

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

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

ТУРАЕВА ХУРШИДА КАМАЛБАЕВНА

**МАЛЕИН КИСЛОТАНИНГ АЗОТ САҚЛАГАН ҲОСИЛАЛАРИ
СИНТЕЗИ ВА ХОССАЛАРИ**

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**

Тураева Хуршида Камалбаевна

Малеин кислотанинг азот сақлаган ҳосилалари синтези ва
хоссалари.....3

Тураева Хуршида Камалбаевна

Синтез и свойства азотсодержащих производных малеиновой
кислоты.....23

Turaeva Khurshida

Synthesis and properties of nitrogen-containing derivatives of maleic
acid43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works46

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

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

ТУРАЕВА ХУРШИДА КАМАЛБАЕВНА

**МАЛЕИН КИСЛОТАНИНГ АЗОТ САҚЛАГАН ҲОСИЛАЛАРИ
СИНТЕЗИ ВА ХОССАЛАРИ**

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 В2021.3.PhD/K189 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.nuu.uz) ва «Ziynet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Юлдашева Мухаббат Раззоқбердиевна кимё фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	Бабаев Баҳром Нуриллаевич кимё фанлари доктори Абдуразоқов Аскар Шералиевич кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим
Етакчи ташкилот:	Тошкент кимё технология институти

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc.03/30.12.2019K.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «22» 09 соат 12⁰⁰ 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:chem0102@mail.ru).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (82-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:nauka@nuu.ru.).

Диссертация автореферати 2021 йил «7» 09 кuni тарқатилди.
(2021 йил «7» 09 даги 10 рақамли реестр баённомаси).


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


Д.А. Гафурова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, к.ф.д.


А.К. Абдушукуров
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар
раиси, к.ф.д., профессор



КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунё миқёсида азот сақлаган дикарбон кислоталарнинг ҳосилалари саноат ва халқ хўжалигида ҳароратга чидамли электротехника материаллари ишлаб чиқаришда, тиббиётда юрак қон-томир касалликлари, иккинчи даражали қандли диабет, Алцгеймер ва лешманиёз касалликларини даволашда самарали фармацевтик воситалар сифатида қўлланилиб келинмоқда. Шунингдек, сувда эрувчан, фаол гуруҳ тутган малеин кислота ҳосилалари қишлоқ хўжалиги маҳсулотларини етиштиришда антибактериал, ўстирувчанлик хоссали препаратлар сифатида алоҳида аҳамиятга эга.

Жаҳонда кимё саноатида малеин кислотанинг амидлари ва имидларидан ноёб хоссали органик ва сополимер материаллар олиш бўйича мақсадли тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Жумладан, фаол кўш боғи ҳисобига Дильс-Альдер реакцияларини олиб бориш, аллил типигаги кўш боғ тутган бирикмалар синтези, карбоксил гуруҳининг бирламчи, иккиламчи моно- ва диаминлар, цианатлар, изоцианатлар, эпоксидлар, тиоллар билан реакция шароитларини аниқлаш, тўйинмаган дикарбон кислота ҳосилаларини олишда синтез вақтини қисқартириш, реакциянинг селективлигини ва маҳсулот унумини ошириш, амалий қўлланилиш соҳаларини кенгайтириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда импорт ўрнини босувчи табиий ва синтетик маҳсулотлар олиш борасидаги илмий тадқиқот ишлари жадал суратларда амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ “саноатни сифат жиҳатдан янги босқичга кўтариш, маҳаллий хомашё манбаларини чуқур қайта ишлаб, тайёр маҳсулот ишлаб чиқаришни жадаллаштириш, янги турдаги маҳсулотлар олиш технологияларини ўзлаштириш ва такомиллаштириш” вазифалари белгилаб берилган. Бу борада малеин кислотанинг азот тутган ҳосилалари синтезининг қулай усулларини топиш ва такомиллаштириш, сувда эрувчан ва биологик фаоллиги юқори бўлган ҳосилаларини олишга қаратилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «Республикаимизда 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”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий 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

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

технологиялар ривожланишининг VII «Кимё технологиялари ва нанотехнологиялари» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Малеин кислотанинг азот тутган ҳосилаларининг кимёвий ўзгаришлари асосида мақсадли синтезларни амалга ошириш бўйича жаҳоннинг етакчи олимлари илмий тадқиқот ишларини олиб боришган. Жумладан, J. Kotteritzsch, M.D. Hager (Германия), Benkova B., Lozanov V. (Болгария), Randell C.C., Zhang-Gao Le, Zhen-Chu Chen (Хитой), Reddy P.Y., Kondo S. (Япония), Matuszak N., Muccioli G.G. (Бельгия), О.А.Колямшин, В.А.Данилов, Shvekhgeimer G.A (Россия), Рожков С.С., Овчинников К.Л (Ярославль). Clevenger R.C., Turnbull K.D. ва бошқалар малеин кислотанинг азот тутган ҳосилалари синтезида «анъанавий усуллар»га нисбатан афзал бўлган замонавий синтез усуллари ишлаб чиқишган. Масалан, фазалараро катализ, микротўлқинли нурланиш орқали ультратовуш таъсиридаги реакциялар, Мицунобу ва ҳалқалаш орқали кўш боғни химоялаш орқали олиб борилган реакциялар. Улар асосида олинган ҳосилалар эса бис-малеинимид гуруҳи тутган иссиқликка бардошли сополимерлар, электр изоляцион материаллар, манзарали химоя қопламалари; Дильс-Альдер реакцияси асосида ўз-ўзини тиклаш қобилятига эга полимер материаллар олиш; фармацевтик дори-дармон воситалари олишда малеинимид ҳосилаларига турли функционал гуруҳлар киритишга оид махсус тадқиқотлар устида илмий изланишлар олиб борилган.

Республикамизда мазкур йўналиш ривожига Қ.Н.Ахмедов ва унинг шогирдлари томонидан ароматик бирикмаларни амидоалкиллаш, турли органик бирикмалар таркибига малеинамид ва малеинимид гуруҳини киритиш бўйича ўз ҳиссаларини қўшганлар.

Малеин кислота амидлари ва имидлари асосида олинган қимматли материаллар ҳақидаги маълумотлар адабиётларда келтирилган, аммо бу бирикмалар синтезига ва маҳсулот унумига нуклеофиль алмашилиш реакциялари учун олинган катализатор ва эритувчиларнинг таъсири тўла ўрганилмаган. Шу сабабли, мазкур диссертация иши юқоридаги реакцияларни тизимли тарзда тадқиқ этиш, шунингдек, қишлоқ хўжалиги учун зарур бўлган, импорт ўрнини босувчи N-(β-гидроксиэтил)малеинамид ва N-(3-гидроксифенил)малеинамид каби маҳсулотлар олиш усуллари ишлаб чиқиш ва мавжуд усулларни такомиллаштиришга қаратилган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг ОТ-Ф-7-52 (ОТ-Ф-7-50, ОТ-Ф-7-56, ОТ-Ф-7-58) «Турли табиатли органик ва ноорганик моддаларнинг таъсирлашиш қонуниятлари ва реакция қобиляти ҳамда берилган комплекс хоссали янги бирикмалар олиш» (2017-2020 йй.) мавзуларидаги фундаментал лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади малеин кислотанинг алкил-, арил-, гетерил-амид, -имидлари ва уларнинг баъзи ҳосилалари синтези, шунингдек, биологик фаоллигини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари: малеин кислота ангидридининг алифатик, ароматик ва гетероциклик моно- ва диаминлар билан реакцияларини олиб бориш;

реакциянинг йўналишига таъсир этувчи омилларни ва аминокислоталарнинг нуклеофил бирикшиш реакцияларидаги нисбий фаоллик каторини аниқлаш;

малеин кислота ҳосилаларининг алкил, арил мураккаб эфирларини синтез қилиш, субстрат ва реагент табиатининг реакция йўналишига ва маҳсулот изомер таркибига таъсирини аниқлаш;

тажрибалар натижасида олинган янги органик бирикмаларнинг тузилишини замонавий физик-кимёвий усуллар ёрдамида исботлаш;

малеин кислота азотли ҳосилаларининг кимёвий ўзгаришларини амалга ошириш;

олинган бирикмаларнинг биологик фаоллигини ва уларнинг янги қўлланилиш соҳаларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида малеин кислота, малеин ангидрид, моно- ва диаминлар, аминокислоталар, карбон кислота ва уларнинг галогенли ҳосилалари, изомер аминокислоталарнинг мураккаб эфирлари, нитромезитилен танланган.

Тадқиқотнинг предмети малеин кислота ва ангидридининг турли функционал гуруҳларга эга бўлган алифатик, ароматик ва гетероциклик аминлар билан нуклеофил алмашилиш реакциялари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотлар жараёнида органик кимё усуллари, юпқа қатлам хроматографияси (ЮҚХ), газ-суюқлик хроматографияси (ГСХ) ва ИҚ-, УБ-, ^1H ва ^{13}C -ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, компьютер кимёсида ҳисоблаш ва биологик тадқиқот усуллар қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

нуклеофил бирикшиш ва алмашилиш реакциялари ёрдамида азот сақлаган малеин кислота ҳосилалари олишнинг янги усуллари яратилган;

малеин кислота моноамидларининг метанол ва этанол билан нуклеофил алмашилиш реакциялари фосфор (V) оксид иштирокида селектив бориши аниқланган;

илк бор N-(β -гидроксиэтил)малеинимиднинг сирка кислота ва галоген алмашган монохлор-, трифторсирка кислоталар иштирокида этерификация реакциялари олиб борилган ва тегишли алмашинган N-(β -ацетоксиэтил)малеинимид эфирлари олинган;

илк бор N-(алкилкарбоксифенил)малеинимид эфирларининг 2 хил синтез усули: малеин ангидриднинг аминокислоталар билан реакцияси ва N-(4-карбоксифенил)малеинимидларнинг спиртлар иштирокидаги реакциялари амалга оширилган;

илк бор N-(β -гидроксиэтил)малеинимидни икки хил шароитда галогенлаш орқали (тионил хлорид ва мис (I) хлорид тузи иштирокида)

N-(β-хлорэтил)малеинимид синтез қилинган ва N-(2-ацетоксиэтил)малеинимид олишнинг янги усули яратилган;

илк бор нитромезитиленнинг N-(β-гидроксиэтил)малеинимид билан электрофил алмашиниш реакцияларида концентрланган сульфат ва фосфат кислота аралашмаси, N-(β-хлорэтил)малеинимид билан реакциялар учун эса $FeCl_3 \cdot 12H_2O$ самарали катализатор бўлиши, C-амидоэтиллаш реакцияларининг фазовий жihatдан селектив бориши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

малеин кислотанинг алкил, арил ва эфир гуруҳларини сақлаган 31 та янги моно- ва бис-имидли бирикмалари қаторида бактерицид, фунгицид, ўстирувчанлик ва антиоксидант фаоллик кўрсатувчи ҳосилалари олинган;

N-(2-ацетоксиэтил)малеинимид ва N-(2,4-дихлорфенил)малеинамидлар патоген микроорганизмларга қарши бактерицидлик, фунгицидлик фаолликни, N-(β-гидроксиэтил)малеинамид ва N-(3-гидроксифенил)малеинамидлар буғдой уруғларининг ўсишига самарали ўстирувчанлик хоссасини намоён қилиши аниқланган;

(Z)-4-(1-карбоксиэтиламино)-4-оксобутен-2, (Z)-4-(2-амино-4,6-диметилпиримидин)-4-оксобутен-2 кислота, N-(β-гидроксиэтил)малеинамидларнинг антиоксидантлик фаоллиги ва N-(β-гидроксиэтил)малеинамиднинг IV синф кам захарли бирикмалар синфига кириши ($LD_{50} - 1530$ мг/кг) аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Ишда қўлланилган замонавий физик-кимёвий усуллар – ЮҚХ, ГСХ, ИҚ-, УБ- 1H ва ^{13}C -ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометриялар ва бошқа усуллар ёрдамида исботланиши, спектрал усуллардан олинган натижаларнинг замонавий Chem Draw Ultra, Hyper Chem-(untitled), Chem3D-[Untitled-1] дастурида текширилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, малеин кислотанинг азот сақлаган моноамидли ва имидли ҳосилаларининг мақсадли синтезларини нуклеофил алмашиниш реакциялари орқали амалга ошириш мумкинлиги, реакция тезлиги ва маҳсулот унумига эритувчининг табиати таъсири тадқиқ этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, малеин кислотанинг янги ҳосилалари қаторида бактерицидлик, фунгицидлик, антиоксидантлик, ўстирувчанлик хусусиятига эга бўлган бирикмалар борлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Малеин кислотанинг моноамидли ва имидли ҳосилалари асосида янги бирикмаларини самарали синтез қилиш усуллари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ўстирувчанлик хусусиятга эга бўлган N-(β-гидроксиэтил)малеинамид, N-(3-гидроксифенил)малеинамидлар Қорақалпоғистон Республикаси Тўрткўл фермер хўжаликлари дала майдонларида буғдой ҳосилдорлигини ошириш учун жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси қишлоқ хўжалиги вазирлигининг 2021 йил 25 майдаги 02/025-2226-сонли маълумотномаси). Натижада

ўстирувчанлик кузги бугдой ҳосилдорлигини 5-7 ц/га оширган ва рентабеллик даражасини 11-12 %га кўтариш имконини берган;

N-(2-ацетоксиэтил)малеинимид ва N-(2,4-дихлорфенил)малеинамидларни металл конструкцияларнинг биокоррозиясига қарши ингибитор сифатида “Муборак газни қайта ишлаш заводи” МЧЖда амалиётга жорий этилган (Муборак газни қайта ишлаш заводининг 2021 йил 28 майдаги №402/G’К-05-сонли маълумотномаси). Натижада металл конструкция ва қурилмаларининг эксплуатацион хоссаларини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация ишининг асосий натижалари 4 та халқаро ва 13 та Республика илмий-амалий анжуманларида маъруза кўринишида баён этилган ҳамда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 2 та мақола республика, 3 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 114 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.

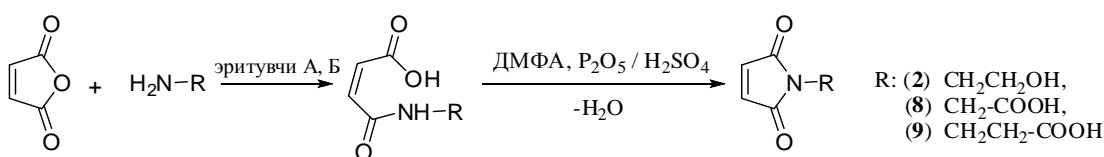
Диссертациянинг «**Малеин кислота ҳосилаларининг синтези, хоссалари ва қўлланилиш соҳалари**» деб номланган **биринчи бобида** malein кислотанинг amid ва imid гуруҳи тутган бирикмаларини синтез қилиш усуллари, фаол қўшбоғ иштирокидаги реакциялари ва улар қўлланилишининг асосий йўналишлари, malein кислота ҳосилалари асосида синтез қилинган бирикмаларнинг ишлатилиш соҳаларига оид хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг «**N-Алкил, арил maleинамид, imid ҳосилалари синтези ва улар асосида мураккаб эфир олиш реакциялари**» деб номланган **иккинчи бобида** malein ангидрид ва malein кислотанинг турли функционал гуруҳларга эга бўлган алифатик, ароматик ва гетероҳалқали моноаминлар, диаминлар билан олиб борилган реакциялари асосида malein кислотанинг моноамидли ва imидли бирикмалари синтезлари бўйича олинган натижалар муҳокама қилинган. Синтез қилинган бирикмаларнинг баъзи таркибий аналогларининг мураккаб эфирларини олиш реакциялари муҳокама қилинган

Малеин ангидриднинг алифатик моноаминлар билан реакциялари. Бу бўлимда malein ангидриднинг моноэтаноламин, учламчи-бутиламин, amino

кислоталардан (глицин, α - ва β -аланин, α -аминокапрон кислота)лар билан реакциялари олиб борилган. Олинган бирикмаларнинг физик катталиклари аниқланган.

Дастлаб, малеин ангидриднинг моноэтанолламин билан эритувчисиз ва эритувчилар иштирокидаги реакциялари олиб борилди, реакция натижаларига кўра иккала усулда ҳам N- β -(гидроксиэтил) малеинамид (N- β -ГЭМА) (**1**)ни олишга эришилди. Эритувчисиз шароитда олиб борилган реакцияга нисбатан, ацетонда олиб борилган реакцияда модда (**1**)ни 83% унум билан олинди. Малeин ангидриднинг алифатик аминакарбон кислоталардан глицин, α -, β -аланин ва α -аминокапрон кислоталар билан 0,1 моль миқдорда муз сирка кислота эритмасида реакциялар олиб борилди. Бу реакция учун ўз табиатига ўхшаш эритувчи сирка кислота танлаб олинди (1-жадвал).



A - ацетон; R: (1) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, (7) $\text{C}(\text{CH}_3)_3$

B - сирка кислота; R: (3) $\text{CH}_2\text{-COOH}$, (4) $(\text{CH}_3)\text{-}\alpha\text{-CH-COOH}$, (5) $\beta\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-COOH}$, (6) $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-}\alpha\text{-CH-COOH}$

1-жадвал

Малеин ангидрид ва алкилмоноаминларнинг 1:1 моль нисбатда олинган реакция шароитлари ва унумлари

Бирикма рақами	R	Ҳарорат, °C	Эритувчи (А, Б)	Реакция давомийлиги (соат)	Маҳсулот унуми, %
1	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$	0:56:-12	Ацетон	2.5	85
3	$\alpha\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$	20-25	Сирка кислота	24	70
4	$(\text{CH}_3)\text{-}\alpha\text{-CH-CO}_2\text{H}$	20-25		24	45
5	$\beta\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$	20-25		24	50
6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-}\alpha\text{-CH-CO}_2\text{H}$	20-25		30	53
7	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	0:20-25	Ацетон	2	80

Кейинги босқичда P_2O_5 ва кам миқдордаги сульфат кислота иштирокида халқаланиш реакцияси 2-3 соат давомида амалга оширилди ва тегишлича (**2**) N- β -ГЭМИ 85 %, (**8**) 2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил) этан кислота 70 %, (**9**) 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил) пропан кислота 63,5 % унум билан синтез қилинди.

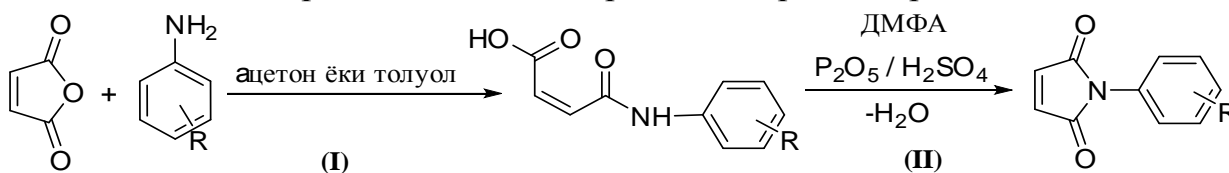
Олинган бирикмаларнинг тузилиши ИҚ-, ^1H ЯМР-спектроскопия ва хромато-масс-спектрометрия усуллари орқали тасдиқланди (2-жадвал).

N-Моноалкилмалеинамид ва имидларнинг ИҚ-, ¹H ЯМР- спектридаги сигналлар ва хромато-масс спектрида қайд этилган ионлар

ИҚ-спектри ($\nu, \delta \text{ см}^{-1}$)			
1	3446(ν_{NH}), 3309 (ν_{OH}), 1388(δ_{OH}), 1726, 1687($\nu_{\text{C=O}}$), 3103, 1539($\nu, \delta_{\text{-N-CO-}}$), 2960, 2868 ($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_2}$), 1627 ($\nu_{\text{C=C}}$), 825 ($\delta_{\text{C-H}}$),	5	3323 (ν_{NH}), 1703, 1687 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1537 ($\nu_{\text{-N-CO-}}$), 2690 ($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_2}$), 1625 ($\nu_{\text{C=C}}$), 3051 ($\nu_{\text{C-H}}$), 864 ($\delta_{\text{C-H}}$).
2	3393 (ν_{NH}), 3131 ($\nu_{\text{=CH}}$), 2919, 2887 ($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_2}$), 1711 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1632 ($\nu_{\text{C=C}}$).	6	1701, 1688 ($\nu_{\text{C=O}}$), 3100, 1500 ($\nu, \delta_{\text{-N-CO-}}$), 2954 ($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_3}$), 1419 (δ_{CH}), 1640 ($\nu_{\text{C=C}}$), 896 ($\delta_{\text{C-H}}$).
3	3313 (ν_{NH}), 1716, 1676 ($\nu_{\text{C=O}}$), 3053, 1506 ($\nu, \delta_{\text{-N-CO-}}$), 2922 ($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_2}$), 1612 ($\nu_{\text{C=C}}$), 864 ($\delta_{\text{C-H}}$).	7	3263 (ν_{NH}), 1670($\nu_{\text{C=O}}$), 1533 ($\delta_{\text{-N-CO-}}$), 2966 ($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_3}$), 1639 ($\nu_{\text{C=C}}$), 3053 ($\nu_{\text{C-H}}$), 848 ($\delta_{\text{C-H}}$).
4	3305 (ν_{NH}), 1718, 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1525 ($\nu_{\text{-N-CO-}}$), 2937 ($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_3}$), 1396 (δ_{CH}), 1618 ($\nu_{\text{C=C}}$), 3053 ($\nu_{\text{=CH}}$), 866 ($\delta_{\text{C-H}}$).		
¹ H ЯМР-спектри			
1	3.24 с (H, OH), 3.54-4.25 т (2H, 2CH ₂), 4.87 с (H, NHCO), 6.19-6.41 д (2H, CH=CH J_{HH} 12,6), 6.30 с (H, COOH).	3	6.21-6.46 д (2H, CH=CH), 3.24-3.56 с (2H, COOH), 3.98 с (H, CH ₂), 4.86 с (H, NHCO).
2	2,87-3,60 т (2H, 2CH ₂), 7,89 с (2H, CH=CH), 5,99 с (H, -OH).	4	1.40-1.38 д (H, CH ₃), 3.24 с (H, NHCO), 4.40-4.46 дд (H, CH), 5.14 с (2H, COOH), 6.21-6.47 д (2H, CH=CH).
Масс-спектри			
1	m/z [158], 139, 114, 71.	8	m/z [169], 151, 141, 123, 110, 96, 88, 82, 73, 70, 60, 54, 42.
2	m/z [141], 123, 111, 98, 94, 82, 80, 78, 70, 66, 54, 43.	9	m/z [155], 110, 105, 82, 56, 54.

Малеин ангидрид ва малеин кислотанинг ароматик, гетероциклик моноаминлар билан реакциялари: реакциялар икки босқичда амалга оширилди. Дастлабки, биринчи (I) босқичдаги реакция эквимоляр нисбатда ацетон эритмасида амалга оширилди (3-жадвал).

Малеин ангидриднинг тегишли ариламинлар билан реакция тенгламаси:



- R:
- | | | | |
|--|---|---|--|
| (I), (II) 2-OH | (I) 3-OH | (I), (II) 4-NO ₂ | (I) 2-C ₄ H ₂ -4,6-(CH ₃) ₂ |
| (I) 2-CH ₃ | (I), (II) 3-NO ₂ | (I), (II) 4-Br | (I) 2-C ₅ H ₄ N |
| (I) 2-NO ₂ | (I), (II) 3-COOH | (I) 4-C ₆ H ₅ NN | (I) 4-C ₅ H ₄ N |
| (I), (II) 2-COOH | (I), (II) 3-COOC ₄ H ₉ | (I), (II) 4-COOH | (I), (II) 1-C ₁₀ H ₇ |
| (II) 2-COOC ₄ H ₉ | (I), (II) 3-COOC(CH ₃)CH ₂ CH ₃ | (I) 4-COOC ₄ H ₉ | |
| (I) 2-COOCCH ₂ COOC ₂ H ₅ | | (I) 4-COOC ₆ H ₁₃ | |
| (I) 2-COOCCH ₂ COOC ₄ H ₉ | | (I) 4-COOCCH ₂ C ₆ H ₅ | |
| (I) 2,4-Cl ₂ | | (II) 4-COOCCH ₂ CH ₂ Cl | |

Реакциялар малеин кислота билан ҳам олиб борилди. Аминларнинг малеин кислота билан реакцияларининг бориши малеин ангидридга нисбатан юқори ҳарорат ва узок вақт талаб этади. Реакциялар сирка кислота эритмасида олиб борилганда яхши натижага эришилди.

Малеин ангидрид (МА) ва арилмоноаминларнинг (ArA) биринчи (I) босқичдаги реакция натижалари

Бирикма раками	R	Эритувчи	унуми, %	Бирикма раками	R	Эритувчи	унуми, %	
11	2-OH	Ацетон	65	23	2,4-Cl ₂	Ацетон	81	
12	3-OH		60	27	2-CO ₂ CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅		46	
13	2-CO ₂ H		89	28	2-CO ₂ CH ₂ CO ₂ C ₄ H ₉		54	
14	3-CO ₂ H		91	29	3-CO ₂ C ₄ H ₉		60	
15	4-CO ₂ H		92	30	3-CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		78	
16	2-NO ₂		55	31	4-CO ₂ C ₄ H ₉		54	
17	3-NO ₂		95	32	4-CO ₂ C ₆ H ₁₃		48	
18	4-NO ₂		78	33	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅		94	
19	2-CH ₃		85	Гетероциклик бирикма				
20	4-Br		86	24	2-C ₄ N ₂ -4,6-(CH ₃) ₂		Ацетон	88
21	4-N=N-C ₆ H ₅		77	25	2-C ₅ H ₄ N		Толуол	63
22	1-C ₁₀ H ₇		95	26	4-C ₅ H ₄ N			77

МА:ArA моль нисбатлари:(1:1); реакция харорати 0 °C дан 20-25 °C гача

Синтез асосида олинган N-моноарилмалеинамидли бирикмаларнинг деярли кўпчилиги қаттиқ моддалардир (4-жадвал).

Синтез асосида олинган N-моноарилмалеинамидларнинг физик-кимёвий катталиклари

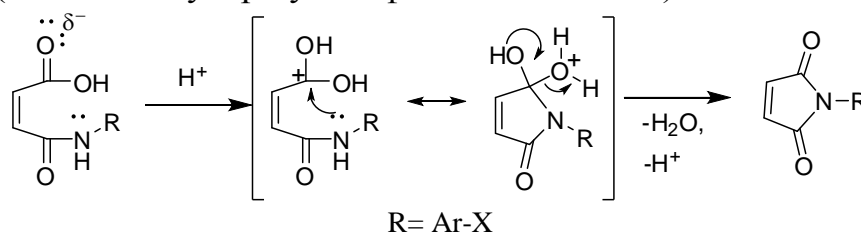
Б*	Mr	Брутто формуласи	T _{суюк} °C	Rf	Б*	Mr	Брутто формуласи	T _{суюк} °C	Rf
11	207	C ₁₀ H ₉ NO ₄	164-165	0,22	23	260	C ₁₀ H ₇ NO ₃ Cl ₂	211-212	0,23
12	207	C ₁₀ H ₉ NO ₄	169-170	0,24	27	321	C ₁₅ H ₁₅ NO ₇	75-77	**0,68
13	235	C ₁₁ H ₉ NO ₅	216-218	*0,38	28	349	C ₁₇ H ₁₉ NO ₇	мойсимон	***0,60
14	235	C ₁₁ H ₉ NO ₅	209-210	*0,49	29	291	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅	150-152	*0,50
15	235	C ₁₁ H ₉ NO ₅	240-242	0,30	30	291	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅	178-180	*0,63
16	236	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₅	119-120	0,27	31	291	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅	160-163	**0,67
17	236	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₅	193-195	0,19	32	319	C ₁₇ H ₂₁ NO ₅	190-192	***0,61
18	236	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₅	197-198	0,21	33	325	C ₁₈ H ₁₅ NO ₅	116-118	***0,70
19	205	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	115-116	0,32	Гетероциклик бирикма				
20	270	C ₁₀ H ₈ NO ₃ Br	192-194	0,28	24	221	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃	159-162	0,42
21	295	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	174-175	*0,75	25	192	C ₉ H ₈ N ₂ O ₃	129-130	**0,22
22	241	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃	148-149	0,29	26	192	C ₉ H ₈ N ₂ O ₃	82-85	**0,18

Б*-бирикма раками

бензол:метанол 3:1, *1:1, **бензол:ацетон 3:1, ***бензол:хлороформ 3:1

Реакциянинг иккинчи (II) босқичи, яъни дегидратлаш жараёни юқоридаги шароит (P₂O₅ ва кам микдордаги сульфат кислота)да олиб борилди (5-жадвал).

Реакция (ички молекуляр нуклеофиль алмашиниш) механизми:



Халқаланиш реакциялари натижасида олинган N-арилмалеинимид ҳосилаларининг физик катталиклари

Бирик-ма	X	унум, %	T _{суюқ.} °C	Rf	Бирик-ма	X	унум, %	T _{суюқ.} °C	Rf
34	o-CO ₂ H	60	155-160	0,32	40	п-NO ₂	85	130-131	**0,33
35	м-CO ₂ H	72	189-190	*0,35	41	o-OH	55	112-114	**0,44
36	п-CO ₂ H	75	246-250	0,30	42	м-CO ₂ C ₄ H ₉	^A 77	50-52	**0,90
37	1-C ₁₀ H ₇	90	112-113	**0,45	43	м-CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	^A 63	148-151	**0,87
38	п-Br	70	124-126	**0,31	44	o-CO ₂ C ₄ H ₉	^A 52	88-90	0,66
39	м-NO ₂	88	145-146	**0,37	45	п-CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	^A 63	мойсимои	0,42

(ДМФАда, P₂O₅/H₂SO₄ 70-80°C, 2-4 с. ва А-усул ДМФА, P₂O₅ 3 с.) бензол : метанол 1:1, *1:3, **3:1

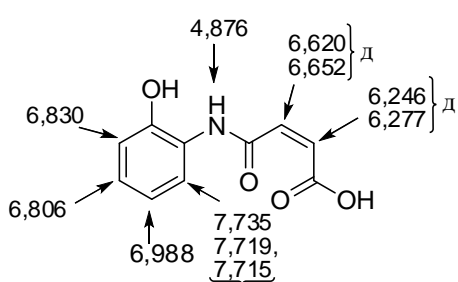
Реакцияларнинг эътиборли жиҳати шундаки, ароматик ҳалқада электроноакцептор ўринбосарлар бўлса, халқаланиш осон боради ва маҳсулотлар юқори унум билан ҳосил бўлади.

N-Арилмалеинамидлар ва имидларнинг ИҚ-спектр таҳлили (ν, δ см⁻¹)

11	3394 (ν _{NH}), 3145 (ν _{OH}), 1456, 1352 (δ _{OH}), 1494, 1413 (ν _{C=C} , ArH), 3053 (ν _{C-H} , ArH), 840, 758 (δ _{C-H} , ArH), 1537 (ν _{N-CO-}), 1614 (ν _{C=C}), 1693 (ν _{C=O}).	12	3305, 1575 (ν, δ _{-N-CO-}), 3211 (ν _{OH}), 1471, 1377 (δ _{OH}), 1377 (ν _{C=C} , ArH), 2970 (ν _{C-H} , ArH), 839, 775 (δ _{C-H} , ArH), 1631 (ν _{C=C}), 1699 (ν _{C=O}).
13	3097, 1579 (ν, δ _{-N-CO-}), 1692 (ν _{C=O}), 1488, 1401 (ν _{C=C} , ArH), 3030 (ν _{C-H} , ArH), 752 (δ _{C-H} , ArH), 1456, 1228 (δ _{OH}).	14	3284 (ν _{NH}), 3284 (ν _{OH}), 1492, 1290 (δ _{OH}), 1492, 1406 (ν _{C=C} , ArH), 3030 (ν _{C-H} , ArH), 752 (δ _{C-H} , ArH), 3097, 1556 (ν _{-N-CO-}), 1633 (ν _{C=C}), 1699 (ν _{C=O}).
15	3459 (ν _{NH}), 3361 (ν _{OH}), 1520, 1286 (δ _{OH}), 1420, 1441 (ν _{C=C} , ArH), 2544 (ν _{C-H} , ArH), 770 (δ _{C-H} , ArH), 1559 (ν _{N-CO-}), 1623 (ν _{C=C}), 1661, 1659 (ν _{C=O}).	16	3053 (ν _{C-H} , ArH), 1585, 1436 (ν _{C=C} , ArH), 736 (δ _{C-H} , ArH), 2563 (ν _{OH}), 3172, 1514 (ν _{N-CO-}), 1658 (ν _{C=C}), 1707 (ν _{C=O}), 1276 (ν ^s NO ₂), 1585 (ν ^{as} NO ₂).
17	3097 (ν _{C-H} , ArH), 1540, 1440 (ν _{C=C} , ArH), 802, 734 (δ _{C-H} , ArH), 3265 (ν _{OH}), 3194, 1525 (ν _{-N-CO-}), 1620 (ν _{C=C}), 1712 (ν _{C=O}), 1269 (ν ^s NO ₂), 1587 (ν ^{as} NO ₂).	18	3083 (ν _{C-H} , ArH), 1594, 1406 (ν _{C=C} , ArH), 794, 748 (δ _{C-H} , ArH), 1547 (ν _{N-CO-}), 1629 (ν _{C=C}), 1705 (ν _{C=O}), 1254 (ν ^s NO ₂), 1594 (ν ^{as} NO ₂).
19	2875 (ν _{C-H} , ArH), 1583, 1431 (ν _{C=C} , ArH), 785 (δ _{C-H} , ArH), 3057, 1564 (ν _{-N-CO-}), 1633 (ν _{C=C}), 1703 (ν _{C=O}), 2875 (ν ^s CH ₃).	20	3055 (ν _{C-H} , ArH), 1486 (ν _{C=C} , ArH), 850, 821 (δ _{C-H} , ArH), 3265, 1531 (ν _{N-CO-}), 1625 (ν _{C=C}), 1703 (ν _{C=O}), 684 (ν ^s Br).
21	3057, 2883 (ν _{C-H} , ArH), 1498, 1406 (ν _{C=C} , ArH), 846, 767 (δ _{C-H} , ArH), 3277, 1531 (ν _{-N-CO-}), 1629 (ν _{C=C}), 1699 (ν _{C=O}).	22	3288, 1531 (ν _{N-CO-}), 1633 (ν _{C=C} , ArH), 3053 (ν _{C-H} , ArH), 846, 763 (δ _{C-H} , ArH), 1637 (ν _{C=C}), 1708 (ν _{C=O}).
23	3072, 2995 (ν _{C-H} , ArH), 1580, 1462 (ν _{C=C} , ArH), 769 (δ _{C-H} , ArH), 3242, 1577 (ν _{N-CO-}), 1600 (ν _{C=C}), 1716 (ν _{C=O}), 860 (ν ^s Cl).	24	3037 (ν _{C-H}), 788 (δ _{C-H}), 1505 (δ _{-N-CO-}), 1620 (ν _{C=C}), 1685 (ν _{C=O}).
26	3095, 2924 (ν _{C-H}), 826 (δ _{C-H}), 1524 (δ _{-N-CO-}), 1567 (ν _{C=C}), 1644 (ν _{C=O}).	37	3096 (ν _{C-H} , ArH), 1508 (ν _{C=C} , ArH), 800, 771 (δ _{C-H} , ArH), 1596 (ν _{C=C}), 1705 (ν _{C=O}).
39	3101 (ν _{C-H}), 1533, 1483 (ν _{C=C} , ArH), 831, 694 (δ _{C-H} , ArH), 1582 (ν _{C=C}), 1723 (ν _{C=O}), 1217 (ν ^s NO ₂).	46	1499.90 (ν, δ _{-N-CO-}), 1558.34 (ν _{C=C} , ArH), 3053.32 (ν _{C-H} , ArH), 812, 709 (δ _{C-H} , ArH), 1627.86 (ν _{C=C}), 1666.99 (ν _{C=O}).

Олинган N-арилмалеинамид ва имид бирикмаларнинг тузилиши ИҚ-, ^1H ЯМР-спектроскопия ва хромато-масс-спектрометрия усули орқали тасдиқланди.

ИҚ-спектр натижаларига кўра шуни айтиш мумкинки, мономалеинамидларнинг характерли сигналларидан бўлган малеин кислота қўш боғининг кам интенсивликка эга валент соҳалардаги тебранишлари $1660\text{-}1600\text{ см}^{-1}$ ва кучли интенсив карбонил гуруҳига хос бўлган $1720\text{-}1680\text{ см}^{-1}$, амид гуруҳига хос $3400\text{-}3190$, $1545\text{-}1560\text{ см}^{-1}$ соҳаларида валент ва деформацион тебранишлари кузатилади. Малеинимидларда эса карбоксил гуруҳининг $1725\text{-}1690\text{ см}^{-1}$ соҳаларда ва имид гуруҳининг $1350\text{-}1330\text{ см}^{-1}$ соҳалардаги тебранишлари кузатилади (6-жадвал).

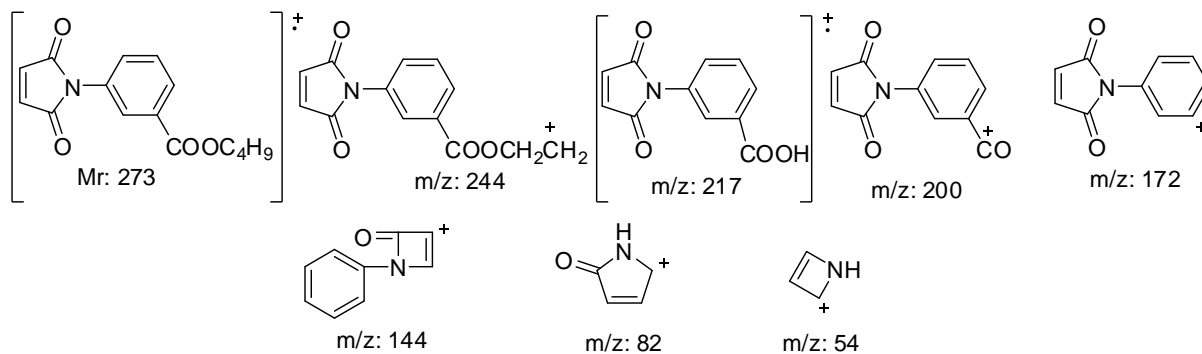


11нинг ^1H ЯМР-спектрида (эритувчи дейтерийланган метанол) ароматик халқанинг тўртта водород протонлари мультиплет сигналлари $\delta=6,77\text{-}7,73$ м.у.да (4H , ArH_4) кузатилди. Карбоксилга боғланган қўш боғ тутган углерод атомидаги водород протонининг дублет сигнали $\delta=6,24\text{-}6,27$ м.у. да (H , $\text{CH}=\text{CH}$); амид

гуруҳига боғланган қўш боғ тутган углерод атомидаги водород протонининг дублет сигнали $\delta=6,62\text{-}6,65$ м.у. да (H , $\text{CH}=\text{CH}$); амид гуруҳидаги водород протонининг синглет сигнали $\delta=4,87$ м.у.да (H , NH) ва ароматик халқадаги учинчи ҳолатда гидроксил гуруҳининг синглет сигнали $\delta=3,24$ м.у.да (H , OH) кузатилди.

^1H ЯМР-спектр натижаларининг хулосаси сифатида шуни айтиш мумкинки, мономалеинамидларнинг характерли малеин кислота қўш боғ тутган углерод атомидаги протонлари дублет сигнали $\delta=6,20\text{-}6,70$ м.у. J_{HH} $12,5\text{-}12,6$ беради, малеинимидларда эса қўш боғ тутган углерод атомидаги протонларининг $\delta=7,89$ м.у. даги синглет сигнали кузатилади (7-жадвал).

N-Арилмалеинимидларнинг масс-спектр таҳлили шуни кўрсатдики, бу бўлакчи m/z 217, 200, 172 ионлар энг юқори интенсивликда намоён бўлади (7-жадвал).

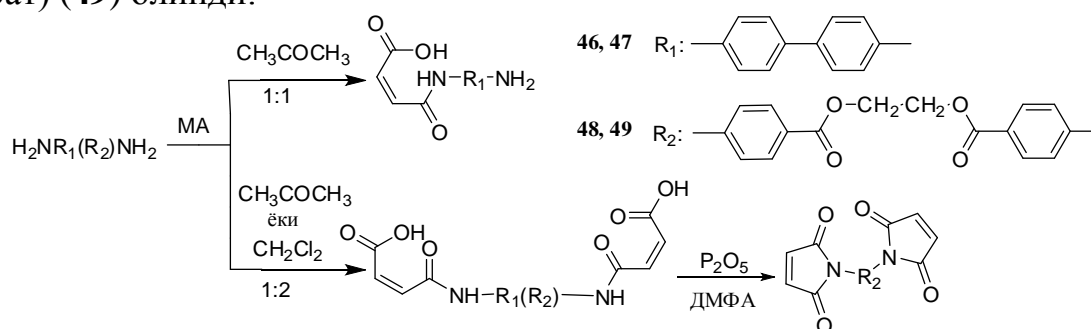


Бирикмаларнинг ^1H ЯМР- спектридаги сигналлар ва хромато-масс спектрида қайд этилган ионлар

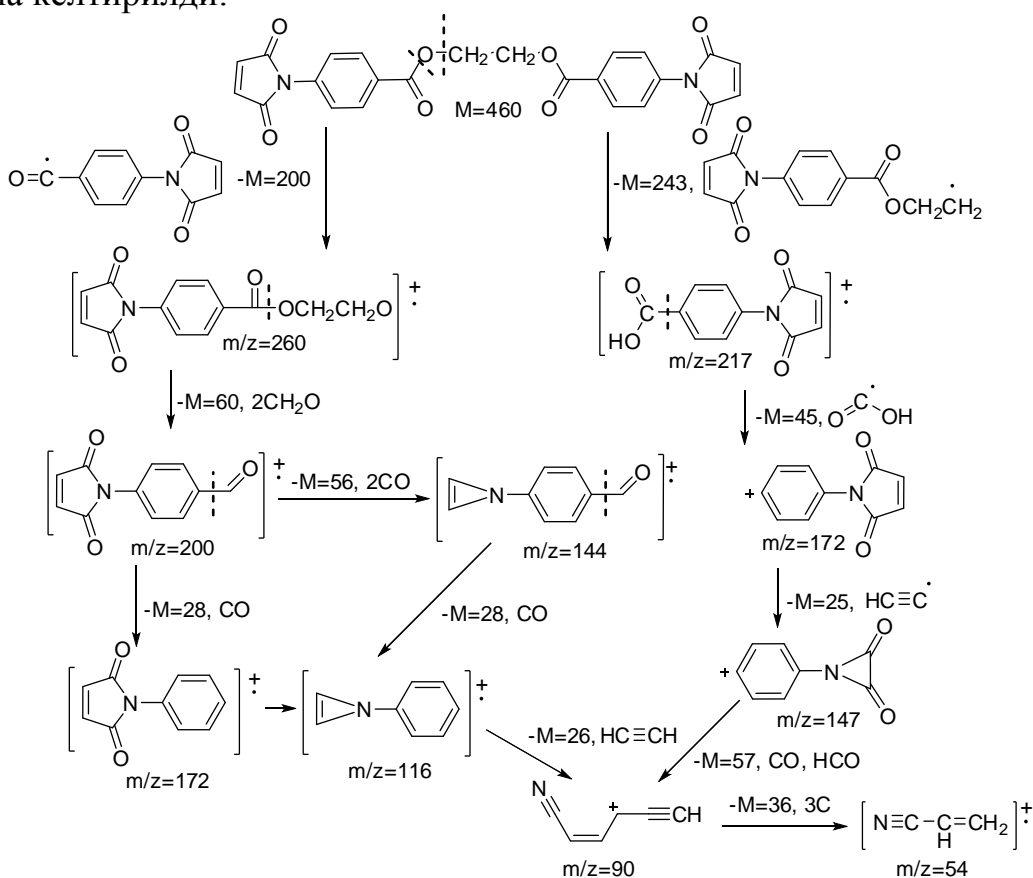
N-Арилмалеинамидларнинг ^1H ЯМР-спектрлари маълумотлари			
12	4.92 с (H, NHCO), 6.22-6.51 дд (2H, CH=CH, J_{HH} 12,5), 6.55-7.17 м (4H, ArH)		
14	4.82 с (H, NHCO), 6.25-6.52 дд (2H, CH=CH, J_{HH} 12,4), 7.39-8.21 м (4H, ArH)		
16	4.88 с (H, NHCO), 6.26-6.57 дд (2H, CH=CH, J_{HH} 12,5), 7.30-8.05 м (4H, ArH)		
17	4.84 с (H, NHCO), 6.25-6.52 дд (2H, CH=CH, J_{HH} 12,5), 7.51-8.58 м (4H, ArH)		
20	4.84 с (H, NHCO), 6.24-6.50 дд (2H, CH=CH, J_{HH} 12,5), 7.41-7.52 м (4H, ArH)		
21	4.15 с (H, NHCO), 6.23-6.54 дд (2H, CH=CH, J_{HH} 12,5), 6.69-7.86 м (4H, ArH)		
22	4.86 с (H, NHCO), 6.29-6.72 дд (2H, CH=CH, J_{HH} 12,6), 7.44-7.99 м (4H, ArH)		
N-Арилмалеинамидларнинг масс-спектрлари (m/z) маълумотлари			
11	[M+H] ⁺ 208; 190, 163, 133, 95, 78, 64, 48, 32		
12	[M+H] ⁺ 208; 128, 112, 100, 84, 69, 58, 41, 29		
20	[M] ⁺ 271; 253, 239, 185, 157, 143, 129, 97, 87, 74, 57, 43, 28		
21	[M] ⁺ 296; 264, 222, 180, 69, 55, 41, 29		
N-Арилмалеинимидларнинг масс-спектрлари маълумотлари			
	M ⁺	min:	m/z
42	273	14.068-14.114	244, 217, 172, 144, 116, 82, 54
43	273	13.627-13.650	244, 200, 172, 144, 116, 90, 54
44	273	11.264-11.287	228, 200, 173, 145, 116, 90, 54
45	279	13.488-13.535	255, 223, 200, 171.9, 146, 123, 90, 54

Малеин ангидридининг ароматик диаминлар билан реакциялари. Бензидиннинг малеин ангидрид билан эквимольяр нисбатдаги реакцияси ацетонда олиб борилди ва тегишли малеин кислотасининг моноариламиди синтез қилиб олинди. Моноариламид (**46**) 64% унумни ва бис-ариламид (**47**) 92% унумни ташкил қилди. Бензидиннинг 2МА билан реакциясини CH_2Cl_2 эритувчисида олиб борилса бис-ариламид (**47**) 97 % унум билан ҳосил бўлади. **ИҚ-спектр:** (**47**) 1518 (ν , δ -N-CO-), 1558.34 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$, ArH), 3053.32 ($\nu_{\text{C}-\text{H}}$, ArH), 850, 762 ($\delta_{\text{C}=\text{C}}$), 1693.94 ($\nu_{\text{C}-\text{H}}$, ArH), 1627.67 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$).

Этан-1,2-диил-бис (4-аминобензоат) эфирини малеин ангидрид билан реакцияси олиб борилди ва малеин кислотанинг бис амидли 210-215°C суюқланувчи оқиш сарғиш кукунсимон ҳосиласи **48** 63% унум билан олинди. Кейинги реакцияда дегидратлаш орқали бис-малеинимид ҳосиласи **49** синтез қилинди. Дегидратлаш реакцияси P_2O_5 иштирокида, эритувчи ДМФА 75-80°C хароратда 4-5 соат давомида олиб борилди. Унум 44%, $T_{\text{суюқ.}}=188-190^\circ\text{C}$ да суюқланувчи этан-1,2-диил бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1-Н-пиррол-1-ил) бензоат) (**49**) олинди:

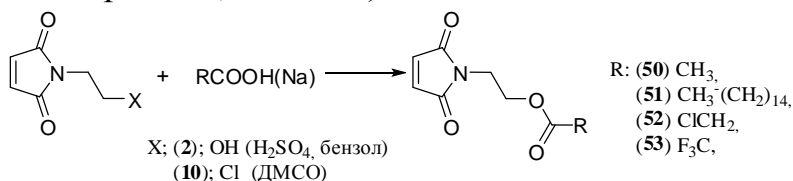


Этан-1,2-диил-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пирролил-1-) бензоат) 49нинг хромато-масс-спектрометрида бўлакчи ионлар ҳосил бўлиши куйидагича келтирилди:



Малеин кислота ҳосилаларининг мураккаб эфирлари синтези: Бу бўлимда баъзи азот сақлаган малеин кислота ҳосилаларининг мураккаб эфирларини синтез қилиш реакциялари муҳокама қилинган.

N-Этилолмалеинимиднинг мураккаб эфирлари синтези: 2 ва 10нинг алифатик кислоталар ва тузи билан мураккаб эфирларини олиш куйидаги шароитларда олиб борилди (8-жадвал):



8-жадвал

Моддалар (2 ва 10)нинг алифатик карбон кислоталар ва натрий ацетат билан реакция шароитлари

№	R	Реагентларнинг моль нисбатлари, (2) : К.К. : H ₂ SO ₄ (бензол) (10) : К.К. Na (ДМСО)	Реакциянинг давомийлиги, соат	Олинган бирикмани брутто формуласи	Унум, %	Rf
1	CH ₃	1:4:0,5	4-5	C ₈ H ₉ NO ₄	48	0,47*
2	CH ₃ (CH ₂) ₁₄	1:3:1	6	C ₂₃ H ₃₇ NO ₄	18	0,20**
3	ClCH ₂	1:2:1	3-4	C ₈ H ₈ NO ₄ Cl	38-41	0,38**
4	F ₃ C	1:3:0,3	2,5-3	C ₈ H ₆ NO ₄ F ₃	48	0,40**
5	CH ₃ (Na)	1:3	2,5-3	C ₈ H ₉ NO ₄	60	0,47*

*бензол-этилацетат 3:1, **бензол-метанол 1:1

Алифатик карбон кислоталарнинг N-(β-гидроксиэтил)малеинимид билан этерификация реакциясига киришиш қобилияти қуйидаги қатор бўйича ортиб бориши кузатилди: CH₃(CH₂)₁₄COOH < ClCH₂COOH < CF₃COOH.

Олинган бирикмаларнинг тузилиши ИҚ- ва УБ-спектрлар ёрдамида тасдиқланди (9-жадвал).

9-жадвал

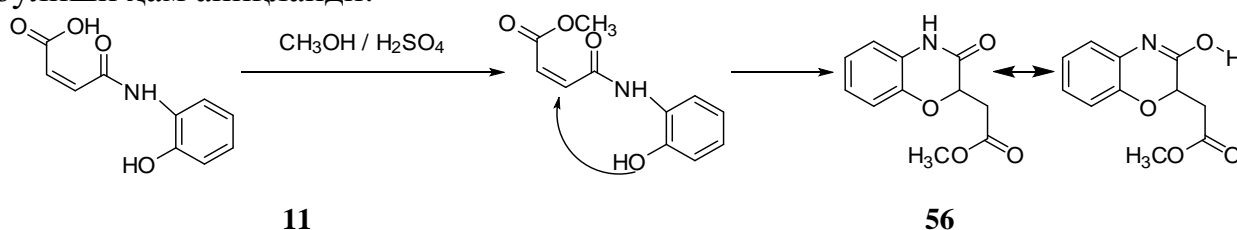
N-Этилолмалеинимид эфирларнинг ИҚ- ва УБ-спектрлари таҳлили

Бирикма рақами	Эфир	ИҚ (ν, cm ⁻¹)				УБ-спектр (метанол) (λ _{max} , нм)
		(C(O)OC)	(C=C)	(CH ₂)	(C=O)	
50	N-β-АЭМИ	1271	1419	2856	1651	-
51	N-β-ПЭМИ	1268	1414	2930	1663	225.30, 222.80
52	N-β-МХАЭМИ	1264	1402	2888	1705	206.00, 222.00
53	N-β-ТФАЭМИ	1270	1417	2867	1712	202.30, 206.30

N-(2-Ацетоксиэтил)малеинимид (**50**) ¹H ЯМР (ДМСО, δ, м.д): δ=7.01 (с, 2Н, HC=CH), 4.43 (т, 2Н, -CH₂-O-), 3.61 (т, 2Н, CH₂-N-), 1.98 (с, 3Н, -CH₃). ¹³C ЯМР (ДМСО, δ, м.д): δ=171.49 (C=O), 170.21(O=C-O), 134.87 (-CH=CH-), 60.12 (-O-CH₂-), 38.1 (N-CH₂-), 20.70 (-CH₃).

Малеин кислота моноамидлари асосида мураккаб эфирлар синтези. Тажриба натижасида олинган айрим моноарилмалеинамид ҳосилаларининг спиртлар билан реакцияси орқали мураккаб эфирлар олинди. Дастлаб метанол ва этанол билан реакциялари P₂O₅ / H₂SO₄ иштирокида 3-4 соат давомида қиздириш орқали олиб борилди.

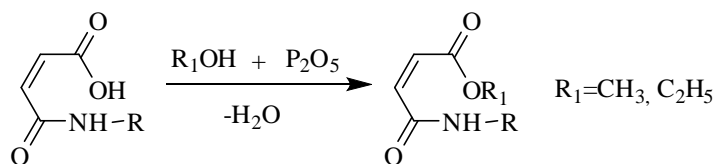
Арилмоноамидларнинг бензол ҳалқасида орто ҳолатда гидроксил гуруҳ бўлса унда малеин кислота қолдиғидаги қўшбоғга нуклеофил бирикиши ҳам кузатилади ва тегишли гетероҳалқали маҳсулот ҳосил бўлади. Яъни **11**нинг метанол билан реакциясида модда **56** ва қўшимча маҳсулотлар N-2-(гидроксифенил)малеинимид, N-2-(метоксифенил)малеинимидлар ҳосил бўлиши ҳам аниқланди:



Реакцияларни сульфат кислотасиз P₂O₅ нинг 1:6 (P₂O₅ : ROH) нисбатда олиб бориш билан юқоридаги камчиликларни бартараф этиш мумкин.

P₂O₅ нинг спиртлар билан 1:6 нисбатдаги аралашмада алкилфосфор эфир (RO)₂P(O)(OH) олинади, бу реагент карбон кислоталарда борадиган этерификация реакциясини олиб боришдаги энг яхши реагентлиги аниқланган (10-жадвал).

Этанолда эриш имконияти пастроқ бўлган моноамидларнинг реакциясида кам миқторда ДМФА солиш орқали амалга оширилганда яхши натижа берганлиги кузатилди.



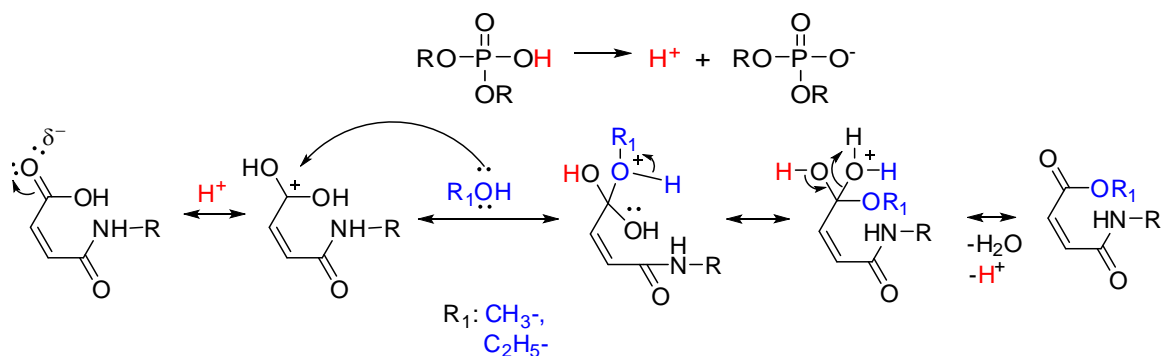
R: C(CH₃)₃, C₆H₄-2-OH, C₆H₄-3-OH, C₆H₄-4-NH=NH-C₆H₅,
C₆H₄-3-CO₂H, C₆H₄-2-NO₂, C₆H₄-3-NO₂, C₆H₄-4-NO₂

10-жадвал

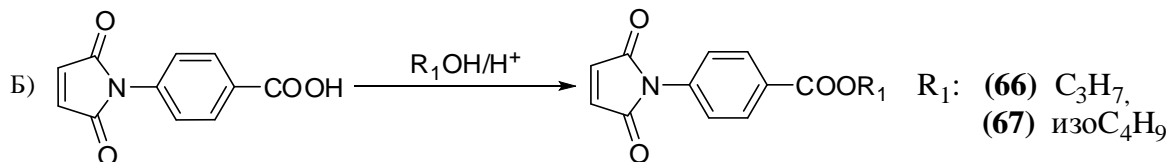
Айрим мономалеинамидларнинг метанол ва этанол билан реакция натижалари ва олинган бирикмаларнинг суюклиниш хароратлари

Бирикма рақами	R	унуми, %		T _{суюк.}		Бирикма рақами	R	унуми, %		T _{суюк.}					
		Эфир (R ₁)		Эфир (R ₁)				Эфир (R ₁)		Эфир (R ₁)					
		CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅			CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅				
57	58	C(CH ₃) ₃		45	55	152-154	133-132	62	-	C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H		46	-	240-244	-
56	-	C ₆ H ₄ -2-OH		42	-	136-139	-	63	64	C ₆ H ₄ -2-NO ₂		32	36	80-82	102-104
59	60	C ₆ H ₄ -3-OH		44	26	78-79	мойсимон	54	55	C ₆ H ₄ -3-NO ₂		48	30	140-141	136-137
61	-	C ₆ H ₄ -п-N ₂ -C ₆ H ₄		28	-	146-147	-	65	-	C ₆ H ₄ -4-NO ₂		43	-	169-170	-

Реакция механизми: P₄O₁₀ + 6ROH → 2(RO)P(O)(OH)₂ + 2(RO)₂P(O)OH
(RO)₂P(O)OH гидролизланганда кучсиз протон катализаторини беради:



Малеинимидобензой кислота эфирлари синтези. Тадқиқотларнинг Б усулида N-(карбоксифенил) малеинимидларнинг спиртлар билан сульфат кислота иштирокидаги этерификация реакцияси олиб борилди. N-(4-карбоксифенил) малеинимидларнинг пропил ва изобутил спиртлар билан олиб борилган реакцияларида тегишлича мураккаб эфирлар олишга эришилди (11-жадвал). Метил ва этил спиртлари билан маҳсулотлар ҳосил бўлмади.

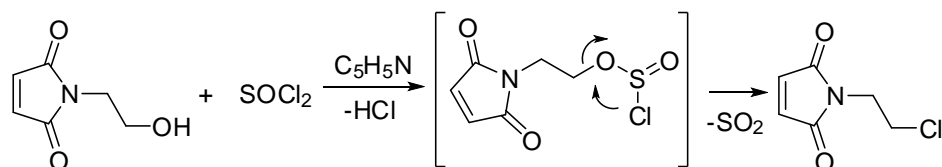


11-жадвал

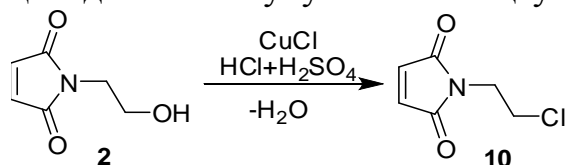
Б синтез усул асосида олинган бирикмаларнинг унуми, физик доимийликлари ва хромато-масс-спектр тахлили

Бирикма рақами	Унум %	T _{суюк.} °C	R _f бензол:метанол 3:1	Масс-спектр	
				min:	M ⁺ (m/z)
66	58	116-117	0.60	27.137-27.183	[259 H ⁺] 231, 200, 172, 144, 116, 90, 54
67	80	143-145	0.68	25.075-25.121	[273], 244, 200, 171.9, 144, 116, 90, 54

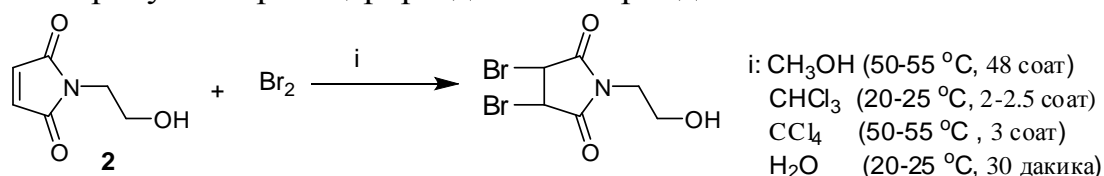
Диссертациянинг “Малеин кислота азотли ҳосилаларининг кимёвий ва биологик хоссалари” деб номланган учинчи боби Галогенлаш реакциялари: N-β-ГЭМИ (2) асосида N-β-ХЭМИ (10) синтези тионилхлорид иштирокида амалга оширилди. Реакция 0°C ва ундан паст ҳароратда, пиридин иштирокида олиб борилди, маҳсулот унуми 55 %ни ташкил этди.



Модда 10 ни водород хлорид, CuCl ва сульфат кислота иштирокида ҳам олиш мумкинлиги аниқланди ва 27 % унум билан маҳсулот олинди.

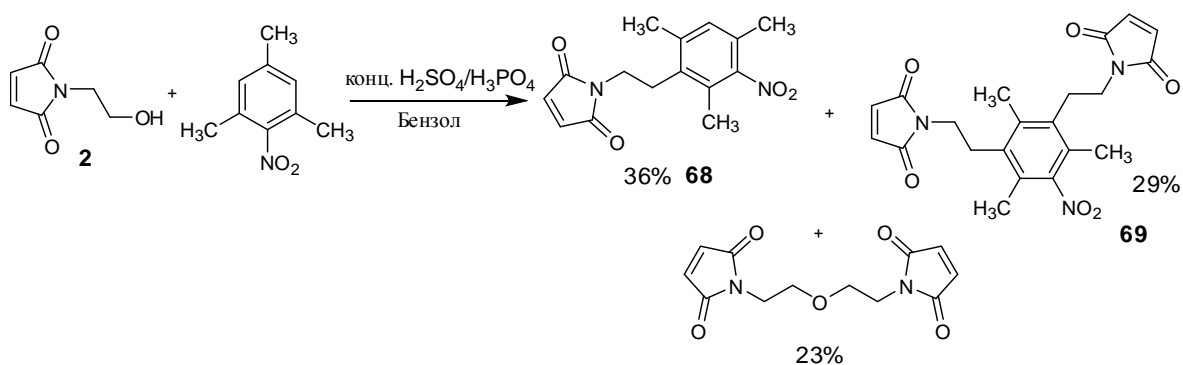


Модда 2 нинг қўш боғи ҳисобига борадиган бромлаш реакцияси қуйида келтирилган эритувчилар ва ҳароратда олиб борилди:

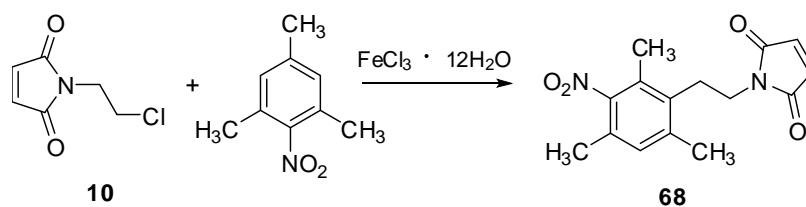


Гидрокси, галоген алкилмалеинимидлар билан C-амидоалкиллаш: амидоалкилловчи реагент N-(β-гидроксиэтил)малеинимид ва N-(β-хлорэтил)малеинимид асосида амидоалкиллаш реакцияси олиб борилди. Нитромезитиленни N-(β-гидроксиэтил)малеинимид билан концентранган сульфат кислота ва фосфат кислота аралашмаси катализаторлари иштирокида, N-(β-хлорэтил)малеинимид билан эса кам миқдордаги FeCl₃·12H₂O катализатор иштирокидаги реакциялари ўрганилди. Натижа шуни кўрсатдики, Льюис кислоталари иштирокида амидоалкиллаш реакциялари фазовий жиҳатдан селектив бориб, битта моно-алмашинган маҳсулот 68 юқори унум билан ҳосил бўлиши аниқланди ва реакциянинг оптимал шароити деб топилди. Синтез қилинган моддаларнинг тузилишини физик-кимёвий тадқиқот усуллари ёрдамида тасдиқланди.

Нитромезитиленни N-(β-гидроксиэтил)малеинимид билан C-амидоалкиллаш реакцияси: Нитромезитиленнинг N-(β-гидроксиэтил)малеинимид билан реакциясини сульфат, фосфат кислота аралашмалари иштирокида ўрганилди. Реакцияси учун реагентлар нитромезитилен: N-β-ГЭМИ: конц. H₂SO₄/H₃PO₄ 3:1 моллар нисбатида бензолда, 3-4 соат давомида олиб борилди:



Нитромезитиленнинг *N*-(β -хлорэтил) малеинимид билан электрофиль алмашиниш реакцияси ва *S*-амидоалкиллаш реакцияси механизми: Нитромезитиленнинг модда **10** билан $\text{FeCl}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ иштирокида амидоалкиллаш реакцияси $3:1:2,64 \cdot 10^{-4}$ моллар нисбатида, 100°C да олиб борилди. Реакция натижасига кўра, фақат моно алмашинган маҳсулот 2-(*N*-малеинимидоэтил)-1,3,5-триметилнитробензол (**68**) 58% унум билан ҳосил бўлиши аниқланди (12-жадвал).



12-жадвал

Нитромезитиленни *N*- β -ХЭМИ билан $\text{FeCl}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ катализатор иштирокида амидоалкиллаш реакция шароитлари

Субстрат	Реагентларнинг моль нисбатлари субстрат: 10 :кат-р	Реакция харорати, $^\circ\text{C}$	Реакция давомийлиги, соат	Олинган 68 бирикма	
				унуми, %	$T_{\text{суюқ}}$
Нитромезитилен	$3:1:2,64 \cdot 10^{-4}$	100	3	58	128-129
	$2:1:2,64 \cdot 10^{-4}$		3	55	
	$1:1:2,64 \cdot 10^{-4}$		4	50	

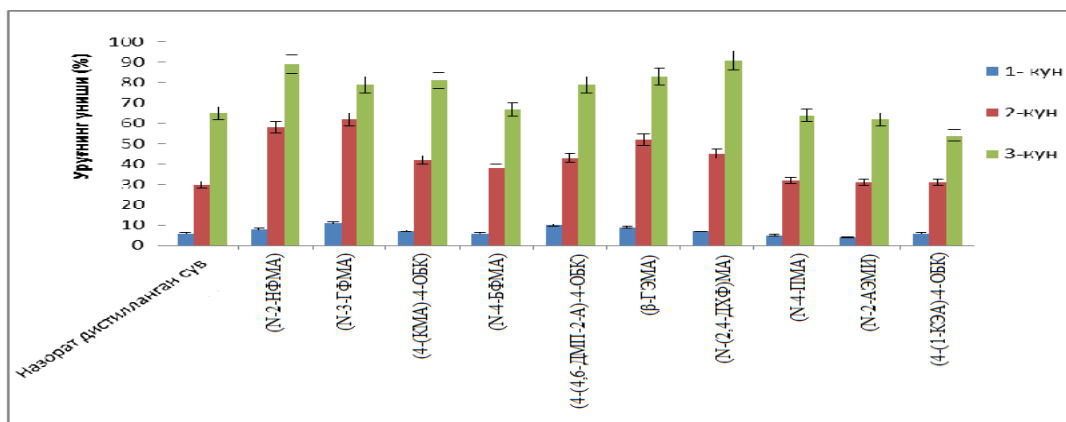
Модданинг **68** ИҚ-спектридаги соҳаларида (cm^{-1}) ютилиш частоталари: 2505, 1654, 1219 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$, $\text{A}_{\text{гн}}$), 785, 860, 912 ($\delta_{\text{C}-\text{H}}$, $\text{A}_{\text{гн}}$), 1703 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1658 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1259.52 ($\nu^{\text{s}}_{\text{NO}_2}$), 2875, 2792, 1431 (ν , δ_{CH_3}).

Моддаларнинг биологик хусусиятлари²: ўстирувчанлик фаоллиги ЎЗР ФА Микробиология институтининг “Ўсимлик хом-ашёларини биологик қайта ишлаш” лабораториясида кимёвий моддалар (**1**, **3**, **4**, **11**, **16**, **20**, **23**, **24**, **26**, **50**)нинг биологик фаоллигини аниқлаш учун лаборатория тажрибалари ўтказилди.

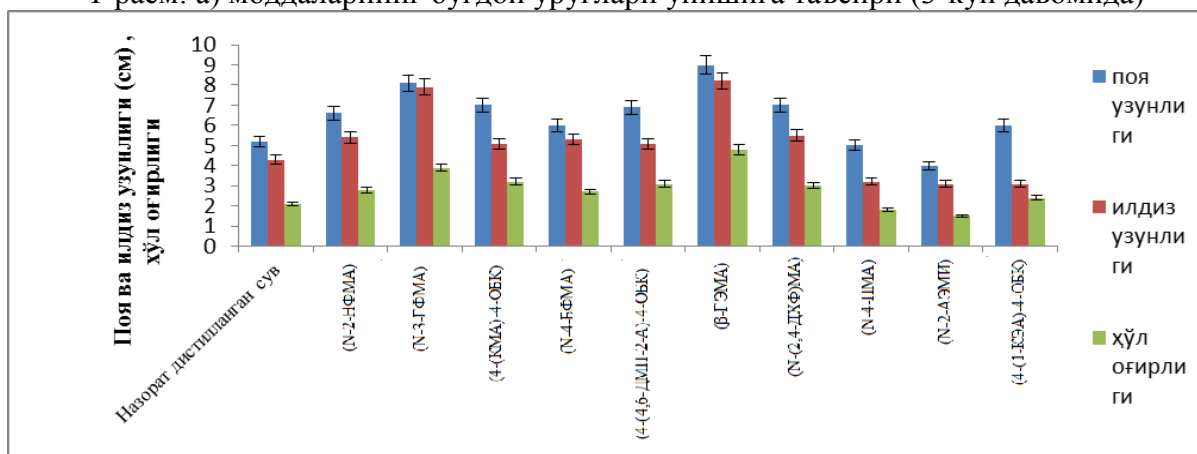
Олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра, энг юқори биологик фаоллик моддаси **1** билан инокуляция қилинган вариантда кузатилган, уруғларнинг унувчанлиги назоратга нисбатан 24 %га, поя узунлиги 22,2 %га, илдиз узунлиги

² Муаллиф ЎЗР ФА Микробиология институтида катта илмий ходимлари, б.ф.д. Н.А.Элова ва Ш.А.Ташбаевлар, М.Улуғбек номидаги ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти кичик илмий ходими Мустафакулов М.А., ЎЗР ФА О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институтининг Фармокология ва биологик фаол бирикмалар скрининги лабораториси жамоасига биологик хусусиятларини аниқлашда кўрсатган ёрдамлари учун ўзининг самимий миннатдорчилигини билдиради.

43,1% ва массаси 81,4%га ошганлиги аниқланган (1-расм). Бирламчи текширув лабораториядан олинган натижаларга асосланган ҳолда, дала майдонларида ҳам синовлар ўтказилди ва тадқиқот натижаларига кўра, кузги буғдойга ишлов берилган вариантда рентабеллик даражаси назоратга нисбатан 11-12 %га ошди.



1-расм: а) моддаларнинг буғдой уруғлари унишига таъсири (3-кун давомида)



б) моддаларнинг буғдой ўсимлигининг ривожланишига таъсири (16-кун давомида)

Бактериялар ва замбуруғларга қарши фаоллиги: ўтказилган тадқиқотлар натижалари синтез асосида олинган (1, 3, 4, 11, 16, 20, 23, 24, 26, 50) бирикмаларнинг 5, 10 ва 15 мг/мл концентрацияли эритмалари *Bacillus subtilis* вегетатив хужайраларини, шартли патоген бактериялардан *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Fusarium oxysporium*, *Monilia sp* ва *Fusarium oxysporium* каби патоген замбуруғларни тўхтатишда концентрацияси 10 мг/мл бўлган эритманинг биологик фаоллиги юқори эканлиги аниқланди.

Антиоксидантлик фаоллиги: 5 хилда тайёрланган концентрацияли эритмаларидан айнан модда 1да 1000 мкг/мл (27,65%), модда 4да 250 мкг/мл (22,14%) ва модда 24да эса 750 мкг/мл (27,77%) эритмаларида натижаларнинг юқори унумлар билан кўрсатганлиги маълум бўлган. Сувда эрувчан моддаларнинг антиоксидантлик фаоллиги адреналиннинг *in vitro* шароитида аутооксидланиш реакциясининг ингибирланиши билан аниқланди ҳамда кислороднинг эркин шаклининг ҳосил бўлишига тўсқинлик қилди. Бирикмалар стандарт антиоксидант кверцетин ҳамда гликлазид антиоксидантлари билан

солиштирилди ва моддаларнинг фаоллиги гликлазиддан юқори эканлиги аниқланди. Олинган натижалар моддаларнинг антиоксидантлик хусусиятлари юқори эканлигини кўрсатди.

ЎзР ФА О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институтининг Фармакология ва биологик фаол бирикмалар скрининги лабораториясида ўткир заҳарлиликни аниқлаш бўйича тадқиқотлар модда 1да олиб борилди. 1 Бирикма IV синф кам заҳарли моддалар синфига кириши LD₅₀ – 1530 мг/кг аниқланди.

Диссертациянинг “**Малеин кислотанинг азот сақлаган ҳосилалар синтези ва этерификация реакциялари**” деб номланган **тўртинчи боби** тажрибалар қисми бўлиб, тадқиқотларни олиб бориш учун бошланғич моддалар синтези, малеин кислотанинг азот сақлаган ҳосилаларини олиш ва олинган бирикмаларда этерификация реакциялари асосида тегишли мураккаб эфирлар синтези, шунингдек, олинган маҳсулотларнинг кимёвий ўзгаришларини олиб бориш усуллари галогенлаш, амидоалкиллаш реакциялари келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Малеин ангидрид билан алифатик, ароматик ва гетероциклик бирламчи моно- ва диаминлар асосида имидли ҳосилалари синтезининг қулай икки босқичли усули таклиф этилди.

2. Илк бор турли функционал гуруҳга эга бўлган изомер аминобирикмаларнинг малеин ангидрид билан нуклеофил бирикиш реакцияларидаги о-нитроанилин < п-нитроанилин < м-нитроанилин; м-аминофенол < о-аминофенол; 2-аминопиридин < 4-аминопиридин бўйича фаоллик қатори ортиб бориши кўрсатилди.

3. Алкил, арил малеин кислота ҳосилаларининг мураккаб эфирлари синтез қилинди, реакцияда субстрат ва реагент табиатининг реакция йўналишига ва маҳсулот изомер таркибига таъсири билан изоҳланди.

4. Хлорэтилмалеинимид реакцияларида нуклеофил ёки электрофил алмашиниш бўйича бориши танланган иккинчи реагент табиатига боғлиқ бўлиши исботланди.

5. Илк бор изомер аминобензой кислота алкил эфирларига асосланган малеинимидлар синтези учун 2 хил усул: малеин ангидриднинг аминобензой кислота эфирлари билан реакцияси ва N-(4-карбоксифенил) малеинимидларнинг спиртлар иштирокидаги реакция шароитларида бориши ва янги N-(4-алкилкарбоксифенил) малеинимид эфирларини олиш таклиф этилди.

6. Олиб борилган тажрибалар натижасида 31 та янги органик бирикмалар синтез қилинди ва антиоксидантлик, бактерицидлик, фунгицидлик, ўстирувчанлик хусусиятига эга бўлган моддалар борлиги аниқланди, шунингдек, қишлоқ хўжалигида бошоқли экинлар учун стимулятор сифатида қўллаш тавсия этилди.

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

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

ТУРАЕВА ХУРШИДА КАМАЛБАЕВНА

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ
МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ**

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 B2021.3.PhD/K189.

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 и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.uz.

Научный руководитель: Юлдашева Мухаббат Раззокбердиевна
доктор химических наук, доцент

Официальные оппоненты: Бабаев Бахром Нуриллаевич
доктор химических наук


Абдураззоков Аскар Шералиевич
кандидант химических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация: Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «22» 09 2021 года в «12»⁰⁰ 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:chem0102@mail.ru.).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана (зарегистрирован за №82). Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4, Тел: (998 71) 227-12-24; факс: (998 71) 246-53-21, 246-02-24. E-mail:nauka@nuu.ru.

Автореферат диссертации разослан «7» 09 2021 года.
(реестр протокол рассылки №10 от 7 09 2021 года).


З.А. Сманова
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.


А.К. Абдушукуров
Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней,
д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день азотсодержащие производные дикарбоновых кислот используются во всем мире в производстве термостойких электрических материалов в промышленности и экономике, в медицине в качестве эффективных лекарственных средств при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, вторичного диабета, болезни Альцгеймера и лейшманиоза. Кроме того, водорастворимые производные малеиновой кислоты играют особую роль в выращивании сельскохозяйственных продуктов, в качестве антибактериальных или стимулирующих препаратов.

В настоящее время ведутся целенаправленные исследования по получению уникальных материалов на основе амидов и имидов малеиновой кислоты; в частности, реакции Дилса-Альдера за счет активных соединений, синтез двойных связей аллильного типа, определение условий реакций по карбоксильной группе с первичными, вторичными моно- и диаминами, цианатами, изоцианатами, эпоксидами, тиолами; восстановлению ненасыщенных производных дикарбоновых кислот, повышению селективности реакций и выхода продуктов и расширению областей практического применения новых синтезированных веществ.

В нашей стране активно ведутся научные исследования по производству импортозамещающих натуральных и синтетических продуктов. Стратегия действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан ставит задачи «поднять промышленность на качественно новый уровень, ускорить производство готовой продукции, освоить и усовершенствовать технологии для новых видов продукции путем глубокой переработки местного сырья»³. В связи с этим научные и практические исследования, направленные на поиск и совершенствование удобных методов синтеза амидных и имидных производных малеиновой кислоты, получение водорастворимых и высоко биологически активных производных остаются весьма актуальными.

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 «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.

³ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах».

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики.

Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологии VII. «Химическая технология и нанотехнология».

Степень изученности проблемы.

Ведущие ученые мира провели исследования по целевым синтезам азотсодержащих производных малеиновой кислоты. В том числе: J. Kotteritzsch, M.D. Hager (Германия), Benkova B., Lozanov V. (Болгария), Randell C.C., Zhang-Gao Le, Zhen-Chu Chen (Хитой), Reddy P.Y., Kondo S. (Япония), Matuszak N., Muccioli G.G. (Бельгия), О.А.Колямшин, В.А.Данилов, Shvekhgeimer G.A (Россия), Рожков С.С., Овчинников К.Л. (Ярославль). Clevenger R.C., Turnbull K.D. и другие разработали современные методы синтеза амидных и имидных производных малеиновой кислоты, которые предпочтительнее «классических методов». Например, межфазный катализ, ультразвуковые реакции, проводимые под действием микроволнового излучения, реакции Мицунобу и защиты кольца. Полученные производные на их основе - термостойкие сополимеры бис-малеинимидной группы, электроизоляционные материалы, декоративные защитные покрытия; получение полимерных материалов с самовосстанавливающейся способностью на основе реакции Дильса-Альдера; были проведены специальные научные исследования по введению различных функциональных групп в производные малеинимида при производстве фармацевтических препаратов.

В нашей стране в развитие направления амидоалкилирования ароматических соединений, включения малеинамидных и малеинимидных групп в состав различных органических соединений внес вклад К.Н. Ахмедов и их ученики.

В литературе приводятся данные о ценных материалах на основе амидов и имидов малеиновой кислоты, но при этом не изучено влияние катализаторов для реакций нуклеофильного замещения и растворителей на синтез и выход этих соединений. Таким образом, данная диссертация представляет собой систематическое изучение вышеуказанных реакций, а также разработку методов получения новых импортозамещающих N-(β-гидроксиэтил)малеинамидных и N-(3-гидроксифенил)малеинамидных продуктов, необходимых для сельского хозяйства, а также усовершенствование существующих методов.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения. Диссертационное исследование проводилось в рамках плана научно-исследовательских работ Национального университета Узбекистана по фундаментальным исследованиям ОТ-Ф-7-52 (ОТ-Ф-7-50, ОТ-Ф-7-56, ОТ-Ф-7-58) «Закономерность взаимодействия и реакционной способности органических и неорганических веществ разной природы и получение новых соединений с заданной сложной природой» (2017-2020 гг.).

Целью диссертации является синтез алкил-, арил-, гетериламидов, -

ими́дов малеиновой кислоты и некоторых их производных, а также определение их биологической активности.

Задачи исследования:

проведение реакций малеинового ангидрида с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими моно- и диаминами;

определение факторов, влияющих на направление реакции, и ряда относительной активности аминосоединений в реакциях нуклеофильного присоединения;

синтез сложных алкиловых, ариловых эфиров производных малеиновой кислоты, определение влияния природы субстрата и реагента на направление реакции и изомерный состав продуктов;

доказательство структуры полученных в результате экспериментов новых синтезированных органических соединений с использованием современных физико-химических методов;

осуществление химических превращений азотсодержащих производных малеиновой кислоты;

определение биологической активности полученных соединений и поиск возможных областей их применения.

Объектом исследования выбраны малеиновый ангидрид, моно- и диамины, аминокислоты, карбоновая кислота и ее галогенированные производные, сложные эфиры изомерных аминобензойных кислот, нитромезитилен.

Предметом исследования являются реакции нуклеофильного обмена малеинового ангидрида с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами с различными функциональными группами.

Методы исследования.

Тонкослойная хроматография (ТСХ), газожидкостная хроматография (ГЖХ) и ИК-, УФ-, ^1H и ^{13}C -ЯМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, вычисления в компьютерной химии и методы биологических исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработаны новые методы получения азотсодержащих производных малеиновой кислоты с использованием реакций нуклеофильного присоединения и замещения;

установлено, что реакции нуклеофильного замещения моноамидов малеиновой кислоты с метанолом и этанолом в присутствии оксида фосфора (V) идут селективно;

впервые проведены реакции этерификации N-(β -гидроксиэтил)-малеинимида в присутствии уксусной кислоты, монохлор-, трифторуксусной кислот и получены соответствующие замещенные сложные эфиры N-(β -ацетоксиэтил)малеинимида;

впервые использованы 2 метода синтеза сложных эфиров N-(алкилкарбоксифенил)малеинимида: реакцией малеинового ангидрида с эфирами аминобензойной кислоты и N-(4-карбоксифенил)малеинимида в присутствии спиртов;

N-(β -хлорэтил)малеинимид был впервые синтезирован галогенированием

N-(β-гидроксиэтил)малеинимида (в присутствии тионилхлорида, солей хлорида меди (I)) и разработан новый метод получения N-(2-ацетоксиэтил)малеинимида;

впервые определено, что смесь концентрированной серной и фосфорной кислот в реакциях электрофильного замещения нитромезитилена с N-(β-гидроксиэтил)малеинимидом, а для реакций с N-(β-хлорэтил)малеинимидом - $\text{FeCl}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ являются эффективными катализаторами, определен пространственно-селективный ход реакции C-амидоэтилирования.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

В ряду 31 новых моно- и бис-имидных соединений малеиновой кислоты, содержащих алкильные, арильные и эфирные группы получены производные, обладающие потенциально бактерицидной, фунгицидной, стимулирующей и антиоксидантной активностью;

Установлено, что N-(2-ацетоксиэтил)малеинамид и N-(2,4-дихлорфенил)малеинамид обладают бактерицидной, фунгицидной активностью в отношении патогенных микроорганизмов, N-(β-гидроксиэтил)малеинамид и N-(3-гидроксифенил)малеинамид проявляют свойства эффективного стимулятора роста пшеницы;

Определена антиоксидантная активность (Z)-4-(1-карбоксиэтиламино)-4-оксобутен-2, (Z)-4-(2-амино 4,6-ди-метилпиримидин)-4-оксобутен-2 кислоты, N-(β-гидроксиэтил)малеинамида и установлено, что N-(β-гидроксиэтил)малеинамид относится к IV классу малотоксичных соединений (LD_{50} - 1530 мг / кг).

Достоверность полученных результатов.

Результаты исследования достоверно доказаны использованными современными физико-химическими методами - ТСХ, ГЖХ, ИК-, УФ, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопией, хромато-масс-спектрометрией и другими методами, а также полученные из спектральных методов результаты проверены и объяснены с использованием современных программ кванто-химических расчётов Chem Draw Ultra, Hyper Chem-(untitled), Chem3D-[Untitled-1].

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в возможности целенаправленного синтеза азотсодержащих моноамидных и имидных производных малеиновой кислоты реакциями нуклеофильного замещения, при этом выявлено влияние природы растворителей и других факторов на выход продуктов и скорость исследованных реакций.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том: что среди новых синтезированных производных малеиновой кислоты имеются соединения, обладающие бактерицидными, фунгицидными, антиоксидантными, ростостимулирующими свойствами.

Внедрение результатов исследования.

На основании научных результатов, полученных методами эффективного синтеза новых соединений на основе моноамидных и имидных производных

малеиновой кислоты:

для повышения урожайности пшеницы на полях Турткульских хозяйств Республики Каракалпакстан внедрены N-(β -гидроксиэтил)малеинамид, N-(3-гидроксифенил)малеинамид, обладающие стимулирующими свойствами (Справка Министерства сельского хозяйства Республики Узбекистан № 02 / 025-2226 от 25 мая 2021 г.). В результате стимуляторы повысили урожай озимой пшеницы на 5–7 ц/га и позволили повысить уровень рентабельности на 11-12%;

N-(2-ацетоксиэтил)малеинимид и N-(2,4-дихлорфенил)малеинамид были внедрены в качестве ингибиторов биокоррозии металлических конструкций в ООО «Мубарекский газо-перерабатывающий завод» (Справка Мубарекского газо-перерабатывающего завода ОАО «Узбекнефтегаз» от 28 мая 2020 года №402/G'K-05).

Апробация результатов исследования.

Результаты исследования были представлены и обсуждены на 4 международных и 13 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования.

По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, из них 5 научных статей, в том числе 2 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций (PhD).

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 114 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, практическая значимость результатов, приведены данные о публикации полученных результатов.

В первой главе диссертации под названием «Синтез, свойства и применение производных малеиновой кислоты» рассмотрены методы синтеза производных малеиновой кислоты, содержащих амидную и имидную группы, реакции в присутствии активных соединений и основные направления их применения, приведен анализ зарубежной и отечественной литературы по синтезу и применению соединений, синтезированных на основе производных малеиновой кислоты.

Во второй главе диссертации под названием «Синтез производных N-алкила, арилмалеинамида, имида и реакции сложных эфиров на их основе» обсуждаются результаты, полученные по синтезу моноамидных и имидных соединений малеиновой кислоты на основе реакций малеинового ангидрида и малеиновой кислоты с алифатическими, ароматическими и

гетероциклическими моноаминами, диаминами. Обсуждены реакции получения сложных эфиров некоторых структурных аналогов синтезированных соединений.

Реакции малеинового ангидрида с алифатическими моноаминами. В этом разделе проведены реакции малеинового ангидрида с моноэтаноламином, трет-бутиламином, аминокислотами (глицином, α - и β -аланином, α -аминокапроновой кислотой). Определены физические константы полученных соединений.

Реакции малеинового ангидрида с моноэтаноламином проводили без и в присутствии растворителей, полученные результаты показали, что оба метода приводят к получению N- β -(гидроксиэтил)малеинамида (N- β -ГЭМА) (**1**). По сравнению с реакцией, проводимой в условиях без растворителя, реакция, проводимая в ацетоне (**1**), давала выход 83%. Проведены реакции малеинового ангидрида с алифатическими аминокислотами: глицином, α -, β -аланином и α -аминокапроновой кислотой в 0,1 моль растворе ледяной уксусной кислоты, которая выбрана для этой реакции по схожести своей природы (табл. 1).

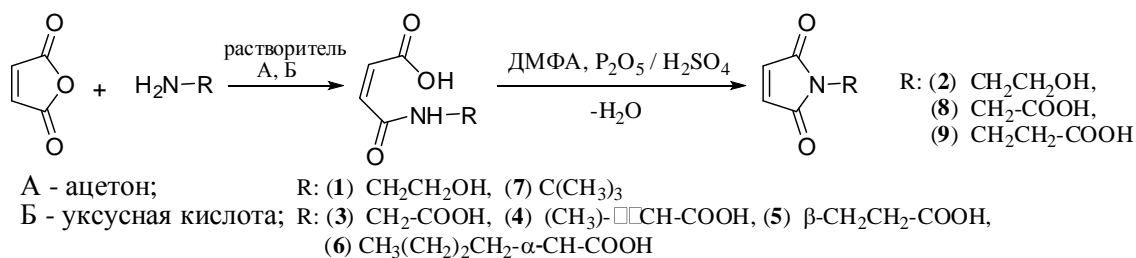


Таблица 1

Условия реакции и выходы продуктов взаимодействия малеинового ангидрида и алкилмоноаминов в мольном соотношении 1:1.

№ соединения	R	Температура, °С	Растворитель	Время реакции (ч)	Выход, %
1	CH ₂ -CH ₂ -OH	0:56:-12	Ацетон	2.5	85
3	α -CH ₂ -CO ₂ H	20-25	Уксусная кислота	24	70
4	(CH ₃)- α -CH-CO ₂ H	20-25		24	45
5	β -CH ₂ -CH ₂ -CO ₂ H	20-25		24	50
6	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂ - α -CH-CO ₂ H	20-25		30	53
7	C(CH ₃) ₃	0:20-25	Ацетон	2	80

Реакцию циклизации в присутствии P₂O₅ и небольшого количества серной кислоты проводили в течение 2–3 ч. соответственно синтезированы N- β -ГЭМИ (**2**) с выходом 85%; 2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)этановая кислота (**8**) с выходом 70% и 3-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)пропановая кислота (**9**) с выходом 63,5%.

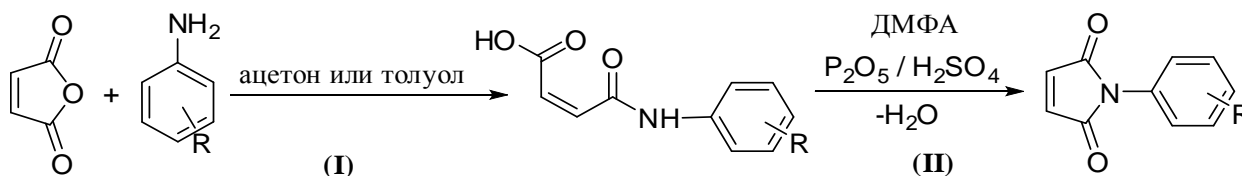
Строение полученных соединений подтверждено методами ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии (табл. 2).

ИК-, ¹H ЯМР- и хромато-масс-спектральный анализ N-моноалкилмалеинамида и имидов

ИК-спектр (ν , δ см ⁻¹)			
1	3446(ν_{NH}), 3309(ν_{OH}), 1388(δ_{OH}), 1726, 1687($\nu_{\text{C=O}}$), 3103, 1539(ν , $\delta_{\text{-N-CO-}}$), 2960, 2868($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_2}$), 1627($\nu_{\text{C=C}}$), 825($\delta_{\text{=C-H}}$),	6	3323(ν_{NH}), 1703, 1687($\nu_{\text{C=O}}$), 1537($\nu_{\text{-N-CO-}}$), 2690($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_2}$), 1625($\nu_{\text{C=C}}$), 3051($\nu_{\text{=C-H}}$), 864($\delta_{\text{=C-H}}$).
2	3393(ν_{NH}), 3131($\nu_{\text{=CH}}$), 2919, 2887($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_2}$), 1711($\nu_{\text{C=O}}$), 1632($\nu_{\text{C=C}}$).	7	1701, 1688($\nu_{\text{C=O}}$), 3100, 1500(ν , $\delta_{\text{-N-CO-}}$), 2954($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_3}$), 1419(δ_{CH}), 1640($\nu_{\text{C=C}}$), 896($\delta_{\text{=C-H}}$).
4	3313(ν_{NH}), 1716, 1676($\nu_{\text{C=O}}$), 3053, 1506(ν , $\delta_{\text{-N-CO-}}$), 2922($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_2}$), 1612($\nu_{\text{C=C}}$), 864($\delta_{\text{=C-H}}$).	10	3263(ν_{NH}), 1670($\nu_{\text{C=O}}$), 1533($\delta_{\text{-N-CO-}}$), 2966($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_3}$), 1639($\nu_{\text{C=C}}$), 3053($\nu_{\text{=C-H}}$), 848($\delta_{\text{=C-H}}$).
5	3305(ν_{NH}), 1718, 1680($\nu_{\text{C=O}}$), 1525($\delta_{\text{-N-CO-}}$), 2937($\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_3}$), 1396(δ_{CH}), 1618($\nu_{\text{C=C}}$), 3053($\nu_{\text{=CH}}$), 866($\delta_{\text{=C-H}}$).		
¹ H ЯМР-спектр			
1	3.24 с (H, OH), 3.54-4.25 т (2H, 2CH ₂), 4.87 с (H, NHCO), 6.19-6.41 д (2H, CH=CH J_{HH} 12,6), 6.30 с (H, COOH).	4	6.21-6.46 д (2H, CH=CH), 3.24-3.56 с (2H, COOH), 3.98 с (H, CH ₂), 4.86 с (H, NHCO).
2	2,87-3,60 т (2H, 2CH ₂), 7,89 с (2H, CH=CH), 5,99 с (H, -OH).	5	1.40-1.38 д (H, CH ₃), 3.24 с (H, NHCO), 4.40-4.46 дд (H, CH), 5.14 с (2H, COOH), 6.21-6.47 д (2H, CH=CH).
Масс-спектр			
1	m/z [158], 139, 114, 71.	8	m/z [169], 151, 141, 123, 110, 96, 88, 82, 73, 70, 60, 54, 42.
2	m/z [141], 123, 111, 98, 94, 82, 80, 78, 70, 66, 54, 43.	9	m/z [155], 110, 105, 82, 56, 54.

Реакции малеинового ангидрида и малеиновой кислоты с ароматическими, гетероциклическими моноаминами: реакции проводились в две стадии. Первую стадию реакции (I) проводили в эквимольном соотношении реагентов в растворе ацетона (табл. 3).

Уравнение реакции малеинового ангидрида с соответствующими ариламинами:



R:			
(I), (II) 2-OH	(I) 3-OH	(I), (II) 4-NO ₂	(I) 2-C ₄ H ₂ -4,6-(CH ₃) ₂
(I) 2-CH ₃	(I), (II) 3-NO ₂	(I), (II) 4-Br	(I) 2-C ₅ H ₄ N
(I) 2-NO ₂	(I), (II) 3-COOH	(I) 4-C ₆ H ₅ NN	(I) 4-C ₅ H ₄ N
(I), (II) 2-COOH	(I), (II) 3-COOC ₄ H ₉	(I), (II) 4-COOH	(I), (II) 1-C ₁₀ H ₇
(II) 2-COOC ₄ H ₉	(I), (II) 3-COOC(CH ₃)CH ₂ CH ₃	(I) 4-COOC ₄ H ₉	
(I) 2-COOC ₂ H ₅ COOC ₂ H ₅		(I) 4-COOC ₆ H ₁₃	
(I) 2-COOC ₂ H ₅ COOC ₄ H ₉		(I) 4-COOC ₂ H ₅ C ₆ H ₅	
(I) 2,4-Cl ₂		(II) 4-COOC ₂ H ₅ CH ₂ Cl	

Реакции также проводили с малеиновой кислотой. Но в этом случае требуется более высокая температура и большая продолжительность, чем при использовании малеинового ангидрида. Хорошие результаты были получены при проведении реакции в растворе уксусной кислоты.

Таблица 3

Результаты первой стадии (I) реакции малеинового ангидрида (МА) и арилмоноаминов (АгА)

Соединение	R	Растворитель	Выход, %	Соединение	R	Растворитель	Выход, %	
11	2-OH	Ацетон	65	23	2,4-Cl ₂	Ацетон	81	
12	3-OH		60	27	2-CO ₂ CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅		46	
13	2-CO ₂ H		89	28	2-CO ₂ CH ₂ CO ₂ C ₄ H ₉		54	
14	3-CO ₂ H		91	29	3-CO ₂ C ₄ H ₉		60	
15	4-CO ₂ H		92	30	3-CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃		78	
16	2-NO ₂		55	31	4-CO ₂ C ₄ H ₉		54	
17	3-NO ₂		95	32	4-CO ₂ C ₆ H ₁₃		48	
18	4-NO ₂		78	33	4-CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅		94	
19	2-CH ₃		85	Гетероциклическое соединение				
20	4-Br		86	24	2-C ₄ N ₂ -4,6-(CH ₃) ₂		Ацетон	88
21	4-N=N-C ₆ H ₅		77	25	2-C ₅ H ₄ N		Толуол	63
22	1-C ₁₀ H ₇		95	26	4-C ₅ H ₄ N		Толуол	77

Молярное отношение МА: АгА: (1:1); температура реакции от 0 до 20-25 °С

Практически большинство полученных соединений N-моноарилмалеинамида, полученных в результате синтеза, представляют собой твердые вещества (табл. 4).

Таблица 4

Физико-химические свойства полученных N-моноарилмалеинамидов

C*	Mr	формула брутто	T _{пл.} °С	Rf	C*	Mr	формула брутто	T _{пл.} °С	Rf
11	207	C ₁₀ H ₉ NO ₄	164-165	0,22	23	260	C ₁₀ H ₇ NO ₃ Cl ₂	211-212	0,23
12	207	C ₁₀ H ₉ NO ₄	169-170	0,24	27	321	C ₁₅ H ₁₅ NO ₇	75-77	**0,68
13	235	C ₁₁ H ₉ NO ₅	216-218	*0,38	28	349	C ₁₇ H ₁₉ NO ₇	масло.об.	***0,60
14	235	C ₁₁ H ₉ NO ₅	209-210	*0,49	29	291	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅	150-152	*0,50
15	235	C ₁₁ H ₉ NO ₅	240-242	0,30	30	291	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅	178-180	*0,63
16	236	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₅	119-120	0,27	31	291	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅	160-163	**0,67
17	236	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₅	193-195	0,19	32	319	C ₁₇ H ₂₁ NO ₅	190-192	***0,61
18	236	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₅	197-198	0,21	33	325	C ₁₈ H ₁₅ NO ₅	116-118	***0,70
19	205	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	115-116	0,32	Гетероциклическое соединение				
20	270	C ₁₀ H ₈ NO ₃ Br	192-194	0,28	24	221	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃	159-162	0,42
21	295	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	174-175	*0,75	25	192	C ₉ H ₈ N ₂ O ₃	129-130	**0,22
22	241	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃	148-149	0,29	26	192	C ₉ H ₈ N ₂ O ₃	82-85	**0,18

C* - номер соединения;

бензол:метанол 3:1, *1:1, **бензол:ацетон 3:1, ***бензол:хлороформ 3:1

Вторую стадию (II) реакции, то есть дегидрирование, проводили в присутствии P₂O₅ и небольшого количества серной кислоты (табл. 5).

Для реакции предложен следующий механизм (внутреннее молекулярное нуклеофильное замещение):

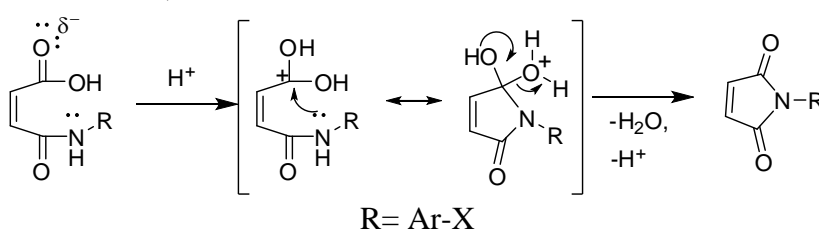


Таблица 5

Физические свойства полученных в результате реакции циклизации
производных N-арилмалеинимида

Сое-е	X	Выход, %	T _{пл.} °C	Rf	Сое-е	X	Выход, %	T _{пл.} °C	Rf
34	o-CO ₂ H	60	155-160	0,32	40	п-NO ₂	85	130-131	**0,33
35	м-CO ₂ H	72	189-190	*0,35	41	o-OH	55	112-114	**0,44
36	п-CO ₂ H	75	246-250	0,30	42	м-CO ₂ C ₄ H ₉	^A 77	50-52	**0,90
37	1-C ₁₀ H ₇	90	112-113	**0,45	43	м-CO ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	^A 63	148-151	**0,87
38	п-Br	70	124-126	**0,31	44	o-CO ₂ C ₄ H ₉	^A 52	88-90	0,66
39	м-NO ₂	88	145-146	**0,37	45	п-CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	^A 63	мойсимон	0,42

(В ДМФА, Р₂О₅/H₂SO₄, 70–80°C, 2–4 ч. и А-метод ДМФА, Р₂О₅ 6 ч.) бензол:метанол 1:1, *1:3, **3:1

Примечательно, что если в ароматическом кольце есть электроноакцепторные заместители, образование кольца протекает легко, и продукты образуются с высоким выходом.

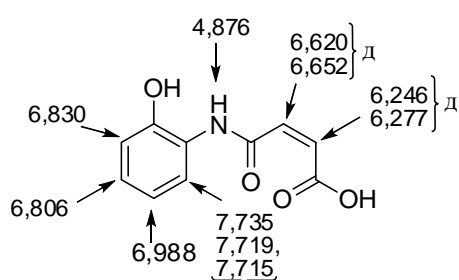
Таблица 6

ИК-спектральный анализ н-арилмалеинамидов и имидов (ν, δ см⁻¹)

11	3394 (ν _{NH}), 3145 (ν _{OH}), 1456, 1352 (δ _{OH}), 1494, 1413 (ν _{C=C} , ArH), 3053 (ν _{C-H} , ArH), 840, 758 (δ _{C-H} , ArH), 1537 (ν _{N-CO-}), 1614 (ν _{C=C}), 1693 (ν _{C=O}).	12	3305, 1575 (ν, δ _{-N-CO-}), 3211 (ν _{OH}), 1471, 1377 (δ _{OH}), 1377 (ν _{C=C} , ArH), 2970 (ν _{C-H} , ArH), 839, 775 (δ _{C-H} , ArH), 1631 (ν _{C=C}), 1699 (ν _{C=O}).
13	3097, 1579 (ν, δ _{-N-CO-}), 1692 (ν _{C=O}), 1488, 1401 (ν _{C=C} , ArH), 3030 (ν _{C-H} , ArH), 752 (δ _{C-H} , ArH), 1456, 1228 (δ _{OH}).	14	3284 (ν _{NH}), 3284 (ν _{OH}), 1492, 1290 (δ _{OH}), 1492, 1406 (ν _{C=C} , ArH), 3030 (ν _{C-H} , ArH), 752 (δ _{C-H} , ArH), 3097, 1556 (ν _{-N-CO-}), 1633 (ν _{C=C}), 1699 (ν _{C=O}).
15	3459 (ν _{NH}), 3361(ν _{OH}), 1520, 1286 (δ _{OH}), 1420, 1441 (ν _{C=C} , ArH), 2544 (ν _{C-H} , ArH), 770 (δ _{C-H} , ArH), 1559 (ν _{N-CO-}), 1623 (ν _{C=C}), 1661, 1659 (ν _{C=O}).	16	3053 (ν _{C-H} , ArH), 1585, 1436 (ν _{C=C} , ArH), 736 (δ _{C-H} , ArH), 2563 (ν _{OH}), 3172, 1514 (ν _{N-CO-}), 1658 (ν _{C=C}), 1707 (ν _{C=O}), 1276 (ν ^s NO ₂), 1585 (ν ^{as} NO ₂).
17	3097 (ν _{C-H} , ArH), 1540, 1440 (ν _{C=C} , ArH), 802, 734 (δ _{C-H} , ArH), 3265 (ν _{OH}), 3194, 1525(ν _{-N-CO-}), 1620 (ν _{C=C}), 1712 (ν _{C=O}), 1269 (ν ^s NO ₂), 1587 (ν ^{as} NO ₂).	18	3083 (ν _{C-H} , ArH), 1594, 1406 (ν _{C=C} , ArH), 794, 748(δ _{C-H} , ArH), 1547 (ν _{N-CO-}), 1629 (ν _{C=C}), 1705 (ν _{C=O}), 1254 (ν ^s NO ₂), 1594 (ν ^{as} NO ₂).
19	2875 (ν _{C-H} , ArH), 1583, 1431 (ν _{C=C} , ArH), 785 (δ _{C-H} , ArH), 3057, 1564 (ν _{-N-CO-}), 1633 (ν _{C=C}), 1703 (ν _{C=O}), 2875 (ν ^s CH ₃).	20	3055(ν _{C-H} , ArH), 1486(ν _{C=C} , ArH), 850, 821(δ _{C-H} , ArH), 3265, 1531(ν _{N-CO-}), 1625(ν _{C=C}), 1703(ν _{C=O}), 684(ν ^s Br).
21	3057, 2883 (ν _{C-H} , ArH), 1498, 1406 (ν _{C=C} , ArH), 846, 767 (δ _{C-H} , ArH), 3277, 1531 (ν _{-N-CO-}), 1629 (ν _{C=C}), 1699 (ν _{C=O}).	22	3288, 1531(ν _{N-CO-}), 1633(ν _{C=C} , ArH), 3053(ν _{C-H} , ArH), 846, 763(δ _{C-H} , ArH), 1637 (ν _{C=C}), 1708 (ν _{C=O}).
23	3072, 2995 (ν _{C-H} , ArH), 1580, 1462 (ν _{C=C} , ArH), 769 (δ _{C-H} , ArH), 3242, 1577 (ν _{N-CO-}), 1600 (ν _{C=C}), 1716 (ν _{C=O}), 860 (ν ^s Cl).	24	3037 (ν _{C-H}), 788 (δ _{C-H}), 1505 (δ _{-N-CO-}), 1620 (ν _{C=C}), 1685 (ν _{C=O}).
26	3095, 2924 (ν _{C-H}), 826 (δ _{C-H}), 1524 (δ _{-N-CO-}), 1567 (ν _{C=C}), 1644 (ν _{C=O}).	37	3096 (ν _{C-H} , ArH), 1508 (ν _{C=C} , ArH), 800, 771 (δ _{C-H} , ArH), 1596 (ν _{C=C}), 1705 (ν _{C=O}).
39	3101(ν _{C-H}), 1533, 1483 (ν _{C=C} , ArH), 831, 694 (δ _{C-H} , ArH), 1582 (ν _{C=C}), 1723 (ν _{C=O}), 1217 (ν ^s NO ₂).	46	1499.90 (ν, δ _{-N-CO-}), 1558.34 (ν _{C=C} , ArH), 3053.32 (ν _{C-H} , ArH), 812, 709 (δ _{C-H} , ArH), 1627.86 (ν _{C=C}), 1666.99 (ν _{C=O}).

Строение полученных N-арилмалеинамидных и имидных соединений подтверждено методами ИК-, ^1H ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Согласно результатам ИК-спектров колебания двойной связи малеиновой кислоты наблюдаются в низкоинтенсивных валентных областях $1660\text{--}1600\text{ см}^{-1}$, характерных сигналов мномалеин-амидов, поглощение при $1720\text{--}1680\text{ см}^{-1}$ что характерно для сильно интенсивной карбонильной группы, валентные и деформационные колебания в областях $3400\text{--}3190$, $1545\text{--}1560\text{ см}^{-1}$, характерны для амидной группы. В малеинимидах наблюдаются колебания карбоксильной группы в области поглощения 1725 , 1690 см^{-1} и имидной группы $1350\text{--}1330\text{ см}^{-1}$ (табл. 6).

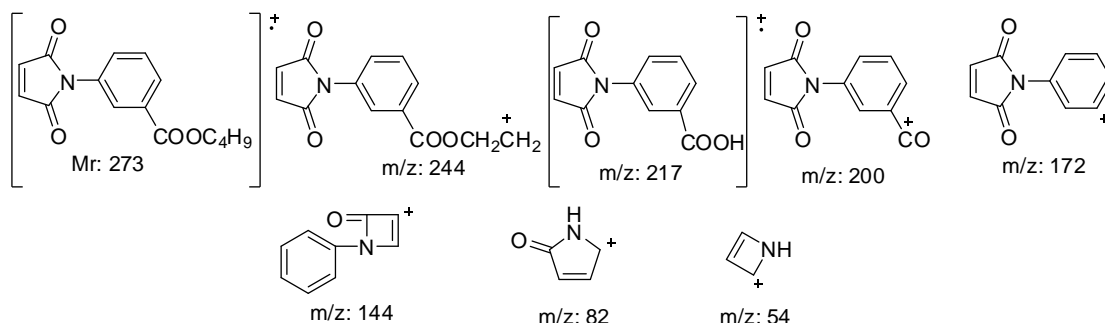


В спектре ЯМР ^1H (растворитель дейтерий-обменный метанол) наблюдались мультиплетные сигналы четырех протонов водорода ароматического кольца при $\delta=6,77\text{--}7,73$ м.д. (4H , ArH_4). Дублетный сигнал протона водорода на атоме углерода, связанным двойной связью с карбоксилем, составляет $\delta=6,24\text{--}6,27$ м.д. (H ,

$\text{CH}=\text{CH}$); дублетный сигнал протона водорода на атоме углерода, имеющем двойную связь, связанную с амидной группой, составляет $\delta=6,62\text{--}6,65$ м.д. (H , $\text{CH}=\text{CH}$); синглетный сигнал протона водорода в амидной группе наблюдался при $\delta=4,87$ м.д. (H , NH), а в третьем случае в ароматическом кольце синглетный сигнал гидроксильной группы наблюдался при $\delta=3,24$ м.д. (H , OH).

В заключение по результатам спектрального анализа ЯМР ^1H можно сказать, что протоны мномалеинамидов с характерной двойной связью на атоме углерода малеиновой кислоты имеют дублетный сигнал $\delta=6,20\text{--}6,70$ м.д. J_{HH} дает $12,5\text{--}12,6$, в малеинимидах протоны с двойной связью на атоме углерода являются синглетными $\delta=7,89$ м. д. (табл. 7).

Масс-спектральный анализ N-арилмалеинимида показал, что ионы m/z 217, 200, 172 этой фракции проявляют высокую интенсивность (табл. 7).

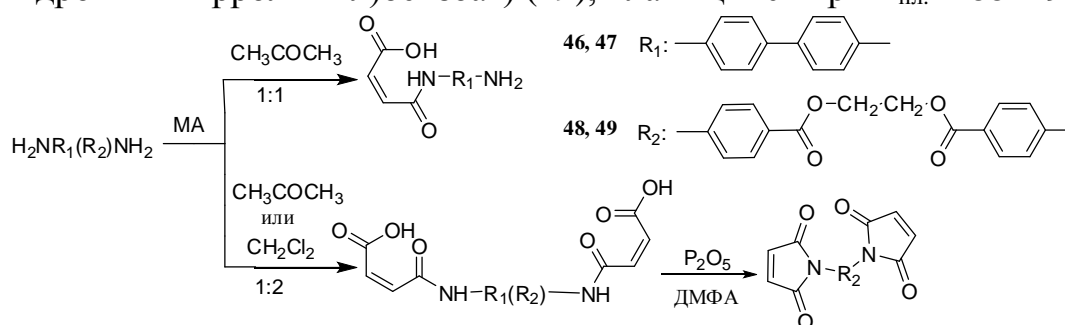


Данные ^1H ЯМР- и хромато-масс-спектральных анализов полученных соединений.

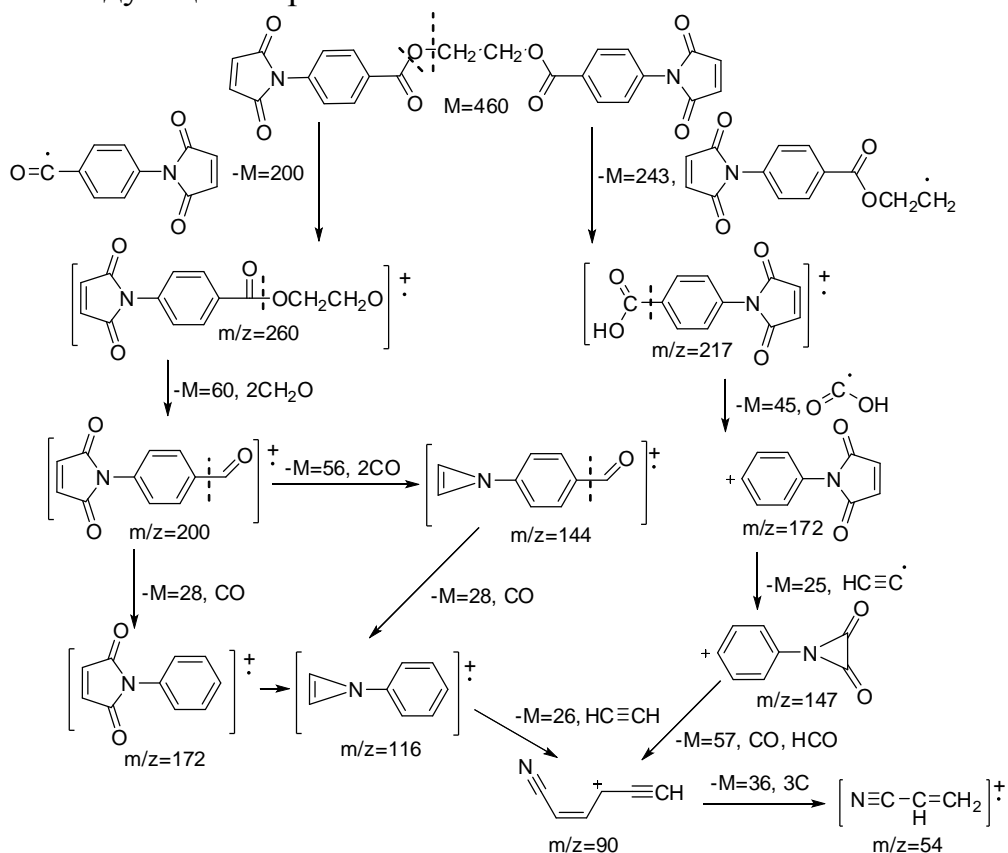
Данные ^1H ЯМР-спектров N-арилмалеинамидов			
12	4.92 с (H, NHCO), 6.22-6.51 дд (2H, $\text{CH}=\text{CH}$, J_{HH} 12,5), 6.55-7.17 м (4H, ArH)		
14	4.82 с (H, NHCO), 6.25-6.52 дд (2H, $\text{CH}=\text{CH}$, J_{HH} 12,4), 7.39-8.21 м (4H, ArH)		
16	4.88 с (H, NHCO), 6.26-6.57 дд (2H, $\text{CH}=\text{CH}$, J_{HH} 12,5), 7.30-8.05 м (4H, ArH)		
17	4.84 с (H, NHCO), 6.25-6.52 дд (2H, $\text{CH}=\text{CH}$, J_{HH} 12,5), 7.51-8.58 м (4H, ArH)		
20	4.84 с (H, NHCO), 6.24-6.50 дд (2H, $\text{CH}=\text{CH}$, J_{HH} 12,5), 7.41-7.52 м (4H, ArH)		
21	4.15 с (H, NHCO), 6.23-6.54 дд (2H, $\text{CH}=\text{CH}$, J_{HH} 12,5), 6.69-7.86 м (4H, ArH)		
22	4.86 с (H, NHCO), 6.29-6.72 дд (2H, $\text{CH}=\text{CH}$, J_{HH} 12,6), 7.44-7.99 м (4H, ArH)		
Данные масс-спектров N-арилмалеинамидов (m/z)			
11	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 208; 190, 163, 133, 95, 78, 64, 48, 32		
12	$[\text{M}+\text{H}]^+$ 208; 128, 112, 100, 84, 69, 58, 41, 29		
20	$[\text{M}]^+$ 271; 253, 239, 185, 157, 143, 129, 97, 87, 74, 57, 43, 28		
21	$[\text{M}]^+$ 296; 264, 222, 180, 69, 55, 41, 29		
Данные масс-спектров N-арилмалеинимидов			
	M^+	min:	m/z
42	273	14.068-14.114	244, 217, 172, 144, 116, 82, 54
43	273	13.627-13.650	244, 200, 172, 144, 116, 90, 54
44	273	11.264-11.287	228, 200, 173, 145, 116, 90, 54
45	279	13.488-13.535	255, 223, 200, 171.9, 146, 123, 90, 54

Реакции малеинового ангидрида с ароматическими диаминами. Реакцию бензидина с малеиновым ангидридом проводили в ацетоне в эквимольном соотношении и синтезировали моноариламида соответствующей малеиновой кислоты. Выход моноариламида (**46**) составил 64%, а бис-ариламида (**47**) - 92%. А при взаимодействии бензидина с 2МА в CH_2Cl_2 выход бис-ариламида составляет 97%. **ИК-спектр:** (**47**) 1518 (ν , δ $-\text{N}-\text{CO}$), 1558.34 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$, ArH), 3053.32 ($\nu_{\text{C}-\text{H}}$, ArH), 850, 762 ($\delta_{\text{C}-\text{H}}$, ArH), 1627.67 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1693.94 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$).

Проведена реакция эфира этан-1,2-диил-бис(4-аминобензоата) с малеиновым ангидридом было получено бис-амидное производное малеиновой кислоты (**48**) в виде желтого порошка с $T_{\text{пл.}}=210-215^\circ\text{C}$ и выходом 63%. Последующей реакцией дегидратации синтезировано производное бис-малеинимида (**49**). Реакцию дегидратации проводили в присутствии P_2O_5 , растворителя ДМФА при температуре $75-80^\circ\text{C}$ в течение 4-5 часов. Выход 44%. Согласно нижеприведенной схеме получен этан-1,2-диил бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1-Н пиррол-1-ил)бензоат) (**49**), плавящийся при $T_{\text{пл.}}=188-190^\circ\text{C}$:



Образование осколочных ионов хромато-масс-спектрометрии этан-1,2-диил-бис(4-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пирролил-1-)) бензоата) (49) представлено следующим образом:



Синтез сложных эфиров производных малеиновой кислоты: В этом разделе обсуждаются реакции синтеза сложных эфиров некоторых азотсодержащих производных малеиновой кислоты.

Синтез сложных эфиров N-этилолмалеинимида: Получение эфиров **2** и **10** с алифатическими кислотами и солями проводили следующим образом (табл. 8):

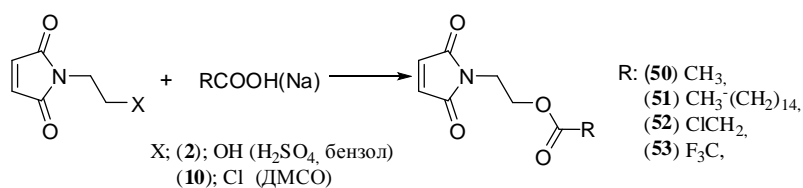


Таблица 8

Условия реакции веществ (**2** и **10**) с алифатическими карбоновыми кислотами и ацетатом натрия

№	R	Мольные соотношения реагентов, (2) : К.К. : H ₂ SO ₄ (бензол) (10) : К.К. Na (ДМСО)	Время реакции, (ч)	Брутто-формула соединения	Выход, %	Rf
1	CH ₃	1:4:0,5	4-5	C ₈ H ₉ NO ₄	48	0,47*
2	CH ₃ (CH ₂) ₁₄	1:3:1	6	C ₂₃ H ₃₇ NO ₄	18	0,20**
3	ClCH ₂	1:2:1	3-4	C ₈ H ₈ NO ₄ Cl	38-41	0,38**
4	F ₃ C	1:3:0,3	2,5-3	C ₈ H ₆ NO ₄ F ₃	48	0,40**
5	CH ₃ (Na)	1:3	2,5-3	C ₈ H ₉ NO ₄	60	0,47*

(*бензол-этилацетат 3:1, **бензол-метанол 1:1)

Установлено, что реакционная способность алифатических карбоновых кислот в реакции этерификации с N-(β-гидроксиэтил)малеинимидом увеличивается в следующем ряду: CH₃(CH₂)₁₄COOH < ClCH₂COOH < CF₃COOH.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК- и УФ-спектроскопии (табл. 9).

Таблица 9

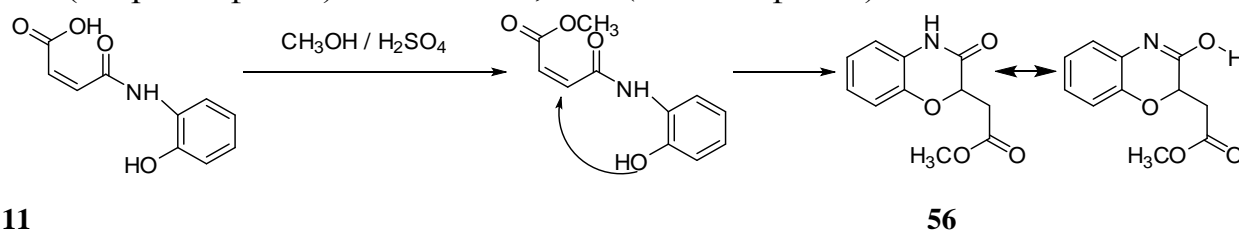
ИК- и УФ-спектральный анализ сложных эфиров N-этилолмалеинимида

Соединение	Эфир	ИК (ν, cm ⁻¹)				УФ-спектр (метанол) (λ _{max} , нм)
		(C(O)OC)	(C=C)	(CH ₂)	(C=O)	
50	N-β-АЭМИ	1271	1419	2856	1651	-
51	N-β-ПЭМИ	1268	1414	2930	1663	225.30, 222.80
52	N-β-МХАЭМИ	1264	1402	2888	1705	206.00, 222.00
53	N-β-ТФАЭМИ	1270	1417	2867	1712	202.30, 206.30

(50) N-(2-Ацетоксиэтил)малеинимид ¹H-ЯМР (ДМСО, δ, м.д): δ=7.01 (с, 2H, HC=CH), 4.43 (т, 2H, -CH₂-O-), 3.61 (т, 2H, CH₂-N-), 1.98 (с, 3H, -CH₃). ¹³C-ЯМР (ДМСО, δ, м.д): δ=171.49 (C=O), 170.21(O=C-O), 134.87 (-CH=CH-), 60.12 (-O-CH₂-), 38.1 (N-CH₂-), 20.70 (-CH₃).

Синтез сложных эфиров на основе моноамидов малеиновой кислоты. Сложные эфиры были получены реакцией некоторых производных моноарилмалеинамида со спиртами. Реакции с метанолом и этанолом проводили в присутствии P₂O₅ / H₂SO₄ при нагревании в течение 3-4 часов.

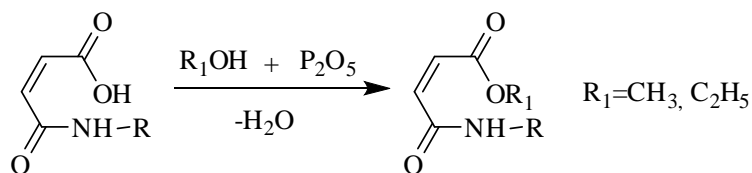
Если бензольное кольцо арилономалеинамида имеет гидроксильную группу в орто-положении, то также наблюдается нуклеофильное присоединение по двойной связи в остатке малеиновой кислоты с образованием соответствующего гетероциклического продукта. То есть по реакции **11** с метанолом образуется продукт **(56)** и побочные продукты N-2-(гидроксифенил)малеинимид, N-2-(метоксифенил)малеинимид:



При всем этом недостаток можно преодолеть, проводя реакцию с P₂O₅ в соотношении 1:6 (P₂O₅ : ROH) без серной кислоты.

Алкилфосфорные эфиры (RO)₂P(O)OH получали в смеси P₂O₅ со спиртами в соотношении 1:6, так как было показано, что этот реагент является лучшим для проведения этерификации, протекающей в карбоновых кислотах (табл. 10).

Реакции моноамидов с низкой растворимостью в этаноле проводили добавление 5-6 капель раствора ДМФА и наблюдали хорошие результаты.



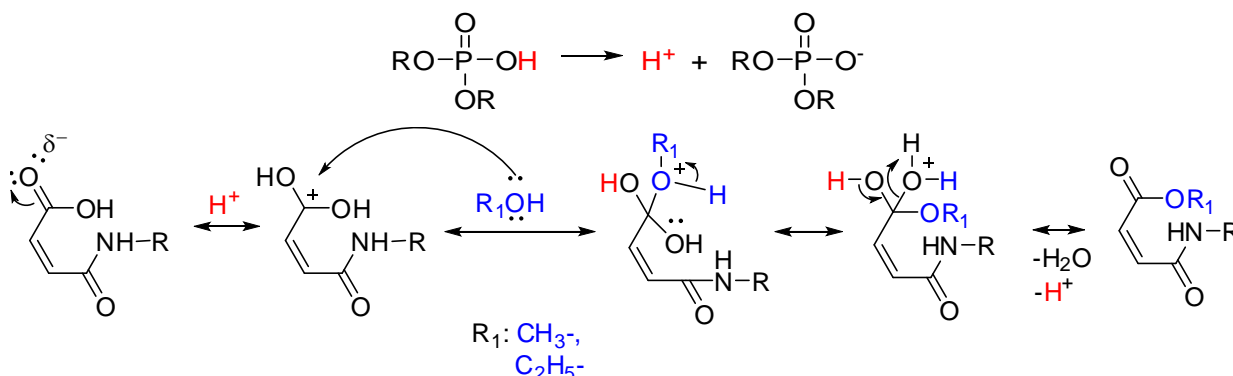
R: C(CH₃)₃, C₆H₄-2-OH, C₆H₄-3-OH, C₆H₄-4-NH=NH-C₆H₅,
C₆H₄-3-CO₂H, C₆H₄-2-NO₂, C₆H₄-3-NO₂, C₆H₄-4-NO₂

Таблица 10

Результаты реакций некоторых мономалеинамидов с метанолом и этанолом, температуры плавления полученных соединений

соединение	R	Выход, %		Т _{пл.}		соединение	R	Выход, %		Т _{пл.}	
		Эфир (R ₁)		Эфир (R ₁)				Эфир (R ₁)		Эфир (R ₁)	
		CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅			CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅
57 58	C(CH ₃) ₃	45	55	152-154	133-132	62 -	C ₆ H ₄ -3-CO ₂ H	46	-	240-244	-
56 -	C ₆ H ₄ -2-OH	42	-	136-139	-	63 64	C ₆ H ₄ -2-NO ₂	32	36	80-82	102-104
59 60	C ₆ H ₄ -3-OH	44	26	78-79	масло.об	54 55	C ₆ H ₄ -3-NO ₂	48	30	140-141	136-137
61 -	C ₆ H ₄ -п-N ₂ -C ₆ H ₄	28	-	146-147	-	65 -	C ₆ H ₄ -4-NO ₂	43	-	169-170	-

Механизм реакции: P₄O₁₀ + 6ROH → 2(RO)P(O)(OH)₂ + 2(RO)₂P(O)OH;
(RO)₂P(O)OH дает при гидролизе слабый протонный катализатор:



Синтез эфиров малеинимидобензойной кислоты. Проведена реакция этерификации N-(4-карбоксифенил)малеинимидов со спиртами в присутствии серной кислоты по методу Б. В результате реакций N-(4-карбоксифенил)малеинимидов с пропиловым и изобутиловым спиртами достигнуто получение их соответствующих сложных эфиров (табл. 11). С метиловым и этиловым спиртами продукты не образовывались.

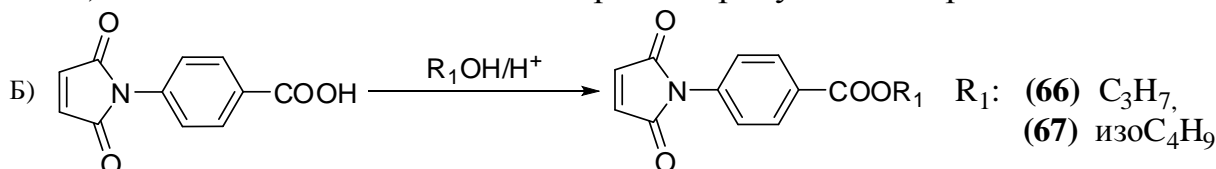
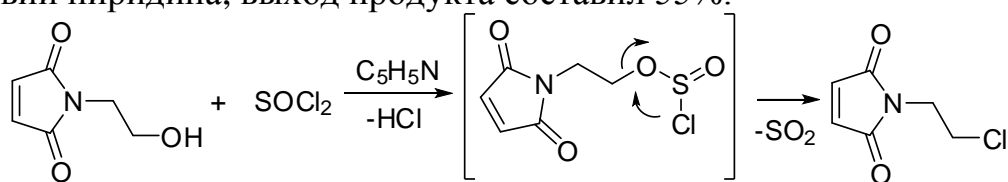


Таблица 11

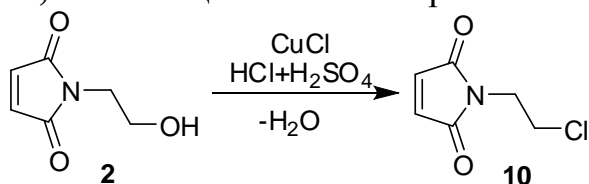
Производительность, физические константы и хромато-масс-спектральный анализ соединений, полученных на основе метода синтеза Б.

Соединения	Выход, %	Т _{пл.} °С	R _f бензол:метанол 3:1	Масс-спектр	
				min:	M ⁺ m/z
66	58	116-117	0.60	27.137-27.183	[259 H ⁺] 231, 200, 172, 144, 116, 90, 54
67	80	143-145	0.68	25.075-25.121	[273], 244, 200, 171.9, 144, 116, 90, 54

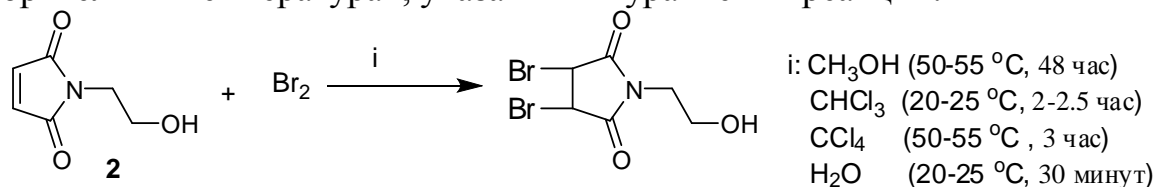
Третья глава диссертации называется «Химические и биологические свойства азотсодержащих производных малеиновой кислоты». Синтезирован N-β-ХЭМИ (10) в присутствии тионилхлорида реакцией галогенирования на основе N-β-ГЭМИ (2). Реакцию проводили при 0°C и ниже в присутствии пиридина, выход продукта составил 55%.



Выявлено, что в присутствии хлористого водорода, CuCl и серной кислоты также можно получить 10, и это вещество синтезировано с выходом 27%.

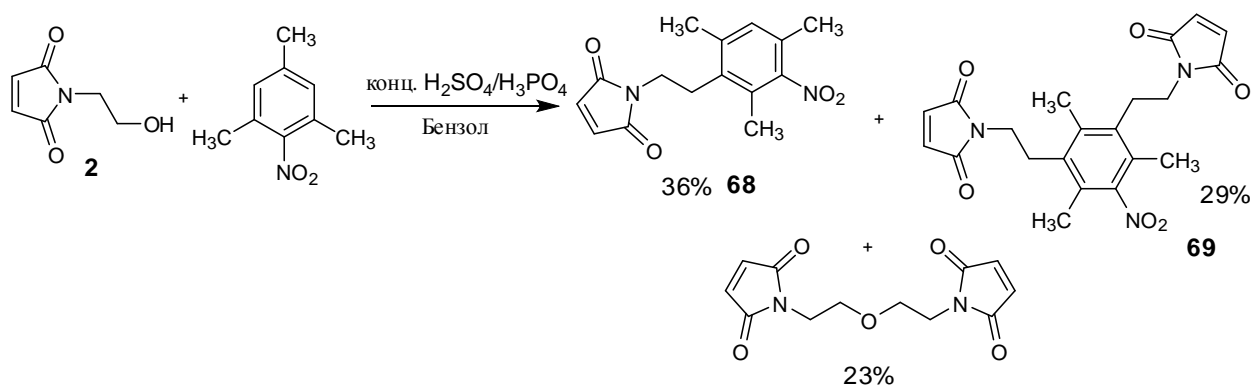


Бромирование, происходящее за счет двойной связи 2, проводили в растворителях и температурах, указанных в уравнении реакции:



C-амидоалкилирование гидрокси, галоген алкилмалеинимидами: реакцию амидоалкилирования проводили на основе N-(β-гидроксиэтил)малеинимида и N-(β-хлорэтил)малеинимида. Реакции нитромезитилена с N-(β-гидроксиэтил)малеинимидом проводили в присутствии катализатора смеси концентрированной серной и фосфорной кислот, а с N-(β-хлорэтил)малеинимидом в присутствии небольших количеств катализатора FeCl₃•12H₂O. Результат показал, что реакции амидоалкилирования в присутствии кислот Льюиса были пространственно селективными и единственный продукт монообмена 68 образовывался с высоким выходом и при этом были найдены оптимальные условия реакции. Строение синтезированных веществ подтверждено физико-химическими методами исследования.

C-амидоалкилирование нитромезитилена с N-(β-гидроксиэтил)-малеинимидом: реакция изучена в присутствии смесей серной и фосфорной кислот. Реагенты для реакции нитромезитилена: N-β-ГЭМИ: конц. H₂SO₄/H₃PO₄ в мольном соотношении 3:1 в бензоле, продолжительность реакции 3-4 часа:



Реакция и механизм электрофильного замещения нитромезитилена *N*-(β -хлорэтил)малеинимидом: Реакцию амидоалкилирования нитромезитилена с **10** проводили в присутствии $\text{FeCl}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ в соотношении молей $3:1:2,64 \cdot 10^{-4}$ при 100°C . Показано, что в результате реакции образуется только продукт монообмена 2-(*N*-малеинимидоэтил)-1,3,5-триметилнитробензол (**68**) с выходом 58% (табл. 12).

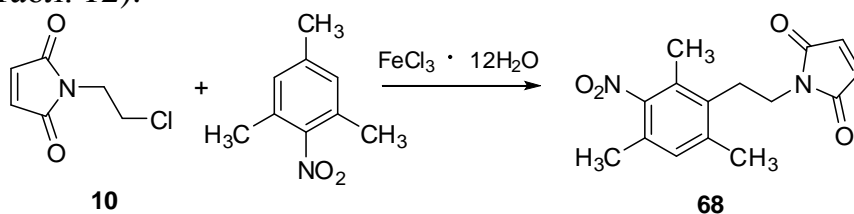


Таблица 12

Условия реакции амидоалкилирования нитромезитилена *N*- β -ХЭМИ в присутствии катализатора $\text{FeCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Субстрат	Мольные соотношения реагентов субстрат: 10 : кат-р	Температура, $^\circ\text{C}$	Время реакции, ч	Полученные соединения	
				Выход, %	$T_{\text{пл}}$
Нитромезитилен	$3:1:2,64 \cdot 10^{-4}$	100	3	58	128-129
	$2:1:2,64 \cdot 10^{-4}$		3	55	
	$1:1:2,64 \cdot 10^{-4}$		4	50	

Частоты поглощения (**68**) в ИК-спектре (cm^{-1}): 2505, 1654, 1219($\nu_{\text{C}=\text{C}}$, $\Delta_{\text{гн}}$), 785, 860, 912($\delta_{\text{C}-\text{H}}$, $\Delta_{\text{гн}}$), 1703($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1658 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1259.52($\nu_{\text{NO}_2}^s$), 2875, 2792, 1431(ν , δ_{CH_3}).

Биологические свойства веществ: ростовая активность. В лаборатории «Биологическая переработка растительного сырья» Института микробиологии АН РУз проведены лабораторные опыты по определению биологической активности химических веществ (**1**, **3**, **4**, **11**, **16**, **20**, **23**, **24**, **26**, **50**).

По результатам исследования наибольшая биологическая активность наблюдалась в инокулированном варианте вещества **1**: всхожесть семян увеличилась на 24% по сравнению с контролем, длина стебля - на 22,2%, длина корня - на 43,1%, сырая масса - на 81,4% (Рис. 1).

На основании первичных лабораторных исследований были проведены полевые испытания, по результатам которых урожайность обработанной озимой пшеницы увеличилась на 11-12% по сравнению с контролем.

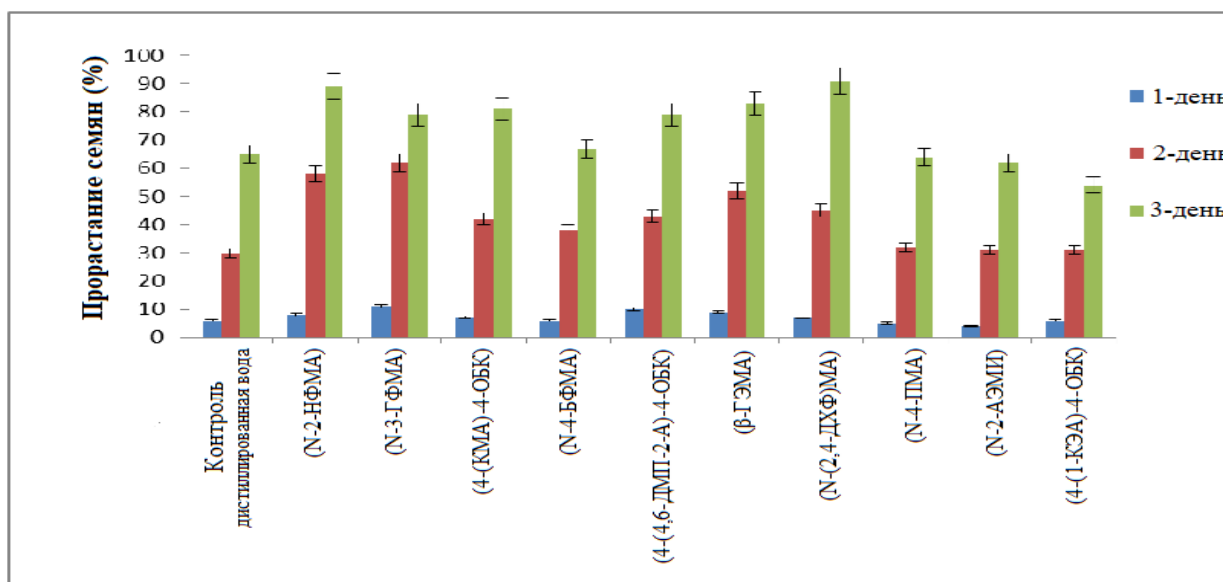
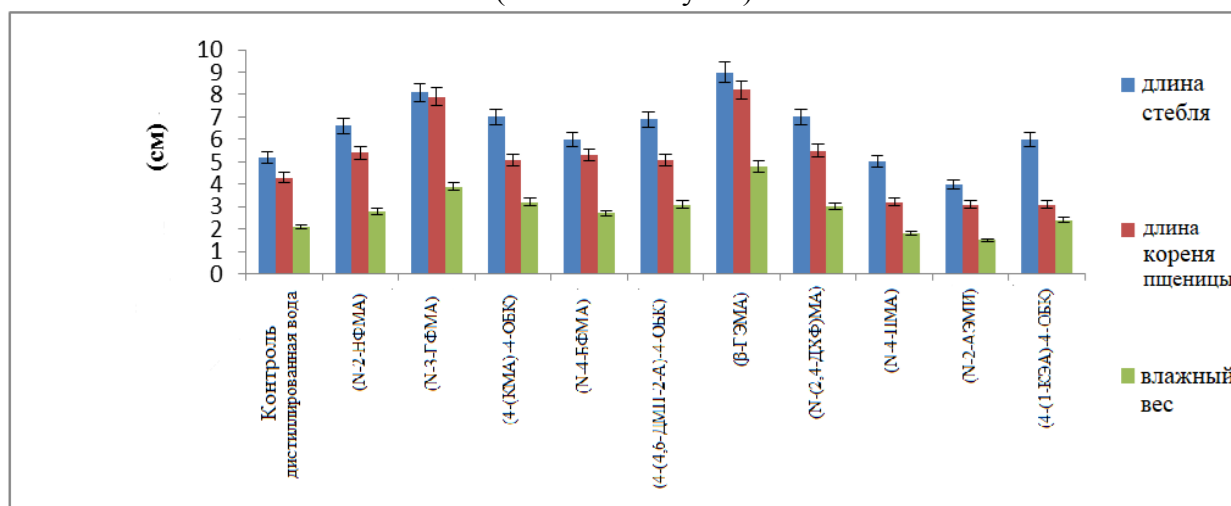


Рисунок 1. а) Влияние полученных органических веществ на всхожесть семян пшеницы (в течение 3 суток)



б) влияние веществ на развитие растений пшеницы (в течение 16 дней)

Исследования активности против бактерий и грибов показали высокую биологическую активность синтезированных в результате исследований соединений (**1, 3, 4, 11, 16, 20, 23, 24, 26, 50**) с концентрацией растворов 5, 10 и 15 мг/мл на рост вегетативных клеток *Bacillus subtilis*, условно-патогенных бактерий *Escherichia coli*, установлено, что они подавляют рост патогенных грибов *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Fusarium ocsisporium*, *Monilia sp* и *Fusarium oxysporum*. Самой высокой биологической активностью обладают растворы с концентрацией 10 мг / мл.

Антиоксидантная активность из 5 типов приготовленных растворов стало известно, что хорошие результаты показаны в **1** веществе 1000 мкг/мл (27,65%), в **4** - 250 мкг/мл (22,14%) и в **24** - 750 мкг/мл (27,77%). Антиоксидантная активность водорастворимых веществ определялась по ингибированию реакции автоокисления адреналина *in vitro* и ингибированию образования свободной формы кислорода. Соединения сравнивали со стандартными антиоксидантами кверцетином и гликлазидными антиоксидантами, и было обнаружено, что эти вещества превосходят

гликлазид. Полученные результаты показали, что антиоксидантные свойства веществ высокие.

В лаборатории фармакологии и скрининга биологически активных соединений Института биоорганической химии им. А.С. Садыкова Академии наук Республики Узбекистан проведены исследования по выявлению острой токсичности **1**, которое было классифицировано как малотоксичное вещество класса IV (LD_{50} -1530 мг/кг).

Четвертая глава диссертации “**Реакции синтеза и этерификации азотсодержащих производных малеиновой кислоты**” посвящена экспериментальной части, где описывается синтез исходных материалов для исследования, получение азотсодержащих производных малеиновой кислоты и синтез соответствующих сложных эфиров на основе реакций этерификации в полученных соединениях, а также методы химического превращения продуктов путем реакции галогенирования, амидоалкилирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложен удобный двухстадийный метод синтеза имидных производных на основе алифатических, ароматических и гетероциклических первичных моно- и диаминов с малеиновым ангидридом.

2. Впервые выявлены ряды реакционной способности изомерных аминсоединений в реакциях нуклеофильного сочетания с малеиновым ангидридом: о-нитроанилин < п-нитроанилин < м-нитроанилин; м-аминофенол < о-аминофенол; 2-аминопиридин < 4-аминопиридин.

3. Синтезированы сложные эфиры алкилпроизводных арилмалеиновой кислоты, выявлено влияние природы субстрата и реагента на направление реакции и изомерный состав продуктов.

4. Показано, что в случае хлорэтилмалеинимида протекание реакций нуклеофильного или электрофильного обмена зависит от природы второго реагента.

5. Впервые разработаны два метода синтеза малеинимидов на основе алкиловых эфиров аминобензойной кислоты: реакцией малеинового ангидрида со сложными эфирами аминобензойной кислоты и реакцией N-(карбоксофенил)малеинимидами в присутствии спиртов с образованием N-(алкилкарбоксофенил) малеинимидов.

6. В результате экспериментов было синтезировано 31 новое органическое соединение, среди которых есть вещества, обладающие антиоксидантными, ростостимулирующими, бактерицидными, фунгицидными свойствами, которые рекомендованы для использования в качестве стимуляторов зерновых в сельском хозяйстве.

**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**

TURAEVA KHURSHIDA KAMALBAEVNA

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF NITROGEN-CONTAINING
DERIVATIVES OF MALEIC ACID**

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 B2021.3.PhD/K189

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

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

Scientific supervisor:

Yuldasheva Mukhabbat
Doctor of Chemical Sciences, dosent

Official opponents:

Babaev Bakhrom
Doctor of Chemical Sciences

Abdurazzokov Askar
Doctor of philosophy (PhD) in chemical sciences, senior scientific researcher

Leading organization:


Tashkent chemical-technological institute


The defense of the dissertation will take place on «12» 09 2021 in «12»⁰⁰ at the meeting of Scientific council DSc.03/30.12.2019.K.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 №82. (Address: 100174, Tashkent, Universitetical street, 4. Administrative Building of the National University of Uzbekistan, tel.: (998 71) 246-67-71).

The abstract of the dissertation has been distributed on «7» 09 2021 year

Protocol at the register № 10 dated «7» 09 2021 year


Z. Smanova
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


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

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work synthesis of alkyl-, aryl-, heteryl-amide, -imides and some of their derivatives of maleic acid as well as determination of their biological activity.

The objects of the research were: maleic acid, maleic anhydride, mono- and diamines, aminoacids, acetic acid and its halogenated derivatives, esters of isomeric amino benzoic acids, nitromezitilen.

The scientific novelty of the research is as follows: new methods have been elaborated for the preparation of nitrogen-containing derivatives of maleic acid using nucleophilic binding and substitution reactions;

the reactions of nucleophilic substitution of maleic acid monoamides with methanol and ethanol are selective in the presence of phosphorus oxide (V);

for the first time the esterification reactions of N-(β -hydroxyethyl)maleimide were carried out in the presence of acetic acid and monochloro-, trifluoroacetic acids, and the corresponding substituted esters of N-(β -acetoxyethyl)maleimide were obtained;

for the first time two methods of synthesis of esters of N-(alkylcarboxyphenyl)maleimide were used: the reaction of maleic anhydride with esters of aminobenzoic acid and N-(4-carboxyphenyl)maleimides in the presence of alcohols;

N-(β -chloroethyl)maleimide was first time synthesized by halogenation of N-(β -hydroxyethyl)maleimide (in the presence of thionyl chloride; copper (I) chloride salts) and a new method for the preparation of N-(2-acetoxyethyl)-maleimide was prepared;

for the first time it was determined that a mixture of concentrated sulfuric and phosphoric acids in the reactions of electrophilic substitution of nitromesitylene with N-(β -hydroxyethyl)maleimide, and for reactions with N-(β -chloroethyl)-maleimide - $\text{FeCl}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ are an effective catalyst, the spatially selective course of reaction of C-amidoethylation has been determined.

Implementation of research results. On the basis of scientific results obtained by methods of effective synthesis of new compounds based on monoamide and imide derivatives of maleic acid:

N-(β -hydroxyethyl)maleinamide, N-(3-hydroxyphenyl)maleinamides with stimulating properties were introduced to increase wheat yield in the fields of Turtkul farms of the Republic of Karakalpakstan (reference Ministry of Agriculture of the Republic of Uzbekistan May 25, 2021 number 02/025-2226). In result, the stimulants increased the winter wheat by 5-7 ts and allowed to increase the harvest by 11-12%;

N-(2-acetoxyethyl)maleimide and N-(2,4-dichlorophenyl)maleinamide as a biocorrosion inhibitor of metal structures were introduced in Mubarek Gas Processing Plant LLC (Mubarek Reference of Gas Processing Plant on May 28, 2021 No. 402/G'K-05). As a result, it was possible to increase the operational properties of metal constructions and devices.

The structure and volume of the thesis. The thesis consists of introduction, four chapters, conclusions, bibliography and an appendix. The volume of the thesis is 114 pages

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Turaeva Kh.K., Yuldasheva M.K., Khaydarova S.S. Synthesis of meta-altered arylmaleinamide and preparation of esters in their presence // Chemistry and chemical engineering. – Tashkent, 2020. – № 4. – P. 30-38 (02.00.00, №3).

2. Turaeva Kh.K., Yuldasheva M.K. Reactions of nitromethylene with substituted alkylmaleimides // «Austrian Journal of Technical and Natural Sciences». – Austria, 2020. – № 5-6. – P.60-66 (02.00.00, №2).

3. Тураева Х.К., Юлдашева М.Р. Этилолмалеинимиднинг мураккаб эфирлари синтези // Илмий хабарнома. Серия: Кимё тадқиқотлари. – Андижон, 2020. – № 7 (51). – Б. 16-27.

4. Turaeva Kh.K., Yuldasheva M.K., Khaydarova S.S. Methods of synthesis of maleimidoethyl ether of acetic acid // «Austrian Journal of Technical and Natural Sciences». – Austria, 2019. – № 9-10. – P. 52-58 (02.00.00, №2).

5. Тураева Х.К., Юлдашева М.Р. Реакции малеинового ангидрида с аминокислотами // Universum: химия и биология. – Россия, 2021. – № 6 (84). – С. 1-4 (02.00.00. №2).

II бўлим (II часть; II part)

6. Turaeva Kh.K., Yuldasheva M.K. Synthesis of maleic acid derivatives and their antioxidant activity // Journal of Critical Review (JCR). 2020. V 7. – № 5. – P. 1677-1688.

7. Тураева Х.К., Юлдашева М.Р. Синтез некоторых малеинамид и N-малеинимидных производных // Инновационное развитие науки и образования. Международная научно-практическая конференция. – Казахстан, 2020. – С. 33.

8. Тураева Х.К., Юлдашева М.Р. Изомер нитроанилинларнинг малеин кислота билан ҳосил қилган амидли ва имидли ҳосилаларининг синтези // “Замонавий ишлаб чиқаришда муҳандислик ва технологик муаммоларнинг инновацион ечимлари” халқаро илмий анжуман материаллари. – Бухоро, 2019. 3-том. – Б. 54-57.

9. Turaeva Kh.K., Yuldasheva M.R., Karimov A. Synthesis of ethane-1,2-diyl bis (4-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl) benzoat) // “Абу Али Ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар” мавзусидаги IV халқаро илмий-амалий анжуман. – Тошкент, 2021. 1-том. – Б. 186-187.

10. Тураева Х.К., Юлдашева М.Р., Содикова М.А., Турсунов Д.Ж. Трифторсирка кислотани β-гидроксиэтилмалеинимид билан реакцияси // «Замонавий инновация: ацетилен бирикмалар кимёси ва кимёвий технологияси. Нефтькимё. Катализ» Халқаро конференция. – Тошкент, 2018. – Б. 328.

11. Тураева Х.К., Юлдашева М.Р., Содикова М.А., Турсунов Д.Ж. Палмитин кислотани β-гидроксиэтилмалеинимид билан реакцияси // Табиий бирикмалардан қишлоқ хўжалигида фойдаланиш истиқболлари (хорижий мутахассислар иштирокида) мавзусидаги Республика илмий-амалий анжуман материаллари. – Гулистон, 2018. – Б. 135-136.

12. Тураева Х.К., Юлдашева М.Р., Хайдарова С.С. Сирка кислотанинг малеинимидоэтил эфири синтези // “Қорақалпоғистон республикасида кимё, кимёвий технология, нефт-газ ва енгил саноат соҳалари ривожининг долзарб муаммолари” мавзусидаги Республика илмий-амалий конференция материаллари. – Нукус, 2019. – Б. 253-254.

13. Тураева Х.К., Юлдашева М.Р., Хайдарова С.С. N-(2-Ацетокси-этил) малеинимид эфирининг синтез усуллари // “Кимёнинг долзарб муаммолари” мавзусидаги профессор-ўқитувчилар ва ёш олимларнинг илмий-амалий анжумани материаллари. – Тошкент, 2019. – Б. 74-75.

14. Turayeva X.K., Yuldasheva M.R., Sodiqova M.A. Nitromezitilenni β -gidroksietilmaleinimid bilan reaksiyasi // “Кимёнинг долзарб муаммолари” мавзусидаги профессор-ўқитувчилар ва ёш олимларнинг илмий-амалий анжумани материаллари. – Тошкент, 2019. – Б. 72-73.

15. Тураева Х.К., Хайдарова С.С., Юлдашева М.Р. 2-Бутокси-2-оксоэтил 2-(2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пирролил) бензоат синтези // “Ўзбекистонда кимё фанининг ривожланиши ва истиқболлари” мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2020. – 18 б.

16. Тураева Х.К., Хайдарова С.С., Юлдашева М.Р. п-Малеинимидобензой кислота эфирлари синтези // “Ўзбекистонда кимё фанининг ривожланиши ва истиқболлари” мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2020. – 16 б.

17. Тураева Х.К., Юлдашева М.Р. Малейн ангидридни бензидин билан реакцияси // “Аналитик кимё фанининг долзарб муаммолари” VI Республика илмий-амалий анжуман материаллари. – Термиз, 2020. – 206 б.

18. Тураева Х.К., Хайдарова С.С., Юлдашева М.Р. Малейн ангидридининг о- ва м-аминобензой кислоталар билан реакциялари // А.Ғ.Ғаниевнинг 90 йиллигига бағишланган “Аналитик кимё фанининг долзарб муаммолари” VI Республика илмий-амалий анжуман материаллари. – Термиз, 2020. – 197 б.

19. Тураева Х.К., Юлдашева М.Р. Мета алмашинган арилмалеинамидлар синтези // “Функционал полимерлар фанининг замонавий ҳолати ва истиқболлари” профессор-ўқитувчилар ва ёш олимларнинг илмий-амалий анжумани материаллари. – Тошкент, 2020. – 391 б.

20. Тураева Х.К. Баъзи малейнаамидларнинг метанол ва этанол билан реакциялари // “Кимёнинг долзарб муаммолари” мавзусидаги республика илмий-амалий анжумани материаллари. – Тошкент, 2021. – 292 б.

21. Хайдарова С.С., Тураева Х.К., Юлдашева М.Р. п-Малеинамидобензой кислотанинг бензил эфири синтези // “Кимё-технология фанларининг долзарб муаммолари” мавзусидаги Халқаро олимлар иштирокидаги Республика илмий-амалий анжумани материаллари. – Тошкент, 2021. – Б. 54-55.

22. Тураева Х.К., Юлдашева М.Р., Чинибекова Н. 2- (2,5-Диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил) этан кислота синтези // “Кимё-технология фанларининг долзарб муаммолари” мавзусидаги Халқаро олимлар иштирокидаги Республика илмий-амалий анжумани материаллари. – Тошкент, 2021. – Б. 128-130.

Автореферат “ЎзМУ хабарлари” тахририятида тахрирдан ўтказилди.
(25.08.2021)

Босишга рухсат этилди 6.09-2021. Ҳажми 3 босма табоқ.
Бичими 60×84 1/16. Адади 50 нусха. Буюртма .
М.Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети
босмахонасида чоп этилди.

