



UDK: 547.752.662.766. 66.095.39

Saida ABDURAXMANOVA,
O'zbekiston Milliy universiteti, PhD
E-mail: saidaoilgas@mail.ru

Odiljon ZIYADULLAYEV,
O'zbekiston Respublikasi Favqulodda vaziyatlar vazirligi Akademiyasi, (professor)

Suvonkul NURMANOV,
O'zbekiston Milliy universiteti professori

Asqar PARMANOV,
O'zbekiston Milliy universiteti, DSc

O'zMU dotsenti, k.f.d N.Mamatqulov taqrizi asosida

AYRIM ATSETILEN SPIRTLARINING 3-METILENIZOINDOLIN-1-ON BILAN KONDENSATSIYA REAKSIYASI

Annotatsiya

Atsetilen spirtlarini AgOTf/PhMe katalitik sistemasi yordamida 3-metilenizoinindolin-1-on bilan kondensatsiya reaksiyalari orqali izoinindolinonlarni sintez qilish jarayoni o'rganilgan. Izoinindolinonlarning samaradorligiga qo'llanilgan katalitik sistemaning selektivligi va katalitik barqarorligi tadqiq qilingan. Izoinindolinonlarni sintez qilishda erituvchilar, katalizatorlar, reagentlar va substratlarning tabiati va miqdorining mahsulot unumiga ta'siri tizimli tahlil qilinadi va olingan natijalar asosida jarayon uchun maqbul sharoitlar aniqlangan.

Kalit so'zlar: atsetilen spirtlari, izoinindolinon, kondensatsiya, erituvchilar, xlorbenzol, kumush triflormetilsulfonat.

РЕАКЦИЯ КОНДЕНСАЦИИ НЕКОТОРЫХ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СПИРТОВ С 3-МЕТИЛЕНИЗОИНДОЛИН-1-ОНОМ

Аннотация

Изучен процесс синтеза изоиндолинонов через реакции конденсации ацетиленовых спиртов с 3-метиленизоиндолин-1-оном с использованием каталитической системы AgOTf/PhMe. Исследованы селективность и каталитическая устойчивость примененной каталитической системы по отношению к эффективности изоиндолинонов. Систематически проанализировано влияние природы и количества растворителей, катализаторов, реагентов и субстратов на выход продуктов в синтезе изоиндолинонов, на основании полученных результатов определены оптимальные условия проведения процесса.

Ключевые слова: ацетиленовые спирты, изоиндолинон, конденсация, растворители, хлорбензол, трифлорметилсульфонат серебра.

CONDENSATION REACTION OF SOME ACETYLENE ALCOHOLS WITH 3-METHYLENEZOINDOLIN-1-ONE

Annotation

The synthesis of isoindolinones by condensation reactions of acetylenic alcohols with 3-methyleneisoindolin-1-one using the AgOTf/PhMe catalytic system was studied. The selectivity and catalytic stability of the applied catalytic system on the efficiency of isoindolinones were investigated. The effect of the nature and amount of solvents, catalysts, reagents and substrates on the product yield in the synthesis of isoindolinones was systematically analyzed, and optimal conditions for the process were determined based on the results obtained.

Key words: acetylenic alcohols, isoindolinone, condensation, solvents, chlorobenzene, silver trifluoromethylsulfonate.

Kirish. Kimyoviy sintezda yangi molekullarni yaratish va mavjudlarini samaraliroq usullar bilan ishlab chiqarish doimiy izlanishlarning markazida turadi. Shu nuqtai nazardan, atsetilen spirtlari va ularning hosilalari sintetik kimyo uchun bebaho qurilish bloklari bo'lib xizmat qiladi. Ularning noyob tuzilishi va yuqori reaktivligi yangi avlod sintezlarini rivojlantirishda fundamental rol o'ynab, zamonaviy materialshunoslik, farmatsevtika va agrokimyo sohalarida ulkan yutuqlarga erishishga imkon beradi. Atsetilen spirtlari molekulasidagi uch bo'g'i va gidroksil guruhi mavjudligi sababli, ko'plab funksional guruhlarni o'zida mujassam eta oladigan birikmalardir. Bu ikkilik xarakter ularni turli xil reaksiyalar, jumladan, nukleofil birikish, radikal sikllanish va metall-katalizlangan jarayonlar uchun ideal substratga aylantiradi. Ayniqsa, ularning sp^3 -gibridlangan uglerod atomi va sp -gibridlangan uch bog' o'rtasidagi yaqinlik murakkab molekulyar birikmalarni sintez qilishda beqiyos imkoniyatlar yaratadi [1-4].

So'nggi o'n yillikda besh, olti va yetti a'zoli geterotsiklik birikmalarni 1,3-bis-nukleofil yenaminlash reaksiyasi asosida yangi organik birikmalarni sintez qilish yo'lga qo'yilgan. Jumladan, 2018 yilda Bezuidengoudt jamoasi tomonidan Al(OTf)₃-MeCN katalitik muhitida atsetilen spirtlarining aminopirimidin bilan yenaminlanish, ya'ni nukleofil-nukleofil siklizatsiyasi natijasida pirrol[3,2-d]pirimidindionlar sintez qilingan. Reaksiyada oraliq birikmalar sifatida allen hosilalari hosil bo'lishi kuzatilgan. Allen hosilalarida fenil guruhining (R_2 pozitsiyasi) mavjudligi sababli, markaziy allen uglerodida kuchli elektrofil markazi hosil bo'lishiga olib kelgan. So'ngra sistemada siklik birikish jarayoni ketishi natijasida 84-90% unum bilan yakuniy mahsulotlar olingan [5]. Xitoylik olimlar biologik faol moddalar hamda dorivor vositalar olishda muhim ahamiyat kasb etadigan murakkab tuzilishli 5,5,6-tritsiklik tuzilishli organik birikmalarni sintez qilishning qisqa va samarali usulini ishlab chiqdilar. Ushbu

usulda alkinollar 1-(2-aminofenil)prop-2-ynol bilan reaksiyaga kirishadi va jarayon bir necha bosqichda amalga oshiriladi, jumladan “qayta tartibga solish” va “birgalikda reaksiya” orqali yangi halqalarni bog‘lash muhim mexanizmlar yordamida amalga oshiriladi. Bu yondashuv murakkab mexanizmlar asosida aniq va xatolarsiz bajarilgan. Ya’ni reaksiya alkinol sikloisomerizatsiyasi, 1-(2-aminofenil)-prop-2-ynollar bilan o‘zaro almashinuv va alkinollar bilan o‘zaro qo‘shilish jarayonlari orqali amalga oshadi. Natijada, bir nechta bosqichda – ikkita C – C bog‘i, bitta C – O bog‘i va bitta C – N bog‘i hosil bo‘lib, bir reaksiyada tritsiklik tuzilish shakllanadi [6, 7].

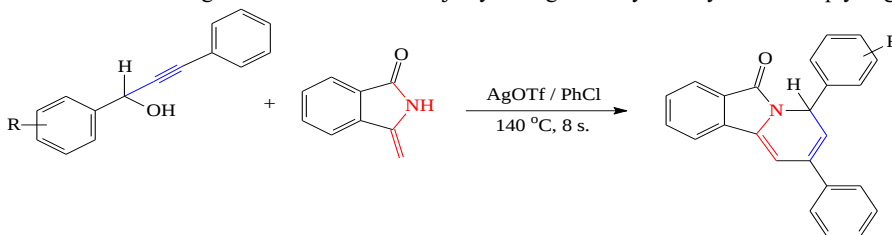
Lyuis kislotalari katalizatori yordamida propargil spirtlar va 4-gidroksiy-2H-xromenon-2 larning reaksiyasi asosida yangi tritsiklik birikmalar, ya’ni pirano[3,2-c]xromen-5(2H)-on derivatlari sintez qilindi. Tadqiqotda avvalo, turli Lyuis kislotalari, harorat va reaksiya davomiyligi sharoitlari o‘rganildi va eng samarali katalizator sifatida – Zn(OTf)₂ tanlandi. Shuningdek, turli propargil spirtlar bilan reaksiyaning umumiy imkoniyatlari va yutuvchanligi tekshiriladi. Amaliy tajribalar va uskunalar yordamida o‘tkazilgan sinovlar natijasida yuqori yutuvchanlik va qulay amaliyot uchun optimal sharoitlar aniqlangan. Shu tarzda, reaksiya turli funktsional guruhi va saqlash sharoitlariga mos keladigan turlar bilan moslashtirilishi va katta hajmda ishlab chiqarilishi imkoniyati isbotlandi. Ushbu yondashuv ekologik toza va samarali bo‘lib, biologik faol va maishiy qo‘llanmalarda foydalaniladigan tritsiklik tuzilmalarni yaratishda muhim ahamiyat kasb etishi mumkin [8, 9].

Tajriba qismi.

Izoindolinonlar sinez qilish jarayoni hajmi 2000 ml bo‘lgan termik bardoshli va mexanik mustahkam shaffof shishadan tayyorlangan to‘rt og‘izli kolbada (Borosilicate 3.3 Glass OCGW-5006) amalga oshiriladi. Borosilicate glass kolbasiga qaytarma sovutgich, ikkita tomizgich voronkalar, raqamli termometr, raqamli aralashtirgich o‘rnatildi. Dastlab kolbada 5,4 mg (0,005 mmol, 5 mol %) katalizator sifatida olingan kumush triftoformatsulfonat (AgOTf) ning xlorbenzol (PhCl) (1,0 ml, 0,1 M) dagi suspenziyasi 60 minut davomida glitserinli hammomda tayyorlab olindi. So‘ngra ushbu suspenziyaga tomizgich voronkalar orqali 20,86 mg, (0,1 mmol, 1,0 ekv.) 1,3-difenilpropin-2-ol-1 va 21,8 mg (0,15 mmol, 1,5 ekv.) 3-metilenizoidolin-1-on (PhCl dagi eritmasi) 60 minut davomida tomchilatib qo‘shildi va reaksiya aralashmasi 360 minut davomida glitserinli hammomda, atmosfera sharoitida aralashtirildi. Bunda kolbadagi harorat doimiy ravishda 140 °C da ushlab turildi, reagentlarning polimerlanishga qarshi gidroksinondan foydalanildi. Reaksiyaning borishi yupqa qatlamli xromatografiya (TLC) orqali kuzatib borildi. Hosil bo‘lgan aralashma xona haroratigacha sovutildi va kolbadagi komponentlar 360 minut davomida tindirildi, filtrlanib dietilefir (3×100 ml) yordamida ekstraksiyalanib, suv (3×50 ml) bilan yuvildi. Organik qatlam CaCl₂ yordamida quritildi va erituvchilar (Et₂O, PhCl) oddiy sharoitda haydab olindi. Organik qatlam tarkibidan mahsulotni tozalab olish uchun silikagel 60 kolonkali xromatografiyada elyuentlardan (petroley efiri/etil asetat, 10:1 nisbatda) o‘tkazildi va sariq rangli suyuqlik 2,4-difenilpirido[2,1-a]izoindol-6(4H)-on (**1**) 82,7% unum bilan (R_f = 0,52) sintez qilindi.

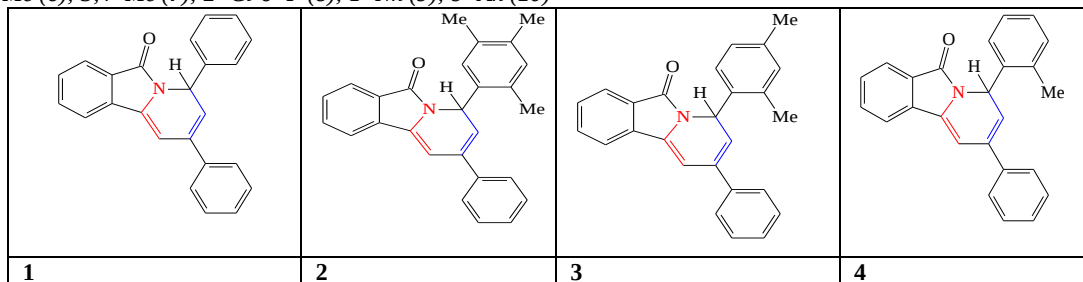
Olingan natijalar tahlili. Ushbu ishda ilk bor atsetilen spirtlari – 1,3-difenilpropin-2-ol-1, 1-(2,4,5-trimetilfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1, 1-(2,4-dimetilfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1, 3-fenil-1-o-tolilpropin-2-ol-1, 1-(2-bromfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1, 1-(5-ftor-2-metilfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1, 1-(3,4-dixlorfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1, 1-(2-xlor-6-ftorfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1, 1-(naftalinil-1)-3-fenilpropin-2-ol-1, 1-(anratsenil-9)-3-fenilpropin-2-ol-1 larni AgOTf/PhCl katalitik sistemasida 3-metilenizoidolin-1-on bilan kondensatsiya reaksiyasi (intramolekulyar annulyatsiya) natijasida 2,4-difenilpirido[2,1-a]izoindol-6(4H)-on (**1**), 2-fenil-4-(2,4,5-trimetilfenil)pirido[2,1-a]izoindol-6(4H)-on (**2**), 4-(2,4-dimetilfenil)-2-fenilpirido[2,1-a]izoindol-6(4H)-on (**3**), 2-fenil-4-o-tolilpirido[2,1-a]izoindol-6(4H)-on (**4**), 4-(2-bromfenil)-2-fenilpirido[2,1-a]izoindol-6(4H)-on (**5**), 4-(5-ftor-2-metilfenil)-2-fenilpirido[2,1-a]izoindol-6(4H)-on (**6**), 4-(3,4-dixlorfenil)-2-fenilpirido[2,1-a]izoindol-6(4H)-on (**7**), 4-(2-xlor-6-ftorfenil)-2-fenilpirido[2,1-a]izoindol-6(4H)-on (**8**), 4-(naftalinil-1)-2-fenilpirido[2,1-a]izoindol-6(4H)-on (**9**), 4-(anratsenil-9)-2-fenilpirido[2,1-a]izoindol-6(4H)-on (**10**) sintezi o‘rganilgan.

Adabiyot manbalaridan keltirilgan ma’lumotlar asosida jarayonning umumiy reaksiya sxemasi quyidagicha taklif etildi.



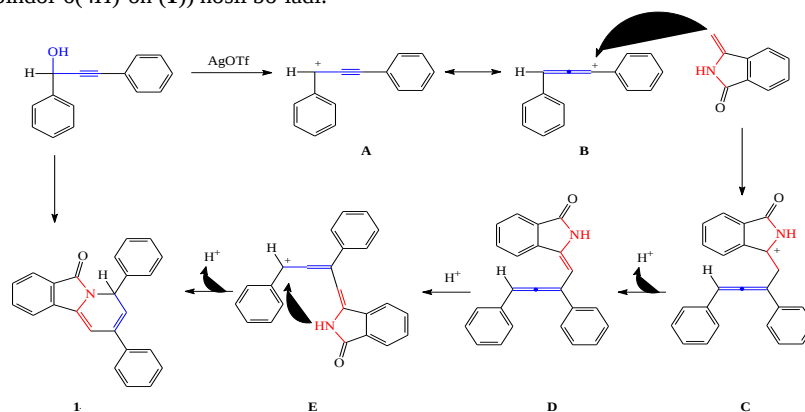
1-10

Bu yerda: R= -H (**1**); 2,4,5 -Me (**2**); 2,4 -Me (**3**); 2 -Me (**4**); 2 -Br (**5**); 5 -F-2 -Me (**6**); 3,4 -Me (**7**); 2 -Cl-6 -F (**8**); 1 -Nh (**9**); 9 -An (**10**)



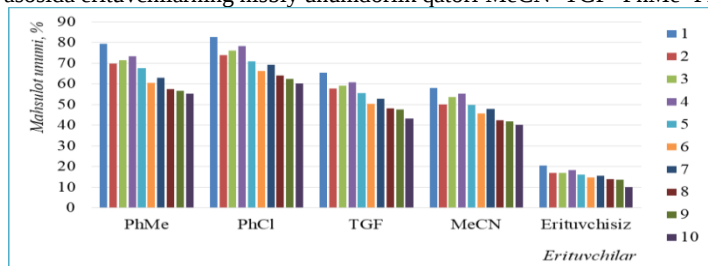
5	6	7	8
	9	10	

Jarayon mexanizmi: Atsetilen spiriti (1,3-difenilpropin-2-ol-1 misolida) molekulasidagi gidroksil guruhidagi kislorod o'zidagi erkin elektron juftini akseptor bo'lgan Lyuis kislotasi (AgOTf) dagi Ag^+ ioniga beradi va natijada koordinatsion bog' hosil qiladi. Ushbu Ag^+ ioni spiriting OH guruhidagi kislorodga koordinatsiyalanishi natijasida OH guruhining chiqib ketishi hamda karbon markazida karbkation (A) hosil bo'ladi. Karbkation ichki alkin (uch bog') bilan rezonans beradi va vinil karbkation hosil bo'ladi (B). Hosil bo'lgan vinil karbkation 3-metilenizoidolin-1-on molekulasining aromatik halqasidagi metilen guruhiga nukleofil hujum qiladi va yangi C-C bog'i hosil bo'ladi (C). Reaksiyaning keyingi bosqichida ($\text{C} \rightarrow \text{D} \rightarrow \text{E}$) keto-enol izomerlanish va protonlash (zaryad almashinuvi) orqali barqaror struktura shakllanadi. Keto-enol taqsimoti odatda kislotali muhitda kuchli yuz beradi. Oxirgi bosqichda (E) H^+ chiqishi C-N o'rtasida molekulyar hujum (annulyatsiya), ya'ni nukleofil hujum amalga oshadi va natijada halqa yopiladi. Oxir oqibatda C-C, C-N bog'lari bilan uch halqali barqaror strukturalar – izoindolinonlar (2,4-difenilpirido[2,1-a]izoindol-6(4H)-on (1)) hosil bo'ladi.



Izoindolinonlarni AgOTf/PhCl katalitik sistemasida sintez qilish jarayoniga ta'sir qiluvchi omillar (harorat, reaksiya davomiyligi, boshlang'ich moddalar miqdori va erituvchilar tabiati) tizimli ravishda o'rganildi va jarayon uchun eng muqobil sharoitlar topildi. Katalitik kimyoviy reaksiyalarda mahsulot unumini oshirishda to'g'ri tanlangan erituvchilar muhim ahamiyat kasb etadi. Shuning uchun reaksiya tezligini va mahsulot unumini oshirishni e'tiborga olib, ushbu jarayon toluol (PhMe), xlorbenzol (PhCl), tetragidrofuran (TGF), atsetonitril (MeCN) hamda erituvchisiz muhitlarda olib borildi (1-rasm). Tanlangan erituvchilar orasida nukleofil xossalarni namoyon qiluvchi aproton erituvchi hisoblangan PhCl da mahsulotning unumi sezilarli darajada yuqori chiqdi (1-82,7%, 2-73,9%, 3-76,0%, 4-78,3%, 5- 70,8%, 6-66,3%, 7-69,2%, 8-63,9%, 9-62,5%, 10-60,1%). PhCl ning yuqori haroratga chidamliligi, reaksiyaning turli sharoitlarida hamda tanlangan muhitda barqaror holatda bo'lishi, qo'shimcha mahsulotlar hosil bo'lish ehtimolini kamaytiradi va natijada mahsulot unumida oshishga olib keladi.

Qayd etilgan natijalar asosida erituvchilarning nisbiy unumdorlik qatori $\text{MeCN} < \text{TGF} < \text{PhMe} < \text{PhCl}$ ko'rinishni aks etdi.



1-Rasm. Izoindolinonlar unumiga erituvchilar tabiati ta'siri (boshlang'ich moddalar miqdori 1:1 mol nisbatda, katalizator AgOTf , harorat 140 °C, reaksiya davomiyligi 8 soat)

Bu holatni adabiyot manbalariga tayanib quyidagicha izohlash mumkin:

MeCN tanlangan erituvchilar orasida dielektrik o'tkazuvchanligi katta (MeCN $\epsilon=37,4$; TGF $\epsilon=7,6$; PhMe $\epsilon=2,4$; PhCl $\epsilon=5,7$). Odatda dielektrik o'tkazuvchanlik ortishi bilan erituvchilarning ionlay olish qobiliyati (qutbliligi ortadi) kuchayadi hamda reagentning kation qismini kuchli solvatlaydi va barqarorligini oshiradi, ya'ni reaksiyaning teskari borishiga yo'l qo'ymaydi. Ammo katalitik reaksiyalarni borishida sistemada eng maqbul sharoitni tanlab olish muhimdir. Yuqori dielektrik o'tkazuvchanlik ba'zan reaksiyalar uchun maqbul bo'lmasligi mumkin. Ya'ni erituvchining qutbliligini nihoyatda ortishi reaksiyaning tezligini ham jadallashtiradi. Reaksiyaning tezligining nihoyatda ortishi esa reaksiya muhitiga va katalizatorning faoliyatiga salbiy ta'sir qiladi. Bu esa mahsulotning unumini kamayishiga olib keladi. Ushbu reaksiyada katalizator sifatida tanlangan Lyuis kislotasi AgOTf yoki sistemadagi muhit, ya'ni reaksiya yuqori haroratda olib borilishi erituvchi sifatida tanlangan TGF ning faol bo'lishiga va o'zaro reaksiyaga kirishishiga zamin yaratadi. Bu esa mahsulot unumini pasayishiga sababchi bo'ladi.

Olingan natijalar asosida izoindolinonlar AgOTf/PhMe katalitik sistemasida sintez qilish reaksiyalarining eng maqbul sharoitlari aniqlangan. Unga ko'ra atsetilen spirtlarini 3-metilenizoindolin-1-on ishtirokida kondensatsiya reaksiyalari uchun harorat 140 °C, reaksiya davomiyligi 8 soat, boshlang'ich moddalarning mol miqdori 1:1 nisbatda olingan holat tanlandi.

Tanlangan atsetilen spirtlari molekulasida funksional guruhlar tabiati va ularning fazoviy ta'sir etish xossasiga ko'ra AgOTf/PhMe katalitik sistemasida 3-metilenizoindolin-1-on bilan reaksiyasiga kirishishi – 1-(anratsenil-9)-3-fenilpropin-2-ol-1 < 1-(naftalinil-1)-3-fenilpropin-2-ol-1 < 1-(2-xlor-6-ftorfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1 < 1-(5-ftor-2-metilfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1 < 1-(3,4-dixlorfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1 < 1-(2-bromfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1 < 1-(2,4,5-trimetilfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1 < 1-(2,4-dimetilfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1 < 3-fenil-1-o-tolilpropin-2-ol-1 < 1,3-difenilpropin-2-ol-1 qatori bo'yicha oshib borishi aniqlandi.

Xulosa. Ilk bora atsetilen spirtlarini AgOTf/PhMe katalitik sistemasi yordamida 3-metilenizoindolin-1-on ishtirokida kondensatsiya reaksiyalari orqali izoindolinonlarni sintez qilish jarayoni o'rganildi. Izoindolinonlar sintez qilish jarayonining reaksiyalarining bosqichlari, kimyoviy o'zgarishlar kinetikasi aniqlandi, reaksiya sxemasi va mexanizmi taklif etildi. Sintez qilingan izoindolinonlar unumiga erituvchilar tabiatining ta'sirlari o'rganildi hamda jarayon ushuncha eng maqbul sharoit tanlandi. Unga ko'ra atsetilen spirtlarini AgOTf/PhMe katalitik sistemasida 3-metilenizoindolin-1-on bilan kondensatsiya reaksiyalari uchun harorat 140 °C, reaksiya davomiyligi 8 soat, boshlang'ich moddalarning mol miqdori 1:1 nisbatda olingan holat tanlandi.

ADABIYOTLAR

1. Qian H., Huang D., Bi Y., Yan G. 2-Propargyl alcohols in organic synthesis // *Advanced Synthesis Catalyze*, 2019, Volume 361. Pp. 3240-3280.
2. Yagorla S., and Khan T. Iodocyclization of Propargyl Alcohols: Highly Facile Approach to Hetero/Carbocyclic Iodides // *European Journal of Organic Chemistry*, 2019, Volume 2019, Issue 25. Pp. 3989-4012.
3. X. Song, R. Yang, Q. Xiao Recent Advances in the Synthesis of Heterocyclics via Cascade Cyclization of Propargylic Alcohols // *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2021. Volume 363, Issue 4. Pp. 852-876.
4. S.S. Abduraxmanova Ayrim aldegid va ketonlar asosida aromatik atsetilen spirtlari olinishi, xossalari, texnologiyalari, qo'llanilishi: Monografiya. – T.: 2024. – 192 bet.
5. Sudipta Ponra, Mukut Gohain, Rajashekar Donka, Johannes H. van Tonder, Barend C.B. Bezuidenhoudt. Al(OTf)₃-catalyzed one-pot synthesis of pyrrolo [3,2-d] pyrimidinedione derivatives // *Tetrahedron Letters*, 2018. Volume 59. Pp. 2909-2912
6. X.Mao, X.Zhu, D.Li, L.Jiang, P.Liu Cascade reaction of alkynols with 1-(2-aminophenyl)prop-2-ynols to form a fused 5,5,6-tricyclic system: formation of four bonds in a single reaction // *Chemical Communications*, 2017. Volume 53. Pp. 8608-8611.
7. S.J.Gharpure, S.K.Nanda, Y.G. Shelke Metal-free Hydroalkoxylation-Formal [4+2] Cycloaddition Cascade for the Synthesis of Ketals // *Chemistry European Journal*, 2017, Volume 23. Pp. 10002-10017.
8. Y.Han, X.Li, M.Li, X.Zhu, Y.Liang Lewis Acid-Catalyzed Formal [3+3] Annulation of Propargylic Alcohols with 4-Hydroxy-2H-chromen-2-ones // *Advanced Synthesis. Catalysts*, 2018, Volume 360, № 15. Pp. 2796-2800.
9. M. Nogami, K. Hirano, M. Kanai, Ch. Wang, T. Saito, K. Miyamoto, A. Muranaka, M. Uchiyama Transition Metal-Free trans-Selective Alkynylboration of Alkynes // *Journal of the American Chemical Society*, 2017, Volume 139, № 36. Pp. 12358-12361.