

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

ЧОРИЕВ АЗИМЖОН УРАЛОВИЧ

**АЛМАШИНГАН МЕТОКСИФЕНОЛЛАРНИ ХЛОРАЦЕТИЛЛАШ
ВА ХЛОРАЦЕТИЛ МАҲСУЛОТЛАР АСОСИДА СИНТЕЗЛАР**

02.00.03-Органик кимё

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

Тошкент – 2017

Фалсафа (PhD) доктори диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Чориев Азимжон Уралович

Алмашинган метоксифенолларни хлорацетиллаш ва хлорацетил маҳсулотлар асосида синтезлар..... 3

Чориев Азимжон Уралович

Хлорацетилирование замещённых метоксифенолов и синтеза на основе хлорацетил продуктов 21

Choriyev Azimjon Uralovich

Chloracetylation of methoxyphenols and syntheses on the base of chloracetyl derivatives 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 43

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc27.06.2017.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

ЧОРИЕВ АЗИМЖОН УРАЛОВИЧ

**АЛМАШИНГАН МЕТОКСИФЕНОЛЛАРНИ ХЛОРАЦЕТИЛЛАШ ВА
ХЛОРАЦЕТИЛ МАҲСУЛОТЛАР АСОСИДА СИНТЕЗЛАР**

02.00.03-Органик кимё

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

Тошкент – 2017

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/K11 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўзбекистон Миллий университетида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (ik-kimyo.nuu.uz) манзилига ҳамда «ZiyoNET» ахборот-таълим портали www.ziynet.uz манзилига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Абдушукуров Анвар Кабирович
кимё фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Махсумов Абдухамит Гафурович
кимё фанлари доктори, профессор

Матчанов Алимжон Давлатбоевич
кимё фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Ўсимлик модалари кимёси институти

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc27.06.2017.K.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг «24» ноябрь 2017 йил соат 9⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел.: (99871)227-12-24, факс: (99824) 246-53-21; 246-02-24. e-mail: chem0102@mail.ru. Ўзбекистон Миллий университети Маъмурий биносининг 2-қават 1-хонасида ўтказилади).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: (100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4 уй. Тел: (+99871) 246-67-71.

Диссертация автореферати 2017 йил «09» ноябрда тарқатилди.

(2017 йил « _____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Х. Т. Шарипов

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

Д. А. Гафурова

Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш котиби к.ф.д.

И. А. Абдугафуров

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда ароматик углеводородлар, феноллар ва уларнинг эфирлари, карбон кислоталар ҳосилалари асосида синтез қилинадиган антибактериал ва анальгетик хоссали бирикмалар фармацевтикада, галоген, гидроксил, метиламино каби фаол гуруҳ тутган бирикмалар қишлоқ хўжалигида фунгицидлар сифатида, ароматик аминобирикмалар лак-бўёқ ва нефт-газ кимёси соҳаларида кенг микёсда ишлатилиб келинмоқда. Хлорацетиллаш реакциялари ароматик бирикмалар таркибига амина, алкил, карбонил каби фаол гуруҳларни киритишда юқори самарадорликни намоён қилади.

Бугунги кунда жаҳон кимё саноатида хлорацетилхлорид билан феноллар, ароматик углеводородлар ва гетероҳалқали бирикмаларни хлорацетиллаш реакциялари орқали мақсадли тадқиқотларни амалга ошириш муҳим бўлиб, бу борада: асимметрик синтезлар учун реагентлар, субстратлар ва катализаторлар олиш, иммуностимуляторлар, диабет ва саратонга қарши фаолликка эга бўлган препаратлар яратиш, турли патоген микроорганизмларга қарши бактерицид хоссали бирикмаларни синтез қилиш ва бу препаратларни олишда юқори самара берадиган механизмларни ишлаб чиқиш, фаоллашмаган ароматик бирикмалар билан юмшоқ шароитларда электрофил алмашиниш реакцияларини олиб бориш ва реакция селективлигини ошириш, хлорацетил гуруҳнинг у ёки бу ҳолатга йўналтирилиш шароитлари ва изомерланиш жараёнларини аниқлаш масалаларига алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Республикамиз мустақилликка эришгандан буён кимё саноатида маҳаллий хомашёлар асосида янги турдаги маҳсулотлар ишлаб чиқаришга муҳим эътибор қаратилди, жумладан, кимё саноатини ривожлантиришда муайян натижаларга эришилган. Таъкидлаш керакки, табиий ресурслар шу жумладан нефт-газ, рангли металлар захирасига бой минтақа бўлишига қарамай уларни анализ қилиш ва тозалашда амалга оширилаётган илмий тадқиқот ишлар кўлами бугунги кун талабларига тегишли равишда жавоб бермайди. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «саноатни юқори технологияли қайта ишлаш тармоқларини, энг аввало, маҳаллий хом-ашё ресурсларини чуқур қайта ишлаш асосида юқори кўшимча қийматли тайёр маҳсулот ишлаб чиқариш бўйича жадал ривожлантиришга қаратилган сифат жиҳатидан янги босқичга ўтказиш орқали янада модернизация ва диверсификация қилишга»¹ қаратилган муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, жумладан кимё саноатини ривожлантиришда, йўналтирилган органик синтез асосида рудани қайта ишлашда нодир металларни янги органик реагентлар ёрдамида электрокимёвий ва оптик анализ қилиш усулларининг яратилиши муҳим аҳамият касб этади.

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2010 йил 15-декабрдаги ПҚ-1442-сон «Ўзбекистон Республикаси саноатининг 2011-2015 йилларда ривожланиш истиқболлари тўғрисида»ги, 2013 йил 30-апрелдаги ПҚ-1961-сон «Маҳаллий истемол товарларини ишлаб чиқаришни кўпайтириш ва ассортиментини кенгайтириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2017 йил 14-мартдаги ПҚ-2831-сон «Иқтисодиётнинг базавий тармоқларида лойиҳа ишлари самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ва 2017 йил 7-февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти натижалари муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VII. «Кимё технологиялари ва нанотехнологиялари» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Республикада ароматик ва гетероҳалқали бирикмаларни хлорацетиллаш реакцияларини олиб бориш бўйича бир қатор етакчи олимлар илмий изланишлар олиб борганлар, жумладан, И.П. Цукерваник, Н.Г. Сидорова, А.К. Абдушукуров ва А.Х. Хаитбаевалар томонидан о-, м-, п-крезоллар, фуран, тиофен, пиррол, карбазолларни хлорацетилхлорид билан хлорацетиллаш реакциялари орқали янги фунгицид ва гербицид хоссали бирикмалар олинган.

Хорижда ушбу йўналишда Knut Sommer хлорацетиллаш реакцияларида янги катализаторлар; Burkhard Matthes хлорацетилхлорид билан аренлар ҳосилаларни хлорацетиллаш реакциялари асосида инсектицидлар; Elke Heitling ва Ali Khalaf асимметрик синтезлар учун катализаторлар; Zainab Ramli ва Firas Zayed ацилбирикмалар, ҳалқасида электронодонор гуруҳлар тутган ароматик ва гетероциклик бирикмалар; Ullastiina Hakala ва В.Ф. Травень органик синтезларни ион суюқликлар ва микротўлқинлар ёрдамида промоторлаш; Michael Kraus фенолларни хлорацетиллаш асосида антоцианидинлар синтез қилиш бўйича илмий изланишлар олиб борганлар.

Ароматик бирикмаларни хлорацетиллаш реакциялари ва реакция натижасида хлор тутган бирикмалар олиш усуллари ҳақидаги маълумотлар ҳозирги пайтдаги мавжуд илмий адабиётларда келтирилган, аммо ароматик углеводородлар, икки атомли фенолларнинг эфирлари ва карбон кислоталарнинг хлорацетилхлорид билан кам миқдордаги Льюис кислоталари иштирокида селектив хлорацетиллаш реакциялари ўрганилмаган.

Мазкур диссертация иши маҳаллий хом-ашёлардан кенг фойдаланган ҳолда ароматик углеводородлар, икки атомли фенолларнинг эфирлари, карбон кислоталар асосида кимё саноатида, қишлоқ хўжалигида, тиббиётда фойдаланиш мумкин бўлган хлорацетилбирикмалар олиш, шунингдек, кам миқдордаги Льюис кислоталари иштирокида ароматик бирикмаларни

селектив хлорацетиллаш каби муаммоларни ечишга йўналтирилган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг ОТ-Ф.3.116 «Фенолларни хлорацетиллаш бўйича фундаментал тадқиқотлар ва О- ва С- ацилмаҳсулотлар олишнинг региоселектив усулини ишлаб чиқиш» (2007-2011 йй.) мавзусидаги фундаментал лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади алмашинган метоксифенолларни хлорацетиллаш реакциялари асосида синтезлар олиб боришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

алмашинган метоксифенацилхлоридлар, метоксифенилхлорацетатларни олиш усуллари тадқиқ қилиш ва ароматик метоксифенолларнинг хлорацетиллаш реакцияларидаги нисбий фаоллик қаторини аниқлаш;

танланган метоксифенолларнинг хлорацетил ҳосилаларини синтез қилишда кам миқдордаги Льюис кислоталарини - FeCl_3 , MoCl_5 , WCl_6 , ZnCl_2 , SnCl_4 , VCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, темир ацетилацетонат (ТАА), темир салицилат (ТСА) қўллаш ва маҳсулот синтез қилиш жараёни учун энг мақбул шароитларни топиш;

икки атомли фенолларнинг эфирларини хлорацетилхлорид билан хлорацетиллаш реакцияларининг боришига ҳарорат, реакция давомийлиги, эритувчилар, катализаторлар, бошланғич моддалар моллар нисбати ва табиати таъсирларини аниқлаш;

алмашинган метоксифенилхлорацетатларнинг алкоголятлар ва фенолятлар, органик ва ноорганик кислота тузлари ҳамда аминлар билан нуклеофил алмашиниш реакцияларини олиб бориш;

замонавий физик-кимёвий тадқиқот усуллари ёрдамида синтез қилинган моддаларнинг тузилишини исботлаш;

синтез қилинган бирикмалар орасидан оптик ва электрокимёвий анализ усулларида аналитик реагент сифатида ишлатиладиган янги органик моддаларни аниқлаш ва амалиётга тадбиқ этиш.

Тадқиқотнинг объекти орто-, мета- ва пара- метоксифеноллар, хлорацетилхлорид, Льюис кислоталари, алкоголятлар, фенолятлар, органик ва ноорганик кислота тузлари, аминлар ва бошқа нуклеофил реагентлардан иборат.

Тадқиқотнинг предметини кимёвий ўзгаришлар, С-хлорацетиллаш, О-хлорацетиллаш, ароматик ҳалқада электрофил алмашиниш, изомерланиш ва нуклеофил алмашиниш реакциялари ташкил қилади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотлар жараёнида юпқа қатлам ва калонкали хроматографик анализ, УБ-, ИҚ-, ПМР-спектроскопия каби замонавий усуллар қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк маротаба алмашинган метоксифенолларни хлорацетиллаш реакцияларида кам миқдордаги катализаторлар билан ҳамда катализаторсиз

хлороформ муҳитида О-хлорацетиллаш маҳсулоти ҳосил бўлиши исботланган;

хлорацетиллаш реакцияларининг йўналиши ва унумнинг турли омиллар (реагентларнинг тузилиши, нисбати, катализатор табиати, температура, таъсирлашиш вақти)га таъсири ҳамда уларнинг региоселектив бориш шароитлари аниқланган;

алмашинган метоксифеноллар молекулаларида каталитик миқдордаги Льюис кислоталари иштирокида О- ва С-ациллаш реакцияларининг бориш шароитлари ва О-ацил маҳсулот олиш усуллари ишлаб чиқилган;

илк бор алмашинган метоксифенилхлорацетатларнинг алкоголятлар, фенолятлар, аминлар, органик ва ноорганик кислота тузлари билан нуклеофил алмашилиш реакцияларини олиб бориш орқали янги мураккаб эфирлар олиш усуллари яратилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

сирка, пропион, мой, бензой, гликол, сут, вино, лимон кислоталарнинг карб-4-метоксифеноксиметил эфирлари, 4-хлорфенил-3-толиламиноацетат, 4-хлорфенилфталимидаоацетат, 4-хлорфенил(диэтил)аминоацетат, гексаметилентетрамин 4-метоксифенилацетатохлоридларнинг цитостатик хоссалари аниқланди ва селектив цитостатик препаратлар яратиш учун тавсия этилган;

кимё саноатида N-(4-метоксифенилкарбоксиметил)-дифенилтиокарбазон, 4-метоксифенилкарбоксиметилдиэтилдитиокарбамаатлар нодир металллар-платина, олтин, палладийлар билан комплекс ҳосил қилиши ва уларнинг комплексонометрик хоссаларини намоён қилиши кўрсатилган;

алмашинган метоксифенолларни хлорацетиллаш реакция маҳсулотлари асосида иккиламчи ва учламчи аминлар синтез қилинган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган физик-кимёвий усуллар УБ-, ИҚ-, ПМР-спектроскопиялар ёрдамида исботланиши билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ароматик бирикмаларни хлорацетилхлорид билан кам миқдордаги Льюис кислоталари иштирокида хлорацетиллаш реакцияларининг таҳлили асосида олинган натижалар ушбу йўналишдаги мақсадли синтезларни такомиллаштиришда фойдаланиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти мураккаб эфир молекуласига электронодонор- гидразо-, диазо-, сульфо-, тион- гуруҳлари тутган радикалларни киритиш орқали юқори селективликка эга бўлган кимё саноатида нодир металллар билан комплекс бирикмалар ҳосил қилишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ароматик бирикмаларнинг хлорацетил ҳосилалари асосида янги бирикмалар синтези бўйича олинган илмий натижалар асосида:

нодир металлларни аниқлаш учун янги органик реагент сифатида «Муборакнефтгаз» МЧЖга жорий этилган («Муборакнефтгаз» МЧЖнинг

2017 йил 31 октябрдаги 1037/Т-сон маълумотномаси). Натижада оқова сув таркибидаги палладий ионларини 1,5-2 баробар самарали ажратиб олиш имконияти яратилган;

оқова сувларни мониторинг қилиш натижалари технологик жараёнларни оптималлаштириш ва оқова сувлардан металл ионларини ажратиб олиш учун «Муборакнефтваз» МЧЖга жорий этилган («Муборакнефтваз» МЧЖнинг 2017 йил 31 октябрдаги 1037/Т-сон маълумотномаси). Натижада янги органик реагентлардан фойдаланилганда тозалаш жараёнининг самарадорлиги 8–10% ортишга имкон берган;

алмашинган метоксифенолларни кам миқдордаги $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ иштирокида региоселектив хлорацетиллаш усули ЁФ.7.03. рақамли «Ароматик бирикмаларнинг этилолимидлар билан протон ва оз миқдордаги апротон кислоталар иштирокида мақсадли синтезлар тадқиқоти» мавзусидаги лойиҳада бактерицидлик ва фунгицидлик фаоллигига эга бўлган моддаларни синтез қилишда қўлланилган (Ўзбекистон Республикаси Фан ва технологиялар агентлигининг 2017 йил 30 октябрдаги ФТА-02-11/969-сон маълумотномаси). Ишлаб чиқилган усул тупроқ патогени бўлган фузариоз касаллигига қарши бактерицидлик хоссаларини намоён қилувчи янги метоксифенолларнинг ҳосилаларини олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 4 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари (PhD) асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола республика ва 4 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланди, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланди, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилди, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинди, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилди.

Диссертациянинг «**Фенолларни ациллаш реакциялари (адабиётлар шархи)**» деб номланган биринчи бобида электронодонор ва

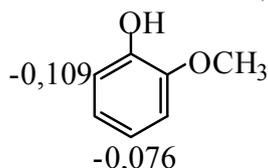
электроноакцептор гуруҳлар тутган фенолларни хлорацетиллаш реакциялари шароитлари ва ацилловчи реагент турлари, хлорацетилхлорид ва икки атомли фенолларнинг эфирлари асосида синтез қилинадиган биологик фаол моддалар, уларнинг кимёвий хоссалари ҳамда қўлланилишига оид хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили келтирилди.

Диссертациянинг «Алмашинган метоксифенолларни хлорацетиллаш» деб номланган иккинчи бобида алмашинган метоксифенолларни хлорацетиллаш, метоксифенилхлорацетатларни каталитик миқдордаги катализаторлар иштирокида қайта гуруҳланиш реакциялари бўйича олинган натижалар муҳокама қилинди.

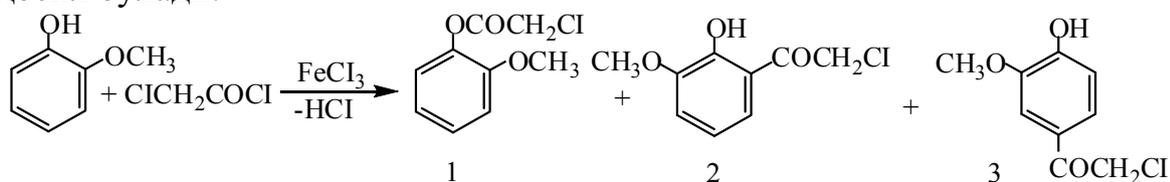
Алмашинган метоксифенолларини хлорацетиллаш

о-Метоксифенолни хлорацетиллаш юқорида кўрсатиб ўтилган катализаторлар иштирокида 120-160°C оралиғида олиб борилди. Реакция маҳсулотининг юқори унуми (82%) FeCl₃ билан о-метоксифенол : хлорацетилхлорид : FeCl₃ 1:1:1,5·10⁻³ нисбатида ва FeCl₃·6H₂O, ZnCl₂, Fe₂(SO₄)₃, ТАА иштирокида тегишлича 76%, 74%, 61%, 45% - ни ташкил қилди.

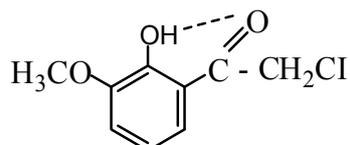
о-Метоксифенол молекуласидаги гидроксил гуруҳининг мезомер эффекти натижасида электрон зичлик о- ва п-ҳолатларда юқори бўлади



ва хлорацетиллаш реакцияларида о-метоксифенилхлорацетат (1), 2-гидрокси-3-метоксифенацилхлорид (2) ва 4-гидрокси-3-метоксифенацилхлоридлар (3) ҳосил бўлади:



о-Метоксифенол молекуласида метокси ва гидроксил гуруҳларининг ўзаро келишилмаган ҳолда таъсирлашиши мураккаб эфир - о-метоксифенилхлорацетат ҳосил бўлишини осонлаштиради. С-ацилмаҳсулот – 2-гидрокси-3-метоксифенацилхлориднинг ҳосил бўлишига ички молекуляр водород боғи ҳосил бўлиши ва юқори ҳароратда о-изомернинг барқарорлиги сабаб бўлади:

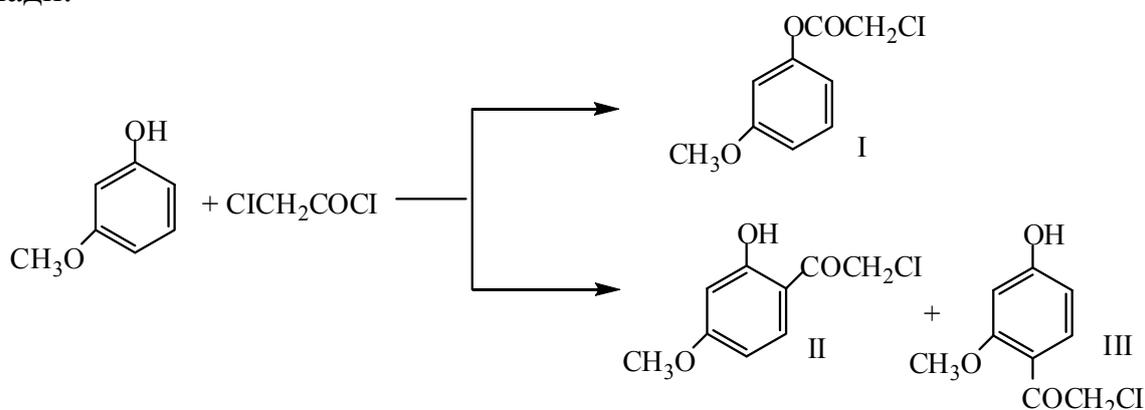


м-Метоксифенол молекуласидаги метокси гуруҳининг индуктив эффекти (+I) ва гидроксил гуруҳининг мезомер эффекти (+M) туфайли о- ва п-ҳолатларда (гидроксил гуруҳига нисбатан) электрон зичлик юқори бўлади.

Шунинг учун бу ҳолатларда электрофиль алмашиниш реакциялари осон боради:



m-Метоксифенолни хлорацетиллаш реакцияларида барча катализаторлар билан m-метоксифенилхлорацетат (I), 2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорид (II) ва 4-гидрокси-2-метоксифенацилхлоридлар (III) ҳосил бўлади ва уларнинг миқдорий нисбатлари реакция олиб борилаётган шароитга боғлиқ бўлади:



p-Метоксифенолни хлорацетиллаш реакциялари каталитик миқдордаги FeCl_3 , MoCl_5 , WCl_6 , ZnCl_2 , SnCl_4 , VCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ТАА, ТСА лар билан ўрганилди ва кетон фракциясининг юқори унуми (90%) FeCl_3 билан олинди. ЮҚХ p-метоксифенилхлорацетат (p-МХА) ва 2-гидрокси-5-метоксифенацилхлорид (2-Г-5-МФХ) ҳосил бўлганлигини кўрсатади.

p-Метоксифенол молекуласида метокси ва гидроксил гуруҳлари таъсирлашиб ОН-гуруҳининг донорлик қобилиятини, яъни донорлик ҳиссасини маълум даражада пасайтиради. Хлорацетилхлорид ва катализатордан ҳосил бўлган электрофиль заррача энг аввал p-метоксифенол-нинг электрон зичлиги юқори бўлган ҳолатига ҳужум қилади ва 2-ацил-p-метоксифенолни ҳосил қилади.

Хлорацетиллаш реакцияларида қўлланилган катализаторларнинг каталитик фаоллиги ўрганилди ва олинган маълумотларга асосан уларни қуйидаги қаторга қўйиш мумкин:



Олинган маълумотлардан кўринадики, фенол ва метоксифенол изомерларини хлорацетиллаш реакцияларида катализаторлар табиатининг реакция боришига таъсирига қарамасдан фенол ва метоксифеноллар миқдорининг ошиши кетон фракция унумининг камайишига олиб келади. Бунинг сабабини аниқлаш учун махсус тажрибалар олиб борилди. Фенол ва метоксифенолларни хлорацетилхлорид билан 1:1 ва 2:1 нисбатдаги

аралашмалари $3 \cdot 10^{-3}$ мол миқдордаги FeCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ иштирокида 120-130⁰С ҳароратда 30 минут давомийлигида қиздирилди. Олинган натижалардан кўринадикки, реакцияда фенол ва метоксифеноллар миқдорининг ошиши юқори молекуляр-смоласимон бирикма ҳосил бўлишига олиб келади ва натижада асосий маҳсулот унуми камаяди. (1-жадвал).

1-жадвал

Фенол ва метоксифенолларни каталитик миқдордаги FeCl_3 ва $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ катализаторлари иштирокида хлорацетиллаш реакцияси
(Реакция температураси 120-130⁰С, реакция вақти-30 мин., реакция учун олинган хлорацетилхлорид миқдори-5,6 г).

№	Реагентларнинг моллар нисбати	Реакция унуми, %	Қолдиқ, граммларда
	Фенол:ХАХ:кат		
	FeCl_3		
1	1:1:3 $\cdot 10^{-3}$	80	1,1
2	2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	73	1,8
	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$		
3	1:1:3 $\cdot 10^{-3}$	75	1,1
4	2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	67	2,1
	О-Метоксифенол:ХАХ:кат		
	FeCl_3		
5	1:1:3 $\cdot 10^{-3}$	82	1,5
6	2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	78	2,2
	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$		
7	1:1:3 $\cdot 10^{-3}$	75	1,7
8	2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	69	2,5
	м-Метоксифенол:ХАХ:кат		
	FeCl_3		
9	1:1:3 $\cdot 10^{-3}$	96	0,4
10	2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	95	0,6
	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$		
11	1:1:3 $\cdot 10^{-3}$	90	1
12	2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	87	1,8
	п-Метоксифенол:ХАХ:кат		
	FeCl_3		
13	1:1:3 $\cdot 10^{-3}$	88	1,4
14	2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	84	2,1
	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$		
15	1:1:3 $\cdot 10^{-3}$	86	1,6
16	2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	82	2,3

Бу реакцияда $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ га нисбатан FeCl_3 нинг фаоллиги юқори бўлади ва фенол билан метоксифенолларнинг фаоллиги куйидаги кетма-кетликни ташкил қилади:

Фенол < о-метоксифенол < п-метоксифенол < м-метоксифенол

Маълумки, метоксифенолларни хлорацетиллаш реакциялари иккита йўналишда бориши мумкин; метоксифенолни гидроксил гуруҳини хлорацетиллаш, натижада монохлорсирка кислотанинг мураккаб эфири ҳосил бўлади, ҳалқани хлорацетиллашда эса мос гидроксихлоркетонлар ҳосил бўлади. Бу тажриба маълумотлари кўпгина олимлар томонидан тасдиқланган. Фенолларни хлорацетиллаш бўйича дастлабки ишлар Ф. Кункел ва Ф. Иохонсонга тегишли ҳисобланади. Улар фенолни хлорацетилхлорид билан реакциясини 0°C да олиб боришганда фенилхлорацетат ҳосил бўлган.

К. Ауверс худди шу миқдордаги AlCl_3 билан $10\text{-}20^{\circ}\text{C}$ да ва фенол миқдорини кўпроқ олинганда С-ациллаш бориб 2- ва 4-гидроксифенацилхлоридлар ҳосил бўлишини аниқлади.

Г.Н. Дорофенко ва Е.Н. Содиковлар фенолни хлорацетиллаш реакциясини эквимолекуляр миқдордаги фенол ва хлорацетилхлоридни 14 соат давомида қиздириш билан олиб бордилар. Бунда О-хлорацетиллаш маҳсулоти-фенилхлорацетат 79% унум билан олинди.

п-Метоксифенолни О-хлорацетиллаш реакциясининг региоселектив усулини топиш учун п-метоксифенол ва хлорацетилхлорид реакциялари турли шароитларда катализаторлар билан ёки катализаторсиз эритувчилар иштирокида олиб борилди. Тажрибаларнинг кўрсатишича, эквимолекуляр миқдордаги п-метоксифенол ва хлорацетилхлорид хлороформ муҳитида 10 соат қайнатилганда О-ациллаш боради ва ягона реакция маҳсулоти п-метоксифенилхлорацетат 96% унум билан ҳосил бўлади.

Алмашинган метоксифенилхлорацетатларнинг қайта гуруҳланиш реакциялари

Адабиёт манбаларида метоксифенол эфирларини каталитик миқдордаги катализаторлар иштирокида қайта гуруҳланиши ҳақидаги маълумотлар учрамайди. Реакция боришининг йўналишини аниқлаш мақсадида, фенилхлорацетатнинг, о-, м-, п-метоксифенилхлорацетатларнинг FeCl_3 , MoCl_5 , WCl_6 , ZnCl_2 , SnCl_4 , VCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ТАА, ТСА билан ($7 \cdot 10^{-3}$ – $1,5 \cdot 10^{-2}$ моль) $180\text{-}200^{\circ}\text{C}$, $200\text{-}230^{\circ}\text{C}$ ларда қайта гуруҳланиш реакциялари ўрганилди.

Фенилхлорацетат барча катализаторлар иштирокида юқоридаги шароитда изомерланишга учрайди ҳамда 2- ва 4-гидроксифенацилхлоридларни ҳосил қилади. Юқори температурада ($200\text{-}230^{\circ}\text{C}$) о-изомер–2-гидроксифенацилхлорид ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 55% гача ҳосил бўлади. Қайта гуруҳланиш реакцияси айниқса, FeCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ иштирокида осон боради ва айланиш даражаси 98% ни ташкил қилади.

Қайта гуруҳланиш реакциясига метил гуруҳининг таъсирини ўрганиш мақсадида изомер метоксифенилхлорацетатларнинг изомерланиш реакциялари каталитик миқдордаги металл тузлари иштирокида ўрганилди.

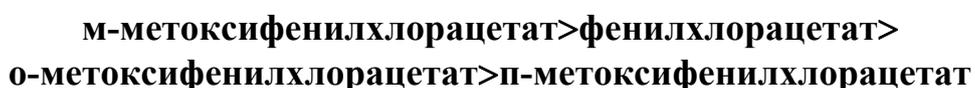
о-Метоксифенилхлорацетатни қайта гуруҳланиш реакцияси юқорида келтирилган шароитда олиб борилди. Реакция натижасида 2-гидрокси-3-метокси- ва 4-гидрокси-3-метоксифенацилхлоридлар ҳосил бўлади. 180-200°C да асосий модда сифатида 4-гидрокси-3-метоксифенацилхлорид (94% гача) ҳосил бўлади. Юқори ҳароратда эса (200-230°C) о-изомер миқдори 17% гача ошади. 2-Гидрокси-3-метокси- ва 4-гидрокси-3-метоксифенацилхлоридларнинг ҳосил бўлиши, реакция вақтида ҳосил бўладиган фенолят анионнинг йўналтирувчилик таъсирининг юқори эканлигидан дарак беради.

Адабиёт маълумотларидан маълумки, м-метоксифенилхлорацетат эквимолекуляр миқдордаги $AlCl_3$ иштирокида изомерланишга учрайди ва ягона маҳсулот 2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорид ҳосил бўлади. м-Метоксифенилхлорацетатнинг изомерланиш реакцияларини каталитик миқдордаги $FeCl_3$, $MoCl_5$, WCl_6 , $ZnCl_2$, $SnCl_4$, VCl_3 , $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $Fe_2(SO_4)_3$, ТАА, ТСА лар иштирокида 180-230°C оралиғида ўрганилди. Тажрибаларнинг кўрсатишича, реакция натижасида фақат 2-гидрокси-4-метоксифенацилхлоридгина эмас, унга изомер маҳсулот 4-гидрокси-2-метоксифенацилхлорид ҳам ҳосил бўлади. Юқори ҳароратда (230°C) о-изомер барқарор бўлганлиги сабабли $FeCl_3$ билан 69%, $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ билан 72%, $Fe_2(SO_4)_3$ билан 89% 2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорид ҳосил бўлади. Нисбатан паст ҳароратда эса (180-200°C) барча катализаторлар иштирокида п-изомер - 4-гидрокси-2-метоксифенацилхлорид миқдори ошади ва у 75-92% ни ташкил қилади.

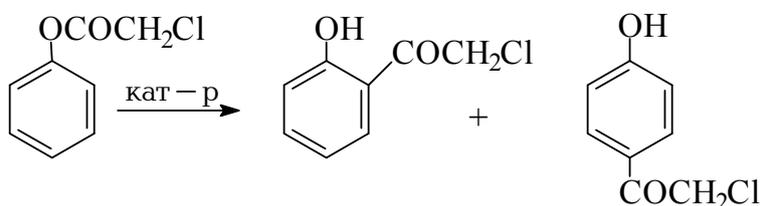
п-Метоксифенилхлорацетатнинг қайта гуруҳланиш реакцияси 180-200°C да ёмон боради (унум 2-36%), реакция ҳарорати 200-230°C гача ошганда эса қайта гуруҳланиш маҳсулотининг миқдори ошиб 98% га етади. п-Метоксифенилхлорацетатни қайта гуруҳланиш реакцияси барча катализаторлар билан олиб борилганда ҳам ягона маҳсулот 2-гидрокси-5-метоксифенацилхлорид ҳосил бўлади. Қайта гуруҳланиш реакцияси $FeCl_3$ (98%) ва $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (81%) билан айниқса осон боради.

Шундай қилиб, фенил- ва изомер метоксифенилхлорацетатларнинг қайта гуруҳланиш реакциялари $FeCl_3$, $MoCl_5$, WCl_6 , $ZnCl_2$, $SnCl_4$, VCl_3 , $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $Fe_2(SO_4)_3$, ТАА, ТСА лар иштирокида ўрганилди ва асосан гидроксил гуруҳга нисбатан п-хлорацетил маҳсулот ҳосил бўлиши аниқланди. Юқори ҳароратда о-изомер маҳсулотининг миқдори ошади ва буни о-ацилфеноллар молекуласида ички молекуляр водород боғи ҳосил бўлиши натижасида уларни термик барқарор бўлиши асосида тушунтириш мумкин. о-Изомер миқдорининг ошиши, п-метоксифенилхлорацетатни юқори ҳароратда (230°C) қайта гуруҳланиш реакцияларида ҳам кузатилади.

Фенил- ва метоксифенилхлорацетатларнинг қайта гуруҳланиш реакцияларидаги фаоллиги қуйидаги кетма-кетликни ташкил қилади:

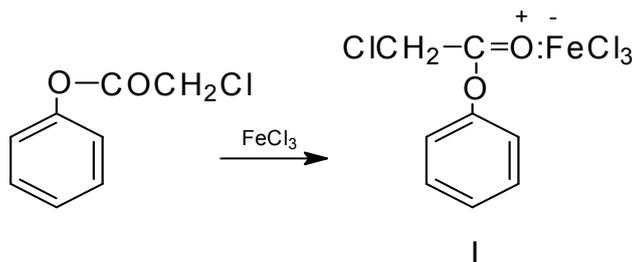


Маълумки, фенол эфирлари эквивимолекуляр миқдордаги $AlCl_3$ иштирокида изомерланиб гидроксикетонларни ҳосил қилади. Бу реакциялар ароматик бирикмаларни Фридел-Крафтс бўйича ациллашда қўлланилади. Лекин, адабиётларда фенол эфирларини каталитик миқдордаги катализаторлар иштирокида қайта гуруҳланиш реакциялари тўғрисидаги маълумотлар учрамайди. Шу реакцияни ўрганиш учун фенолхлорацетат ва метоксифенилхлорацетатларни қайта гуруҳланиш реакциялари каталитик миқдордаги $FeCl_3$, $MoCl_5$, WCl_6 , $ZnCl_2$, $SnCl_4$, VCl_3 , $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $Fe_2(SO_4)_3$, ТАА, ТСА лар иштирокида олиб борилди. Биринчи марта фенол ва метоксифенилхлорацетатларнинг каталитик миқдордаги катализаторлар иштирокида изомерланишини ва бу жараённинг бориши реакция олиб борилаётган шароитга ва катализатор табиатига боғлиқлиги аниқланди. Масалан, фенолхлорацетатнинг изомерланиши натижасида о- ва п-гидроксифенацилхлоридлар ҳосил бўлади:

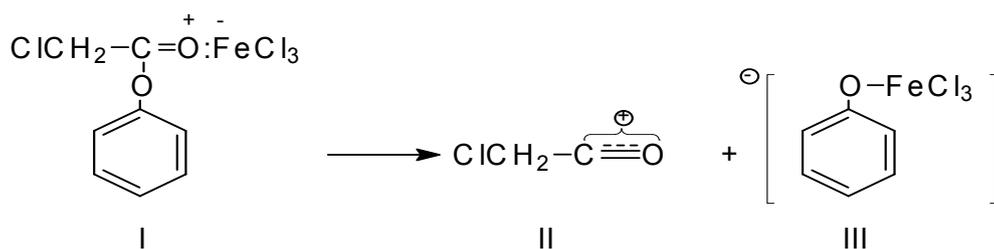


Олиб борилган тажрибалар ва адабиёт маълумотларидан фойдаланиб фенолхлорацетатнинг қайта гуруҳланиш механизмини ва изомер хлоркетонлар ҳосил бўлишини қуйидагича тушунтириш мумкин:

Фенолхлорацетат юқори ҳароратда катализатор билан комплекс-1 ни ҳосил қилади:

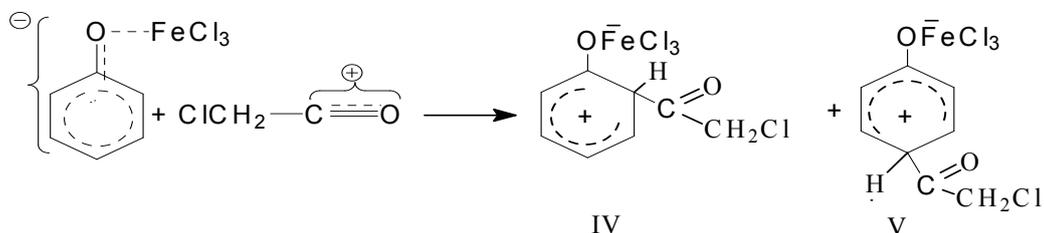


Бу комплексида катализатор $FeCl_3$ билан карбонил гуруҳнинг кислороди орасида координацион боғ ҳосил бўлади. Сўнгра бу комплексида реакция давомида ацил-кислород бўйича узилиш бориб, энергетик жиҳатдан қулай бўлган фенолят-анион (III) ҳосил бўлади:

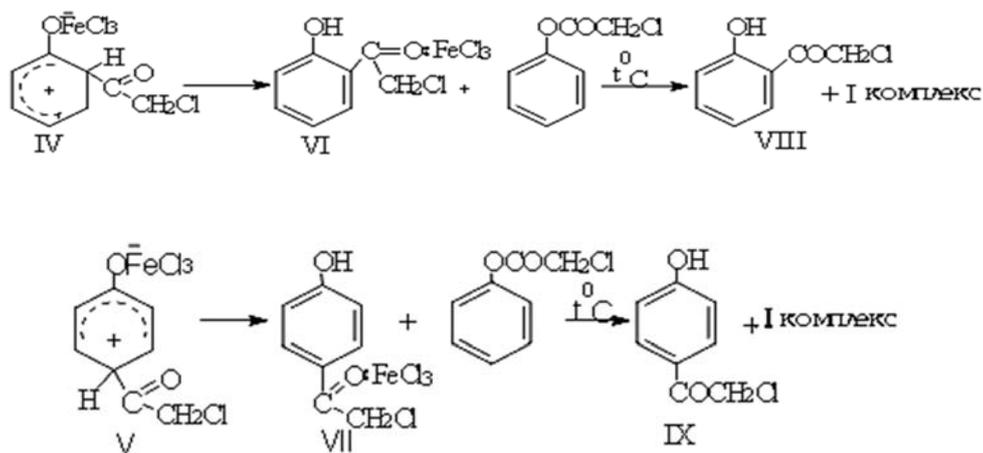


Ҳосил бўлган фенолят-анион йўналтириш қоидасига асосан хлорацетил катионни о- ва п- ҳолатларга йўналтиради ва мос равишда изомер хлорацетилфенолларнинг IV ва V комплекслари ҳосил бўлади.

У ёки бу изомер хлорацетилфенолларни ҳосил бўлиши реакция вақтидаги ўтувчи σ -комплексларнинг барқарорлигига боғлиқ бўлади:

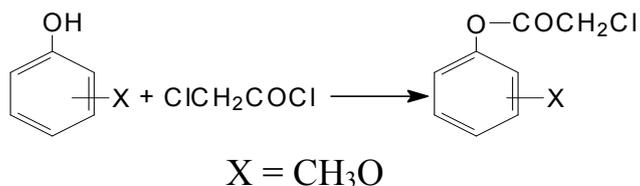


IV ва V комплекслар изомерланиб VI, VII комплексларни ҳосил қилади, улардан эса юқори ҳароратда ацилфеноллар (VIII, IX) ажралиб чиқади ва катализатор фенолхлорацетат билан комплекс-1 ни ҳосил қилади:



Метоксифенол эфирларининг қайта гуруҳланиш реакциялари каталитик миқдордаги катализаторлар иштирокида юқори ҳароратда боради, чунки паст ҳароратда эфир билан катализатор орасида комплекс ҳосил бўлмайди. Шунингдек, қайта гуруҳланиш реакциясининг бориши катализаторнинг миқдори ва табиатига боғлиқ бўлади.

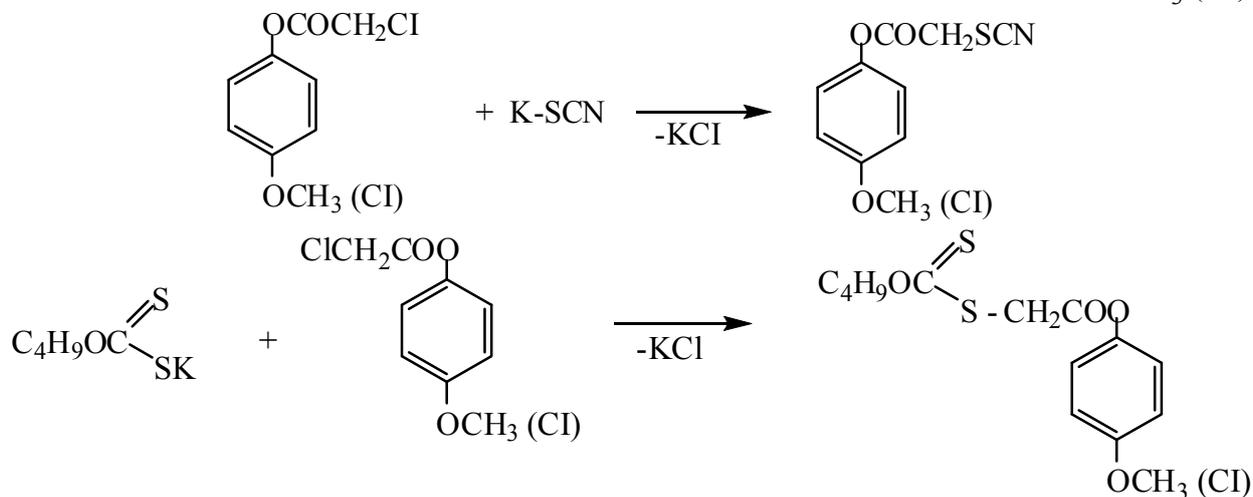
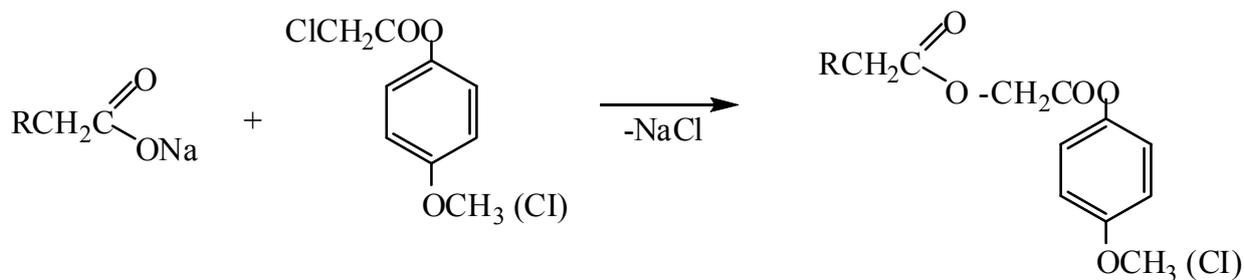
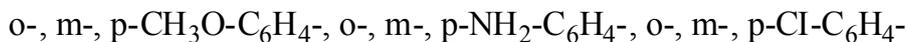
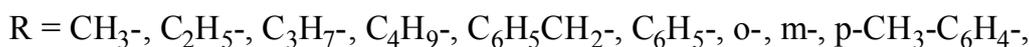
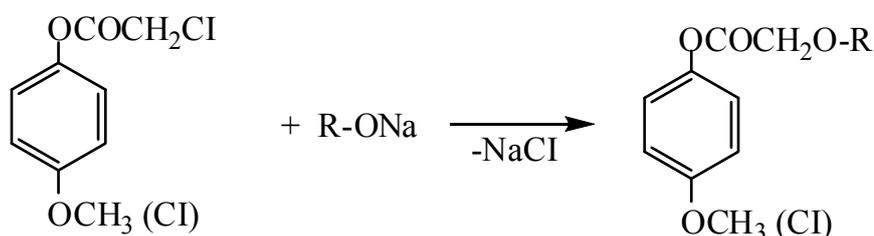
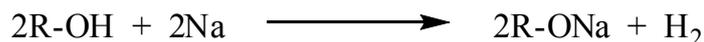
Изомер метоксифенолларнинг хлорацетиллаш реакциялари ўрганилди ва о-, м-, п-метоксифенилхлорацетатларни олиш усуллари ишлаб чиқилди:



Диссертациянинг «Хлорацетил маҳсулотлар асосида синтезлар» деб номланган учинчи бобида хлорацетил бирикмалар асосида нуклеофил алмашиниш реакциялари тадқиқ қилинган.

Адабиёт маълумотларидан маълумки, метоксифенилхлорацетатлардаги галогеннинг турли нуклеофил реагентлар билан реакциялари нуклеофил агентнинг тузилишига, ҳароратга, эритувчига боғлиқ ҳолда турли йўналишда боради ва турли маҳсулотлар ҳосил бўлади. Унга турли нуклеофил алмашиниш реакцияларининг механизмлари таклиф қилинди.

Янги бирикмалар синтез қилиш мақсадида п-метоксифенилхлорацетатнинг алкоголятлар, фенолятлар, ноорганик ва органик кислота тузлари, аминлар билан нуклеофил алмашиниш реакциялари олиб борилди. Реакциялар қуйидаги схема бўйича боради:



п-Метоксифенилхлорацетатнинг алкоголятлар, фенолятлар, ноорганик ва органик кислота тузлари, аминлар билан нуклеофил алмашиниш реакциялари асосида синтез қилинган моддаларнинг унумлари ва физик-кимёвий доимийликлари

№	Моддаларнинг номи	Р-я вақти (соат)	Модда унуми, %	Т. _{суюқ} °С ёки Т. _{қайн.} мм
1	п-Метоксифенилметоксиацетат	4	92	150-155/50
2	п-Метоксифенилэтоксиацетат	5	91	150-155/12
3	п-Метоксифенилпропоксиацетат	4	89	160-165/25
4	п-Метоксифенилбутоксиацетат	5	85	165-170/20
5	п-Метоксифенилбензилоксиацетат	5	84	49-50
6	п-Метоксифенилфеноксиацетат	7	79	58
7	п-Метоксифенил-о-метилфеноксиацетат	6	75	54
8	п-Метоксифенил-м-метилфеноксиацетат	6	75	107
9	п-Метоксифенил-п-метилфеноксиацетат	6	68	77
10	п-Метоксифенил-о'-метоксифеноксиацетат	7	60	109
11	п-Метоксифенил-м'-метоксифеноксиацетат	6	66	103
12	п-Метоксифенил-п'-метоксифеноксиацетат	6	63	106
13	п-Метоксифенилроданоацетат	5	64	104
14	Ди(карб-4-метоксифеноксиметил) сульфид	6	62	118
15	Бутилксантоген кислотанинг карб-4-метоксифеноксиметил эфири	6	61	109
16	Гликол кислотанинг карб-4-метоксифеноксиметил эфири	7	82	49
17	Вино кислотанинг карб-4-метоксифеноксиметил эфири	6	80	36
18	лимон кислотанинг карб-4-метоксифеноксиметил эфири	7	79	37
19	п-Метоксифенил(диэтил)аминоацетат	5	88	148/28
20	п-Метоксифенил(учламчи-бутил)аминоацетат	4	85	41
21	п-Метоксифенил(2-метил-фенил)аминоацетат	5	80	29
22	п-Метоксифенилфталимидоацетат	6	79	54
23	п-Метоксифенилацетат гексаметилентетрамин хлорид	3	86	91
24	Карб-4-метоксифеноксиметил мочевина	5	66	122

Хлорацетил маҳсулотлар асосида нуклеофил алмашилиш реакциялари натижасида олинган моддаларнинг унумлари 2-жадвалда келтирилган.

Метоксифенилхлорацетатларнинг нуклеофил реагентлар (алкоголятлар, фенолятлар, ноорганик ва органик кислота тузлари, аминлар) билан реакциялари ацетон ёки диметилформамид эритмасида олиб борилди. Реакция боришининг қулай усуллари топилди ва тегишли мураккаб эфирлар синтез қилинди.

Алмашинган метоксифенолларни хлорацетиллаш ва метоксифенилхлорацетатлардаги хлор атоми нуклеофил агентлар билан реакциялари орқали 20 дан ортиқ янги моддалар синтез қилинди. Уларнинг физикавий доимийликлари аниқланди, тузилишлари эса УБ-, ИҚ- ва ПМР- спектрлари ёрдамида тасдиқланди.

Метоксифенилхлорацетатлар ва уларнинг ҳосилаларини амалиётда қўлланиши

Олиб борилган тажрибалар асосида метоксифенилхлорацетатлар ва уларнинг ҳосилаларини синтез қилишнинг препаратив усуллари яратилди.

Ацилароматик бирикмаларни каталитик миқдордаги катализаторлар иштирокида синтез қилиш усуллари ишлаб чиқилган бўлиб, қатор афзалликларга эга эканлиги аниқланди ва органик кимёнинг умумий амалиётига тадбиқ қилинди.

Синтез қилинган моддаларнинг биологик фаоллиги ва нодир металллар билан комплекс ҳосил қилиш хоссалари ўрганилди. Улар орасида юқори селективликка эга бўлган моддалар борлиги аниқланди ва кимё саноатида ишлатишга тавсия қилинди.

Диссертациянинг «**Хлорацетил бирикмаларни олиш усуллари**» деб номланган тўртинчи бобида тадқиқотни олиб бориш учун зарур кимёвий бирикмалар синтези, алмашинган метоксифенолларни О-хлорацетиллаш усуллари ва ҳосил бўлган бирикмалар асосида иккиламчи ва учламчи аминларнинг синтези, метоксифенолларни С-хлорацетиллаш реакцияларини ўтказиш усуллари келтирилди.

ХУЛОСАЛАР

1. Алмашинган метоксифенолларнинг хлорацетилхлорид билан Льюис кислоталар иштирокида хлорацетиллаш реакциялари олиб борилди ва метоксифенолларнинг реакцияга киришиш қобилияти фенол<о-метоксифенол<п-метоксифенол<м-метоксифенол қатор бўйича ортиб бориши кўрсатиб берилган.

2. Метоксифенол изомерларини кам миқдордаги FeCl_3 , MoCl_5 , WCl_6 , ZnCl_2 , SnCl_4 , VCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, темирацетилацетонат (ТАА), темирсалицилат (ТСА) катализаторлари иштирокида селектив хлорацетиллаш бориши аниқланган ва субстратнинг реакцияга киришиш қобилиятидан қатъий назар юқори унумлар (94-96%) билан моно-алмашинган хлорацетил маҳсулотлар олиш усуллари тавсия этилган.

3. Орто-, мета-, пара- метоксифенолларни хлорацетиллаш реакцияларида катализатор сифатида каталитик миқдордаги FeCl_3 , MoCl_5 , WCl_6 , ZnCl_2 , SnCl_4 , VCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ТАА, ТСА лар биринчи марта қўлланилди, уларнинг бу реакциялардаги фаоллигининг қуйидаги қатор бўйича камайиб бориши:

$\text{FeCl}_3 > \text{SnCl}_4 > \text{MoCl}_5 > \text{WCl}_6 > \text{ZnCl}_2 > \text{VCl}_3 > \text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} > \text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 > \text{TCA} > \text{TAA}$
реакциянинг асосий маҳсулоти ҳосил бўлишида катализаторлар танловчанлигининг эса қуйидагича ортиши таклиф этилган:

$\text{FeCl}_3 < \text{SnCl}_4 < \text{MoCl}_5 < \text{WCl}_6 < \text{ZnCl}_2 < \text{VCl}_3 < \text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} < \text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 < \text{TCA} < \text{TAA}$.

4. Пара-метоксифенолни хлорацетилхлорид билан хлорацетиллаш реакцияларида асосий маҳсулотдан ташқари 2-гидрокси-5-метоксифенацилхлорид ва 5-гидрокси-2-метоксифенацилхлоридларнинг ҳосил бўлиши, орто-метоксифенолни хлорацетиллаш реакцияларида пара-алмашинган маҳсулот билан бирга кам миқдорда орто-алмашинган ҳосилалари ҳам ҳосил бўлиши, мета-метоксифенолни хлорацетиллашда катализатор сифатида MoCl_5 дан фойдаланилганда изомер хлоркетонлар ҳосил бўлиши кузатилган.

5. Гваякол, резорцин ва гидрохинонларнинг монометил эфирларини О-хлорацетиллаш реакциялари натижасида дитизон ва диэтилдитиокарбаматларнинг алмашинган ҳосилаларини синтез қилишнинг препаратив усуллари таклиф этилган.

6. Окси кислоталар- гликол, сут, вино, лимон кислоталарни ва алифатик карбон кислоталар сирка, монохлорсирка, монобромсирка, пропион, каприл, адипин кислоталарни нуклеофил алмашиниш реакциялари натижасида тегишли мураккаб эфирлари синтез қилинганда монохлорсирка, монобромсирка кислоталарнинг эфирлари 90-92% унум билан ҳосил бўлиши кўрсатиб берилган.

7. Ўрта Осиёда энг кўп тарқалган HeLa ва Нер рак ҳужайраларини йўқотадиган, юқори фаоллик ва селективликка эга бўлган янги синф бирикмалари - арилоксиэфирлар аниқланди. Уларнинг цитостатик фаолликлари ва тузилиши ўртасидаги боғлиқлик топилди. Арилоксиэфирларнинг цитостатик фаолликларининг бензол ҳалқасидаги метокси ва галоген атомининг сонига ва ўрнига боғлиқлиги ҳамда п-алмашган арилоксиэфирларнинг юқори цитостатик фаолликка эга бўлиши аниқланган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc 27.06.2017.К.01.03. ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ
УЗБЕКИСТАНА**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

ЧОРИЕВ АЗИМЖОН УРАЛОВИЧ

**ХЛОРАЦЕТИЛИРОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ МЕТОКСИФЕНОЛОВ И
СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ХЛОРАЦЕТИЛ ПРОДУКТОВ**

02.00.03 – Органическая химия

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

Ташкент – 2017

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.1.PhD/K11

Диссертация выполнена в Национальном университете Узбекистана

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета ik-kimyo.nuu.uz и информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

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

Официальные оппоненты: **Махсумов Абдухамит Гафурович**
доктор химических наук, профессор
Матчанов Алимжан Давлатбоевич
доктор химических наук

Ведущая организация: **Институт химии растительных веществ**

Защита диссертации состоится «24» ноября 2017 г. в 9⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc 27.06.2017.K.01.03. при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4. Тел.: (99871)227-12-24, факс:(99824)246-53-21; 246-02-24. E-mail: chem0102@mail.ru Административное здание Национального университета Узбекистана).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана (зарегистрирован за № ____). Адрес: 100095, г. Ташкент, ул. Университетская, 4. Административное здание Национального университета Узбекистана.

Автореферат диссертации разослан «09» ноября 2017 года.
(протокол рассылки № ____ от _____ 2017 года).

Х. Т. Шарипов
Председатель Научного совета по присуждению
учёных степеней д.х.н., профессор

Д. А. Гафурова
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, д.х.н.

И. А. Абдугафуров
Заместитель председателя научного
семинара при Научном совете по
присуждению учёных степеней, д.х.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире широко используются антибактериальные и анальгетические вещества, синтезированные на основе ароматических углеводов, фенолов и их эфиров, производных карбоновых кислот в фармацевтике; соединения, содержащие такие активные группы как галоген, гидроксильная и метиламино, применяются в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов. Также ароматические аминсоединения используются в лакокрасочной, нефте-газовой и химической отраслях. Реакции хлорацетилирования проявляют высокую эффективность при введении в молекулы ароматических соединений активных групп таких как амино, алкильная и карбонильная.

На сегодняшний день в мировой химической промышленности актуальной задачей является проведение направленных исследований по реакциям хлорацетилирования фенолов, ароматических углеводов, гетероциклических соединений хлорацетилхлоридом и при этом особое внимание уделяется решению следующих задач: получению реагентов для асимметрического синтеза, субстратов и катализаторов, созданию препаратов, проявляющих активность против диабета и рака, иммуностимуляторов, синтезу соединений с бактерицидными свойствами против патогенных микроорганизмов и разработке эффективных механизмов получения этих препаратов, проведению реакций электрофильного замещения не активированных ароматических соединений в мягких условиях и повышению их селективности в данных реакциях, определению условий ориентации хлорацетильных групп и их изомеризации.

За годы независимости Республики особое внимание уделяется химическому производству новых продуктов на основе местного сырья, в том числе достигнуты значительные результаты в развитии химической промышленности. Следует отметить, что несмотря на богатый природный ресурс, в частности запасы нефте-газа, цветные металлы, проводимые работы по их анализе и очистке не соответствуют сегодняшним требованиям. Исходя из Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан, направленной на «дальнейшая модернизация и диверсификация промышленности путем перевода его на качественно новый уровень, направленного на опережающее развитие высокотехнологичных обрабатывающих отраслей, прежде всего по производству готовой продукции с высокой добавленной стоимостью на базе глубокой переработки местных сырьевых ресурсов»¹ определены важнейшие задачи. В этом плане, в том числе развитии химической промышленности, необходимость создания на основе направленного органического синтеза электрохимического и оптического методов анализа благородных металлов при помощи новых органических реагентов в промышленности переработке руд имеет особое значение.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнение задач, предусмотренных в постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-1442 от 15 декабря 2010 года «Перспективы развития производства на 2011-2015 годы в Республике Узбекистан», №ПП-1961 от 30 апреля 2013 года «О дополнительных мерах по увеличению производства и расширению ассортимента отечественных потребительских товаров», от 14 марта 2017 года №ПП-2831 «О дополнительных мерах по повышению эффективности проектных работ в базовых отраслях экономики», Указ Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В нашей Республике проведением реакций хлорацетилирования ароматических и гетероциклических соединений занимались такие ведущие ученые Республики как: И.П. Цукерваник, Н.Г. Сидорова, А.К. Абдушукуров и А.Х. Хаитбаева, которые получили новые вещества с фунгицидными и гербицидными свойствами путём хлорацетилирования о-, м-, п-крезолов, фурана, тиофена, пиррола, карбазола.

В этом направлении за рубежом проводились исследования Knut Sommer новые катализаторы в реакции хлорацетилирования, Burkhard Matthes хлорацетилирование производных аренов хлорацетилхлоридами, получение инсектицидов, Elke Heitling и Ali Khalaf катализаторы для асимметрического синтеза, Zainab Ramli и Firas Zayed ацилсоединения, ароматические и гетероциклические соединения, содержащие в цикле электронодонорные группы, Ullastiina Nakala и В.Ф. Травень промотирование органических синтезов при помощи ионных жидкостей и микровольнового облучения, Michael Kraus синтез антоцианидинов на основе хлорацетилированных фенолов.

В современной научной литературе имеются данные о реакциях хлорацетилирования ароматических соединений и методах получения хлорсодержащих соединений на основе этих реакций, однако отсутствуют данные о реакциях хлорацетилирования ароматических углеводов, эфиров двухатомных фенолов хлорацетилхлоридом в присутствии малых количеств кислот Льюиса.

Данная диссертационная работа посвящена решению проблемы получения соединений, используемых в сельском хозяйстве, химической промышленности и медицине, на основе эфиров двухатомных фенолов и карбоновых кислот с использованием местного сырья, а также проблеме

селективного хлорацетилирования ароматических соединений в присутствии малых количеств кислот Льюиса.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ фундаментальных проектов Национального университета Узбекистана по теме ОТ-Ф.3.116. «Фундаментальные исследования по хлорацетилированию фенолов и разработка региоселективных методов О- и С-ацилпродуктов» (2007-2011 гг.)

Целью исследования является проведение реакций хлорацетилирования замещённых метоксифенолов и проведение синтезов на основе хлорацетил продуктов.

Задачи исследования:

исследование методов получения замещённых метоксифенацилхлоридов, метоксифенилхлорацетатов и определение ряда относительной активности замещённых метоксифенолов в реакциях хлорацетилирования;

использование малых количеств кислот Льюиса $FeCl_3$, $MoCl_5$, WCl_6 , $ZnCl_2$, $SnCl_4$, VCl_3 , $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $Fe_2(SO_4)_3$, ацетилацетонат железа (ААЖ), салицилат железа (САЖ) при синтезе хлорацетилных производных выбранных метоксифенолов и выбор оптимальных условий их синтеза;

определение влияния температуры, продолжительности реакций, растворителей, катализаторов, а также природы и соотношения реагентов на ход реакций хлорацетилирования эфиров двухатомных фенолов хлорацетилхлоридом;

проведение реакции нуклеофильного замещения замещённых метоксифенилхлорацетата с алкоголями и фенолятами, солями органических и неорганических кислот, а также аминами;

установление строения полученных продуктов современными физико-химическими методами;

определение новых органических веществ, применяющихся в качестве аналитических реагентов при оптических и электрохимических методах анализа и внедрение в практику.

Объектом исследования являются орто-, мета-, пара- метоксифенолы, хлорацетилхлорид, кислоты Льюиса, алкоголяты, феноляты, соли органических и неорганических кислот, амины и другие нуклеофильные реагенты.

Предметом исследования является химические превращения, С-хлорацетилирование, О-хлорацетилирование, электрофильное замещение в ароматическом кольце, реакции перегруппировок и нуклеофильного замещения.

Методы исследования. Используются современные методы тонкослойная и колоночная хроматография, УФ-, ИК-, ПМР- спектроскопия.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано образования продуктов О-хлорацетилирования в реакциях хлорацетилирования замещённых метоксифенолов использованием малых количеств катализаторов а так же в среде хлороформа в отсутствии катализатора;

определено влияния различных факторов (строение реагирующих соединений, природа катализатора, молярное соотношение реагентов, температура и продолжительность реакции) на ход и выхода реакции хлорацетилирования и условия ее региоселективного протекания;

разработана условия протекания реакции О- и С-ацилирования в молекулах замещённых метоксифенолов в присутствии каталитических количеств кислот Льюиса и методика получения О-ацилпродуктов;

впервые создана методика получения новых сложных эфиров при реакциях проведенного нуклеофильного замещения замещённых метоксифенилхлорацетатов с алкоголями, фенолями, аминами, неорганическими и органическими солями.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

получены карб-4-метоксифеноксиметилные эфиры уксусной, пропионовой, масляной, бензойной, гликолевой, молочной, винной, лимонной кислот, 4-хлорфенил-3-толиламиноацетат, 4-метоксифенилфтальмидаацетат, 4-метоксифенил(диэтил)аминоацетат, гексаметилентетрамин 4-метоксифенилацетатохлорида, обладающие цитостатическими свойствами были рекомендованы для использования в дальнейших исследованиях с целью разработки селективных цитостатических препаратов;

производные N-(4-метоксифенилкарбоксиметил)дифенилтиокарбазона и 4-метоксифенилкарбоксиметилдиэтилдитиокарбамата проявили комплексообразующую способность и образуют комплексы с благородными металлами – платиной, золотом, палладием, что может быть использовано в химической промышленности;

синтезированы вторичные и третичные амины на основе продуктов хлорацетилирования замещённых метоксифенолов.

Достоверность полученных результатов. Достоверность полученных результатов обоснована при помощи доказанными физико-химическими методами, УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопией.

Научная и практическая значимость научного исследования. Научная значимость объясняется использованием результатов хлорацетилирования ароматических соединений хлорацетилхлоридом в присутствии малых количествах кислот Льюиса и их усовершенствованием при проведении в дальнейших целевых синтезах.

Практическая значимость научного исследования заключается в получении комплексобразующих веществ, являющихся селективными комплексонами на благородные металлы в химической промышленности,

путем введения электронодонорных гидразо-, диазо-, сульфо-, тион- группы в молекулы сложных эфиров.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты по синтезу новых соединений на основе хлорацетильных производных замещенных метоксифенолов внедрены как:

внедрены на ООО «Муборакнефтваз» в качестве новых органических реагентов для определения благородных металлов (справка № 1037/Т ООО «Муборакнефтваз» от 31 октября 2017 года). В результате при использовании новых органических реагентов дали возможность 1,5-2 раза эффективнее извлечь ионов палладия из сточных вод;

внедрены на ООО «Муборакнефтваз» для мониторинга сточных вод производственного предприятия, учитывая оптимизацию технологических процессов (справка № 1037/Т ООО «Муборакнефтваз» от 31 октября 2017 года). В результате при использовании новых органических реагентов дали возможность повышать эффективность очистки процесса на 8-10%;

метод региоселективного хлорацетилирования замещенных метоксифенолов в присутствии малых количеств $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ применением при поддержке фундаментального проекта ЁФ.7.03. по теме «Исследование целенаправленного синтеза ароматических соединений амидоалкилированием этилолимидами в присутствии протонных и малых количеств апротонных кислот» применены для синтеза веществ с бактерицидной и фунгицидной активностями (справка № ФТА-02-11/969 Агентства науки и технологии Республики Узбекистан от 30 октября 2017 года). Разработанная методика дала возможность получать новые производные метоксифенолов, проявляющие бактерицидные свойства против болезни фузариоз почв.

Апробация результатов исследования. Результаты работы обсуждались на 4 Международных и 4 Республиканских конференциях.

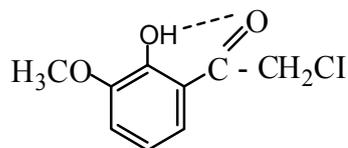
Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 22 научных работы, из них 12 статей, в том числе 8 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских (PhD) диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы, приложения. Объем диссертации составляет 120 страниц.

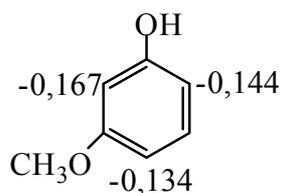
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, его цель и задачи, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются его научная новизна и

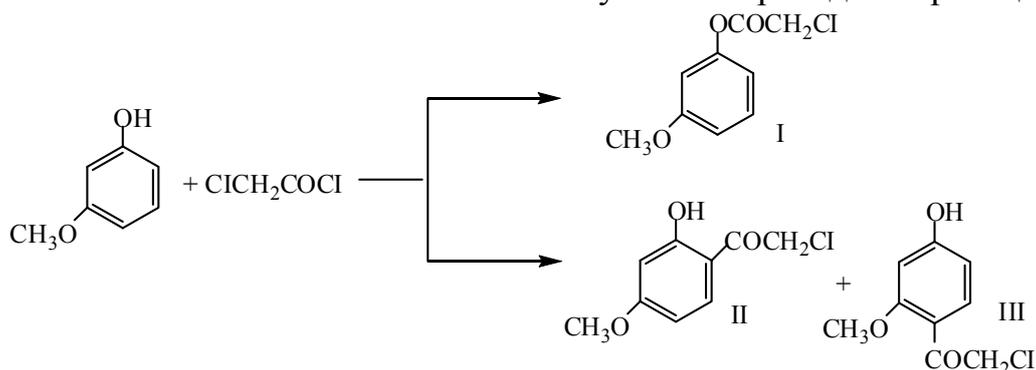
благоприятствуют высокая температура реакции и устойчивость о-изомера, обусловленная образованием внутримолекулярной водородной связи:



В молекуле м-метоксифенола за счет индуктивного эффекта (+I) метоксильной группы и мезомерного эффекта (+M) гидроксильной группы в о- и п-положениях (по отношению гидроксильной группы) электронная плотность повышена и поэтому реакция электрофильного замещения в этих положениях протекает легко:



При хлорацетиловании м-метоксифенола в присутствии всех вышеуказанных катализаторов образуются м-метоксифенилхлорацетат, 2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорид и 4-гидрокси-2-метоксифенацилхлорид и их количественное соотношение зависит от условий проведения реакции:



Хлорацетилование п-метоксифенола изучено в присутствии каталитических количеств FeCl_3 , MoCl_5 , WCl_6 , ZnCl_2 , SnCl_4 , VCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ААЖ, САЖ и высокий выход кетонной фракции (90%) получен с использованием FeCl_3 . Данные тонкослойной и колоночной хроматографии указывают на наличие в катализате п-метоксифенилхлорацетата и 2-гидрокси-5-метоксифенацилхлорида. Образование последнего вполне понятно, так как метоксильная группа находится в сопряжении с гидроксильной, что снижает её донорную способность, т.е. п-донорный вклад ОН-группы. Тем не менее электрофильная частица, которая образуется из хлорацетила хлорида и катализатора, прежде всего атакует положение с наибольшей электронной плотностью п-метоксифенола с образованием 2-ацил-п-метоксифенола.

Изучена каталитическая активность применяемых катализаторов в реакции хлорацетилования метоксифенолов. Согласно полученным данным их можно расположить по активности в следующий ряд:



Установлено, что при хлорацетиловании фенола и изомерных метоксифенолов, несмотря на влияние природы катализаторов на ход реакции увеличение доли фенола или метоксифенолов приводит к уменьшению выхода кетонной фракции. Для уточнения причины этого проведены специальные опыты с использованием фенола и метоксифенолов с хлорацетилхлоридом в присутствии FeCl_3 и $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в количестве $3 \cdot 10^{-3}$ моль и в соотношениях 1:1 и 2:1 при температуре 120-130°C и продолжительности 30 мин. Полученные данные показывают, что увеличение количества фенола и метоксифенолов приводит к образованию смолообразно-высокомолекулярных соединений и понижению выхода кетонной фракции (табл. 1).

Таблица 1

Реакции хлорацетилования фенола и метоксифенолов в присутствии каталитических количеств FeCl_3 и $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (температура реакции 120-130°C, продолжительность реакции – 30 мин., количество хлорацетилхлорида взятого в реакцию - 5,6 г.)

Мольное отношение реагентов	Выход, %.	Остаток, г.
1	2	3
Фенол:ХАХ:кат. FeCl_3 1:1:3 $\cdot 10^{-3}$ 2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	80 73	1,1 1,8
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1:1:3 $\cdot 10^{-3}$ 2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	75 67	1,1 2,1
о-Метоксифенол: ХАХ:кат FeCl_3 1:1:3 $\cdot 10^{-3}$ 2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	82 78	1,5 2,2
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1:1:3 $\cdot 10^{-3}$ 2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	75 69	1,7 2,5
м-Метоксифенол: ХАХ:кат FeCl_3 1:1:3 $\cdot 10^{-3}$ 2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	96 95	0,4 0,6
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1:1:3 $\cdot 10^{-3}$ 2:1:3 $\cdot 10^{-3}$	90 87	1 1,8

1	2	3
п-Метоксифенол:		
ХАХ:кат		
FeCl ₃	88	1,4
1:1:3 · 10 ⁻³	84	2,1
2:1:3 · 10 ⁻³		
FeCl ₃ · 6H ₂ O	86	1,6
1:1:3 · 10 ⁻³	82	2,3
2:1:3 · 10 ⁻³		

В этой реакции FeCl₃ был более активным, чем FeCl₃·6H₂O, а по активности фенол и метоксифенолы располагаются согласно следующей последовательности:

Фенол < о-метоксифенол < п-метоксифенол < м-метоксифенол

Как известно, хлорацетилирование метоксифенолов может протекать по двум направлениям: ацилирование гидроксильной группы фенола, в результате чего получают сложные эфиры монохлоруксусной кислоты и ацилирование бензольного ядра с образованием соответствующих гидроксихлоркетонов. Экспериментально это подтверждено многими учёными. Первые работы по хлорацетилированию фенола принадлежат Ф.Кункелю и Ф. Иогонсону, которые изучили его взаимодействие с хлорацетилхлоридом при 0°С и получили фенилхлорацетат.

При таком же количестве AlCl₃ в несколько более жестких условиях (10-20°С) в избытке фенола К. Ауверс установил, что протекает С-ацилирование с образованием 2- и 4-гидроксифенацилхлоридов.

Г.Н. Дорофенко и Е.Н. Садиковым изучено хлорацетилирование фенола, которое они проводили нагреванием смеси эквимольных количеств фенола и хлорацетилхлорида в течение 14 ч. Получен продукт О-хлорацетилирования-фенилхлорацетат с 79%-ным выходом.

С целью нахождения региоселективного метода О-хлорацетилирования фенола проведены его реакции с хлорацетилхлоридом в различных условиях с катализаторами и без них в присутствии растворителей. Опыты показали, что при кипячении в течение 10 ч эквимольных количеств метоксифенола и хлорацетилхлорида в растворе хлороформа протекает О-ацилирование и образуется единственный продукт — метоксифенилхлорацетат с 96%-ным выходом.

Реакции перегруппировки замещённых метоксифенилхлорацетатов

В литературе отсутствуют данные о реакциях перегруппировки эфиров метоксифенолов в присутствии малых количеств катализаторов. С целью выяснения их протекания проведены перегруппировки фенилхлорацетата, о-, м-, п-метоксифенилхлорацетатов в присутствии (7·10⁻³-1,5·10⁻² моль) FeCl₃, MoCl₅, WCl₆, ZnCl₂, SnCl₄, VCl₃, FeCl₃·6H₂O, Fe₂(SO₄)₃, ААЖ, САЖ при 180-200 и 200-230°С.

Фенилхлорацетат со всеми катализаторами в вышеуказанных условиях изомеризуется с образованием смеси 2- и 4-гидроксифенацилхлоридов. Высокая температура (200-230⁰С) увеличивает количество о-изомера-2-гидроксифенацилхлорида (FeCl₃·6H₂O) до 55%. Перегруппировки протекают особенно легко в присутствии FeCl₃, FeCl₃·6H₂O и при этом степень конверсии составляет 98%.

Для выяснения влияния метоксильной группы на реакцию перегруппировки изучена изомеризация метоксифенилхлорацетатов в присутствии каталитических количеств солей металлов.

Перегруппировка о-метоксифенилхлорацетата проведена в вышеуказанных условиях. В результате образуются 2-гидрокси-3-метокси- и 4-гидрокси-3-метоксифенацилхлориды. При 180-200⁰С в преобладающем количестве образуется 4-гидрокси-3-метоксифенацилхлорид (до 94%), а при высокой температуре (200-230⁰С) количество о-изомера увеличивается до 17%. Образование вышеуказанных продуктов показывает, что основное ориентирующее влияние оказывает образующийся во время реакции фенолят анион-III (стр.33.).

Согласно литературным данным м-метоксифенилхлорацетат в присутствии эквимолекулярных количеств AlCl₃ претерпевает изомеризацию и образуется единственный продукт-2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорид. Изомеризация м-метоксифенилхлорацетата изучена в присутствии каталитических количеств FeCl₃, MoCl₅, WCl₆, ZnCl₂, SnCl₄, VCl₃, FeCl₃·6H₂O, Fe₂(SO₄)₃, ААЖ, САЖ при температуре 180-230⁰С. Показано, что образуется не только 2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорид, но и изомерный продукт-4-гидрокси-2-метоксифенацилхлорид. При высокой температуре (230⁰С) в результате образования внутримолекулярного комплекса количество о-изомера-2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорида увеличивается и составляет 69% (FeCl₃), 72% (FeCl₃·6H₂O) и 89% (Fe₂(SO₄)₃).

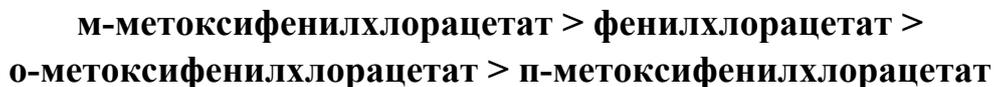
При сравнительно низкой температуре (180-200⁰С) со всеми катализаторами количество п-изомера-4-гидрокси-2-метоксифенацилхлорида увеличивается до 75-92%.

Реакции перегруппировки п-метоксифенилхлорацетата при 180-200⁰С протекают с низкими выходами (2-36%), а повышение температуры до 200⁰-230⁰С приводит к увеличению количества продукта до 98%. В результате перегруппировки п-метоксифенилхлорацетата со всеми катализаторами образуется единственный продукт - 2-гидрокси-5-метоксифенацилхлорид. Перегруппировки протекают особенно легко в присутствии FeCl₃ (98%) и FeCl₃·6H₂O (96%).

Таким образом, изучены реакции перегруппировки фенил- и изомерных метоксифенилхлорацетатов в присутствии FeCl₃, MoCl₅, WCl₆, ZnCl₂, SnCl₄, VCl₃, FeCl₃·6H₂O, Fe₂(SO₄)₃, ААЖ, САЖ и найдено, что при этом в основном образуется п-хлорацетильный продукт по отношению к гидроксильной группе. При высокой температуре увеличивается количество о-изомера, что можно объяснить термической устойчивостью О-

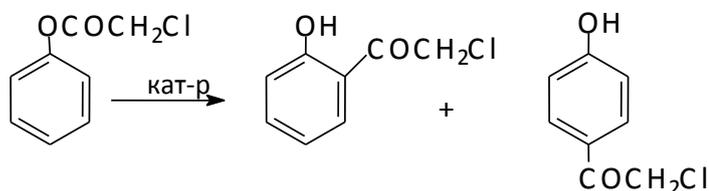
ацилфенолов, стабилизированных внутримолекулярной водородной связью. Увеличение количества о-изомера наблюдается в реакции перегруппировки п-метоксифенилхлорацетата при высокой температуре (230°C).

Показано, что активность фенил- и метоксифенилхлорацетатов в реакциях перегруппировки понижается в следующей последовательности:



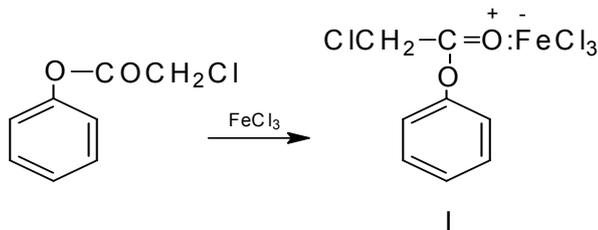
Как известно, эфиры фенолов в присутствии эквимолекулярного количества $AlCl_3$ изомеризуются с образованием гидроксикетонов. Эти реакции применяются для ацилирования ароматических соединений по Фриделю-Крафтса.

Однако, в литературе отсутствуют данные о перегруппировках эфиров фенолов в присутствии малых количеств катализаторов. Поэтому проведены реакции перегруппировки фенилхлорацетата и метоксифенилхлорацетатов в присутствии всех вышеуказанных катализаторов. Впервые найдено, что фенил- и метоксифенилхлорацетаты в присутствии малых количеств катализаторов изомеризуются и протекание этого процесса зависит от условий его проведения и природы катализатора. Например, при изомеризации фенилхлорацетата образуются изомерные гидроксифенацетилхлориды:



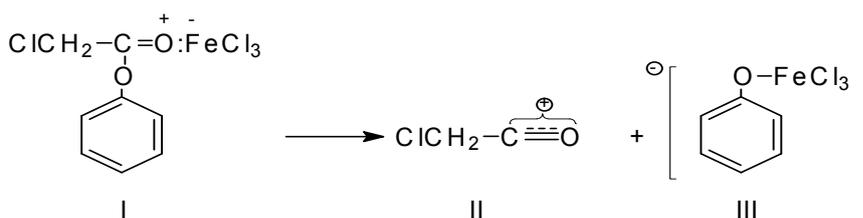
Используя экспериментальные и имеющиеся в литературе данные механизм перегруппировки фенилхлорацетата и образования изомерных хлоркетонов можно представить следующим образом:

фенилхлорацетат при высокой температуре с катализатором образует комплекс I:

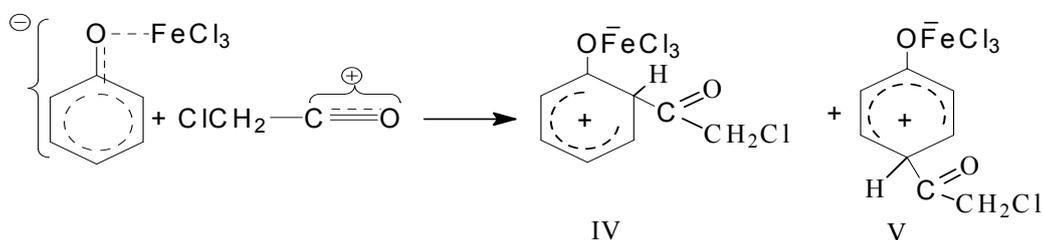


в котором между катализатором- $FeCl_3$ и кислородом карбонильной группы образуется координационная связь. Затем этот комплекс превращается, в основном, по схеме ацил-кислородного расщепления, чему

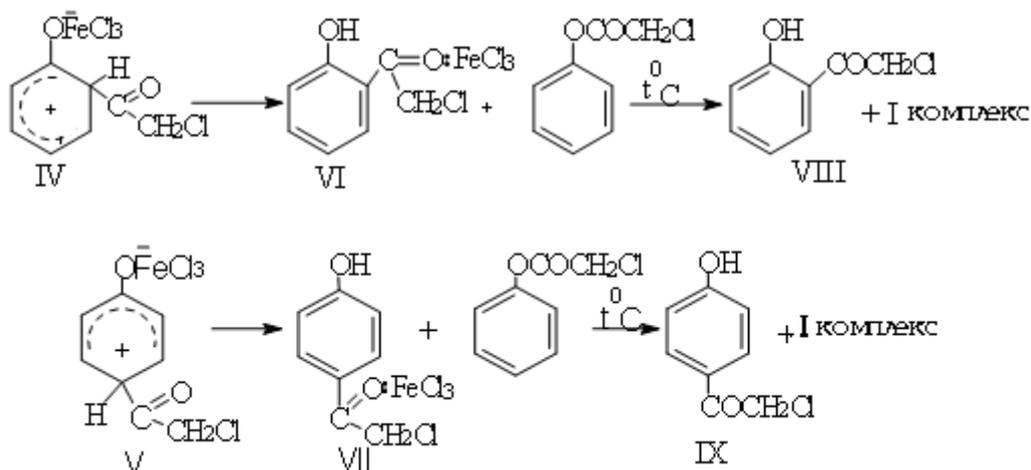
способствует образованию возникающего при этом энергетически выгодного фенолят-аниона:



который по правилам ориентации направляет хлорацетильный катион в о- и п-положения и соответственно образуются изомерные хлорацетилфенольные комплексы IV и V. Образование того или иного изомерных хлорацетилфенолов зависит от устойчивости переходных σ -комплексов в условиях реакции:

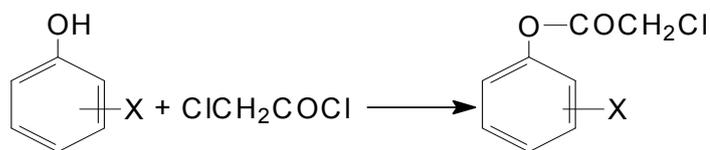


Комплексы IV и V изомеризуются с образованием комплексов VI, VII, из которых при высокой температуре выделяются ацилфенолы (VIII, IX) и катализатор с фенолхлорацетатом образует комплекс I:



Перегруппировка эфиров фенолов в присутствии малых количеств катализаторов протекает при высокой температуре, так как при низкой температуре между эфиром и катализатором не происходит образования комплекса. Течение реакции перегруппировки также зависит от количества и природы катализатора.

Изучено также хлорацетилирование фенола и изомерных метоксифенолов и разработаны методики получения фенол-, о-, м-, п-метоксифенолхлорацетатов:

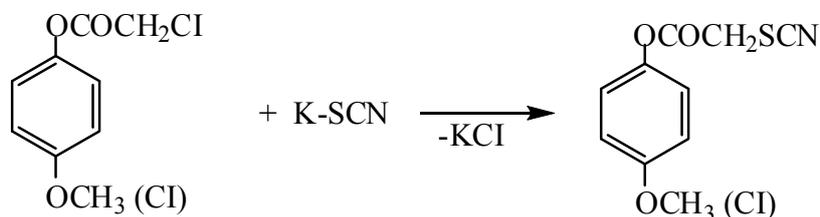
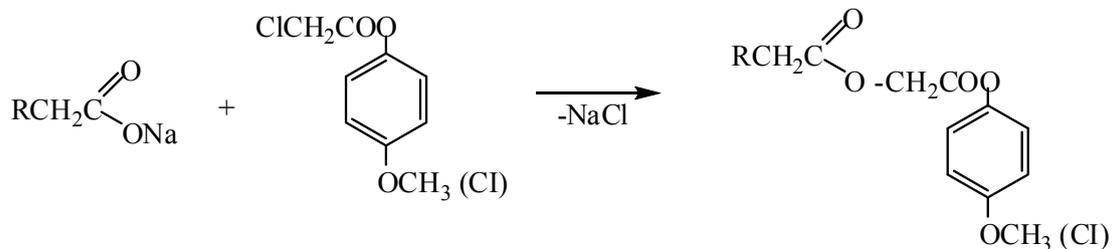
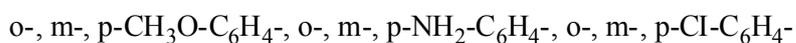
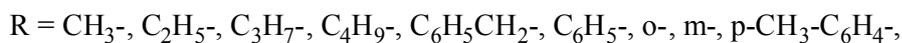
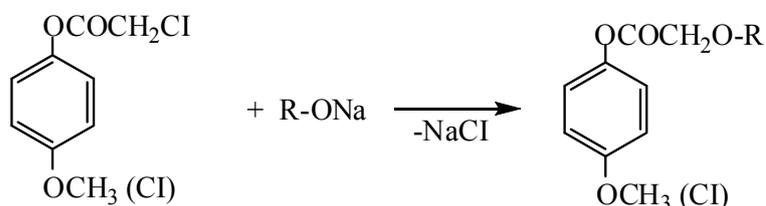


В третьей части диссертации «Синтезы на основе хлорацетил продуктов» исследованы реакции нуклеофильного замещения на основе хлорацетил соединений.

Из литературных данных известно, что реакции метоксифенилхлорацетатов с различными нуклеофильными реагентами в зависимости от строения последних, температуры реакции и природы растворителя осуществляются по разным направлениям с образованием различных продуктов и соответственно предлагаются различные механизмы их протекания.

С целью синтеза новых соединений изучены реакции метоксифенилхлорацетатов с алкоголями, фенолями, аминами, неорганическими и органическими солями. Разработаны методы их проведения и синтезированы соответствующие феноливые эфиры метоксифенолов.

Реакции протекают по следующей схеме:



1	2	3	4	5
17	Вино кислотанинг карб-4-метоксифеноксиметил эфири	6	80	36
18	лимон кислотанинг карб-4-метоксифеноксиметил эфири	7	79	37
19	п-Метоксифенил(диэтил)аминоацетат	5	88	148/28
20	п-Метоксифенил(учламчи-бутил)аминоацетат	4	85	41
21	п-Метоксифенил(2-метил-фенил)аминоацетат	5	80	29
22	п-Метоксифенилфталимидоацетат	6	79	54
23	п-Метоксифенилацетат гексаметилентетрамин хлорид	3	86	91
24	Карб-4-метоксифеноксиметил мочевина	5	66	122

Реакции метоксифенилхлорацетатов с нуклеофильными реагентами (алкоголяты, феноляты, амины, неорганические и органические соли) проведены в растворе ацетона или диметилформамида. Разработаны методы их проведения и синтезированы соответствующие сложные эфиры метоксифенолов.

Хлорацетилизацией замещённых метоксифенолов и их эфиров нуклеофильным замещением атома хлора у метоксифенилхлорацетатов получено более 20 новых веществ. Найдены их физико-химические константы, а структура доказана УФ-, ИК- и ПМР- спектроскопией.

Практическое применение метоксифенилхлорацетатов и их производных

В результате экспериментальной работы разработаны препаративные методы синтеза метоксифенилхлорацетатов и их производных.

Предложенные методы синтеза ацилароматических соединений в присутствии малых количеств катализаторов являются новыми, имеют ряд преимуществ и внедрены в общий практикум по органической химии.

Синтезированные соединения испытаны на биологическую активность и в качестве комплексонов на благородные металлы. Среди них найдены вещества, имеющие высокую селективность, которые рекомендованы для применения в химической промышленности.

В четвертой части диссертации «**Методы получения хлорацетил соединений**» приведены методы синтеза необходимых химических веществ, методики О-хлорацетилизации замещённых метоксифенолов, синтеза вторичных и третичных аминов, методики проведения реакций С-хлорацетилизации метоксифенолов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что в реакциях хлорацетилирования замещённых метоксифенолов хлорацетилхлоридом в присутствии кислот Льюиса активность метоксифенолов увеличивается в следующем ряду: фенол < о-метоксифенол < п-метоксифенол < м-метоксифенол.

2. Рекомендовано возможность селективного хлорацетилирования метоксифенолов хлорацетилхлоридом в присутствии малых количеств FeCl_3 , MoCl_5 , WCl_6 , ZnCl_2 , SnCl_4 , VCl_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ААЖ, САЖ и предложена методика получения монозамещённых хлорацетилпродуктов с высоким выходом (94-96%) независимо от реакционной способности субстрата.

3. Впервые применены малые количества FeCl_3 , $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$, ААЖ и САЖ в реакциях хлорацетилирования ароматических соединений. Предложено, что активность понижается в следующей последовательности:

$\text{FeCl}_3 > \text{SnCl}_4 > \text{MoCl}_5 > \text{WCl}_6 > \text{ZnCl}_2 > \text{VCl}_3 > \text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} > \text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 > \text{САЖ} > \text{ААЖ}$
а селективность повышается в следующей последовательности:

$\text{FeCl}_3 < \text{SnCl}_4 < \text{MoCl}_5 < \text{WCl}_6 < \text{ZnCl}_2 < \text{VCl}_3 < \text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} < \text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 < \text{САЖ} < \text{ААЖ}$.

4. Показано образование 2-гидрокси-5-метоксифенацилхлорида и 5-гидрокси-2-метоксифенацилхлорида помимо основного продукта при хлорацетилировании пара-метоксифенола хлорацетилхлоридом; образование малых количеств орто-замещённых производных вместе с пара-замещёнными продуктами; образование изомерных гидроксихлоркетонов наблюдается при использовании MoCl_5 в качестве катализатора при хлорацетилировании мета-метоксифенола.

5. Рекомендованы препаративные методы синтеза замещённых производных дитизона и диэтилдитиокарбаматы в результате реакций О-хлорацетилирования монометилового эфира гваякола, резорцина и гидрохинона хлорацетилхлоридом.

6. Показано, что при синтезе соответствующих сложных эфиров в результате реакции нуклеофильного замещения карбоновых оксикислот (гликолевой, молочной, винной, лимонной) и алифатических карбоновых кислот (уксусной, монохлоруксусной, монобромуксусной) образуются сложные эфиры монохлоруксусной, монобромуксусной кислот с выходом 90-92%.

7. Определено новый класс цитостатиков - арилоксиэфиры с высокой активностью и селективностью, уничтожающие широко распространённые в Средней Азии опухолевой клетке HeLa и Нер. Найдено, что зависимость цитостатической активности синтезированных соединений от их строения. Определено, что цитостатическая активность арилоксиэфиров зависит от положения и количества атомы метокси и хлора в бензольном кольце, а также п-замещённые арилоксиэфиры имеют более высокую цитотоксическую активность.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc 27.06.2017.K.01.03. NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN

CHORIYEV AZIMJON URALOVICH

**CHLORACETYLATION OF METHOXYPHENOLS AND SYNTHESISSES
ON THE BASE OF CHLORACETYL DERIVATIVES**

02.00.03 - Organic chemistry

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

Tashkent– 2017

The title of the doctoral dissertation (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.1.PhD/K11

The dissertation has been carried out in the National University of Uzbekistan.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available online of the Scientific Council www.ik-kimyo.nuu.uz and on the website of «ZiyoNET» information-educational portal www.ziynet.uz.

Scientific leader: **Abdushukurov Anvar Kabirovich**
Doctor of chemical sciences, professor

Official opponents: **Maksumov Abduhamit Gafurovich**
Doctor of chemical sciences, professor

Matchanov Alimjon Davlatboyevich
Doctor of chemical science

Leading organization: Institute of the Chemistry of Plant Substances

The defense of the dissertation will take place on «24» november 2017 in «9⁰⁰» at the meeting of Scientific council DSc 27.06.2017.K.01.03 at the National University of Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, street Universitetical 4. Ph.: (99871)227-12-24, Fax: (99824) 246-53-21; 246-02-24. e-mail:chem0102@mail.ru).

The dissertation has been registered at the Informational Resource Centre of National University of Uzbekistan under №____ (Address: 100174, 4 University street, Tashkent, Administrative Building of the National University of Uzbekistan, tel.: (99871) 246-67-71).

The abstract of the dissertation has been distributed on «09» november 2017 year

Protocol at the register № _____ dated « ____ » _____ 2017 year

X.T. Sharipov
Chairman of the scientific council
awarding scientific degrees,
doctor of chemical sciences, professor

D.A. Gafurova
Scientific Secretary of the Scientific Council for
awarding the scientific degrees,
doctor of chemical sciences

I.A. Abdugafurov
Chairman of the Scientific Seminar under Scientific
Council for awarding the scientific degrees,
doctor of chemical sciences

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is chloracetylation of metoxyphenols by chloracetylchlorides; investigations of the yield of products, influence of various factors on isomeric composition and determination of yields of obtained products. Investigation of chloracetylation of some metoxyphenols in the presence of small quantities of metal salts; determination of optimal conditions of carried out of this reaction. Investigation of composition of obtained products and determination of the best methods of chloracetone synthesis.

The object of the research work aromatic hydrocarbons containing hydrazo, diazo, sulfo and thion radicals; diatomic phenols and their esters, carboxylic acids and chloracetylating reagents.

The scientific novelty of the research work is as follows:

it was shown for the first time that chloracetylation of methoxyphenols by chloracetylchlorides in the presence of Lewis acids has proceeded stereoselectivity and monosubstituted products with a high yield (90-96%) are formed;

for the first time systematical investigation of chloracetylation of methoxyphenols in the presence of small quantities of Lewis acids was carried out. Influence of different factors such as reaction affinity, temperature, nature and quantity of using catalyst on the course and yields of products was investigated. It was determined that in molecules of methoxyphenols in the presence of catalytical quantities of catalysts reactions of O- and C- acetylation carried out. Methods of carrying out phenyl- and methoxyphenylchloracetylation were proposed. Physiological activity of chloracetone and products, obtained on their base was determined it was shown that these compounds have an antitumor activity.

the chloracetylation methoxyphenols and reaction substitution nucleophilic alcoholate, phenolate, amine, inorganic and organic carboxylic acids in the presence of dimethylformamide were synthesised more than 20 biologically active substances;

the methods of preparation of new derivatives have been developed for obtain o-, m-, p- methoxyphenols, esters of resorcinol and hydroquinone by chloracetylation with using chloracetylchloride;

it was shown that products obtained by introducing in aromatic compounds such group as chloracetyl have show antitumor activity concerning cancer cells such as *HeLa* and *Hep*;

on the base of comparison optimal conditions of modification, degree of extraction of metals ions, data about sensibility of the analytical action according to ions Pt, Au, Pd in presence of accompanying elements were determined. Modified reagents quantitatively have extracted ions of metals during 20-30 minutes at temperature 20-25°C in pH diapason 2-4 (R=90-96%).

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained on the basis of chloracetyl derivatives of the metoxyphenols by synthesis of new compounds:

to obtain new derivatives of methoxyphenol elaborated in this work have been introduced in practices of analysis national holding company «Uzbekneftgaz»

unitary enterprise «Muborakneftgaz» and some other industrial enterprises (Reference Letter of «Muborakneftgaz» №1037/T, dated 31th Oktober, 2017). Results of monitoring of sewage of these industrial enterprises were taken into account at optimization of technological processes by processing of ores and slams, at choosing of methods of extraction of noble metals from sewages and their purification from d-block metals. The annual cost efficiency has been estimated as 50 million sums;

with the participation of little amount of aromatic hydrocarbons and $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ of substituted phenol esters the regioselective chloracetylation method is used in the fundamental research project ÈФ.7.03. «Fundamental researches synthesis of aromatic hydrocarbons amidalkylation by ethylolimides in the presence of protonic acids and small quantities of aprotonic acids» (Information statement of the Agency of science and technologies Republic Uzbekistan from 30th oktober 2017 №FTA-02-11/969). The method developed gave the possibility to obtain new derivatives of metoxyphenol which have bactericide properties against wilt.

The structure and volume of the thesis. Dissertation consists from introduction, four chapters, conclusions, list of used literature and application. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть; I part)

1. Абдушукуров А.К., Ахмедов Қ.Н., Маматқулов Н.Н., Чориев А.У. п-Метоксифенолни каталитик миқдордаги катализаторлар иштирокида хлорацетиллаш // Вестник НУУз. –Ташкент, 2010. -№4, -С. 101-103. (02.00.00. №12).
2. Абдушукуров А.К., Чориев А.У. Пара- хлорфенилхлорацетат асосида нуклеофил алмашилиш реакциялари // ЎзМУ хабарлари. –Тошкент, 2012. - №3/1. -Б. 61-63. (02.00.00. №12).
3. Абдушукуров А.К., Чориев А.У. п-Бромфенилхлорацетатни олиш ва унинг асосида синтезлар // Ўзбекистон кимё журнали. –Тошкент, 2012. -№5. Б. 46-49. (02.00.00. №6).
4. Абдушукуров А.К., Чориев А.У. Пирокатехиннинг монометил эфирини хлорацетиллаш ва унинг асосида синтезлар // ЎзРФА маърузалари журнали. –Тошкент, 2013. -№5. -Б. 35-36. (02.00.00. №8).
5. Чориев А.У., Абдушукуров А.К. Монохлорсирка кислотанинг алмашинган фенил эфирларининг синтези // ЎзРФА маърузалари журнали. –Тошкент, 2014. -№3, -Б. 61-63. (02.00.00. №8).
6. Чориев А.У., Абдушукуров А.К. 3- Метоксифенилхлорацетатни синтез қилиш ва унинг фенол, 4-бромфенол, 4-метоксифенол ва 4-хлорфеноллар билан реакцияси // Ўзбекистон кимё журнали. –Тошкент, 2014. -№1, -Б. 16-18. (02.00.00. №6).
7. Чориев А.У., Абдушукуров А.К. Синтез 4 – хлорфенилхлорацетата и изучение его перегруппировки // ЎзМУ хабарлари. –Ташкент, 2014. -№3/1, - С. 234-235. (02.00.00. №12).
8. Abdushukurov A.K., Choriev A.U. Solvent-free, microwave-assisted, acidic $Al_2O_3-MoCl_5$ catalyzed synthesis of aromatic hydroxyketones via Fries rearrangement of aromatic esters // ЎзМУ хабарлари. –Тошкент, 2015. -№3/1, - Б. 172-175. (02.00.00. №12).
9. Choriev A.U., Abdushukurov A.K. Synthesis of 4-hydroxy- ω -chloroacetophenones // Austrian journal of technical and natural science. –Austria, 2016, -№ 5, -P. 29-32. (02.00.00. №2).
10. Чориев А.У., Абдушукуров А.К. Синтез и перегруппировка 2-метоксифенилхлорацетата в присутствии малых количеств катализаторов // Universum: химия и биология. Россия, 2016, -№ 30, -С. 13-17. (02.00.00. №2).
11. Чориев А.У., Абдушукуров А.К. Перегруппировка мета-метоксифенилхлорацетата в синтезе 4-гидрокси-2-метоксифенацилхлорида и 2-гидрокси-4-метоксифенацилхлорида // Universum: химия и биология. Россия, 2016, -№ 30, -С. 17-21. (02.00.00. №2).
12. Чориев А.У., Хамраева З.Б., Тохирова С.О., Абдушукуров А.К. Синтез 4-метоксифенилхлорацетата и 4-хлорфенилхлорацетата и его реакции с

диэтилдитиокарбаматом натрия и дифенилтиокарбазонами // *Universum: химия и биология. Россия, 2017, -№ 35, -С. 22-26. (02.00.00. №2).*

II бўлим (II часть; II part)

13. Абдушукуров А.К., Маматкулов Н.Н., Чориев А.У. Синтезы на основе 4-хлорфенилхлорацетата // *Международная научной конф. «Актуальные проблемы развития биоорганической химии». Тез. докл. -Ташкент. 2010. -С. 144-145.*

14. Абдушукуров А.К., Маматкулов Н.Н., Чориев А.У. Галоген алмашган - оксимураккаб эфирлар синтези // «ЎзМУ магистрантларнинг илмий маколалари тўплами». –Тошкент. 2010. –Б. 58-62.

15. Абдушукуров А.К., Чориев А.У. Хлорацетилование монометилового эфира гидрохинона в присутствии кислот Льюиса // *акад. С.Ю. Юнусов хотирасига бағишланган «Табиий бирикмалар кимёси» мавзусидаги ёш кимёгарларнинг респ. анжумани. –Тошкент. 2012. –Б. 151.*

16. Abdushukurov A.K., Choriyev A.U. «Abstracts 9th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds». -China. Urumqi Xinjiang. 2011. P. 321.

17. Абдушукуров А.К., Чориев А.У. Хлорацетилование монометилового эфира гидрохинона в присутствии FeCl₃ в условиях микроволнового облучения // «Материалы 51-й международной научной студенческой конф.» -Россия, Новосибирск. 2013. -С. 48.

18. Абдушукуров А.К., Чориев А.У. Получение производных ацетофенонов // «Табиий бирикмалардан кишлоқ хўжалигида фойдаланиш истиқболлари Республика илмий – амалий анжумани материаллари тўплами». –Гулистон. 2013. -Б. 80.

19. Абдушукуров А.К., Чориев А.У. Гидрохинон ва унинг эфирларини тузилишини аниқлашда ИҚ – спектроскопия усулининг ўрни // «Табиий бирикмалар ва полимерларни тадқиқ этишнинг спектроскопик усуллари Республика илмий – амалий анжумани материаллари тўплами». –Қарши. 2013. –Б. 8-9.

20. Абдушукуров А.К., Чориев А.У. Инфракрасная спектроскопия изучение состава и структуры 4-метоксифенилхлорацетата // «Товарларни кимёвий таркиби асосида сифатлаш ва сертификатлаш муаммолари ва истиқболлари мавзусидаги 3-Республика илмий-амалий конф. материаллари». –Андижон. 2013. –Б. 109.

21. Абдушукуров А.К., Чориев А.У. Резорциннинг монометил эфирини хлорацетиллаш // Академик О.С. Содиков ва профессор Х. Р. Раҳимовлар таваллудининг 100 йиллиги ва Университетнинг 95 йиллигига бағишланган «Кимё фанининг долзарб муаммолари» мавзусидаги кимё факультети профессор - ўқитувчилари ва ёш олимларнинг илмий амалий анжумани материаллари тўплами. –Тошкент. 2013. –Б. 86-87.

22. Абдушукуров А.К., Чоршамов Н.Ш., Чориев А.У. Хлорацетилование 4-хлорфенола и синтезы его основы // *Международная конф. «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов». –Россия. Санкт-Петербург. 2014. –С. 5.*

Автореферат «ЎзМУ хабарлари» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитура рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100. Буюртма № 36.

«ЎзР Фанлар академияси Асосий кутубхонаси» босмахонасида чоп этилди.
100170, Тошкент, Зиёлилар кўчаси, 13-уй.