

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.03/30.12.2019К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЮСУФОВ МУХРИДДИН САИДОВИЧ**

**АМИНОФЕНОЛ ИЗОМЕРЛАРИНИ ХЛОРАЦЕТИЛЛАШ ВА  
ОЛИНГАН МАҲСУЛОТЛАР АСОСИДА СИНТЕЗЛАР**

**02.00.03 – Органик кимё**

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

**Тошкент – 2021**

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
автореферати мундарижаси**

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

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

**Юсуфов Мухриддин Саидович**

Аминофенол изомерларини хлорацетиллаш ва олинган маҳсулотлар  
асосида синтезлар .....3

**Юсуфов Мухриддин Саидович**

Хлорацетилирование изомерных аминофенолов и синтеза на  
основе полученных продуктов.....21

**Yusufov Mukhriddin**

Chloroacetylation of isomeric aminophenols and syntheses on the base  
obtained products .....39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works .....42

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.03/30.12.2019К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЮСУФОВ МУХРИДДИН САИДОВИЧ**

**АМИНОФЕНОЛ ИЗОМЕРЛАРИНИ ХЛОРАЦЕТИЛЛАШ ВА  
ОЛИНГАН МАҲСУЛОТЛАР АСОСИДА СИНТЕЗЛАР**

**02.00.03 – Органик кимё**

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

**Тошкент – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.3.PhD/K118 рақам билан рўйхатга олинган**

Диссертация Ўзбекистон Миллий университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.ik-kimyo.nuuz.uz](http://www.ik-kimyo.nuuz.uz)) ва «Ziynet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Абдушукуров Анвар Кабирович**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Максумов Абдухамид Гафурович**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Якубов Убайдулло Мажитович**  
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

**Етакчи ташкилот:**


**Тошкент Фармацевтика институти**

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc.03/30.12.2019K.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «02» феврал соат 10<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (998 71) 227-12-24, факс (998 71) 246-53-21; 246-02-24. e-mail: [d.gafurova@nuu.uz](mailto:d.gafurova@nuu.uz) ).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (5-рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (998 71) 227-12-24, факс (998 71) 246-53-21; 246-02-24. e-mail: [chem0102@mail.ru](mailto:chem0102@mail.ru)).

Диссертация автореферати 2021 йил «18» январ куни тарқатилди.

(2021 йил «18» январ даги 1 рақамли реестр баённомаси).

  
**Х.Т. Шарипов**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, к.ф.д., профессор  
**Д.А. Гафурова**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, к.ф.д.  
**Т.С. Холиқов**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси ўринбосари, к.ф.д., доцент

## Кириш (фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳонда ароматик углеводородлар, феноллар ва уларнинг эфирлари, карбон кислоталар ҳосилалари асосида синтез қилинадиган антибактериал ва анальгетик хоссали бирикмалар фармацевтикада, галоген, гидроксил, метиламино каби фаол гуруҳ тутган бирикмалар кишлоқ хўжалигида фунгицидлар сифатида, ароматик аминобирикмалар лак-бўёқ ва нефт-газ кимёси соҳаларида кенг миқёсда қўлланилмоқда. Бу туркум препаратларни синтез қилишда ароматик бирикмаларни хлорацетиллаш реакциялари алоҳида аҳамият касб этади.

Бугунги кунда жаҳонда хлорацетилхлорид билан феноллар, ароматик углеводородлар ва гетероҳалқали бирикмаларни хлорацетиллаш реакциялари орқали мақсадли тадқиқотларни амалга оширилмоқда. Жумладан, асимметрик синтезлар учун реагентлар, субстратлар ва катализаторлар олиш, иммуностимуляторлар, диабет ва саратонга қарши фаолликка эга бўлган препаратлар яратиш, турли патоген микроорганизмларга қарши бактерицид хоссали бирикмаларни синтез қилишда юқори самара берадиган механизмларни ишлаб чиқиш муҳим ҳисобланади.

Республикамызда анилин ва фенол ҳосилалари асосида кишлоқ хўжалигида ва тиббиётда қўллаш учун юқори самарали препаратларни синтез қилиш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва натижада рақобатбардош препаратларни табиий хом-ашёлар асосида, ҳамда синтетик органик кимё маҳсулотлари асосида яратиш борасида муҳим ютуқларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида<sup>1</sup> “касаллик ва зараркунандаларга чидамли, ҳамда юқори маҳсулдорликка эга кишлоқ хўжалиги маҳсулотларини етиштириш, бунинг учун зарур бўлган илмий-тадқиқот ишларини кенгайтириш” вазифалари белгилаб берилган. Бу борада аминофенол изомерларини хлорацетиллаш ва олинган маҳсулотлар асосида нуклеофиль алмашиниш реакцияларини олиб бориш, уларнинг тузилишидаги ўзига хос жиҳатларини аниқлаш, шу бирикмалар асосида биологик фаол моддаларни яратишга йўналтирилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «Республикамызда 2019-2021 йилларда фармацевтика соҳасини жадал ривожлантиришнинг кейинги чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, 2020 йил 12 августдаги ПҚ-4805-сон “Кимё ва биология йўналишларида узлуксиз таълим сифатини ва илм-фан натижадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ва 2020 йил 6 ноябрдаги ПҚ-4884-сон “Таълим-тарбия тизимини янада такомиллаштиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги Фармон

меъерий-хукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ароматик углеводородларни хлорацетиллаш реакциялари органик кимёда кенг ўрганилган, хусусан хорижда ушбу йўналишда В.А. Катаев анилин ва унинг ҳосилаларини хлорацетиллаш реакцияларини олиб борган ва нозик органик синтезда қўллаш мумкин бўлган синтонлар синтез қилган, Knut Sommer хлорацетиллаш реакцияларида янги катализаторлар; Burkhard Matthes хлорацетилхлорид билан аренлар ҳосилаларни хлорацетиллаш реакциялари асосида инсектицидлар; Zainab Ramli ва Firas Zayed ацилбирикмалар, ҳалқасида электронодонор гуруҳлар тутган ароматик ва гетероциклик бирикмалар; Ullastiina Nakala ва В.Ф. Травень органик синтезларни ион суюқликлар ва микротўлқинлар ёрдамида промоторлаш; Michael Kraus фенолларни хлорацетиллаш асосида антоцианидинлар синтез қилиш бўйича илмий изланишлар олиб борганлар. Республикада ароматик ва гетероҳалқали бирикмаларни хлорацетиллаш реакцияларини олиб бориш бўйича бир қатор етакчи олимлар илмий изланишлар олиб борганлар, жумладан И. П. Цукерваник, Н. Г. Сидорова, А. К. Абдушукуров ва бошқалар ароматик углеводородлар, крезоллар, гетероциклик бирикмалар фуран, тиофен, пиррол, карбазолларни хлорацетилхлорид билан реакцияларини ўрганишган ва улардан янги фунгицид ва гербицид фаолликка эга бўлган бирикмалар олишган.

Ароматик бирикмаларни хлорацетиллаш реакциялари ва реакция натижасида хлорацетил бирикмалар олиш усуллари ҳақидаги маълумотлар ҳозирги пайтдаги мавжуд илмий адабиётларда келтирилган, аммо аминофенолларнинг хлорацетилхлорид билан селектив хлорацетиллаш реакциялари ўрганилмаган. Мазкур диссертация иши маҳаллий хомашёлардан кенг фойдаланган ҳолда аминофенол изомерлари, 4-гидроксиацетанилидни хлорацетиллаш реакциялари асосида кимё саноатида, қишлоқ хўжалигида, тиббиётда фойдаланиш мумкин бўлган хлорацетил бирикмалар олиш, шунингдек кам миқдордаги Льюис кислоталари иштирокида ароматик бирикмаларни селектив хлорацетиллаш каби муаммоларни ечишга йўналтирилган.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФЗ-2017102476-рақамли «Изомер аминофенолларни хлорацетиллаш ва хлорацетил маҳсулотлар асосида биологик фаол моддалар синтез қилиш» (2018-2019 йй.) мавзусидаги фундаментал лойиҳа доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** аминофенол изомерларини хлорацетиллаш реакциялари асосида олинган маҳсулотларни нуклеофил алмашиниш реакцияларини олиб бориш шунингдек уларнинг тузилишини ва биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

аминофенол изомерларининг хлорацетил бирикмаларини олиш усулларини тадқиқ қилиш ва уларнинг хлорацетиллаш реакцияларидаги нисбий фаоллик қаторини аниқлаш;

аминофенол изомерларининг хлорацетиллаш реакцияларининг боришига ҳарорат, реакция давомийлиги, эритувчилар табиати, дастлабки моддалар нисбатининг таъсирини аниқлаш;

4-гидроксиацетанилидни хлорацетиллаш реакцияларида кам миқдордаги Льюис кислоталари ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{MoCl}_5$ , ТАА) дан фойдаланиш ва реакция учун мақбул шароитларни топиш;

аминофенол изомерлари хлорацетил ҳосилаларининг крезоллар, псевдоэфедрин, цитизин алкалоидлари билан нуклеофил алмашиниш реакцияларининг мақбул шароитларини аниқлаш;

реакциялар натижасида олинган органик бирикмаларнинг тузилишини физик кимёвий усуллар ёрдамида исботлаш ва уларнинг қўлланилиш соҳаларини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** орто-, мета- ва пара- аминофеноллар, Льюис кислоталари, хлорацетилхлорид, цитизин, псевдоэфедрин, фенолятлар, 4-гидроксиацетанилид ва улар асосида синтез қилинган маҳсулотлардан иборат.

**Тадқиқотнинг предмети** N-хлорацетиллаш, O-хлорацетиллаш, ароматик ҳалқада электрофил алмашиниш, изомерланиш ва нуклеофил алмашиниш реакциялари ташкил қилади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотлар жараёнида юпқа қатламли ва колонкали хроматографик анализ, УБ-, ИҚ-, ПМР-спектроскопия каби замонавий усуллар қўлланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор аминофенол изомерларини хлорацетиллаш реакцияларида паст ҳароратларда селектив N-хлорацетил маҳсулотлар, юқори ҳароратларда эса N- ва O-хлорацетил маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланган;

аминофенол изомерларининг хлорацетиллаш реакцияларидаги реакция қобилиятларининг o-аминофенол < m-аминофенол < p-аминофенол қаторида ортиб бориши аниқланган;

4-гидрокси ацетанилидни хлорацетиллаш реакциялари  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{MoCl}_5$ , ТАА катализаторлари иштирокида олиб борилганида O- ва C-хлорацетил маҳсулотларнинг аралашмаси ҳосил бўлиши,  $\text{FeCl}_3$  қўлланилганда эса юқори унум билан O-хлорацетил маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланган;

илк бора аминофенол изомерларининг N-хлорацетил маҳсулотларини m-крезол, цитизин ва псевдоэфедрин алкалоидлари билан реакциялари натижасида биологик фаол бирикмалар синтез қилинган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

аминофенол изомерларини хлорацетилхлорид билан реакциялари натижасида N- ва O-алмашиган хлорацетил ҳосилалар олинган ва N-хлорацетил ҳосилаларнинг м-крезол, цитизин, псевдоэфедрин билан нуклеофилъ алмашилиш реакцияларидан юқори унумлар билан маҳсулотлар синтез қилинган;

4-гидроксиацетанилидни кам миқдордаги катализаторлар  $FeCl_3$ ,  $MoCl_5$ , ТАА иштирокида хлорацетиллаш реакциялари натижасида O- ва C-хлорацетил маҳсулотлар олинган;

синтез қилинган 2-хлор-N-(3-гидроксифенил)ацетамид, 2-хлор-N-(4-гидроксифенил)ацетамид ва N-(2-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамидларнинг *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* грамммулдат ва *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* граммманфий бактерияларга қарши бактерицидлик хоссани намоён қилиши аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган хроматография, физик-кимёвий усуллар УБ-ИҚ-, ПМР-, масс-спектроскопия, рентген тузилиш таҳлили ёрдамида исботланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти аминофенол изомерларини селектив N-хлорацетиллаш, N- ва O-хлорацетиллаш, кам миқдордаги Льюис кислоталари  $FeCl_3$ ,  $MoCl_5$ , ТАА иштирокида O- ва C-хлорацетиллаш, янги синтез қилинган N-хлорацетил бирикмаларнинг м-крезол, цитизин ва псевдоэфедрин билан нуклеофилъ алмашилиш реакциялари олиб борилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти аминофенол изомерларининг хлорацетиллаш ва хлорацетил бирикмаларнинг нуклеофилъ алмашилиш реакциялари натижасида 20 дан ортиқ янги органик моддалар синтез қилинганлиги, синтез қилинган бирикмалар орасида юқори бактерицидлик, фунгицидлик фаолликка эга моддалар борлиги ва уларнинг кейинги амалий тадқиқотлар учун изланиш объекти бўла олиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Аминофенол изомерларини хлорацетиллаш реакциялари ва олинган N-хлорацетил бирикмаларнинг нуклеофилъ алмашилиш реакциялари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

N-(4-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид ва N-(3-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид метал конструкцияларнинг биокоррозиясига қарши ингибитор сифатида “Муборак газни қайта ишлаш заводи” да амалиётга жорий этилган (“Муборак газни қайта ишлаш заводи” АЖ нинг 2020 йил 30 апрелдаги 469/ГК-04 сон маълумотномаси). Натижада ушбу биоингибиторлар метал конструкция ва қурилмаларининг эксплуатацион хоссаларини ошириш имконини берган;



аминофенол изомерларини хлорацетиллаш реакциялари асосида олинган хлорацетил бирикмалар МУ-ФЗ-20171025169 рақамли “Нафтолларнинг аллил эфирлари изомерланиши тадқиқотлари” мавзусидаги ёш олимлар фундаментал лойиҳасида фенил аллил эфирларини олишда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлиги 2020 йил 30 июндаги 89-03-2337 сон маълумотномаси). Натижада юқори бактерицидлик хоссасига эга бўлган фенол ҳосилаларини олиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Диссертация ишининг асосий натижалари 2 та халқаро ва 5 та Республика илмий-амалий анжуманларида маъруза кўринишида баён этилган ҳамда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа (PhD) докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола республика ва 2 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, урта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

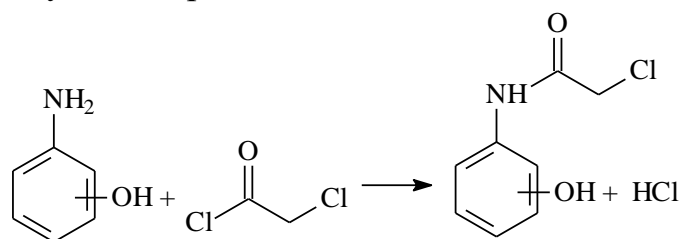
**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритилган, натижаларни амалиётга жорий қилиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Анилин ва фенол ҳосилаларини ациллаш реакциялари**» деб номланган **биринчи боб**ида мавзу бўйича хорижий ва маҳаллий адабиётларда ациллаш реакцияларининг бориш шароитлари, катализаторларнинг роли, ацилловчи реагентлар табиатининг реакциялар йўналишларига таъсири каби маълумотлар таҳлили келтирилган. Маълумотлар умумлаштирилган ва илмий-таҳлилий хулосалар чиқарилган ва улар асосида диссертация ишининг мақсади, вазифалари, долзарблиги ва муҳимлиги белгилаб берилган.

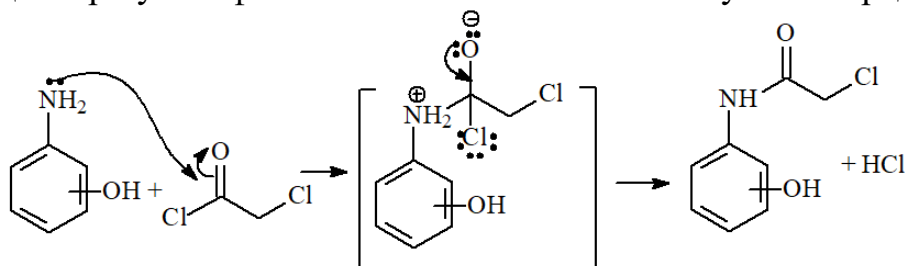
Диссертациянинг «**Аминофенол изомерларини хлорацетиллаш реакциялари**» деб номланган **иккинчи боб**ида аминофенол изомерларини N-, O-, C-хлорацетиллаш бўйича тадқиқот натижалари муҳокамаси келтирилган.

Аминофенол изомерларини N-хлорацетиллаш реакциялари боришига эритувчиларнинг таъсири ўрганилган, реагентлар бир хил моль нисбатида

олинган ва  $-2^{\circ}\text{C}$  дан паст ҳароратда реакциялар олиб борилган. Реакциялар қуйидаги тенглама бўйича боради.



Реакциялар нуклеофил алмашиниш механизми бўйича боради.



Реакциянинг тезлиги нуклеофил реагентларнинг кучига боғлиқ бўлади.

1-жадвал

**Аминофенол изомерларини хлорацетилхлорид билан реакциялари тезлиги ва унумига эритувчиларнинг таъсири**

№	Реагентларнинг моль нисбатлари	Эритувчи	Реакция давомийлиги, соат.	Маҳсулот унуми, %.
1	o- Аминофенол: ХАХ: K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1:1:1.	Ацетонитрил	4	84
2		Ацетон	6	75
3		1,4- Диоксан	5	85
4		Хлороформ	5	82
5	m- Аминофенол: ХАХ: K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1:1:1.	Ацетонитрил	3	90
6		Ацетон	4	85
7		1,4- Диоксан	4	87
8		Хлороформ	5	85
9	p- Аминофенол: ХАХ: K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1:1:1.	Ацетонитрил	2	92
10		Ацетон	4	84
11		1,4- Диоксан	3	88
12		Хлороформ	3	85

Олиб борилган тадқиқотларнинг кўрсатишича, аминофенол изомерларининг реакция фаоллиги қуйидаги қаторда ортиб боради:

o-аминофенол < m-аминофенол < p-аминофенол

Олинган маҳсулотларнинг тузилиши Масс- <sup>1</sup>H ЯМР, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопик усуллари ёрдамида тасдиқланди.

o-Аминофенолни хлорацетиллаш реакцияси маҳсулоти 2-Хлоро-N-(2-гидроксифенил)ацетамиднинг ЯМР спектри натижалари қуйидагича: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 4.4.38 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.80- 6.75 (м, 1H, CH), 6.88 (дд, J = 8.0, 1.3 Гц, 1H, CH), 6.98- 6.93 (м, 1H, CH), 7.88 (д, J = 7.8 Гц, 1H, CH), 9.42 (с, 1H, NH), 9.94 (с, 1H, OH);

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 43.37 ( $\text{CH}_2$ ), 115.16 ( $\text{CH}$ ), 118.95 ( $\text{CH}$ ), 121.62 ( $\text{CH}$ ), 124.85 ( $\text{CH}$ ), 125.60 ( $\text{COH}$ ), 147.62, 164 ( $\text{CO}$ );

Масс- спектри:  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{NCl}$  учун ҳисоблангани:185,0243, аниқланди: 186,0317;

м-Аминофенолни N-хлорацетиллаш реакцияси маҳсулоти 2-Хлоро-N-(3-гидроксифенил)ацетамиднинг ЯМР спектри натижалари куйидагича:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 4.22 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.48 (ддд,  $J = 8.1, 2.3, 0.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}$ ), 6.94 (ддд,  $J = 8.1, 1.9, 0.9$  Гц, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.09 (т,  $J = 8.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}$ ), 7.17 (т,  $J = 2.1$  Гц, 1H,  $\text{CH}$ ), 9.46 (с, 1H,  $\text{NH}$ ), 10.17 (с, 1H,  $\text{OH}$ );

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 43.69 ( $\text{CH}_2$ ), 106.41 ( $\text{CH}$ ), 110.03 ( $\text{CH}$ ), 110.98 ( $\text{CH}$ ), 129.57 ( $\text{CH}$ ), 139.52 ( $\text{CN}$ ), 157.69 ( $\text{COH}$ ), 164.48 ( $\text{CO}$ );

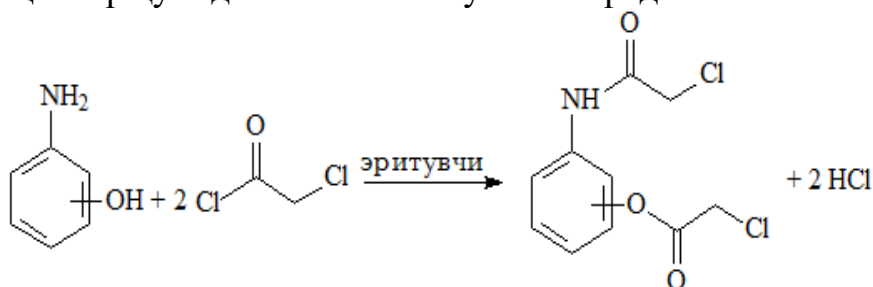
Масс- спектри:  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{NCl}$  учун ҳисоблангани:185,0243, аниқланди: 186,0318;

п-Аминофенолни хлорацетиллаш реакцияси маҳсулоти 2-Хлоро-N-(4-гидроксифенил)ацетамиднинг спектр маълумотлари куйидагича.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО -  $d_6$ )  $\delta$ : 4.18 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.71 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 7.36 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H,  $\text{CH}$ ), 9.26 (с, 1H,  $\text{CH}$ ), 9.26 (с, 1H,  $\text{NH}$ ), 10.02 (с, 1H,  $\text{OH}$ );

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 43.51 ( $\text{CH}_2$ ), 115.16 ( $\text{CH}$ ), 115.16 ( $\text{CH}$ ), 121.15 ( $\text{CH}$ ), 121.15 ( $\text{CH}$ ), 130.04 ( $\text{CN}$ ), 153.77( $\text{COH}$ ), 163.90 ( $\text{CO}$ );

Масс- спектри:  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{NCl}$  учун ҳисоблангани:185,0243, аниқланди: 186,0318;

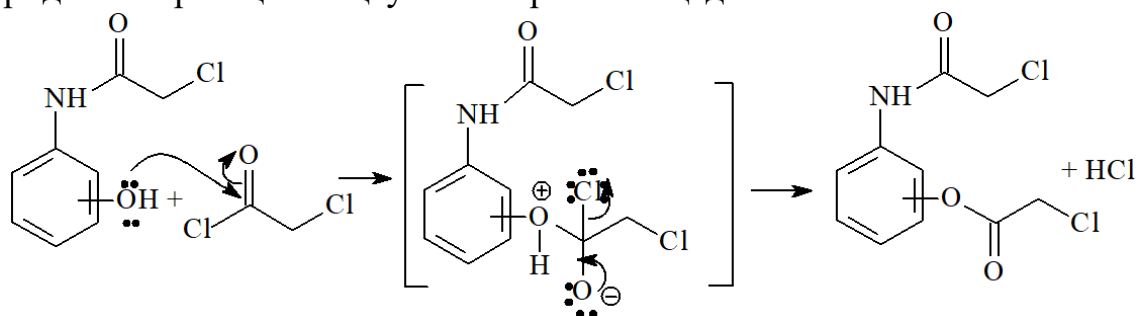
Аминофенол изомерларининг молекуласидаги иккинчи реакцион марказ –ОН гуруҳи бўлиб унинг ҳисобига олиб бориладиган реакцияларни ўрганиш мақсадида аминофенол изомерларининг хлорацетилхлорид билан 1:2 моль нисбатидаги реакциялари турли эритувчилар иштирокида ўрганилди. Реакциялар куйидаги тенглама бўйича боради:



Тажрибалар давомида аминофенол изомерларининг хлорацетилхлорид билан 1:2 моль нисбатларидаги реакцияларига эритувчиларнинг таъсири ўрганилган ва ушбу реакциялар учун энг қулай эритувчи ацетонитрил эканлиги аниқланган.

Реакция механизми куйидагича таклиф этилди: аминофенол молекуласидаги –ОН гуруҳи ва хлорацетилхлориднинг реакцияси вақтида хлорацетилхлорид молекуласида электрон зичлик электроманфий кислород томон силжиган бўлади ва кислород қисман манфий зарядга эга бўлади. Электроманфий хлор ва кислород атомларининг таъсири натижасида углерод атоми эса қисман мусбат зарядга эга бўлади ва аминофенол молекуласидаги гидроксил гуруҳнинг жуфт электронлари билан таъсирлашиб, оралик комплексни ҳосил қилади. Реакция давомида кислород ва углерод ўртасида

ковалент боғи ҳосил бўлиб, янги комплекс ҳосил бўлади ва ундан водород хлорид билан реакция маҳсулоти ажралиб чиқади.



Олинган маҳсулотларнинг физик- кимёвий катталиклари аниқланди.

o-Аминофенолнинг хлорацетиллаш маҳсулоти 2-(2-хлороацетоамидо)фенил-2-хлорацетат оқ рангли аморф модда.  $T_{\text{суюк}} = 130-132^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,53$  (Система: гексан:этилацетат 1:1). Унинг ИҚ – спектрида  $3305\text{ см}^{-1}$  соҳада N-H боғининг валент тебранишлари,  $1657\text{ см}^{-1}$  соҳада C=O боғининг валент тебраниши,  $1756\text{ см}^{-1}$  соҳада Ar-COO-R гуруҳининг симметрик валент тебраниши,  $750\text{ см}^{-1}$  соҳада C-Cl валент тебранишлари кузатилган.

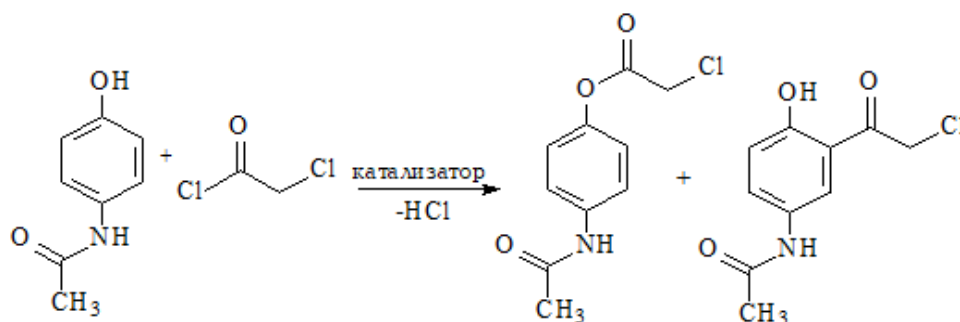
m-Аминофенолнинг хлорацетиллаш реакцияси маҳсулоти 3-(2-хлороацетоамидо)фенил-2-хлорацетат қўнғир рангли аморф кристал модда.  $T_{\text{суюк}} = 124-125^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,47$  (Система: гексан:этилацетат 1:1) ИҚ– спектрида  $3305\text{ см}^{-1}$  соҳада N-H боғининг валент тебранишлари,  $1658\text{ см}^{-1}$  соҳада C=O боғининг валент тебраниши,  $1738\text{ см}^{-1}$  соҳада Ar-COO-R гуруҳининг симметрик валент тебраниши,  $871\text{ см}^{-1}$  соҳада C-Cl валент тебранишлари кузатилди.

p-Аминофенолнинг хлорацетиллаш реакцияси маҳсулоти 4-(2-хлороацетоамидо)фенил-2-хлорацетат оқ рангли аморф модда.  $T_{\text{суюк}} = 149-150^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,64$  (Система: гексан:этилацетат 1:1). Унинг ИҚ–спектрида  $3316\text{ см}^{-1}$  соҳада N-H боғининг валент тебранишлари,  $1657\text{ см}^{-1}$  соҳада C=O боғининг валент тебраниши,  $1892\text{ см}^{-1}$  соҳада Ar-COO-R гуруҳининг симметрик валент тебраниши  $769\text{ см}^{-1}$  соҳада C-Cl валент тебранишлари кузатилди.

Олиб борилган тадқиқотлар кўрсатадики, аминофенол изомерларининг хлорацетилхлорид билан 1:2 моль нисбатидаги реакцияларида N- ва O-хлорацетил маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланди.

*4-Гидроксиацетанилидни Льюис кислоталари иштирокида хлорацетиллаш реакциялари.*

4-Гидроксиацетанилидни Льюис кислоталари  $\text{FeCl}_3$ , ТАА,  $\text{MoCl}_5$  иштирокида хлорацетиллаш реакциялари ва реакцияларнинг боришига эритувчиларнинг таъсири ва катализаторларнинг табиати ўрганилди. Реакция катализаторлар иштирокида қуйидагича боради:



Реакциялар дастлаб катализаторсиз эритувчида олиб борилди, бунда фақат 4-гидроксиацетанилиднинг О-хлорацетилланган маҳсулоти ҳосил бўлиши кузатилди. Реакциялар учун эритувчилар сифатида хлороформ, ацетон, дихлорэтан танлаб олинди. Реакция натижалари қуйидаги жадвалда келтирилган.

2- Жадвал

**4-Гидроксиацетанилиднинг хлорацетилхлорид билан катализаторсиз шароитдаги реакциялари натижалари**

Реагентлар	Реагентлар моль нисбатлари	Ҳарорат, °С	Эритувчи	Реакция унуми, %
4-Гидрокси-ацетанилид:ХАХ	1 : 1	60-61	хлороформ	86
4-Гидрокси-ацетанилид:ХАХ	1 : 1	55-56	ацетон	75
4-Гидрокси-ацетанилид:ХАХ	1 : 1	83-84	дихлорэтан	79

Кейинги тажрибаларда кам миқдордаги Льюис кислоталари иштирокида реакциялар олиб борилди, катализатор сифатида FeCl<sub>3</sub>, ТАА, MoCl<sub>5</sub> лардан фойдаланилди. Реакция натижалари қуйидаги 3-жадвалда келтирилган.

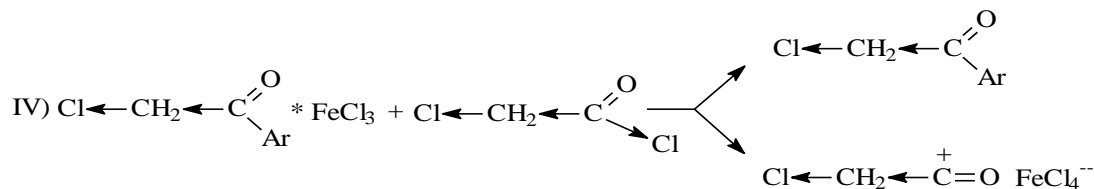
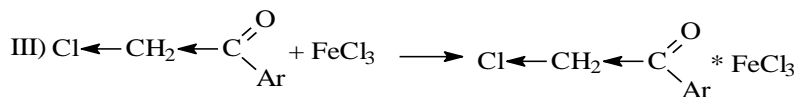
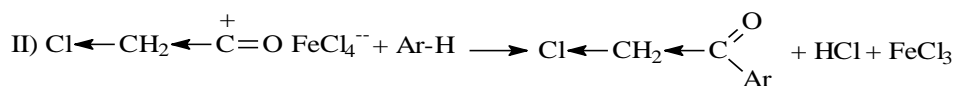
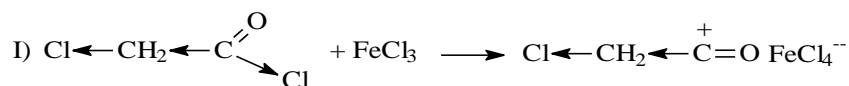
3- Жадвал

**4-Гидроксиацетанилиднинг хлорацетилхлорид билан FeCl<sub>3</sub>, ТАА, MoCl<sub>5</sub> иштирокидаги реакциялари натижалари**

№	Реагентларнинг моль нисбатлари 4-Гидроксиацетанилид: ХАХ: катализатор	Катализатор	Реакция давомийлиги, соат	Ҳарорат, °С	4-Ацетамидо фенил-2-хлорацетат	N-(3-(2-хлорацетил)-4-гидроксифенил)ацетамид
1	1:1:1,5·10 <sup>-3</sup>	FeCl <sub>3</sub>	3	60-61	70	15
2	1:1:3·10 <sup>-3</sup>		3	60-61	75	18
3	1:1:4,5·10 <sup>-3</sup>		3	60-61	76	18
4	1:1:1,5·10 <sup>-3</sup>	ТАА	3	60-61	56	25
5	1:1:3·10 <sup>-3</sup>		3	60-61	63	24
6	1:1:4,5·10 <sup>-3</sup>		3	60-61	63	25
7	1:1:1,5·10 <sup>-3</sup>	MoCl <sub>5</sub>	3	60-61	48	25
8	1:1:3·10 <sup>-3</sup>		3	60-61	54	26
9	1:1:4,5·10 <sup>-3</sup>		3	60-61	55	27

Реакция маҳсулотлари таҳлили кўрсатадики, катализатор сифатида ТАА қўлланилганида хлорацетиллаш реакциялари ароматик ҳалқадаги углерод атомига бориши кузатилди.

Реакция қуйидаги механизм бўйича боради. Реакция ароматик ҳалқага борганида хлорацетиллаш реакциялари электрофил алмашиниш механизми бўйича бориб, реакция тезлигини белгиловчи босқич  $\sigma$ -комплекс (III) ҳосил бўлиш босқичи ҳисобланади. Реакция маҳсулоти бўлган кетон таркибидаги карбонил гуруҳининг кислород атоми катта асосликка эга бўлгани сабабли, унинг  $AlCl_3$  билан ҳосил қилган комплекси қарорли бўлади. Шунинг учун ациллашда ишлатиладиган катализаторнинг миқдори 1-2,5 моль атрофида бўлади. Катализатор сифатида  $FeCl_3$ , ТАА,  $MoCl_5$  ва бошқа металл тузлари олиниб реакция юқори ҳароратда олиб борилса ( $100-250^{\circ}C$ ), реакция маҳсулоти бўлган кетон билан катализатор ҳосил қилган комплекс (III комплекс) қарорсиз бўлади ва у юқори ҳароратда парчланиб, катализатор галогенангидрид билан боғланади (IV) ва реакция маҳсулоти эркин ҳолда ажралиб чиқади:



IV Босқичда галогеннинг манфий индукцион таъсири туфайли кетон билан катализатор комплекси орасидаги қарорлик камаяди, ҳамда реакциянинг юқори ҳароратда олиб борилиши ҳам бу комплекснинг парчланишига ва хлорацетиллаш реакциясининг боришига қулайлик яратади.

Реакциялар натижасида олинган маҳсулотларнинг физик-кимёвий катталиклари аниқланди.

О-хлорацетиллаш реакцияси маҳсулоти 4-ацетаминофенил-2-хлорацетат оч сариқ рангли аморф модда.  $T_{\text{суюк}} = 135-136^{\circ}C$ ,  $R_f = 0,46$  (Система: гексан:этилацетат 1:1). ИҚ-спектрида  $2916 \text{ см}^{-1}$  соҳада N-H боғининг валент тебранишлари,  $1652 \text{ см}^{-1}$  соҳада C=O боғининг валент тебраниши,  $1593 \text{ см}^{-1}$  соҳада Ar-COO-R гуруҳининг симметрик валент тебраниши кузатилиши ушбу маҳсулотнинг О-хлорацетил маҳсулот

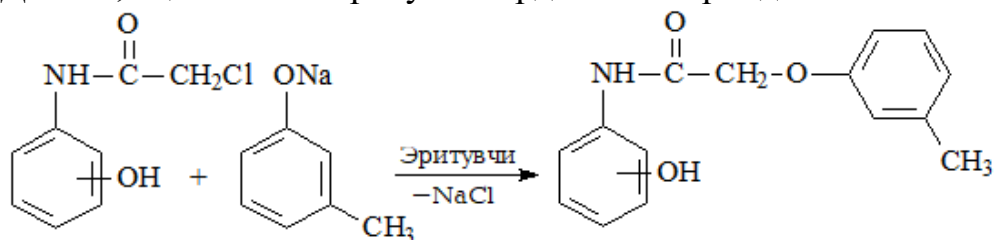
эканлигини кўрсатади,  $752\text{ см}^{-1}$  соҳада C-Cl боғининг деформацион тебранишлари кузатилди.

C-хлорацетиллаш реакцияси маҳсулоти N-(3-(2-хлорацетил)-4-гидроксифенил)ацетамид оқ рангли аморф модда.  $T_{\text{суюк}} = 140-142^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,67$  (Система: гексан:этилацетат 1:1) Унинг ИҚ – спектрида  $3175\text{ см}^{-1}$  соҳада N-H боғининг валент тебранишлари,  $1654\text{ см}^{-1}$  соҳада C=O боғининг валент тебраниши,  $3367\text{ см}^{-1}$  соҳада OH боғининг симметрик валент тебранишлари ушбу маҳсулот таркибида OH гуруҳи борлигини исботлайди,  $814\text{ см}^{-1}$  ўрта соҳада C-Cl боғининг деформацион тебранишлари,  $1654\text{ см}^{-1}$  соҳада ароматик кетонларга хос тебранишлар,  $1459\text{ см}^{-1}$  соҳада метилен гуруҳининг валент тебранишлари,  $1219\text{ см}^{-1}$  соҳада ароматик ҳалқадаги C-H боғининг деформацион тебранишлари кузатилди.

“Аминофенол изомерларини хлорацетиллаш маҳсулотлари асосида синтезлар” деб номланган иккинчи бобнинг иккинчи қисми синтез қилинган хлорацетил бирикмаларнинг нуклеофиль алмашилиш реакцияларини ўрганишга бағишланган.

Аминофенол изомерларини N-хлорацетиллаш реакциялари маҳсулотларининг крезоллар билан реакциялари. Изомер аминофенолларни хлорацетилхлорид билан реакциялари натижасида N-хлорацетил маҳсулотлар синтез қилинди ва уларнинг биологик фаоллигини ўрганиш мақсадида м-крезолнинг натрийли тузи билан N-хлорацетил маҳсулотларнинг нуклеофиль алмашилиш реакциялари олиб борилди. Бунинг учун м-крезолнинг натрий метали билан реакциялари асосида тегишли фенолят синтез қилинди.

Олинган фенолят билан аминофенол изомерларининг N-хлорацетиллаш маҳсулотларининг реакциялари ўрганилди. Бу реакциялар этанол, ДМФА, ацетон каби эритувчиларда олиб борилди.



Аминофенол изомерларидан п-ҳолатида OH-гуруҳи тутган бирикманинг нуклеофиль алмашилиш реакцияларига осон киришиши аниқланди.

Олинган маҳсулотлар: N-(2-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид оч сариқ рангли аморф модда.  $T_{\text{суюк}} = 152-153^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,74$  (система: гексан:этилацетат 1:1). ИҚ–спектрида  $3130\text{ см}^{-1}$  соҳада N-H боғининг деформацион,  $2918\text{ см}^{-1}$  соҳада OH боғининг валент тебранишлари,  $1689\text{ см}^{-1}$  соҳада C=O боғининг валент тебраниши,  $1217\text{ см}^{-1}$  соҳада ароматик оддий эфирларга хос тебранишлар,  $1400\text{ см}^{-1}$  соҳада метилен гуруҳининг валент тебранишлари.  $1054\text{ см}^{-1}$  соҳада ароматик ҳалқадаги C-H боғининг валент тебранишлари намоён бўлади.



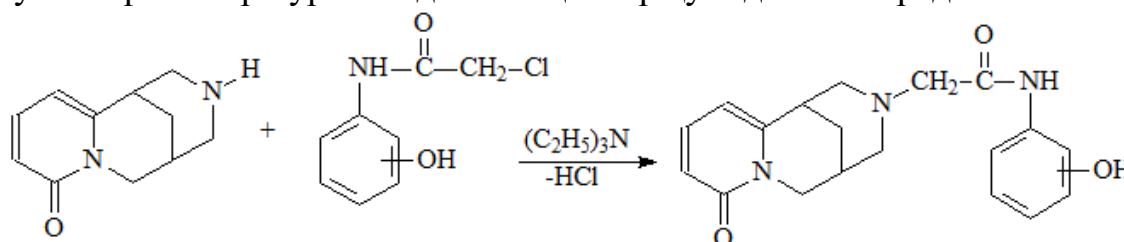
**Аминофенол изомерларини N- хлорацетиллаш маҳсулотларининг  
м-крезолнинг натрийли тузи билан реакциялари унумига эритувчиларнинг таъсири**

№	Реагентларнинг моль нисбатлари	Эритувчи	Реакция харорати, °C.	Реакция давомийлиги, соат.	Маҳсулот унуми, %.
1	2-хлоро-N-(2- гидроксифенил)ацетамид, м-крезолнинг натрийли тузи, триэтиламин. 1:1:1.	Этанол	78	8	69
2		Ацетон	56	6	75
3		ДМФА	40	3	85
4		ДМФА	100	2	82
5	2-хлоро-N-(3- гидроксифенил)ацетамид, м-крезолнинг натрийли тузи, триэтиламин. 1:1:1.	Этанол	78	7	75
6		Ацетон	56	5	85
7		ДМФА	40	3	90
8		ДМФА	100	2	87
9	2-хлоро-N-(4- гидроксифенил)ацетамид, м-крезолнинг натрийли тузи, триэтиламин. 1:1:1.	Этанол	78	6	77
10		Ацетон	56	5	84
11		ДМФА	40	3	93
12		ДМФА	100	2	86

N-(3-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид оч сариқ рангли аморф модда.  $T_{\text{суюк}} = 164-165^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,61$  (система: гексан:этилацетат 1:1). ИҚ–спектрида  $3390 \text{ см}^{-1}$  соҳада N-H гуруҳининг валент тебранишлари,  $2912 \text{ см}^{-1}$  соҳада OH боғининг валент тебранишлари,  $1656 \text{ см}^{-1}$  соҳада C=O боғининг валент тебраниши,  $1238 \text{ см}^{-1}$  соҳада ароматик оддий эфирларга хос тебранишларини кузатиш мумкин.

N-(4-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид оч сариқ рангли аморф модда.  $T_{\text{суюк}} = 159-160^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,7$  (система: гексан:этилацетат 1:1). Унинг ИҚ–спектрида  $3130 \text{ см}^{-1}$  соҳада N-H боғининг валент тебранишлари,  $2902 \text{ см}^{-1}$  соҳада OH боғининг валент тебранишлари,  $1689 \text{ см}^{-1}$  соҳада C=O боғининг валент тебранишлари кузатилди.

*Аминофенол изомерларини N-хлорацетиллаш маҳсулотларининг цитизин билан нуклеофиль алмашиниш реакциялари.* Кейинги реакцияларда нуклеофиль реагент сифатида цитизин алкалоидини танлаб олинди, бунинг сабаби цитизин молекуласидаги N-H гуруҳи нуклеофиль алмашиниш реакцияларига осон киришади. Шунингдек цитизин узок йиллардан буён чекишга қарамликка қарши юқори самарали дори воситаси сифатида кенг қўлланиб келинмоқда. Шу мақсадда олинган хлорацетил маҳсулотларни цитизин билан нуклеофиль алмашиниш реакцияларининг боришига эритувчилар таъсири ўрганилди. Реакциялар қуйидагича боради:



Эритувчи сифатида нуклеофиль алмашиниш реакциялари боришини осонлаштирувчи ДМФА, ацетон, 1,4-диоксан танлаб олинди, реакцион



аралашмада ҳосил бўладиган HCl ни боғловчи сифатида триэтиламин қўлланилди. Реакциялар ацетон, 1,4-диоксанда эритувчиларнинг қайнаш ҳароратида, ДМФА да эса 20<sup>0</sup>С, 40<sup>0</sup>С да олиб борилди. Реакция бориши ва давомийлиги ЮҚХ да текшириш орқали аниқланди.

Жадвалдан кўринадики 2-хлоро-N-(2-гидроксифенил)ацетамид билан олиб борилган реакцияларда маҳсулотларнинг унуми нисбатан паст бўлади, буни кўшимча реакция сифатида, кутбли эритувчилар таъсирида 2-хлоро-N-(2-гидроксифенил)ацетамидда ички молекуляр ҳалқаланиш реакциялари бориши билан тушунтириш мумкин.

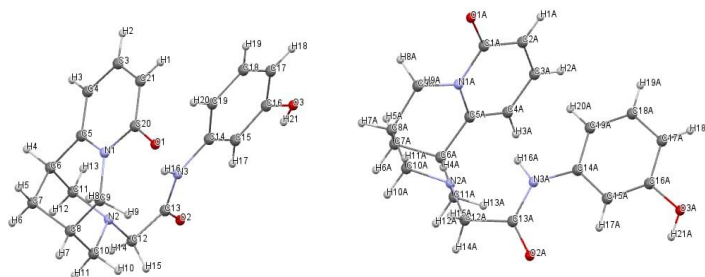
5-жадвал

**Изомер аминофенолларни N- хлорацетиллаш маҳсулотларининг цитизин билан реакциялари унумига эритувчиларнинг таъсири**

№	Реагентларнинг моль нисбатлари	Эритувчи	Реакция ҳарорати, <sup>0</sup> С.	Реакция давомийлиги, соат.	Маҳсулот унуми, %.
1	2-хлоро-N-(2-гидроксифенил)ацетамид, цитизин, триэтиламин. 1:1:1.	Ацетон	56	7	65
2		1,4- Диоксан	101	5	60
3		ДМФА	20	6	73
4		ДМФА	40	4	71
5	2-хлоро-N-(3-гидроксифенил)ацетамид, цитизин, триэтиламин. 1:1:1.	Ацетон	56	6	88
6		1,4- Диоксан	101	3	86
7		ДМФА	20	4	91
8		ДМФА	40	2,5	92
9	2-хлоро-N-(4-гидроксифенил)ацетамид, цитизин, триэтиламин. 1:1:1.	Ацетон	56	5,5	90
10		1,4- Диоксан	101	3	88
11		ДМФА	20	3,5	95
12		ДМФА	40	2	95

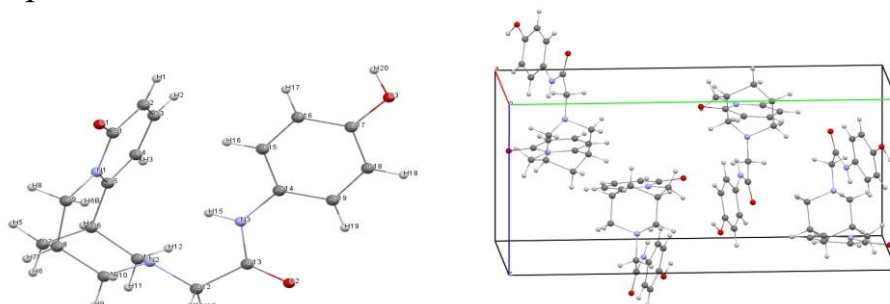
Синтез қилинган 2-хлор-(N-2-гидроксифенил)ацетамиднинг цитизин билан реакцияси маҳсулоти оқ рангли аморф модда. T<sub>суюқ</sub> = 161-162<sup>0</sup>С, R<sub>f</sub> = 0,41 (система: метанол:этилацетат 1:1) ИҚ– спектрида 2943 см<sup>-1</sup> соҳада N-H боғининг валент тебранишлари, 1645 см<sup>-1</sup> соҳада C=O боғининг валент 1359 см<sup>-1</sup> соҳада учламчи аминларга ҳос валент тебранишлари кузатилди.

2-хлор-(N-3-гидроксифенил)ацетамиднинг цитизин билан реакцияси маҳсулоти оқ рангли кристалл модда. T<sub>суюқ</sub> = 168-169<sup>0</sup>С, R<sub>f</sub> = 0,52 (система: метанол:этилацетат 1:1). Реакция маҳсулоти этанолда қайта кристаллаб монокристаллари олинди.



1-Расм: 2-хлор-(N-3-гидроксифенил)ацетамиднинг цитизин билан реакцияси маҳсулоти молекуласининг кристалдаги кўриниши.

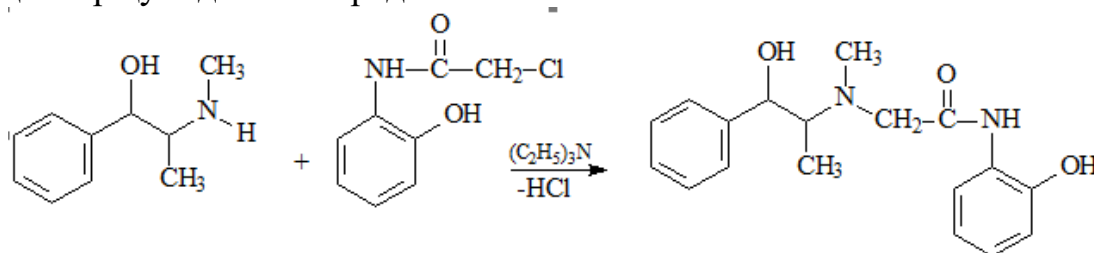
2-хлор-(N-4-гидроксифенил)ацетамиднинг цитизин билан реакцияси маҳсулоти оқ рангли кристалл модда.  $T_{\text{суюқ}} = 184-185^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,58$  (система: метанол:этилацетат 1:1). Реакция маҳсулоти этанолда қайта кристаллаб монокристаллари олинди.



2-Расм: 2-хлор-(N-4-гидроксифенил)ацетамиднинг цитизин билан реакцияси маҳсулоти молекуласининг кристалдаги кўриниши.

*Аминофенол изомерларини N-хлорацетиллаш маҳсулотларининг псевдоэфедрин билан нуклеофиль алмашиниш реакциялари.*

Тадқиқотларни давомида N-нуклеофиллардан булган псевдоэфедрин билан хлорацетил маҳсулотларнинг реакциялари ўрганилди. Псевдоэфедрин адrenomиметик, бронхкенгайтирувчи, антиконгестив доривор модда бўлиб, унинг асосида кўплаб доривор моддалар синтез қилиб олинган. Олинган хлорацетил маҳсулотларнинг псевдоэфедрин билан нуклеофиль алмашиниш реакциялари ва уларнинг боришига эритувчилар таъсири ўрганилди. Реакциялар қуйидагича боради:



6-жадвал

**Изомер аминофенолларни N-хлорацетиллаш маҳсулотларининг псевдоэфедрин билан реакциялари унумига эритувчиларнинг таъсири**

№	Реагентларнинг моль нисбатлари	Эритувчи	Реакция харорати, $^{\circ}\text{C}$ .	Реакция давомийлиги, соат.	Маҳсулот унуми, %.
1	2-хлоро-N-(2-гидроксифенил)ацетамид, псевдоэфедрин, триэтиламин. 1:1:1.	Ацетон	56	7	65
2		1,4-Диоксан	101	5	60
3		ДМФА	20	6	73
4		ДМФА	40	4	71
5	2-хлоро-N-(3-гидроксифенил)ацетамид, псевдоэфедрин, триэтиламин. 1:1:1.	Ацетон	56	6	88
6		1,4-Диоксан	101	3	86
7		ДМФА	20	4	91
8		ДМФА	40	2,5	92
9	2-хлоро-N-(4-гидроксифенил)ацетамид, псевдоэфедрин, триэтиламин. 1:1:1.	Ацетон	56	5,5	90
10		1,4-Диоксан	101	3	88
11		ДМФА	20	3,5	95
12		ДМФА	40	2	95

Тажрибалардан кўринадики, эритувчи сифатида ДМФА дан фойдаланилганида реакция маҳсулоти юқори унум билан ҳосил бўлади буни ДМФА нинг протонни юқори даражада солватлаш хусусиятига эга эканлиги билан тушунтириш мумкин. Реакция маҳсулотлари ажратиб олинди ва уларнинг физик кимёвий катталиклари аниқланди.

2-Хлор-(N-2-гидроксифенил)ацетамиднинг псевдоэфедрин билан реакцияси маҳсулоти оқ рангли аморф модда.  $T_{\text{суюк}} = 174-175^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,71$  (система: метанол:этилацетат 1:1). ИҚ-спектрида  $3059\text{ см}^{-1}$  соҳада ОН боғининг валент тебранишлари,  $1689\text{ см}^{-1}$  соҳада  $\text{C}=\text{O}$  боғининг валент тебранишлари,  $3130\text{ см}^{-1}$  соҳада N-H боғининг деформацион тебранишлари,  $1309\text{ см}^{-1}$  соҳада учламчи аминларга ҳос деформацион тебранишлари кузатилди.

2-Хлор-(N-3-гидроксифенил)ацетамиднинг псевдоэфедрин билан реакцияси маҳсулоти оқ рангли аморф модда.  $T_{\text{суюк}} = 187-188^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,75$  (система: метанол:этилацетат 1:1). ИҚ-спектрида  $2972\text{ см}^{-1}$  соҳада ОН боғининг валент тебранишлари,  $1600\text{ см}^{-1}$  соҳада  $\text{C}=\text{O}$  боғининг валент тебранишлари,  $3203\text{ см}^{-1}$  соҳада N-H боғининг деформацион тебранишлари,  $1375\text{ см}^{-1}$  соҳада учламчи аминларга ҳос тебранишлари кузатилди.

2-Хлор-(N-4-гидроксифенил)ацетамиднинг псевдоэфедрин билан реакцияси маҳсулоти оқ рангли аморф модда.  $T_{\text{суюк}} = 196-197^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,69$  (система: метанол:этилацетат 1:1). ИҚ-спектрида  $3325\text{ см}^{-1}$  соҳада ОН боғининг валент тебранишлари,  $1643\text{ см}^{-1}$  соҳада  $\text{C}=\text{O}$  боғининг валент тебранишлари,  $3172\text{ см}^{-1}$  соҳада N-H боғининг деформацион тебранишлари,  $1311\text{ см}^{-1}$  соҳада учламчи аминларга ҳос тебранишлари кузатилди.

«Хлорацетил бирикмалар ва улар асосида синтез қилинган моддаларнинг амалиётда қўлланилиши». деб номланган иккинчи бобнинг учинчи қисмида хлорацетил бирикмалар ва улар асосида синтез қилинган моддаларнинг шартли патоген бактерияларга ва замбуруғларга қарши активлиги ЎзРФА Ўсимлик моддалари кимёси институти Молекуляр генетика лабораторияси ходимлари билан ҳамкорликда ўрганилган.

Ўтказилган тестлар натижаси шуни кўрсатадики, синтез қилинган хлорацетил бирикмалардан 2-хлор-N-(3-гидроксифенил)ацетамид ва 2-хлор-N-(4-гидроксифенил)ацетамид грамм- мусбат бактериялардан *Bacillus subtilis* ва *Staphylococcus aureus*га қарши юқори биологик фаолликни (8-14 мм), грамм- манфий бактерия *E.coli*га қарши кучсиз фаолликни (6-12 мм) намоён этиши аниқланган.

Диссертациянинг “**Аминофенол изомерларини хлорацетиллаш ва олинган маҳсулотларнинг нуклеофиль алмашилиш реакциялари**” деб номланган учинчи боби тажрибалар қисми бўлиб, унда фойдаланилган реагентлар, тадқиқот усуллари, аминофенол изомерларининг N-хлорацетиллаш реакциялари, аминофенол изомерлари ва хлорацетилхлориднинг 1:2 моль нисбатидаги реакциялари, 4-гидроксиацетанилидни кам миқдордаги катализаторлар таъсирида

хлорацетиллаш, олинган хлорацетил бирикмаларнинг м-крезол, цитизин, псевдоэфедрин билан реакцияларини олиб бориш усуллари келтирилган.

## ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор аминофенол изомерларининг хлорацетилхлорид билан реакциялари паст ҳароратларда олиб борилганда селектив N-хлорацетил, юқори ҳароратда эса N- ва O-хлорацетил маҳсулотлар ҳосил бўлиши кўрсатилди.

2. Аминофенол изомерларининг хлорацетиллаш реакцияларидаги реакция қобилиятларининг о-аминофенол < м-аминофенол < п-аминофенол каторида ортиб бориши кўрсатилди.

3. 4-Гидроксиацетанилиднинг хлорацетилхлорид билан катализаторсиз ва кам миқдордаги Льюис кислоталари ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{MoCl}_5$ , ТАА) билан реакциялари амалга оширилди, бунда катализаторсиз эритувчилар иштирокида O-хлорацетил, катализаторлар иштирокида эса O- ва C-хлорацетил маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланди.

4. Илк мартаба аминофенол изомерлари N-хлорацетил бирикмаларининг псевдоэфедрин, цитизин алкалоидлари билан реакциялари ДМФА да олиб бориш натижасида юқори унум билан маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланди ва реакцияларнинг механизми таклиф этилди.

5. Синтез қилинган моддалардан N-(2-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид, 2-Хлор-N-(3-гидроксифенил)ацетамид ва 2-хлор-N-(4-гидроксифенил)ацетамиднинг *Bacillus subtilis* ва *Staphylococcus aureus* граммусбат, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* грамманфий бактерияларга қарши бактерицидлик, шунингдек *Candida albicans* патоген замбуруғига қарши фунгицидлик фаолликларини намоён қилиши аниқланди.

6. N-(4-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид ва N-(3-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамиднинг саноат қурилмаларида коррозия келтириб чиқарувчи микроорганизмларга қарши фаолликни намоён қилиши аниқланди ва қўллаш учун тавсия қилинди.

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

---

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА**

**ЮСУФОВ МУХРИДДИН САИДОВИЧ**

**ХЛОРАЦЕТИЛИРОВАНИЕ ИЗОМЕРНЫХ АМИНОФЕНОЛОВ И  
СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ПОЛУЧЕННЫХ ПРОДУКТОВ**

**02.00.03-Органическая химия**

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

**Ташкент – 2021**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2020.3. PhD/K118.

Диссертация выполнена в Национальном Университете Узбекистана.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета [www.ik-kimyo.nuuz.uz](http://www.ik-kimyo.nuuz.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

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

**Официальные оппоненты:** Максумов Абдухамид Гафурович  
доктор химических наук, профессор

Якубов Убайдулло Мажитович  
кандидат химических наук, старший научный сотрудник

**Ведущая организация:** Ташкентский фармацевтический институт


Защита диссертации состоится «02» февраля 2021 года в «10<sup>00</sup>» часов на заседании Научного совета DSc.03/30.12.2019K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел: (998 71) 227-12-24; факс: (998 71) 246-53-21, 246-02-24. e-mail: [d.gafurova@nuu.uz](mailto:d.gafurova@nuu.uz)).


С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана за №5 (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел: (998 71) 227-12-24; факс: (998 71) 246-53-21, 246-02-24. e-mail: [chem0102@mail.ru](mailto:chem0102@mail.ru)).


Автореферат диссертации разослан «18» января 2021 года.

(реестр протокол рассылки № 1 от 18 января 2021 года).



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

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

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире широко используются антибактериальные и анальгетические вещества, синтезированные на основе ароматических углеводов, фенолов и их эфиров, производных карбоновых кислот в фармацевтике; соединения, содержащие такие активные группы как галоген, гидроксильная и метиламино группы, применяются в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов. Также ароматические аминосоединения используются в лакокрасочной, нефтегазовой и химической отраслях. Особое значение в синтезе этой категории средств имеют важную роль реакции хлорацетилирования ароматических соединений.

На сегодняшний день в мире проводятся целенаправленные исследования по хлорацетилированию фенолов, ароматических углеводов, гетероциклических соединений хлорацетилхлоридом. В частности являются актуальными разработка эффективных механизмов получения реагентов для асимметрического синтеза, субстратов и катализаторов, создание препаратов, проявляющих активность против диабета и онкологических заболеваний, иммуностимуляторов, синтез соединений с бактерицидными свойствами против патогенных микроорганизмов.

В республике на основе производных анилина и фенола проводится широкий комплекс исследований по синтезу высокоэффективных лекарственных средств для применения в сельском хозяйстве и медицине, в результате чего достигнуты значительные успехи в создании конкурентоспособных лекарственных средств как на основе природного сырья, так и синтетических органических соединений. В стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены задачи "разработка сельскохозяйственной продукции, устойчивой к болезням и вредителям, а также высокой продуктивности, расширение необходимых для этого научно-исследовательских работ"<sup>2</sup>. В связи с этим большое значение имеют научно-практические исследования, направленные на хлорацетилирование изомеров аминофенолов и проведение реакций нуклеофильного обмена на основе полученных продуктов, определение их особенностей в строении, создании биологически активных веществ на их основе.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 10 апреля 2019 года № УП-5707 «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019 – 2021 годах», Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 12 августа 2020 года №ПП-4805 «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям «химия» и

---

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».



«биология» от 6 ноября 2020 года №ПП-4884 «О дополнительных мерах по дальнейшему совершенствованию системы образования и воспитания», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики.** Данное исследование проведено в области развития науки и технологии Республики VII. В соответствии с приоритетным направлением "химические технологии и нанотехнологии".

**Степень изученности проблемы.** Реакции хлорацетилирования ароматических углеводов широко изучены в органической химии, в частности за рубежом в этом направлении В.А. Катаев проводил хлорацетилирование анилина и его производных и синтезировал синтоны, которые могут быть применены в тонком органическом синтезе, Knut Sommer исследовал новые катализаторы для хлорацетилирования; Burkhard Matthes на основе хлорацетилирования производных аренов хлорацетилхлоридом синтезировал инсектициды; Zainab Ramli и Firas Zayed получили ацилпроизводные, ароматические и гетероциклические соединения, содержащие электронодонорные группы в кольце.; Ullastiina Nakala и В.Ф. Травен исследовали промотирование с использованием ионных жидкостей и микроволн; Michael Kraus проводил научные исследования по синтезу антоцианидинов на основе хлорацетилирования фенолов. В нашей республике ряд ведущих ученых провели научные исследования по проведению реакций хлорацетилирования ароматических и гетероароматических соединений, в том числе И.П. Цукерваник, Н.Г. Сидорова, А.К. Абдушукуров изучали реакции ароматических углеводов, крезолов, гетероциклических соединений фурана, тиофена, пиррола, карбазола с хлорацетилхлоридом и получали из них новые соединения, обладающие фунгицидной и гербицидной активностью.

Данные о хлорацетилировании ароматических соединений и способах получения хлорацетильных соединений представлены в современной научной литературе, но селективное хлорацетилирование аминафенолов не изучено. Данная диссертационная работа направлена на получение хлорацетильных соединений, которые могут быть использованы в химической промышленности, сельском хозяйстве, медицине на основе изомеров аминафенола, реакций хлорацетилирования 4-гидроксиацетанилида, а также в присутствии каталитических количеств кислот Льюиса с использованием местного сырья.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ фундаментального проекта ФЗ-2017102476 "Хлорацетилирование изомерных аминафенолов и синтез биологически активных веществ на основе хлорацетильных продуктов" (2018-2019 гг.)



**Целью диссертации** является проведение реакции нуклеофильного замещения, полученных продуктов на основе хлорацетилирования изомерных аминифенолов, а также изучение структуры и биологической активности полученных соединений.

**Задачи исследования:**

исследование методов получения хлорацетильных соединений изомерных аминифенолов и определение их относительной реакционной активности в реакциях хлорацетилирования;

определение влияния температуры, продолжительности реакции, природы растворителей, соотношения исходных веществ на хлорацетилирование изомерных аминифенолов;

использование каталитических количеств кислот Льюиса ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{MoCl}_5$ , ААЖ) в реакциях хлорацетилирования 4-гидроксиацетанилида и нахождение оптимальных условий проведения реакции;

изучение нуклеофильного замещения хлорацетилпроизводных изомерных аминифенолов крезолами, алкалоидами: псевдоэфедрином и цитизином;

установление строения органических соединений, полученных в результате проведенных реакции, методами физико-химических исследований и определение областей их применения.

**Объектом исследования** являются орто -, мета - и пара-аминифенолы, хлорацетилхлорид, кислоты Льюиса, цитизин, псевдоэфедрин, феноляты, 4-гидроксиацетанилид и продукты, полученные на их основе.

**Предметом исследования** являются N-хлорацетилирование, O-хлорацетилирование, электрофильное замещение в ароматическом кольце, реакции изомеризации и нуклеофильного обмена.

**Методы исследования.** В исследовании использовались современные методы такие как тонкослойный и колоночный хроматографический анализ, УФ-, ИК -, ПМР-спектроскопия.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые определено селективно образование N-хлорацетил производных при реакции хлорацетилирования изомеров аминифенола при низких температурах, а при высоких- N- и O-хлорацетильных продуктов;

определено увеличение реакционной способности в ряду о-аминифенол < м-аминифенол < п-аминифенол в реакции хлорацетилирования изомеров аминифенола;

определено образование смеси O- и C-хлорацетилпродуктов при хлорацетилировании 4-гидроксиацетанилида при применении небольших количеств катализаторов  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{MoCl}_5$ , ААЖ, O-хлорацетилпродукта с высоким выходом с участием  $\text{FeCl}_3$ ;

впервые проведены реакции N-хлорацетильных продуктов изомеров аминифенолов с м-крезолом и алкалоидами: цитизином и псевдоэфедрином и доказано образование продуктов с высокими выходами при использовании ДМФА в качестве растворителя.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

в результате реакций изомеров аминофенола с хлорацетилхлоридом были получены N- и O-хлорацетил производные, при реакциях нуклеофильного замещения N-хлорацетильных производных с м-крезолом, цитизинном и псевдоэфедрином синтезированы продукты с высоким выходом;

O- и C-хлорацетильные продукты получены в результате реакций хлорацетилирования 4-гидроксиацетанилида в присутствии малых количеств катализаторов FeCl<sub>3</sub>, MoCl<sub>5</sub>, ААЖ;

Обнаружено, что синтезированные 2-хлор-N-(3-гидроксифенил)ацетамид, 2-хлор-N-(4-гидроксифенил)ацетамид и N-(2-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид проявляют антибактериальные свойства против грамположительных бактерий: *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* и грамотрицательный бактерий: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*.

**Достоверность полученных результатов** основана на том, что результаты исследования подтверждены хроматографическими, физико-химическими методами с использованием УФ-, ИК-, ПМР-, масс-спектрологии, рентгеноструктурного анализа.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в проведении селективного N-хлорацетилирования, N- и O-хлорацетилирования, O- и C-, хлорацетилирования изомерных аминофенолов в присутствии каталитических количеств кислот Льюиса FeCl<sub>3</sub>, MoCl<sub>5</sub>, ААЖ, реакций нуклеофильного замещения, синтезированных N-хлорацетильных соединений м-крезолом, цитизинном и псевдоэфедрином.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что в результате хлорацетилирования изомеров аминофенолов и реакций нуклеофильного замещения хлорацетильных соединений синтезировано более 20 новых органических веществ, среди которых имеются вещества с высокой бактерицидной, фунгицидной активностью и они могут стать объектом исследований по дальнейшему их практическому применению.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по хлорацетилированию изомерных аминофенолов и реакциям нуклеофильного замещения N-хлорацетильных соединений:

синтезированные новые вещества-N-(4-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид и N-(3-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид внедрены на Мубарекском газо- перерабатывающем заводе в качестве ингибиторов биокоррозии металлических конструкций (Справка Мубарекского газо- перерабатывающего завода ОАО от 30 апреля 2020 года №46/ГК-04). Результаты дали возможность улучшить эксплуатационные свойства металлических конструкций и устройств;

хлорацетильные соединения, полученные на основе изомерных аминофенолов, использованы в фундаментальном проекте молодых ученых МУ-ФЗ-20171025169 по теме "Исследования по изомеризации аллиловых

эфиров нафтолов" для получения новых фенилаллиловых эфиров. (Справка Министерства высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан от 30 июня 2020 года № 89-03-2337). Результаты дали возможность получить производные фенола, обладающие высокими бактерицидными свойствами.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждены на 2 международных и 5 республиканских научно-технических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 12 научных работ. Из них 5 научных статей, в том числе 3 в республиканском и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций (PhD).

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 110 страниц.

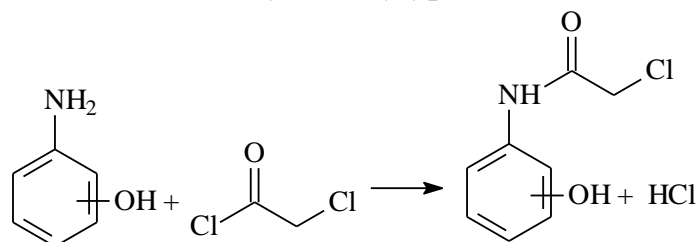
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, формулируются цель и задачи, объект и предмет исследования, приводится соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, научная новизна, научная и практическая значимость результатов, надежность, апробации приведенные свидетельство и публикации полученных результатов.

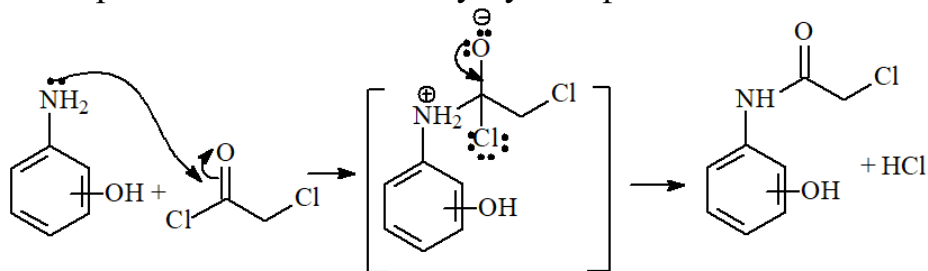
**В первой главе** диссертации «**Реакции ацилирования производных анилина и фенола**» приведены аналитические данные об условиях реакций ацилирования, роли катализаторов, влиянии природы ацилирующих реагентов на направление реакций, опубликованных в зарубежной и отечественной литературе. Обобщены данные и сделаны научно-аналитические выводы, на основании которых определены цель, задачи, актуальность и важность диссертации.

**Во второй главе** диссертации «**Реакции хлорацетилирования изомеров аминофенола**» приведено обсуждение результатов исследований N-, O-, C-хлорацетилирования изомеров аминофенола.

Изучено влияние на протекание N-хлорацетилирования изомеров аминофенола растворителей, количества реагентов, взятых в равных мольных соотношениях, реакции проведены при низкой температуре. Реакции протекают согласно следующему уравнению:



Реакции протекают по механизму нуклеофильного замещения:



Скорость реакции зависит от природы нуклеофильных реагентов.

Таблица 1

**Влияние растворителей на скорость и выход реакции изомерных аминофенолов хлорацетилхлоридом**

№	Мольные соотношения реагентов	Растворитель	Продолжительность реакции, час.	Выход продукта, %.
1	о- Аминофенол: ХАХ: K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1:1:1.	Ацетонитрил	4	84
2		Ацетон	6	75
3		1,4- Диоксан	5	85
4		Хлороформ	5	82
5	м- Аминофенол: ХАХ: K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1:1:1.	Ацетонитрил	3	90
6		Ацетон	4	85
7		1,4- Диоксан	4	87
8		Хлороформ	5	85
9	п- Аминофенол: ХАХ: K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1:1:1.	Ацетонитрил	2	92
10		Ацетон	4	84
11		1,4- Диоксан	3	88
12		Хлороформ	3	85

Исследования показали, что реактивная активность изомеров аминофенола увеличивается в следующем порядке:

о-аминофенол < м-аминофенол < п-аминофенол

Строение полученных продуктов доказано <sup>1</sup>H ЯМР, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопическими методами и масс-спектрометрией (приложение 1-9). Результаты ЯМР-спектра продукта хлорацетилирования о-аминофенола 2-хлоро-N-(2-гидроксифенил) ацетамида следующие: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 4.4.38 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.80- 6.75 (м, 1H, CH), 6.88 (дд, J = 8.0, 1.3 Гц, 1H, CH), 6.98- 6.93 (м, 1H, CH), 7.88 (д, J = 7.8 Гц, 1H, CH), 9.42 (с, 1H, NH), 9.94 (с, 1H, OH);

<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 43.37 (CH<sub>2</sub>), 115.16 (CH), 118.95 (CH), 121.62 (CH), 124.85 (CH), 125.60 (COH), 147.62, 164 (CO);

В масс-спектре вычислено для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>NCI: 185,0243, найдено: 186,0317;

Результаты ЯМР-спектра продукта реакции хлорацетилирования м-аминофенола 2-хлоро-N-(3-гидроксифенил) ацетамида следующие: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 4.22 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.48 (ддд, J = 8.1, 2.3, 0.8 Гц, 1H, CH), 6.94 (ддд, J = 8.1, 1.9, 0.9 Гц, 1H, CH), 7.09 (т, J = 8.1 Гц, 1H, CH), 7.17 (т, J = 2.1 Гц, 1H, CH), 9.46 (с, 1H, NH), 10.17 (с, 1H, OH);

<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 43.69 (CH<sub>2</sub>), 106.41 (CH), 110.03 (CH), 110.98 (CH), 129.57 (CH), 139.52 (CN), 157.69 (COH), 164.48 (CO);

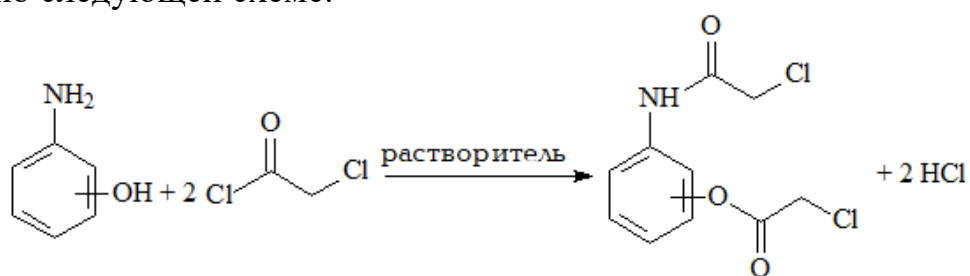
В масс-спектре вычислено для  $C_8H_8O_2NCl$ : 185,0243, найдено: 186,0317;

Результаты ЯМР-спектра продукта хлорацетилирования *o*-аминофенола 2-хлоро-*N*-(4-гидроксифенил) ацетамида следующие:  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО -  $d_6$ )  $\delta$ : 4.18 (с, 2H,  $CH_2$ ), 6.71 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, CH), 7.36 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, CH), 9.26 (с, 1H, CH), 9.26 (с, 1H, NH), 10.02 (с, 1H, OH);

$^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 43.51 ( $CH_2$ ), 115.16 (CH), 115.16 (CH), 121.15 (CH), 121.15 (CH), 130.04 (CN), 153.77 (COH), 163.90 (CO);

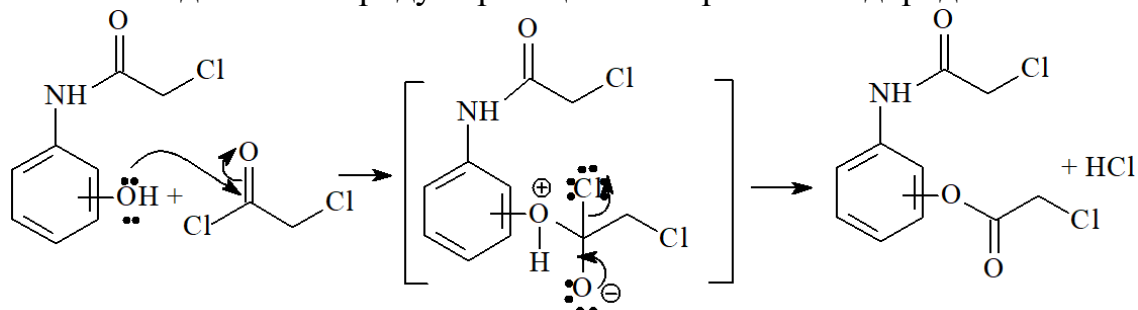
В масс-спектре вычислено для  $C_8H_8O_2NCl$ : 185,0243, найдено: 186,0317;

Вторым реакционным центром в молекуле изомерных аминофенолов является OH-группа, с целью изучения реакций, протекающих за её счет, проведены реакции изомерных аминофенолов хлорацетилхлоридом в мольном соотношении 1:2 в присутствии различных растворителей, которые протекают по следующей схеме:



В ходе экспериментов изучено влияние растворителей на реакции изомеров аминофенола с хлорацетилхлоридом в мольном соотношении 1: 2 и определено, что наиболее подходящим растворителем является ацетонитрил.

Механизм реакции предлагается следующий: при взаимодействии OH-группы и хлорацетилхлорида в молекуле аминофенола электронная плотность в молекуле хлорацетилхлорида смещается в сторону электроотрицательного кислорода, и он имеет частично отрицательный заряд. В результате действия электроотрицательных атомов хлора и кислорода атом углерода имеет частично положительный заряд и взаимодействует с электронами гидроксильной группы в молекуле аминофенола с образованием промежуточного комплекса. В ходе реакции между кислородом и углеродом образуется ковалентная связь, новый комплекс и выделяются продукт реакции и хлористый водород:



Определены физико-химические константы полученных продуктов.

Продукт хлорацетилирования *o*-аминофенола 2-(2-хлороацетоамидо)фенил-2-хлорацетат белое аморфное кристаллическое вещество с  $T_{пл.} = 130-132^{\circ}C$ ,  $R_f = 0,53$  (система: гексан:этилацетат 1:1). В ИК-спектре валентные колебания и связи N-H наблюдаются в области  $3305\text{ см}^{-1}$ ,

валентные колебания связи C=O в области 1657 см<sup>-1</sup>, симметричные валентные колебания группы Ar-COO-R в области 1756 см<sup>-1</sup> и колебания C-Cl в области 750 см<sup>-1</sup>.

Продукт хлорацетилирования м-аминофенола 3-(2-хлороацетоамидо)фенил-2-хлорацетат белое аморфное кристаллическое вещество с T<sub>пл.</sub> = 124-125<sup>0</sup>С, R<sub>f</sub> = 0,47 (система: гексан:этилацетат 1:1). В ИК-спектре наблюдаются валентные колебания и связи N-H в области 3305 см<sup>-1</sup>, валентные колебания связи C=O в области 1658 см<sup>-1</sup>, симметричные валентные колебания группы Ar-COO-R в области 1738 см<sup>-1</sup> и колебания C-Cl в области 871 см<sup>-1</sup>.

Продукт хлорацетилирования п-аминофенола 4-(2-хлороацетоамидо)фенил-2-хлорацетат белое аморфное кристаллическое вещество с T<sub>пл.</sub> = 149-150<sup>0</sup>С, R<sub>f</sub> = 0,64 (система: гексан:этилацетат 1:1). В ИК-спектре наблюдаются валентные колебания и связи N-H в области 3316.06 см<sup>-1</sup>, валентные колебания связи C=O в области 1657,26 см<sup>-1</sup>, симметричные валентные колебания группы Ar-COO-R в области 1892,52 см<sup>-1</sup> и колебания C-Cl в области 769 см<sup>-1</sup>.

В результате проведенных исследований показано, что в реакциях изомерных аминофенолов с хлорацетилхлоридом в мольном соотношении 1:2 образуются N- и O-хлорацетилпродукты

*Изучение хлорацетилирования 4-гидроксиацетанилида в присутствии кислот Льюиса*

Изучено хлорацетилирование 4-гидроксиацетанилида в присутствии кислот Льюиса FeCl<sub>3</sub>, ААЖ, MoCl<sub>5</sub> и влияние природы растворителей и катализаторов на его протекание.

В начале реакции проводились в растворе без катализатора, а в качестве растворителей были выбраны хлороформ, ацетон и дихлорэтан. Результаты изучения реакций приведены в табл. 2 и при этом наблюдалось только образование O-хлорацетилированного продукта 4-гидроксиацетанилида.

Таблица 2

**Результаты хлорацетилирования 4-гидроксиацетанилида в отсутствие катализаторов**

Реагенты	Мольное соотношение реагентов	Температура, °С	Растворитель	Выход реакции, %
4-Гидрокси-ацетанилид:ХАХ	1 : 1	60-61	Хлороформ	86
4-Гидрокси-ацетанилид:ХАХ	1 : 1	55-56	Ацетон	75
4-Гидрокси-ацетанилид:ХАХ	1 : 1	83-84	Дихлорэтан	79

Проведены исследования в присутствии малых количеств кислот Льюиса, использованных в качестве катализаторов. Полученные результаты приведены в табл. 3.

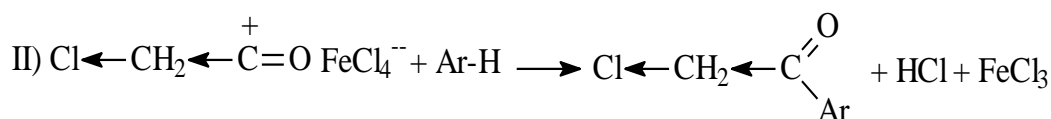
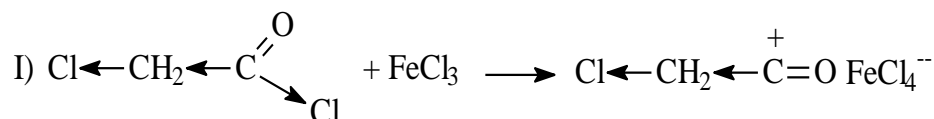
Видно, что при использовании ААЖ в качестве катализатора наблюдалось хлорацетилирование, протекающее по атому углерода в ароматическом кольце.

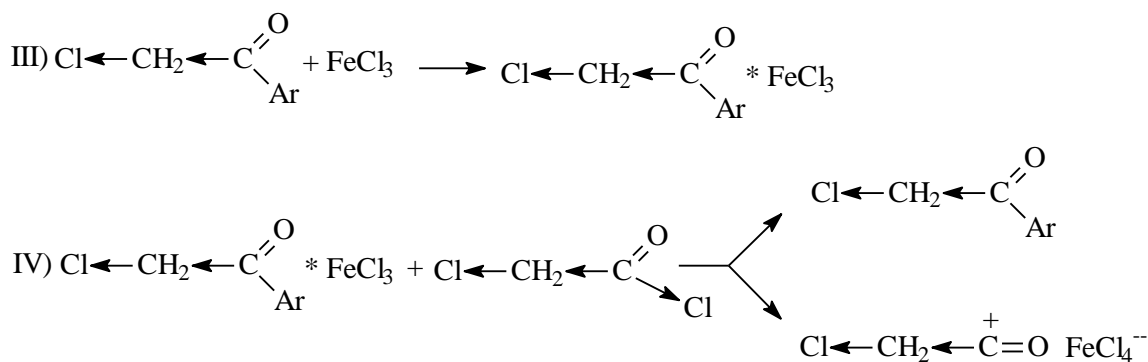
Таблица 3

**Результаты реакций 4-гидроксиацетанилида с хлорацетилхлоридом в присутствии FeCl<sub>3</sub>, ААЖ, MoCl<sub>5</sub>**

№	Мольные соотношения реагентов 4-Гидроксиацетанилид:ХАХ: катализатор.	Катализатор	Продолжительность реакции. Час	Температура, °С	4- Ацетамидо фенил-2- хлорацетат	N-(3-(2- хлорацетил) -4- гидроксифе нил)ацетам ид
1	1:1:1,5 · 10 <sup>-3</sup>	FeCl <sub>3</sub>	3	60-61	70	15
2	1:1:3 · 10 <sup>-3</sup>		3	60-61	75	18
3	1:1:4,5 · 10 <sup>-3</sup>		3	60-61	76	18
4	1:1:1,5 · 10 <sup>-3</sup>	ТАА	3	60-61	56	25
5	1:1:3 · 10 <sup>-3</sup>		3	60-61	63	24
6	1:1:4,5 · 10 <sup>-3</sup>		3	60-61	63	25
7	1:1:1,5 · 10 <sup>-3</sup>	MoCl <sub>5</sub>	3	60-61	48	25
8	1:1:3 · 10 <sup>-3</sup>		3	60-61	54	26
9	1:1:4,5 · 10 <sup>-3</sup>		3	60-61	55	27

Реакция протекает по следующему механизму: когда реакция идет по ароматическому кольцу, то она протекает по механизму электрофильного замещения, и стадией, определяющей её скорость, является образование σ-комплекса (III). Атом кислорода карбонильной группы в кетоне, который является продуктом реакции, имеет большую основность, в результате этого его комплекс с AlCl<sub>3</sub> является стабильным. Следовательно, количество катализатора, используемого при ацилировании, составляет около 1-2,5 моль. Когда используются в качестве катализаторов FeCl<sub>3</sub>, ААЖ, MoCl<sub>5</sub>, а также соли других металлов реакция проводится при высокой температуре (100-250<sup>0</sup> С), образованный комплекс III становится нестабильным, разлагается при высокой температуре и связывается с галогенидом катализатора (IV ) и продукт реакции свободно выделяется:





На стадии IV из-за отрицательного индукционного эффекта галогена стабильность соединения между кетоном и каталитическим комплексом снижается, а высокая температура реакции способствует его разложению и благоприятствует протеканию хлорацетилирования. Определены физические и химические константы продуктов.

Продукт реакции O-хлорацетилирования 4-ацетиламинофенил-2-хлорацетат светло-желтые аморфные кристаллы с  $T_{\text{пл.}} = 135-136^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,46$  (Система: гексан: этилацетат 1:1). В ИК-спектре наблюдаются валентные колебания и связи N-H в области  $2961 \text{ см}^{-1}$ , валентные колебания связи C=O в области  $1593 \text{ см}^{-1}$ , симметричные валентные колебания группы Ar-COO-R в области  $1853 \text{ см}^{-1}$  указывает, что этот продукт является O-хлорацетилпродуктом, деформационные колебания C-Cl наблюдаются в области  $752 \text{ см}^{-1}$ .

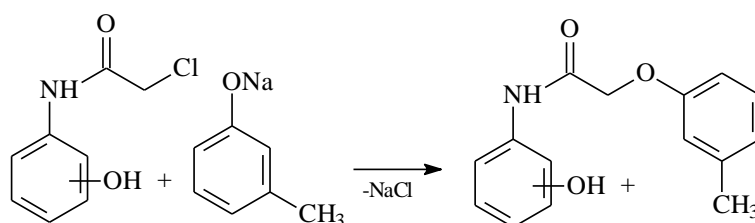
Продукт реакции C-хлорацетилирования N-(3-(2-хлорацетил)-4-гидроксифенил)ацетамид- бесцветные аморфные кристаллы с  $T_{\text{пл.}} = 140-142^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,67$  (Система: гексан:этилацетат 1:1). В ИК-спектре наблюдаются валентные колебания связи N-H в области  $3175 \text{ см}^{-1}$ , валентные колебания связи C=O в области  $1654 \text{ см}^{-1}$ , симметричные валентные колебания связи OH в области  $3367 \text{ см}^{-1}$  подтверждают присутствие группы OH в этом продукте,  $814 \text{ см}^{-1}$  средней интенсивности деформационные колебания связи C-Cl, в области  $1654 \text{ см}^{-1}$  колебания, характерные для ароматических кетонов, в области  $1459 \text{ см}^{-1}$  валентные колебания метиленовой группы,  $1219 \text{ см}^{-1}$  деформационные колебания связи C-H в ароматическом кольце.

Раздел диссертации под названием «Синтезы на основе продуктов хлорацетилирования изомерных аминифенолов» посвящен изучению реакций нуклеофильного замещения синтезированных хлорацетильных соединений.

*“Изучение реакций крезолов продуктами N-хлорацетилирования изомеров аминифенола”.* Взаимодействие изомерных аминифенолов с хлорацетилхлоридом привело к синтезу N-хлорацетильных продуктов, а для изучения их биологической активности были проведены их реакции нуклеофильного замещения с натриевой солью м-крезола и синтезирован соответствующий фенолят на основе реакции м-крезола с металлическим натрием.

Изучена реакция полученного фенолята с продуктами N-хлорацетилирования изомерных аминифенолов, которая проведена в среде этанол, ДМФА и ацетона:





Из изомеров аминофенола было обнаружено, что соединение с OH-группой в п-положении может легко вступать в реакции нуклеофильного замещения. Результаты проведенных реакций приведены в табл. 4.

Таблица 4

**Влияние растворителей на выход натриевой соли м-крезола с N-хлорацетилпродуктами изомерных аминфенолов**

№	Мольные соотношения реагентов	Растворитель	Температура реакции, °С.	Продолжительность реакции, час.	Выход продукта %.
1	2-хлоро-N-(2-гидроксифенил)ацетамид, натриевая соль м-крезола, триэтиламин. 1:1:1.	Этанол	78	8	69
2		Ацетон	56	6	75
3		ДМФА	40	3	85
4		ДМФА	100	2	82
5	2-хлоро-N-(3-гидроксифенил)ацетамид, натриевая соль м-крезола, триэтиламин. 1:1:1.	Этанол	78	7	75
6		Ацетон	56	5	85
7		ДМФА	40	3	90
8		ДМФА	100	2	87
9	2-хлоро-N-(4-гидроксифенил)ацетамид, натриевая соль м-крезола, триэтиламин. 1:1:1.	Этанол	78	6	77
10		Ацетон	56	5	84
11		ДМФА	40	3	93
12		ДМФА	100	2	86

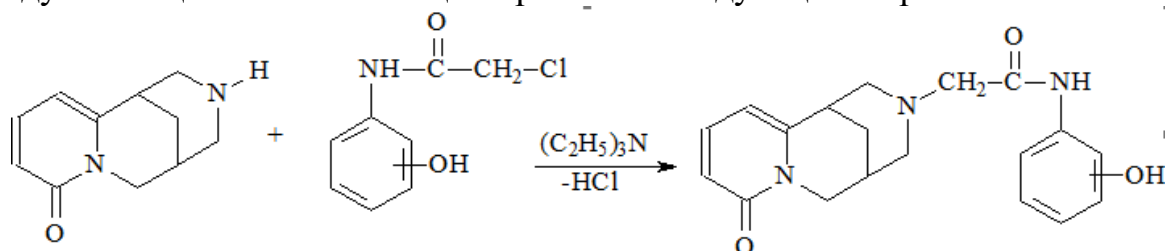
Полученный продукт: N-(2-гидроксифенил)-2-(m-толилокси)ацетамид - светло-желтое аморфное вещество.  $T_{пл} = 152-153^{\circ}C$ ,  $R_f = 0,74$  (Система: гексан: этилацетат 1: 1). В ИК-спектре наблюдаются деформационные колебания связи NH в области  $3130\text{ см}^{-1}$ , валентные колебания связи OH в области  $2918\text{ см}^{-1}$ , валентные колебания связи C = O в области  $1689\text{ см}^{-1}$ , в области  $1217\text{ см}^{-1}$  колебаний свойственные ароматическим простым эфирам, в области  $1400\text{ см}^{-1}$  валентные колебания метиленовой группы. Валентные колебания связи C-H в ароматическом кольце в области  $1054\text{ см}^{-1}$ .

N-(3-гидроксифенил)-2-(m-толилокси)ацетамид - светло-желтое аморфное вещество.  $T_{пл} = 164-165^{\circ}C$ ,  $R_f = 0,61$  (Система: гексан: этилацетат 1: 1). В ИК-спектре наблюдаются валентные колебания группы N-H в области  $3390\text{ см}^{-1}$ , валентные колебания связи O-H в области  $2912\text{ см}^{-1}$ , валентные колебания связи C = O в области  $1656\text{ см}^{-1}$  и колебания, характерные для ароматических простых эфиров в области  $1238\text{ см}^{-1}$ .

N-(4-гидроксифенил)-2-(m-толилокси)ацетамид - светло-желтое аморфное вещество.  $T_{пл} = 159-160^{\circ}C$ ,  $R_f = 0,7$  (Система: гексан: этилацетат 1: 1). В его ИК-спектре наблюдались валентные колебания связи N-H в области

3130 см<sup>-1</sup>, валентные колебания связи ОН в области 2902 см<sup>-1</sup> и валентные колебания связи С = О в области 1689 см<sup>-1</sup>.

*Реакции нуклеофильного замещения продуктов N-хлорацетилирования изомерных аминофенолов с цитизином.* В последующих реакциях в качестве нуклеофильного реагента был выбран алкалоид цитизин, поскольку группа N-H в его молекуле легко вступает в реакцию нуклеофильного замещения. С этой целью изучено влияние растворителей на протекание нуклеофильного замещения хлорацетильных продуктов с цитизином. Реакция протекает следующим образом:



В качестве растворителей были использован ДМФА, ацетон, 1,4-диоксан, которые облегчают реакции нуклеофильного обмена, а для поглощения HCl, образующегося в реакционной смеси, использовали триэтиламин.

Реакции проводили при температуре кипения в ацетоне, 1,4-диоксане и 20° С, 40° С в ДМФА. Ход и продолжительность реакции определяли наблюдением в ТСХ.

Из таблицы видно, что выход продукта в реакциях с 2-хлор-N-(2-гидроксифенил) ацетамидом относительно невысок, что можно объяснить побочными реакциями, протеканием внутримолекулярных реакций циклизации в 2-хлор-N-(2-гидроксифенил) ацетамиде под действием полярных растворителей.

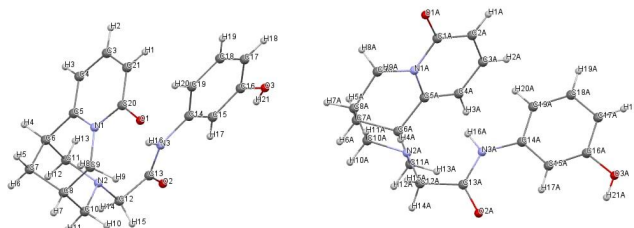
Таблица 5

**Влияние растворителей на выход продуктов N-хлорацетилирования изомерных аминофенолов цитизином**

№	Мольные соотношения реагентов	Растворитель	Температура реакции, °С.	Продолжительность реакции, час.	Выход продукта, %.
1	2-хлоро-N-(2-гидроксифенил)ацетамид, цитизин, триэтиламин. 1:1:1.	Ацетон	56	7	65
2		1,4- Диоксан	101	5	60
3		ДМФА	20	6	73
4		ДМФА	40	4	71
5	2-хлоро-N-(3-гидроксифенил)ацетамид, цитизин, триэтиламин. 1:1:1.	Ацетон	56	6	88
6		1,4- Диоксан	101	3	86
7		ДМФА	20	4	91
8		ДМФА	40	2,5	92
9	2-хлоро-N-(4-гидроксифенил)ацетамид, цитизин, триэтиламин. 1:1:1.	Ацетон	56	5,5	90
10		1,4- Диоксан	101	3	88
11		ДМФА	20	3,5	95
12		ДМФА	40	2	95

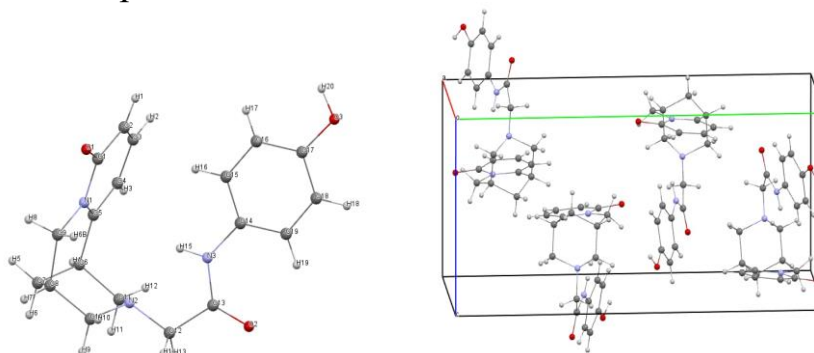
Продукт взаимодействия 2-хлор-(N-2-гидроксифенил) ацетамида с цитизином представляет собой белое аморфное вещество.  $T_{пл} = 161-162^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,41$  (Система: метанол: этилацетат 1: 1) В ИК спектре наблюдаются валентные колебания связи NH в области  $2943\text{ см}^{-1}$ , валентные колебания связи C=O в области  $1645\text{ см}^{-1}$  в области  $1359\text{ см}^{-1}$  наблюдались специфические валентные колебания, характерные для третичных аминов.

Продукт реакции 2-хлор- (N-3-гидроксифенил) ацетамида с цитизином представляет собой белое кристаллическое вещество.  $T_{пл} = 168-169^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,52$  (Система: метанол: этилацетат 1: 1), перекристаллизацией которого из этанола получены монокристаллы.



1-Рис. Кристаллические структуры продукт реакции 2-хлор- (N-3-гидроксифенил)-ацетамида с цитизином

Продукт реакции 2-хлор- (N-4-гидроксифенил) ацетамида с цитизином представляет собой белое кристаллическое вещество.  $T_{пл} = 184-185^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,58$  (Система: метанол: этилацетат 1: 1). Перекристаллизацией его из этанола получен монокристалл.



2-Рис. Кристаллические структуры продукт реакции 2-хлор- (N-4-гидроксифенил)-ацетамида с цитизином

*Реакции нуклеофильного замещения продуктов N-хлорацетилирования изомеров аминофенола с псевдоэфедрином.* В ходе исследования изучены реакции хлорацетильных продуктов с псевдоэфедрином. Псевдоэфедрин-адреномиметическое, бронхогенное, противосудорожное средство, на основе которого синтезируются многие лекарственные вещества. Изучены его реакции нуклеофильного замещения с полученными хлорацетильных продуктов и влияние растворителей на их протекание.

Реакции протекают по следующей схеме:

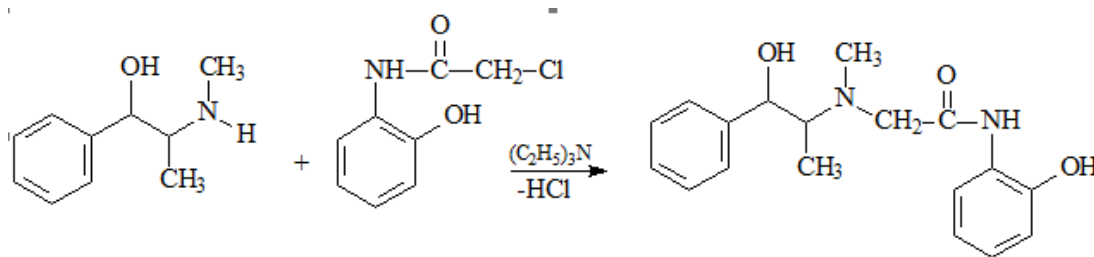


Таблица 6

**Влияние растворителей на выход продуктов N-хлорацетилирования изомерных аминофенолов псевдоэфедрином**

№	Мольные соотношения реагентов	Растворитель	Температура реакции, °С.	Продолжительность реакции, час.	Выход продуктов, %.
1	2-хлоро-N-(2-гидроксифенил)ацетамид, псевдоэфедрин, триэтиламин. 1:1:1.	Ацетон	56	7	65
2		1,4- Диоксан	101	5	60
3		DMFA	20	6	73
4		DMFA	40	4	71
5	2-хлоро-N-(3-гидроксифенил)ацетамид, псевдоэфедрин, триэтиламин. 1:1:1.	Ацетон	56	6	88
6		1,4- Диоксан	101	3	86
7		DMFA	20	4	91
8		DMFA	40	2,5	92
9	2-хлоро-N-(4-гидроксифенил)ацетамид, псевдоэфедрин, триэтиламин. 1:1:1.	Ацетон	56	5,5	90
10		1,4- Диоксан	101	3	88
11		DMFA	20	3,5	95
12		DMFA	40	2	95

Из опытов видно, что при использовании ДМФА в качестве растворителя образуется продукт с высоким выходом, что можно объяснить тем, что он обладает высокой степенью сольватации протонов. Были выделены продукты реакции и определены их физико-химические константы.

Продукт реакции 2-хлор-(N-2-гидроксифенил)ацетамида с псевдоэфедрином представляет собой аморфное вещество белого цвета.  $T_{пл.} = 174-175^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,71$  (система: метанол: этилацетат 1: 1). В ИК-спектре наблюдались валентные колебания O-H-связи в области  $3059\text{ см}^{-1}$ , валентные колебания C=O связи в области  $1689\text{ см}^{-1}$ , деформационные колебания N-H связи в области  $3130\text{ см}^{-1}$ , деформационные колебания, соответствующие третичным аминам, в области  $1309\text{ см}^{-1}$ .

Продукт реакции 2-хлор-(N-3-гидроксифенил)ацетамида с псевдоэфедрином представляет собой аморфное вещество белого цвета.  $T_{пл.} = 187-188^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,75$  (система: метанол: этилацетат 1: 1). В ИК- спектре наблюдались валентные колебания связи O-H в области  $2972\text{ см}^{-1}$ , валентные колебания связи C=O в области  $1600\text{ см}^{-1}$ , деформационные колебания связи N-H в области  $3203\text{ см}^{-1}$ , колебания, характерные для третичных аминов в области  $1375\text{ см}^{-1}$ .

Продукт реакции 2-хлор-(N-4-гидроксифенил)ацетамида с псевдоэфедрином представляет собой аморфное вещество белого цвета.  $T_{пл.} = 196-197^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,69$  (система: метанол: этилацетат 1: 1). В ИК- спектре

наблюдались валентные колебания связи О-Н в области 3325 см<sup>-1</sup>, валентные колебания связи С=О в области 1643 см<sup>-1</sup>, деформационные колебания связи N-H в области 3172 см<sup>-1</sup>, колебания, характерные для третичных аминов, в области 1311 см<sup>-1</sup>.

В части: «Практическое применение хлорацетильных соединений и веществ, синтезированных на их основе». Исследована активность хлорацетильных соединений и веществ, синтезированных на их основе, в отношении условно-патогенных бактерий и грибов совместно с сотрудниками лаборатории молекулярной генетики Института химии растительных веществ РУз. Результаты анализа антимикробной активности показали, что новые синтезированные 2-хлор-N-(3-гидроксифенил)ацетамид и 2-хлор-N-(4-гидроксифенил)ацетамид проявляют заметную активность (8-14 мм) в отношении грамположительных бактерий (*B. subtilis* и *S. Aureus*) и грамотрицательных бактерий (*E. coli*). Тогда как соединения проявляли слабую активность (6, 12 мм) в отношении грамотрицательных бактерий *P. aeruginosa*.

В третьей главе диссертации “Хлорацетилирование изомерных аминофенолов и реакции нуклеофильного замещения полученных продуктов” является экспериментальной частью, в которой приведены использованные реагенты, методы исследования, реакции N-хлорацетилирования изомеров аминофенола, изомеры аминофенола и реакции хлорацетилхлорида в мольном соотношении 1:2, хлорацетилирование 4-гидроксиацетанилида в присутствии небольших количеств катализаторов, реакции хлорацетильные соединения с м-крезолом, цитизинном, псевдоэфедрином.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые показано, что реакции изомеров аминофенола с хлорацетилхлоридом протекают избирательно при низких температурах N-хлорацетил, а при высоких температурах образуются с образованием N- и O-хлорацетильные продукты.

2. Определено, что реакционная способность изомеров аминофенола в реакциях хлорацетилирования увеличивается в ряду о-аминафенол < м-аминафенол < п-аминафенол.

3. Проведена реакция 4-гидроксиацетанилида с хлорацетилхлоридом без катализатора и в присутствие малых количеств кислот Льюиса (FeCl<sub>3</sub>, MoCl<sub>5</sub>, ААЖ), и найдено что при участии растворителей без катализатора образуется O-хлорацетил продукт, а при участии катализаторов- образуются смесь O-и C-хлорацетил продуктов.

4. Впервые определено, что реакции N-хлорацетиловых продуктов изомеров аминофенола с алкалоидами псевдоэфедрином, цитизинном характеризуются, образованием продуктов с высокими выходами в присутствие ДМФА, предложен механизмах протекания.

5. Из синтезированных веществ N-(2-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид, 2-хлор-N-(3-гидроксифенил)ацетамид и 2-хлор-N-(4-гидроксифенил)ацетамид проявляют бактерицидную активность против *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus* грамположительных, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* грамотрицательных бактерий и фунгицидная активность против патогенных грибов *Candida albicans*.

6. Установлено, что новые синтезированные соединения N-(4-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид и N-(3-гидроксифенил)-2-(м-толилокси)ацетамид проявили активность против микроорганизмов, приводящих к коррозии промышленных установок и они предложены для внедрения.

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

---

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

**YUSUFOV MUKHRIDDIN**

**CHLOROACETYLATION OF ISOMERIC AMINOPHENOLS AND  
SYNTHESES ON THE BASE OBTAINED PRODUCTS**

**02.00.03 – Organic chemistry**

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

**Tashkent – 2021**



The title of the doctoral of philosophy (PhD) dissertation has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2020.3. PhD/K118

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

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

**Scientific supervisor:**

**Abdushukurov Anvar**  
Doctor of Chemical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Maksumov Abdulhamid**  
Doctor of chemical sciences, Professor

**Yakubov Ubaydullo**  
Doctor of Chemical Sciences

**Leading organization:**

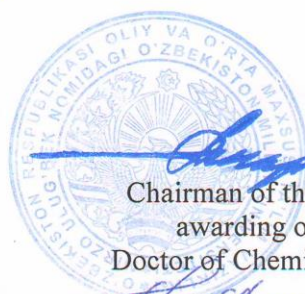
**Tashkent Pharmaceutical Institute**

The defense of the dissertation will take place on «02» February 2021 in «10» at the meeting of Scientific council DSc.03/30.12.2019K.01.03 at the National University of Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, Universitetical street, 4. Phone: (998 71) 227-12-24, Fax: (998 71) 246-53-21; 246-02-24. e-mail:(chem0102@mail.ru).

The dissertation has been registered at the Informational Resource Centre of National University of Uzbekistan under № 5 (Address: 100174, Universitetical street, 4. Tashkent, Administrative Building of the National University of Uzbekistan, tel.: (998 71) 246-67-71).

The abstract of the dissertation has been distributed on «18» January 2021 year

Protocol at the register № 1 dated «18» January 2021 year



**Kh. Sharipov**  
Chairman of the Scientific Council for  
awarding of the scientific degrees,  
Doctor of Chemical Sciences, Professor

**D. Gafurova**  
Scientific Secretary of the Scientific Council  
for awarding the scientific degrees,  
Doctor of Chemical Sciences

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



## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of research work** is investigation of reactions of chloroacetyl chloride with aminophenol isomers, nucleophilic substitution of chloroacetyl products, the structure and biological activity of the obtained compounds.

**The objects of the research work** are ortho-, meta- and para-aminophenols, chloroacetylchloride, Lewis acids, alcohols, phenoles, salts of organic and nonorganic acids, amines and other nucleophilic reagents.

### **The scientific novelty of the study**

For the first time it was proved that in the chloroacetylation reactions of aminophenol isomers with small quantities of catalysts and in the thier absence O-chloroacetylation products were formed;

the direction of chloroacetylation reactions and the influence of various factors (reagent structure, ratio, catalyst nature, temperature, reaction duration) on the reaction yield and conditions of their regioselective prosesing were determined;

conditions for O- and C-acidification reactions in the presence of catalytic quantities of Lewis acids and methods of obtaining O-acyl products have been elaborated;

for the first time the reactions of aminophenol isomers with chloroacetyl products of the alkaloids cresols, cytisine, pseudoephedrine were investigated;

the biological activity of the synthesized organic compounds was studied.

### **Implementation of the research results**

Based on the scientific results obtained by chloroacetylation reactions of aminophenol isomers and nucleophilic exchange reactions of N-chloroacetyl compounds obtained:

newly synthesized substances N-(4-hydroxyphenyl)-2-(m-toliloxy) acetamide and N-(3-hydroxyphenyl)-2-(m-toliloxy) acetamide as inhibitors against corrosion at Mubarek Gas Processing Plant LLC were introduced in practice. (Reference of Mubarek Gas Processing Plant № 469 / GK-04 dated April 30, 2020). These inhibitors serve to increase the allowed life of metal structures and equipment of the oil and gas industry;

chloroacetyl compounds obtained on the base of chloroacetylation reactions of aminophenol isomers and used to find the optimal conditions for obtaining phenyl allyl esters and the study of influence of reaction duration. (Reference number 89-03-2337 of the Ministry of Higher and Secondary Special Education of the Republic of Uzbekistan dated June 30, 2020). As a result, it was possible to obtain allyl esters with high bactericidal properties.

### **The structure and volume of the thesis**

The dissertation consists from introduction, three chapters, conclusions, list of references and appendices. The volume of the dissertation is 110 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Юсуфов М.С., Абдушукуров А.К., Хуррамов Э.Н., Шахриев Х.М. Хлорацетилирование 4-гидроксиацетанилида // Universium технические науки (электронный научный журнал). Российская Федерация. -2018. -№ 5 (50), –С. 53-55. URL: <http://7universum.com/ru/tech/archive/item/5915> (02.00.00, №1)
2. Юсуфов М.С., Абдушукуров А.К. Изучение реакции изомерных аминофенолов с хлорацетилхлоридом // Universium технические науки (электронный научный журнал). Российская Федерация. -2020. -№ 3(72), -С. 74-75. URL: <http://7universum.com/ru/tech/archive/item/9096> (02.00.00, №1)
3. Юсуфов М.С., Абдушукуров А.К., Изомер аминофенолларни N-хлорацетиллаш маҳсулотларининг цитизин билан реакцияларини ўрганиш // Композицион материаллар. -2020. -№ 2 –Б. 183-184. (02.00.00, №4)
4. Юсуфов М.С., Абдушукуров А.К. Аминофенол изомерларини N-хлорацетиллаш маҳсулотларининг м-крезол билан реакцияларини ўрганиш. // Композицион материаллар. -2020. -№ 3. –Б. 236-238. (02.00.00, №4)
5. Yusufov M.S., Abdushukurov A.K., Sadikova S.B. Study of the reaction of products of N-chloroacetylation of isomeric aminophenols with pseudoephedrine. // Electronic journal of actual problems of modern science, education and training. -2020. -№ 6. –P. 1-4. (02.00.00, №15)

**II бўлим (II часть; II part)**

6. Юсуфов М.С., Абдушукуров А.К., Садыкова С.Б., Хамдамова Ф., Ахмедова Н.Б. Синтез биологически активных соединений на основе замещенных фенацилхлоридов // Международная научно- практическая online конференция «Энерго- и ресурсосберегающие технологии: опыты и перспективы» Кызылорда – 2017 -С. 235-236.
7. Юсуфов М.С., Абдушукуров А.К., Ахмедова Н.Б., Язилова Г.М. м-Аминофенолни хлорацетиллаш реакциялари // Ўзбекистонда аналитик кимёнинг ривожланиш истиқболлари. Республика илмий-амалий анжумани материаллари. 11- май. Тошкент-2018. –Б. 159-161.
8. Юсуфов М.С., А.К. Абдушукуров, Г.М. Язилова. 2-Хлоро-N-(3-гидроксифенил) ацетамиднинг этил-, бутил спиртлари билан реакцияларини ўрганиш // “Табиий бирикмалар кимёсининг долзарб муаммолари” мавзусидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари. Тошкент-2019. –Б. 86.

9. Юсуфов М.С., Абдушукуров А.К., Хуррамов Э.Н., Маматкулов Н., Чориев А.У., Садикова С.Б. Ацилирование фенолов. // “Турли физик-кимёвий усуллар ёрдамида нефть ва газни аралашмалардан тозалашнинг долзарб муаммолари” республика илмий-амалий анжумани материаллари. Қарши–2019. –Б. 246-247.
10. Юсуфов М.С., Абдушукуров А.К., Якубов Ш.Р 2-Хлоро-N-(3-гидроксифенил) ацетамиднинг фенол, п-хлорфенол билан реакцияларини ўрганиш. // “Кимёнинг долзарб муаммолари” мавзусидаги профессор-ўқитувчилар ва ёш олимларнинг илмий-амалий анжумани материаллари. Тошкент -2019. –Б. 61.
11. Юсуфов М.С., Абдушукуров. 2-Хлоро-N-(3-гидроксифенил) ацетамиднинг фенол билан реакцияларини ўрганиш. // “Функционал полимерларнинг замонавий ҳолати ва истиқболлари” мавзусидаги профессор ўқитувчилар ва ёш олимларнинг илмий-амалий анжумани материаллари. Тошкент-2020. –Б. 217.
12. Yusufov M.S., Abdushukurov A.K., Kholikov T.S., Sasmakov S.A., Eshboev F.B., Abdurakhmanov J.M., Azimova Sh.S. Synthesis of 2-chloro-N-(3-hydroxyphenyl) acetamide and 2- chloro-n-(4-hydroxyphenyl) acetamide and study of their antimicrobial activity. // Proceedings of Multidisciplinary International Scientific-Practical Conference "Current Issues of Science, Education and Industry in Modern Research" 10 -12th December, India- 2020 –P. 486-491.

Автореферат “ЎзМУ хабарлари” таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 19.01.2021 й  
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи 2,75. Адади: 100. Буюртма: № 37  
Тел: (99) 832 99 79; (97) 815 44 54

“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.  
Манзил: Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6 уй