

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

O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI

BOBONAZAROVA SARVINOZ HABIBULLAYEVNA

**TOLUIDINNI XLORATSETILLASH REAKSIYALARI VA OLINGAN
BIRIKMALARNING XOSSALARI**

02.00.03 – Organik kimyo

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

Toshkent – 2025

**Kimyo fanalari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi avtoreferati
mundarijasi**

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

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

Bobonazarova Sarvinoz Habibullayevna

Toluidinni xloratsetillash reaksiyalari va olingan birikmalarning
xossalari..... 3

Бобоназарова Сарвиноз Ҳабибуллаевна

Реакции хлорацетилирования толуидина и свойства полученных
продуктов.....25

Bobonazarova Sarvinoz Habibullayevna

Chloroacetylation reactions of toluidine and properties of the obtained
compounds49

E'lon qilingan ishlar ro'yxati

Список опубликованных работ

List of published works53

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

O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI

BOBONAZAROVA SARVINOZ HABIBULLAYEVNA

**TOLUIDINNI XLORATSETILLASH REAKSIYALARI VA OLINGAN
BIRIKMALARNING XOSSALARI**

02.00.03 – Organik kimyo

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

Toshkent – 2025

Falsafa doktori (Doctor of Philosophy) dissertatsiyasi mavzusi O‘zbekiston Respublikasi Olit ta’lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasining B2024.1.PhD/K717 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: Ziyodullayev Odiljon Egamberdiyevich
kimyo fanlari doktori, professor

Abdurazakov Asqar Sheraliyevich
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 20__-yil “__” _____ soat _____ dagi majlisida bo‘lib o‘tadi (Manzil: 100174, Toshkent, Universitet ko‘chasi, 4-uy. Tel.: (998 71) 227-12-24, faks: (998 71) 246-53-21; 246-02-24. e-mail: ilmiy_kengash@nuu.uz).

Dissertatsiya bilan O‘zbekiston Milliy universitetining Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (__ 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 20__-yil “__” _____ kuni tarqatildi
(20__-yil “__” _____ dagi _____ 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. Dunyoda bugungi kunda alifatik va aromatik aminobirikmalarning alkil-arilamidlari hamda ularning hosilalari asosida sintez qilinadigan birikmalar tibbiyotda va farmatsevtikada turli diabet, saraton, alsgeymer kasalligiga qarshi immunostimulyator faollikka ega bo'lgan, turli patogen mikroorganizmlarga qarshi biologik faol birikmalar, qishloq xo'jaligida gerbitsid va fungitsidlar sifatida keng miqyosda qo'llanilmoqda. Bu birikmalarni sintez qilishda, ayniqsa, aromatik aminlarni xloratsetillash natijasida olingan N-atsetamid hosilalari prostata saratoniga qarshi ishlatilayotgan bikalutamid va flutamid preparatlari hamda ko'krak bezi saratoniga qarshi alpelisib kabi preparatlar ko'rinishida ishlatiladi. Ayniqsa, toluidinlarni xloratsetillash va 2-xlor-N-tolilatsetamidlar olish reaksiyalarini yashil kimyo tamoyillariga asoslangan holda olib borish muhim amaliy ahamiyat kasb etadi.

Bugungi kunda jahonda aminobirikmalarni, jumladan, aromatik aminlarni, tarkibida, asosan, azot tutgan geterohalqali birikmalarni xloratsetillash sp^2 gibridlangan uglerod atomida nukleofil almashinish reaksiya mexanizmida N-atsetamid bog'li birikmalar sintezida tadqiqotlar olib borilgan. 2-Xlor-N-atsetamidlar asosida turli faol nukleofil reagentlar bilan sp^3 gibridlangan uglerod atomida nukleofil almashinish reaksiyalari orqali ko'plab tadqiqotlarni amalga oshirish muhim ilmiy ahamiyatga ega.

Respublikamizda so'nggi yillarda ilmiy tadqiqot mavjud bilimlarni oshirishga qaratilgan va tadqiqotni sanoatlashtirish, sanoatni rivojlantirishning uzviy bog'liqligini ta'minlash, 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. Shu yo'nalishda, bugungi kunda aromatik aminlarni va geterohalqali birikmalarni xloratsetillash reaksiyalari asosida N-atsetamid birikmalar sintezining optimal sharoitlarini topish hamda olingan birikmalarning tuzilishini zamonaviy fizik-kimyoviy usullar bilan tahlil qilish, reaksiyaning yuqori unumlar bilan borishiga ta'sir etuvchi asosiy omillarni va reaksiya qonuniyatlarini aniqlash, olingan birikmalarning fizik-kimyoviy va biologik xossalarni o'rganish hamda tarkibida turli funksional guruh tutgan biologik faol moddalarni yaratish uchun zarur bo'lgan ilmiy tadqiqot ishlarini kengaytirish muhim hisoblanadi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2021-yil 13-fevraldagi PQ-4992-son "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 qarori, 2020-yil 12-

¹ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 6-iyuldagi PF-60-son "2022-2026-yillarga mo'ljallangan yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida"gi Farmoni.

avgustdagi PQ-4805-son “Kimyo va biologiya yo‘nalishlarida uzluksiz ta’lim sifatini va ilm-fan natijadorligini oshirish chora tadbirlari to‘g‘risida”gi qarori va 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-son “Yangi O‘zbekistonning 2022-2026-yillarga mo‘ljallangan taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risida”gi farmoni hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me‘yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya ishi muayyan darajada xizmat qiladi.

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

Muammoning o‘rganilganlik darajasi. Dunyoning ko‘pgina rivojlangan mamlakatlarida aromatik uglevodorodlarni, geterohalqali birikmalarni xloratsetillash reaksiyalari organik kimyo yo‘nalishida keng o‘rganilgan, xususan, xorijda maqsadli sintezlarni amalga oshirish bo‘yicha jahonning yetakchi olimlari ilmiy tadqiqot ishlarini olib bormoqda. Hindistonlik A.Mohammed, S.Siham, T.Bouchra va M.Mohamedlar biologik faol – saratonga, virusga, antimalarial-antiparazitlik bezgakka, mikroblarga va yallig‘lanishga qarshi moddalar sintez qilish maqsadida aromatik aminlarni xloratsetillash reaksiyalarini olib borgan.

Respublikamizda aromatik va geterohalqali birikmalarni xloratsetillash reaksiyalari yo‘nalishida bir qancha yetakchi olimlar ilmiy izlanishlar olib borganlar, masalan, I.P.Sukervanik, N.G.Sidorova, Q.N.Ahmedov, T.T.Do‘stmuhammedov, A.K.Abdushukurov va boshqalar aromatik birikmalar, aromatik aminlar, geterohalqali birikmalarni xloratsetillash reaksiyalarini takomillashtirishga hissalarini qo‘shishgan hamda yangi gerbitsid, fungitsid faollikka ega bo‘lgan moddalar olingan.

Adabiyot ma’lumotlariga ko‘ra, aromatik aminobirikmalarni xloratsetillash reaksiyalari va hosil bo‘lgan xloratsetil birikmalarni tozalash usullari haqidagi ma’lumotlar keng miqyosda keltirilgan, ammo toluidin izomerlarini xloratsetillash reaksiyalari sistemstik o‘rganilmagan. Bundan tashqari, olingan 2-xlor-N-tolilatsetamidlarni alkaloidlar bilan to‘g‘ridan-to‘g‘ri nukleofil almashinish reaksiyalari o‘rganilmagan. Shu sababli, mazkur dissertatsiya ishi toluidin izomerlarini xloratsetillash reaksiyalari orqali olingan 2-xlor-N-tolilatsetamidlarning alkaloidlar bilan reaksiyalari asosida tibbiyotda, qishloq xo‘jaligida, sanoatda foydalanish mumkin bo‘lgan, tarkibida N-atsetamid bog‘i saqlagan, biologik faol birikmalar maqsadli sinteziga qaratilgan.

Dissertatsiya mavzusining dissertatsiya bajarilgan oliy ta’lim muassasasi ilmiy tadqiqot ishlari rejalari bilan bog‘liqligi. Dissertatsiya O‘zbekiston 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: toluidinni xloratsetillash reaksiyalari maqbul usullarini takomillashtirish va olingan birikmalarning ba’zi alkaloidlar bilan reaksiyalarini tadqiq qilish.

Tadqiqotning vazifalari:

– toluidin izomerlarini xloratsetillash reaksiyalarini ultratovush ta'sirida xona haroratda olib borish usullarini tadqiq qilish hamda xloratsetillash reaksiyalaridagi nisbiy faollik qatorini aniqlash;

– 2-xlor-N-tolilatsetamidlar hosil bo'lish unumiga asos ta'sirini, erituvchi tabiati hamda reaksiya davomiyligini o'rganish;

– 2-xlor-N-tolilatsetamidlarni ba'zi alkaloidlar: 1-(3,4-dimetoksifenil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin (F7), sitizin, salsolin, psevdofedrin, 8-oksixinolin, anabazin bilan nukleofil almashinish reaksiyalari uchun maqbul sharoitlarini aniqlash;

– reaksiya natijasida olingan organik birikmalarning tuzilishini fizik-kimyoviy tadqiqot usullari yordamida tasdiqlash hamda qo'llanilish sohasini asoslash;

– sintez qilingan yangi N-tolilatsetamidlarni alkaloidli hosilalarining biologik faolligini tadqiq qilish.

Tadqiqotning obykti sifatida *orto-*, *meta-*, *para-*toluidin izomerlari, anilin, xloratsetilxlorid, F7, sitizin, salsolin, psevdofedrin, 8-oksixinolin, anabazin gidroxloridlar va ular asosida sintez qilingan birikmalar tanlangan.

Tadqiqotning predmeti. N-xloratsetillash, xloratsetilxloridning sp^2 -gibridlangan uglerod atomida nukleofil almashinish reaksiyalari, N-xloratsetil mahsulotlarni N-, O-nukleofillar bilan nukleofil almashinish reaksiyalari va reaksiya mahsulotlarining fizik-kimyoviy xossalari aniqlashdan iborat.

Tadqiqot usullari. Tadqiqotlar jarayonida yuqqa qatlamli xromatografiya (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:

– toluidinlarni xloratsetillash reaksiyalari ilk bor ultratovush ta'sirida $-5-2^{\circ}C$ haroratda, atsetonitril erituvchisida olib borilgan va toluidin izomerlarini xloratsetillash reaksiyalarida unum *o*-toluidin < *m*-toluidin < *p*-toluidin qatorida, azot atomining elektron zichligi va asosiligi ortishiga mos ravishda, ortib borishi isbotlangan;

– ilk bor 2-xlor-N-tolilatsetamid izomerlarini ba'zi tanlangan F7, sitizin, salsolin, psevdofedrin, 8-oksixinolin, anabazin alkaloidlar bilan nukleofil almashinish reaksiyalari maqbul sharoitda yuqori unum bilan mahsulot ajratib olingan, ushbu reaksiyalar uchun erituvchilarning etilatsetat < 1,4-dioksan < atseton < dimetilformamid – (DMFA) selektivlik qatori aniqlangan;

– 2-xlor-N-tolilatsetamidlarni alkaloidlar bilan reaksiyalari qizdirish bilan olib borilganga qaraganda ultratovush ta'sirida yuqori unum bilan mahsulot hosil bo'lishiga erishilgan, bu harorat ta'sirida molekulalarning harakati tezlashishi hisobiga, ultratovush sharoitida esa atomlar orasidagi bog'larning tebranishlar soni ortishi bog'larning uzilishini osonlashishi va yangi bog'ning hosil bo'lishi tezlashishi bilan izohlandi;

– 2-xlor-N-tolilatsetamid izomerlarini ba'zi tanlangan F7, sitizin, salsolin, psevdofedrin, 8-oksixinolin, anabazin alkaloidlari bilan nukleofil almashinish

reaksiyalariga ilk bor kam miqdordagi DMFA ta'siri o'rganilgan va DMFA ni katalitik ta'siri uchun mexanizm taklif qilindi;

– 2-xlor-N-tolilatsetamid izomerlarini alkaloidlar bilan nukleofil almashinish reaksiya unumlari asosida tanlab olingan alkaloidlarning F7>psevdoefedrin> sitizin>anabazin>salsolin>8-oksixinolin faollik qatori aniqlangan va bu molekuladagi azot atomining nukleofilligi ortishi bilan izohlandi.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

Sintez qilingan birikmalardan 2-xlor-N-*p*-tolilatsetamidning 1-(3,4-dimetoksifenil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin alkaloidi bilan hosilasi antioksidantlik faolligi aniqlangan hamda ushbu moddaning o'tkir zaharlash xususiyati natijalari V sinf – deyarli zaharli bo'lmagan birikmalar (LD₅₀) >2500 mg/kg sinfiga mansub ekanligi aniqlangan;

2-xlor-N-*p*-tolil-atsetamid, 2-xlor-N-*m*-tolil-atsetamidning F7 alkaloidi bilan hosilasi va 2-xlor-N-*m*-tolil-atsetamidning psevdoefedrin alkaloidi bilan hosilasining fazoviy tuzilishi hamda barcha kristallografik kattaliklari isbotlangan hamda Xalqaro Kembrij kristallografik ma'lumotlar bazasiga kiritilgan;

2-(xinolin-8-oksi)-N-*m*-tolilatsetamid va 2-(sitizin)-N-*m*-tolilatsetamid moddalarining metall ionlari bilan xelatlashish yoki kompleks hosil qilish qobiliyati yuqori ekanligi dalillangan.

Tadqiqot natijalarining ishonchliligi ishda qo'llanilgan YuQX, IQ, ¹H va ¹³C YaMR-spektroskopiya, xromato-mass-spektrometriya, RTT va dalolatnomalar mavjudligi bilan izohlanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarini ilmiy ahamiyati, toluidin izomerlarini xloratsetillash reaksiyalari ultratovushli suv hammomida yuqori unum bilan sintez qilingan va 2-xlor-N-tolilatsetamidlarni ba'zi alkaloidlar bilan nukleofil almashinish reaksiyalari asosida maqsadli sintezlar amalga oshirilgan, maqbul sharoitlarda 94 %gacha yuqori unumlar bilan mahsulot ajratib olingan. Katalitik miqdordagi DMFA ishtirokida yuqori unum bilan yangi moddalar sintez qilingan va reaksiya mexanizmi taklif etilgan.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati toluidin izomerlarining xloratsetillash reaksiyalari natijasida 3 ta, 2-xlor-N-tolilatsetamid izomerlarining F7, sitizin, salsolin, psevdoefedrin, 8-oksixinolin, anabazin alkaloidlari bilan 18 ta yangi alkaloidli atsetamidlar sintez qilingan hamda birikmalar orasida yuqori antioksidant xususiyatga ega moddalar borligi va ularning keyingi amaliy tadqiqotlar uchun izlanish obyekti bo'la olishi bilan asoslanadi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi 2-Xlor-N-tolilatsetamidlarni ba'zi alkaloidlar bilan reaksiyalari bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

2-xlor-N-*p*-tolil-atsetamid, 2-xlor-N-*m*-tolil-atsetamidning F7 alkaloidi bilan hosilasi va 2-xlor-N-*m*-tolil-atsetamidning psevdoefedrin alkaloidi bilan hosilasining RTT natijalari Kembrij kristallografik markazi ma'lumotlar bazasiga kiritilgan (Cambridge Crystallographic Data Centre ning 2023-yil 12-apreldagi 2255655-sonli, 2023-yil 12-apreldagi 2255648-sonli, 2025-yil 26-iyundagi 2467626-sonli ma'lumotnomalari). Natijada 2-xlor-N-tolil-atsetamid izomerlarini

alkaloidlar bilan hosilalari tarkibiga kiruvchi yangi moddalarning tuzilishini aniqlash imkonini bergan;

2-(Xinolin-8-oksi)-N-*m*-tolilatsetamid va 2-(sitizin)-N-*m*-tolilatsetamid moddalarining metall ionlari bilan xelatlashish, ya'ni molekuladagi ikki yoki undan ortiq koordinatsion atomlar bilan koordinatsion bog'lar orqali metall ionlarini o'z ichiga olgan geterotsiklik tuzilmani (xelat halqasini) yoki kompleks hosil qilish qobiliyati yuqori ekanligi aniqlangan. Natijada shu moddalar reaktiv sifatida O'zbekiston Respublikasi (IIV EKBM) – ichki ishlar vazirligi ekspertiza kriminalistika bosh markazi portlash-texnik ekspertizalar bo'limining turli xildagi tekshirilayotgan tarkibida metal ionlari tutgan namunalar tarkibidagi metallarni aniqlash va ajratish uchun qulay reaktiv vazifasini bajarish imkonini bergan. Bu moddalar reagent sifatida amaliyotga tadbiiq qilingan va (O'zbekiston Respublikasi (IIV EKBM) – ichki ishlar vazirligi ekspertiza kriminalistika bosh markazi portlash-texnik ekspertizalar bolimining 2025-yil 24-apreldagi 21/a-691-son) ma'lumotnomasi olingan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Dissertatsiya ishining asosiy natijalari 4 ta xalqaro va 13 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 22 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, 3 ta maqola xorijiy jurnallarda (jumladan, ulardan 1 tasi Scopus bazasida indeksatsiya qilingan jurnalda) nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya kirish, uchta bob, xulosa, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovalardan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 107 betni tashkil qiladi².

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirish qismida o'tkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati haqida ma'lumot berilgan, maqsad va vazifalari keltirib o'tilgan, obykti 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 "**Aromatik birikmalarni xloratsetillash reaksiyalari**" deb nomlangan **birinchi bobida** mavzu bo'yicha xorijiy va mahalliy adabiyotlarda aromatik birikmalarni turli xil sharoitlardagi xloratsetillash reaksiyalari, reaksiyalardan olingan mahsulotlarning tuzilishi va amaliy ahamiyati hamda turli O-, C-, N-, S-xloratsetil birikmalarning sintezi, reaksiyalarning sharoitlari,

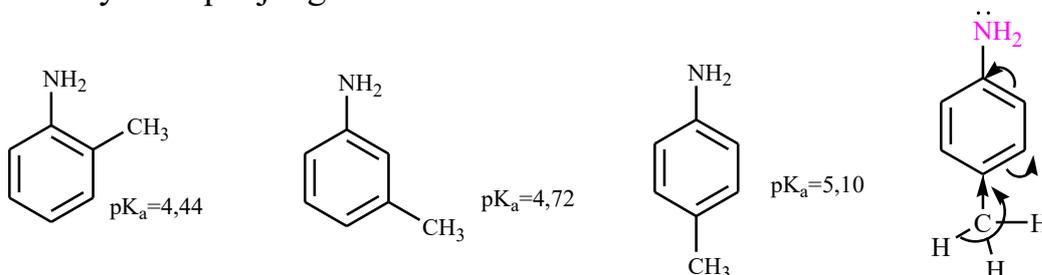
² Muallif O'zR FA O'MKI Alkaloidlar kimyosi laboratoriya mudiri, k.f.d. Sh.N.Jo'raqulovga va O'zMU Kimyo fakulteti k.f.n., prof.v.b. X.S.Tojimuhamedovga dissertatsiya ishini bajarishda ko'rsatgan yordamlari uchun o'zining samimiy minnatdorchiligini bildiradi.

erituvchi va qo'llanilgan asosning tabiati 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.

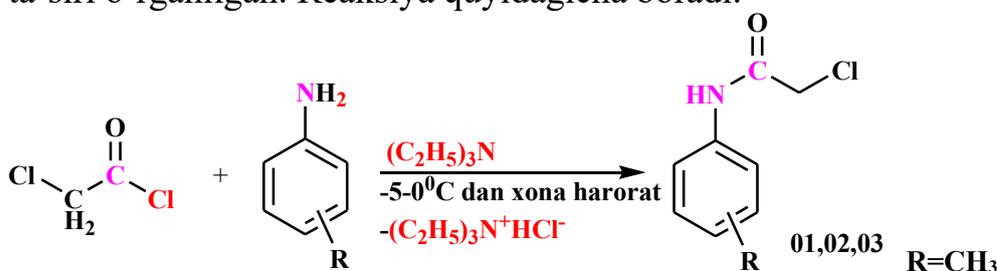
Dissertatsiyaning **“Toluidinni xloratsetillash va olingan N-xloratsetil birikmalarning nukleofil almashinish reaksiyalari (olingan natijalar va ularning muhokamasi)”** deb nomlangan **ikkinchi bobida** olingan tadqiqot natijalari keltirilgan va toluidinlarni xloratsetilxlorid – (XAX) bilan N-xloratsetillab olingan 2-xlor-N-tolilatsetamidlar hamda ular asosida N-tolilatsetamidlarning alkaloidli hosilalar sintezi tahlil qilingan.

Toluidinlarni xloratsetilxlorid bilan N-xloratsetillash reaksiyalari.

Aromatik aminlar alifatik to'yingan aminlarga nisbatan kuchsiz asosdir. Chunki aromatik aminlarda benzol yadrosining manfiy induksion (-J) va manfiy mezomer (-M) ta'siri hisobiga, aminoguruh azot atomining elektron zichligini keskin kamaytirib yuboradi va natijada mos ravishda asoslik ham kamayadi. Aromatik aminlarni benzol yadrosida o'rinbosarlarning bo'lishi asoslik xossasiga ta'sir qiladi. Aromatik aminlarning asoslik xossasini elektronoakseptor o'rinbosarlar kamaytiradi, elektrondonor o'rinbosarlar esa oshiradi, bundan tashqari o'rinbosarlarning joylashgan holatiga qarab ba'zi fizik xossalari, molekulaning fazoviy ta'siri turlicha bo'ladi. Toluidinlarning orto-, para-izomerlarida elektron siljishi konyugirlangan qo'shbo'g'lar orqali to'g'ri N-C bog'iga boradi va azotda elektron zichlik ortadi natijada asosligi yuqori bo'lishi kerak, ammo orto-toluidinning pKa qiymati kichikligini fazoviy qiyinchilik yoki fazoviy to'siq vujudga kelishi bilan tushuntirish mumkin.

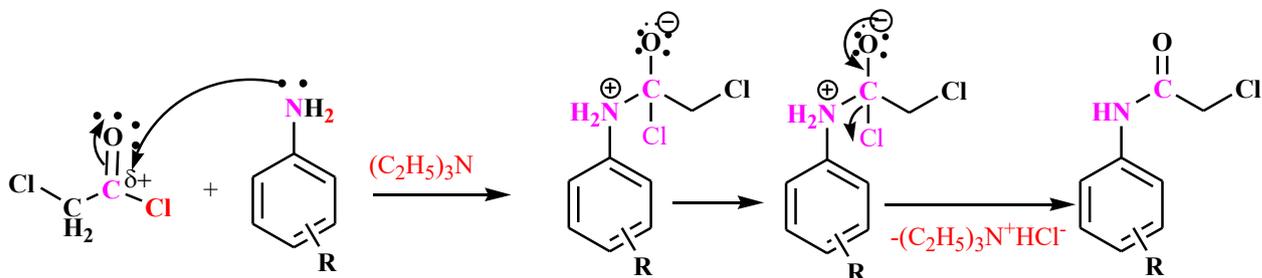


Toluidin izomerlarini xloratsetillash reaksiyalari turli sharoitlarda o'rganildi. Reaksiyaning borishiga asos ((TEA)-trietilamin, K_2CO_3), erituvchi ta'siri o'rganilgan. Reaksiya quyidagicha boradi:



Reaksiyaning mexanizmi quyidagicha taklif etildi: XAX molekulasida karbonil guruhi bilan bog'langan xlor atomining manfiy induksion (-J) va kislorod atomining manfiy mezomer (-M) ta'siri natijasida karbonil guruh uglerod atomining elektronga taqchilligi, musbat zaryad qiymati nihoyatda ortadi.

Natijada toluidin molekulasidagi elektron zichligi eng ko'p to'plangan aminoguruhning juft elektronlari nukleofil hujum qiladi. Toluidinni azot atomidagi bir juft elektronlari hisobiga azot-uglerod bog'i hosil bo'ladi, kislorod qo'sh bog'ining bittasi uzilib anion holga o'tadi va uglerod- xlor bog'idagi bir juft elektronlar xlor atomiga siljiydi hamda bu atom anion holatida ajralib chiqadi, kislorod bog'i tiklanadi va qo'sh bog' holatiga o'tadi.



Toluidin izomerlarini N-xloratsetillash reaksiyalari turli sharoitda o'rganildi. Dastlab reaksiyalar turli erituvchilarda, reagentlar bir xil mol nisbatida va -2°C dan past haroratda 5-6 soat davomida olib borildi. Reaksiya mahsulotlari ajratib tozalandi.

1-Jadval

2-Xlor-N-tolilatsetamidlar olish reaksiyalariga erituvchi va asosning ta'siri:
(Toluidin: XAX:asos 1:1:1 nisbat $-2-5^{\circ}\text{C}$ da 6 soat davomida)

Reagent	Mahsulot tartib raqami va $T_{\text{suyuq}}, ^{\circ}\text{C}$	Erituvchi	Mahsulot unumi, %		Rf
			TEA	K_2CO_3	
o-Toluidin	01 106	Atsetonitril	83	90	0,65
		Benzol	78	78	
m-Toluidin	02 183	Atsetonitril	85	93	0,62
		Benzol	79	82	
p-Toluidin	03 175	Atsetonitril	88	94	0,73
		Benzol	85	85	

Toluidin izomerlarining XAX bilan reaksiyalari sp^2 gibridlangan uglerod atomida nukleofil almashinish reaksiyasi bo'lib,

bunday reaksiyalar uchun, asosan, qutbli erituvchilardan foydalaniladi. Toluidin izomerlarining XAX bilan reaksiyalari uchun qutbli va qutbsiz erituvchilar tanlab olindi hamda qutbsiz erituvchida ham yaxshi unum bilan mahsulot olishga erishilgan. Bundan tashqari, xuddi shu tajribalar asosini ta'sirini o'rganish maqsadida TEA va K_2CO_3 ishtirokida olib borildi. Toluidin izomerlarining XAX bilan reaksiyalarida ajralib chiqadigan HCl ni tortib oluvchi TEA ga nisbatan K_2CO_3 ishtirokidagi reaksiyalarda qisman unumning ortganligini ko'rishimiz mumkin. QYuKA nazariyasiga ko'ra, K_2CO_3 TEA ga nisbatan asoslilik yuqoriroq ekanligi bilan izohlash mumkin.

Toluidinlarni xloratsetillash reaksiyalariga ultratovush ta'siri

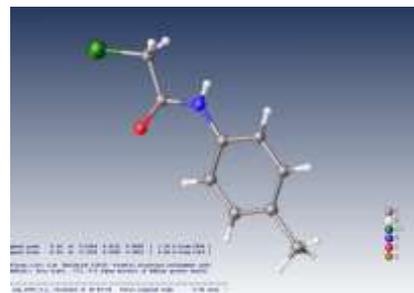
Tadqiqotlarni davom ettirilgan holda reaksiya davomiyligini kamaytirish va reaksiya unumini oshirish maqsadida reaksiyalar yuqoridagi sharoitda ultratovush ta'sirida, xona haroratida olib borildi. Reaksiya davomiyligini har 15 daqiqada

YuQX usulida tekshirildi. Reaksiyalar uchun bir nechta erituvchi tanlab olindi. Reaksiya davomiyligi 1 soatni tashkil etdi. Ultra tovush sharoitida, atsetonitril erituvchisida K_2CO_3 ishtirokida olib borilgan reaksiyalar yuqori unumlar bilan mahsulot olinganligi sababli maqbul sharoit deb tanlandi.

2-jadval

Toluidinni XAX bilan reaksiyalarida reaksiya unumiga ultra tovush, erituvchi ta'siri (XAX: toluidin: K_2CO_3 1:1:1 nisbatda, reaksiya davomiyligi 1 soat, harorat-2-5^oC da)

№	Erituvchilar	2-Xlor- <i>o</i> -tolilatsetamid 01	2-Xlor- <i>m</i> -tolilatsetamid 02	2-Xlor- <i>p</i> -tolilatsetamid 03
1	Atsetonitril	88	90	91
2	Atseton	86	90	91
3	Dioksan	87	89	90
4	Benzol	86	85	87



1-rasm. 2-Xlor-N-*p*-tolilatsetamidning kristal tuzilishi.

Toluidin izomerlarini xloratsetillash reaksiyalarida erituvchining qutbliligi ortishi bilan reaksiya unumining ortishi kuzatildi. Atsetonitril erituvchisida eng yuqori unum bilan mahsulot olishga erishildi. Bundan tashqari reaksiyada ajralib chiqqan HCl ni tortib oluvchi asos K_2CO_3 dan foydalanildi, chunki adabiyotlarda keltirilishicha ultratovushli sharoitda reaksiya unumi reaksiyon aralashmadagi zarrachalar turiga va o'lchamiga bog'liq.

Sintez qilingan birikmalarning individualligi YuQX usuli yordamida aniqlangan. YuQX uchun geksan: etilatsetat: metanol (5:1:0.25) sistemasi tanlandi va R_f qiymatlari aniqlangan. 2-Xlor-N-tolilatsetamidlarning tuzilishi IQ, YaMR va RTT usullari bilan tasdiqlangan.

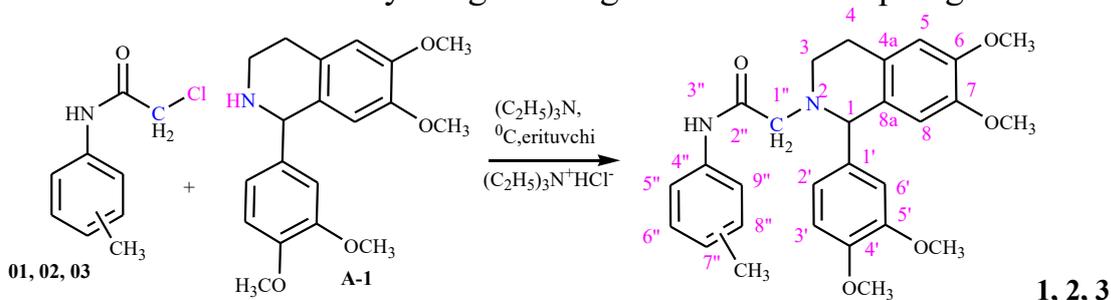
Sintez qilingan 2-xlor-N-*o*-tolilatsetamid (**01**) molekulasida amid bog'i (CO-NH) mavjud bo'lib IQ-spektri (KBr, ν , cm^{-1}) 3264 cm^{-1} sohada N-H bog'ining valent tebranishi kuzatiladi, 1660 cm^{-1} sohada C=O bog'ining valent tebranishi, 746-713 cm^{-1} sohada monoxloralmashgan alkilgalogenid CH_2-Cl bog'ining valent tebranishi, 1556 cm^{-1} sohada aromatik halqadagi C-N ikkilamchi amid bog'ining deformatsion tebranishlari, 746 cm^{-1} sohada 1,2-almashgan aromatik halqani deformatsion tebranishlari kuzatildi. Sintez qilingan 2-xlor-N-*o*-tolilatsetamidni ¹H YaMR spektrlarida CH_3 protonlari 2.32 m.u. sohada singlet, CH_2-Cl ga tegishli protonlar 4.16 m.u. sohada singlet, Ar-halqaga tegishli protonlar 6.96 m.u. sohada dublet, 7.2 m.u. sohada triplet, 7.39 m.u. sohada dublet, 7.1 m.u. sohada singlet signallari kuzatildi, ¹³C YaMR spektrlarida esa CH_3 guruhdagi C- 17.87 m.u. sohada, CH_2-Cl ga tegishli C-43.59 m.u. sohada, Ar-halqaga tegishli C- 126.75, 127.42, 127.82, 131.67, 134.31, 136.26 m.u. sohada, C=O ga tegishli C-168,1 m.u. eng kuchsiz sohada signallari kuzatildi.

2-Xlor-N-tolilatsetamidlarni alkaloidlar bilan nukleofil almashinish reaksiyalari

2-Xlor-N-tolilatsetamid izomerlarining xossalari o'rganish maqsadida bir nechta omillar inobatga olindi; birinchidan, sintez jarayonining soddaligi, ikkinchidan, tanlab olingan alkaloidlarning noyob xususiyatga ega ekanligi, ya'ni biologik faol birikmalar va uchunchidan, tanlangan alkaloidlarning tabiiy o'simliklardan olinishidir. Ushbu birikmalarning biologik faolligini bashorat qilish uchun PASS (Predicton of Activity Spectra for Substances) kompyuter tizimi ma'lumotlaridan foydalanildi va maqsadli sintez amalga oshirildi. Tadqiqotni keyingi bosqichini olib borish uchun N-nukleofil va O-nukleofil reaksiyon markaziga ega bo'lgan bir nechta alkaloidlar tanlab olindi.

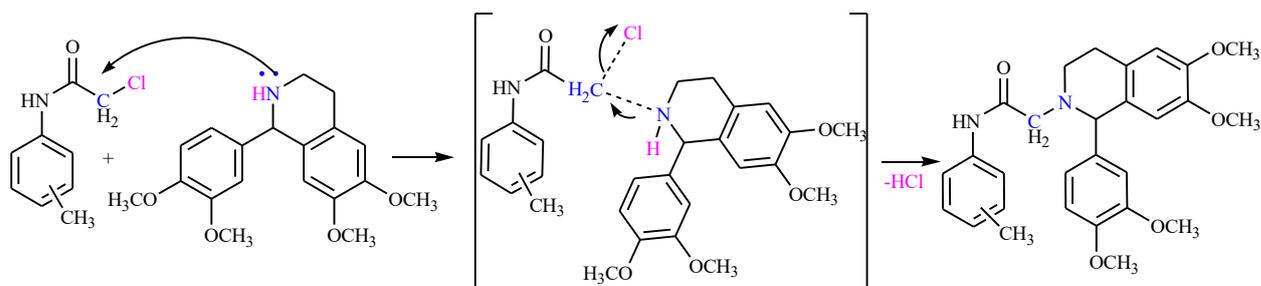
2-Xlor-N-tolilatsetamidlarni F7, psevdofedrin, sitizin, anabazin, 8-oksixinolin, solsalin alkaloidlari bilan erituvchini qaynash haroratida N-nukleofil almashinish reaksiyalari

F7 alkaloidi antiaritmik va lokal anestezik faollikni ko'rsatadigan vosita bo'lib, 2-xlor-N-tolilatsetamid izomerlari bilan nukleofil almashinish reaksiyalar olib borildi hamda reaksiyaning borishiga erituvchi va vaqtning ta'siri o'rganildi.

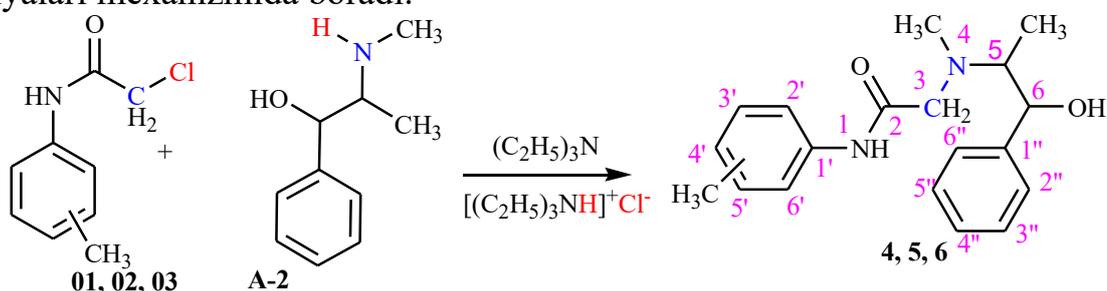


Reaksiya sp^3 gibridlangan uglerod atomida nukleofil almashinish reaksiyasi S_N2 mexanizmi bo'yicha boradi. 2-Xlor-N-tolilatsetamid molekulasidagi $\text{CH}_2\text{-Cl}$ bog'ida xlorning manfiy induksion (-I) va CH_2 ga bog'langan karbonil guruhdagi kislorodning manfiy mezomer (-M), karbonil guruhning manfiy induksion (-J) ta'siri natijasida CH_2 da qisman musbat zaryad, ya'ni elektronga taqchillik paydo bo'ladi, natijada F7-1-(3,4-dimetoksifenil)-6,7-dimoksi-1,2,3,4-tetragidroxinolin molekulasidagi NH ning juft elektronlari hisobiga nukleofil hujumiga uchraydi, bir vaqtning o'zida Cl^- anioni ajraladi va azot juft elektronlarini tiklaydi. HCl trietilamin bilan to'rtlamchiammoniy xlorid tuzini hosil qiladi hamda **1, 2, 3** mahsulot hosil bo'ladi.

Reaksiya mexanizmi quyidagicha taklif etildi.



Keyingi N-nukleofil tabiatiga ega bo'lgan psevdofedrin alkaloidi bilan reaksiyalari o'rganildi. Psevdofedrin adrenomimetik, bronx kengaytiruvchi, yallig'lanishga qarshi xususiyatga ega bo'lib, uning asosida ko'plab dorivor moddalar sintez qilib olingan. Avvalgi tadqiqotlarga tayangan holda 2-xlor-N-tolilasetamid molekulasiga N-nukleofillik qobiliyatiga ega alkaloidlarni modifikatsiyalash, biologik faol yangi moddalar sintez qilish maqsadida psevdofedrin alkaloidi bilan reaksiyalar olib borildi. Psevdofedrin molekulasida ikkita reaksiyon markaz N-H va O-H bo'lib, zaryadlar zichligini taqsimlanishini Hyper Chem dasturida hisoblandi va N-H da -0,454, O-H qiymatlar esa -0,338 ga teng ekanligi, bu zaryadlar zichligini taqsimlanish qiymati NH guruhda yuqori bo'lganligi, NH dagi azotning nukleofiligi OH ga nisbatan yuqoriligi hisobiga bu reaksiyalar ham yuqoridagi reaksiyalar kabi S_N2 turdagi nukleofil almashinish reaksiyalari mexanizmida boradi.



Reaksiya psevdofedrin molekulasidagi azotning juft elektronlari hisobiga nukleofil 2-xlor-N-tolilasetamid molekulasidagi karbonil guruhga bog'langan CH₂ ga hujumi bilan boshlanadi, reaksiya o'tish holati bilan Cl ni ajralishi azot juft elektronlari hisobiga bog'ni tiklaydi va bunda HCl ni tutuvchi asos sifatida trietilamindan foydalanildi.

Ma'lumki, sp³ gibridlangan uglerod atomida nukleofil almashinish reaksiyasiga S_N2 mexanizmi qutbli erituvchilarda yaxshi boradi. Shu ma'lumotlarga asosan qutbli erituvchilardan atseton, 1,4-dioksan, etilatsetat va DMFA tanlab olindi. Reaksiyalar erituvchini qaynash haroratida, magnitli aralashtirgichda olib borildi va reaksiya davomiyligini har-bir soatda YuQX da aniqlandi. YuQX da tekshirilganda 1 ta yangi dog'va yana boshqa 1 ta yangi dog' izlari borligi kuzatildi, 2-dog' izlari ikkinchi reaksiyon markaz O-alkil mahsulot bo'lib, R_f qiymati 0, 45; 0,49; 0,54 ga teng, lekin tozalash davomida suvga yuvilib ketdi. O-alkil mahsulot juda kam bo'lganligi sababli ajratib olishga erishilmadi. Reaksiya natijalari 3-jadvalda keltirilgan.

Sintez qilingan moddalarning fizik-kimyoviy konstantalari aniqlandi. Jadvaldagi natijalarga ko'ra, tanlab olingan atseton, 1,4-dioksan, etilatsetat va DMFA erituvchilari orasidan etilatsetatda reaksiya unumi pastroq bo'lishi va 2-xlor-N-*o*-tolilatsetamid < 2-xlor-N-*m*-tolilatsetamid < 2-xlor-N-*p*-tolilatsetamid qatorida reaksiya unumi ortishi kuzatildi.

Buning sababini erituvchilarning qutbliligi bilan izohlash mumkin. Bundan tashqari, F7 va psevdofedrin alkaloidlarini reaksiyon qobiliyatini solishtiradigan bo'lsak, psevdofedrinda 2 ta reaksiyon markazning borligi, qisman O-

mahsulotning hosil bo'lishi hisobiga N-mahsulotni unumi biroz F7 ga nisbatan past ekanligini izohlash mumkim.

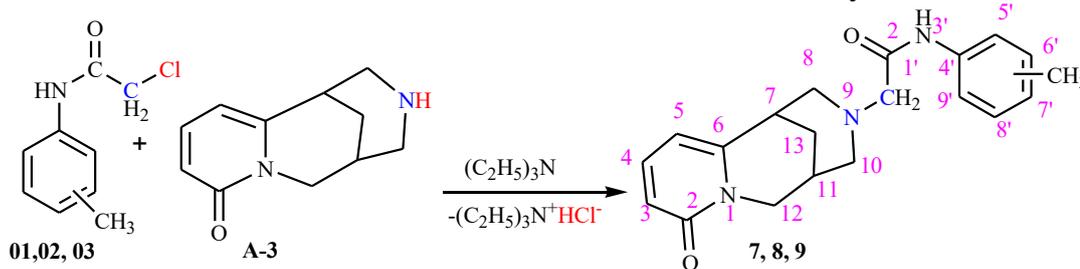
3-Jadval

2-Xlor-N-tolilatsetamidlarni F7 va psevdofedrin alkaloidlari reagentlar 1:1:1 nisbatda TEA asos ishtirokida reaksiya mahsulot unumiga erituvchini ta'siri (Reaksiya davomiyligi 5-6 soat)

№/t.r	Substratlar	Reagentlar	Mahsulot unumi, %.				R _f	T _s , °C
			Etilatsetat 78°C	1,4-Dioksan 101°C	Atseton 56°C	DMF 154°C		
1	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid	F7	66	67	75	80	0,76	67
2	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid		69	71	75	81	0,62	134-137
3	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid		72	77	80	84	0,74	120,1
4	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid	Psevdofedrin	64	68	72	80	0,61	100.4-102,1
5	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid		62	62	70	80	0,71	155,9-157,6
6	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid		67	71	76	82	0,8	134,2-134.7

2-Xlor-N-tolilatsetamidlarni sitizin, anabazin va 8-oksixinolin alkaloidlari bilan erituvchini qaynash haroratida nukleofil almashinish reaksiyalari

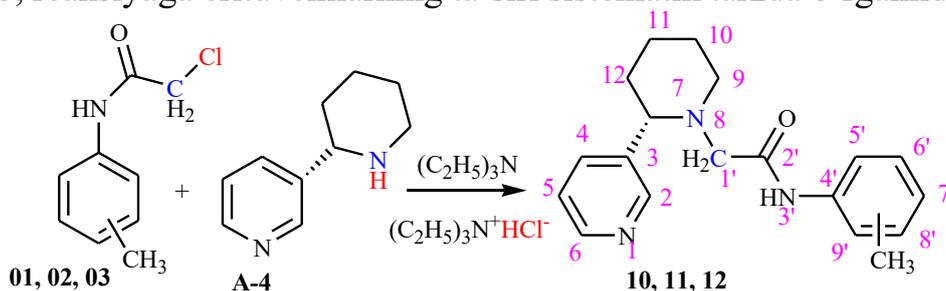
Tadqiqotlar davomini N-nukleofil tabiatiga ega bo'lgan alkaloidlardan sitizin, anabazin va 8-oksixinolin alkaloidlari tanlab olindi. Sitizin-nikotin (tamaki)ga bo'lgan farmakologik qaramlikning bosqichma-bosqich kamayishiga va oxir-oqibatda butunlay yo'qolishiga olib keladi. Shu xususiyatlarini inobatga olgan holda 2-xlor-N-tolilatsetamidlarni sitizin alkaloidi bilan reaksiyalari olib borildi.



Reaksiya yuqoridagi singari S_N2 bimolekulyar nukleofil almashinish mexanizmidagi boradi. Sitizin molekulasidagi N-H nukleofil almashinish reaksiyalariga oson kirishadi. Reaksiyaning borishiga harorat, erituvchi ta'siri o'rganildi.

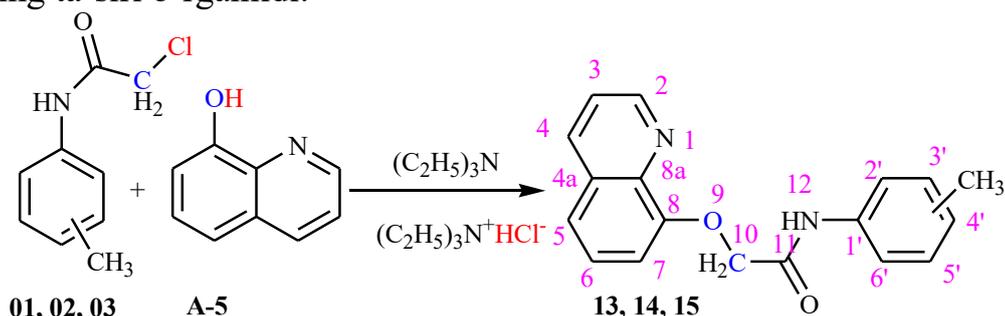
Zamonaviy organik sintezda N-nukleofillarning reaktivligi keng o'rganilmoqda, chunki ular ko'plab bioaktiv birikmalarni olishda asosiy oraliq komponentlar sifatida xizmat qiladi. Sintez qilingan 2-xlor-N-tolilatsetamidlar bilan tadqiqotlarni davom ettirish maqsadida molekulasining N-nukleofilikka ega bo'lgan alkaloidlar orasidan anabazin alkaloidi tanlab olindi. Anabazinning asosiy

texnologik qo'llanish sohasi – insektitsid (hasharotlarga qarshi vosita) sifatida foydalaniladi. Ushbu ilmiy asoslarga tayangan holda tajribaviy tadqiqotlar olib borilib, reaksiyaga erituvchilarning ta'siri sistematik tarzda o'rganildi.



Reaksiya yuqoridagi singari S_N2 bimolekulyar nukleofil almashinish mexanizmidagi boradi.

Tadqiqotning davomi O-nukleofil markaziga ega bo'lgan 8-gidroksixinolin alkaloidi tanlab olindi va N-nukleofil almashinish reaksiya unumlarini taqqoslash maqsadida tadqiqotlar olib borildi. Bu alkaloidni tanlashimizning yana bir muhim jihati 8-oksixinolin kuchli antibakterial va zamburug'larga qarshi xossaga ega bo'lib, uni mikroblarga qarshi preparatlar tayyorlashda ishlatish mumkin. 2-Xlor-N-tolilatsetamid izomerlarining 8-oksixinolin alkaloidi bilan reaksiyalarining borishiga erituvchi, harorat hamda vaqtning ta'siri o'rganildi.



Reaksiya davomiyligi YuQX da tekshirildi. YuQX tekshirish davomida 8-oksixinolin molekulasidagi N-ga ham reaksiya ketishi, ya'ni O-mahsulotdan boshqa yangi dog' izlari kuzatildi, ammo tozalash davomida ajratib olishga erishilmadi. Jadval natijalaridan 2-xlor-N-p-tolilatsetamidlarining sitizin, anabazin alkaloidi bilan reaksiyalari ham yaxshi unumlarda olinganligini ko'rishimiz mumkin. Natijalar nazariy ma'lumotlarga mos sitizin va anabazin alkaloidlariga nisbatan 8-oksixinolin bilan mahsulot unumlarining biroz past bo'lishi 8-oksixinolin molekulasi aromatik N-asos xossasiga egaligi, reaksiyada tuz hosil bo'lishi hisobiga O-mahsulot unumining pasayishiga sabab bo'lgan. Tadqiqot natijalaridan ma'lumki, 8-oksixinolin molekulasidagi O-H guruhi O-nukleofil tabiatiga ega bo'lib nukleofil almashinish reaksiyalariga oson kirishadi.

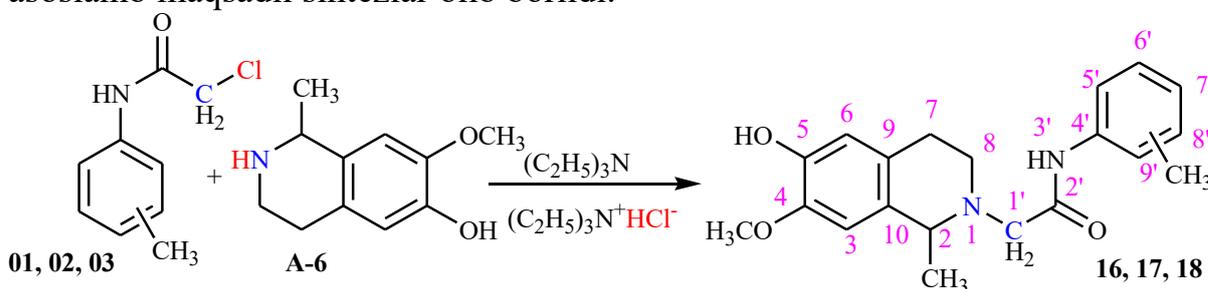
Natijalar N-nukleofil almashinish reaksiya unumlarini taqqoslanganda, masalan, DMF erituvchisida, 2-xlor-N-p-tolilatsetamid bilan F7 alkaloidini 88 %, psevdofedrin alkaloidini 86 %, sitizin alkaloidini 87 %, anabazin alkaloidini mahsuloti 84 %ni tashkil qilib, 8-oksixinolin bilan esa unum 81 % birozgina past ekanligi N-nukleofilning O-nukleofilga nisbatan faolligi bilan izohlash mumkin.

2-Xlor-N-tolilatsetamlarni sitizin, anabazin, 8-oksixinolin alkaloidlari bilan reagentlar 1:1:1 nisbatda TEA asos ishtirokida reaksiya mahsulot unumiga erituvchi ta'siri

№/t.r	Substratlar	Reagentlar	Mahsulot unumi, %.			R _f	T _s , °C
			1,4-Dioksan 101 °C	Atseton 56 °C	DMFA 154 °C		
1/7	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid	Sitizin	71	76	81	0,48	58-60
2/8	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid		70	75	83	0,42	48,1-49,6
3/8	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid		73	80	83	0,52	163,4
4/10	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid	Anabazin	69	72	74	0,53	127,7-130,7
5/11	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid		70	72	76	0,47	57,1-58,3
6/12	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid		71	74	76	0,67	47,7-49,1
7/13	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid	8-Oksixinolin	67	69	71	0,45	58-60
8/14	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid		69	71	78	0,42	187
9/15	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid		70	75	81	0,52	256

2-Xlor-N-tolilatsetamidlarning salsolin alkaloidi bilan nukleofil almashinish reaksiyalarida ultratovush va haroratning ta'siri

2-Xlor-N-tolilatsetamidni salsolin- alkaloidi bilan reaksiyalari olib borildi. Salsolin antigipertenziv faolligini bilan bog'liq, ya'ni salsolin nafas olishni rag'batlantirish va qon bosimini pasaytirish qobiliyatiga ega. Ushbu ma'lumotlarga asoslanib maqsadli sintezlar olib borildi.



Salsolin molekulasida ikkita N-H va O-H reaksiya markazlari mavjud. Tadqiqotlar olib borishdan avval molekulada zaryad zichligini taqsimlanish qiymatini "Hyper Chem" dasturida aniqlovchi N-H bog'ining zaryad qiymati – 0,425 va O-H bog'ining zaryad qiymati – 0,235 hisoblandi hamda reaksiya, asosan, salsolin molekulasining N-nukleofil qismi bilan borishi nazariy jihatdan ko'rsatildi.

2-Xlor-N-tolilatsetamidlarni salsolin alkaloidi 1:1:1 mol nisbatda K₂CO₃ asos ishtirokida reaksiya mahsulot unumiga harorat, (80⁰C) erituvchi, vaqt va ultratovushlarning ta'siri

№	Reagentlar	Erituvchi	Reaksiya davomiyligi, soat.	Mahsulot unumi, %.	R _f	T _s , °C
1	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid	Atseton	6	-	0,65	201,3
		1,4- Dioksan	5	-		
		DMFA	5	-		
		Xlorform: DMFA	3	74		
2	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid	Atseton	6	-	0,46	218,6-218,8
		1,4- Dioksan	5	-		
		DMFA	5	-		
		Xlorform: DMFA	3	78		
3	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid	Atseton	6	-	0,55	210,9-210,2
		1,4- Dioksan	6	-		
		DMFA	6	-		
		Xlorform: DMFA	3	81		

Sintez qilingan 2-xlor-N-tolilatsetamid izomerlarini salsolin alkaloidi bilan reaksiyalari biz tanlab olgan erituvchilarda yaxshi erimasligi aniqlandi. Reaksiyalar magnitli aralashtirgichda erituvchining qaynash haroratida olib borilganda yaxshi ketmaganligi sababli ultratovush (80⁰C) ta'sirida olib borildi. Reaksiya natijalari 5-jadvalda keltirilgan.

Jadval natijalaridan ko'rinadiki, 2-xlor-N-tolilatsetamid izomerlarini salsolin alkaloidi bilan atseton, 1,4-dioksan, DMFA erituvchilaridagi reaksiyalarda mahsulot sintez qilishga erishilmadi. Reaksiyalar xloroform:DMFA 1:1 nisbatda erituvchilar aralashmasida olib borildi. YuQX tekshirish davomida salsolin molekulasidagi N-ga reaksiya ketishi bilan bir qatorda yangi dog' izlari kuzatildi, ammo tozalash davomida ajratib olishga erishilmadi.

Yuqorida keltirilgan 3-5-jadval natijalaridan ko'rishimiz mumkinki, 2-xlor-N-tolilatsetamid izomerlarini F7, psevdofedrin, sitizin, anabazin, 8-oksixinolin va salsolin alkaloidlar bilan reaksiyalarida tanlab olingan erituvchilarning dielektrik o'tkazuvchanligi, ya'ni qutblanuvchanligi ortishi bilan unumning ortishi kuzatildi.

N-tolilatsetamidlarni F7, psevdofedrin, sitizin, anabazin, 8-oksixinolin, alkaloidlari bilan ultratovush ta'sirida nukleofil almashinish reaksiyalari

Tadqiqotlarni 2-xlor-N-tolilatsetamid izomerlarini F7, psevdofedrin, sitizin, anabazin va 8-oksixinolin alkaloidlar bilan reaksiyalarida maqbul sharoit topish maqsadida reaksiyalarni ultratovush ta'sirida 80⁰C haroratda reagentlarning 1:1:1 mol nisbatida atseton, 1,4-dioksan va DMFA erituvchilarda olib borildi. Reaksiya davomiyligi har 15 daqiqada YuQX qilib aniqlandi. Reaksiya natijalari 6-jadvalda keltirilgan.

Tadqiqot natijalariga ko'ra atseton, 1,4-dioksan va DMFA erituvchilarida ultratovush ta'sirida 80⁰C haroratda olib borilgan reaksiyalarda barcha alkaloidlar bilan mahsulot unumining nisbatan ortishi kuzatildi. Bunga sabab ultratovush reaksiya jarayonida molekulada atomlar orasidagi bog'ning tebranishlar sonini

orttiradi va bog'larning uzilishini osonlashtiradi, ya'ni yangi bog'ning hosil bo'lishi tezlashadi. Bundan tashqari, erituvchi qutbliligi ortgan sari reaksiya unumi ortishi kuzatildi. 6-jadvalda har uchala erituvchida ham ultratovush ta'sirida reaksiya unumining ortganligini, DMFA da esa nisbatan qisman yuqoriroq bo'lganligi sababli DMFA ning samarali erituvchi ekanligini tasdiqlaydi. Reaksiya davomiyligini yuqqa qatlam xromatografiyasi (YuQX) orqali tahlil qilindi. Ultratovush ta'sirida 80°C haroratda olib borilgan reaksiya natijalari erituvchi qaynash haroratida olingan natijalar bilan taqqoslandi va olingan mahsulotlarning R_f qiymatlari, fizik konstantalari bir xil ekanligi tasdiqlandi, mahsulot unumlarida farq bo'lishi kuzatildi.

6-Jadval

2-Xlor-N-tolilatsetamidlarni tanlangan alkaloidlar bilan 80°C haroratda ultratovushni ta'siri (reagentlar 1:1:1 nisbatda, 2 soat davomiyligida, asos K_2CO_3)

№/ t.r	Substratlar	Alkaloid	Mahsulot unumi, %			R_f	$T_s, ^\circ C$
			1,4-Dioksan	Atseton (56°C)	DMFA		
1	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid	F7	89	90	92	0,76	67
2	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid		91	91	94	0,62	134-137
3	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid		90	94	96	0,74	120,1
4	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid	Psevdoefidrin	90	91	93	0,61	100,4-102,1
5	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid		89	90	95	0,71	155,9-157,6
6	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid		92	92	96	0,8	134,2-134,7
7	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid	Sitizin	79	82	88	0,48	58-60
8	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid		78	81	88	0,42	48,1-49,6
9	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid		80	81	91	0,52	163,4
10	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid	Anabazin	76	76	82	0,53	127,7-130,7
11	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid		78	81	85	0,47	57,1-58,3
12	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid		84	84	88	0,67	47,7-49,1
13	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid	8-Oksixinolin	81	83	83	0,45	58-60
14	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid		83	85	88	0,42	187
15	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid		89	89	90	0,52	256

Tadqiqot natijalarini tasdiqlash maqsadida (sitizin molekulasida NH-reaksiya markazi bo'lib, bundan tashqari, uchlamchi amin-oddiy bog'lar bilan bog'langan va fazoviy qarshilik tufayli asosiligi past, C=O guruh bor bo'lib) molekuladagi zaryadlar zichligini taqsimlanishi "Hyper Chem" dasturida hisoblandi: NH-(-0,452), C=O- (-0,391), N-(-0,350) qiymatga teng ekanligi aniqlandi. Bu qiymatlarni nazariy ma'lumotlarga taqqoslasak, NH ning nukleofiligi

qutbli erituvchilarda yanada ortadi, ya'ni qutbli erituvchilar nukleofil reagent sitizinning kationi H⁺ ni solvatlab N-nukleofilligini oshiradi.

6-Jadvaldan ko'rinib turibdiki, 2-xlor-N-tolilatsetamidlarni sitizin alkaloidi bilan reaksiyalari 80°C haroratda ultratovush ta'sirida bajarilgan reaksiyalar atseton, 1,4-dioksan va DMFA erituvchilarida yuqoriroq unum bilan ketgan.

Ultra tovush molekulada atomlar orasidagi bog'larning tebranishlar soni ortishi hamda bog'larning uzilishini osonlashishi hisobiga reaksiya tezligi va unumi ortishi kuzatildi. Tadqiqot natijalaridan 2-xlor-N-tolilatsetamidlarni alkaloidlar bilan reaksiyalari qizdirish bilan olib borilganga qaraganda ultratovush sharoitda yuqori unum bilan mahsulot hosil bo'lishi harorat ta'sirida molekullarning harakati tezlashishi hisobiga, ultratovush sharoitida esa atomlar orasidagi bog'larning tebranishlar soni ortishi hamda bog'larning uzilishini osonlashishi va yangi bog'ning hosil bo'lishi tezlashishi bilan izohlandi. Ushbu reaksiyalar uchun DMFA eng maqbul erituvchi bo'lib barcha alkaloidlarda reaksiya mahsulot unumi yuqori bo'lishi kuzatildi.

Tadqiqotning yakunida natijalarni umumlashtirib yashil kimyo tamoyillariga asoslangan holda erituvchi va energiya sarfini kamaytirish maqsadida kafedrada olib borilgan tadqiqotlarga tayangan holda reaksiyalarni kam miqdordagi DMFA ishtirokida olib borildi. Reaksiyalarni olib borish uchun boshlang'ich moddalarning ultratovush ta'sirida reaksiya borishiga yetarli miqdor 0,2 mol (2ml) ekanligi aniqlandi hamda reaksiyalarni shu miqdorda 20°C va 80°C haroratlarda, HCl ni tortib oluvchi asos K₂CO₃ dan foydalanildi. Reaksiya natijalari 7-jadvalda keltirilgan.

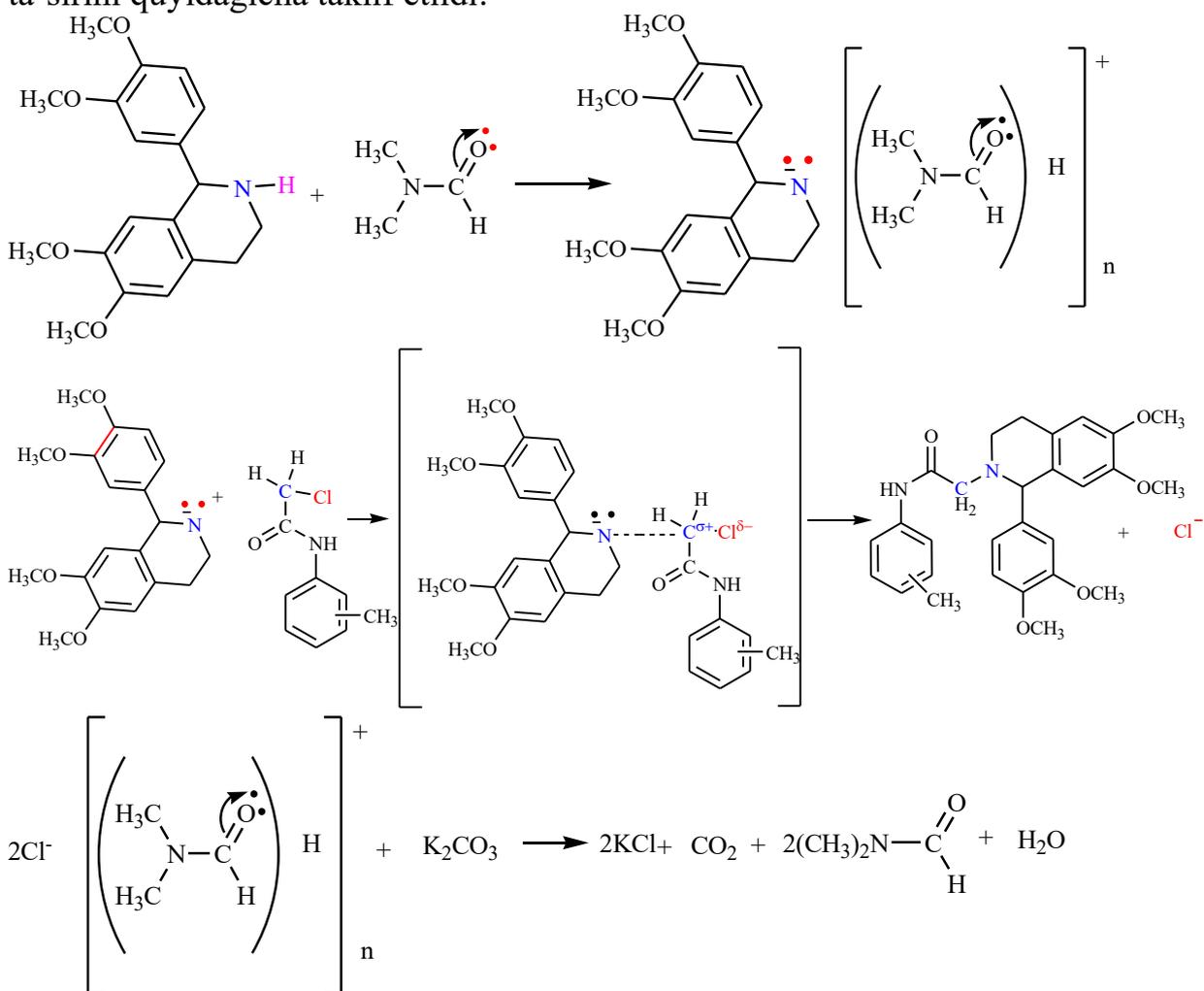
7-Jadval

2-Xlor-N-tolilatsetamidlarning alkaloidlar (reagentlar 1:1:1 mol nisbatda) bilan reaksiya mahsulot unumiga kam miqdordagi DMFA, harorat va ultratovushning ta'siri

№	Substratlar	Reagentlar	Harorat, °C	Reaksiya davomiyligi, soat	Mahsulot unumi, %	
1	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid	F7	20	4	89	
			80	2	93	
2	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid		20	4	93	
			80	2	94	
3	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid		20	4	92	
			80	2	96	
4	2-Xlor-N- <i>o</i> -tolilatsetamid		Psevdoefedrin	20	4	91
				80	2	93
5	2-Xlor-N- <i>m</i> -tolilatsetamid			20	4	91
				80	2	94
6	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid	20		4	90	
		80		2	94	
7	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid	Sitizin		20	4	91
				80	2	91
8	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid	Anabazin		20	4	86
				80	2	89
9	2-Xlor-N- <i>p</i> -tolilatsetamid	8-Oksixinolin	20	4	90	
			80	2	91	

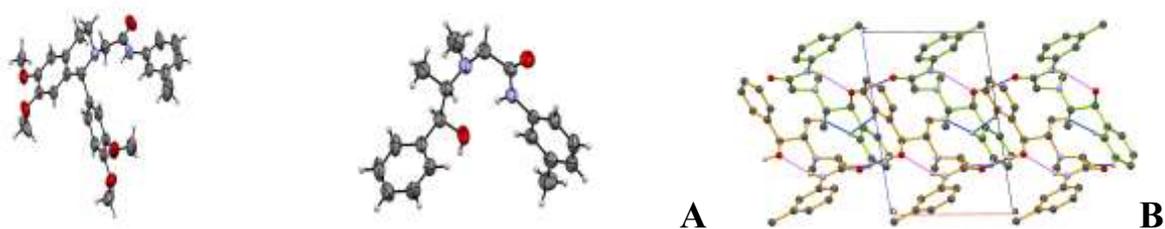
Jadval natijalaridan ko‘rishimiz mumkinki, kam miqdordagi DMFA ishtirokida xona haroratida yuqori unum bilan mahsulot olish mumkin.

Tajribalarning natijalariga asoslanib shuni aytishimiz mumkinki, 2-xlor-N-tolilatsetamidlarni F7 alkaloidi bilan olib borilgan reaksiyalarimizda ham DMFA kam miqdorda olinganda u erituvchi vazifasini o‘tashdan tashqari katalizator vazifasini bajargan. Bizning tajribalarimizda DMFA alkaloidlarni faollashtirishga yordam berdi va shuning uchun ham reaksiya yuqori unum bilan bordi. DMFA 1-(3,4-dimetoksi-fenil)-6,7-dimoksi-1,2,3,4-tetragidro-izoxinolinning NH dagi vodorod kationini kuchli solvatlaydi va N: ionining nukleofilligi hamda reaksiyaga kirishish qobiliyatini oshiradi. Reaksiya mexanizmiga DMFA ni ta’sirini quyidagicha taklif etildi:



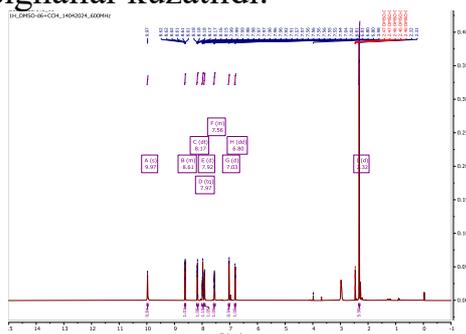
Tadqiqot natijalaridan xulosa qilib aytishimiz mumkinki, toluidinlarni xloratsetil mahsulotlari 2-xlor-N-tolilatsetamidlarni ilk bor alkaloidlar bilan reaksiyalari olib borildi. Ushbu reaksiyalarning borishida ilk bor ultratovush ta’siri o‘rganildi. Reaksiyalarning unumiga erituvchilar ta’siri o‘rganildi va 2-xlor-N-tolilatsetamidlarni ilk bor alkaloidlar bilan reaksiyalarida erituvchilarning (1,4-dioksan, atseton, DMFA) faollik qatori keltirildi. Ilk bor 2-xlor-N-tolilatsetamidlarni alkaloidlar bilan reaksiyalarida kam miqdordagi DMFA ta’siri o‘rganildi va uning erituvchi vazifasini o‘tashdan tashqari katalizator vazifasini bajarganligi or‘ganildi. Ushbu reaksiyaning mexanizmi taklif qilindi.

Sintez qilingan barcha birikmalarning individualligi YuQX usuli yordamida aniqlangan. YuQX uchun geksan: etilatsetat: metanol (1:1:0,25) sistemasi tanlandi va R_f qiymatlari aniqlangan, yangi alkaloidli atsetamid birikmalarning tuzilishi IQ, YaMR, Xromato-Mass spektrometriya va RTT usullari bilan tasdiqlangan.

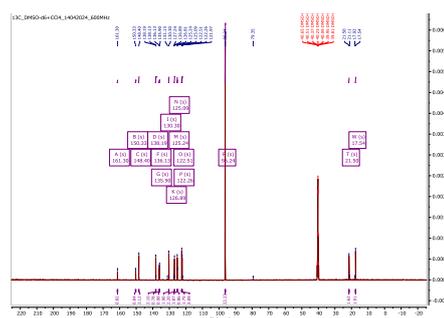


2-rasm. 2-Moddani kristal tuzilishi. **3 A va B-rasm.** 5-Moddani kristal tuzilishi.

Sintez qilingan birikmalardan 2-xloro-N-*o*-tolilatsetamidning psevdofedrin alkaloidi bilan hosilasini ^1H YaMR spektri tahliliga ko'ra, amid guruhidagi vodorod atomlari 9.97 m.u. singlet, CH_3 guruh protonlari 2.32 m.u. sohada singlet, uchlamchi azotga birikkan CH_2 3.93 m.u. singlet, aromatik halqadagi protonlar 6.80 m.u. sohada dublet, 7.97 m.u. triplet, 7.92 m.u. dublet, 7.56 m.u. multiplet signallari kuzatildi. ^{13}C YaMR spektrida esa uchlamchi azotga birikkan CH_2 dagi C- 79.35 m.u., OH-C atomi 96.24 m.u., karbonil guruhidagi C-161.30 m.u. sohada, Ar xalqa uglerod atomlari 122.26-150.33 m.u., CH_3 -uglerodi 17.54 m.u. sohada signallar kuzatildi.



4-Rasm. 4-Moddani ^1H YaMR spektri.



5-Rasm. 4-Moddani ^{13}C YaMR spektri.

2-Xlor-N-tolilatsetamidlarni alkaloidli hosilalarining biologik faolligi

2-Xlor-N-tolilatsetamidlarni alkaloidli hosilalaridan 8 ta yangi sintetik birikmalarning O'zR FA O'simlik moddalar kimyosi instituti molekulyar genetika laboratoriyasi xodimlari bilan hamkorlikda sitotoksik ta'sirini o'rganildi. Sinovdan o'tkazilgan moddalar orasida **1** 2-xlor-N-*o*-tolil-atsetamidni F7 bilan hosilasi, **2** 2-xlor-N-*m*-tolil-atsetamidni F7 bilan hosilasi saraton hujayralari liniyasi laringeal adenokarsinoma HEP-2 (ATCC CCL-23) (mos ravishda 35,6 %, 41,9 % va 39,7 % hujayra o'sishini ingiberlash) bo'yicha qisman sitotoksiklikni ko'rsatdi. Bundan tashqari, sintez qilingan birikmalardan 2-xlor-N-*p*-tolilatsetamidning F7 alkaloidi bilan hosilasini **3** antioksidantlik faolligi aniqlandi. Adrenalinning *in vitro* sharoitida autoksidlanish metodi bilan preparatlarning antioksidantlik faolligini aniqlandi hamda 2-xlor-N-*p*-tolilatsetamidning F7 alkaloidi bilan hosilasi **3** namunasi o'tkir zaharlanish xususiyatini o'rganish natijalari ushbu moddaning V sinf – deyarli zaharli bo'lmagan birikmalar sinfiga mansub ekanligi va bir marotaba oshqozonga kiritilganda o'rtacha o'lim dozasi (LD_{50}) >2500 mg/kg ekanligi aniqlandi.

XULOSALAR

1. Toluidinlarni xloratsetillash reaksiyalarini ilk bor ultratovush past haroratda, atsetonitril erituvchisida olib borish maqbul sharoiti deb topildi. Toluidin izomerlarini xloratsetillashda reaksiyaga kirishish qobiliyati azot atomida elektron zichlikning ortishi o -toluidin $<$ m -toluidin $<$ p -toluidin bilan reaksiya unumi ortib borishi qatori taklif qilindi.

2. Ilk bor 2-xlor-N-tolilatsetamid izomerlarini ba'zi tanlangan alkaloidlar bilan nukleofil almashinish reaksiyalari o'rganildi va ushbu reaksiyalar uchun alkaloidlarni F7 $>$ psevdofedrin $>$ sitizin $>$ anabazin $>$ 8-oksixinolin $>$ salsolin faollik qatori keltirildi.

3. 2-Xlor-N-tolilatsetamid izomerlarini alkaloidlar bilan nukleofil almashinish reaksiyalari ultratovush past haroratda yuqori unum bilan mahsulot ajratib olindi va ushbu reaksiyalar uchun erituvchilarning etilatsetat $<$ 1,4-dioksan $<$ atseton $<$ DMFA (faollik) selektivlik qatori aniqlandi, qulay erituvchi sifatida DMFA tavsiya qilindi.

4. Sintez qilingan birikmalarning 18 tasi yangi bo'lib, 3 tasi 2-xlor-N- p -tolilatsetamid, 2-xlor-N- m -tolilatsetamidning F7 alkaloidi bilan hosilasi, 2-xlor-N- m -tolil-atsetamidni psevdofedrin alkaloid bilan hosilasini fazoviy tuzilishlari hamda barcha kristallografik kattalıkları isbotlandi va Xalqaro Kembrij kristallografik ma'lumotlar bazasiga kiritildi.

5. 2-Xlor-N-tolilatsetamidlarni alkaloidlar bilan reaksiyalari qizdirish bilan olib borilganga qaraganda ultratovush sharoitda yuqori unum bilan mahsulot hosil bo'lishi harorat ta'sirida molekullarning harakati tezlashishi hisobiga, ultratovush sharoitida esa atomlar orasidagi bog'larning tebranishlar soni ortishi hamda bog'larning uzilishini osonlashishi va yangi bog'ning hosil bo'lishi tezlashishi bilan izohlandi.

6. 2-(Xinolin-8-oksi)-N- m -tolilatsetamid va 2-(sitizin)-N- m -tolilatsetamid namunalarning metall ionlari bilan xelatlashish yoki kompleks hosil qilish qobiliyati yuqori ekanligi aniqlandi hamda shu moddalar reaktiv sifatida (O'zbekiston Respublikasi IIV EKBM portlash-texnik ekspertizalar bo'limining 2025yil 24-apreldagi 21/a-691-sonli ma'lumotnomasi) amaliyotga tadbiiq qilindi.

7. Sintez qilingan moddalar orasida **2** 2-xlor-N- m -tolil-asetamidni F7 alkaloidi bilan hosilasi, **3** 2-xlor-N- p -tolil-atsetamidni F7 alkaloidi bilan hosilasi saraton hujayralari liniyasi laringeal adenokarsinoma HEP-2 ATCC CCL-23 mos ravishda 35,6 %, 41,9 % va 39,7 % hujayra o'sishini ingiberlash bo'yicha qisman sitotoksiklikni ko'rsatdi.

8. 2-Xlor-N- p -tolilatsetamidning F7 alkaloidi bilan hosilasi **3** turli dozalarda antioksidant faolligini adrenalinning autooksidlanishini ingibirlanishiga ko'ra tekshirildi. Olingan natijalar %larda moddaning konsentratsiyasining oshishi ularning antioksidant xususiyatida proporsional o'zgardi. 2-Xlor-N- p -tolilatsetamidning F7 alkaloidi bilan hosilasi **3** o'tkir zaharlash xususiyatini o'rganish natijalari ushbu moddaning V sinf – deyarli zaharli bo'lmagan birikmalar sinfiga mansub ekanligi (LD₅₀) $>$ 2500 mg/kg aniqlandi.

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

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

БОБОНАЗАРОВА САРВИНОЗ ХАБИБУЛЛАЕВНА

**РЕАКЦИИ ХЛОРАЦЕТИЛИРОВАНИЯ ТОЛУИДИНА И СВОЙСТВА
ПОЛУЧЕННЫХ ПРОДУКТОВ**

02.00.03 – Органическая химия

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

Ташкент – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2024.1.PhD/K717.

Диссертация выполнена в Национальном Университете Узбекистана.

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

Научный руководитель: **Абдушукуров Анвар Кабирович**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: Зиядуллаев Одилжон Эгамбердиевич
доктор химических наук, профессор

Абдуразаков Аскар Шералиевич
доктор химических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 20__ года в «__» 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 №__ (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 «__» _____ 20__ года.

(реестр протокол рассылки №__ от _____ года).

З.А. Сманова

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

Н.Х. Кутлимуротова

Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней,
д.х.д., профессор

Т.С. Холиков

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации.

В мире алкил- и ариламида алифатических и ароматических аминосоединений, ароматические углеводороды, карбоновые кислоты и их производные широко используются в медицине и фармацевтике для создания иммуностимуляторов против различных заболеваний, препаратов с ингибирующей активностью против диабета и рака, болезни Альцгеймера, высокоэффективных соединений в синтезе биологически активных соединений против различных патогенных микроорганизмов, а также в сельском хозяйстве в качестве гербицидов и фунгицидов. В синтезе этих соединений используются производные N-ацетамида, полученные хлорацетилированием ароматических аминов, в частности, в виде таких препаратов, как бикалутамид и флутамид, применяемых против рака предстательной железы, и алпелисиб, применяемый против рака молочной железы. В синтезе этих препаратов большое практическое значение имеют реакции хлорацетилирования аминосоединений и совершенствование методов их получения.

Сегодня в мире разрабатываются эффективные методы синтеза аминосоединений, в том числе ароматических аминосоединений посредством реакций хлорацетилирования гетероциклических соединений, содержащих в основном азот с N-ацетамидной связью, и на основе этих методов проводится множество исследований. В частности, важное научное и практическое значение имеет проведение реакций хлорацетилирования ароматических аминосоединений на основе принципов зеленой химии, позволяющих сократить расход растворителя, продолжительность реакции и энергозатраты, а также использовать недорогие и малотоксичные основания.

За последние годы в нашей республике достигнуты значительные результаты в научных исследованиях, направленных на приумножение имеющихся знаний и индустриализацию исследований, обеспечение неразрывной связи развития промышленности с выпуском импортозамещающей продукции на основе местного сырья, получение природных и синтетических органических веществ. В стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы поставлены задачи, направленные на «увеличение объёма производства промышленной продукции в 1,4 раза продолжением промышленной политики, направленной на обеспечение стабильности национальной экономики и увеличение доли промышленности в валовом внутреннем продукте»³.

На сегодняшний день в этом направлении актуальным является поиск оптимальных условий синтеза N-ацетамидных соединений на основе реакций хлорацетилирования ароматических аминов и гетероциклических

³ Указ Президента Республики Узбекистан УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года.

соединений, анализ структуры полученных соединений с использованием современных физико-химических методов, выявление основных факторов и закономерностей реакции, влияющих на высокий выход реакции, изучение физико-химических и биологических свойств полученных соединений, а также расширение научно-исследовательских работ, необходимых для создания биологически активных веществ, содержащих различные функциональные группы.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит для реализации задач, поставленных в постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-4992 от 13 февраля 2021 года «О мерах по дальнейшему реформированию и финансовому оздоровлению предприятий химической промышленности, развитию производства химической продукции с высокой добавленной стоимостью», ПП-4805 от 12 августа 2020 г. «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям “химия” и “биология”» 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 приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением в области развития науки и технологии Республики VII. «Химическая технология и нанотехнологии».

Степень изученности проблемы. Реакции хлорацетилирования ароматических углеводов и гетероциклических соединений широко изучались в органической химии, и ведущие ученые мира проводили исследования по целенаправленным синтезам в этой области, особенно за рубежом. А. Mohammed, S. Siham, T. Bouchra, M. Mohamed и A. Amina из Индии провели реакции хлорацетилирования ароматических аминов с целью синтеза веществ, проявляющих биологическую активность — противораковую, противоопухолевую, противовирусную, противопаразитарную, противомаларийную, антимикробную и противовоспалительную. T. M. Keck, R. B. Free, M. M. Day, S. L. Brown, M. S. Maddaluna, G. Fountain, C. Charles, B. Fallon, M. Holmes синтезировали новые лиганды хлорацетилированием некоторых замещенных анилинов с целью разработки лекарств от болезни Альцгеймера. Ученые из Тегеранского университета M. Marjan va M. K. Maryam изучили реакции некоторых замещенных анилинов с хлорацетилхлоридом и обнаружили, что 2,4-диоксохроман-пиридилий-фенилацетамид, полученный на основе N-фенил-2-хлорацетамидов, более эффективен и превосходит донепезил, который применяется при болезни Альцгеймера, и не проявляет цитотоксичности или канцерогенности.

В нашей республике рядом ведущих ученых проводились научные исследования по разработке реакций хлорацетилирования ароматических и гетероциклических соединений, например, И.П. Цукерваник, Н.Г. Сидорова,

К.Н.Ахмедов, А.К.Абдушукуров и другие внесли вклад в усовершенствование реакций хлорацетилирования ароматических соединений, ароматических аминосоединений, гетероциклических соединений, фенолов и крезолов, синтезировали соединения с новой гербицидной и фунгицидной активностью. Кроме того, А.К. Абдушукуров и М.С. Юсуфов провели синтезы, основанные на хлорацетилировании изомеров аминифенолов и полученных продуктов.

Сведения о реакциях хлорацетилирования ароматических соединений широко представлены в научной литературе, однако оптимальные условия для реакций хлорацетилирования изомеров толуидина не изучены. Кроме того, реакции прямого нуклеофильного замещения полученных 2-хлор-N-толилацетамидов с алкалоидами не изучены. Поэтому данная диссертационная работа посвящена проведению целенаправленных синтезов на основе реакций 2-хлор-N-толилацетамидов, полученных реакциями хлорацетилирования изомеров толуидина с алкалоидами.

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 аминифенолов и синтез биологически активных веществ на основе хлорацетильных продуктов" (2018-2019 гг.).

Цель диссертации –нахождение оптимальных условий проведения реакций хлорацетилирования толуидина и изучение реакций полученных соединений с некоторыми алкалоидами.

Задачи исследования:

- исследовать методы проведения реакций хлорацетилирования изомеров толуидина под действием ультразвука при комнатной температуре и определить относительный ряд активности в реакциях хлорацетилирования;

-изучить влияние природы растворителя и основания и продолжительности реакции на выход 2-хлор-N-толилацетамидов;

-определение оптимальных условий проведения реакций нуклеофильного замещения 2-хлор-N-толилацетамидов с некоторыми алкалоидами: 1-(3,4-диметокси-фенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолином (F7), цитизином, солсалином, псевдоэфедрином, 8-оксихинолином, анабазином гидрохлоридом при воздействии ультразвука;

- подтверждение структуры органических соединений, полученных в результате реакции физико-химическими методами исследования, и обоснование области их применения;

-изучение биологической активности синтезированных алкалоидных производных N-толилацетамидов.

Объектами исследования выбраны гидрохлориды *орто*-, *мета*-, *пара*-толуидинов, анилин, хлорацетилхлорид, F7, цитизин, салсолин, псевдоэфедрин, 8-оксихинолин, анабазин и синтезированные на их основе соединения.

Предмет исследования N-хлорацетилирование, реакция нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода хлорацетилхлорида, реакции нуклеофильного замещения продуктов N-хлорацетила с N-, O-нуклеофилами и определение физико-химических свойств продуктов реакции.

Методы исследования. В ходе исследований использовали тонкослойную хроматографию (ТСХ), ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопию, хромато-масс-спектрометрию, рентгеноструктурный анализ (РСА), биологические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

-впервые найдены оптимальные условия синтеза для реакций хлорацетилирования толуидинов, такие как под воздействием ультразвука при низкой температуре и в растворителе ацетонитриле. Доказано, что в реакциях хлорацетилирования изомеров толуидина выход увеличивается в ряду *о*-толуидин < *м*-толуидин < *п*-толуидин с ростом электронной плотности и основности атома азота;

-впервые проведены реакции нуклеофильного замещения изомеров 2-хлор-N-толилацетамида с некоторыми алкалоидами: F7, цитизином, солсалином, псевдоэфедрином, зангорином, 8-оксихинолином, анабазином гидрохлоридом в под воздействием ультразвука при низкой температуре с высоким выходом. Определен ряд активности растворителей для этих реакций: этилацетат < 1,4-диоксан < ацетон < ДМФА, и на основании этого установлено, что ДМФА является удобным растворителем;

-реакция 2-хлор-N-толилацетамида с алкалоидами проведена в условиях ультразвука с более высокими выходами продуктов, чем при нагревании, что объясняется ускорением движения молекул под влиянием температуры и увеличением числа колебаний связей между атомами в условиях ультразвука, что облегчает разрыв связей и ускоряет образование новых связей;

- впервые изучены реакции нуклеофильного замещения изомеров 2-хлор-N-толилацетамида с некоторыми алкалоидами F7, цитизином, солсалином, псевдоэфедрином, 8-оксихинолином и анабазина в влияние ультразвука под воздействием небольшого количества ДМФА и предложен механизм каталитического действия ДМФА;

-на основании результатов реакций нуклеофильного замещения изомеров 2-хлор-N-толилацетамида с алкалоидами представлен следующий порядок активности: F7 > псевдоэфедрин > цитизин > анабазин > 8-оксихинолин > салсолин.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

из синтезированных соединений определена антиоксидантная активность 2-хлор-N-*п*-толилацетамида с алкалоидом F7;

результаты исследования острой токсичности производного 2-хлор-N-*n*-толилацетамида с алкалоидом F7 показали, что данное вещество относится к классу V –практически нетоксичных соединений (ЛД50) >2500 мг/кг;

пространственные структуры и все кристаллографические размеры 2-хлор-N-*n*-толилацетамида, 2-[(2-гидрокси-1-метил-2-фенилэтил)метиламино]-N-*m*-толилацетамида и 2-[1-(3,4-диметоксифенил)-6,7-диметокси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-N-*m*-толилацетамида были доказаны и включены в Международную Кембриджскую кристаллографическую базу данных.

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

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследований заключается в том, что в подвоздействием ультразвуке с высокими выходами синтезированы изомеры толуидина, а также осуществлены направленные синтезы на основе реакций нуклеофильного замещения 2-хлор-N-толилацетамидов с некоторыми алкалоидами и продукт выделен с высокими выходами до 94% в оптимальных условиях. В присутствии каталитических количеств ДМФА синтезированы новые вещества с высоким выходом и предложен механизм реакции.

Практическое значение результатов исследования толуидина состоит в том, что в результате реакций хлорацетилирования изомеров хлорацетилхлоридом синтезированы 3 изомера 2-хлор-N-толилацетамида и новые ацетамидные алкалоиды на основе 18 изомеров 2-хлор-N-толилацетамида с алкалоидами F7-1-(3,4-диметокси-фенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолином, цитизином, солсалином, псевдоэфедрином, 8-оксихинолином, анабазин гидрохлоридом, а также установлено, что среди соединений содержатся вещества с высокими антиоксидантными свойствами, которые могут быть объектом для дальнейших практических исследований.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов, полученных при изучении реакций 2-хлор-N-толилацетамидов с некоторыми алкалоидами:

результаты рентгеноструктурного анализа производных 2-хлор-N-*n*-толилацетамида, 2-хлор-N-*m*-толилацетамида с алкалоидом F7 и 2-хлор-N-*m*-толилацетамида с алкалоидом псевдоэфедрином включены в базу данных Кембриджского центра кристаллографических данных (ссылки Кембриджского центра кристаллографических данных № 2255655 от 12 апреля 2023 г., № 2255648 от 12 апреля 2023 г., № 2467626 от 26 июня 2025 г.). В результате удалось определить структуры новых веществ, входящих в состав алкалоидных производных изомеров 2-хлор-N-толил-ацетамида;

установлено, что 2-(хинолин-8-окси)-N-м-толилацетамид и 2-(цитизин)-N-м-толилацетамид обладают высокой способностью хелатировать ионы металлов, то есть образовывать гетероциклическую структуру (хелатное кольцо) или комплекс, содержащий ионы металлов, посредством координационных связей с двумя и более координационными атомами в одной молекуле. В результате данные вещества являются удобными реагентами для подразделений взрывотехнической экспертизы МВД Республики Узбекистан по выявлению и разделению металлов в образцах, содержащих ионы металлов в различных исследуемых составах. Данные вещества были применены на практике в качестве реагентов и получен сертификат (№ 21/а-691 Департамента взрывотехнической экспертизы МВД Республики Узбекистан от 24 апреля 2025 года).

Апробация результатов исследования. Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на 17, в том числе 4 международных и 13 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 22 научные работы, из них 2 статьи в республиканском и 3 - в зарубежных журналах, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии по химическим наукам (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 107 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении приводятся сведения об актуальности и необходимости исследования, формулируются цели и задачи, описываются объект и предмет, указывается соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники республики, описывается научная новизна и практическая значимость результатов исследования, раскрывается научно-практическая значимость полученных результатов, их применение на практике, а также приводятся сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

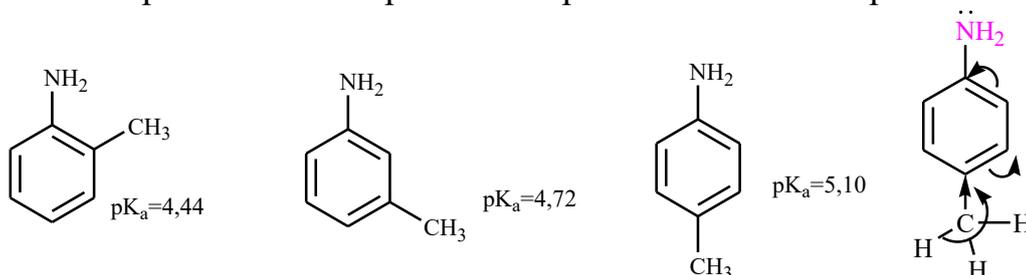
В первой главе диссертации «**Реакции хлорацетилирования ароматических соединений**» представлен анализ данных реакций хлорацетилирования ароматических соединений в различных условиях в зарубежной и отечественной литературе по данной теме, строение и практическое значение получаемых в результате реакций продуктов, а также синтез различных О-, С-, N-, S-хлорацетильных соединений, условия проведения реакций, природа растворителя и основания, влияющие на направление реакций. Полученная информация обобщена, сделаны научно-аналитические выводы, на основе которых определены цель, задачи,

актуальность и значимость диссертации.

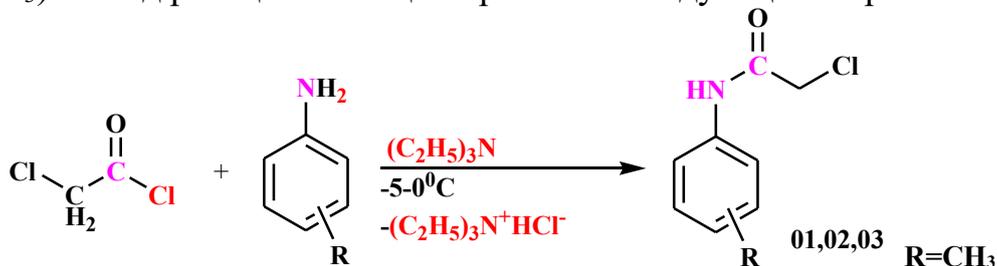
Во второй главе диссертации «Хлороацетилирование толуидина и реакции нуклеофильного замещения полученных N-хлороацетильных соединений (полученные результаты и их обсуждение)» представлены результаты исследований и толуидины получают N-хлороацетилированием хлороацетилхлоридом (ХАХ) полученных 2-хлор-N-толилацетамидов и синтез алкалоидных производных N-толилацетамидов на их основе.

Реакции N-хлороацетилирования толуидинов с хлороацетилхлоридом.

Ароматические амины являются более слабыми основаниями, чем алифатические насыщенные амины. Потому что в ароматических аминах отрицательный индукционный (-I) и отрицательный мезомерный (-M) эффекты бензольного ядра резко снижают электронную плотность атома азота аминогруппы, и как следствие, снижается их основность. Наличие заместителей в бензольном ядре ароматических аминов влияет на основность соединения. Основность ароматических аминов снижается за счет электроноакцепторных заместителей, а электронодонорные группы ее повышают, кроме того, в зависимости от расположения заместителей изменяются некоторые физические свойства и пространственное влияние молекулы. Согласно электронному сдвигу *орто*- и *пара*-изомеров толуидина, электроны направляются непосредственно к связи N-C, и электронная плотность на азоте увеличивается, что должно приводить к высокой основности, но малое значение pKa *орто*-толуидина можно объяснить образованием стерических препятствий или стерических помех.

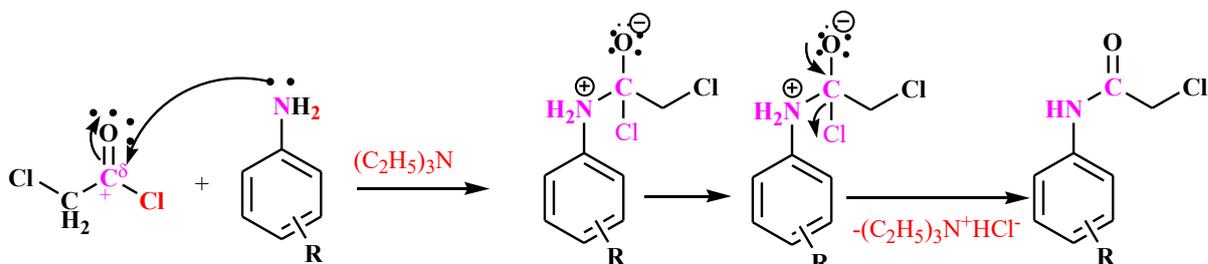


Были изучены реакции хлороацетилирования изомеров толуидина в различных условиях. Изучено влияние растворителя ((ТЭА)-триэтиламин, K_2CO_3) на ход реакции. Реакция протекает следующим образом:



Механизм реакции: в результате отрицательного индуктивного (-I) эффекта атома хлора, связанного с карбонильной группой в молекуле хлороацетилхлорида, и отрицательного мезомерного (-M) эффекта атома кислорода существенно увеличивается электронный дефицит атома углерода карбонильной группы, то есть величина положительного заряда на атоме

углерода, в результате чего нуклеофильная атака происходит за счет спаренных электронов аминогруппы, где электронная плотность в молекуле толуидина наиболее высока. Связь азот-углерод образуется за счет пары электронов на атоме азота, одна из двойных связей кислорода разрывается и становится анионом, а пара электронов связи углерод-хлор сдвигается к атому хлора, который выделяется в виде аниона, кислород восстанавливает связь и переходя в положение двойной связи, образует продукт:



Изучены реакции N-хлорацетилирования изомеров толуидина в различных условиях. Первоначально реакции проводились в разных растворителях при одинаковом молярном соотношении реагентов и при температуре ниже -20°C в течение 5-6 часов. Продукты реакции были выделены и очищены.

Таблица 1

Влияние растворителя и основания на реакции получения 2-хлор-N-толуилацетамидов: (Соотношение толуидин: хлорацетилхлорид: основание 1:1:1 при температуре от -2 до 5°C в течение 6 часов)

Реагенты	Порядковый номер и температура плавления продукта $T_{\text{пл.}}$, $^{\circ}\text{C}$	Растворитель	Выход продукта, %		Rf
			ТЭА	K_2CO_3	
o-Толуидин	01 106	Ацетонитрил	83	90	0,65
		Бензол	78	78	
m-Толуидин	02 183	Ацетонитрил	85	93	0,62
		Бензол	79	82	
n-Толуидин	03 175	Ацетонитрил	88	94	0,73
		Бензол	85	85	

Реакции изомеров толуидина с ХАХ являются реакциями нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридизованных атомов углерода, и для таких реакций в основном используются полярные растворители. Для реакций изомеров толуидина с ХАХ были выбраны полярные и неполярные растворители, и даже в неполярном растворителе были достигнуты хорошие выходы продуктов. Кроме того, те же эксперименты были проведены в присутствии ТЕА и K_2CO_3 с целью изучения влияния основания. Показана, что выход частично увеличивается в результате реакций с участием K_2CO_3 по сравнению с ТЕА, который поглощает HCl , выделяющийся в ходе

реакций изомеров толуидина с ХАХ. Согласно теории ТСХ, K_2CO_3 является более основным, веществам чем триэтиламин.

Влияние ультразвука на реакции хлорацетилирования толуидинов

Для сокращения времени реакции и увеличения выхода реакции проводились в указанных выше условиях в подвоздействием ультразвуке при комнатной температуре. Продолжительность реакции контролировали каждые 15 минут с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Для реакций было выбрано несколько растворителей. Продолжительность реакции составила 1 час. В качестве оптимальных условий были выбраны реакции, проводимые в ультразвуковом аппарате в присутствии K_2CO_3 в растворителе ацетонитриле, поскольку они давали высокие выходы продукта.

Таблица 2

Влияние ультразвука и растворителя на выход реакции толуидина с хлорацетилхлоридом: (реагенты ХАХ: толуидин: K_2CO_3 в соотношении 1:1:1, продолжительность реакции 1 час, температура -2-5 °C)

№	Растворитель	2-Хлор-N- <i>o</i> -толилацетамид 01	2-Хлор-N- <i>m</i> -толилацетамид 02	2-Хлор-N- <i>p</i> -толилацетамид 03
1	Ацетонитрил	88	90	91
2	Ацетон	86	90	91
3	1,4-Диоксан	87	89	90
4	Бензол	86	85	87

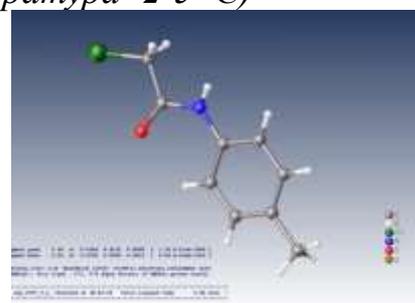


Рис.1. Структура 2-Хлор-N-*p*-толилацетамид в кристаллах

Из результатов, представленных в таблице видно, что реакции хлорацетилирования толуидинов показали увеличение выхода реакции с увеличением полярности растворителя. Наибольший выход продукта был достигнут в ацетонитриле. Кроме того, K_2CO_3 использовался в качестве основания для удаления HCl, выделяющегося в ходе реакции, поскольку, как сообщается в литературе, выход реакции в условиях ультразвука зависит от типа и размера частиц в реакционной смеси.

Идентификацию синтезированных соединений проводили методом ТСХ. Для ТСХ была выбрана система гексан:этилацетат:метанол (5:1:0,25) и определены значения Rf. Структура 2-хлор-N-толилацетамидов была подтверждена методами ИК спектроскопии, ЯМР и РСА.

Синтезированная молекула 2-хлор-N-*o*-толилацетамид (01) содержит амидную связь (CO–NH). В ИК-спектре (KBr, ν , cm^{-1}) наблюдаются валентные колебания связи N–H в области $3264\ cm^{-1}$, валентные колебания связи C=O в области $1660\ cm^{-1}$, валентные колебания связи CH₂–Cl монохлорзамещенного алкилгалогенида в области $746\text{--}713\ cm^{-1}$, деформационные колебания вторичной амидной связи C–N ароматического кольца в области $1556\ cm^{-1}$ и деформационные колебания 1,2-замещенного ароматического кольца в области $746\ cm^{-1}$. В спектрах ЯМР ¹H

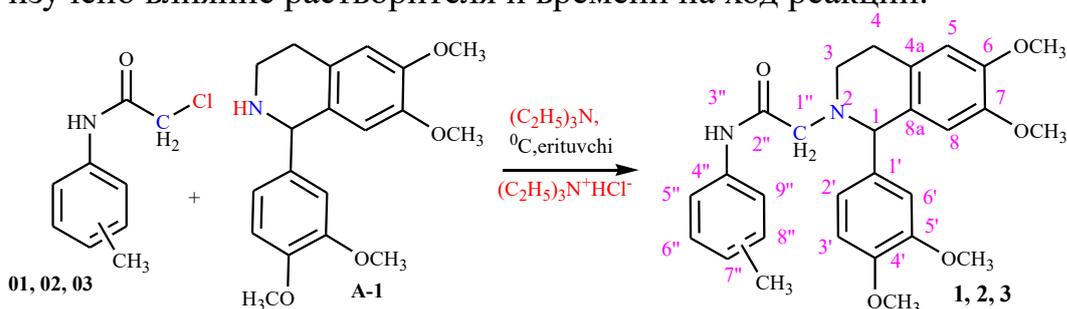
синтезированных 2-хлор-N-о-толилацетамидов протоны CH_3 проявляются в синглете в области 2,32 м.е., а протоны, принадлежащие $\text{CH}_2\text{-Cl}$, проявляются в синглете в области 4,16 м.е. синглета в поле, протоны, принадлежащие Ar-кольцу, наблюдаются в поле 6,96 м.е. дублета, в поле 7,2 м.е. триплета, в поле 7,39 м.е. дублета, в поле 7,1 м.е. Наблюдались синглетные сигналы, тогда как в спектрах ЯМР ^{13}C сигналы C- группы CH_3 наблюдались в поле 17,87 м.е., C- группы $\text{CH}_2\text{-Cl}$ в поле 43,59 м.е., C-кольца Ar в полях 126,75, 127,42, 127,82, 131,67, 134,31, 136,26 м.е., а C- группы C=O в самом слабом поле наблюдались в поле 168,1 м.е.

Реакции нуклеофильного замещения 2-хлор-N-толилацетамидов с алкалоидами

Для изучения свойств синтезированных изомеров 2-хлор-N-толилацетамида учитывался ряд факторов: во-первых, простота процесса синтеза, во-вторых, уникальные свойства выбранных алкалоидов, т.е. биологически активных соединений, и, в-третьих, извлечение этих алкалоидов из природных растений. Для прогнозирования биологической активности этих соединений были использованы данные компьютерной системы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) и проведен целенаправленный синтез. Для проведения следующего этапа исследования были отобраны несколько алкалоидов с N- и O-нуклеофильными реакционными центрами.

Реакции N-нуклеофильного обмена 2-хлор-N-толилацетамидов с алкалоидами F7, псевдоэфедрином, цитизином, анабазином, 8-оксихинолином и солсалином при температуре кипения растворителя.

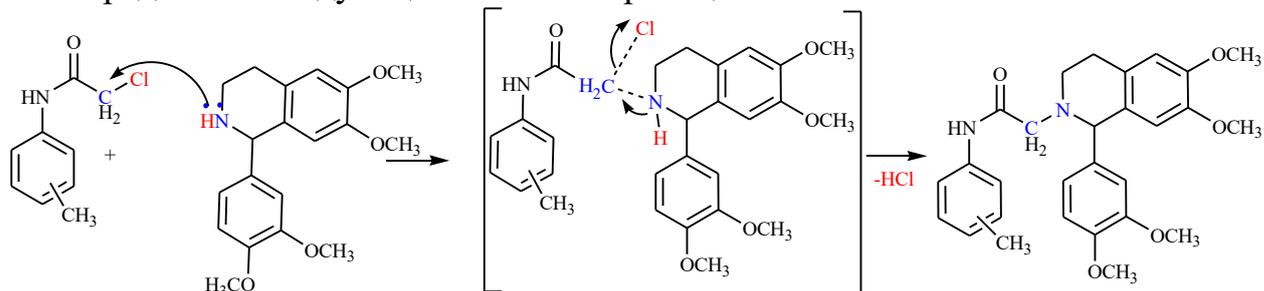
Алкалоид F7 - 1-(3,4-Диметоки-фенил)-6,7-димокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, обладающий антиаритмической и местноанестезирующей активностью, был подвергнут реакциям нуклеофильного замещения с изомерами 2-хлор-N-толилацетамида, и изучено влияние растворителя и времени на ход реакции.



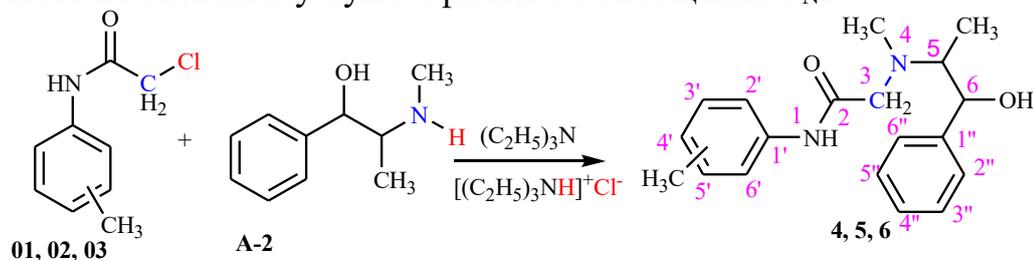
Реакция протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ — реакции нуклеофильного замещения у sp^3 -гибридизованного атома углерода. В результате отрицательного индукционного (-I) эффекта хлора в связи $\text{CH}_2\text{-Cl}$ в молекуле 2-хлор-N-толилацетамида и отрицательного мезомерного (-M) эффекта кислорода в карбонильной группе, связанной с CH_2 , и отрицательного индукционного (-I) эффекта карбонильной группы в CH_2 возникает частичный положительный заряд, т.е. дефицит электронов, и в результате он подвергается нуклеофильной атаке за счет спаренных

электронов NH в молекуле 1-(3,4-диметокси-фенил)-6,7-димоксидо-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолина. При этом происходит выделение аниона Cl⁻ и восстановление пары электронов азота, HCl выделяется в виде газа.

Был предложен следующий механизм реакции:



Были изучены реакции алкалоида псевдоэфедрина, имеющего N-нуклеофильную природу. Псевдоэфедрин обладает адреномиметическими, бронходилатирующими и противоотечными свойствами, на его основе синтезировано множество лекарственных веществ. На основании ранее проведенных исследований проведены реакции с алкалоидом псевдоэфедрин с целью модификации алкалоидов с N-нуклеофильной способностью в молекулу 2-хлор-N-толилацетамида и синтеза новых биологически активных веществ. Молекула псевдоэфедрина имеет два реакционных центра: N-H и O-H. Распределение плотности заряда было рассчитано с помощью программы Hyper Chem и показало, что значение N-H составляет -0,454, а значение O-H составляет -0,338. Поскольку величина плотности распределения заряда выше в группе NH, а нуклеофильность азота в NH выше, чем у OH, то эти реакции, как и приведенные выше также протекают по механизму нуклеофильного замещения S_N2.



Механизм реакции был представлен следующим образом. Реакция начинается с атаки нуклеофила CH₂, связанного с карбонильной группой молекулы 2-хлор-N-толилацетамида, неподеленной парой электронов на азоте в молекуле псевдоэфедрина. Переходное состояние реакции характеризуется выделением Cl⁻, который восстанавливает связь за счет неподеленной пары электронов на азоте, и выделяется HCl. В качестве основания использовался триэтиламин, который улавливает HCl.

Известно, что реакция нуклеофильного замещения по механизму S_N2 у sp³-гибридизованного атома углерода хорошо протекает в полярных растворителях. На основании этой информации в качестве полярных растворителей были выбраны ацетон, 1,4-диоксан, этилацетат и ДМФА.

Реакции проводили при температуре кипения растворителя, а продолжительность реакции определяли каждый час с помощью ТСХ. При исследовании в ТСХ было обнаружено 1 новое пятно и еще 1 новое пятно атнесенные собой продукту. О-алкила второго реакционного центра со значением R_f, равным 0,45; 0,49; 0,54, но был смыт во время очистки. Продукт О-алкилирования не удалось выделить из-за его низкой концентрации. Результаты реакции представлены в таблице 3.

Таблица 3

Влияние растворителя на выход продукта реакции 2-хлор-N-толилацетамида с алкалоидами F7 и псевдоэфедрином в присутствии основания ТЭА в соотношении 1:1:1 (Продолжительность реакции 5-6 часов)

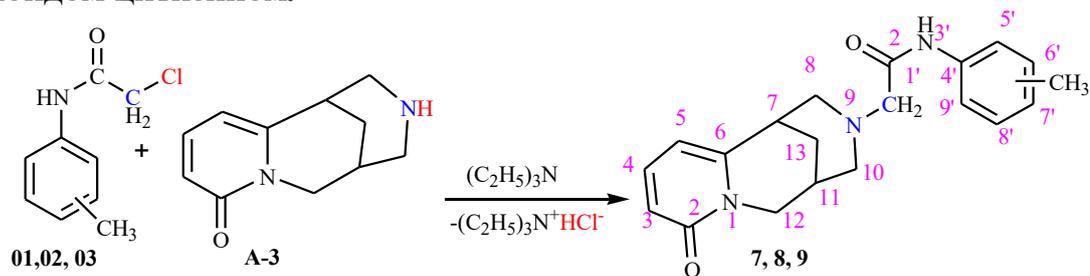
№	Субстраты	Реагенты	Выход продукта, %.				R _f	T _{пл} °С
			Этил-ацетат 78°С	1,4-Диоксан 101 °С	Ацетон 56°С	ДМФА 154°С		
1	2-Хлор-N-о-толилацетамид	F7	66	67	75	80	0,76	67
2	2-Хлор-N-м-толилацетамид		69	71	75	81	0,62	134-137
3	2-Хлор-N-п-толилацетамид		72	77	80	84	0,74	120,1
4	2-Хлор-N-о-толилацетамид	Псевдоэфедрин	64	68	72	80	0,61	100,4-102,1
5	2-Хлор-N-м-толилацетамид		62	62	70	80	0,71	155,9-157,6
6	2-Хлор-N-п-толилацетамид		67	71	76	82	0,8	134,2-134,7

Определены физико-химические константы синтезированных веществ. Согласно результатам, представленным в таблице, среди выбранных растворителей ацетон, 1,4-диоксан, этилацетат и ДМФА выход реакции был ниже в этилацетате, а выход в ряду 2-хлор-N-о-толилацетамид < 2-хлор-N-м-толилацетамид < 2-хлор-N-п-толилацетамид. Причину этого можно константировать полярностью растворителей. Кроме того, если сравнить реакционную способность алкалоидов F7 и псевдоэфедрина, то можно констатировать, что выход N-продукта несколько ниже, чем у F7 из-за наличия двух реакционных центров у псевдоэфедрина и образования частичного О-продукта.

Реакции нуклеофильного замещения 2-хлор-N-толилацетамидов с цитизином, анабазином и 8-оксихинолиновыми алкалоидами при температуре кипения растворителя

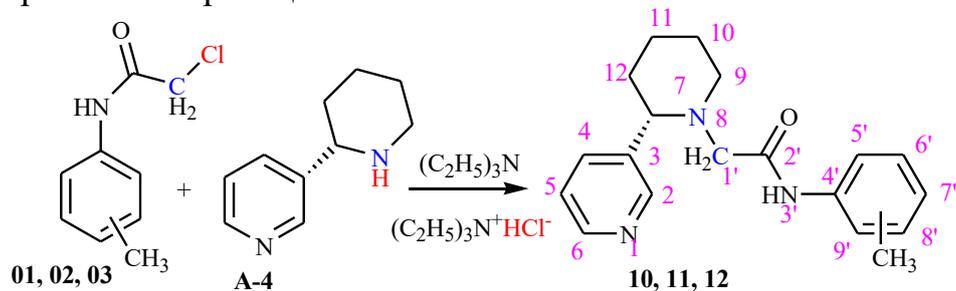
В продолжение исследований были выбраны алкалоиды, обладающие N-нуклеофильной природой- цитизин, анабазин и 8-оксихинолин. Цитизин приводит к постепенному снижению и в конечном итоге к полному устранению фармакологической зависимости от никотина (табак). Учитывая

эти свойства, были проведены реакции 2-хлор-N-толилацетамидов с алкалоидом цитизином.



Реакции, как и механизм, описанный выше, осуществляется по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения S_N2 . Связь N-H в молекуле цитизина легко вступает в реакции нуклеофильного замещения. Было исследовано влияние температуры и природы растворителя на ход реакции.

Реакционная способность N-нуклеофилов широко изучается в современном органическом синтезе, поскольку онф служат ключевыми промежуточными продуктами при получении многих биологически активных соединений. С целью продолжения исследований с синтезированными 2-хлор-N-толилацетамидами из числа алкалоидов, обладающих N-нуклеофильностью в молекуле, был выбран алкалоид анабазин, основная технологическая область его применения — в качестве инсектицида. На основе этих научных основ были проведены экспериментальные исследования и систематически изучено влияние растворителей на реакцию.



Реакции, осуществляются по механизму бимолекулярного нуклеофильного замещения S_N2 .

Для последующих исследований был выбран алкалоид 8-гидроксихинолин с O-нуклеофильным центром и были проведены исследования по сравнению выходов реакции N-нуклеофильного замещения с выходами реакции O-нуклеофильного замещения. Другим важным аспектом выбора этого алкалоида является то, что 8-оксихинолин обладает сильными антибактериальными и противогрибковыми свойствами, что может быть использовано при изготовлении антимикробных препаратов. Изучено влияние растворителя, температуры и времени на реакцию изомеров 2-хлор-N-толилацетамида с алкалоидом 8-оксихинолина.

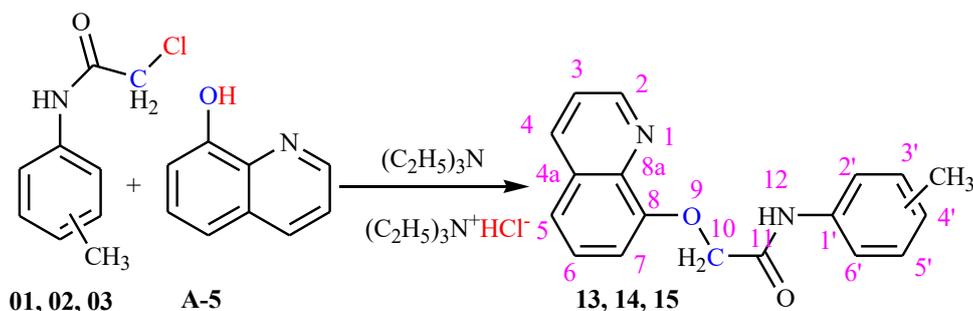


Таблица 4

Влияние растворителя на выход продуктов реакции 2-хлор-N-толилацетамидов с цитизинем, анабазином и 8-оксихинолиновыми алкалоидами в присутствии основания ТЭА в соотношении 1:1:1.

№	Субстраты	Реагенты	Выход продукта, %.			R _f	T _{пл} °C
			1,4-Диоксан 101 °C	Ацетон 56 °C	ДМФА 154 °C		
1	2-Хлор-N-о-толилацетамид	Цитизин	71	76	81	0,48	58-60
2	2-Хлор-N-м-толилацетамид		70	75	83	0,42	48,1-49,6
3	2-Хлор-N-п-толилацетамид		73	80	83	0,52	163,4
4	2-Хлор-N-о-толилацетамид	Анабазин	69	72	74	0,53	127,7-130,7
5	2-Хлор-N-м-толилацетамид		70	72	76	0,47	57,1-58,3
6	2-Хлор-N-п-толилацетамид		71	74	76	0,67	47,7-49,1
7	2-Хлор-N-о-толилацетамид	8-Оксихинолин	67	69	71	0,45	58-60
8	2-Хлор-N-м-толилацетамид		69	71	78	0,42	187
9	22-Хлор-N-п-толилацетамид		70	75	81	0,52	256

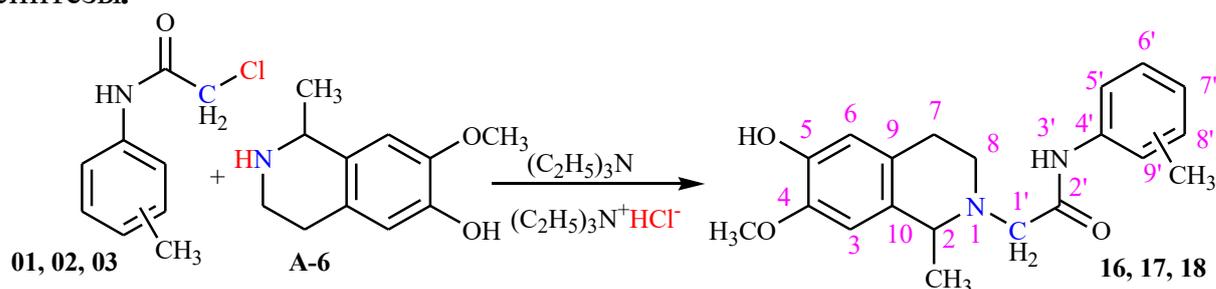
Продолжительность реакции проверялась методом ТСХ. В ходе исследования ТСХ также наблюдалась реакция на атоме N в молекуле 8-оксихинолина, т. е. наблюдались новые пятна, отличные от O-продукта, но отделить их в процессе очистки не удалось. Из результатов, представленных в таблице, видно, что реакции 2-хлор-N-п-толилацетамидов с алкалоидами цитизинем и анабазином также характеризовались хорошими выходами. Результаты согласуются с теоретическими данными, а несколько меньшие выходы продуктов с 8-оксихинолином по сравнению с алкалоидами цитизинем и анабазином объясняются тем, что ароматическое N-основание в молекуле 8-оксихинолина обуславливает снижение выхода O-продукта за счет образования соли в. Результаты исследования показывают, что группа O-H в молекуле 8-оксихинолина имеет O-нуклеофильную природу и легко вступает в реакции нуклеофильного замещения.

Результаты показывают, что при сравнении выходов реакции N-нуклеофильного замещения с выходами реакции O-нуклеофильного замещения, например, в растворителе ДМФА с 2-хлор-N-п-

толилацетамидом, выход продуктов алкалоидов F7 составил 88%, псевдоэфедрина 86%, цитизина 87%, а выход продукта алкалоида анабазина составил 84%, в то время как выход 8-оксихинолина был несколько ниже- 81%, что можно объяснить активностью N-нуклеофила относительно O-нуклеофила.

Реакции нуклеофильного замещения 2-хлор-N-толилацетамидов с алкалоидом салсолином в подвоздействии ультразвуке при 80°C

Проведены реакции 2-хлор-N-толилацетамида с алкалоидом салсолином. Сальсолин связан с невропатологией хронического алкоголизма. На основе этой информации были проведены целевые синтезы.



В молекуле сальсолина имеется два реакционных центра: N-N и O-N. Перед проведением исследования была рассчитана величина плотности распределения заряда молекулы по программе «Nupreg Chem», при этом величина заряда связи N-N составила -0,425, а величина заряда связи O-N составила -0,235, причем из литературы известно, что реакция протекает в основном с участием N-нуклеофильной части молекулы сальсолина, причем теоретически нуклеофильность связи N-N выше, чем O-N.

Поскольку синтезированные изомеры 2-хлор-N-толилацетамида в реакциях с алкалоидом Сальсолин плохо растворялись в выбранных нами растворителях, реакции проводили в подвоздействии ультразвуке при температуре 80°C. Результаты, представленные в таблице, показывают, что продукты реакции изомеров 2-хлор-N-толилацетамида с алкалоидом сальсолин не синтезируются в таких растворителях, как ацетон, 1,4-диоксан и ДМФА. Результаты реакции представлены в таблице 5.

Реакцию проводили в смеси растворителей хлороформ: ДМФА в соотношении 1:1. В ходе исследования ТСХ наряду с реакцией на N в молекуле салсолина были обнаружены новые пятна, однако их не удалось выделить во время очистки.

Из результатов таблиц 3–5 видно, что выход изомеров 2-хлор-N-толилацетамида F7, псевдоэфедрина, цитизина, анабазина, 8-оксихинолина и алкалоидов салсолина увеличивается с увеличением диэлектрической проницаемости, т. е. полярности выбранных растворителей.

Таблица 5

Влияние растворителя, времени и ультразвука при 80⁰С на выход продукта реакции 2-хлор-N-толилацетамида с алкалоидом салсолин в молярном соотношении 1:1:1

№	Реагенты	Растворитель	Продолжительность реакции, час.	Выход продукта, %.	R _f	T _ж °С
1	2-Хлор-N-о-толилацетамид	Ацетон	6	-	0,65	201,3
		1,4-Диоксан	5	-		
		ДМФА	5	-		
		Хлороформ: ДМФА	3	74		
2	2-Хлор-N-м-толилацетамид	Ацетон	6	-	0,46	218,6-218,8
		1,4-Диоксан	5	-		
		ДМФ	5	-		
		Хлороформ: ДМФА	3	78		
3	2-Хлор-N-п-толилацетамид	Ацетон	6	-	0,55	210,9-210,2
		1,4-Диоксан	6	-		
		ДМФА	6	-		
		Хлороформ: ДМФА	3	81		

Реакции нуклеофильного замещения N-толилацетамидов с алкалоидами F7, псевдоэфедрином, цитизином, анабазином, 8-оксихинолином и салсолином под влиянием ультразвука

Для поиска оптимальных условий реакций изомеров 2-хлор-N-толилацетамида с алкалоидами F7, псевдоэфедрином, цитизином, анабазином и 8-оксихинолинами реакции проводились в подвоздействии ультразвуке при температуре 80⁰С в растворителях ацетон, 1,4-диоксан и ДМФА при молярном соотношении реагентов 1:1:1. Продолжительность реакции определялась методом ТСХ каждые 15 минут. Результаты реакции представлены в таблице 6.

По результатам исследования отмечено относительное увеличение выхода продуктов для всех алкалоидов в реакциях, проводимых в ацетоне, 1,4-диоксане и ДМФА в подвоздействии ультразвуке при температуре 80⁰С. Это происходит потому, что ультразвук увеличивает число колебаний связей между атомами в молекуле в процессе реакции и облегчает разрыв связей, то есть ускоряет образование новой связи. Кроме того, было отмечено, что выход реакции увеличивается с увеличением полярности растворителя. Из таблицы 6 видно, что выход реакции увеличился под воздействием ультразвука во всех трех растворителях, а в ДМФА он был несколько выше, что подтверждает, что ДМФА является эффективным растворителем. Реакции выбранные для исследования алкалоидов F7, псевдоэфедрина, цитизина, анабазина и 8-оксихинолина проводились в присутствии растворителей ацетона, 1,4-диоксана и ДМФА в подвоздействии ультразвуке при температуре 80⁰С, при этом наблюдалось значительное увеличение производительности и снижение выхода

побочных продуктов. При анализе продолжительности реакции методом ТСХ в реакции с алкалоидом F7 обнаружено одно новое пятно, а в реакции с псевдоэфедрином обнаружены одна новая связь и следы еще одного нового пятна. Следы второго пятна принадлежат O-алкильному производному, образованному из второго реакционного центра, со значениями R_f 0,45; 0,49 и 0,54. Однако в процессе очистки его смыло водой. Поскольку количество O-алкильного соединения было слишком мало, выделить его не удалось. При анализе продолжительности реакции методом ТСХ в реакциях с алкалоидом цитизином было обнаружено одно новое пятно и одно дополнительное новое пятно. Вторые пятна принадлежат N-алкильному производному, образованному из второго реакционного центра, но не могут быть выделены в процессе очистки. Для подтверждения результатов исследования было рассчитано распределение плотности заряда в молекуле цитизина с помощью программы Hyper Chem, которая установила, что молекула цитизина содержит NH-реакционный центр, который также связан с третичными амин-простыми связями и имеет низкую основность из-за стерического сопротивления, а также содержит группу C=O. Установлено, что значения NH-(-0,452), C=O-(-0,391) и N-(-0,350) были равны.

Сравнивая эти значения с теоретическими данными, можно отметить, что нуклеофильность NH еще больше возрастает в полярных растворителях, т.е. полярные растворители сольватируют катион H^+ нуклеофильного реагента цитизина, увеличивая его N-нуклеофильность.

Как видно из таблицы, реакции 2-хлор-N-толилацетамидов с алкалоидом цитизином при $80^\circ C$ в подвоздействием ультразвук протекают с более высокими выходами, чем в ацетоне, 1,4-диоксане и ДМФА. Под воздействием ультразвуковых молекулярных колебаний наблюдалось увеличение скорости реакции и выхода. ДМФА оказался наиболее подходящим растворителем для этих реакций, а продукты реакции были получены со всеми алкалоидами с высокими выходами.

Таблица 6

Влияние ультразвука на реакцию 2-хлор-N-толилацетамидов с выбранными алкалоидами при 80°C (реагенты в соотношении 1:1:1; продолжительность реакции 2 часа, основание K₂CO₃)

№	Субстраты	Реагенты	Выход продукта, %			R _f	T _ж °C
			1,4-Диоксан	Ацетон (56°C)	ДМФА		
1	2-Хлор-N-о-толилацетамид	F7	89	90	92	0,76	67
2	2-Хлор-N-м-толилацетамид		91	91	94	0,62	134-137
3	2-Хлор-N-п-толилацетамид		90	94	96	0,74	120,1
4	2-Хлор-N-о-толилацетамид	Псевдо-эфидрин	90	91	93	0,61	100,4-102,1
5	2-Хлор-N-м-толилацетамид		89	90	95	0,71	155,9-157,6
6	2-Хлор-N-п-толилацетамид		92	92	96	0,8	134,2-134,7
7	2-Хлор-N-о-толилацетамид	Цитизин	79	82	88	0,48	58-60
8	2-Хлор-N-м-толилацетамид		78	81	88	0,42	48,1-49,6
9	2-Хлор-N-п-толилацетамид		80	81	91	0,52	163,4
10	2-Хлор-N-о-толилацетамид	Анабазин	76	76	82	0,53	127,7-130,7
11	2-Хлор-N-м-толилацетамид		78	81	85	0,47	57,1-58,3
12	2-Хлор-N-п-толилацетамид		84	84	88	0,67	47,7-49,1
13	2-Хлор-N-о-толилацетамид	8-Оксихинолин	81	83	83	0,45	58-60
14	2-Хлор-N-м-толилацетамид		83	85	88	0,42	187
15	2-Хлор-N-п-толилацетамид		89	89	90	0,52	256

Опираясь на исследования, проведенные Т.С. Холиковым на кафедре, предложен метод, основанный на принципах зеленой химии и для снижения потребления растворителей и энергии реакции проводились в присутствии небольшого количества ДМФА.

Было определено, что количество исходных веществ, достаточное для протекания реакции в подвоздействием ультразвуке, составляло 0,2 моль (2 мл), и реакции проводились в этом количестве при температурах 20° и 80°C в присутствии K₂CO₃ в качестве основания для поглощения HCl. Продолжительность реакции определялась методом ТСХ каждые 15 минут.

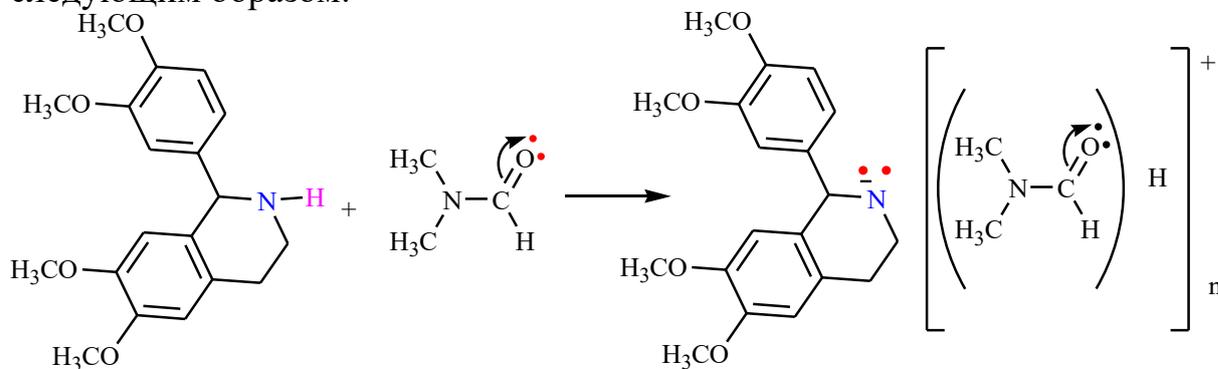
Из результатов, представленных в таблице, видно, что продукт с высоким выходом может быть получен при комнатной температуре в присутствии небольшого количества ДМФА.

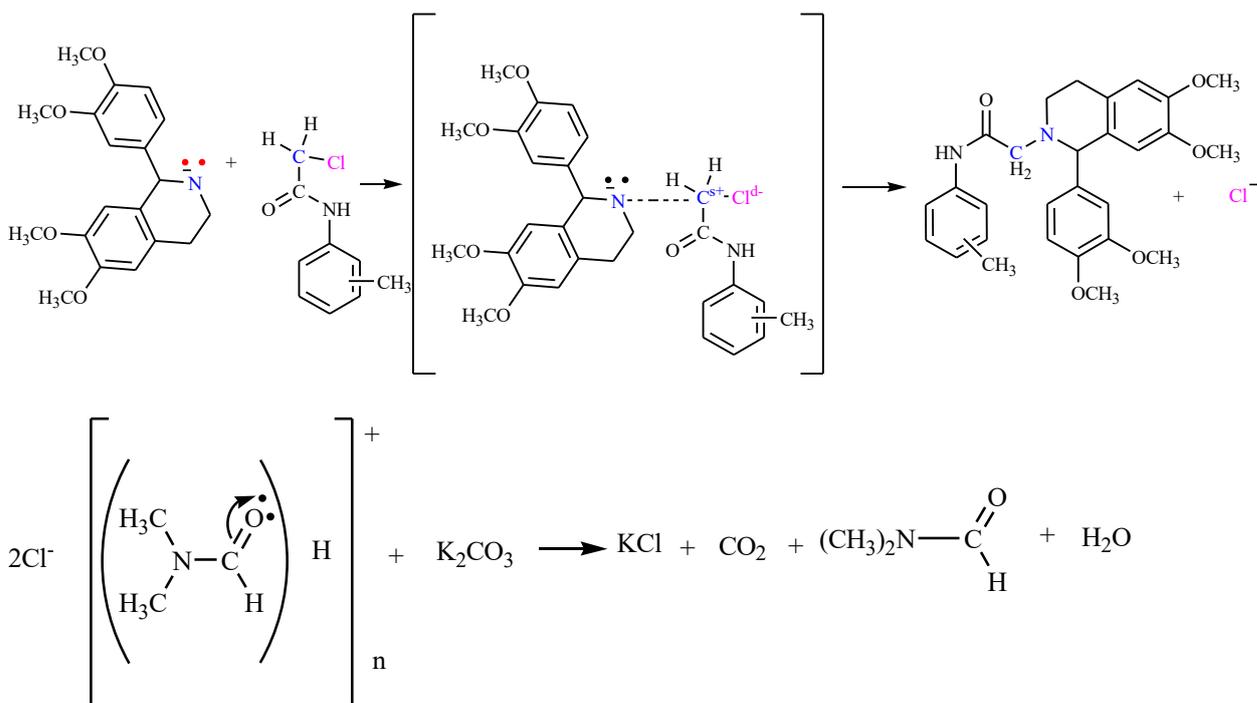
Результаты реакции представлены в таблице 7.

Влияние малых количеств ДМФА, температуры и ультразвука на выход реакции 2-хлор-N-толилацетамидов с алкалоидами (реагенты в молярном соотношении 1:1:1)

№	Субстраты	Реагенты	Температура, °С	Продолжительность реакции, часы	Выход продукта, %
1	2-Хлор-N-о-толилацетамид	F7	20	4	89
			80	2	93
2	2-Хлор-N-м-толилацетамид		20	4	93
			80	2	94
3	2-Хлор-N-п-толилацетамид		20	4	92
			80	2	96
4	2-Хлор-N-о-толилацетамид	Псевдо-эфедрин	20	4	91
			80	2	93
5	2-Хлор-N-м-толилацетамид		20	4	91
			80	2	94
6	2-Хлор-N-п-толилацетамид		20	4	90
			80	2	94
7	2-Хлор-N-п-толилацетамид	Цитизин	20	4	91
			80	2	91
8	2-Хлор-N-п-толилацетамид	Анабазин	20	4	86
			80	2	89
9	2-Хлор-N-п-толилацетамид	8-Оксихинолин	20	4	90
			80	2	91

На основании экспериментов можно утверждать, что в реакциях 2-хлор-N-толилацетамидила с алкалоидом F7 даже при использовании ДМФА в небольших количествах, он действовал и как катализатор, и как растворитель. ДМФА способствовал активации алкалоидов, поэтому реакция протекала с высоким выходом. ДМФА сильно сольватирует катион водорода в NH 1-(3,4-диметоксифенил)-6,7-димокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и увеличивает нуклеофильность и реакционную способность иона N. Влияние ДМФ на механизм реакции было предложено следующим образом:





По результатам исследований можно сделать вывод, что впервые проведены реакции продуктов хлорацетилованных толуидинов – 2-хлор-N-толилацетамида–с алкалоидами. Впервые изучено влияние подвоздействием ультразвук на ход этих реакций. Изучено влияние растворителей на выход реакций и впервые представлен ряд их активности: 1,4-диоксан, ацетон и ДМФА в реакциях 2-хлор-N-толилацетамида с алкалоидами. Впервые было изучено влияние малых количеств ДМФА на реакции 2-хлор-N-толилацетамидов с алкалоидами и установлено, что небольшие количества ДМФА помимо действия в качестве растворителя, действуют также как катализатор.

Идентификацию всех синтезированных соединений проводили методом ТСХ. Для ТСХ была выбрана система гексан:этилацетат:метанол (1:1:0,25) и определены значения R_f . Структуры новых алкалоидных ацетамидных соединений были подтверждены методами ИК, ЯМР, масс-спектрометрии и РСА.

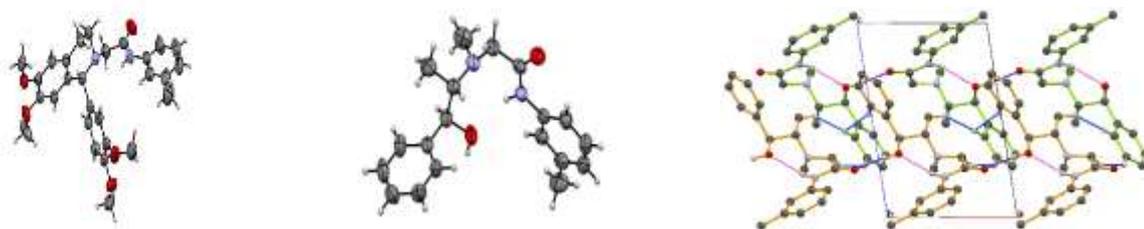


Рис.1. Структуры 3 в кристаллах **Рис. 3, 4.** Структуры 5 в кристаллах

Согласно анализу спектра ЯМР ^1H производного 2-хлор-N-о-толилацетамида с алкалоидом псевдоэфедрина, атомы водорода в амидной группе наблюдались при синглете 9,97 м.д., протоны группы CH_3 при синглете 2,32 м.д. в области, CH_2 , связанный с третичным азотом, при синглете 3,93 м.д., протоны в ароматическом кольце при дублете 6,80 м.д., триплете 7,97 м.д., дублете 7,92 м.д. и мультиплете 7,56 м.д. В спектре ЯМР

^{13}C атом С- в CH_2 , связанный с третичным азотом, при 79,35 м.д., атом С, связанный с гидроксильной группой, при 96,24 м.д. и атом С- в карбонильной группе при 161,30 м.д. в этой области атомы углерода кольца Ar наблюдались при 122,26 – 150,33 м.д., а углерод CH_3 наблюдался при 17,54 м.д.

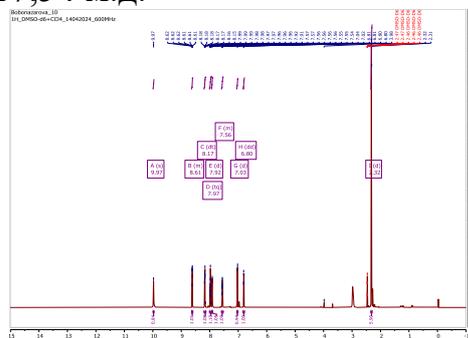


Рис 5. Спектр ЯМР ^1H вещества -4

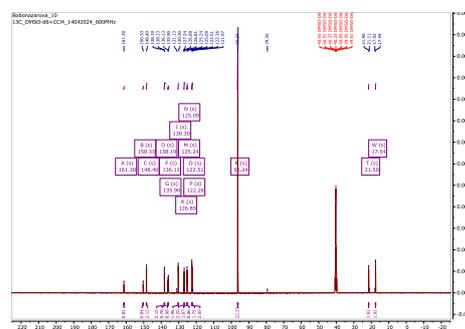


Рис 6. Спектр ^{13}C ЯМР вещества -4

Биологическая активность синтезированных алкалоидных производных 2-хлор-N-толилацетамидов

Совместно с сотрудниками лаборатории молекулярной генетики Института химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан изучено цитотоксическое действие 8 новых синтетических соединений из группы производных алкалоидов 2-хлор-N-толилацетамидов. Среди протестированных соединений 1 производное 2-хлор-N-о-толил-ацетамида с F7, 2 производных 2-хлор-N-m-толил-ацетамида с F7 и 13 производных 2-хлор-N-о-толил-ацетамида с зангоринном проявили частичную цитотоксичность в отношении линии раковых клеток аденокарциномы гортани HEp-2 (ATCC CCL-23) (35,6%, 41,9% и 39,7% ингибирования роста клеток соответственно). Кроме того, среди синтезированных соединений определена антиоксидантная активность 6 производных 2-хлор-N-p-толилацетамида с алкалоидом F7. Антиоксидантную активность препаратов определяли методом автоокисления адреналина *in vitro*, а результаты изучения острой токсичности 6 образцов производного 2-хлор-N-p-толилацетамида с алкалоидом F7 показали, что данное вещество относится к V классу – классу практически нетоксичных соединений, а его средняя смертельная доза (ЛД50) при однократном пероральном введении составляет >2500 мг/кг.

ВЫВОДЫ

1. Впервые найдены оптимальные условия для синтеза реакций хлорацетилирования толуидинов в подвоздействием ультразвук при низкой температуре в ацетонитриле. Установлено, что реакционная способность изомеров толуидина в реакциях хлорацетилирования увеличивается с ростом электронной плотности на атоме азота в ряду *o*-толуидин < *m*-толуидин < *p*-толуидин.

2. Впервые изучены реакции нуклеофильного замещения изомеров 2-хлор-N-толилацетамида с алкалоидами. Выбранные алкалоиды показаны в порядке активности F7>псевдоэфедрин>цитизин >анабазин>8-оксихинолин.

3. Реакции нуклеофильного замещения изомеров 2-хлор-N-толилацетамида с алкалоидами были проведены с высоким выходом при низкой температуре в подвоздействием ультразвука, и определен ряд активности растворителей: этилацетат < 1,4-диоксан < ацетон < ДМФА.

4. Из синтезированных соединений 18 являются новыми, у 3 из них — 2-хлор-N-*n*-толилацетамида, производного 2-хлор-N-*m*-толилацетамида с алкалоидом F7, и производного 2-хлор-N-*m*-толилацетамида с алкалоидом псевдоэфедрином доказаны пространственные структуры и все кристаллографические величины и они включены в Международную Кембриджскую базу данных кристаллографических соединений.

5. Более высокий выход продукта в условиях ультразвука по сравнению с реакцией 2-хлор-N-толилацетамидов с алкалоидами объясняется ускорением движения молекул под влиянием температуры и увеличением числа колебаний связей между атомами в условиях ультразвука, а также облегчением разрыва связей и ускорением образования новых связей;

6. Установлено, что 2-(хинолин-8-окси)-N-*m*-толилацетамид и 2-(цитизин)-N-*m*-толилацетамид обладают высокой способностью к хелатированию или образованию комплексов с ионами металлов, и данные вещества нашли практическое применение в качестве реагентов (справка № 21/а-691 Департамента взрывотехнической и технической экспертизы МВД Республики Узбекистан от 24 апреля 2025 года).

7. Среди синтезированных веществ **2** производные 2-хлор-N-*m*-толилацетамида с алкалоидом F7, **3** производных 2-хлор-N-*n*-толил-ацетамида с алкалоидом F7 проявили частичную цитотоксичность по показателю ингибирования роста клеток 35.6, 41.9 и 39,7% соответственно на линии раковых клеток аденокарциномы гортани HEp-2 ATCC CCL-23.

8. Антиоксидантная активность 2-хлор-N-*o*-толилацетамида с алкалоидом F7 была исследована в 6 различных дозах по ингибированию аутоокисления адреналина. Полученные результаты показали, что увеличение концентрации вещества пропорционально изменяет их антиоксидантные свойства. Результаты исследования острой токсичности 2-хлор-N-*o*-толилацетамида с производным алкалоида F7 **6** показали, что данное вещество относится к классу V – практически нетоксичных соединений (ЛД50) >2500 мг/кг.

**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**

BOBONAZAROVA SARVINOZ HABIBULLAEVNA

**CHLOROACETYLATION REACTIONS OF TOLUIDINE AND
PROPERTIES OF THE OBTAINED COMPOUNDS**

02.00.03 – Organic chemistry

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

Tashkent – 2025

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 B2024.1.PhD/K717.

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:

Ziyodullayev Odiljon

Doctor of Chemical Sciences, professor

Abdurazokov Askar

Doctor of Chemical Sciences, Senior researcher

Leading organization:

Toshkent farmatsevtika instituti

The defense of the dissertation will take place on «__» ____ 20__ in «__» 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 № ____ (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 «__» _____ 20__ year

Protocol at the register № ____ dated «__»
____ 20__ year

Z. Smanova

Chairman of the Scientific Council for
awarding of 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 the research is to conduct chloroacetylation reactions of toluidine isomers, find optimal conditions for these reactions and study the reactions of the resulting compounds with some alkaloids.

Object of research ortho-, meta-, para-toluidines, aniline, chloracetyl chloride, F7, cytosine, solsaline, pseudoephedrine, 8-oxyquinoline, anabasine hydrochlorides and compounds synthesized on their basis were selected.

The scientific novelty of the study is as follows:

- for the first time alternative conditions for the synthesis of toluidines were found in a low-temperature ultrasonic water bath, in acetonitrile solvent. It was proved that the yield in the chloroacetylation reactions of toluidine isomers increases in accordance with the increase in the electron density and basicity of the nitrogen atom in the series o-toluidine < m-toluidine < p-toluidine.

- for the first time, nucleophilic substitution reactions of 2-Chloro-N-tolylacetamide isomers with some F7, cytosine, solsaline, pseudoephedrine, zangorine, 8-oxyquinoline, anabasine hydrochloride alkaloids were isolated in high yield in an ultrasonic water bath at low temperature, the activity series of solvents for these reactions was determined ethyl acetate < 1,4-dioxane < acetone < DMF, and based on this, DMF was found to be a convenient solvent;

-the nucleophilic substitution reactions of 2-chloro-N-tolylacetamide isomers with some alkaloids F7, cytosine, solsaline, pseudoephedrine, 8-oxyquinoline, anabasine hydrochloride were first studied in an ultrasonic water bath with a small amount of DMF and a mechanism for the catalytic effect of DMF was proposed:

-based on the results of the nucleophilic substitution reactions of 2-chloro-N-tolylacetamide isomers with alkaloids, the activity series F7>pseudoephedrine>cytosine>anabasine>8-oxyquinoline>salsaline has been determined.

The practical results of the research are as follows: of the synthesized compounds, the antioxidant activity of the derivative of 2-chloro-N-p-tolylacetamide with the F7 alkaloid was determined;

in addition, the results of the study of the acute toxicity of the derivative of 2-chloro-N-p-tolylacetamide with the F7 alkaloid showed that this substance belongs to the class V - almost non-toxic compounds (LD50) >2500 mg/kg.;

spatial structures and all crystallographic sizes of 2-chloro-N-p-tolylacetamide, the derivative of 2chloro-N-m-tolylacetamide with the F7 alkaloid, and the derivative of 2chloro-N-m-tolylacetamide with the pseudoephedrine alkaloid have been proven and included in the International Cambridge Crystallographic Database;

it was found that the substances 2-(Quinoline-8-oxy)-N-m-tolylacetamide and 2-(cytosine)-N-m-tolylacetamide have a high ability to chelate or form complexes with metal ions, and these substances act as a convenient reagent for the detection and separation of metals in samples containing metal ions in various

tested compositions of the Department of Explosive and Technical Foresight of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Uzbekistan. These substances have been put into practice as reagents. (Reference of the Department of Explosive and Technical Foresight of the Ministry of Internal Affairs of the Republic of Uzbekistan No. 21/a-691 dated April 24, 2025)

Structure and volume of the dissertation. Dissertation consists of an introduction, three chapters conclusion list of references and appendices. The volume of the dissertation is 108 pages.

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

I bo'lim (I часть; I part)

1. Bobonazarova S., Abdushukurov A., Yusufov M.S. Anilinni N-xloratsetillash mahsulotlarini ba'zi alkaloidlar (Zangorin va Psevdoefidrin) bilan reaksiyalarini o'rganish // O'zbekiston Milliy universiteti xabarлари. – T., 2023. T. 3. – № 1. – B. 420-422 (02.00.00. № 12).

2. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Islomova Y.O'., Azimova G.Z., Abdujabborova O.O. Reactions of N-chloroacetylation of toluidine isomers // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences, 2024. – № 3 (4). – P. 12-16 (02.00.00. № 2).

3. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Ochilov Sh. 2-Xlor-N-tolilatsetamid izomerlarining biologik faolliklarini PASS onlin dasturida o'rganish // O'zbekiston Milliy universiteti xabarлари. – T., 2024. T. 3. – № 2. – B. 329-332 (02.00.00. № 12).

4. Bobonazarova S.H., Bo'riyeva D., Abdushukurov A.K. Study of the biological activity of 2-chloro-n-tolylacetamide and n-(tolyl)- α -picolinamides obtained by n-acylate of toluidine isomers with chloroacetyl chloride and picoline acid in the pass online program // Journal of Universum, 2025. – № 4 (130). – P. 54-58 (02.00.00. № 2).

5. Bobonazarova S. H., Torambetov B., Burieva D.M., Abdushukurov A.K., Kadirova Sh.A., Okmanov R.Ya., Yusufov M.S. 2-[[[(1S, 2S)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl] (methyl) amino}-N-(3-methylphenyl) acetamide // IUCrData, 2025. Vol. 10. No. 7. – P. 250578.

II bo'lim (II часть; II part)

6. Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Abdujabborova O.O. 2-Xlor-N-p-tolilatsetamidning zangorin alkaloidi bilan nukleofil almashinish reaksiyalari // International Scientific Journal Science and Innovation Issue dedicated to the 80 th anniversary of the academy of sciences of the republic of the Uzbekistan. – Toshkent, 2023. 22-23-september. Part 2. – P. 666-670.

7. Bobonazarova S.H., Maxmudova D.I., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S. 4-Gidroatsetanilidning atsillash reaksiyasi / “Kompleks birikmalar kimyosining dolzarb muammolari” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi. – Toshkent, 2021. 14-15-sentyabr. – B. 184-185.

8. Bobonazarova S.H., Maxmudova D.I., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S. p-Aminofenolni xloratsetillash reaksiyalari / “Kimyo va oziq-ovqat mahsulotlarining sifati hamda xavfsizligini ta'minlashda innovatsion texnologiyalar” mavzusidagi Xalqaro ilmiy-texnikaviy konferensiyasi. – Toshkent, 2021. 24-25-sentyabr. – B. 237-238.

9. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Uroqova D.A., Jurayeva Sh.S. m-Toluidinning xloratsetillash reaksiyalari /

“O‘zbekiston Milliy universiteti talabalar va ilmiy tadqiqotchilarining ilmiy konferensiyasi” mavzusidagi ilmiy-amaliy anjuman. – Toshkent, 2022. – B. 82-83.

10. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Jurayeva Sh.S. p-Toluidinni xloratsetillash reaksiyalari / “Xalqaro ilmiy forum materiallari to‘plami. – Toshkent, 2022. 22-iyun. – B. 756-757.

11. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S. o-Toluidinning xloratsetillash reaksiyalari / “Kimyoning rivojlanishida fundamental, amaliy tadqiqotlar va ularning istiqbollari” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy anjuman materiallari to‘plami. – Toshkent, 2022. 22-23-sentyabr. – B. 199-200.

12. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Uroqova D.A 2-Xlor-N-m-tolilatsetamid sintezi / “Kimyoning rivojlanishida fundamental, amaliy tadqiqotlar va ularning istiqbollari” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy anjuman materiallari. – Toshkent, 2022. 22-23-sentyabr. – B. 171-173.

13. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Keldiyorov S.S. Anilinni N-xloratsetillash reaksiyalari / “Kimyoning rivojlanishida fundamental, amaliy tadqiqotlar va ularning istiqbollari” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy anjumani. – Toshkent, 2022. 22-23-sentyabr. – B. 174-175

14. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Turobova X. 2-xlor-N-m-tolilatsetamidning psevdofidrin bilan nukleofil almashinish reaksiyalari / “Orolbo‘yi hududlarida kimyo va kimyoviy texnologiya rivojlanishining hozirgi zamon tendensiyalari” mavzusidagi ilmiy-amaliy konferensiyasi. – Nukus, 2023. 13-mart. – B. 164-166.

15. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Jurayeva Sh.S. 2-Xlor-N-p-tolilatsetamidning psevdofidrin bilan reaksiyasi / “Funksional polimerlarning fundamental va amaliy jihatlari” mavzusidagi Xalqaro ilmiy va amaliy konferensiyasi. – Toshkent, 2023 17-18-mart. – B. 735-737.

16. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S. 2-Xlor-N-m-tolilatsetamidning (1-(3,4-dimetoksifenil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetragidroizoxinolin) alkaloidi bilan nukleofil almashinish reaksiyasi / “Zamonaviy fizik kimyoviy tadqiqot usullarining ilmiy va ishlab chiqarish sohasidagi integratsiyasi” mavzusidagi ilmiy-amaliy konferensiya materiallari to‘plami. – Toshkent, 2023. 22-23-sentyabr. – B. 188.

17. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Jurayeva Sh.S 2-Xlor-N-p-tolilatsetamidning glitsirizin kislotasining monoammoniyli tuzi bilan reaksiyasi / “Analitik kimyoning dolzarb muammolari” mavzusidagi ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. – Toshkent, 2023. 11-12-may. – B. 180-181.

18. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Abdujabborova O.O., Islomova Yu.O‘. O-Toluidinning xloratsetillash

va olingan 2-Xlor-N-o-tolilatsetamidning zangorin alkaloidi bilan reaksiyasi / “Nazariy eksperimental kimyo hamda kimyoviy texnologiyaning zamonaviy muammolari” mavzusidagi Xalqaro ilmiy-amaliy anjuman. – Qarshi, 2023. 20-oktyabr. – B. 487-489.

19. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S. Ismatillayev Sh.O‘. “2-Xlor- N-finilatsetamidning psevdofidrin bilan reaksiyasi / “Barqaror rivojlanishda kimyo fanining roli” mavzusidagi professor-o‘qituvchilar, yosh olimlar, magistrantlar va iqtidorli talabalar ishtirokidagi ilmiy-amaliy konferensiyasi. – Toshkent, 2024. 21-22-may. – B. 31.

20. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusupov M.S., Bo‘riyeva D.M. Toluidin izomerlarini xloratsetilxlorid bilan tuz hosil qilish reaksiyalari / “Kimyoning dolzarb muammolari” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi. – Urganch, 2024. 21-22-iyun. – B. 332-334.

21. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K., Yusufov M.S. 2-[(2-Gidroksi-1-metil-2-fenil-etil) -metil-amino] -N-o-tolil- atsetamid sintezi / “Zamonaviy organik kimyo: yutuqlar, muammolar, yechimlar” mavzusidagi Respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi. – Toshkent, 2024. 21-22-sentyabr. – B. 18-19.

22. Bobonazarova S.H., Abdushukurov A.K. 2-Xlor-N-o-tolilatsetamidning 8-oksixinolin bilan nukleofil almashinish reaksiyalari / “Kelajakka kimyo bilan intilamiz” mavzusidagi professor-o‘qituvchilar, yosh olimlar, magistrantlar va iqtidorli talabalar ishtirokidagi ilmiy-amaliy anjuman. – Toshkent, 2025. 22-23-may. – B. 56-58.

Avtoreferat “_____” tahririyatda tahrirdan o‘tkazildi.

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

“_____” bosmaxonasida chop etildi.
Toshkent sh.