

# БЕНЗОДИОКСАН-1,4 НИ $\beta$ -БРОМЭТИЛФТАЛИМИД ИШТИРОКИДА АМИДОАЛКИЛЛАШ РЕКЦИЯСИНИ ЎРГАНИШ

*Эшдавлатова Г.Э., Турасуннат Ш.К., Қурбонов Ф.Ж., Камолов Л.С.*

**Ключевые слова:** Катализатор, ПМР - спектрометрия, ИК спектрометрия, хроматограммы, гетероцикл, ион, мультиплет.

**Keywords:** Catalyst, PMR - spectrometry, IR spectrometry, chromatograms, heterocycle, ion, multiplet.

**Калит сўзлар:** Катализатор, ПМР - спектрометр, ИК - спектрометр, хроматография, гетероҳалқа, ион, мультиплет.

Бензодиоксан (БДО) фталимид ҳосилалари яъни бензодиоксанини  $\beta$ -бромэтилфталимид билан турли катализаторлар иштирокида амидоалкиллаш реакцияларини ўрганиш мақсадида иш олиб борилди. Адабиётларда бензодиоксанини N-( $\beta$ -бромэтил)фталимид билан реакциялари ўрганилмаган бўлганлиги сабабли қуйида N-метилолфталимид билан ўрганилган амидоалкиллаш реакциялари ва баъзи ички молекуляр амидоалкиллаш реакциялари бўйича олинган маълумотларни келтирилди [1-4].

Россиялик олимлар Криворотов ва Воробьевлар, стрихнин ва папаверинларни амидоалкиллаш реакцияси орқали амидометил ҳосилаларини синтез қилишган. Папаверин ва стрихнинларни амидоалкиллаш реакцияларини ўрганиш учун реагент сифатида N-метилолфталимид ва N-метилолхлорацетамид танлаб олинган бўлиб, катализатор сифатида  $H_2SO_4$  қўлланилган [1].

Шунингдек, рус олимлари Волкова ва Денисов ҳам N-метилолфталимид билан  $H_2SO_4$  иштирокида 9,10-антрахинон ҳосилаларини амидометиллаш реакцияларини ўрганишган [2].

Амидоалкиллаш реакцияларида N-метилолимидлардан ташқари тиамочевина ва альдегидлардан фойдаланиб, Шуталев ва Куксалар пиримидин-2-тионни синтез қилишган [3].

Бу ишни давом эттириб, Шуталев ва Курочкинлар азот тутган иккита гетероатомли гетероциклик бирикмалар синтезида ҳам  $\alpha$ -амидоалкиллаш реакцияларидан фойдаланганлар [4].

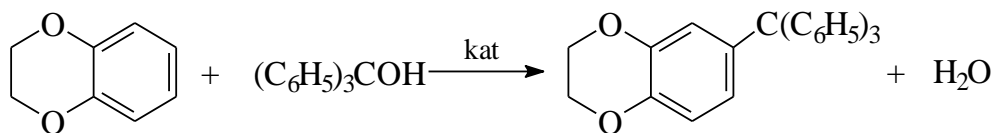
Молекулаларо амидоалкиллаш реакциялари билан бир қаторда ички молекуляр амидоалкиллаш реакциялари ҳам ўрганилганлиги хусусида фикр юритган эдик. Адабиётларда [5-7] ички молекуляр амидоалкиллаш реакцияси ёрдамида янги ва камёб бирикмалар синтез қилинганлиги тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Рус олимлари Чернушева, Боголюбов ва бошқалар ичкимолекуляр амидоалкиллаш реакцияси орқали оксазолидин-2-ондан 1-окса-3-азапентален-2-он синтез қилишган [7].

Демак, фталимид ҳосилалари ва амидоалкиллаш реакцияларидан синтез қилинган моддалар ҳам худди БДО каби биологик фаол моддалардир. Бундай моддалардан трипонасома, ўсма, эдемага қарши дори воситалари ва турли органик бирикмалар синтез қилинган. Юқорида келтирилган фирклардан келиб чиққан ҳолда келгусида қилинадиган илмий ишларда ҳам бундай бирикмаларни фармацевтика ва химия соҳасида кенг миқёсда ишлатиладиган янги моддалар синтез қилинишини айтиш мумкин.

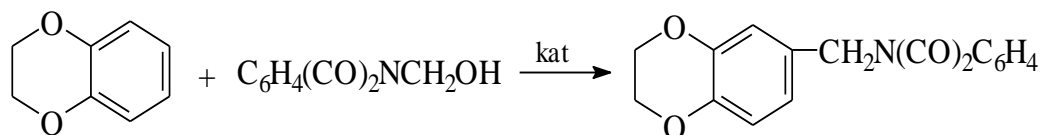
БДО асосида реакциялар ЎзМУ кимё факультети органик кимё кафедраси олимлари Ахмедов Қ.Н., Бердикулов А.Х. лар томонидан ҳам ўрганилган. БДО ни

трифенилметанол билан алкиллаш реакциялари ПФК ва конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  катализаторлари билан олиб борилган [8]. Реакция тенгламаси куйидагича:



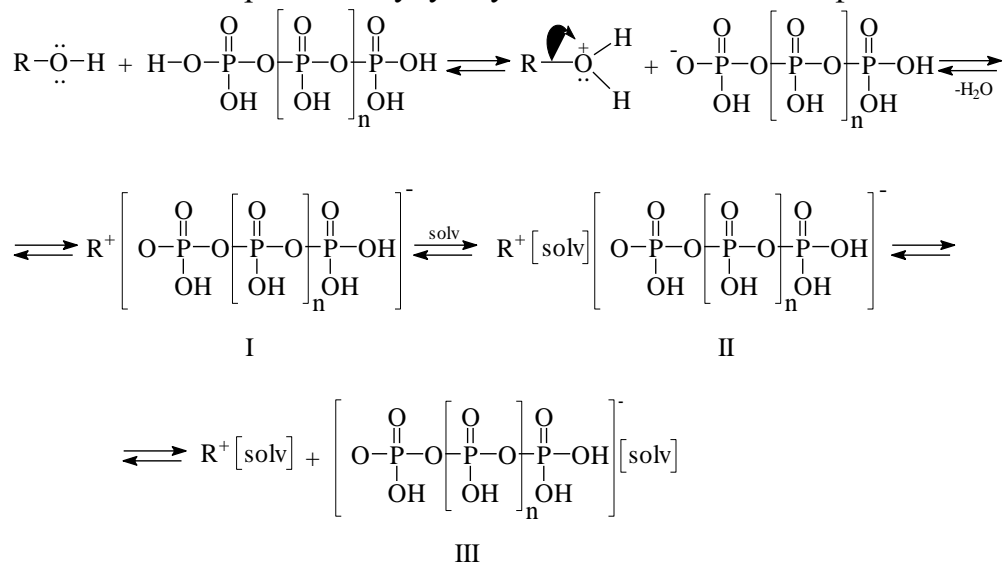
Реакция учун катализатор сифатида ПФК ишлатилганда юқори унум билан маҳсулот олинган. БДО трифенил-метанол ПФК (полифосфат кислота) 1:1:3 нисбатда  $90-95^\circ\text{C}$  да 1-5 соат давомида олиб борилганда 86% гача унум билан 6-трифенилметилбензодиоксан-1,4 олинган. Худди шу реакция конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  катализаторлигида ва реагентларнинг БДО трифенилметанол  $\text{H}_2\text{SO}_4=1:1:0,3$  моллар нисбатида  $135-145^\circ\text{C}$  да 5 соат давомида олиб борилганда 6-трифенилметилбензодиоксан-1,4 нинг унуми 65% ни ташкил қилган. Демак, бу ишдан кўришиб турибдики БДО ни алкиллашда катализатор ПФК ишлатиш қулай ва самаралидир.

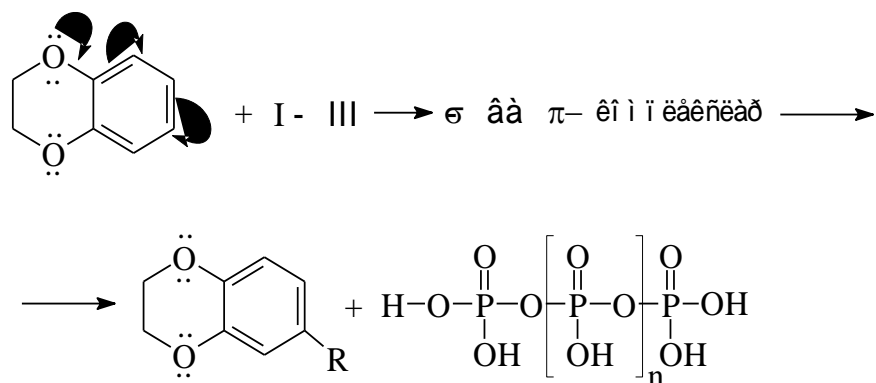
Ахмедов Қ.Н., Юлдашева М.Р., Фаёзова Д. лар БДО ни N-метилолфталимид билан ПФК,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ва КУ-2 иштирокида амидоалкиллаш реакцияларини ўрганишган [9]. Барча реакциялар 3 соат давомида  $95-100^\circ\text{C}$  да олиб борилган ва реакция натижасида фақат 6-фталимидометилбензодиоксан-1,4 синтез қилинган:



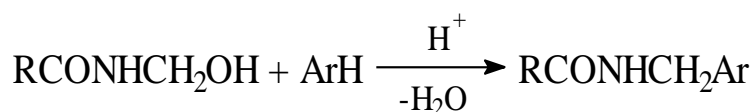
Катализатор сифатида ПФК (БДО:N-МФИ:ПФК 1:1:3 моль нисбатда) олинганда, маҳсулот унуми юқори яъни 65% ни,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  иштирокидаги (БДО:N-МФИ: $\text{H}_2\text{SO}_4=3:1:3$  моль нисбатда) реакцияда 60%, КУ-2 (N-МФИ нинг 30% миқдориди) да эса 50% ни ташкил қилган. Бу илмий ишда катализаторларнинг фаоллигига эътибор берилган ва ПФК катализаторининг БДО амидоалкиллашда қулайлиги таъкидланган.

Бердикулов А.Ҳ БДО ни турли алкилловчи, ацилловчи реагентлар билан алкиллаш ва ациллаш раекцияларини ўрганган [10]. Бу ишда ҳам ПФК катализаторидан фойдаланилган ҳолда алкиллаш ва ациллаш реакцияларини олиб борган. БДО ни спиртлар билан алкиллашда ПФК катализаторининг спирт молекуласи билан таъсирлашиши учун куйидагича схема таклиф этилган:

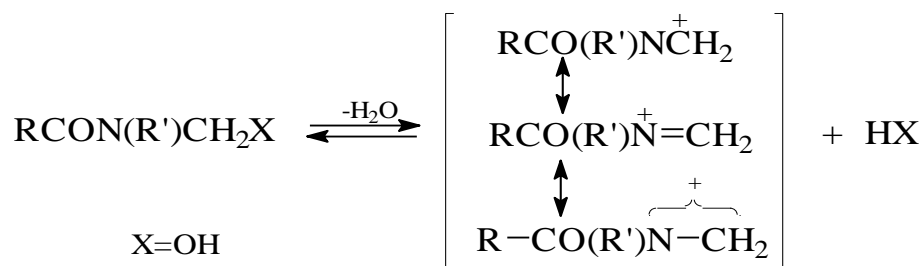




Ароматик углеводородларни N-метилоламид ва N-метилолиמידлар билан  $\alpha$ -амидоалкиллаш реакциялари турли протон катализаторлар ва Льюис катализаторлари иштирокида ўрганилган [11]. Протон кислоталар иштирокидаги реакциялар Черняк-Айнгорн реакцияси бўйича боради.

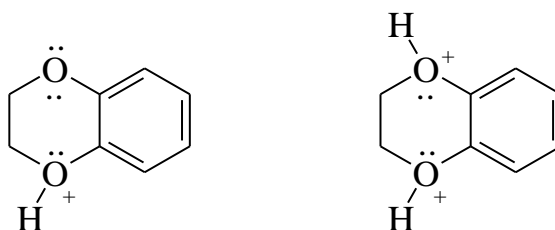


Концентранган  $\text{H}_2\text{SO}_4$  иштирокида реагентларнинг электрофиллик хусусияти ошади ва қуйидаги тузилишга эга бўлган барқарор карбокатионлар ҳосил бўлади:



Протон катализатор сифатида конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{HCl}$ , олеум ва сирка кислота, эритувчилар сифатида эса этил спирти, ацетон ва сирка кислоталардан фойдаланилиб реакциялар олиб борилган.

БДО ни протон кислоталар иштирокида амидоалкиллаш реакцияларининг унуми пастлигини гетероҳалқадаги кислород атомларининг протонлашиши натижасида субстратнинг электрофил алмашилиш реакцияларига киришиш қобилятининг пасайиши билан тушунтириш мумкин.



Бундан келиб чиқадики, протон кислоталар иштирокида борадиган реакцияларда маҳсулот унуми БДО молекуласи кўп ёки кам протонлашишига боғлиқ бўлади. Бундай ҳолат БДО ни хлорметиллаш жараёнида ҳам кузатилган [12].

БДО ни  $\beta$ -ГЭФ билан  $\text{H}_2\text{SO}_4$  иштирокида амидоалкиллаб олинган амидоалкил маҳсулотнинг тузилишини янада чуқурроқ ўрганиш мақсадида, БДО

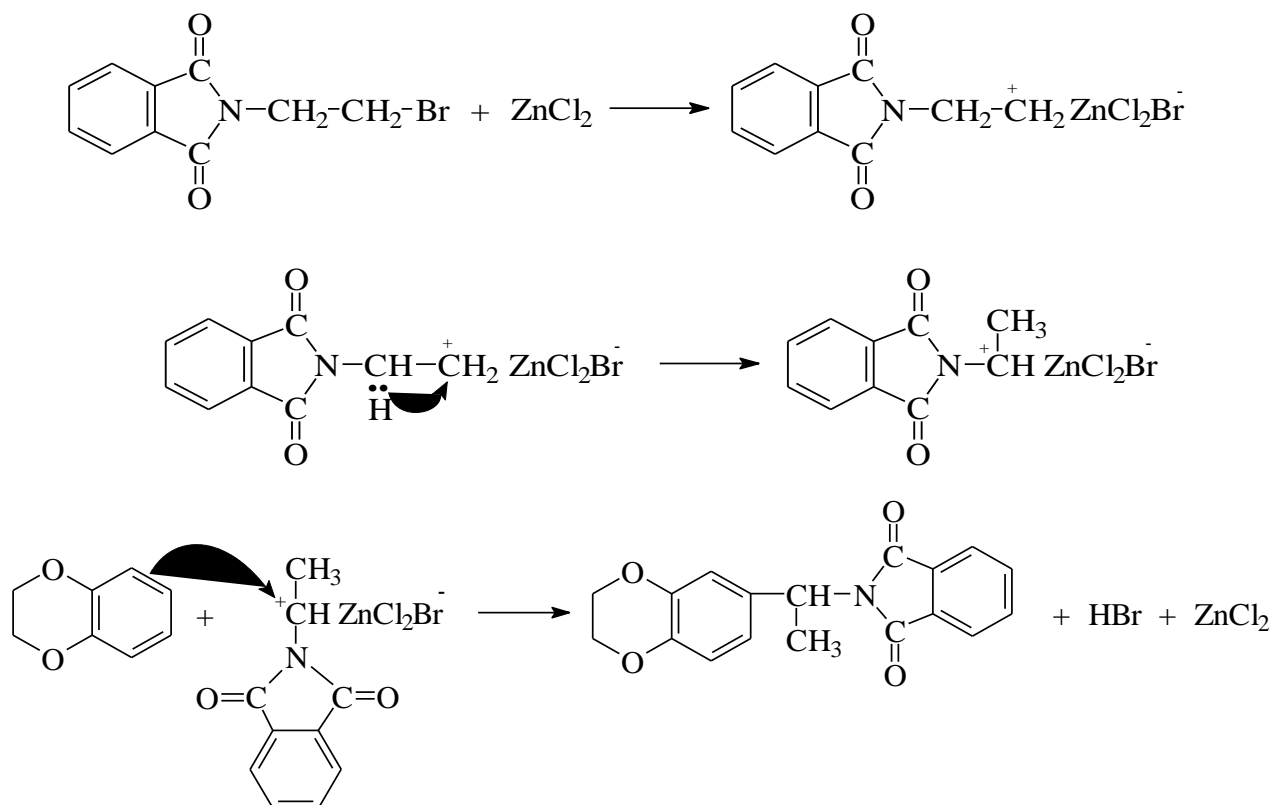
ни  $\beta$ -бромэтилфталимид ( $\beta$ -БФИ) билан  $ZnCl_2$  иштирокида амидоалкиллаш реакцияси олиб борилди.

Реакция натижасида олинган амидоалкил маҳсулотнинг суюқланиш температураси ва тузилиши ИҚ-, ПМР спектрлар ёрдамида ўрганилганда 6-( $\alpha$ -N-фталимидоэтил) бензодиоксан-1,4 эканлиги маълум бўлди.

**Таъриба қисм.** Тескари совутгич, механик аралаштиргич билан жиҳозланган 3 оғизли колбага 4,08 г (0,03 моль) БДО ва 2,54 г (0,01 моль)  $\beta$ -БФИ солиб, кум ҳаммомида қиздирилди. Реакция температураси  $100^\circ C$  га етгач, 0,1 г ( $7,5 \cdot 10^{-4}$  моль)  $ZnCl_2$  қўшилди. Реакция  $150-160^\circ C$  да 4 соат давомида олиб борилди. Реакция аралашмаси совугандан кейин сув қуйилди ва бензолда экстракция қилинди. Бензол қават  $CaCl_2$  билан қуритилгандан кейин бензол оддий усулда ҳайдаб олинди. қолган қисмдан реакцияга киришмай қолган БДО вакуумда  $122^\circ C$  (38 мм.сим.уст.) ҳайдаш билан ажратиб олинди, қолдиқ спиртда эритилди ва хона ҳароратида қолдирилди. Тушган чўкма филтраб олинди. Модда спиртда қайта кристаллаб тозаланди. Олинган 6-( $\alpha$ -N-фталимидоэтил)бензодиоксан-1,4 массаси 1,85 г (60%).  $R_f=0,67$  (silufol, бензол: ацетон-3:1),  $T_{суюқ.}=54-56^\circ C$ .

ПМР спектридаги сингаллари ( $C_5D_5N$ ,  $\delta$ , м.у.да) 1,85 с (3H,  $CH_3$ ), 3,8-4,2 м (1H, CH), 7,4-7,6 м (1,2,4- $C_6H_3$ ), 7,6-7,85 м (4H, 1,2- $C_6H_4$ ).

**Натижалар таҳлили.** Бу модданинг ҳосил бўлишини қуйидагича тушунтириш мумкин:  $\beta$ -Бромэтилфталимид Льюис кислота- $ZnCl_2$  билан (I) зич ион жуфти ҳосил қилади. Бу зич ион жуфтида гидрид ионининг кўчиши ҳисобига нисбатан барқарор бўлган (II) зич ион жуфти ҳосил бўлади. Бу зич ион жуфти нинг БДО билан қуйидаги реакциясидан 6-( $\alpha$ -N-фталимидоэтил)-бензодиоксан-1,4 ҳосил бўлади.



БДО ни  $\beta$ -бромэтилфталимид билан амидоалкиллаш реакциялари учун керакли бўлган бошланғич моддалар ва реакция натижасида олинган моддаларнинг тузилиши ИҚ- ва ПМР спектрлари орқали ўрганилди.

ИҚ-спектри эса Avator 360 маркали спектрофотометрда калий бромид билан таблетка ҳолида 400-4000  $\text{см}^{-1}$  оралиғида олинди. Бошланғич моддалар ва олинган маҳсулотларнинг ИҚ-спектрида  $\text{CH}_3$  гуруҳнинг деформацион тебранишлари 1325, 1360  $\text{см}^{-1}$  да;  $\text{CH}_2$  боғининг симметрик ва ассиметрик тебранишлари 2848, 2853, 2872, 2886  $\text{см}^{-1}$  да, ассиметрик тебранишлари эса 2917, 2938, 2946, 2952, 2962  $\text{см}^{-1}$  да; 3471  $\text{см}^{-1}$  да ОН гуруҳнинг валент тебранишлари; азотга боғланган  $\text{C}=\text{O}$  гуруҳнинг деформацион тебранишлари 1696, 1706-1715, 1726, 1767-1768, 1773-1776  $\text{см}^{-1}$  да;  $\text{OCH}_2$  гуруҳнинг деформацион тебранишлари 1364, 1392, 1397, 1403  $\text{см}^{-1}$  да; ароматик ҳалқидаги  $\text{C}=\text{C}$  боғининг 1578, 1580, 1599, 1608, 1612, 1614, 1685  $\text{см}^{-1}$  да; 1,2-диалмашинган ароматик ҳалқадаги  $\text{CH}$  боғининг деформацион тебранишлари 721, 722, 725  $\text{см}^{-1}$  да; 857, 880  $\text{см}^{-1}$  да 1,2,4-учалмашинган ароматик ҳалқадаги  $\text{CH}$  боғининг деформацион тебранишлари кузатилди.

Дастлабки моддалар ва олинган маҳсулотларнинг ПМР спектри ишчи частотаси 100 МГц бўлган (ишчи стандарт ГМДС (гексаметилендисилоксан)) Tesla-BS567A маркали спектрометрда 25 МГц да  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$  да олинди.

Бошланғич моддалар ва синтез қилинган маҳсулотларнинг ПМР спектрида куйидаги сигналлар кузатилди; 1,85, 1,7-1,9 м.у. да  $\text{CH}_3$  гуруҳ протонларининг мультиплет ва синглет сигналлари; 3,75, 4,2, 4,5 4,4-4,6 м.у. да азотга боғланган  $\text{CH}_2$  гуруҳ протонларининг триплет сигналлари; 3,75, 3,8, 3,9, 4,0 м.у. да кислородга боғланган  $\text{CH}_2$  гуруҳ протонларининг синглет ва триплет сигналлари; 3,8-4,2 м.у. да  $\text{CH}$  гуруҳ протонларининг мультиплет сигналлари; ароматик ҳалқага боғланган  $\text{CH}_2$  гуруҳ протонларининг 3,9-4,1 м.у. да триплет сигналлари; 7,75, 7,5-7,6, 7,85 м.у. да 1,2-алмашинган ароматик ҳалқа протонларининг мультиплет сигналлари; 7,2-7,85 ва 7,4-7,6 м.у. да 1,2,4-учалмашинган ароматик ҳалқа протонларининг мультиплет сигналлари кузатилди.

БДО ни  $\beta$ -БФИ билан  $\text{ZnCl}_2$  катализатори иштирокида 150-160 $^\circ\text{C}$  даги реакциясидан изомер амидоалкил маҳсулот-6-( $\alpha$ -N-фталимидоэтил)бензодиоксан-1,4 синтез қилинди.

Бу модда 6-фталимидоэтилбензодиоксан-1,4 қайта кристалланиб тозаланди, суюқланиш температураси аниқланганда 56-58  $^\circ\text{C}$  ва  $R_f$  қиймати 0,67 тенг эканлиги аниқланди. 6-фталимидоэтилбензодиоксан-1,4 тузилиши ИҚ-, ПМР спектрлари орқали тасдиқланди.

## РЕЗЮМЕ

Бензодиоксан можно объяснить низкой эффективностью реакций амидоалкилирования в присутствии протонных кислот из-за сниженной способности субстрата вступать в электрофильные реакции из-за протонирования атомов кислорода в гетерогенном кольце. Отсюда следует, что в реакциях с участием протонных кислот выход продукта зависит от более или менее протонирования молекулы бензодиоксана. Это также относится и к хлорметилбензодиоксану.

Для дальнейшего исследования структуры амидоалкильного продукта амидоалкила с  $\beta$ -гидроксиэтилфталимидом с  $\beta$ -гидроксиэтилфталимидом было проведено амидоалкилирование бензодиоксана с  $\beta$ -бромэтилфталимидом в присутствии  $\text{ZnCl}_2$ .

Изомерный амидоалкильный продукт-6-( $\alpha$ -N-фталимидоэтил)бензодиоксан-1,4 был синтезирован по реакции бензодиоксана с  $\beta$ -бромэтилфталимидом с катализатором  $\text{ZnCl}_2$  при 150-160  $^\circ\text{C}$ .

Это вещество перекристаллизовывали из 6-фталимидоэтилбензодиоксана-1,4, когда температура жидкости была определена 56-58 ° С и Rf 0,67. Структура 6-фталимидоэтилбензодиоксана-1,4 подтверждена ИК-, ПМР-спектрами.

Следовательно, вещества, синтезируемые из производных фталимида и реакций амидоалкилирования, являются биологически активными в качестве бензодиоксана. Такие вещества используются при производстве трипаномы, опухолей, отеков и синтеза различных органических соединений.

### SUMMARY

Benzodioxane can be explained by the low efficiency of amidoalkylation reactions in the presence of protic acids due to the reduced ability of the substrate to enter into electrophilic reactions due to the protonation of oxygen atoms in the heterogeneous ring. It follows that in reactions involving protic acids, the yield of the product depends on the more or less protonation of the benzodioxane molecule. This also applies to chloromethylbenzodioxane.

To further study the structure of the amidoalkyl product of amidoalkyl with  $\beta$ -hydroxyethylphthalimide with  $\beta$ -hydroxyethylphthalimide, the amidoalkylation of benzodioxane with  $\beta$ -bromoethylphthalimide was carried out in the presence of  $ZnCl_2$

The isomeric amidoalkyl product-6- ( $\alpha$ -N-phthalimidoethyl) benzodioxan-1,4 was synthesized by the reaction of benzodioxane with  $\beta$ -bromethylphthalimide with a  $ZnCl_2$  catalyst at 150-160 ° С.

This material was recrystallized from 6-phthalimidoethylbenzodioxane-1,4 when the temperature of the liquid was determined to be 56-58 ° С and Rf 0.67. The structure of 6-phthalimidoethylbenzodioxane-1,4 is confirmed by IR, PMR spectra.

Therefore, substances synthesized from phthalimide derivatives and amidoalkylation reactions are biologically active as benzodioxane. Such substances are used in the production of trypanosomes, tumors, edema and the synthesis of various organic compounds.

### РЕЗЮМЕ

Бензодиоксанни протон кислоталар иштирокида амидоалкиллаш реакцияларининг унуми пастлигини гетероалкадаги кислород атомларининг протонлашиши натижасида субстратнинг электрофил алмашилиш реакцияларига киришиш қобилиятининг пасайиши билан тушунтириш мумкин. Бундан келиб чиқадики, протон кислоталар иштирокида борадиган реакцияларда маҳсулот унуми бензодиоксан молекуласи кўп ёки кам протонлашишига боғлиқ бўлади. Бундай ҳолат бензодиоксанни хлорметиллаш жараёнида ҳам кузатилган.

Бензодиоксанни  $\beta$ -гидроксиэтилфталимид билан  $H_2SO_4$  иштирокида амидоалкиллаб олинган амидоалкил маҳсулотнинг тузилишини янада чуқурроқ ўрганиш мақсадида, бензодиоксанни  $\beta$ -бромэтилфталимид билан  $ZnCl_2$  иштирокида амидоалкиллаш реакцияси олиб борилди.

Бензодиоксанни β- бромэтилфталимид билан ZnCl<sub>2</sub> катализатори иштирокида 150-160<sup>0</sup>С даги реакциядан изомер амидоалкил маҳсулот-6-(α-N-фталимидоэтил)бензодиоксан-1,4 синтез қилинди.

Бу модда 6-фталимидоэтилбензодиоксан-1,4 қайта кристалланиб тозаланди, суюқланиш температураси аниқланганда 56-58<sup>0</sup>С ва R<sub>f</sub> қиймати 0,67 тенг эканлиги аниқланди. 6-фталимидоэтилбензодиоксан-1,4 тузилиши ИҚ-, ПМР спектрлари орқали тасдиқланди.

Демак, фталимид ҳосилалари ва амидоалкиллаш реакцияларидан синтез қилинган моддалар ҳам худди бензодиоксан каби биологик фаол моддалардир. Бундай моддалардан трипонасома, ўсма, эдемага қарши дори воситалари олишда ва турли органик бирикмалар синтез қилишда ишлатилади.

### АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Криворотов Д.В., Воробьев М.В., Полукеев В.А. Амидометилированные производные стрихнина и папаверина // Материалы 1 Международной конференции “Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов”. -М.: -2001. -Т. 2 // РЖ. Хим. -2002. 20Е92.

2. Виноградов А.С., Волкова Я.А., Денисов В.Я.. Изучение реакции амидоалкилирования производных 9,10-антрахинона. Молодежная научная школа-конференция, “Актуальные проблемы органической химии”. Новосибирск. -2003.

3. Шуталев А.Д., Кукса В.А.. Использование реакции амидоалкилирования в синтезе гидрированных пиримидин-2-тионов // Химия гетероцикл. соед. -1997. -№ 1. -С. 105-109.

4. Шуталев А.Д., Ланина Н.С., Курочкин Н.Н., Сивова Н.В.. Реакция α-амидоалкилирования в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений с двумя гетероатомами // 17 Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Казань 21-22 сент. -2003. Тезисы докладов Т.2. // РЖ.Хим. -2004. 06Ж101.

5. Чернышева Н.Б., Боголюбов А.А., Муравьев В.В., Елкин В.В., Семенов В.В.. Синтез предшественников гетероциклических цис-β-аминоспиртов внутримолекулярным амидоалкилированием 4-гидроксиоксазолидин-2-онов // Химия гетероцикл. соед. -2000. -№ 10. -С. 1409-1416 // РЖ. Хим. -2002. 01Е 93.

6. Титов И.Ю., Чернышева Н.Б., Боголюбов А.А., Семенов В.В., Ненайденко Н.Б., Баленкова Е.С. Реакция 4-метилендиоксолан-2-онов с 2-метилтриптаминами. Синтез скелетных аналогов аурентиоклавина // Изв. АН. Сер. хим. РАН. -2004. -№ 3, -С. 542-545. // РЖ. Хим. -2004. 21Е 103.

7. Чернышева Н.Б., Боголюбов А.А., Нестеров В.В., Антипин М.Ю., Семенов В.В. 1-Окса-3-азапентален-2-онў как предшественники цис-2-аминоспиртов: синтез из пропалгиловых спиртов, СО<sub>2</sub> и аминов с применением реакции внутримолекулярного амидоалкилирования оксазолидин-2-онов // Химия гетероцикл.соед. -2003. -№ 7. -С. 1067-1079.

8. Ахмедов К.Н., Бердикулов А.Х. Алкилирование бензодиоксана-1,4 с трифенилметанолом и трифенилхлорометаном // Узб. хим. журн. -1995. -№ 1. -С. 57-59.

9. Ахмедов К.Н., Юлдашева М.Р., Фаёзова Д. Изучение взаимодействия N-метиллолфталимида с бензодиоксаном-1,4 // ДАН РУз. -2003. -№ 6. -С. 24-27.

10. Бердикулов А.Х. Бензо-1,4-диоксанни ациллаш ва ациллаш реакцияларини ўрганиш // Кимё фан. ном. даражасини олиш учун дис. Т.: -2000. -110 б.

11. Цаугг Г., Мартин В. Органические реакции.  $\alpha$ -Амидоалкилирование при атоме углерода. 14. Перевод с английского. Под. редакцией доктора хим. наук., проф. Флуценко И. М.: «Мир». -1967. Т.14.-С. 65-273.

12. Люшин М.М., Пинамос Ялда Бакус, Нагиев А.И. Кинетика хлорметилирования бензо-1,4-диоксана // Химия гетероцикл. соед. -1981. -№ 4. -С. 459-462.