy tuzlari hosil bo'lish reaksiyalari amalga oshirilganligi bilan belgilanadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati pikolin kislotasining aromatik aminobirikmalar bilan reaksiyalari natijasida 22 ta pikolin kislota arilamidlari va 13 ta pikolin kislotaning protonli ammoniy tuzlari sintez qilinganligi hamda birikmalar orasida yuqori antiradikal xususiyatga ega moddalar borligi va ularning keyingi amaliy tadqiqotlar uchun izlanish obyekti bo'la olishi bilan asoslanadi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Pikolin kislotasining aromatik aminlar bilan reaksiyalari bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

4-Metilfenilammoniy pikolinat, 3-gidroksifenilammoniy pikolinat, N-(naftanel-1) pikolinamid rentgen tuzilish tahlili (RTT) natijalari Kembridj kristallografik markazi ma'lumotlar bazasiga kiritilgan (Cambridge Crystallographic Data Centre ning 2023-yil 5-apreldagi 2254090-sonli, 2023-yil 13-apreldagi 2256004-sonli, 2024-yil 29-sentyabrdagi 2387687-sonli ma'lumotnomalari). Natijada karbon kislota hosilalari tarkibiga kiruvchi yangi moddalarning tuzilishini aniqlash imkonini bergan;

N-(p-metoksifenil)-pikolin amid bo'yicha texnik shart va texnologik yo'riqnoma (O'zbekiston Respublikasi Sanitariya-epidemiologiya osoyishtalik va jamoat salomatligi qo'mitasi tomonidan tasdiqlangan (Ts 200845944-114:2024)) tashkilotning standarti olindi. Natijada N-(p-metoksifenil)-pikolin amidini sintez qilishga erishilgan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Dissertatsiya ishining asosiy natijalari 7 ta xalqaro va 10 ta Respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida ma'ruza ko'rinishida bayon etilgan hamda muhokamadan o'tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e'lon qilinishi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 21 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan, O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 2 ta maqola respublikada, 2 ta maqola xorijiy jurnallarda nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya tarkibi kirish, uchta bob, xulosa, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 113 betni tashkil qiladi.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida o'tkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati haqida ma'lumot berilgan, maqsad va vazifalari keltirib o'tilgan, obyekti va predmeti tavsiflangan, tadqiqotning respublika fan va texnologiyasi rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mos kelishi ko'rsatilgan, tadqiqot natijalarining ilmiy yangiligi va amaliy ahamiyati bayon etilgan, olingan natijalarning ilmiy va amaliy ahamiyati,

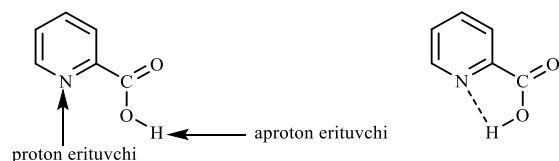
ularning amaliyotga tatbiq qilinishi ochib berilgan, shuningdek, chop etilgan ishlar hamda dissertatsiya tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning "**Karbon kislotalar va aminlar asosida amidlar sintezi**" deb nomlangan **birinchi bobida** mavzu bo'yicha xorijiy va mahalliy adabiyotlarda karbon kislota hamda aminlarining turli xil sharoitlardagi reaksiyalari, reaksiyalardan olingan mahsulotlarning tuzilishi va amaliy ahamiyati hamda turli karbon kislotalarning alkil- va arilamidlarining sintezi, reaksiyalarning sharoitlari, erituvchi va qo'llanilgan katalizator tabiatining reaksiyalar yo'nalishlariga ta'siri kabi ma'lumotlar tahlili keltirilgan. Ma'lumotlar umumlashtirilib ilmiy-tahliliy xulosalar chiqarilgan va ular asosida dissertatsiya ishining maqsadi, vazifalari, dolzarbligi va muhimligi belgilab berilgan.

Dissertatsiyaning "**Pikolin kislotasining aromatik aminlar bilan reaksiyalari (olingan natijalar va ularning muhokamasi)**" deb nomlangan **ikkinchi bobida** olingan tadqiqot natijalari keltirilgan va sintez qilib olingan pikolin kislota arilamidning hamda to'rtlamchi ammoniy tuzlarining tuzilishi tahlil qilingan.

Pikolin kislota arilamidlarini mikroto'lqin ta'sirida olinishi

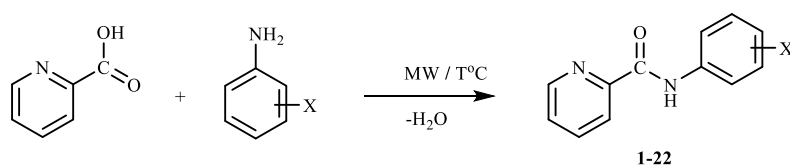
Pikolin kislota molekulasining konformatsiyasining barqarorligiga erituvchi ta'sirini ko'rsatish mumkin. Proton erituvchi pikolin kislota molekulasining N



atomini solvatlaydi, aproton erituvchi esa gidroksil guruh vodorodini solvatlaydi. Qutbsiz aproton erituvchilarda ichki vodorod bog'lar hosil bo'lishi osonlashadi.

Natijada karboksil guruhi C atomining elektron zichligi ortadi va aminning karboksil uglerod atomiga nukleofil hujumi qiyinlashadi.

Shuning uchun pikolin kislota va aromatik aminlardan to'g'ridan-to'g'ri amid olish reaksiyalari erituvchisiz olib borildi hamda mikroto'lqin ta'sirida va qizdirib tegishli arilamidlar sintez qilindi (1-22).



Bu yerda X=2-OCH₃ (1); 4-OCH₃ (2); 2-CH₃ (3); 3-CH₃ (4); 4-CH₃ (5); 2-OH (6); 3-OH (7); 4-OH (8); 2,4-CH₃ (9); 2,5-CH₃ (10); -H (11); 4-Br (12); 2,4-

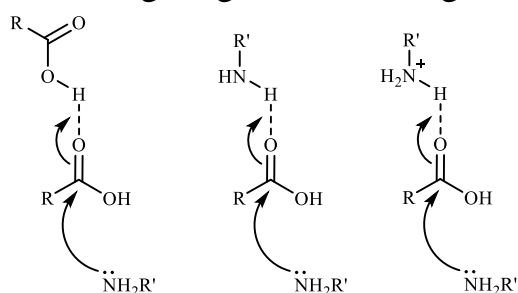
Cl (13); 3-NO₂ (14); 4-NO₂ (15); 2-COOH (16); 3-COOH (17); 4-COOH (18); α-naftilamin (19); 2-amino-4-metil-piridin (20); 2,6-diaminopiridin (21); 1,2-fenilendiamin (22).

Pikolin kislota va aromatik aminlar asosida pikolin kislota arilamidlarini sintez qilishning eng qulay usullarini topish uchun reaksiyalar turli xil sharoitlarda olib borildi. Amid olish reaksiyalarida mahsulotning hosil bo'lish unumiga reaksiya davomiyligining ta'siri va boshlang'ich moddalar mol nisbatlarining ta'siri p-anizidin misolida o'rganildi (1-jadval).

Pikolin kislotaning p-anizidin bilan reaksiyasida mahsulot unumining reagentlarning mol nisbati va reaksiya davomiyligiga bog'liqligi; (Pikolin kislota:p-anizidin) Mahsulot - 2

Vaqt, (min)	unumi %, 1:1 mol nisbatda	unumi %, 1,5:1 mol nisbatda	unumi %, 2:1 mol nisbatda	unumi %, 2,5:1 mol nisbatda	unumi %, 3:1 mol nisbatda
10	23	25	27	27	27
20	25	32	42	43	45
30	31	36	54	54	56
40	35	40	63	65	68
50	35	40	63	65	68
60	35	40	63	65	68
	1:1 mol nisbatda	1:1,5 mol nisbatda	1:2 mol nisbatda	1:2,5 mol nisbatda	1:3 mol nisbatda
10	23	26	32	33	33
20	25	29,4	41	43	45
30	31	32	42,5	44	45
40	35	39	47	48	52
50	35	39	47	48	52
60	35	39	47	48	52

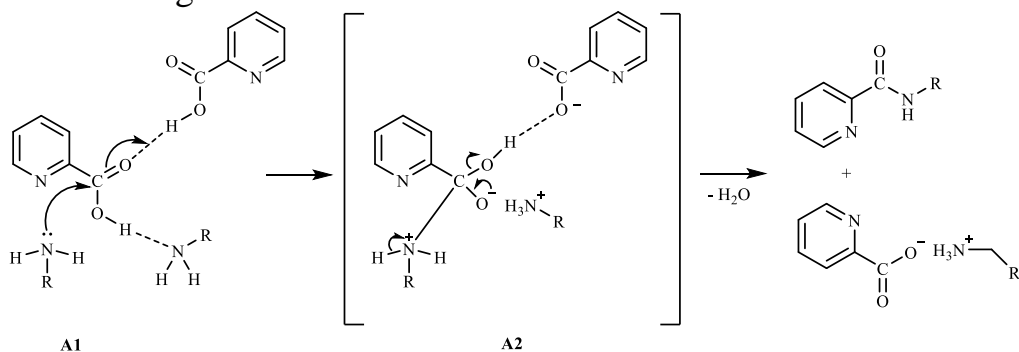
1-jadvalda keltirilgan natijalarga ko'ra reaksiyada kislota: amin qatorida boshlang'ich moddalarning mol miqdori ortgan sayin mahsulot unumi ham ortgan. Reaksiya davomiyligi 40 daqiqagacha har 10 daqiqaga orttirilganda unumning oshishi kuzatilgan va 40 daqiqadan ortiq vaqtda olib borilgan reaksiyalarda mahsulot unumining o'zgarishi sezilmagan. Boshlang'ich moddalarning miqdori ortishi bilan



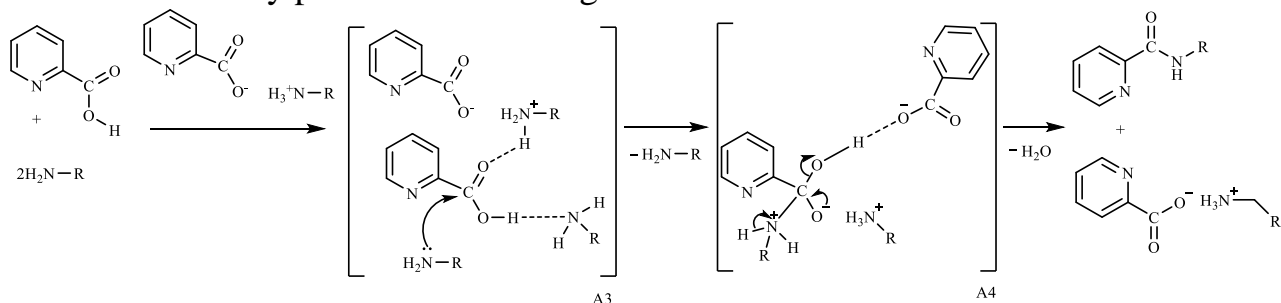
mahsulot unumining ortishini ortiqcha karbon kislota yoki amin pikolin kislotaning karboksil guruhi kislorod atomi bilan vodorod bog' hosil qilishi va karboksil guruh uglerod atomiga aminning nukleofil hujumini osonlashishi bilan tushuntirish mumkin. Kislota: amin qatorida boshlang'ich moddalarning mol nisbatlari 1:2 yoki 2:1 bo'lganda, 40 daqiqada olib borilgan reaksiyalari o'zaro taqqoslanganda pikolin kislota 2 mol miqdorda, p-anizidin 1 mol miqdorda olingan va 40 daqiqa davomida olib borilgan reaksiyasida mahsulot unumi eng yuqori bo'lgan hamda bu sharoitni reaksiyaning optimal sharoiti qilib belgilab olingan. Bu sharoitda unumning yuqori bo'lishiga sabab, birinchidan, O---HO dagi vodorod bog' barqarorligi O---HN ga nisbatan yuqori. Ikkinchidan, pikolin kislotaning qutbliligi p-anizidinning qutbliligidan yuqori va qutbliligi yuqori moddalar mikroto'lqinlarni kuchli o'zlashtiradi hamda natijada muhitning tez isishi sodir bo'ladi.

Tajribalarda olingan natijalarga va adabiyot ma'lumotlariga tayangan holda reaksiyalar uchun reaksiyaning borish mexanizmini taklif qilgan. Unga ko'ra, reaksiya pikolin kislotaning karboksil guruhi kislorodi ikkinchi kislota gidroksil guruhi protoni bilan, gidroksil guruhidagi vodorod esa amin azotidagi elektron juflar bilan vodorod bog' orqali A1 oraliq kompleksni hosil qilish bilan boshlanadi va bu oraliq kompleksga ikkinchi amin molekulasini pikolin kislotaning karboksil guruh uglerod atomiga nukleofil sifatida hujum qilgan. Hosil bo'lgan A2 oraliq

birikmaning qayta guruhlanishi natijasida pikolin kislotasi amidi va ammoniy pikolinat hosil bo'lgan.



Olib borilgan tajribalarda qo'shimcha mahsulot sifatida to'rtlamchi ammoniy tuzlari ham hosil bo'ladi. Hosil bo'lgan to'rtlamchi ammoniy tuzlari ham amid hosil bo'lishida ishtirok etadi. Tuzning amid hosil bo'lishida qatnashishini ifodalovchi reaksiya mexanizmi ko'ra A pikolin kislotaning karboksil guruhi kislorodi ammoniy kationi protoni bilan, gidroksil guruhidagi vodorod esa amin azotidagi elektron juftlar bilan vodorod bog' hosil qilgan. Bu esa, karboksil guruh uglerod atomiga aminning nukleofil hujumini osonlashtirgan va A3 oraliq kompleksni hosil qilgan. A3 dan A4 hosil bo'lgan. A4 ning qayta guruhlanishidan pikolin kislotasi amidi va ammoniy pikolinat hosil bo'lgan.



Reaksiyalarda mahsulot hosil bo'lishi unumini oshirish maqsadida dastlab, reaksiya natijasida hosil bo'lgan suvni yo'qotish uchun suvni tortib oluvchi modda: suvsiz Na_2SO_4 ni qo'shib reaksiya olib borilgan. Ammo reaksiyalarda mahsulot unumi o'zgarmagan. Tadqiqotlar davomida aromatik aminlarni N-atsetillash bilan boradigan jarayonlarda sirka kislotasining katalitik faolligi o'rganilgan. Buning uchun reaksiyalar kislotasi, amin va sirka kislotasi 1:1:1 mol nisbatida olib borilgan. Sintez qilingan mahsulot YuQX bilan tekshirilganda olib borilgan reaksiyalarda ikki xil mahsulot, pikolin amid hosilasi bilan bir qatorda sirka kislotasi amid hosilasi ham hosil bo'lgan. Bu esa reaksiyada hosil bo'lgan qo'shimcha mahsulotlarni ajratish uchun ortiqcha erituvchilarni talab qiladi. Shuning uchun sirka kislotasi reaksiyalarda katalizator sifatida qo'llanilmagan. So'ngra reaksiyalarida ortoborat kislotasi katalizator sifatida qo'llanilgan va katalizator ortoborat kislotaning mol nisbatlarini o'zgartirganda mahsulot unumining qanday o'zgarishi o'rganilgan. Bunda reaksiya vaqti davomiyligi 40 daqiqa davomida olib borilgan. Boshlang'ich moddalarning mol nisbatlari 1 mordan olingan. Katalizatorning miqdori esa 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2 mol nisbatlarda olingan. Ortoborat kislotaning 0,25, 0,5, 0,75, 1 mol

nisbati qatorida o'zgartirilganda mahsulot unumi ortib borgan, 1,25, 1,5, 1,75, 2 mol nisbatlarda olib borilgan reaksiyalarda esa mahsulot unumi o'zgarmagan (2-jadval).

2-jadval

N-(4-metoksifenil)-pikolinamidning hosil bo'lish unumiga katalizator ta'siri

Pikolin kislota: p-anizidin: katalizator; 40 min

B(OH) ₃ ning mol nisbati o'zgarishi	1:1:0,25	1:1:0,5	1:1:0,75	1:1:1	1:1:1,25	1:1:1,5	1:1:1,75	1:1:2
Mahsulot unum %	36	38	41	49	49	49	49	49

Reaksiyalarning borishiga reaksiya davomiyligining ta'siri o'rganildi. Bunda reaksiyalar pikolin kislota, p-anizidin va ortoborat kislotani 1:1:1 mol nisbatlarda, 30, 40, 50 va 60 daqiqa davomida olib borildi. Dastlab reaksiya davomiyligi ortishi bilan 40 daqiqagacha mahsulot unumi ortdi. Reaksiya davomiyligi 40 daqiqadan orttirilganda mahsulot unumi o'zgarmay qoldi (3-jadval).

3-jadval

Mahsulot unumining reaksiya davomiyligiga bog'liqligi. Mahsulot - 2

Boshlang'ich moddalar	Pikolin kislota: p-anizidin: ortoborat kislota 1:1:1				
Reaksiya davomiyligi	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
Mahsulot unum %	32	43	49	49	49

Tadqiqotlar davomida reaksiyalarning optimal sharoitini topish uchun mahsulotning hosil bo'lish unumiga boshlang'ich kislota va aminning mol nisbatlari o'zgarishining ta'siri o'rganildi. Buning uchun pikolin kislota: p-anizidin: B(OH)₃ qatorida pikolin kislotaning mol nisbatlari orttirilgan. Bunda pikolin kislotaning miqdori ortishi bilan mahsulot unumi pasayib borgan. Aksincha, aminning miqdori ortishi bilan reaksiyada mahsulot unumi ortgan (4-jadval).

4-jadval

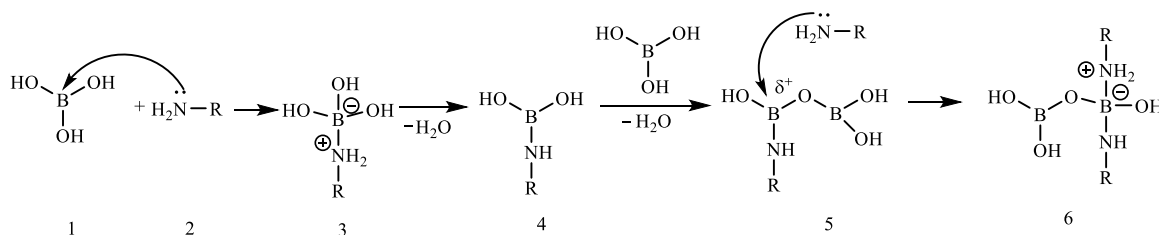
N-(4-metoksifenil)-pikolinamidning hosil bo'lish unumiga kislota va aminning mol nisbatlarining ta'siri

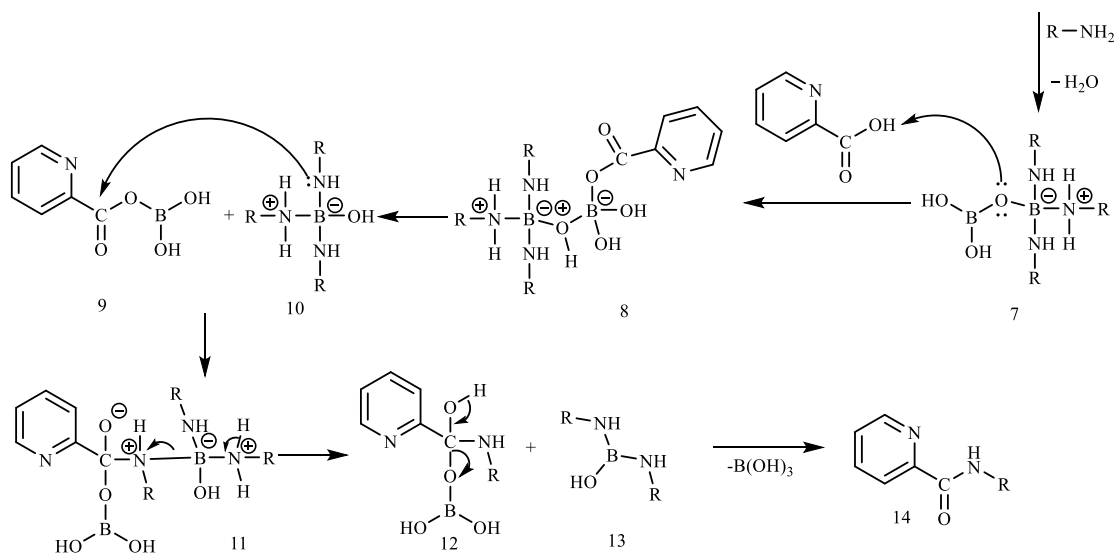
Pikolin kislota: p-anizidin: B(OH)₃, 40 minut.

Mahsulot	Mol nisbat o'zgarishi (pikolin kislota)	Mahsulot unumi %	Mol nisbat o'zgarishi (p-anizidin)	Mahsulot unumi %
N-(4-metoksifenil)-pikolinamid	1:1:1	49	1:1:1	49
	1,5:1:1	44	1:1,5:1	58
	2:1:1	36	1:2:1	75
	2,5:1:1	31	1:2,5:1	78
	3:1:3	18	1:3:1	79

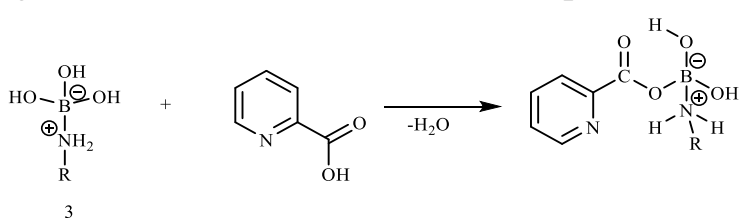
Tadqiqot natijalariga ko'ra, pikolin kislota: p-anizidin: ortoborat kislota qatorida 1:2:1 nisbatda eng yaxshi natijaga erishildi va qolgan aminlar bilan reaksiyalar shu nisbatda 40 daqiqa davomida olib borildi (5-jadval).

Olib borilgan tadqiqot natijalariga ko'ra va adabiyotlarda keltirilgan ma'lumotlar asosida reaksiyaning oraliq bosqichida katalizatorning ishtiroki o'rganildi hamda tahlil qilindi. Reaksiyaning borish mexanizmi taklif qilindi:





Taklif qilingan mexanizmga ko‘ra dastlab ortoborat kislotasi 2 amin azot atomi bilan elektron juftlari hisobiga bog‘ hosil qilib birikadi. Hosil bo‘lgan 3 dan bir molekula suv ajralganidan keyin 4 hosil bo‘ladi va ikkinchi molekula ortoborat kislotasi bilan ta’sirlashishidan hosil bo‘lgan 5 amin bilan birikib 6 ga aylanadi hamda undan suv ajralib yana amin bilan birikishidan hosil bo‘lgan 7 oraliq birikma kislorodi pikolin kislotasi protonini biriktiradi. Karboksilat anioni esa bor atomi bilan birikadi. Hosil bo‘lgan 8 ning qayta guruhlanishi hisobiga 9,10 lar hosil bo‘ladi. 10 birikmadagi elektronga boy N atomi elektron juftlari 9 atsiloksiboranning karbonil guruh uglerod atomiga nukleofil hujumi natijasida 11 oraliq birikma hosil bo‘ladi va bu birikma qayta guruhlanib 12 hamda 13 ni hosil qildi, 12 ning qayta guruhlanishidan ortoborat kislotasi va pikolin kislotasi amidi 14 hosil bo‘ladi.



Aminning katalizator bilan hosil qilgan 3 oraliq birikma bilan kislotaning ta’sirlashuvidan amidlarga osonlik bilan aylanmaydigan aminokarboksilat komplekslarini

hosil qiladi. Bu komplekslarni qizdirish orqali ham, kislotasi yoki amin qo‘shish orqali ham amid mahsulotga aylantirib bo‘lmaydi.

Demak pikolin kislotasi miqdori orttirilganda aminokarboksilat komplekslari hosil bo‘lishi ortadi va mahsulot unumining pasayishiga olib keladi.

5-jadval

Pikolin kislotaning arilamidlarini olish reaksiyalarining natijasi
(40 min, RW)

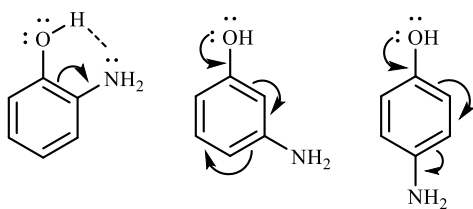
Boshlang‘ich amin	RW Kislotasi: amin 2:1 Mahsulot unumi, %	RW Kislotasi: amin :B(OH) ₃ 1:2:1 Mahsulot unumi, %	T _s , °C	R _f Atseton: benzol 1:5	Mahsulot T.r.
o-anizidin	32	40	112-114	0,80	1
p-anizidin	63	70	89-90	0,69	2
o-toluidin	36	43	62	0,84	3
m-toluidin	45	52	-	0,83	4

p-toluidin	52	62	100	0,8	5
o-aminofenol	47	58	181-183	0,53	6
m-aminofenol	38	49	160-162	0,67	7
p-aminofenol	68	78	157	0,69	8
2,4-ksiledin	19	38	102-103	0,74	9
2,5-ksiledin	27	32	66-67	0,84	10
anilin	43	51	72-73	0,59	11
p-bromanilin	42	57	141	0,83	12
2,4-dixloranilin	30	75	147	0,87	13
m-nitroanilin	16	34	164-165	0,73	14
p-nitroanilin	11	27	227	0,75	15
2-aminobenzoy kislota	29	37	70-72	0,64	16
3-aminobenzoy kislota	35	58	T°C<500	-	17
4-aminobenzoy kislota	26	49	T°C<500	-	18
α -naftilamin	29	48	125	0,67	19
2-amino-4-metil-piridin	-	38	170	0,52	20
2,6-diaminopiridin	30	40	132-134	0,405	21
1,2-fenilendiamin	38	73	213-214	0,35	22

Jadval natijalariga ko'ra, pikolin kislotaning aromatik aminlar bilan to'g'ridan to'g'ri amid olish reaksiyalari mikroto'lqin ta'sirida katalizatorsiz va ortoborat kislota katalizatorligida olib borilgan reaksiyalari taqqoslanganda har ikki holatda arilamidlar hosil bo'lgan. Katalizator ortoborat kislota ishtirokidagi reaksiyalarda mahsulot unumi katalizatorsiz olib borilgan reaksiyalarga qaraganda ortgan. Ayniqsa, katalizatorning katalitik ta'siri pikolin kislotaning 2-amino-4-metil-piridin bilan reaksiyalarida yaqqol ko'zga ko'ringan. 2-Amino-4-metil-piridin bilan katalizatorsiz sharoitda olib borilgan reaksiyasidan mahsulot olishga erishilmagan. Katalizator ortoborat kislota qo'llanilganda 38 % unum bilan amid birikma olingan. Bundan tashqari katalizatorning katalitik ta'siri quyidagi aminlar bilan olib borilgan reaksiyalar natijasida mahsulot unumining farqi katalizatorsiz olib borilgan reaksiyalarga nisbatan p-bromanilinda 15, p-nitroanilinda 16, m-nitroanilinda 18, 2,4-ksilidinda 19, α -naftilaminda 19, 4-aminobenzoy kislota 23, 3-aminobenzoy kislota 23, 1,2-fenilendiaminda 35, 2,4-dixloranilinda 45 foizga ortgan.

5-Jadval natijalariga ko'ra, aromatik halqada $-NH_2$ guruhga nisbatan para holatda joylashgan elektronodonor o'rinbosar saqlagan p-aminofenol, p-anizidin, p-toluidin, 2,4-dixloranilinlarning pikolin kislotasi bilan olib borilgan reaksiyalarida mahsulot unumi yuqori chiqqanligini bu birikmalarda $-OH$, $-OCH_3$, $-Cl$ lar +M ta'sir bilan, $-CH_3$ guruhning +J ta'sir bilan elektronlar zichligini $-NH_2$ guruhga yo'naltirishi va natijada aminning asosligi ortishi bilan tushuntirish mumkin.

Mikroto'lqinli ta'sirida ma'lum bir moddaning isitish xususiyatlari materialning dielektrik xususiyatlariga bog'liq. Molekulalarning qutbliligi qanchalik yuqori bo'lsa mikroto'lqin ta'sirida harakati yuqori bo'ladi va bu shu sharoitda unumning yuqori bo'lishiga sabab bo'ladi. Masalan: aminofenol izomerlarida molekulaning qutblanishi quyidagicha: $-OH$ guruhi +M ta'sir bilan elektronlar zichligini $-NH_2$ guruhga



yoʻnaltirishi va $-NH_2$ guruhining $-J$ taʼsiri natijada aminning asosligi va qutbliligi ortadi. $-OH$ guruh $-NH_2$ guruhga nisbatan para holatda joylashgan elektronlar oqimi kelishilgan yoʻnalish boʻyicha azot atomiga uzatiladi va azotning manfiy zaryad qiymati ortadi. Orto holatda joylashganda ham elektronlar oqimi kelishilgan yoʻnalish boʻyicha azot atomiga uzatiladi, lekin azotning juft elektronlari va gidroksil guruh protoni vodorod bogʻ hosil qilishi natijasida azotning manfiy zaryad qiymati nisbatan kamayadi. $-OH$ guruhi meta holatda joylashganda amin guruhi azot atomiga elektrolar $-J$ taʼsir bilan uzatiladi va manfiy zaryad qiymati o- va p-holatlariga nisbatan kamroq boʻladi. Kislota amidlarining hosil boʻlishi m-aminofenol < o-aminofenol < p-aminofenol qatorida ortib boradi.

Shunday qilib pikolin kislotaning aromatik aminlar bilan kislota arilamidlarini olish reaksiyalarini oʻrganishga oid olib borilgan izlanishlar natijasida pikolin kislotaning arilamidlarini sintez qilishning optimal sharoitlari topilgan. Olingan natijalar va nazariy maʼlumotlar asosida reaksiyalarning mexanizmlari taklif qilingan.

Qizdirish usuli bilan pikolin kislota arilamidlarini sintez qilish

Olib borilgan tadqiqotlar davomida pikolin kislotasining aromatik arilamidlarini sintez qilishni qizdirish usuli bilan erituvchisiz sharoitda katalizatorsiz va katalitik sharoitda olib borildi.

Qizdirib olib borilgan reaksiyalarning dastlabki tadqiqotlari pikolin kislotani anilin, p-toluidin va p-anizidinlar bilan 1:1 mol nisbatlarda 40 daqiqada davomida olib borildi.

6-jadval

Pikolin kislotaning arilamidlarini olish reaksiyalarining natijasi
(40 min)

Boshlangʻich amin	Harorat °C	Unum %	Mahsulot T.r.
anilin	140	18,4	11
p-toluidin	170	21	5
p-anizidin	170	23	2

Reaksiyalar natijasida mahsulot unumi past boʻlganligi sababli reaksiyalarni turli xil sharoitlarda olib borilgan.

Reaksiyaning optimal sharoitini topish uchun p-anizidin tanlab olindi. Pikolin kislota va p-anizidinning reaksiyalari boshlangʻich moddalarning turli nisbatlarida hamda turli xil vaqt davomiyligida olib borildi. Reaksiyalar natijalari quyidagi jadvalda keltirilgan.

7-jadval

N-(4-metoksifenil)-pikolinamidning hosil boʻlish unumiga kislota va aminning mol nisbatlarining taʼsiri

Pikolin kislota: p-anizidin, 40 min	Mol nisbat	1:1	1,5:1	2:1	2,5:1	3:1
	Unum, %	23	42,5	53	53	53
	Mol nisbat	1:1,5	1:2	1:2,5	1:3	1:3,5
	Unum, %	28,5	30	33	35	35

Olingan natijalarga koʻra, pikolin kislotaning mol nisbatini oshirib borilganda amidning unumi 2 mol nisbatgacha oshirilganda oshib borgan hamda 2,5 va 3 ga oshirilganda mahsulot unumi oʻzgarmagan. p-Anizidinning mol miqdori ortishi bilan ham mahsulot unumida oʻsishi kuzatilgan hamda 3 va 3,5 ga orttirilganda

mahsulot unumi deyarli o'zgarmay qolgan. Boshlang'ich moddalarning miqdori ortishi bilan mahsulot unumining ortishini reaksiya uchun ortiqcha olingan karbon kislota yoki amin va reaksiyalarning oraliq bosqichida hosil bo'ladigan to'rtlamchi ammoniy tuzlari pikolin kislotaning karboksil guruhi kislorod atomi bilan vodorod bog' hosil qilishi va karboksil guruh uglerod atomiga aminning nukleofil hujumi osonlashishi bilan izohlash mumkin.

Tajribalarning keyingi bosqichlarida pikolin kislota arilamidlarinig hosil bo'lish unumiga reaksiyaning davomiyligi ta'sir o'rganildi. Pikolin kislotaning anilin, p-toluidin va p-anizidin bilan reaksiyalari boshlang'ich moddalar mol nisbatlari Pikolin kislota:amin 2:1 nisbatda turli xil davomiylıklarda olib borilganda quyidagi natijalar olindi.

8-jadval

N-(aril)-pikolinamidlarning hosil bo'lish unumiga reaksiya vaqtining ta'siri

Reaksiyaning davomiyligi, min.		30	35	40	45	50	60	90	120
Mahsulot unumi, %	p-anizidin	44	48	53	48	45	43	35	35
	p-toluidin	35	38	42	39	28	22	19	15
	Anilin	22	31	39	40	35	30	27	27

Jadval natijalariga ko'ra, qizdirish bilan olib borilgan reaksiyalarda reaksiya dastlab 40 daqiqagacha orttirilganda mahsulot unumining oshishiga olib kelgan. Vaqt davomiyligi 40 daqiqadan ortishi bilan mahsulot unumining pasayishi kuzatildi va qolgan reaksiyalar 40 daqiqa davomida olib borilgan.

Qizdirish bilan olib borilgan reaksiyalarda pikolin kislota arilamidlarini sintez qilish reaksiyalari ortoborat kislota katalizatori ishtirokida olib borildi. Buning uchun reaksiyalar boshlang'ich moddalarning har xil mol nisbatlarda va har xil vaqt davomiyligida olib borildi. Reaksiyalar dastlab boshlang'ich moddalarning mol nisbatlari o'zgartirib olib borilgan (9-jadval).

9-jadval

N-(4-metoksifenil)-pikolinamidning hosil bo'lish unumining turli omillarga bog'liqligi

Boshlang'ich moddalar	Mol nisbatlat	Vaqt, min	Mahsulot unumi, %
Pikolin kislota: p-anizidin: ortoborat kislota	1:1:1	40	53
	1,5:1:1		44
	2:1:1		39
	2,5:1:1		27
	3:1:1		10
	1:1,5:1		57
	1:2:1		68
	1:2,5:1		68
	1:3:1		71

Boshlang'ich moddalar mol nisbatlari pikolin kislota:p-anizidin:ortoborat kislota 1:2:1 bo'lganda yuqori unumga erishildi va shu nisbatda N-(4-metoksifenil)-pikolinamidning hosil bo'lish unumiga vaqtni davomiyligi ta'siri o'rganildi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, dastlab reaksiya vaqti 40 daqiqagacha ortib borishi bilan mahsulot unumi ortgan va 40-45 daqiqa oralig'ida reaksiyada mahsulot unumi deyarli o'zgarmagan. Reaksiyani olib borish vaqti 45 daqiqadan ortgan sari mahsulot unumi pasayishi kuzatilgan (10-jadval).

N-(aril)-pikolinamidlarining hosil bo'lish unumiga reaksiya vaqtining ta'siri
(Pikolin kislota : amin: ortoborat kislota 1:2:1)

Reaksiyaning davomiyligi, min	30	35	40	45	50	60	90	120	
Mahsulot unumi, %	p-anizidin	56	63	68	68	66	40	35	30
	p-toluidin	38	42	55	54	46	36	23	21
	Anilin	32	38	45	47	37	31	30	30

Pikolin kislotani aromatik aminlar bilan qizdirish va erituvchisiz sharoitdagi reaksiyalari 160-170°C haroratda, katalizatorsiz sharoitda kislota: amin 2:1 nisbatda 40 daqiqada, ortoborat katalizatorligida kislota: amin: katalizator 1:2:1 nisbatda 40-45 daqiqa oralig'ida olib borildi. Reaksiya natijalari 11-jadvalda keltirilgan.

Pikolin kislolaning arilamidlarini olish reaksiyalarining natijasi
(Pikolin kislota : p-anizidin : B(OH)₃, 40 minut)

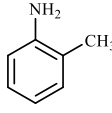
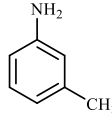
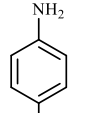
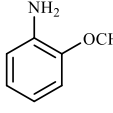
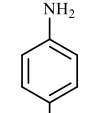
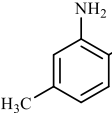
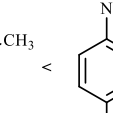
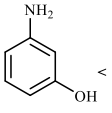
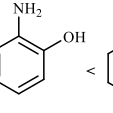
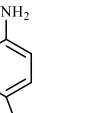
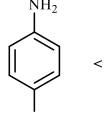
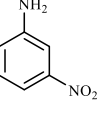
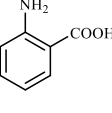
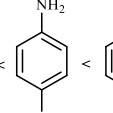
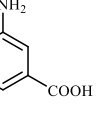
Boshlang'ich amin	Kislota: amin	Kislota: amin: katalizator	Mahsulot T.r.
	2:1 Mahsulot unumi, %	1:2:1 Mahsulot unumi, %	
o-anizidin	23	35	1
p-anizidin	53	68	2
o-toluidin	19	27	3
m-toluidin	22	35	4
p-toluidin	42	55	5
o-aminofenol	41	56	6
m-aminofenol	38	45	7
p-aminofenol	52	71	8
2,4-ksiledin	17	30	9
2,5-ksiledin	15	22	10
anilin	39	45	11
p-bromanilin	32	43	12
2,4-dixloranilin	23	69	13
m-nitroanilin	13	28	14
p-nitroanilin	10	19	15
2-aminobenzoy kislota	10	smola	16
3-aminobenzoy kislota	19	50	17
4-aminobenzoy kislota	13	42	18
α-naftilamin	23	40	19
2-amino-4-metil-piridin	-	29	20
2,6-diaminopiridin	12	36	21
1,2-fenilendiamin	27	63	22

Pikolin kislota va aromatik aminlardan qizdirish bilan to'g'ridan to'g'ri amid sintezi erituvchisiz, katalizatorsiz va ortoborat kislota ishtirokida olib borilganda pikolin kislota arilamidlari hosil bo'lgan. Reaksiyalarda katalizator ortoborat kislolaning ishtiroki natijasida mahsulot unumi ortgan. Qizdirish bilan olib borilgan reaksiyalarda 2-amino-4-metil-piridin bilan katalizatorsiz sharoitda olib borilgan reaksiyasidan kutilgan amid mahsulot olinmagan. Katalizator ortoborat kislota qo'llanilganda 29 % unum bilan N-(4-metilpiridin-2-il)-pikolinamid olingan. Ayniqsa, ortoborat kislolaning katalitik ta'siri 2, 8, 13, 17, 18, 19, 21 va 22 tartib raqamli amidlar sintezida yaqqol ko'zga ko'ringan.

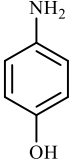
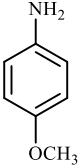
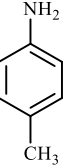
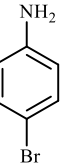
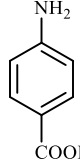
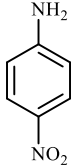
Amidlarni qizdirish bilan erituvchisiz sintez qilishning afzalliklari bor: jarayon oddiy; erituvchilar talab qilinmaydi va reaksiya qisqa vaqtda boradi. Ushbu

afzalliklarga qaramay, usulning bir nechta kamchiliklari mavjud: ishlatiladigan aminlar ham, karbon kislotalar ham termik barqaror bo‘lishi kerak; 200°C dan past erish nuqtasiga ega bo‘lishi, uchuvchan bo‘lmasligi va yuqori qaynash nuqtasiga ega bo‘lishi kerak. Haddan tashqari qizib ketish smola hosil bo‘lishiga olib kelishi mumkin, holbuki, yetarlicha yuqori haroratgacha qizdirilmasa, reaksiya tugamaydi. Shu sabablarga ko‘ra, bu usul to‘g‘ridan-to‘g‘ri amid hosil qilish uchun keng qo‘llaniladigan usulga aylanmagan.

Pikolin kislotaning aromatik aminlar bilan to‘g‘ridan to‘g‘ri amid olish reaksiyalari mikroto‘lqin ta’sirida va qizdirish orqali, katalizatorsiz va ortoborat kislota katalizatorligida olib borilgan reaksiyalari taqqoslangan. Taqqoslash natijalariga ko‘ra barcha sharoitlarda olib borilgan reaksiyalarda izomer aminobirikmalarda aminning asoslilik xossasi ortishi tartibda ularning pikolin kislotasi bilan hosil qilgan amidlarning unumlari ham ortib borgan. Demak, izomer aminlarda asoslilikning ortishi bilan aminning reaksiyaga kirishish qobiliyati ortadi.

	<		<				<				<			
pKa =	4,44	4,69	5,10		4,53	5,36		4,53	4,89		4,53	4,89		
RW %	36	45	52		32	63		32	38		32	38		
B(OH) ₃ RW %	43	52	62		40	70		40	70		170°C %	15	17	
170°C %	19	22	42		23	53		23	53		B(OH) ₃ 170°C %	22	30	
B(OH) ₃ 170°C %	27	35	55		35	68		35	68					
	<		<				<				<		<	
pKa =	4,37	4,78	5,48		1,01	2,46		2,14	2,42	4,79		2,14	2,42	4,79
RW %	38	47	68		11	16		29	26	35		29	26	35
B(OH) ₃ RW %	49	58	78		27	34		37	49	58		37	49	58
170°C %	38	41	52		10	13		10	13	19		10	13	19
B(OH) ₃ 170°C %	45	56	71		19	28		-	42	50		-	42	50

Para holatda elektronodonor va elektronoakseptor o‘rinbosar saqlagan aromatik aminlarda asoslilikning o‘zgarishi ham mahsulot hosil bo‘lishi unumiga ta’sir ko‘rsatilgan. Bunga ko‘ra, para holatda elektronodonor va elektronoakseptor o‘rinbosar saqlagan aromatik aminlarning pikolin kislotasi bilan reaksiyaga kirishish qobiliyati quyidagi qator bo‘yicha kamayib boradi.

	>		>		>		>		>	
aromatik aminning asosliliigi kamayib boradi										
mahsulot unumi kamayadi										
pKa =	5,48	5,36	5,10	3,86	2,42	1,01				
katalizatorsiz RW	68%	63%	52%	42%	13%	11%				
katalizator B(OH) ₃ RW	78%	70%	62%	57%	42%	27%				

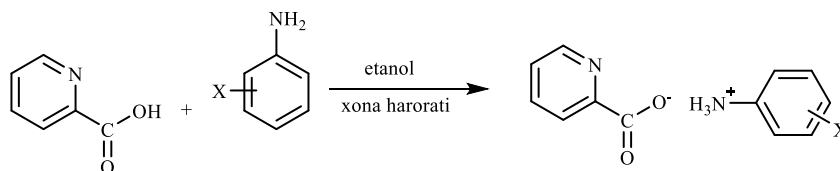
Natijalar tahlili shuni ko'rsatadiki, aromatik aminlarning halqasida elektronodonor o'rinbosarlarning bo'lishi bu aminlarning asosligini oshiradi, aksincha elektronoakseptor o'rinbosar esa elektron zichligini azotdan tortib olib, uning asosligini pasaytiradi. Bu mahsulot unumining ham pasayishiga olib keladi. Ushbu rezonans effektlar o'rinbosar orto yoki para holatda joylashganida ko'proq ta'sir ko'rsatadi, meta holatda joylashgan elektronoakseptor o'rinbosar bunday ta'sirni amalga oshirmaydi. Shuning uchun elektronoakseptor o'rinbosar meta holatda bo'lganda orto va para holatlarga nisbatan aminning asosligi yuqoriroq bo'ladi va aromatik halqasida elektronoakseptor o'rinbosar saqlagan aminlar: nitroanilin va aminobenzoy kislota bilan olib borilgan reaksiyalardan o'rinbosar meta holatda bo'lgan mahsulotlar unumi orto- va para- holatda joylashgan mahsulotlar unumidan yuqoriroq chiqdi.

Mikroto'lqin ta'sirida va qizdirib olib borilgan reaksiyalarida mahsulot unumlari o'zaro taqqoslanganda mikroto'lqin sharoitida olib borilgan reaksiyalarda mahsulotning hosil bo'lishi qizdirish bilan olib borilgan reaksiyalardagi mahsulot unumlaridan biroz yuqori chiqqan. Chunki mikroto'lqinli nurlari tez va hajmli bo'lib, mikroto'lqinli pech nurlanishi bir vaqtning o'zida butun reaksiya hajmining haroratini oshiradi va butun reaksiyon sistemani bir vaqtning o'zida isitadi. Aksincha, qizdirish esa, sekin va namunani sirtidan isitib boshlaydi dastlab reaksiyon idishning devorlari isiydi. So'ngra sirtidan reaksiyaning markaziga issiqlik o'tkaziladi. Buning natijasida termik isitish bilan olib borilgan reaksiyalarda mahsulot unumining pastroq chiqishi kuzatilgan. Katalizatorsiz mikroto'lqin nurlari sharoitida va qizdirib olib borilgan reaksiyalarining unumlaridagi farq 1-19 %ga, katalitik sharoitda olib borilgan reaksiyalardagi unumning farqi esa 2-17 % teng.

Olib borilgan reaksiyalarning afzalligi sifatida ularning yashil kimyo talablariga mosligi, jarayonning oddiyliigi, reaksiya davomiyligining qisqaligi, erituvchi talab qilinmasligi bilan izohlash mumkin.

Pikolin kislotaning to'rtlamchi ammoniy tuzlari sitezi

Pikolin kislotaning xona haroratida etanolda aromatik aminlar bilan ta'sirlashishidan aminning N-protonlanishi natijasida to'rtlamchi ammoniy tuzlari olindi (2-jadval).



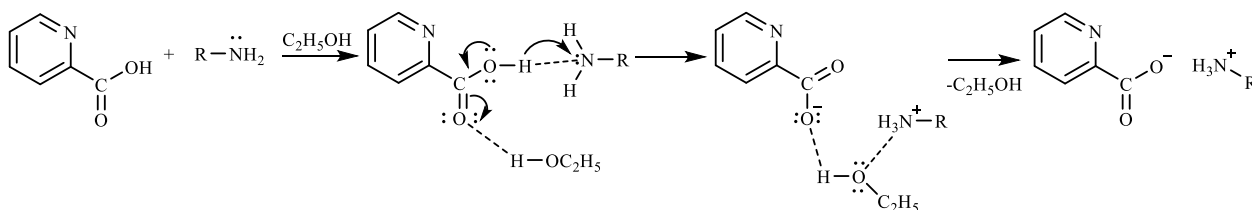
Bu yerda X=H (23); 2-CH₃ (24); 3-CH₃ (25); 4-CH₃ (26); 2-OCH₃ (27); 3-OCH₃ (28); 4-OCH₃ (29); 2-OH (30) 3-OH (31); 4-OH (32); 2-NO₂ (33); 3-NO₂ (34); 4-NO₂ (35).

Etanolida pikolin kislolaning tuzlarini olish reaksiyalarining natijalari
(Pikolin kislota:amin=1:1)

Mahsulot T.r.	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Mahsulot unumi, %	82	82	86	92	89	84	94	84	82	87	42	56	47
Suyuqlanish harorati, °C	116-118	82	90	123-124	132	104	100	123-124	153-154	156-157	131-132	109	144

Jadval natijalaridan ko‘rinib turibdiki, aromatik aminlarning N-protonlanishi ularning asosligiga bog‘liq. Asosligi yuqori bo‘lgan p-toluidin, p-anizidin, p-aminofenollarda mahsulot unumining yuqoriligi buni tasdiqlaydi. Aromatik halqada elektronoakseptor o‘rinbosarlari bor bo‘lgan nitroanilinlarda aminning asosligi past bo‘lganligi uchun tuz hosil bo‘lish unumi pastroq bo‘lgan.

Kislota va aminning ta’sirlashib tuz hosil qilish reaksiyalarida erituvchi etanolning ta’sirini quyidagi sxema asosida tushuntirish mumkin. Taklif qilingan reaksiya sxemasiga ko‘ra aromatik aminlarning protonlanib to‘rtlamchi ammoniy tuzlarini hosil qilishida erituvchining solvatlash hususiyati muhim ahamiyatga ega bo‘ladi.



Pikolin kislota arilamidlarini tuzilishini fizik-kimyoviy metodlar bilan tasdiqlash

Sintez qilingan birikmalarning individualligi yupqa qatlam xromatografiyasi (YuQX) usuli yordamida aniqlangan. YuQX uchun benzol:atseton (5:1) sistemasi tanlandi va sintez qilingan birikmalarning Rf qiymatlari aniqlangan.

Sintez qilingan birikmalarning tuzilishi infraqizil (IQ), yadro magnit-rezonansi (YaMR), Xromato-Mass spektroskopiya va rentgen tuzulish tahlili usullari bilan tasdiqlangan.

Pikolin kislolaning IQ-spektridagi xarakterli tebranishlar $\nu=1720 \text{ cm}^{-1}$ da karbonil guruhi (C=O); $\nu=3401 \text{ cm}^{-1}$ da karboksil guruhidagi vodorod bog‘lanishli OH ga xos valent tebranishlar, aromatik aminlarda esa $\nu=3500-3300 \text{ cm}^{-1}$ ikkita valent tebranish chastotalari, $\delta=1650-1580 \text{ cm}^{-1}$ va $\delta=900-650 \text{ cm}^{-1}$ larda NH_2 ga xos deformatsion tebranishlar chastotalari kuzatiladi.

Sintez qilingan birikmalarning barchasini IQ-spektrlari olindi. Ular tahlil qilib chiqilganda pikolin kislolaning OH guruhiga xos va aminlardagi $-\text{NH}_2$ guruhlariga xos bo‘lgan yutilish chastotalari yo‘qolib amid bog‘idagi N–H guruhiga xos bo‘lgan $\nu=3364-3300 \text{ cm}^{-1}$ da bitta uzun valent va $\delta=1550 \text{ cm}^{-1}-1400 \text{ cm}^{-1}$ da deformatsion, $\nu=1695-1600 \text{ cm}^{-1}$ sohada C=O guruhining tebranishlariga xos chastotalarning mavjudligi kislota amidlari hosil bo‘lganligini tasdiqlaydi.

Reaksiya mahsulotlarining ^1H YaMR-spektrlarida pikolin kislota dagi gidroksil guruhi ($-\text{OH}$) vodorod atomiga tegishli va aminlardagi amino guruhi ($-\text{NH}_2$) vodorod

atomlariga tegishli signallar yo‘q bo‘lib, 9,92-10,94 m.u. larda amid (-NH-) guruhi protonlarining singlet signallari, shuningdek, 5,59-8,96 m.u. larda aromatik halqaning turli holatlaridagi protonlarining singlet, dublet, triplet signallari, 2,32-2,43 m.u. larda CH₃ guruhi protonlarining singlet signallari, 3,81-3,99 m.u. larda OCH₃ guruhi protonlarining singlet signallari kuzatildi. ¹³C YaMR spektrlarida ham pikolin kislotadagi -CO guruh uglerod atomlariga tegishli kimyoviy siljishlar o‘rniga 160,59-164,8 m.u. da amid bog‘idagi karbonil (-CO-) guruhi uglerodlariga tegishli kimyoviy siljishlar kuzatildi. Spekr natijalarining tahlili pikolin kislotasining aromatik aminlar bilan olib borilgan reaksiyalaridan amid bog‘i tutuvchi mahsulotlar hosil bo‘lganligini ko‘rsatadi.

Sintez qilingan tuzlar aromatik aminlarning N-protonlanish mahsulotlari bo‘lib, ularda protonlangan ⁺NH₃ kationi va COO⁻ anioni mavjud. Bu guruhlar IQ sohada o‘ziga xos yutilishga ega va boshlang‘ich moddalar molekulasidagi NH₂ va COOH guruhlarining yutilish sohalaridan farq qiladi. Shuning uchun sintez qilingan tuzlar molekulasining tuzilishi dastlab IQ-spektroskopik usul yordamida tahlil qilindi va ularning tuzilishi bo‘yicha tegishli xulosalar chiqarildi.

Pikolin kislota va aminlardan sintez qilingan tuzlarning IQ-spektrida ⁺NH₃ ga tegishli valent (ν) tebranishlari 2988-1952 sm⁻¹ sohada, deformatsion (δ) tebranishlari 1600-1437 sm⁻¹ sohada, COO⁻ tegishli asimmetrik valent (ν) tebranishlari 1657-1577 sm⁻¹ sohada, simmetrik valent (ν) tebranishlari 1381-1373 sm⁻¹ sohada, deformatsion (δ) tebranishlari 868-825 sm⁻¹ sohada kuzatildi. IQ tahlil natijalari shuni ko‘rsatadiki, NH₂ guruhiga tegishli tebranishlar va pikolin kislota karboksil guruhidagi OH va C=O guruhidagi tebranishlar yo‘qolib, ⁺NH₃ va COO⁻ guruhlariga xos bo‘lgan tebranishlar paydo bo‘lgan. Ushbu ma‘lumotlar pikolin kislota va aromatik aminlarning xona haroratida, etanoldagi reaksiyalaridan to‘rtlamchi ammoniy tuzlari hosil bo‘lganini ko‘rsatadi.

Sintez qilingan tuzlarning ¹H YaMR spektrlarida ⁺NH₃ guruh protonlarining multiplet signallari 7,56-7,51 m.u. sohada, anizidin fragmenti saqlagan tuzlarda -OCH₃ guruh protonlariga tegishli bo‘lgan singlet signallar 3,66-3,58 m.u. sohada, toluidin fragmenti saqlagan tuzlarda -CH₃ guruhi protonlariga tegishli singlet signallar 2,16 ppm sohada, ¹³C YaMR spektrlarida 168,82-165,2 m.u. sohada COO⁻ guruhga tegishli bo‘lgan C atomining signallari, toluidin fragmenti saqlagan tuzlarda 21,49-20,07 m.u. sohalarda CH₃ guruhining C atomlariga tegishli signallar, anizidin fragmenti saqlagan tuzlarda 56,07-55,42 m.u. sohalarda OCH₃ guruhining C atomlariga tegishli signallar, 162,12-156,49 m.u. sohalarda OCH₃ guruhi birikkan benzol halqasidagi C atomining, 157,97 m.u. sohada OH guruh birikkan benzol halqasidagi C atomining signallari kuzatildi. Spekr natijalari pikolin kislota va aromatik aminlarning xona haroratidagi reaksiyalaridan to‘rtlamchi ammoniy tuzlari hosil bo‘lganini tasdiqlaydi.

Sintez qilingan 1, 2 va 19-amid hosilalarning, 26- va 31- to‘rtlamchi ammoniy tuzlarining tuzilishi rentgen tuzilish tahlili (RTT) usuli bilan ham tasdiqlandi.

Sintez qilingan birikmalarning biologik faolligi

2-Piridin karboksiamidning 10 ta sintetik hosilasining sitotoksik ta'siri MTT usuli yordamida 3 ta saraton hujayralari: bachadon bo'yni HeLa epitelial karsinomasi, sut bezining adenokarsinomasi HBL-100 (ATCC NTB 124) va halqum adenokarsinomasi HEp-2 (ATCC: CCL-23) chizig'ida o'rganildi. Sinovdan o'tgan moddalar saraton hujayralarining 3 ta chizig'ida 50 mkM konsentratsiyada 10 % dan ortiq ingibitiv faollikni ko'rsatmadi. 100 mkM konsentratsiyali 10 ta ekstrakt orasida N-(4-metoksifenil)-pikolinamid (2) va N-(3-metilfenil)-pikolinamid (4) moddalari bachadon bo'yni epitelial karsinomasining saraton hujayralari chizig'ida ozgina sitotoksiklikni ko'rsatdi - HeLa (28,6 % va 27,3 % mos ravishda hujayra o'sishini bostirish). Qolgan namunalar ushbu konsentratsiyada faol emas edi. Bundan tashqari sintez qilingan birikmalardan 9 tasining in vitro sharoitda antiradikallik xossasi o'rganildi. Tadqiqotlar difenilpikrilgidrazil (DFPG) radikal bilan olib borildi. Antiradikal faollikni aniqlashda spektrofotometrik usuldan foydalanildi.

XULOSALAR

1. Pikolin kislotaning aromatik aminlar bilan kislota arilamidlarini mikroto'lqin nurlari ta'sirida va yuqori haroratda sintez qilishning maqbul sharoitlari aniqlandi.

2. Pikolin kislota va aromatik aminlardan kislota arilamidlarini sintez qilish reaksiyalarining mexanizmi taklif etildi.

3. Pikolin kislotani arilamidlash reaksiyalarida ilk bor ortoborat kislota qulay katalizator ekanligi aniqlandi va mahsulot unumining yuqori bo'lishiga erishildi, reaksiya mexanizmi taklif qilindi.

4. Aromatik halqasida elektronodonor va elektronoakseptor o'rinbosarlar saqlagan aminobirikmalarning pikolin kislota bilan nukleofil almashinish hamda tuz hosil bo'lish reaksiyalaridagi nisbiy faollik qatori tuzildi. Izomer aminlarda asoslilikning ortishi bilan aminning reaksiyaga kirishish qobiliyati o-anizidin<p-anizidin; o-toluidin<m-toluidin<p-toluidin; m-aminofenol<o-aminofenol<p-aminofenol; o-aminobezoy kislota<p-aminobenzoy kislota<m-aminobenzoy kislota; p-nitroanilin<m-nitroanilin qatorida ortishi aniqlandi.

5. Para holatda elektronodonor va elektronoakseptor o'rinbosarlar tutgan aminlarda asoslilikning kamayishi bilan aminning nukleofil almashinish reaksiyalariga kirishish qobiliyati qatori tuzuldi va aminning reaksiyaga kirishish qobiliyati uning asosliliigi kamayishi qatori bo'yicha kamayishi ko'rsatildi.

p-aminofenol>p-anizidin>p-toluidin>p-bromanilin>p-aminobenzoy kislota>p-nitroanilin

6. Pikolin kislota va aromatik aminlardan to'rtlamchi ammoniy tuzlari sintez qilindi va tuzlarning hosil bo'lish sharoiti aniqlandi.

7. Sintez qilingan birikmalar N-(2-gidroksifenil)-pikolinamid va N-(4-gidroksifenil)-pikolinamid organizmda hosil bo'ladigan faol kislorod shakllarini zararsizlantirishga qarshi antiradikallik xossasini namoyon qilishi isbotlandi.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2019K.01.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

БУРИЕВА ДИЛНОЗА МАДАРТТОВНА

**РЕАКЦИИ АМИДИРОВАНИЯ ПИКОЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ И
СВОЙСТВА ПОЛУЧЕННЫХ ПРОДУКТОВ**

02.00.03 – Органическая химия

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

Ташкент – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Вь аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекист номером B2022.4.PhD/K555.

Диссертация выполнена в Национальном Университете Узбекистана.

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

Научный руководитель: Абдушукуров Анвар Кабирович
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: Махсумов Абдухамид Гафурович
доктор химических наук, профессор

Журакулов Шерзод Ниятқобилович
доктор химических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «21» 12 2024 года в «14⁰⁰» часов на заседании Научного совета DSc.03/30.12.2019K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел: (998 71) 227-12-24; факс: (998 71) 246-53-21, 246-02-24. e-mail: ilmiy_kengash@nuu.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана за №150 (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел: (998 71) 227-12-24; факс: (998 71) 246-53-21, 246-02-24. e-mail: ilmiy_kengash@nuu.uz).

Автореферат диссертации разослан «6» 12 2024 года.

(реестр протокол рассылки №36 от 5 12 2024 года).


З.А. Сманова
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней,
д.х.н., профессор


Н.Х. Кутлимуротова
Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней,
д.х.н., профессор


Т.С. Холиков
Заместитель председателя научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире алкил- и ариламидные производные различных карбоновых кислот широко используются в медицине и фармацевтике как препараты против различных заболеваний, как гербициды и фунгициды в сельском хозяйстве. В частности, производные амида пиколиновой кислоты сарафениб и регорафениб (ингибитор мультикиназы) и BLZ-945 (ингибитор FMS) используются в качестве противоопухолевых препаратов. Создание аналогов этих препаратов, совершенствование методов их получения и практическое применение имеют большое практическое значение.

В мире проведено множество исследований по разработке эффективных методов синтеза амидных соединений из карбоновых кислот и рекомендованы новые катализаторы для этих реакций. В частности, большое научное значение имеет проведение реакций амидирования карбоновых кислот алифатическими, ароматическими, гетероциклическими, первичными и вторичными аминами в присутствии оксидов и солей металлов, металлокомплексных соединений, нанокатализаторов, органических соединений азота и фосфора, боратных эфиров и биокатализаторов.

В нашей стране достигнуты значительные результаты в производстве натуральных и синтетических органических веществ, а также в развитии производства импортозамещающей продукции из местного сырья. В стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы поставлены задачи “увеличения объёма производства промышленной продукции в 1,4 раза путём продолжения промышленной политики, направленной на обеспечение стабильности национальной экономики и увеличение доли промышленности в валовом внутреннем продукте²”. В связи с этим поиск удобных методов синтетического получения ариламидных производных пиколиновой кислоты и анализ их состава современными физико-химическими методами, определение основных факторов, влияющих на процессы и законы реакций, определение физико-химических и биологических свойств полученных соединений, а также выявление новых фармакофорных групп, является важным научным направлением.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, поставленных в постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-4992 от 13 февраля 2021 года «О дальнейшем реформировании и финансовой консолидации предприятий химической промышленности, мерах по развитию производства химической продукции с высокой добавленной стоимостью»; ПП-4805 от 12 августа 2020 г. «О мерах по повышению качества непрерывного образования и эффективности науки в

² Указ Президента Республики Узбекистан от 6 июля 2022 года № ПФ-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

областях химии и биологии» и ПП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», а также других нормативных правовых документах, связанных с этой деятельностью .

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

Степень изученности проблемы. Ведущими учеными мира проведены научные исследования по целенаправленному синтезу алкил- и ариламидных производных карбоновых кислот. В частности, зарубежные исследователи А. Lemmerer, М. Oruganti, V. Andre, S. Jin, X. Wen, S.N. Adamovich, Chiragkumar J. Gohil, Malleshappa N. Noolvi, Н. Charville, Z. Zhang, P. Tang, Adam P. Zarecki, Jacek L. Kolanowski, T. Wojciech, Carlo Sambigiо, Rachel H. Munday, Stephen P. Marsden, A. John Blacker, Patrick C., Charlotte E. Coomber, Victor Laserna, Liam T. Martin, Peter D. Smith, Helen C. Hailes, Michael J. Porter, Tom D. Sheppard и другие занимались синтезом, модификацией и изучением биологической и фармакологической активности алкил- и арилмидов карбоновых кислот и их различных производных.

В нашей республике своими исследованиями по улучшению реакций ацилирования-хлорацетилирования аминсоединений внесли большой вклад такие учёные, как И.П. Цукерваник, А.Р. Абдурасулева, Н.Г. Сидорова, Х.Ю. Юлдашев, К.Н. Ахмедов, А.К. Абдушукуров и другие. Кроме того, Х.С. Таджимухамедов и У.Ч. Ахмедов синтезировали N,N-диэтилгидразин с аминами алифатических, ароматических карбоновых кислот, а Е.Н. Хуррамов синтезировал аммониевые соли и амидные соединения ряда оксикарбоновых кислот с ароматическими аминсоединениями и установил закономерности их получения.

Анализ литературы показывает, что несмотря на наличие широкого спектра экспериментальных данных по синтезу кислотных амидов из карбоновых кислот и аминов, реакции карбоновых кислот с гетероатомами в кольце с ароматическими аминопроизводными еще недостаточно изучены. Поэтому исследование реакций пиколиновой кислоты с ароматическими аминами и определение биологической активности синтезированных соединений представляет собой особый научный интерес.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ фундаментального проекта № ФЗ-2017102476 "Хлорацетилирование изомерных аминофенолов и синтез биологически активных веществ на основе хлорацетильных продуктов" (2018-2019 гг.).

Цель диссертации исследование реакций ацилирования пиколиновой кислоты и свойств полученных продуктов.

Задачи исследования:

проведение реакций пиколиновой кислоты с ароматическими аминами под воздействием микроволн и при высокой температуре и изучение влияния продолжительности реакции на выход соответствующих амидов;

определение влияния типа катализатора и мольного соотношения реагентов на выход продуктов реакций амидирования и нахождение оптимальных условий;

определение условий образования четвертичных аммониевых солей пиколиновой кислоты и ароматических аминов;

установление строения полученных органических соединений физическими и химическими методами исследования и определение областей их применения;

изучение биологической активности синтезированных производных ариламида.

Объектами исследования выбраны пиколиновая кислота, толуидин, анизидин, аминофенол, нитроанилин, аминобензойная кислота, изомеры ксилидина, анилин, п-броманилин, 2,4-дихлоранилин, α -нафтиламин, 2-амино-4-метилпиридин, 2,6-диаминопиридин, 1,2-фенилендиамин и продукты, синтезированные на их основе.

Предмет исследования - реакции нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридизированного атома углерода пиколиновой кислоты, N-ацилирование, N-протонирование, определение физико-химических и биологических свойств продуктов этих реакций.

Методы исследования. Тонкослойная хроматография (ТСХ), ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ (РСА), биологические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

при использовании ортоборной кислоты в качестве катализатора в реакциях ариламидирования пиколиновой кислоты достигнут высокий выход продуктов и доказано, что амиды кислот образуются в одну стадию в присутствии этого катализатора;

доказано, что выход продуктов увеличивается с увеличением полярности и основности изомеров ароматических аминов в реакциях амидирования пиколиновой кислоты;

установлено, что с уменьшением основности аминов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в пара-положении снижается их способность вступать в реакции нуклеофильного обмена в ряду: п-аминофенол > п-анизидин > п-толуидин > п-броманилин > п-аминобензойная кислота > п-нитроанилин;

впервые синтезированы четвертичные аммониевые соли взаимодействием пиколиновой кислоты с ароматическими

аминосоединениями в присутствии растворителя этилового спирта.

Практические результаты исследования заключаются в следующем: установлено, что N-(2-гидроксифенил)пиколинамид и N-(4-гидроксифенил)пиколинамид проявляют антирадикальные свойства т.е. способность ингибировать образующийся в организме активный кислород;

доказаны пространственные структуры и все кристаллографические значения пиколината 4-метилфениламмония, пиколината 3-гидроксифениламмония и N-(нафтанел-1)пиколинамида и они включены в базу данных Международного Кембриджского кристаллографического центра.

Достоверность полученных результатов доказана применением методов тонкослойной хроматографии (ТСХ), ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и РСА.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что на основе анализа реакций ацилирования ароматических аминов пиколиновой кислотой показано, что целевые синтезы осуществляются с использованием реакций нуклеофильного обмена ароматических аминсоединений и образованием протонированных аммониевых солей пиколиновой кислоты с ароматическими аминсоединениями.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что в результате реакций пиколиновой кислоты с ароматическими аминсоединениями синтезировано 22 ариламида и 13 протонированных аммониевых солей, причем среди соединений имеются вещества с высокими антирадикальными свойствами и они могут стать объектами для дальнейшего практического исследования.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов реакций пиколиновой кислоты с ароматическими аминами:

результаты РСА пиколината 4-метилфениламмония, пиколината 3-гидроксифениламмония, N-(нафтанел-1)пиколинамида включены в базу данных Кембриджского центра структурных данных (Ссылка Кембриджского кристаллографического центра структурных данных: 2254090 от 5 апреля 2023 г., 2256004 от 13 апреля 2023 г., 2387687 от 29 сентября 2024 г.). В результате это позволило определить структуру новых веществ, входящих в состав производных карбоновых кислот;

получен стандарт организации по техническим условиям синтеза N-(п-метоксифенил)-пиколинамида (Утверждено Комитетом санитарно-эпидемиологическо и безопасности и общественного здравоохранения Республики Узбекистан (Ts 200845944-114:2024)). В результате удалось синтезировать амид N-(п-метоксифенил)пиколина.

Апробация результатов исследования. Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на 17, в том числе 7 международных и 10 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 21 научная работа, из них 2 статьи в республиканском и 2 - в зарубежных журналах и в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций доктора философских наук (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 113 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

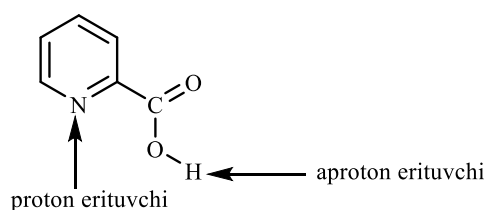
Во введении представлены данные об актуальности и необходимости проведенных исследований, описаны цели и задачи работы, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, изложены научная новизна и практическое значение полученных результатов, а также раскрыто научное и практическое значение полученных данных и их применение в практике. Также приведены сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Синтез амидов на основе карбоновых кислот и аминов**» проанализированы реакции карбоновых кислот и аминов в различных условиях по данным зарубежной и отечественной литературы, структура и практическое значение продуктов, полученных в результате реакций, а также синтез алкил- и ариламинов различных карбоновых кислот, условия реакций, влияние природы растворителя и используемого катализатора на направление реакций. Данные обобщены, сделаны научно-аналитические выводы, на основе которых определены цели, задачи, актуальность и значимость диссертационного исследования.

Во второй главе диссертации «**Реакции пиколиновой кислоты с ароматическими аминами (полученные результаты и их обсуждение)**», представлены результаты проведенных исследований, а также проанализированы структуры синтезированных ариламинов пиколиновой кислоты и четвертичных аммониевых солей.

Получение ариламинов пиколиновой кислоты в условиях микроволнового излучения.

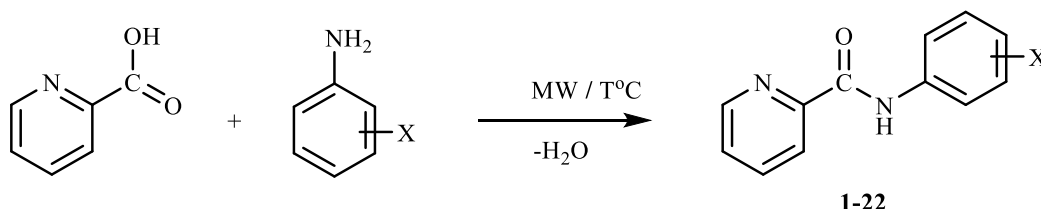
Влияние растворителя на устойчивость конформации молекулы пиколиновой кислоты можно продемонстрировать следующим образом.



Протонный растворитель сольватирует атом азота молекулы пиколиновой кислоты, тогда как апротонный

растворитель сольватирует водород гидроксильной группы. В неполярных апротонных растворителях легче образуются внутренние водородные связи. В результате этого электронная плотность углеродного атома карбоксильной группы увеличивается и нуклеофильная атака аминов затрудняется.

Поэтому реакции прямого получения амидов из пиколиновой кислоты и ароматических аминов проводились без растворителя, а также синтез соответствующих ариламидов был осуществлён в условиях микроволнового излучения и нагревания (**1-22**).



здесь X=2-OCH₃ (1); 4-OCH₃ (2); 2-CH₃ (3); 3-CH₃ (4); 4-CH₃ (5); 2-OH (6); 3-OH (7); 4-OH (8); 2,4-CH₃ (9); 2,5-CH₃ (10); -H (11); 4-Br (12); 2,4-Cl (13); 3-NO₂ (14); 4-NO₂ (15); 2-COOH (16); 3-COOH (17); 4-COOH (18); ароматический амин = α-нафтиламин (19); 2-амино-4-метилпиридин (20); 2,6-диаминопиридин (21); 1,2-фенилендиамин (22).

Для нахождения благоприятных условий синтеза ариламидов пиколиновой кислоты и ароматических аминов реакции проводились в различных условиях. В реакциях получения амидов изучалось влияние продолжительности реакции и мольного соотношения исходных веществ на выход продукта на примере *p*-анизидина (таблица 1).

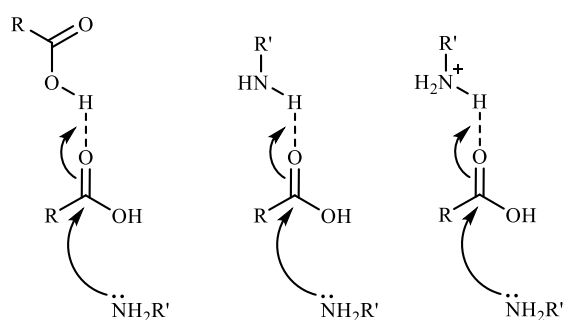
Таблица 1

Зависимость выхода продукта от мольного соотношения реагентов и продолжительности реакции пиколиновой кислоты с *p*-анизидином.
(Пиколиновая кислота: *p*-анизидин; Продукт 2)

Время, мин.	Выход продукта, %: при молярном соотношении 1:1	Выход продукта, %: при молярном соотношении 1,5:1	Выход продукта, %: при молярном соотношении 2:1	Выход продукта, %: при молярном соотношении 2,5:1	Выход продукта, %: при молярном соотношении 3:1
10	23	25	27	27	27
20	25	32	42	43	45
30	31	36	54	54	56
40	35	40	63	65	68
50	35	40	63	65	68
60	35	40	63	65	68

	при молярном соотношении 1:1	при молярном соотношении 1:1,5	при молярном соотношении 1:2	при молярном соотношении 1:2,5	при молярном соотношении 1:3
10	23	26	32	33	33
20	25	29,4	41	43	45
30	31	32	42,5	44	45
40	35	39	47	48	52
50	35	39	47	48	52
60	35	39	47	48	52

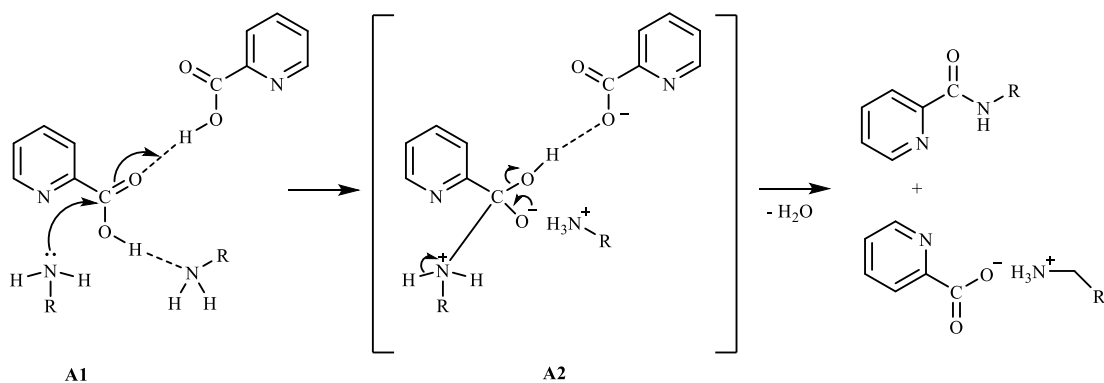
Согласно результатам, представленным в таблице 1, выход продукта в реакции увеличивается с увеличением мольного соотношения кислота:амин. При увеличении продолжительности реакции до 40 минут наблюдалось увеличение выхода. Увеличение выхода продукта с увеличением количества



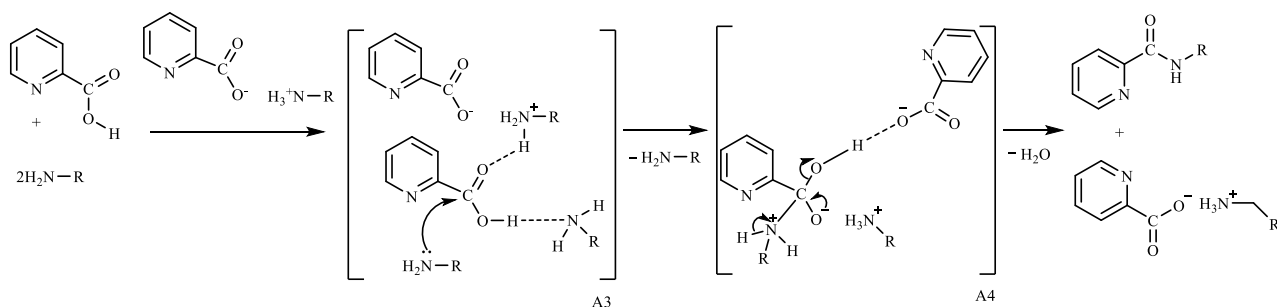
исходных веществ можно объяснить образованием водородной связи с карбоксильной группой избыточной карбоновой кислоты или аминосоединения пиколиновой кислоты и облегчением нуклеофильной атаки амина на атом углерода карбоксильной группы. Сравнение

реакций, проведенных до 40 минут при мольных соотношениях кислота:амин 1:2 или 2:1 показало, что при мольном соотношении пиколиновая кислота и п-анизидин - 2:1 и продолжительности 40 минут выход продукта реакции, был самым высоким, и эти условия определены как оптимальные. Причины высокого выхода заключаются, во-первых, в стабильности водородной связи O---HO по сравнению с O---HN: во-вторых, полярность пиколиновой кислоты выше, чем у п-анизидаина, а более полярные вещества лучше поглощают микроволны, что приводит к более быстрому нагреву среды.

На основе полученных результатов и литературных данных был предложен механизм протекания реакции, согласно которому реакция начинается с образования промежуточного комплекса A1, где кислород карбоксильной группы пиколиновой кислоты образует водородную связь с протоном гидроксильной группы второй молекулы кислоты, а водород из гидроксильной группы взаимодействует с электронными парами азота амина, и вторая молекула амина атакует атом углерода карбоксильной группы пиколиновой кислоты в качестве нуклеофила в этом промежуточном комплексе. В результате перегруппировки промежуточного соединения A2 образуются амид пиковой кислоты и аммоний пиконат:



В качестве побочного продукта образуются четвертичные аммониевые соли, которые также участвуют в образовании амида. По механизму реакции, представляющему участие соли в образовании амида, кислород карбоксильной группы пиколиновой кислоты образует водородную связь с протоном катиона аммония, а водород гидроксильной группы - водородную связь с электронными парами аминного азота. Это облегчает нуклеофильную атаку углеродного атома карбоксильной группы амином и приводит к образованию промежуточного комплекса А3, из которого образуется А4, в результате перегруппировки которого образуются амид пиколиновой кислоты и аммоний пиколинат.



Для увеличения выхода продукта в реакциях сначала был добавлен безводный Na_2SO_4 для удаления образовавшейся воды. Однако выход продукта не изменился. В ходе исследований изучена каталитическая активность уксусной кислоты в процессах N-ацетилирования ароматических аминов. Для этого реакции проводились при молярном соотношении кислота, амина и уксусная кислота 1:1:1. Было выявлено что наряду с образованием пиколинового амида также образовался уксуснокислый амид. Это требовало использования дополнительных растворителей для отделения побочных продуктов реакции. Поэтому уксусная кислота не использовалась в качестве катализатора. В качестве катализатора в реакциях использовали ортоборную кислоту. Реакция проводилась в течение 40 минут. Количество катализатора изменялось в диапазоне 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75 и 2 молей. При концентрации ортоборной кислоты от 0,25 до 1 моль выход продукта увеличивался, тогда как при 1,25; 1,5; 1,75 и 2 моль выход продукта не изменялся (таблица 2).

Таблица 2.

Влияние катализатора на выход N-(4-метоксифенил)-пиколинамида
(Пиколиновая кислота : пара-анизидин : катализатор; 40 мин)

Изменение молярного с количества В(ОН) ₃	1:1:0,25	1:1:0,5	1:1:0,75	1:1:1	1:1:1,25	1:1:1,5	1:1:1,75	1:1:2
Выход продукта, %	36	38	41	49	49	49	49	49

Изучено влияние продолжительности реакции. Реакции проводились с пиколиновой кислотой, пара-анизидином и ортоборной кислотой в мольном соотношении 1:1:1 в течение 30, 40, 50 и 60 минут. С увеличением продолжительности реакции до 40 минут выход продукта увеличивался, после чего он не менялся (таблица 3).

Таблица 3.

Зависимость выхода продукта от продолжительности реакции. *Продукт - 2*

Исходные вещества	Пиколиновая кислота:пара-анизидин:ортоборная кислота 1:1:1				
Продолжительность реакции, мин	20	30	40	50	60
Выход продукта, %	32	43	49	49	49

Изучено влияние молярных соотношений кислоты и амина на выход продукта с целью определения оптимальных условий реакции. Для этого увеличивалось молярное соотношение пиколиновая кислоты:п-анизидин:В(ОН)₃. При этом с увеличением количества пиколиновой кислоты выход продукта уменьшался. Напротив, с увеличением количества амина выход продукта увеличивался (таблица 4).

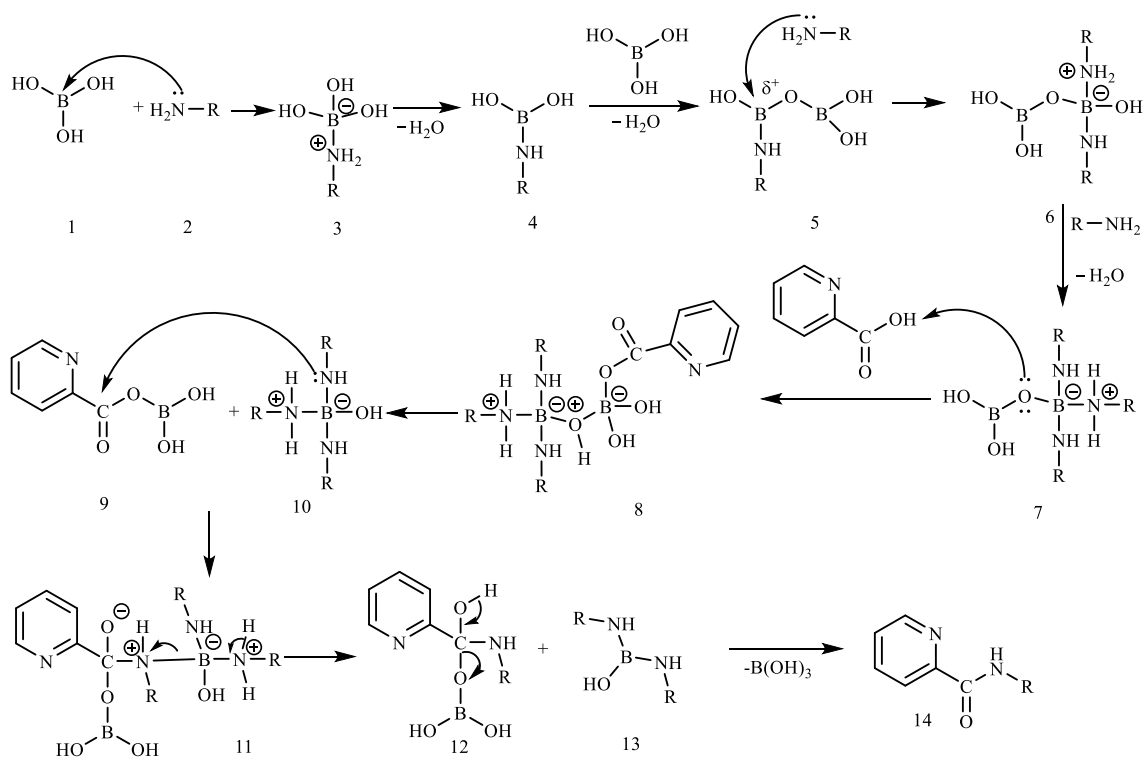
Таблица 4.

Влияние молярных соотношений кислоты и амина на выход N-(4-метоксифенил)-пиколинамида
(Пиколиновая кислота : пара-анизидин : В(ОН)₃, 40 минут)

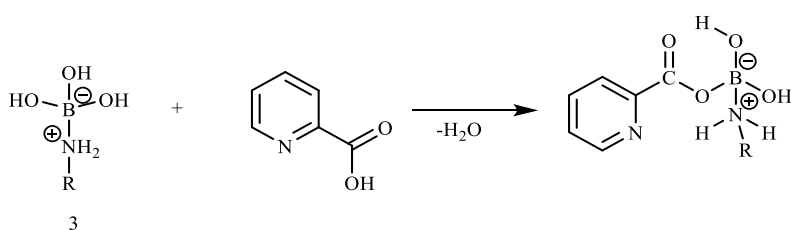
Продукт	Молярное соотношение (пиколиновая кислота)	Выход продукта, %	Молярное соотношение (пара-анизидин)	Выход продукта, %
N-(4-метоксифенил)-пиколинамид	1:1:1	49	1:1:1	49
	1,5:1:1	44	1:1,5:1	58
	2:1:1	36	1:2:1	75
	2,5:1:1	31	1:2,5:1	78
	3:1:3	18	1:3:1	79

Наилучший результат был достигнут при соотношении пиколиновая кислота, п-анизидин и ортоборная кислота 1:2:1. Реакции с остальными аминами проводились при этом соотношении в течение 40 минут (таблица 5).

На основе полученных результатов исследования и данных литературы было изучено и проанализировано участие катализатора на промежуточном этапе реакции. Также был предложен механизм протекания реакции.



Предложенный механизм предполагает, что сначала ортоборная кислота **2** образует связи с атомом азота амина за счет электронных пар. После образования промежуточного соединения **3** и выделения одной молекулы воды образуется **4**, в результате реакции со второй молекулой ортоборной кислоты образуется **5**, которая соединяется с аминами и превращается **6** и после отделения воды получается промежуточное соединение **7**, в котором кислород присоединяет протон пиколиновой кислоты. Анион карбоновой кислоты соединяется с атомом бора. В результате перегруппировки образовавшегося промежуточного соединения образуются **9** и **10**. В соединении **10** атом азота, богатый электронами, осуществляет нуклеофильную атаку на углеродный атом карбонильной группы ацилоксиборана **9**, что приводит к образованию промежуточного соединения **11**, которое в результате перегруппировки образует соединения **12** и **13**, дальнейшая перегруппировка **12** приводит к образованию ортоборной кислоты и амида пиколиновой кислоты **14**.



Образованное амином с катализатором промежуточное соединение **3** образует аминокарбоксилатные комплексы, которые под

действием кислоты трудно превращаются в амиды. Эти комплексы не могут быть превращены в амидные продукты ни при нагревании, ни при добавлении кислоты или амина.

Таким образом, при увеличении количества пиколиновой кислоты увеличивается образование аминокарбоксилатных комплексов, что приводит к снижению выхода продукта.

Таблица 5.

Результаты реакций получения ариламинов пиколиновой кислоты
(40 минут); RW

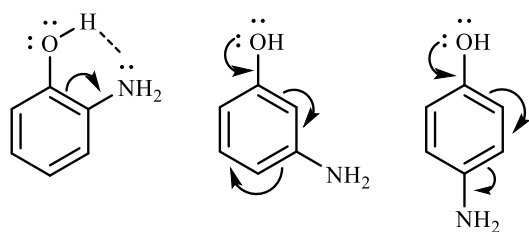
Исходный амин	Кислота:амин 2:1 выход продукта, %	Кислота:амин :B(OH) ₃ 1:2:1 выход продукта, %	Тжид, °C	R _f (ацетон:бензол 1:5)	Продукт
о-анизидин	32	40	112-114	0,80	1
п-анизидин	63	70	89-90	0,69	2
о-толуидин	36	43	62	0,84	3
м-толуидин	45	52	-	0,83	4
п-толуидин	52	62	100	0,8	5
о-аминофенол	47	58	181-183	0,53	6
м-аминофенол	38	49	160-162	0,67	7
п-аминофенол	68	78	157	0,69	8
2,4-ксилидин	19	38	102-103	0,74	9
2,5-ксилидин	27	32	66-67	0,84	10
анилин	43	51	72-73	0,59	11
п-броманилин	42	57	141	0,83	12
2,4-дихлоранилин	30	75	147	0,87	13
м-нитроанилин	16	34	164-165	0,73	14
п-нитроанилин	11	27	227	0,75	15
2-аминобензойная кислота	29	37	70-72	0,64	16
3-аминобензойная кислота	35	58	T°C<500	-	17
4-аминобензойная кислота	26	49	T°C<500	-	18
α-нафтиламин	29	48	125	0,67	19
2-амин-4-метилпиридин	-	38	170	0,52	20
2,6-диаминопиридин	30	40	132-134	0,405	21
1,2-фенилендиамин	38	73	213-214	0,35	22

Согласно результатам реакций прямого взаимодействия амидов пиколиновой кислоты с ароматическими аминами при микроволновом облучении без катализатора и с катализатором ортоборной кислоты в обоих случаях образуются ариламиды. В реакции с участием катализатора выход продукта был выше по сравнению с реакциями, проводимыми без него. Особенно выражено влияние катализатора в реакциях пиколиновой кислоты с 2-амин-4-метилпиридином. В отсутствие катализатора реакция не осуществляется, при использовании катализатора ортоборной кислоты получен амид с выходом 38%. Кроме того, действие катализатора привело к различию выхода продуктов по сравнению с реакциями без катализатора, проведенных со следующими аминами: п-броманилина на 15%, п-нитроанилина на 16%, м- нитроанилина на 18%, 2,4-ксилидина на 19%, α-

нафтиламина на 19%, 4-аминобензойной кислоты на 23%, 3-аминобензойной кислоты на 23%, 1,2-фенилендиамин на 35% и 2,4-дихлоранилина на 45%.

Согласно результатам таблицы 5 в реакциях пиколиновой кислоты с п-аминфенолом, п-анизидином, п-толуидином и 2,4-дихлоранилином, которые содержат электронодонорные заместители, расположенные в пара-положении относительно $-NH_2$ группы в ароматическом кольце, выход продукта оказался высоким, что можно объяснить тем, что в этих соединениях группы $-OH$, $-OCH_3$ и $-Cl$ благодаря эффекту $+M$, а группа $-CH_3$ благодаря эффекту $+I$ увеличивают электронную плотность на $-NH_2$ группе, что приводит к увеличению основности амина.

В условиях микроволнового излучения свойства нагрева определенного вещества зависят от его диэлектрических свойств. Чем выше поляризация молекул, тем активнее они движутся в условиях микроволнового излучения, что, в свою очередь, приводит к повышению выхода продукта. Например, в



изомерах аминфенола поляризация молекулы происходит следующим образом: группа $-OH$, благодаря эффекту $+M$, направляет плотность электронов к группе $-NH_2$, что увеличивает основность и полярность амина из-за эффекта $-I$

группы $-NH_2$. Когда группа $-OH$ расположена в пара-положении относительно $-NH_2$, поток электронов передается атому азота, увеличивая его отрицательный заряд. Если группа расположена в орто-положении, то поток электронов также передается атому азота, однако из-за образования водородной связи между спаренными электронами азота и протоном гидроксильной группы, отрицательный заряд азота относительно уменьшается. Когда группа $-OH$ находится в мета-положении, передача электронов атому азота происходит под воздействием эффекта $-I$, и отрицательный заряд оказывается меньше по сравнению с о- и п-положениями. Таким образом, образование амидов кислот увеличивается в порядке: *m*-аминфенол < *o*-аминфенол < *p*-аминфенол.

Таким образом, в результате проведенных исследований по изучению реакций получения ариламидов были определены оптимальные условия их проведения. На основе полученных результатов и теоретических данных был предложен механизм реакций.

Синтез ариламидов пиколиновой кислоты методом нагревания

В ходе проведенных исследований синтез ариламидов реакцией пиколиновой кислоты с ароматическими аминами осуществлялся без растворителя в условиях нагревания как без катализатора, так и в его присутствии.

Эксперименты, проведённые при нагревании, включали реакцию пиколиновой кислоты с анилином, п-толуидином и п-анизидином в молярном соотношении 1:1 в течение 40 минут.

Таблица 6

Результаты реакций получения ариламидов пиколиновой кислоты

Исходный амин	Температура, °С	выход продукта, %	Продукт
анилин	140	18,4	11
п-толуидин	170	21	5
п-анизидин	170	23	2

В качестве амина был выбран п-анизидин и реакции пиколиновой кислоты и с ним проводились при их различных соотношениях и разной продолжительности. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7

Влияние мольного соотношения кислоты и амина на выход N-(4-метоксифенил)пиколинамида

Мольное соотношение	1:1	1,5:1	2:1	2,5:1	3:1
выход продукта, %	23	42,5	53	53	53
Мольное соотношение	1:1,5	1:2	1:2,5	1:3	1:3,5
выход продукта, %	28,5	30	33	35	35

Установлено, что при увеличении мольного соотношения выход амида увеличивался до соотношения 2:1, при соотношении 2,5 и 3:1 его выход не изменялся. Увеличение выхода продукта наблюдалось и при увеличении мольного количества п-анизидина, а при его увеличении до 3 и 3,5 выход продукта практически не изменялся. Увеличение выхода продукта с увеличением количества исходных веществ обусловлено избытком карбоновой кислоты или амина и образованием на промежуточной стадии реакций четвертичных аммониевых солей, которые образуют водородную связь с атомом кислорода карбоксильной группы пиколиновой кислоты, и нуклеофильная атака амина на атом углерода карбоксильной группы становится легче.

Изучено влияние продолжительности реакции на выход ариламидов пиколиновой кислоты. Реакции пиколиновой кислоты с анилином, п-толуидином и п-анизидином проводили при различной продолжительности, мольном соотношении в: пиколиновая кислота:амин 2:1 и были получены следующие результаты.

Таблица 8

Влияние времени реакции на выход N-(арил)пиколинамидов

Продолжительность реакции, мин.		30	35	40	45	50	60	90	120
Выход продукта, %	п-анизидин	44	48	53	48	45	43	35	35
	п-толуидин	35	38	42	39	28	22	19	15
	анилин	22	31	39	40	35	30	27	27

Согласно результатам, в реакциях, проведенных с нагреванием увеличение времени реакции до 40 минут приводило к увеличению выхода

продукта, который с дальнейшим увеличением уменьшается. Снижение выхода продукта наблюдалось при увеличении времени реакции и поэтому остальные реакции проводились в течение 40 мин.

Для нахождения оптимальных условий синтеза ариламидов пиколиновой кислоты реакции при нагревании проводили в присутствии катализатора ортоборной кислоты при разных мольных соотношениях исходных веществ и разной продолжительности (табл. 9).

Таблица 9.

Зависимость выхода N-(4-метоксифенил)пиколинамида от различных факторов

Исходные вещества	Молярное соотношение	Время, мин.	Выход продукта, %
Пиколиновая кислота: п-анизидин: ортоборная кислота	1:1:1	40	53
	1,5:1:1		44
	2:1:1		39
	2,5:1:1		27
	3:1:1		10
	1:1,5:1		57
	1:2:1		68
	1:2,5:1		68
	1:3:1	71	

Высокий выход был получен при мольном соотношении исходных веществ 1:2:1, и влияние продолжительности времени на выход N-(4-метоксифенил)пиколинамида изучали при этом соотношении. Результаты показали, что первоначально выход продукта увеличивался по мере увеличения времени реакции до 40-45 мин и далее он уменьшался (Таблица 10).

Таблица 10

Влияние времени реакции на выход N-(арил)пиколинамидов
(Пиколиновая кислота: амин: ортоборная кислота 1:2:1)

Продолжительность реакции, мин	30	35	40	45	50	60	90	120	
Выход продукта, %	п-анизидин	56	63	68	68	66	40	35	30
	п-толуидин	38	42	55	54	46	36	23	21
	Анилин	32	38	45	47	37	31	30	30

Реакция пиколиновой кислоты с ароматическими аминами в отсутствие растворителя проводили при температуре 160-170 °С в отсутствие катализатора при соотношении кислота:амин 2:1 в течение 40 минут, в присутствии катализатора при соотношении кислота:амин:катализатор 1:2:1 продолжительности 40-45 минут. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11

Результаты реакции получения ариламидов пиколиновой кислоты
(Пиколиновая кислота: п-анизидин: В(ОН)₃, 40 минут)

Исходный амин	Кислота: амин 2:1	Кислота:амин:катализатор 1:2:1	Продукт
	Выход продукта, %	Выход продукта, %	
о-анизидин	23	35	1
п-анизидин	53	68	2
о-толуидин	19	27	3
м-толуидин	22	35	4
п-толуидин	42	55	5

о-аминофенол	41	56	6
м-аминофенол	38	45	7
п-аминофенол	52	71	8
2,4-ксилидин	17	30	9
2,5-ксилидин	15	22	10
анилин	39	45	11
п-броманилин	32	43	12
2,4-дихлоранилин	23	69	13
м-нитроанилин	13	28	14
п-нитроанилин	10	19	15
2-аминобензойная кислота	10	смола	16
3-аминобензойная кислота	19	50	17
4-аминобензойная кислота	13	42	18
α-Нафтиламин	23	40	19
2-амино-4-метилпиридин	-	29	20
2,6-диаминопиридин	12	36	21
1,2-фенилендиамин	27	63	22

Прямым синтезом амидов из пиколиновой кислоты и ароматических аминов при нагревании без растворителя; без катализатора и в присутствии его получены ариламида пиколиновой кислоты. Выход продуктов увеличился за счет участия в реакциях катализатора ортоборной кислоты. В реакциях, проводимых при нагревании с 2-амино-4-метилпиридином в отсутствие катализатора, не получен ожидаемый амидный продукт. При использовании ортоборной кислоты в качестве катализатора был получен N-(4-метилпиридин-2-ил)пиколинамид с выходом 29%. В частности, каталитический эффект ортоборной кислоты отчетливо проявился при синтезе амидов **2, 8, 13, 17, 18, 19, 21** и **22**.

Синтез амидов без растворителя при нагревании имеет преимущества: процесс прост, не требуются растворители и реакция происходит за короткое время. Несмотря на эти преимущества метод имеет ряд недостатков: используемые амины и карбоновые кислоты должны быть термически стабильными; иметь температуру плавления ниже 200°C, быть нелетучими и иметь высокую температуру кипения. Перегрев может привести к образованию смол. По этим причинам этот метод не нашел широкого применения при синтезе амидов.

Проведено сравнение прямых амидных реакций пиколиновой кислоты с ароматическими аминами в условиях микроволнового излучения и при нагревании, без катализатора и с катализатором - ортоборной кислоты. По результатам сравнения выход амидов увеличивался в порядке возрастания основности аминов в изомерных аминосоединениях. Следовательно, с увеличением основности изомерных аминов их реакционная способность возрастает.

pKa = 4,44 4,69 5,10	pKa = 4,53 5,36	pKa = 4,53 4,89
RW % 36 45 52	RW % 32 63	B(OH) ₃ RW % 32 38
B(OH) ₃ RW % 43 52 62	B(OH) ₃ RW % 40 70	170°C % 15 17
170°C % 19 22 42	170°C % 23 53	B(OH) ₃ 170°C % 22 30
B(OH) ₃ 170°C % 27 35 55	B(OH) ₃ 170°C % 35 68	
pKa = 4,37 4,78 5,48	pKa = 1,01 2,46	pKa = 2,14 2,42 4,79
RW % 38 47 68	RW % 11 16	RW % 29 26 35
B(OH) ₃ RW % 49 58 78	B(OH) ₃ RW % 27 34	B(OH) ₃ RW % 37 49 58
170°C % 38 41 52	170°C % 10 13	170°C % 10 13 19
B(OH) ₃ 170°C % 45 56 71	B(OH) ₃ 170°C % 19 28	B(OH) ₃ 170°C % - 42 50

Показано, что изменение основности ароматических аминов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в пара-положении также влияет на выход продуктов. Способность ароматических аминов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями вступать в реакцию с пиколиновой кислотой снижается в следующем порядке.

	>		>		>		>		>	
aromatik aminning asosiligi pasayadi										
mahsulot unumi kamayadi →										
pKa = 5,48		5,36		5,10		3,86		2,42		1,01
katalizatorsiz RW 68%		63%		52%		42%		13%		11%
katalizator B(OH) ₃ RW 78%		70%		62%		57%		42%		27%

Анализ результатов показывает, что наличие электронодонорных заместителей в кольце ароматических аминов увеличивает их основность, тогда как электроноакцепторные заместители ее снижают за счет оттягивания электронной плотности у азота. Это также приводит к снижению выхода продукта. Эти резонансные эффекты более эффективны, когда заместитель находится в орто- или пара-положении, а электроноакцепторный заместитель в мета-положении не оказывает такого эффекта. Поэтому, когда заместитель-акцептор электронов находится в мета-положении, основность амина выше по сравнению с орто- и пара-положениями, а выход продуктов аминов нитроанилина и аминокислоты, содержащих электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце, находящиеся в мета-положении выше, чем выход продукта, находящегося в орто- и пара-положениях.

При сравнении выходов продуктов реакций, проведенных в условиях микроволнового излучения и нагревания, выход продуктов в реакциях

микроволнового излучения оказался несколько выше, чем в реакциях с нагреванием. Поскольку микроволновое излучение является быстрым и объемным, микроволновая печь одновременно повышает температуру всего реакционного объема и нагревает всю реакционную систему. Напротив, нагревание идет медленно и образец начинает нагреваться с поверхности стенок реакционного сосуда. Затем тепло передается от поверхности к центру реакции. В результате в реакциях, проводимых при термическом нагревании, наблюдался меньший выход продукта. Разница в выходах реакций без катализатора, проводимых в условиях микроволнового излучения и при нагревании, составляет 1-19%, а разница в выходах реакций, проводимых в каталитических условиях 2-17%.

Преимущества проводимых реакций объясняются их соответствием требованиям зеленой химии, простотой, малой продолжительностью и отсутствием растворителя.

Синтез четвертичных аммониевых солей пиколиновой кислоты.

Реакция пиколиновой кислоты с ароматическими аминами в этаноле при комнатной температуре приводит к образованию четвертичных аммониевых солей N-протонирования амина (табл. 2).

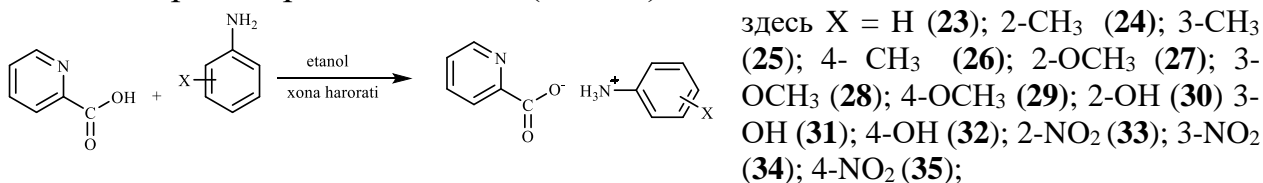


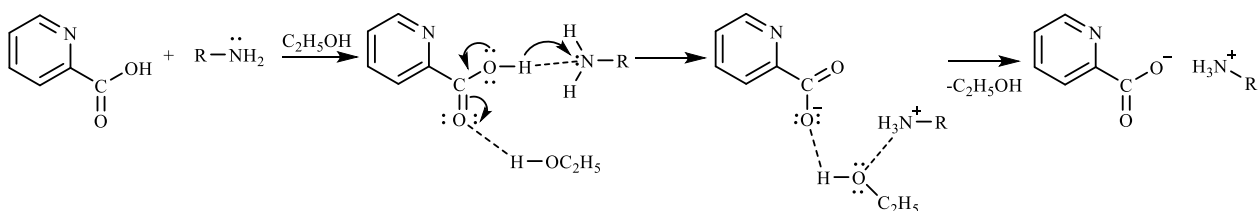
Таблица 12

Результаты реакции получения солей пиколиновой кислоты в этаноле
(Пиколиновая кислота:амин=1:1)

Продукт П.н.	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Выход продукта, %	82	82	86	92	89	84	94	84	82	87	42	56	47
Температура сжижения, °С	116-118	82	90	123-124	132	104	100	123-124	153-154	156-157	131-132	109	144

Как видно из результатов таблицы, N-протонирование ароматических аминов зависит от их основности, что подтверждается высокими выходами при использовании п-толуидина, п-анизидина и п-аминофенолов. В случае нитроанилина с электроноакцепторными заместителями в ароматическом кольце солеобразование было ниже из-за низкой его основности.

Влияние растворителя этанола на реакцию кислоты и амина с образованием соли можно объяснить на основе схемы, согласно которой сольватационное свойство растворителя играет важную роль при протонировании ароматических аминов с образованием четвертичных аммониевых солей.



Подтверждение строения ариламидов пиколиновой кислоты физико-химическими методами.

Индивидуальность синтезированных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Для ТСХ была выбрана система бензол:ацетон (5:1) и определены значения R_f синтезированных соединений.

Строение синтезированных соединений подтверждено методами инфракрасной спектроскопии (ИК), ядерного магнитного резонанса (ЯМР), хромато-масс-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

В молекулах синтезированных амидов имеется амидная связь (СО-NH), а в инфракрасной области специфическим поглощением обладают карбонильная (C=O) и имино (N-H) группы, отличающиеся областью поглощения -NH₂ и -COOH групп в молекуле исходных веществ. Учитывая это, впервые были проанализированы структуры молекул ариламидов пиколиновой кислоты, синтезированных в результате исследований, и сделаны соответствующие выводы. Характеристическими колебаниями в ИК-спектре пиколиновой кислоты являются карбонильная группа (C=O) при $\nu=1720\text{ см}^{-1}$; Валентные колебания характерны для ОН с водородными связями в карбоксильной группе при $\nu=3401\text{ см}^{-1}$, а ароматические амины имеют две частоты валентных колебаний при $\nu=3500-3300\text{ см}^{-1}$, деформационные колебания, характерные для NH₂, при $\delta=1650-1580\text{ см}^{-1}$ и $\delta=900-650\text{ см}^{-1}$.

Все синтезированные соединения были исследованы методом ИК-спектроскопии. При анализе исчезли частоты поглощения, характерные для ОН группы пиколиновой кислоты и -NH₂ группы в аминах, и появились одно длинное валентное при $\nu=3364-3300\text{ см}^{-1}$ и деформационное колебания при $\delta=1550\text{ см}^{-1}-1400\text{ см}^{-1}$, а также частоты колебаний группы C=O в диапазоне $\nu=1695-1600\text{ см}^{-1}$ что подтверждает образование амидов.

В спектрах ¹H ЯМР продуктов отсутствуют сигналы, относящиеся к водородным атомам гидроксильной группы (-ОН) пиколиновой кислоты и аминной группы (-NH₂) в аминах. Вместо этого наблюдаются синлет-сигналы протонов группы амидов (-NH-) в области 9,92-10,94 м.д., а также синлетные, дублетные и триплетные сигналы протонов в различных положениях ароматического кольца в диапазоне 5,59-8,96 ppm м.д., синлетные сигналы протонов группы CH₃ в области 2,32-2,43 м.д. и синлетные сигналы протонов группы ОСН₃ в диапазоне 3,81-3,99 м.д. В спектрах ¹³C ЯМР вместо химического сдвига углеродных атомов группы -СО пиколиновой кислоты наблюдаются химические сдвиги углеродов карбонильной группы (-СО-) в области 160,59-164,8 м.д. Анализ спектров показывает, что в реакциях

пиколиновой кислоты с ароматическими аминами образуются продукты, содержащие амидные связи.

Синтезированные соли являются N-протонированными продуктами ароматических аминов, содержащими катион $^+\text{NH}_3$ и анион COO^- . Эти группы имеют характерные поглощения в ИК-спектре, которые отличаются от областей поглощения групп NH_2 и COOH в молекулах исходных веществ. Поэтому структура молекул синтезированных солей была первоначально проанализирована ИК-спектроскопическим методом, и на основе полученных данных были сделаны соответствующие выводы о их структуре.

В ИК-спектрах солей наблюдаются валентные (ν) колебания, относящиеся к $^+\text{NH}_3$ в области $2988\text{-}1952\text{ см}^{-1}$, деформационные (δ) колебания в области $1600\text{-}1437\text{ см}^{-1}$, асимметрические валентные (ν) колебания COO^- в диапазоне $1657\text{-}1577\text{ см}^{-1}$, симметрические валентные (ν) колебания в области $1381\text{-}1373\text{ см}^{-1}$ и деформационные (δ) колебания в области $868\text{-}825\text{ см}^{-1}$. Результаты ИК-анализа показывают, что исчезли колебания, относящиеся к группам NH_2 и OH карбоксила, а также C=O пиколиновой кислоты, появились колебания, характерные для групп $^+\text{NH}_3$ и COO^- . Эти данные свидетельствуют о том, что в реакциях пиколиновой кислоты и ароматических аминов при комнатной температуре в этаноле образуются четвертичные аммонийные соли.

В спектрах ^1H ЯМР синтезированных солей наблюдаются дублет-дублет-дублетные сигналы протонов группы $^+\text{NH}_3$ в области $7,56\text{-}7,51$ м.д. В солях, содержащих фрагмент анизидина, наблюдаются синлет-сигналы протонов группы $-\text{OCH}_3$ в диапазоне $3,66\text{-}3,58$ м.д., а в солях с фрагментом толуидина — синлет-сигналы протонов группы $-\text{CH}_3$ в области $2,16$ м.д. В спектрах ^{13}C ЯМР в области $168,82\text{-}165,2$ м.д. регистрируются сигналы углерода группы COO^- , в солях с фрагментом толуидина сигналы углеродов группы CH_3 находятся в диапазоне $21,49\text{-}20,07$ м.д., а в солях с фрагментом анизидина — сигналы углеродов группы OCH_3 в области $56,07\text{-}55,42$ м.д. Также наблюдаются сигналы углерода, связанного с OCH_3 и бензольным кольцом, в диапазоне $162,12\text{-}156,49$ м.д., и сигнал углерода, связанного с OH группой и бензольным кольцом, на $157,97$ ppm. Данные спектров подтверждают образование четвертичных аммонийных солей в реакциях пиколиновой кислоты и ароматических аминов при комнатной температуре.

Структуры синтезированных амидов **1**, **2** и **19**, а также четвертичных аммонийных солей **26** и **31** были также подтверждены методом рентгено-структурного анализа.

Биологическая активность синтезированных соединений

Цитотоксическое действие 10 синтетических производных 2-пиридинкарбоксоксидамида исследованы методом МТТ на трех раковых клетках: эпителиальной карциномы шейки матки HeLa, аденокарциномы молочной железы HBL-100 (ATCC NTB 124) и аденокарциномы глотки HEP-2 (ATCC: CCL-23). При концентрации 50 мкМ испытанные вещества не показали ингибиторной активности более 10% на всех трех линиях раковых клеток.

Среди 10 экстрактов при концентрации 100 мкМ N-(4-метоксифенил)-пиколинамид (2) и N-(3-метилфенил)-пиколинамид (4) показали небольшую цитотоксичность на линии раковых клеток HeLa (28,6% и 27,3% соответственно в подавлении роста клеток). Остальные образцы не проявили активности при данной концентрации. Кроме того, изучена антирадикальная активность 9 соединений в условиях *in vitro*. Исследования проводились с радикалом дифенилпикрилгидразида (DFPG). Для определения антирадикальной активности использовался спектрофотометрический метод.

ВЫВОДЫ

1. Установлены оптимальные условия синтеза кислотных ариламидов пиколиновой кислоты с ароматическими аминами под воздействием микроволнового излучения и при высокой температуре.

2. Предложен механизм реакций синтеза кислотных ариламидов из пиколиновой кислоты и ароматических аминов.

3. Впервые установлено, что орто-борная кислота является удобным катализатором в реакциях ариламидизации пиколиновой кислоты, и достигнут высокий выход продукта, предложен механизм реакции.

4. Установлен ряд относительной активности в реакциях нуклеофильного замещения и образования солей пиколиновой кислоты с аминокпроизводными, содержащих электронодонорные и электроакцепторные заместители в ароматическом кольце. Показано, что с увеличением основности изомерных аминов их способность вступать в реакцию увеличивается в следующем порядке: о-анизидин < п-анизидин; о-толуидин < м-толуидин < п-толуидин; м-аминфенол < о-аминфенол < п-аминфенол; о-амино-бензойная кислота < п-амино-бензойная кислота < м-амино-бензойная кислота; п-нитроанилин < м-нитроанилин.

5. Составлена зависимость способности аминов вступать в реакции нуклеофильного замещения в аминах, содержащих электронодонорные и электроакцепторные заместители в п-положении уменьшается в следующем ряду: п-аминфенол > п-анизидин > п-толуидин > п-броманилин > п-амино-бензойная кислота > п-нитроанилин.

6. Синтезированы четвертичные аммониевые соли пиколиновой кислоты и ароматических аминов, установлены условия их образования.

7. Установлено, что синтезированные соединения N-(2-гидроксифенил)пиколинамид и N-(4-гидроксифенил)пиколинамид проявляют антирадикальные свойства в отношении нейтрализации образующихся в организме активных форм кислорода.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.03/30.12.2019K.01.03
IN ACCORDANCE OF ACADEMIC DEGREES
AT THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

**NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN NAMED AFTER MIRZO
ULUGBEK**

BURIEVA DILNOZA

**AMIDATION REACTIONS OF PICOLINIC ACID AND PROPERTIES OF
THE OBTAINED PRODUCTS**

02.00.03 – Organic chemistry

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

Tashkent – 2024

The title of the doctoral of philosophy (PhD) dissertation has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2022.4.PhD/K555.

The dissertation has been prepared at the National University of Uzbekistan.

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

Scientific supervisor: Abdushukurov Anvar
Doctor of Chemical Sciences, professor

Official opponents: Makhsumov Abdukhamid
Doctor of Chemical Sciences, professor

Jurakulov Sherzod
Doctor of Chemical Sciences, Senior researcher

Leading organization: Tashkent Pharmaceutical Institute

The defense of the dissertation will take place on «21» 12 2024 in «14» at the meeting of Scientific council DSc.03/30.12.2019K.01.03 at the National University of Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, Universitetical street, 4. Phone: (998 71) 227-12-24, Fax: (998 71) 246-53-21; 246-02-24. e-mail: ilmiy_kengash@nuu.uz .

The dissertation has been registered at the Informational Resource Centre of National University of Uzbekistan under №150 (Address: 100174, Universitetical street, 4. Tashkent, Administrative Building of the National University of Uzbekistan, tel.: (998 71) 246-67-71).

The abstract of the dissertation has been distributed on «6» 12 2024 year

Protocol at the register № 36 dated «5» 12 2024 year



Z. Smanova
Chairman of the Scientific Council for awarding the scientific degrees, Doctor of Chemical Sciences, Professor

N. Qutlimurotova
Scientific Secretary of the Scientific Council for awarding the scientific degrees, Doctor of Chemical Sciences, Professor

T. Kholikov
Vice chairman of the Scientific Seminar under Scientific Council for awarding the scientific degrees, Doctor of Chemical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is investigation the amidation reactions of picolinic acid and the properties of the obtained products.

The objects of the research work are picolinic acid, toluidine, anisidine, aminophenol, nitroaniline, aminobenzoic acid, xylydine isomers, aniline, p-bromoaniline, 2,4-dichloroaniline, α -naphthylamine, 2-amino-4-methyl-pyridine, 2,6-diaminopyridine, 1,2-phenylenediamine, and their synthesized derivatives.

The scientific novelty of the study is follows:

the ortho-boric acid was used as a catalyst in the arylamidation reactions of picolinic acid and it was proven that acid amides are formed in one step in the presence of this catalyst;

it has been determined that in the amidation reactions of picolinic acid, the product yield increases with increasing polarity and basicity of isomeric aromatic amines;

for para-substituted amines with electron-donating or electron-accepting groups, nucleophilic substitution reactivity decreased in the order: p-aminophenol > p-anisidine > p-toluidine > p-bromoaniline > p-aminobenzoic acid > p-nitroaniline;

quaternary ammonium salts of picolinic acid and aromatic amines were synthesized for the first time in ethanol.

Implementation of the research results. Based on the scientific results of the reactions of picolinic acid with aromatic amines:

compounds N-(2-hydroxyphenyl)-picolinamide and N-(4-hydroxyphenyl)-picolinamide were shown to exhibit antiradical properties by inhibiting active oxygen species;

spatial structures and crystallographic parameters of 4-methylphenylammonium picolinate, 3-hydroxyphenylammonium picolinate, and N-(1-naphthalenyl)picolinamide were determined and included in the Cambridge Crystallographic Data Centre.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of the introduction, three chapters, conclusions, list of references and appendices. The volume of the dissertation is 113 pages.

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

I bo'lim (I часть; I part)

1. Bo'riyeva D., Abdushukurov A., Nurmatov D., Yusufov M. Pikolin kislotaning to'rtlamchi arilammoniy tuzlari sintezi // O'zMU xabarlar. – T., 2023. – № 3/1/1. – B. 423-425 (02.00.00. № 12).

2. Буриева Д.М, Абдушукуров А.К., Юсуфов М.С., Нурматов Д.У., Азимова Г.З., Салиева Г.Б. Реакции п-толуидина с гликолем, дигликолем, салициловой и пиколиновой кислотами // Universum: химия и биология: электрон. научн. журн., 2024. – № 2 (116). – С. 5-11 (02.00.00. № 2).

3. Bo'riyeva D.M., Abdushukurov A.K., Nurmatov D.U., Xajiyeva Z.A. Pikolin kislotaning toluidin izomerlari bilan reaksiyasidan sintez qilingan amid xosilalarining tuzilishini zamonaviy fizik-kimyoviy tadqiqot usullari yordamida tasdiqlash // O'zMU xabarlar. – T., 2024. – № 3/1/1. – B. 301-305 (02.00.00. № 12).

4. Bo'riyeva D.M., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S. Studying the biological activity of isomeric n-(tolyl)- α -picolinamides in the pass online program // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences, 2024. – № 7-8. – P. 8-13 (02.00.00. № 2).

II bo'lim (II часть; II part)

5. Нурматов Д.Ў., Бўриева Д.М., Хуррамов Э.Н., Абдушукуров А.К. Пиридинкарбон кислоталарнинг амидлари / “Kompleks birikmalar kimyosining dolzarb muammolari” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi. – Toshkent, 2021. 14-15-sentyabr. – B. 216-217.

6. Бўриева Д.М., Нурматов Д.Ў., Хуррамов Э.Н., Абдушукуров А.К. 2-Пиридинкарбон кислота амидлари / “Kimyo va oziq-ovqat mahsulotlarining sifati hamda xavfsizligini ta'minlashda innovatsion texnologiyalar” mavzusidagi Xalqaro ilmiy-texnikaviy konferensiyasi. – Toshkent, 2021. – B. 214.

7. Бўриева Д.М., Абдушукуров А.К., Нурматов Д.Ў. 2-Пирдинкарбон кислотани толуидин изомерлари билан амидлаш / “Fan, ta'lim va texnikani innovatsion rivojlantirish masalalari” mavzusidagi Xalqaro ilmiy-amaliy onlayn anjumani materiallari. – Andijon, 2022. – B. 224-226.

8. Бўриева Д.М., Абдушукуров А.К., Нурматов Д.Ў. 2-Пиридин карбон кислотанинг толуидин изомерлари билан тuzларини олиш / “Tabiiy fanlarning dolzarb masalalari” mavzusidagi III Xalqaro ilmiy-nazariy anjuman materiallari to'plami. – Nukis, 2022. – B. 36-38.

9. Бўриева Д.М., Абдушукуров А.К., Туташов С. α -Пиколи кислотани м-анизидин билан реакциялари / “Kompleks birikmalar kimyosi va analitik kimyo fanlarining dolzarb muammolari” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi materiallari to'plami. – Termiz, 2022. 2-qism. – B. 43-44.

10. Бўриева Д.М., Абдушукуров А.К., Нурматов Д.Ў. 2-Пирдинкарбон кислотанинг о-анизидин билан реакциялари / О‘zbekiston Milliy universiteti talabalar va ilmiy tadqiqotchilarining ilmiy-amaliy anjumani materiallari. – Toshkent, 2022. – В. 76-77.

11. Бўриева Д.М., Абдушукуров А.К., Нурматов Д.Ў. Пиколин кислотани нитроанилинлар билан тузларини олиш / “Kimyoning rivojida fundamental, amaliy tadqiqotlar va ularning istiqbollari” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallari. – Toshkent, 2022. – В. 7-9.

12. Бўриева Д.М., Абдушукуров А.К. 2-Пиридинкарбон кислотанинг п-анизидин билан реакциялари / “Kimyoning rivojida fundamental, amaliy tadqiqotlar va ularning istiqbollari” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallari. – Toshkent, 2022. – В. 6-7.

13. Бўриева Д.М., Абдушукуров А.К. Фениламмонийпиколинат синтези / “Orolbo‘yi hududlarida kimyo va kimyoviy texnologiya rivojlanishining hozirgi zamon tendensiyalari” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy konferensiya materiallari to‘plami. – Nukus, 2023. – В. 60-61.

14. Бўриева Д.М., Абдушукуров А.К., Одилова У.М., Эсанбеков Т.Н. α -Пиридинкарбон кислотасининг аминофенол изомерлари билан тўртламчи аммоний тузларини олиш / “Funksional polimerlarning fundamental va amaliy jihatlari” mavzusidagi Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiyasi to‘plami. – Toshkent, 2023. – В. 712-714.

15. Бўриева Д.М., Абдушукуров А.К., Нурматов Д.Ў. Пиколин кислотасининг 2,4-дихлоранилин билан амид олиш реакцияси / “Analitik kimyoning dolzarb muammolari” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi to‘plami. – Toshkent, 2023. – В. 146.

16. Bo‘riyeva D.M., Abdushukurov A.K., Yusupov M.S., Nurmatov D.O‘. Mikroto‘lqinli pech yordamida N-(4-metoksifenil)pikolin-2-karboksamid sintezi / “Tovarlar kimyosi hamda xalq tabobati muammolari va istiqbollari” mavzusidagi X Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. – Andijon, 2023. – В. 51-53.

17. Bo‘riyeva D.M., Abdushukurov A.K., Yusupov M.S. Aminofenol izomerlarining pikolin kislota bilan mikroto‘lqinli pechda amid olish reaksiyalari / “Zamonaviy fizik-kimyoviy tadqiqot usullarining ilmiy va ishlab chiqarish sohasidagi integratsiyasi” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallar to‘plami. – Toshkent, 2023. – В. 150.

18. Bo‘riyeva D.M., Abdushukurov A.K. o-Anizidin va 2-piridin karbon kislotani to‘g‘ridan-to‘g‘ri amidlash reaksiyasi / “Nazariy va eksperimental kimyo hamda kimyoviy texnologiyaning zamonaviy muammolari” mavzusidagi Xalqaro ilmiy-amaliy anjumani materiallari. – Qarshi, 2023. – В. 420-422.

19. Bo‘riyeva D.M., Abdushukurov A.K. N-(p-tolil)-pikolinamid sintezi / Barqaror rivojlanishda kimyo fanining roli mavzusidagi professor-o‘qituvchilar,

yosh olimlar, magistrantlar va iqtidorli talabalar ishtirokidagi ilmiy-amaliy anjumani to'plami. – Toshkent, 2024. – B. 29-30.

20. Bo'riyeva D.M., Abdushukurov A.K., Xajiyeva Z. N-(3-nitrofenil)-pikolinamidlar sintezi / "Zamonoviy organik kimyo: yutuqlar, muammolar, yechimlar" mavzusidagi Xorijiy olimlar ishtirokidagi Respublika ilmiy-amaliy anjumani materiallari. – Toshkent, 2024. – B. 19.

21. Burieva D., Abdushukurov A. Synthesis of N-(6-aminopyridin-2-yl)-picolinamide / "Modern chemistry of medicines" International internet conference. – Ukraine, 2024. – P. 17.

Avtoreferat “_____” tahririyatda tahrirdan o‘tkazildi.

Bosishga ruxsat etildi: _____yil.
Qog‘oz bichimi 60x84 1/16. Adadi ___-nusxa.
Buyurtma № _____

“ _____ “ bosmaxonasida chop etildi.
Toshkent sh.