

ТОШКЕНТ ВИЛОЯТИ ЧИРЧИК ДАВЛАТ ПЕДАГОГИКА
ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc, 03/30.09.2020.К.82.02 РАКАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
САМАРҚАНД ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

ЮСУПОВ АЛИШЕР БЕРДИЁР УҒЛИ

№ 10, S)-САКЛАГАН БАЪДИ ГЕТЕРОХАЛҚАЛИ МОНО- ВА
ДИКАРБОН КИСЛОТАЛАР КАТОРИ АМИДЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ

02.00.03-Органик кимё

КИМЁ ФАИЛЛАРИ БУВИЧА ФАЛСАФА ДOKТОРИ (ФФД)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Чирчиқ – 2022

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
авторферати муъарриҳаси

Оглавление авторферата диссертации доктора философии (PhD) по
химическим наукам

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

Юсунов Алишер Бердиёр ўғли N(O, S)-саклаган баъзи гетероциклли моно- ва дикарбон кислоталар катори амидларининг синтези	3
Юсунов Алишер Бердиёр ўғли Синтез амидов моно- и дикарбоновых кислот в ряду некоторых N(O, S)-содержащих гетероциклов	21
Yusupov Alisher Synthesis of series of amides of some mono- and dicarboxylic acid containing N (O, S) heterocycles.....	39
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	42

ТОШКЕНТ ВИЛОЯТИ ЧИРЧИК ДАВЛАТ ПЕДАГОГИКА
ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.03/30.09.2020.K.82.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
САМАРҚАНД ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

ЮСУПОВ АЛИШЕР БЕРДИЁР ЎҒЛИ

N (O, S)-САҚЛАГАН БАЪЗИ ГЕТЕРОЦИКЛИ МОНО- ВА
ДИКАРБОН КИСЛОТАЛАР КАТОРИ АМИДЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ

02.00.03-Органик кимё

КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯ АВТОРЕФЕРАТИ

Фалсафа доктори (PhD) диссертация мазмуни Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маъмуриятининг ҳуқуқий қўғамининг Олий аттестация комиссиясида В2021.3.РД/К417 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат университетида бошқилинган.
Диссертация авторферата учта тилда (Ўзбек, рус, инглиз (русчага)) Ўзлий келтириш веб-сайтидаги www.sdu.uz ёки lib@lib.sdu.uz манзилига ва "ZiyoNet" интернет-сайтидаги www.ziyo.net манзилига юборилган.

Ўзлий рақами: **Вазирлар Маъмурияти**
Қўғам филиаллари номлари, қандай қилиб қилинган

Расмий рақамлари: **Абдушукур Абдураҳимов**
Қандай қилиб рақамлари доктори, профессор

Қўғам Рақамлари: **Қўғам Рақамлари**
Қандай қилиб рақамлари номлари, доктор

Ўзлий рақамлари: **Тошкент қўғам-технология институтини**

Диссертация ҳақида Тошкент вилояти Чирчиқ давлат педагогика институтини ҳуқуқий қўғамини ДС.03/30.09.2020.К.82.02 рақамини Ўзлий келтириш 2022 йил 01.04.2022 соат 14:00 даги маълумотида 09/06 Утади (Маълумот: 111720. Тошкент вилояти, Чирчиқ шаҳри, Амир Темур кўчаси, 104-йў. Тел: (99870)712-27-55, факс: (99870)712-45-41; e-mail: vcchdri_k.k@uzlib.net).

Диссертация билан Тошкент вилояти Чирчиқ давлат педагогика институтининг Аxbорот-ресурс марказида ташқиш мумкин (83 рақамини билан рўйхатга олинган) (Маълумот: 111720, Тошкент вилояти, Чирчиқ шаҳри, Амир Темур кўчаси, 104-йў. Тел: (99870)712-27-55, факс: (99870)712-45-41; e-mail: vcchdri_k.k@uzlib.net).

Диссертация авторферата 2022 йил 01.04.2022 куни тасдиқланган
(2022 йил 01.04.2022 йили 10 рақамини реестр бошқармасини)



Ў.З. Зайдуллоева
Ўзлий келтириш қўғамини, к.ф.д., доктор
Ишонли рақамлари берувчи қўғамини
Г.К.Отмурақов
Ишонли рақамлари берувчи қўғамини
А.Г. Махсумов
Ўзлий келтириш қўғамини берувчи қўғамини
қандай қилиб қилинган қўғамини, PhD
рақамини, к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблигини ва зарурлигини. Дунёда амид сазловчи табиий ва синтетик гетерохалкали бирикмалар тиббиёт кимёси ҳамда агрокимёда, шунингдек, кимёвий технология ҳамда биотехнологияда кенг қўлланилмоқда. Амидлар органик синтезда амид боғини шакллантириш ва янги структуралар ҳосил қилишда муҳим рол ўйнайди. Амидлар турли хил биологик фаолликларни намойиш этади ва тиббиётда қўлланиладиган қўллаб-қўлланган таркибига кирди. Шунинг учун, гетерохалкали бирикмалар асосида уларнинг олигини органик синтезнинг муҳим ва долзарб йўналишларидан ҳисобланади.

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

Мамлакатимизда маҳаллий хом-ашёлар асосида маҳсулотлар ишлаб чиқариш ва ички бозорни сифатли маҳсулотлар билан таъминлаш мақсадида илмий изланишларни ташқиш этиш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Харажатлар стратегиясида 'Фармацевтика санъатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминлашнинг яқинлаш' бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада гетерохалкали кимё фаолликларини ва улар хоссаларининг мақбул синтези, тузилиши ва хоссаларининг ўзига хос жиҳатларини аниқлаш ҳамда таркибиде янги фармакофор гуруҳлар ва фрагментлар бўлган биологик фаол моддаларини яратишга йўналтирилган илмий ва амалий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади.

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

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

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

фармакология, VII. Кимёв технологиялари ва нанотехнологиялар устувор бўлишларида мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилаётганлиги тиражаси. Амидлар синтезига доир ишлар органик синтезда кўлами кенгайган энг кўп амалга оширилган. Холарга иккила ҳам дунёнинг кўпгина мамлакатларида амидлар синтезига доир илмийлар жалад олиб боришмоқда. Хусусан, хорижий олимулар — L.J.Groben, H.Yamamoto, P.Tang, M.Ai-Zoubi, S.W.Ching, M.Salahuddin, S.D.Sharma, O.G.Shaibah, H.H.Sayed, M.A.Naief, A.B.El-Gazzar, S.L.Allen, G.U.Chaitinbhai, B.S.Jursic, Z.Yang, H.Lundberg ва бошқалар моно- ҳамда димидларни ва уларнинг турли кимёвий ўзгаришларини, модификацияси ҳамда биологик фоллиларини ўрганиш билан шуғулланган. Республикада мазкур соҳа ривожига С.Ю.Юнусов, Х.М.Шоҳиджонов, В.И.Виноградова, М.Алимова, Х.А.Бозоров, А.Ш.Сандов, Д.Б.Тухтаев ва бошқалар карбон кислота амидлари ҳамда имидлари синтези, шунингдек биологик фоллиларни аниқлаш каби муаммоларини ҳал этишда ўз хиссаларини кўшишган. Ушбу илмийларга қадар гомовератриламин ва бир асосли карбон кислоталар, икки асосли карбон кислоталар, оксен-, оксокарбон кислоталар, тўйиммаган карбон кислоталар ҳамда аминокислоталар асосида амидлар синтези ўрганилган. Лекин, гетероҳалкали амидлар синтези бўйича тадқиқотлар бирмунча кам ўрганилган. Шунинг учун, ушбу реакцияларни кимёвий ўрганиш ва маҳсулотлар тузилишини аниқлаш, истиқболли моддаларнинг максалли синтезини амалга ошириш янги ва биологик фол бирикмалар яратиш нуқтаи назаридан мақсадга мувофиқдир.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат университетини илмий-тадқиқот ишлари режасининг №ВА-ФА-Ф-7-004 "Икки гетероатомли биологик фол гетероҳалкали бирикмалар синтези" мавзусидаги (2017-2020 йй.) фундаментал лойиҳаси доирасида бажарилган.

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

Тадқиқотнинг вазифалари:

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

гетероҳалкали моно- ва диварбон кислота хлоридларидларни синтези ва уларни гомовератриламин билан амидларини реакцияларини ишлаб чиқиш; термик, каталитик, микротўқунли ва ультратовушли усуллардан фойдаланиб, икки асосли гетероҳалкали карбон кислоталар ва гомовератриламин асосида янги бирикмалар синтезини амалга ошириш;

икки асосли гетероҳалкали кислоталар иштироқидagi реакцияларда ҳосил бўладиган маҳсулотлар унумига таъсир этувчи омилларни аниқлаш;

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

синтез қилинган бирикмалар орасидан биологик фол моддаларини ишлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида N-, O-, S-сиклидан гетероҳалкали кислоталар, гомовератриламин ва уларнинг амидларини маҳсулотлари олинган.

Тадқиқотнинг презаметини гетероҳалкали кислоталарининг гомовератриламин билан таъсирлашувида олинган янги моно- ва бис-амидлар, амидлар ҳамда гидразонлар, шунингдек, маҳсулотларининг синтез шароитлари, физик-кимёвий ва бошқа хоссаларини аниқлаш ташқил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишида назик органик синтез усуллари, ИК-, ¹H ва ¹³C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, хроматография (юлқа қатлами (ЮҚХ)) ва колонкали хроматография) ҳамда биологик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор имидазол, бензоксазол, цитизин, дигидролан, пиридин ҳалқалари сақлаган гетероҳалкали бир ва икки асосли карбон кислоталарининг гомовератриламин билан реакциялари амалга оширилган ҳамда жарайларининг боришига таъсир этувчи омиллар аниқланган;

амидларини усуллари (термик, микротўқунли ва ультратовушли) таққосланган, бораг кислота, мис (I) хлорид, ТЭОС ларининг каталитик хоссалари ва уларнинг гомовератриламинини гетероҳалкалар билан амидларини реакцияларидаги аҳимияти асосланган;

микротўқунли таъсирда амидларини реакция вақтининг юксарттириши (1-15 дақиқа), хона ҳароратида ультратовуш иштироқидagi амидларини эса карбоксил гуруҳини фоллаш учун 20 моль-% бораг кислота энг самарали эканлиги неботланган;

3-(2-тиоксобензо[d]оксазол) пролин кислотанинг амидларини олтнингугурт атоми азотга осон алмашиниб карбон кислота гидразони ҳосил қилиши. 3-[1-(2-гидроксиэтил)-НН-имидазол-4-ил] пролин кислотанинг термик амидларини жарайида легидратланиш ҳам аниқланган;

реакция маҳсулотлари унумининг карбоксил гуруҳ ҳолатига боғлиқлиги янги карбоксил гуруҳининг алқил заъжиринда бўлиши маҳсулот ҳосил бўлишига ижобий таъсир этиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

имидазол, бензоксазол, цитизин, дигидролан, пиридин ҳалқалари сақлаган гетероҳалкали моно- ва бис-амидлар синтезининг препаратив усуллари ишлаб чиқилган;

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

тавланган реакциялар учун бораг кислота, мис (I) хлориди ва ТЭОС ларининг каталлизатор сифатидаги имкониятлари баҳоланган;

дипиколлин ва хинолин кислота асосда олинган бис-амидларнинг металл ионлари билан комплекс ҳосил қилиш имкониятлари ўрганилган ҳамда мос равишда 5% ва 7% эквиваленти аниқланган.

Талқикот натижаларининг ишончливлиги замонавий ИК-, ¹H ва ¹³C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия усуллари асосда олинган бирикмалар таркиби ва тузилиши аниқланганлиги, хроматографик (ЮКХ, колонкада), биологик ва бошқа талқикот усулларидан олинган натижалар асосда ишончли тарзда таҳлил қилинганлиги билан изоҳланади.

Талқикот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Талқикот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, имидазол, бензоксазол, цитизин, дитиолан, пиридин халқали бир ва икки асосли гетероҳалқали кислоталарнинг гомовератриламиин билан амидлари олинган, маҳсулотларнинг тури ва микдорига таъсир этувчи асосий омилларни (эригувчанлар, ҳарорат ва катализатор) аниқлаш билан изоҳланади.

Талқикот натижаларининг амалий аҳамияти олинган бирикмалар орасида металл ионларни экстракциялаш жараёнида қўлланиладиган модаллар борлиги, шунингдек гетероҳалқали моно- ва дикарбон кислота амидлари, имидларининг синтез усуллари ишлаб чиқарилганлиги ҳамда 40 дан ортиқ бирикма синтез қилиниши шундан 22 тисининг янги эканлиги билан изоҳланади.

Талқикот натижаларининг жорий қилиниши. Моно- ва дикарбон кислоталар ҳамда гомовератриламииндан гетероҳалқали амидлар синтези бўйича олинган илмий натижалар асосида:

синтез қилинган дитиолан ва хинолин кислота амидлари "Integra DD" МЧЖ шаклидаги КҚда ињъекция учун сув таркибидagi оғир металл ионларни аниқлашда амалиётга жорий этилган ("Integra DD" МЧЖ КҚнинг 2021 йил 27 октябрдаги 241-сон маълумотномаси). Наттижада, дикарбонамидларнинг металлари экстракциялаш кўрсаткичи стандарт эритмага нисбатан мос равишда 5 ва 7% ни ташкил этган ва ињъекция учун сув таркибидан металл ионларини юқори аниқлик билан назорат қилиш имконини берган;

синтез қилинган 3,4-диметоксибензилетилламин-ципрофлоксациламид "Integra DD" МЧЖ шаклидаги КҚда сув таркибидagi *Escherichia coli* (грамм(-)бактерия)сини илтибирлашда амалиётга жорий этилган ("Integra DD" МЧЖ қўшма қорхонасининг 2021 йил 27 октябрдаги 240-сон маълумотномаси). Наттижада, патоген микроорганизмларга нисбатан антибактериал восита сифатида қўллаш имконини берган.

Талқикот натижаларининг апробацияси. Маскур талқикот натижалари 10 та, жумладан 5 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

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

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЪМУНИ

Кириш қисмида диссертация маълусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, талқикот объекти ва предмети, талқикотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишлариға мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий аҳамияти, талқикот натижаларини амалиётга татбиқ этилиши, ушбу иш бўйича чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳамда маълумот берилган.

Диссертациянинг **"Карбон кислота амидларининг синтез усуллари"** деб номланган биринчи бобда термик шаронгда, хлорангидрид ва катализаторлар иштирокида, микротўлқин ҳамда ультраоғуш таъсирда моно- ва дикарбон кислоталарининг амидлар билан амидларини синтез қилиш усуллари ҳақида адабиёт маълумотлари муҳокама қилинган, шунингдек, амидларининг биологик фаоллиги ва уларнинг қўлланилиши бўйича адабиёт маълумотлари тақдим этилган.

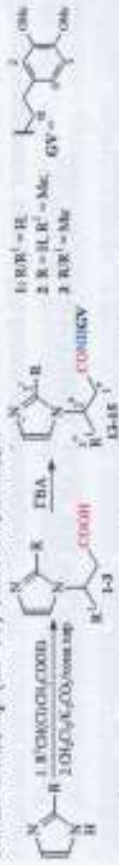
Диссертациянинг **"Гетероциклик амидлар синтези"** деб номланган иккинчи бобда катор гетероҳалқали кислоталарининг амидларини мақбул синтез қилиш усулларидаги талқикот натижалари, янги бирикмаларининг қимббйи тузилишининг ўрганишда замонавий спектрал таҳлил усуллари муҳокама этилган.

Амидланиш реакциялари кўп йиллардан бери ўрганилсада, аммо, янги амидлар олишда кўплаб муаммолар юзага келади. Бу эса талқикотчиларни синтез учун янада экзотик ва кинматроқ реагентларға мурожаат қилишга мажбур қилади. Органик синтезда наҳи ёки ундан ортиқ фойдаланиш функцияларға эга бир нечта фармакофорларни ўз ичига олган гибрид молекулаларни яратиш алоҳида аҳамиятга эга. Молекулада гетероатомлар сони ва хилма-хиллигининг ортиши биологик фаоллигининг ўзгартишға олиб келиши ёки маъжудларини кучайтириши мумкин.

Мақсадли синтезларининг асосий азот минбан бирламчи амин-3,4-диметокси-β-фенилэтилламин (гомовеатриламиин, ГВА) ҳисобланади. Фойдаланилган N, O, S-саклагли карбон кислоталар (1-12) каторидан айримлари (1-4, 8-10) синтез қилинган. Ушбу ишнинг мақсади янги ёндашулар ёрдамида мақсадли амидларни олишнинг самарали усулларини излашдир.

Гетероҳалқали кислоталарининг (1-12) термик амидланиши: Амидлар синтезида қўлланилган аниқлавий ва хозирги вақтгача фойдаланиб келатган усул – термик амидланишдир. Биз ушбу усулни амин ва кислота аралишмасини қиздирмаздан, балки, бирламчи амин тузили киздиришға ўзгартирдик. Гетероҳалқали амидлар синтези учун имидазол (I) ва β-хлор монокарбон кислота этил эфирларидан олинган имидазол халқали бир асосли кислоталар (1-3) ҳамда гомовератриламиинининг тузи мой ҳаммомида

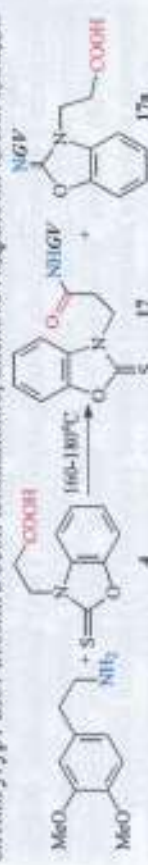
160–180°C хароратда 2–4 соат давомда келдирилди. Натжада 54–62% унум билан амидлар (13–15) синтез қилинди.



Олинган амидларнинг 13–15 тузилиши ИК-, ЯМР-спектроскопия ва масс-спектрометрия маълумотлари асосида тасдиқланди. ИК-спектрларида 3249–3256 см⁻¹ (NH гуруҳи), 2936–2938 см⁻¹ (Ar-H), 1651–1655 см⁻¹ (N-C=O) соҳаларда характерли юталиш чизиқлари учрайди. Амидларнинг (13–15) ¹H ЯМР-спектрларида β-фенилэтиланин қолдиганинг (GV) протонларига тегишли сигналлар (CDCl₃, δ, м.у., J/Hz): 2.59–2.63 (2H, т, J=7.2, H-β), 3.33–3.37 (2H, к, J=7.1, H-α), 3.75 ва 3.78 соҳаларда (хар бир 3H, с, OCH₃), 6.56–6.57 (1H, д, J=2.0, 8.0, ArH-6), 6.59–6.60 (1H, д, J=2, ArH-2), 6.69–6.72 (1H, д, J=8.0, ArH-5) намоён бўлади. δ, 6.02, 5.67, 7.24 соҳаларда эса (мос равишда 13–15 учун) NH протонларига хос сигналлар кузатилади. Алмашишган имидзол халқаси протонларига тегишли сигналлар δ 6.83 (1H, кенг сигнал, H-5'), 6.86 (1H, кенг сигнал, H-4'), 7.21 м.у. (1H, кенг сигнал, H-2') соҳаларда жойлашган. Алмашишган имидзоллар ва алкил гуруҳ протонларига хос сигналлар 1-жадвалда келтирилган.

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

3-(2-тиоксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил) пропан кислота (4) нинг гомовератрилами билан тузили 175°C да келдиришдан иккита махсулотлар арашмаси (17, R₁ 0.87 70%, 17a, R₂ 0.72, 26%) олинди. Синтез махсулотлари ажратилди ва идентификация қилинди. Кислота (4) молекуласида нуклеофил хужуми учун иккита реакцион марказ – карбоксил гуруҳ углероди ва экзонциклик олтингурут атоми мавжуд. Маълумки, тион шаклидаги олтингурут эют атомига осон алмашииб, кислота гидразони хосил қилади.



R₁ қиймати мос равишда 0.87 ва 0.72 бўлган махсулотларнинг масс-спектрларида протонланган молекуляр нолларга тегишли m/z 387 [M+H]⁺ (17 бирикма учун) ва 371 m/z [M+H]⁺ (17a бирикма учун) сигналлар учрайди. Амиднинг (17) ИК-спектрида гуруҳларнинг характерли сигналлари (ν, см⁻¹) 3432, 3309 см⁻¹ (NH), 2930 см⁻¹ (Ar-CH), 1773 см⁻¹ (C=S), 1632 см⁻¹ (N-C=O) соҳаларда кузатилади. Шунингдек, 17 бирикманинг ¹H ЯМР-спектрида

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

Кислота (5) нинг гомовератрилами билан тиоксобензо[d]оксазол-3(2H)-пропан кислота билан махсулотда 18a тузилиши аниқлаштирилди. Бу кислота (5) молекуласининг юқори хароратта бекорлиги билан боғлиқ.



Бирикманинг ¹H ЯМР-спектрида метилен –CH₂ гуруҳи протонлари сигналлари нисбатан кучсиз 4.98 ва 5.17 м.у. (ССТД мос равишда 5.49 ва 5.5 Hz) соҳада дублет ва СН протони сигналли 7.4 м.у. соҳада триплет кўринишида намоён бўлиши унинг тузилишини тасдиқлайди. Термик широнгта эса махсулот (18) олинган эришылмади.

Термик широнгта α-липсамид (19) синтез қилишга уринишлар қутилган натижани бермади. Кислота (6) метанолда ёмон эриydi. Липонк кислота (6) ва гомовератрилами арашмасини 160°C да туғридан-туғри келдириш смолаланишга олиб келди. Липонк кислота (6) 60–62°C да парчаланиб суюқлиди, шу сабабли, термик амидланиш усули ушбу кислота учун мос келмади. Термик амидланиш натижасида 7 кислота яхши унумда (76%) моноамидгача 16 ўзгара олди.



Бир асосли гетероархалик кислоталарнинг амидланиш реакциялари махсулотлари

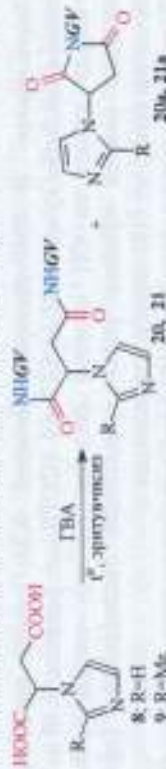
Кислота	Махсулот	Брутто-формула	Висқ. с	Унум, %	R _f ^a
1	13	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	2	54	0.5
2	14	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	3	62	0.6
3	15	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	3	58	0.7
4	17, 17a	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	2	70/26	0.87/0.72
5	18a	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	4	80	0.66
6	19	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	1	–	0.68
7	16	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	4	76	0.74

^a Система: хлороформ:метанол – 8:1 – смолаланиш ни аниқлаштирилди

Термик усулдаги амидлар синтезида бир асосли кислоталар билан бир каторда 5 та икки асосли кислоталардан ҳам фойдаланилди. Шунингдек, липонк, икки асосли карбон кислоталарнинг амин билан таъсирлашувида амидланишда нисбатан икки молекула сув чиқishi билан содир бўлдиган амидланиш жараёни осон амалга ошири. Икки асосли кислоталардан амидлар

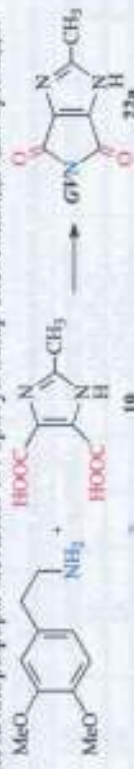
олиш жараёнда кыздириш давомийлигининг узайиши махсулот унумининг ортинга олиб келиши аниқланди (ЮКХ назарати).

Гетероҳалқада 2-ҳолатдаги битта метил гуруҳи билан фарқ қилувчи қаҳрабо кислота ҳосилдари: 2-(1Н-имидазол-1-ил) (8) ва 2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил) қаҳрабо кислоталари (9)дан бир хил нисбатдаги амидлар (20, 21) ва имидаз (20а, 21а) аралашмасининг ҳосил бўлиши кузатилади. 2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил) қаҳрабо кислота (9)дан фарқли равишда, 2-(1Н-имидазол-1-ил) қаҳрабо кислота (8) гомомератридаминнинг метаволдаги эритмасига ҳўшиқилганда аралашма ҳарорати ўзгармади (аминнинг туз ҳосил қилиши экзотермик жараён). Ушбу кислота амин ва метавол аралашмасида одатдаги шартда эримайди. Фақат ҳарорат таъсиридан аралашманинг бир жинсли ҳолатга ўтиши кузатилади.



Қайд этиш лозимки, 8 ва 9 кислоталар иштирокидаги синтез махсулотлари R₁ қойматлари (R₁ амид> R₁ имид) билан, шунингдек пластикка Драгендорф реактиви билан оқитирилганда (имидазга тегишли доғ туқ кулран, амидларга тегишли доғ эса кўзариши) ҳам фарқ қилди. Икки асосли кислоталар иштирокидаги синтез махсулотлари қайта кристаллаш (гексан-ЕЮАс) усулида ажратилди.

Бевосита ҳалқа билан боғланган винидил карбоксил гуруҳига эга 2-метил-1Н-имидазол-4,5-дикарбон кислота (10) билан мақсадли бис-амид 22 олинмиди. Қайд этиш лозимки, кислота билан туз олинга эришмадик, чуқури, кислота хлороформ-метанол 1:4 эритувчилар системасида ҳам эримайди.



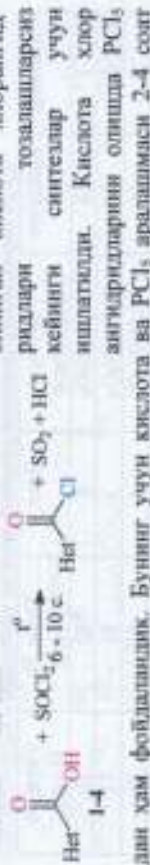
Термик шартда кислота 10 нинг амин билан таъсирлашувидадан фақат циклик имид 22а ҳосил бўлди.

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



Амидларнинг ИК-спектрларида амид-1 деб атаувчи карбонил гуруҳи ν C=O 1655-1651 см⁻¹ ютиниш чизғи мавжуд. Жуда кучсиз 3255 см⁻¹ соҳада N-H боғи валент тебраниши чизғилари, амид-2 деб номланувчи деформацион тебраниши чизғилари эса 1554-1514 см⁻¹ соҳада жойлашган.

Гетероҳалқаи карбон кислота хлорангидридларининг алиини ва уларнинг амидланиш реакциялари: Амидлар синтезининг самарали усулларида бири-бу ашловчи агентлар сифатида кислота ангидридлари ёки галоген ангидридларидан фойдаланишдир. Гетероҳалқаи кислота хлорангидридлари SOCl₂ ёки PCl₅ реагентлари таъсирида синтез қилинган. Бошланғич гетероҳалқаи кислоталар ҳозир ҳароратида SOCl₂ да эримайди, шунинг учун реакциялар ҳам реагент, ҳам эритувчи сифатида ортқича олинган SOCl₂ билан қайнатиб ўтказилган. SOCl₂ вакуумда ҳайдалиб, олинган кислота хлорангидридлари тозалашларсиз кейинги синтезлар учун ишлатилди. Кислота хлор ангидридларини олишда PCl₅ дан ҳам фойдаланидик. Бунинг учун кислота ва PCl₅ аралашмаси 2-4 соат бензолда қайнатилди. Аралашма бир кеча қолдирилди. Мос келувчи тозалашлардан сўнг қолдиқ ацетонда кристалланди. Натжидада қизғиш-пушти кристаллар олинди.

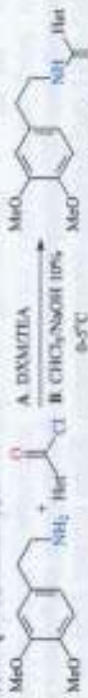


8-9, 11-12

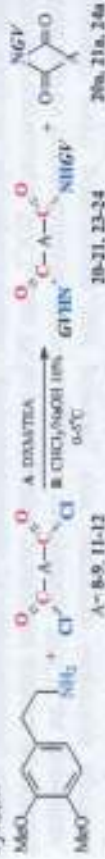
Ацилхлоридлар олишининг яқин усулини такқослаганда, PCl₅дан фойдаланилган усул самарали эканлиги аниқланди. Олинган хлорангидридлар тузлиши ИК- ва ¹H ЯМР спектрлари билан исботланди. Диниколани кислота (11) хлорангидрид ¹H ЯМР спектрида пиридин халқаси β-протонлари δ 8.05-8.13 м.у. соҳаларда дублет кўринишида ва γ-ҳолатдаги протон эса δ 8.27 м.у. соҳада намойн бўлади.

Хлороловчи агентлар - SOCl₂ ва PCl₅ таъсирида 5, 6, 7 ва 10 кислоталар қутилган натжида бермади. 5-Биринчанинг галогенловчи агентлар билан таъсиридан махсулотлар аралашмаси ҳосил бўлди. Назарий жиҳатдан, ушбу шартда кислота карбоксил -OH гуруҳи билан бирга молекулада тарқиб-даги -CH₂-OH гидроксиди ҳам хлорга алмашнади. Юқорида таъкидлангандай, 6 кислотанинг термик бекороринг сабаби юқори ҳароратда махсулот олинига эришлмади. N-цитизинил пропан кислота (N-C-O) кислоридининг ҳам галогенга алмашиниш эҳтимоли мавжуд. Кислоталардан фирқли равишда реакция қобилияти юқори бўлган хлорангидридлар ГВА билан тез реакцияга кирилади. Синтезлардан хлорангидридлардан фойдаланиш яхши унумда (71-85%, 3-жадал) моноамидлар ҳосил бўлишига олиб келди. Амидланиш жараёни 0-5°C ҳарорат ва эквимолар нисбатдаги реагентлар билан органик эритувчиларда (дихлорметан ёки хлороформ) ўтказилди. HCl

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



12 кислота хлорангидриднинг қўлланилиши қўшимча махсулот циклик имид унумини 58% (термик амидланиш) дан 22% гача камайтирди. Таъкидлаш лозимки, 8, 9, 12 дикарбон кислота хлорангидридларнинг ГВА билан таъсирлашувидан мос бис-амидлар билан бирга циклик имидлар ҳам ҳосил бўлади.



3-жаъвалат

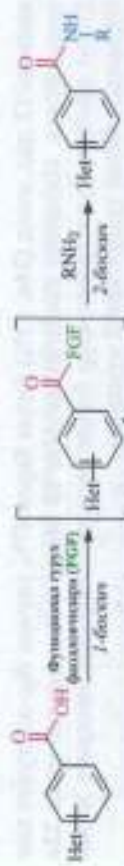
13-24 бирақмавлар реакция шартлари ва унумлари

Кислота	Махсулот	Брутто формуласи	Вақт, с	Унум, % А усул	Унум, % В усул
1	13	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₅	1	82	10
2	14	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₅	1	85	11
3	15	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₅	1	81	10
4	17	C ₁₂ H ₉ N ₂ O ₄ S	1	71	10
8	20	C ₂₂ H ₁₉ N ₂ O ₆	2	77	10
9	21	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₅	2	73	11
11	23	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₅	1.5	83	12
12	24	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₅	1.5	74	10

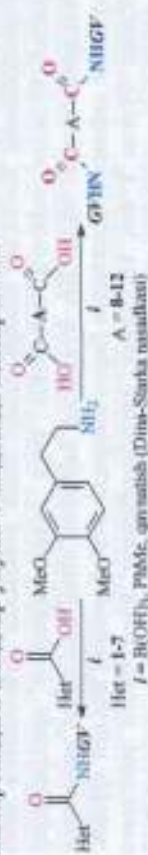
Кислота хлорангидридларини В усул бўйича суви амидланиш паст унумларида (10-12%) амид ҳосил бўлишига олиб келди. 2,6-пирдиндикарбон кислота (11) билан реакцияда А усул бўйича 23 бирақма унуми 83%, В усул бўйича эса 12% ни ташкил этди. Хлорангидридлар ништирокдаги реакциялар жуда қимшоқ шартда паст ҳароратда (0-5°C) ва ақши унумда борсада, хлорангидридлар намга жулда селгир ва сақланганда тез ўзгаради. Шунингдек, ушбу усул қўшимча босқичларни ҳам талаб этади.

Катализаторлар ништирокда амидлар синтези: Амидлар олишнинг аъланавий усуллари иқтисодий ва экологик нуқтан назардан кўч микдорда саноат чикондилари ҳосил бўлиши сабаб раҳобатбардош эмас. Сўнгги 20 йилда синтезларида турли фазолончи агентлар (EDC, HATU, SOCl₂, CDI, ТЭР-в-пронна фосфон кислота)дан фойдаланиш услубини яна шиллаб чиқилди ва улардан саноат миқёсида фойдаланиш сезиларли даражада кенгайди. Барча реакцияларда фазолончилар ништироки икки босқичда амалга ошади. Биринчи фазада фазолончилар ёки катализтик агентлар ништирокда карбон кислота мураккаб эфирлари олинади, иккинчи босқичда эса ушбу фазолонган карбон кислотанинг амин билан таъсирлашувидан тегишли амид олинади.

14



Кислоталарни фазолончи бирақмавлар сифатида борат кислота (B(OH)₃), мис (I) хлориди (CuCl) ва ТЭС таълаб олинди. Танланган катализаторлар орасида борат кислотанинг бошланғич кислотата нисбатан 20 моль-% микдори энг самарали эканлиги аниқланди. Карбоксил гуруҳини фазолон учун гетерохалкали кислоталар (1-3, 8-9, 11-12) аввал танланган катализатор билан ярашилтирилди. Катализатор ва кислота ўзаро 30 дақиқа диомид ярашилтирилганда энг юқори унумга эришилди. Юқори унумда амидлар олиш учун толуолдан фойдаланиш унинг юқори ҳароратда қайнаши билан аъзоланади (т.қай. толуол 110.6°C, ацетонитрил 82°C). Юқори ҳарорат ва сувиниң ҳайбалиши жарайига ижобий таъсир этади. Толуол муҳитидан сувин чиқариб турниш учун Дина-Старка насалкасидан фойдаланилди. Катализатор ништирокдаги амидлар унуми 4-жаъвалда келтирилган.



4-жаъвалат

Борат кислота ништирокдаги синтезларда амидлар унуми*

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

* B(OH)₃, толуол, келарини, Дина-Старка насалкаси

Борат кислота ништирокда бир асосли кислоталар ақши унумда (68-78%) моноамидлар (13-18) ҳосил қилди. Фақатгина 4 бирақмаини амин (ГВА) билан таъсирлашувидан ўртачадан паст унумда махсулот 17 олинди. Бирок, сувокланиш ҳарорати толуолнинг қайнаш ҳароратига нисбатан ақча паст бўлган 6 бирақма билан реакция амалга ошмади. Борат кислотани катализ шартинда 5 кислотадан термик амидланиш ва галоген ангидридларнинг аминолани шартинда ҳам олиш имконсиз бўлган амид (18) 78% унумда синтез қилинди.

Олинган пропанамид 18 нинг ИҚ-спектрида 1636 см⁻¹, 2918 см⁻¹ ва 3320 см⁻¹ соҳаларда ютилиш чизиклари бўлиб, улар CO, Ar-CN ва NH (OH) гуруҳларининг валеити тебранишлари ҳисобига қолага келади. ЯМР спектрида эса 8.01 м.у. соҳада триплет кўринишида амид боғи (NH) протони сигналли, 6.64 ва 7.28 м.у. соҳаларида имидиол ядроси протонлари синглет кўринишида кузатилади.* Ушбу шартда дикарбон кислоталардан 36-64% унумда бис-амидлар синтез қилинди. Орто-қолатда карбоксил гуруҳинга эга хинолин

15

Каталитик реакциялар кўрсаткич унумлари, %

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

- маҳсулот ҳосил бўлмаган.

Бундан ташқари, эритувчи муҳитида ўтказилган реакцияларда кислота ва катализаторнинг гомоген аралашмаси ҳосил бўлганда реакциялар оson ва яхши унумда бoриши, CuCl сингари толуолдан ёмон эрийдиган флюоробензол иштирокида эса аксинча натижа оlinиши кузатилади. Бу эса борат кислота 1-5, 7-9 ва 11-12 бирикмаларни амидлашда энг самарали катализатор эканлигини аниқлатади.

Микротулқин таъсирида амидланиш широклилари: Амидланиш реакцияларига микротулқин таъсири 1 бирикма миқолида ўрганилди. Реакциялар 50-500 W да микротулқинли пeчада ўтказилди. Гомовератриламини ва кислота 1 аралашмаси эритувчисиз 10 дақиқа 50 W да микротулқин пeчада қолдирилганда ҳам ўзгариш кузатилмади (ЮКХ назарати).

3-(NH₂-амидлаш-1-ва) ирван кислотаси миқолида туғрилган-ўғри амидланишига микротулқин таъсири

Кислота	Микротулқин, W	Вақт, мин	Унум, %	
			Унум	Аралашма
1	50	10	0	
1	100	10	45	
1	200	5	55	
1	300	5	82.5	
1	400	5		аралашма
1	500	2		

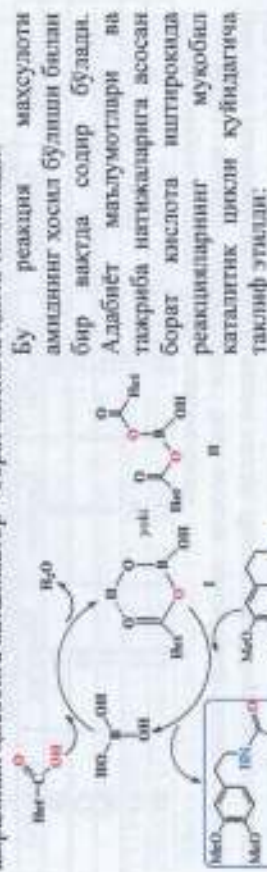
- смолланиши белкилади

Микротулқин таъсирида 400W да 5 дақиқада олиб бoрилган реакцияда дастлабки молекуланг деструкциясидан кўп миқдордаги модалар аралашмаси ҳосил бўлгани кузатилади. 5-заро жуда яқин R₂ қийматли олинган маҳсулотлар аралашмасини акратитш имкони бўлмади. Бошлангич модалар аралашмаси 500W да 2 дақиқа қолдирилганда жа органик эритувчиларда ёмон эрийдиган смоласимон қаттиқ масса ҳосил бўлиши кузатилади. Энг яхши натижага эса 300 W да эришилди.

Ультратовуш таъсирида амидлар симтези: Органик кимёда қўлланиладиган инновацион усуллариан бири ультратовуш ҳисобланиб, унинг қўлланилиши анъанавий усулларга қараганда реакция тезлигини

кислота 12 дам, имид (24а, 53%) билан бирга 47% унумда бис-маҳсулот ҳам ҳосил бўлди. Имидазол саклаган кислота 10 билан фақат циклик имид 22а (33%) олинди. Буни катализатор билан фoлланган оралик маҳсулот ҳосил бўлмагани билан тушунириш мумкин.

Карбон кислоталар функционал гуруҳини фoллоловчи катализаторлар таъсир механизми уларнинг оson чиқиб кетуви эфирлар ҳосил қилиши билан изоҳланади. Борон кислоталар билан катализланган амидлаш механизми бўйича ўтказилган бир қанча тадқиқотлар асосида борат кислота моноэфир 1 ва иккинчи марта эркин кислота билан ҳосил қилган бис-эфирлари 2 асосий оралик маҳсулот эканлиги аниқланган. Тажрибада борат кислота хона ҳароратида 30 дақиқа давомида толуолда доимий аралаштирилганда эриди. Буни кутубли борат кислотанинг карбон кислота билан ҳосил қилган эфирни эритувчида яхши эриши билан изоҳлаш мумкин. Шунингдек, 1 ёки 2 оралик бирикмани ҳосил бўлиш бoсқичи тез, унга аминнинг таъсири ва уларни амидгача ўзгариши секин амилга ошади. Мураккаб эфир ҳосил бўлиш жараёни кинетик жиҳатдан оson ҳисоблансада, термодинамик жиҳатдан самарасиздир. Яъни реакцияда мувозанатни амид ҳосил бўлиши томонга силжитиш учун суяни реакция аралашмадан чиқариб юбориш зарур. Шу муаммони бoртараф этиш миксалиди реакцияни суяни қайши ҳороритдан бироз юқорида олиб бoришни маъқул қўридик. Ҳосил бўлган 1 ёки 2 оралик маҳсулотларнинг амин билан реакцияга мойиллиги юқори бўлиб, кейинги бoсқичда катализаторнинг фаол марказдан акралиши ҳисобига катализатор - борат кислота қайта тикланади.



Мис (I) хлорид CuCl катализатор сифатида қўлланилган реакцияларда 1-3, 8-9 ва 11-12 кислоталар билан паст унумда (22-32%) маҳсулот олинди. ТЭОС иштирокидаги амидланиш жараёнида 5, 6 ва 10 кислоталар билан гомовератриламиннинг таъсирлашувидаан максалди маҳсулот олинмади. Кремний саклаган катализатор таъсирида 4 ва 7-бирикмалар 60% маҳсулотгача ўзгара олди. Мазкур широкта қолган кислоталар 25-43% унумда амидлар ҳосил қилди.

Қуйдаги жадыл маълумотлари шуни кўрсатадики, борат кислота иштирокидаги реакцияларда унум энг юқори бўлиши кузатилган. CuCl га инсбатан ТЭОС билан яхшироқ натижалар олинган бўлсада, ТЭОС билан ишлашда инсрт реакция муҳитини таъминлаш талаби экспериментатор учун қўшымча ноқулай амал ҳисобланади.

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

7-жадвал
Катализатор ва ультратовуш иштирокидаги амидланиш шартлилари қиссий маълумотлари

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

* Харорат 110°C **Харорат 25°C

Таякдлаш лозимки, амидланиш реакцияси учун танланган усуллар орасида энг юмшоқ шартда ультратовуш иштирокидаги реакцияларда эришилганлиги кузатилади. Дисульфид кўприги (-S-S-) сақлаган кислота амиди 19 факатгина ультратовуш ёрдамида 78% унум билан ҳосил бўлди.

Микробарларга қарши бирикма цитрофлоксалин ҳосиллари каторини кенгайтириш мақсадида унинг таркибига қўшимча амид боғини киритиб, гомоваратриламин ва хлорсирка кислотадан олинган ораллик маҳсулот 27 орқали 28 бирикмани синтез қилдик.

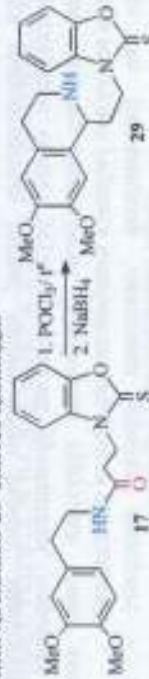


1) Et, NaHCO₃, DMSO, 48°C, 2 соғатлар

Гомоваратриламин ва хлорсирка кислота хлорангидридининг (25) таъсирлашуви R₂ қойматлари 0.32 (58%) ва 0.89 (42%) бўлган маҳсулотлар аралашмасига олиб келди. Бундай шартда CH₂-Cl боғининг реакция қобилияти O=C-Cl инкидан юқори эканлиги аниқланди. Буни 26 ва 27 маҳсулотларининг унуми ҳам тасдиқлайди. Ҳосил бўлган 26 бирикма бензолада эримаслиги сабабли, уни реакция аралашмаси филтратлаш орқали осон ажратиб олинди.

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

Тадқиқотлар давомида гетероҳалкани кислота амидларининг халқаланиш реакциялари ҳам ўрганилган. Реакциялар Бишлер-Напиралский усулида POCl₃ таъсирида амалга оширилган. Реакция ароматик халқадан ички молекуляр электрофил алмашиш механизмида амалга ошади. Гетероҳалкани амидларнинг циклоконденсатланишидан изохинолин аналоглари 29 ва 30 олинган. 17 амидга POCl₃ қўшиб 5 соат қайнатилганда олинган 3,4-дигидроизохинолин NaBH₄ ёрдамида қайтарилиб тетрагидро-изохинолин ҳосиласи 29 синтез қилдин.



Тетрагидроизохинолин 29 нинг ¹H ЯМР спектрида метил протони 3.96 м.у. да дублет кўринишида, метилен гуруҳлари -CH₂-3 ва CH₂-4 протонлари эса 2.73-3.32 м.у. ва 3.15-3.73 м.у.да дублет-триплет кўринишида кузатилади.

Алماшишган изохинолинлар унуми фойдаланиладиган эритувчида боғлиқ. Эритувчи шифатида бензол қўлланилганда унум нисбатан паст (80-82%), эритувчи ва реагент шифатида POCl₃ қўлланилганда мақсадли маҳсулот унуми 90-93% гача ортди.



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

Ингибиция зонаси диаметри (мм)	Бирликми					
	16	17	23	24	27	28
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	11	15	12	12	16
<i>Escherichia coli</i>	6	0.0	10	15	19	27

* ни Фарманститут (Д. Кулиерова) ва «Istara DE» фармацевтик заводи (Ф. Боторова) ходимлари томонидан баёқрилган

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

ХУЛОСАЛАР

1. Биринчи марта имидазол, бензоказол, дитиолан, пиридин ва цитизин халқали бир ва янги асосли гетероҳалқали кислоталарни гомовератриламиин билан реакциялари тадқиқ этилган, 40 дан орттиқ модда, жумладан 22 та янги бирикма олинган бўлиб, уларнинг кимёвий тузлашиш ИК-, ЯМР-спектроскопияси, масс-спектрометрия усуллари билан исботланган.
2. Биринчи марта гетероҳалқали кислоталар каторида амидлашнинг маъқул шартларини ишлаб чиқиш учун термик, микрофлюид ва ультраговушли синтез усуллари қиёсий ўрганилган, жараёнга таъсир этувчи омиллар аниқланган. Карбоксил гуруҳини алқил занжирда бўлиши маъсулот уқумига иккбий таъсир этиши аниқланган.
3. Моно- ва бис-амидлар синтезида оралик маъсулот - кислота хлорангидридларини олинган PCl_5 нинг афзалликлари келтирилган.
4. Илк мартаба ўрганилган кислоталарнинг гомовератриламиин билан амидлашнинг реакцияларида борат кислота, мис (I) хлорид ва ТЭОС ларнинг каталитик хоссазлари ўрганилган. Амидлашнинг реакцияларида карбоксил гуруҳини фаоллаш учун борат кислотанинг 20 моль-% микдори энг самарали эканлиги топилган.
5. 3-(2-никоксобензо[d]оксазол) пропан кислотанинг амидлашишда олтингурут атоми азотга осон алмашиниб, карбон кислота гидразони ҳам ҳосил қилиши аниқланган.
6. Ультратовуш ва борат кислотадан фойдаланиб амидлар олишнинг самарали усули тақлиф этилган. Ушбу усул амидлашнинг реакцияларида уқумни оширишга, вақтни қисқаришига ва ҳароратни 160-180°C дан ҳола ҳароратига пасайтиришга имкон берган.
7. Бис-амидлар ёрдамида металлларни аниқлаш имкониятлари ўрганилган. Дипиқолин ва хинолин кислота асосида олинган амидлар ишлаб чиқариш корхоналарида инъекция учун суя таркибидаги металл ионларини микхлорий аниқлаш учун тавсия этилган.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/36.12.2020.К.82.02. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ЧИРЧИККОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
ПЕДАГОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ ТАШКЕНТСКОЙ ОБЛАСТИ
САМАРКАНДИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЮСУПОВ АЛИШЕР БЕРДИЕР УГЛИ

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

02.08.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (РъД)
ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ

Чирчик – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан по номеру В2021.3.PH.D/K417

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-сайте Научного совета www.scribd.com/uzbek и на Информационно-образовательном портале «Знубеда» по адресу www.znubeda.uz

Научный руководитель: **Виноградова Валентина Ивановна**
кандидат химических наук, с.н.с.

Официальные оппоненты:
Абдулпукуров Амир Кабирович
доктор химических наук, профессор

Жураев Рустамжон Шоназарович
кандидат химических наук, доцент

Ведущая организация: **Ташкентский химико-технологический институт**

Защита диссертации состоится 12.04.2022 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Научного совета ДСР-03/30.09.2020.К.82.02 по приложению учёных степеней при Чирчикском государственном педагогическом институте Ташкентской области (Адрес: 111720, Ташкентская область, г.Чирчик, ул. Амира Темура 104, Тел.: (99870)712-27-55, факс: (99870)712-45-41, e-mail: ivshdrj_k.kengash@yandex.uz).

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

Автореферат диссертации размещён 01.04.2022 года
(реестр протокол рассмотрения № 19 от 01.04.2022 года).



А.Г. Махсумов
Ученый секретарь научного совета по приложению учёных степеней, PhD
Президент научного семинара
при научном совете по присуждению учёных степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Задачи исследования:

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

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

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

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

изучение химического состава, структуры, свойств синтезированных соединений физико-химическими, биологическими методами анализа, поиск биологически активных веществ среди синтезированных соединений.

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

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

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

Научная новизна исследования:

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

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

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

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

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

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

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

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

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

выявлена способность биc-амидов полученных на основе диникотиновой и хиноловой кислоты, к комплексообразованию с ионами металлов, что составляет соответственно 5% и 7%.

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

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

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

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов синтеза гетероциклических амидов из моно- и дикарбонновых кислот и гомовератриламины:

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

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

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

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

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

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

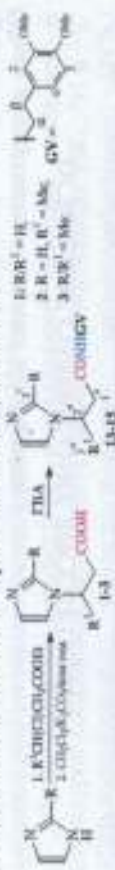
Вторая глава «Синтез гетероциклических амидов» посвящена обоснованию собственных результатов исследования альтернативных методов синтеза амидов ряда гетероциклических кислот, изучению химических структур новых соединений с использованием современных спектральных методов анализа.

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

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

Термическое амидирование гетероциклических кислот (1-12). Одним из традиционных методов, используемых в синтезе амидов и применяемых до сих пор - это термическое амидирование. Мы модифицировали этот метод - нагревание осуществляли не смеси амина и кислоты, а предварительно полученной соли. Для синтеза гетероциклических амидов соль гомовератриламина и одноосновных имидазольных кислот (1-3), полученных из имидазолов (4) с этиловым эфиром β -хлор монокарбонновых кислот,

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



Строение полученных амидов 13-15 было подтверждено данными ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК спектрах присутствуют характерные полосы поглощения в области 3249-3256 см⁻¹ (NH группа), 2936-2938 см⁻¹ (Ar-H), 1651-1655 см⁻¹ (N-C=O). В ¹H ЯМР спектрах амидов 13-15 четко прослеживаются сигналы протонов остатка β-фенилэтиллина (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 2.59-2.63 (2H, т, J=7.2, H-β), 3.33-3.37 (2H, кв, J=7.1, H-α), в области 3.75 и 3.78 (каждый 3H, с, OCH₃), 6.56-6.57 (1H, д, J=2.0, 8.0, ArH-б), 6.59-6.60 (1H, д, J=2, ArH-2), 6.69-6.72 (1H, д, J= 8.0, ArH-5) и NH протоны при δ 6.02, 5.67, 7.24 (для 13-15, соответственно). Сигналы протонов незамещенного имидазольного цикла располагаются при δ 6.83 (1H, уш. сигнал, H-5'), 6.86 (1H, уш. сигнал, H-4'), 7.21 (1H, уш. сигнал, H-2' для 13, 14). Отнесенные сигналы протонов алкильных групп для замещенных имидазолов приведены в таблице 1.

Таблица 1

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

При нагревании соли 3-(2-тиоксобензо[d]оксазол-3(2H)-ил)пропилоновой кислоты (4) с гомовертриламином при 175°C образуется смесь двух продуктов (17, R₁ 0.87, 70%; 17a, R₁ 0.72, 26%). Молекула кислоты 4 содержит два реакционных центра для нуклеофильной атаки - углерод карбоксильной группы и экзотрициклический атом серы. Согласно литературным данным, сера в форме ионов легко обменивается на атомы азота с образованием гидразон кислоты. В масс-спектрах продуктов со значениями R₁ 0.87 и 0.72 соответственно присутствуют сигналы протонированного молекулярного иона с m/z 387 [M+H]⁺ (для соединения 17) и m/z 371 [M+H]⁺ (для соединения 17a).



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

При взаимодействии кислоты 5 с гомовертриламином наряду с амидованием наблюдается дегидратация первичной спиртовой группы с образованием ненасыщенной алкильной цепочки в продукте 18a, что подтверждено наличием в ¹H ЯМР спектре соединения сигналов протонов метиленовой =CH₂ группы в виде дублетов с КССВ соответственно 5.49, 5.5 в относительно слабой области 4.98 и 5.17 м.д., и сигнала протона CH в виде триплета в слабой области при 7.04 м.д. Это связано с тем, что молекула кислоты 5 при высоких температурах неустойчива. В термических условиях получить продукт 18 не удалось.



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

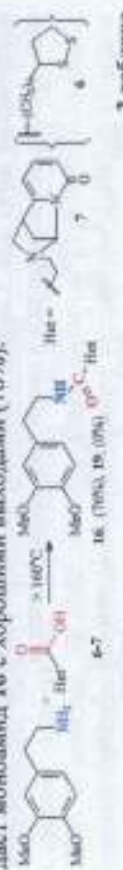


Таблица 2

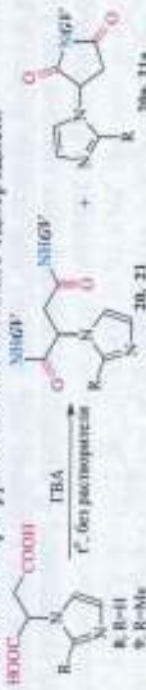
Кислота	Продукт	Брутто-формула	Время, ч	Выход, %	R ₁
1	13	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	2	54	0.5
2	14	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	3	62	0.6
3	15	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	3	58	0.7
4	17, 17a	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃ /C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	2	70/26	0.87/0.72
5	18a	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	4	80	0.66
6	19	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	1	-	0.68
7	16	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	4	76	0.74

* Системы: хлороформ:метанол - 8:1; - анализ по элементному составу

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

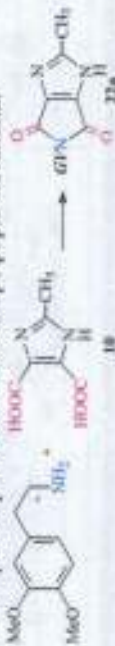
Противоположные антиарной кислоты, отличающиеся одной метильной группой в гетероциклическом кольце - 2, 2-(1H-имидазол-1-ил)- (8) и 2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-антарная кислота (9), образовывали смесь амидов (20, 21) и имидазов (20a, 21a) практически в одинаковых пропорциях. В

отличие от 2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-янтарной кислоты (9) при добавлении 2-(1Н-имидазол-1-ил)-янтарной кислоты (8) к раствору гомоэратриламины в метаноле температура смеси не изменилась (сообразование амина экзотермический процесс). Эта кислота была нерастворима в смеси амина и метанола при нормальных условиях. Только под действием температуры смесь становилась однородной.



Отмечено, что продукты синтеза с участием двух кислот 8 и 9 отличались как по значению R_f (R_f амидов $> R_f$ имидов), также по проявлению пластинчатого реактива Драйдендорфа (пятно имида окрашивается в темно-серый цвет, тогда как пятно амида становится красным). Продукты синтеза двухосновных кислот разделяли перекристаллизацией (гексан-диэтилацетат).

2-Метил-1Н-имидазол-4,5-дикарбоновая кислота (10), в которой две винильные карбоксильные группы непосредственно связаны с кольцом, не давала целевой продукт бис-амид 22. В реакции образовалась только циклическая имид 22а. Следует отметить, что из кислоты мы не получили соль, т.к. она не растворилась в смеси хлороформ-метанола.



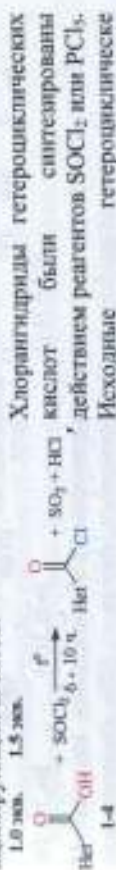
Дипиридиновая кислота (11) представляет собой дикарбоновую кислоту, содержащую карбоксильные группы в положениях 2 и 6, что создает стерический барьер для образования имида. Благодаря этому при термическом амидировании был получен только бис-амид с выходом 60%. Тогда как для хинолиновой кислоты (12), где карбоксильные группы расположены в положениях 2 и 3, выход циклического имида составил 58% и диамида кислоты 40%. Строение полученных продуктов полностью подтверждено спектральными методами.



В ИК-спектрах этих амидов полоса поглощения карбонильной группы, известной как амид-I, находится в области $\nu_{C=O}$ 1655-1651 cm^{-1} . Очень слабая валентная линия связи N-H имеет форму одиночной колебательной полосы при 3255 cm^{-1} , в деформационные колебания, называемые амидами-2, находится на уровне 1554-1514 cm^{-1} .

Получение хлорангидридов гетероциклических карбоновых кислот и реакции их амидирования. Одним из эффективных методов синтеза амидов

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



Кислоты не растворялись в SOCl_2 при комнатной температуре, поэтому реакции проводили при кипячении в избытке SOCl_2 , используя последний как реагент и растворитель. Полученные хлорангидриды после удаления SOCl_2 под вакуумом использовали для последующего синтеза без очистки.

Дополнительно мы исследовали метод получения хлорангидридов кислот с PCl_5 . Для этого взвесы кислоты и PCl_5 в бензоле кипятили 2-4 ч. с обратным холодильником. Смесь оставляли на ночь. После соответствующей обработки остаток кристаллизовали при растирании с ацетоном. В результате получаются красно-розовые кристаллы.



Сравнительно два метода получения ангидридов, установили, что более эффективным является метод с использованием пятихлористого фосфора. Строение полученных хлорангидридов подтверждено спектрами ИК-, ^1H ЯМР. В спектре ^1H ЯМР хлорангидрида кислоты 11 имеются сигналы, соответствующие β -протонам пиридинового кольца при δ 8.05-8.13 м.д. в виде дублета и протона в γ -положении при δ 8.27 м.д.

Хлорирующие агенты SOCl_2 и PCl_5 не дали ожидаемых результатов для кислот 5, 6, 7 и 10. Взаимодействие соединения 5 с галогенирующими агентами привело к смеси нескольких продуктов. Теоретически в этой реакции, наряду с карбоксильной группой кислот -OH, гидроксил - CH_2OH и молекуле также замещается на хлор. Как упоминалось выше, из-за термической нестабильности исходной кислоты 6 продукт не может быть получен при высоких температурах. Кислород в N-позиции пропановой кислоте (N-C=O) вероятно, также будет замещен на галоген.



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

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

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



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

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

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

5-таблица

Кислота	Продукт	Сравнительный выход каталитических реакций, %	
		B(OH)_3	CuCl
1	13	68	28
2	14	76	32
3	15	72	30
4	17	25	-
7	16	68	-
8	18	78	-
9	20	47	26
11	21	36	22
12	23	64	31
12	24	47	27

- означает отсутствие выхода.

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

6-таблица

Действие микроволн амидирования на примере 3-(3H-пиридила)-1-карбиновой кислоты

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

- означает осмещение

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

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

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

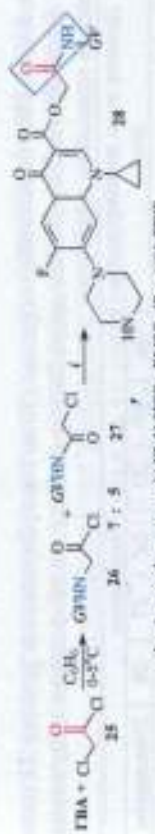
Таблица 7
Сравнительные данные условий амидирования с участием катализаторов и ультразвука

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

* Температура 110°C ** Температура 25°C

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

С целью расширения ряда производных противомикробного соединения ципрофлоксацина с дополнительными амидными связями мы синтезировали соединение 28 через получение промежуточного продукта 27, исходя из ГВА и хлоруксусной кислоты. Взаимодействие ГВА и хлор ацилхлорида (25) привело к смеси продуктов со значениями R_f 0.32 (58%) и 0.89 (42%). В данных условиях реакционная способность $\text{CH}_2\text{-Cl}$ оказалась выше, чем у O-C-Cl . Это подтверждается выходами 26 и 27 продуктов. Поскольку образовавшееся соединение 26 было нерастворимо в бензоле, оно легко отделялось фильтрованием реакционной смеси. В спектре $^1\text{H ЯМР}$ соединения 26 в области 2.93 м.д. резонируют β -метиленовые протоны в виде двухпротонного триплета, при 3.11 м.д. проявляются сигналы протоном α -метиленовой группы в виде двухпротонного квартета, при 3.78 и 3.81 м.д. находятся синглеты протонов групп OCH_2 .



1 - пиридин; 2 - Na_2CO_3 ; бензол, 40°C, 48 ч, инертная атмосфера

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

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

Были изучены реакции циклизации амидов гетероциклических кислот. Реакцию циклизации проводят по методу Бишлера-Напрального под действием POCl_3 . Реакция протекает по механизму внутреннего молекулярного электрофильного замещения в ароматическом кольце. Производные 29 и 30 были получены циклоконденсацией гетероциклических амидов. К амиду 17 добавляли POCl_3 , реакцию проводили при нагревании в течение 5 ч, и полученный 3,4-дигидроизохинолин восстановили NaBH_4 с образованием производного тетрагидроизохинолина 29.

В спектре $^1\text{H ЯМР}$ тетрагидроизохинолина 29 а 29 метиновой протон (H-1) проявляются в области 3.96 м.д. виде дублет-триплета, протоны метиленовой группы $-\text{CH}_2-3$ и $-\text{CH}_2-4$ резонируют в области 2.73-3.32 м.д. и 3.15-3.73 м.д. в виде дублет-триплета.

Выход замещенных изохинолинов зависел от используемого растворителя. Выход (80-82%) получен при применении бензола в качестве растворителя, тогда как использование POCl_3 в качестве реагента и растворителя увеличивало выход целевого продукта до 90-93%.



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

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

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

* работа выполнена сотрудниками Фармацевтического института (Д.Кулмпрэева) и фармацевтического завода «Итега DD» (Ф. Бозорова)

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

Выводы

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

YUSUPOV ALISHER BERDIYOR O'GLI

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

02.00.03-Organic chemistry

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

Chirchik 2022

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

The dissertation was performed at the Samarkand State University.

The abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of Academic Council (www.csp.uz), www.ziyoumet.uz and on the Information and educational portal ZiyouMet.com (www.ziyoumet.uz).

Scientific supervisor:

Vinogradova Valentina
Candidate of chemical sciences, Senior Researcher

Official opponents

Abdushukurrov Anvar
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Kuryazov Rustam
Candidate of chemical sciences

Leading organization:

Tashkent Chemical Technological Institute

The defense of the dissertation will take place on 12.04.2022 in 14⁰⁰ at the meeting of Scientific Council DSc 03/30.09.2020.K.82.02 at the Chirchik Pedagogical Institute of Tashkent region (Address: 111720, Tashkent region Chirchik city, Amir Temur street, 104. Phone: (99870)712-27-55, fax: (99870)712-45-41; e-mail: tvchpt_k.kengash@ramail.uz).

The dissertation has been registered at the Informational Resource Centre of Chirchik Pedagogical Institute of Tashkent region (registered under № 23) (Address: 111720, Tashkent region Chirchik city, Amir Temur street, 104, Phone: (99870)712-27-55, fax: (99870)712-45-41, e-mail: tvchpt_k.kengash@ramail.uz).

The abstract of the dissertation was distributed on 2022-01-04
(register protocol № 10 in 01-04 2022).



Shahin
G. Ziyadullaev
Chairman of the Scientific Council for awarding of the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, docent

Shahin
G. Otlamasov
Scientific Secretary of the Scientific Council

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

Shahin
A. Maxsumov
Chairman of the Scientific Seminar
Council for awarding of scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of doctor of philosophy PhD thesis)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I бўлим (I часть; I part)

1. A.Sh.Saidov, A.B.Yusupov, D.B.Tuxtayev, A.A.Xodayberdiyeva, M.Alimova, V.I.Vinogradova. Gomoveratrilaminning imidazol halqali karbon kislotalar bilan kondensatlanishi va shiklanishi // *SamiDU Ilmiy axborototoma*, 2016. №1. 138-141 b. (02.00.00, №9).
2. A.B.Yusupov, A.Sh.Saidov, D.B.Tuxtayev. 1-(2-(benzo[d]oksazol-2(3H)-tion)etil)-6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidroizoxolinolining sintezi va spektral tablili // *SamiDU Ilmiy axborototoma*, 2016. №3. 160-164 b. (02.00.00, №9).
3. A.B.Yusupov, M.Alimova. Biologiketskix aktivnux izoxinolinolinx alkaloixov // Журнал "Евразийский союз ученых" 2016, № 6 (27). –С. 127-129. (Global Impact factor IF-0,388).
4. A.B.Yusupov, M.Alimova. Sintez amixov geterocikliceskix kislolot // Universitum: Xamni va biologiya, 2020. № 7 (73). –С. 100-103. (02.00.00, №2).

II бўлим (II часть; II part)

5. Юсупов А.Б., Урунбаева З.Э., Саидов А.Ш. Реакция конденсации с гомовератриламином и одноосновных кислот // Материалы 53-й международной научной студенческой конференции МНСК – Новосибирск, 2015. –С. 51.
6. Юсупов А.Б., Саидов А.Ш., Алимова М., Винеградова В.И. Синтез имидazole тетрагидроизохинолиновых производных // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад.С.Ю.Юнусова. Ташкент, 2015. –С. 87.
7. Saidov A.Sh., Yusupov A.B., Murtazayeva Z., Alimova M., Vinogradova V.I. Imidazol halqali karbon kislota asosida farmakologik aktiv tetragidroizoxolinin hosilasi sintezi // "O'zbekistonda tabiiy birikmalar kimyosining rivoji va kelajagi" Respublika ilmiy-amaliy konferensiyasi. Toshkent, 2016. 173-174 b.
8. Yusupov A.B., Saidov A.Sh., Tuxtayev D.B., Suyunova L., Alimova M. Feniletilamin hamda geterohalqali kislotalar asosida tetragidroizoxolinin hosilalarining sintezi // "Kimyo fanining dolzarb muammolari va uni o'qitishda innovatsion texnologiyalar" Respublika ilmiy-amaliy anjumani. Toshkent, 2016. 163-164 b.
9. Yusupov A.B., Alimova M., Ayupova A.T., Vinogradova V.I. Preparation of amides of heterocyclic acids // 12 th international symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent, 2017. – P. 250.
10. Yusupov A.B., Tuxtayev D.B., Saidov A.Sh., Safarova S., Alimova M. 2-(2-(Karboksilatoetil)-1,1,1-trimetilgidrazin)ning gomoveratrilamin bilan

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

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

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

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

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

Аннотация «СамДУ» именной авторитетности» журналы тахририятда тахрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 30.03.2022

Бичими: 60x84 1/16 «Times New Roman»

гарнитурда рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи 2,8. Алали 100. Буюртма: № 79

Тел: (99) 832 99 79; (97) 815 44 54

Гувоҳнома геестр № 10-3279

«IMPRESS MEDIA» МЧЖ босмахонасида чоп этилди.

Манзил: Тошкент ш., Яхкеларой тумани, Қушбегги кўчаси, 6 уй.