GIDROKSI VA METOKSIBENZOY KISLOTA XLORANGIDRIDLARI VA 2-AMINO-2-METILPROPANOL-1 ASOSIDA SHOTTEN–BAUMANN REAKSIYASI ORQALI OLINGAN AMID BIRIKMALARNING SINTEZI VA ULARNING IK-SPEKTRAL TAHLILLARI

Karimov Javohir Sobirzoda
Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti o'qituvchisi
E-mail: karimov.javohir@bsmi.uz
Tel: +998 93 144 23 45
0009-0005-6935-0150
UDK: 547.582.4:543.422

Annotatsiya: Gidroksi- va metoksibenzoil kislotaning xlorangidridlari oksalil xlorid yordamida suvsiz toluolda, DMF katalizatori ishtirokida sintez qilindi. Ushbu xlorangidridlar 2-amino-2-metilpropanol-1 bilan Shotten–Baumann usuli asosida (NaOH, 0–5°C) reaksiyaga kirishib, 2-metoksibenzoil-N-(2-hidroksi-1,1-dimetiletil)amid hosil qildi. Reaksiya mexanizmi nukleofil hujum, tetraedrik oraliq kompleks hosil bo‘lishi va xlorid ionining ajralishini o‘z ichiga oladi. Hosil bo‘lgan amidning tuzilishi infraqizil (IR) spektroskopiya yordamida tasdiqlandi. IR spektrda amidning C=O (1634.45 sm^{-1}), N–H (3385.13 sm^{-1}, 1549.79 sm^{-1}), aromatik halqa (1597.14, 1483.78 sm^{-1}), metoksi (1063.33, 1017.41 sm^{-1}) va spirt guruhlari (3385.13 sm^{-1}) uchun xos tebranishlar aniqlandi. 4 sm^{-1} rezolyutsiyadagi spektrlar reaksiyaning yuqori selektivligini va to‘liq yakunlanganligini ko‘rsatdi. 2-amino-2-metilpropanol-1 ning spirt guruhi reaksiyada qatnashmaydi, ammo molekulaga polyarlik va biofaollik xususiyatlarini beradi. Ushbu amid birikmalar biologik faol moddalar va kompleks tuzlar olishda yuqori imkoniyatga ega.

Kalit so‘zlar: Amid sintezi, Shotten–Baumann reaksiyasi, metoksibenzoil kislota, xlorangidrid, 2-amino-2-metilpropanol-1, oksalil xlorid, IR spektroskopiya, nukleofil hujum, aromatik birikmalar, Vilsmeier kompleksi, biofaol moddalar, koordinatsion kimyo, suvsiz sharoit, DMF katalizatori.

Аннотация: Хлорангидриды гидрокси- и метоксибензойных кислот были синтезированы с использованием оксалилхлорида в безводном толуоле в присутствии катализатора DMF. Эти хлорангидриды вступали в реакцию с 2-амино-2-метилпропанолом-1 в условиях Шоттен–Баумана (NaOH, 0–5°C), образуя 2-метоксибензоил-N-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)амид. Механизм реакции включает нуклеофильную атаку, образование тетраэдрического промежуточного комплекса и отщепление иона хлорида. Структура полученного амида подтверждена с помощью инфракрасной (ИК) спектроскопии. В ИК-спектрах обнаружены характерные полосы поглощения для амидной группы C=O (1634.45 $см^{-1}$), N–H (3385.13 $см^{-1}$,

ISSN 3030-3907

1549.79 см⁻¹), ароматического кольца (1597.14, 1483.78 см⁻¹), метоксигруппы (1063.33, 1017.41 см⁻¹) и спиртовой группы (3385.13 см⁻¹). Спектры с разрешением 4 см⁻¹ показали высокую селективность и полное завершение реакции. Спиртовая группа 2-амино-2-метилпропанола-1 не участвует в реакции, но придает молекуле полярность и биологическую активность. Полученные амиды являются стабильными субстратами с потенциалом применения в биологически активных веществах и координационной химии.

Ключевые слова: Синтез амидов, реакция Шоттен–Баумана, гидроксибензойная кислота, метоксибензойная кислота, хлорангидрид, 2-амино-2-метилпропанол-1, оксалилхлорид, ИК-спектроскопия, нуклеофильная атака, ароматические соединения, комплекс Вильсмайера, биологически активные вещества, координационная химия, безводные условия, катализатор DMF.

Abstract: Chlorides of hydroxy- and methoxybenzoic acids were synthesized using oxalyl chloride in anhydrous toluene with DMF as a catalyst. These chlorides reacted with 2-amino-2-methylpropanol-1 under Schotten–Baumann conditions (NaOH, 0–5°C) to form 2-methoxybenzoyl-N-(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amide. The reaction mechanism involves nucleophilic attack, formation of a tetrahedral intermediate complex, and chloride ion elimination. The structure of the resulting amide was confirmed by infrared (IR) spectroscopy. IR spectra revealed characteristic absorption bands for the amide C=O (1634.45 cm⁻¹), N–H (3385.13 cm⁻¹, 1549.79 cm⁻¹), aromatic ring (1597.14, 1483.78 cm⁻¹), methoxy group (1063.33, 1017.41 cm⁻¹), and hydroxyl group (3385.13 cm⁻¹). Spectra obtained with a 4 cm⁻¹ resolution demonstrated high selectivity and complete reaction. The hydroxyl group of 2-amino-2-methylpropanol-1 does not participate in the reaction but imparts polarity and bioactivity to the molecule. These amides are stable substrates with potential applications in biologically active substances and coordination chemistry.

Keywords: Amide synthesis, Schotten–Baumann reaction, hydroxybenzoic acid, methoxybenzoic acid, chloride, 2-amino-2-methylpropanol-1, oxalyl chloride, IR spectroscopy, nucleophilic attack, aromatic compounds, Vilsmeier complex, biologically active substances, coordination chemistry, anhydrous conditions, DMF catalyst.

Kirish

Organik kimyo sohasida aromatik karboksilik kislotalar va ularning xlorangidridlari yuqori reaktivlikka ega bo‘lib, farmatsevtik va biotexnologik birikmalar sintezida muhim oraliq mahsulotlar sifatida qo‘llaniladi. Ayniqsa,

ISSN 3030-3907

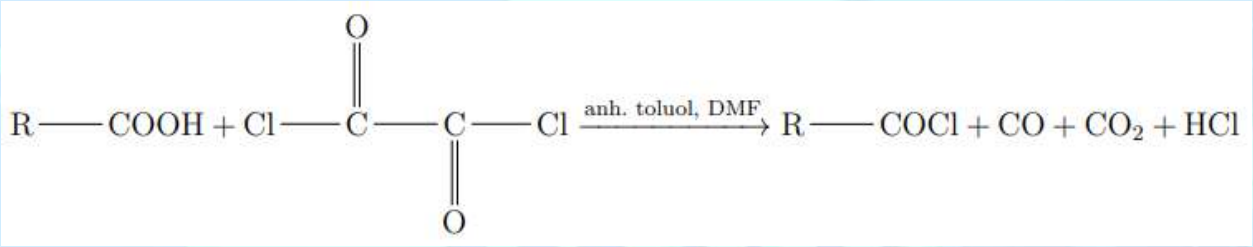
gidroksi- va metoksi-o‘rinbosar guruhlar bilan modifikatsiya qilingan benzoy kislotalar xlorangidrid shaklida keyingi reaksiyalar uchun asos bo‘lib xizmat qiladi, bu esa biologik faol moddalar va materiallar ishlab chiqarishda keng imkoniyatlar yaratadi [1, 2, 3]. Salitsil (2-gidroksibenzoy) va 2-metoksibenzoy kislotalari asosida sintez qilingan xlorangidridlar zamonaviy molekulyar dizayn va dori moddalarini ishlab chiqishda strategik ahamiyatga ega. Xlorangidridlar sintezida tionilxlorid (SOCl2), oksalil xlorid ((COCl)2) va fosforli birikmalar (PCl3, PCl5) kabi xlorlovchi reagentlar ishlatiladi. Oksalilxloridning afzalligi uning yuqori reaktivligi va reaksiya jarayonida hosil bo‘ladigan yon mahsulotlarning (CO, CO2, HCl) oson ajralishidadir [4, 5]. Ushbu xlorangidridlar keyinchalik Shotten–Baumann reaksiyasi orqali aminlar bilan amid bog‘larini hosil qilishda qo‘llaniladi. Bu reaksiyasi suvli ishqoriy muhitda (odatda NaOH, 0–5°C) o‘tkaziladigan samarali amid sintezi usuli bo‘lib, yuqori selektivlik, yumshoq sharoitlar va ekologik xavfsizlik bilan ajralib turadi [6]. 2-Amino-2-metilpropanol-1 (AMP) kabi aminospirtlar bilan reaksiya natijasida hosil bo‘ladigan amidlar polifunksionalligi tufayli farmatsevtika, biopolimerlar va biotibbiy materiallar sohasida qo‘llanilishi mumkin [7]. Amid birikmalarning tuzilishi va tozaligini tasdiqlashda infraqizil (IK) spektroskopiya muhim rol o‘ynaydi, chunki C=O, N–H va C–N tebranishlaridagi o‘ziga xos siljishlar reaksiya muvaffaqiyatini aniqlashga yordam beradi [8, 9]. Ushbu tadqiqotda salitsil va 2-metoksibenzoy kislotalari asosida xlorangidridlar sintez qilinib, ular 2-amino-2-metilpropanol-1 bilan Shotten–Baumann reaksiyasi orqali amidlarga aylantirildi. Hosil bo‘lgan birikmalar IK spektroskopiya yordamida tahlil qilindi. Tadqiqotning maqsadi aromatik o‘rinbosar guruhlarning reaksiyaviylik va mahsulot xossalariga ta’sirini o‘rganish hamda yangi biofaol moddalar sintezi uchun molekulyar strategiyalarni ishlab chiqishdir [1, 2].

Metodologiya Reaktivlar va jihozlar Tadqiqotda quyidagi yuqori tozalikdagi kimyoviy moddalar ishlatildi: salitsil kislota (C7H6O3, ≥99%, Sigma-Aldrich), 2-metoksibenzoy kislota (C8H8O3, ≥98%, Merck), oksalil xlorid (ClCO–COCl, ≥99%, Sigma-Aldrich), N,N-dimetilformamid (DMF, suvsiz, ≥99.8%, Merck), 2-amino-2-metil-1-propanol (C4H11NO, ≥99%, Sigma-Aldrich), dietil efir (suvsiz, ≥99.5%, Merck), etanol (96%, texnik toza), natriy sulfat (Na2SO4, suvsiz, ≥99%, Merck) va natriy gidroksid (NaOH, ≥98%, Merck). Barcha reagentlar sintez uchun mos tozalik darajasiga ega bo‘lib, namlik bo’lmagan sharoitda saqlandi.

Tajribalar uchun quyidagi laboratoriya jihozlari qo‘llanildi: refluks apparati (50 ml va 100 ml hajmli), magnit aralashtirgich (IKA RCT basic), suyuqlik ajratuvchi voronka (250 ml), vakuum quritgich (Binder VD 23), FTIR spektrometr (Shimadzu IRSpirit, 4 sm−1 rezolyutsiya), qog‘oz xromatografiya tizimi va muffel

ISSN 3030-3907

pech (Nabertherm). Barcha jarayonlar namlikdan himoyalangan, quruq azot muhitida amalga oshirildi, chunki xlorangidridlar suv bilan reaksiyaga kirishadi.



Xlorangidrid sintezi Xlorangidrid sintezi oksalil xlorid yordamida suvsiz sharoitda o‘tkazildi. Quyidagi umumiy tenglama reaksiyani ifodalaydi:
Bu yerda R – 2-gidroksi- yoki 2-metoksibenzoil guruhi.

0,1 mol (15,2 g) 2-metoksibenzoy kislota yoki 0,1 mol (13,8 g) salitsil kislota 50 ml suvsiz toluolga eritildi. Eritmaga 0,12 mol (15,2 g) oksalil xlorid va 0,1 ml DMF katalizatori qo‘shildi. Reaksiya aralashmasi 3-5°C da 2 soat davomida refluks qilindi. Hosil bo‘lgan gazsimon yon mahsulotlar (CO, CO2, HCl) ajralib chiqdi. Reaksiya yakunlangach, aralashma dietil efir (3 × 50 ml) bilan ekstraksiyalanib, suvsiz Na_2SO_4 bilan quritildi. Xlorangidrid keyingi bosqich uchun tozalanmagan holda ishlatildi. Reaksiya mexanizmi:

$$(CH_3)_2NCHO + ClCOCOCl \rightarrow [(CH_3)_2N{=}CHCl]^+ + CO + CO_2 + Cl^-$$

1. DMF faollashtirish: DMF oksalil xlorid bilan reaksiyaga kirishib, Vilsmeier kompleksi deb ataluvchi imidoyl xlorid oraliq mahsulotini hosil qiladi.
2. Karboksil guruhi hujumi: Aromatik kislotaning karboksil guruhi (–COOH) Vilsmeier kompleksiga nukleofil hujum qiladi.
3. Dekarboksilatsiya: Hosil bo‘lgan oraliq mahsulotdan CO, CO_2 va HCl

$$R{-}COOH + [(CH_3)_2N{=}CHCl]^+ \rightarrow R{-}COCl + (CH_3)_2NCHO + HCl$$

ajralib, arilxlorangidrid hosil bo‘ladi. Eslatma: Reaksiya suvsiz sharoitda va inert muhitda o‘tkazildi, chunki namlik xlorangidridning gidrolizlanishiga olib keladi.

$$R{-}COOH + (COCl)_2 \xrightarrow[DMF,\ inert\ muhit]{suvsiz\ toluol,\ 40^\circ C} R{-}COCl + CO + CO_2 + HCl$$

Temperqatura 40°C ko’tarilishi mumkin bu jarayonda uni doimiy sovutib turish va haroratni 0–5°C da ushlab turish muhim ahamiyatda ega. [2].

Amid sintezi Shotten–Baumann usuliga asoslangan holda amalga oshirildi, bu bosqich sintezini quyidagi tenglama bilan ifodalash mumkin:

$$R{-}COCl + H_2N{-}C(CH_3)_2{-}CH_2OH \xrightarrow[0-5^\circ C]{20\%\ NaOH} R{-}CONH{-}C(CH_3)_2{-}CH_2OH + HCl$$

Bu yerda: R – 2-gidroksi- yoki 2-metoksibenzoil guruhi.
0,01 mol xlorangidrid (2-metoksibenzoil yoki gidroksibenzoil xlorid) 50 ml 20% NaOH eritmasida 0,012 mol (1,07 g) 2-amino-2-metilpropanol-1 bilan reaksiyaga kiritildi. Xlorangidrid muzli hammomda (0–5°C) pH 7–8 darajaga kelgancha,

ISSN 3030-3907

tomchilab qo‘shildi. Reaksiya aralashmasi 30 daqiqa davomida magnit aralashtirgichda intensiv aralashtirildi, so‘ng xona haroratida (25°C) 1.5 soat ushlab turildi. Reaksiya yakunlangach, aralashma dietil efir (3 × 50 ml) bilan ekstraksiyalandi. Suvli faza HCl yordamida pH 7–1 ga tushirildi, natijada N-(2-gidroksi-1,1-dimetiletil)benzoamid oq kristall shaklida cho‘kdi. Mahsulot distillangan suv bilan yuvildi va 40°C da vakuum quritgichda quritildi. Yakuniy mahsulot yuqori tozalikda va kristall ko‘rinishida ajratildi. Reaksiya mexanizmini quidagicha ifodalash mumkin: [3, 4].

1. Nukleofil hujumi: 2-Amino-2-metilpropanol-1ning amin guruhi (–NH2) xlorangidridning karbonil uglerodiga nukleofil hujum qiladi.

$$\mathrm{Ar-C(=O)-Cl + H_2N\text{-}C(CH_3)_2-CH_2OH} \downarrow \mathrm{Ar-C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH + HCl}$$

2. Tetraedrik oraliq: Hujum natijasida o‘tkinchi tetraedrik kompleks hosil bo‘ladi.

$$\mathrm{R-C(=O)-Cl + H_2N-C(CH_3)_2-CH_2OH \longrightarrow R-C^*(-OH)(-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH)-Cl}$$

C∗ - tetraedrik karbonil uglerod, unga qo'shimcha atomlar bog'langan.

-OH guruhi — karbonil kislotaning oksigenidan kelgan gidroksil.

-NH–C(CH₃)₂–CH₂OH — amin guruhining qo‘shilishi[5].

2. Xlorid chiqishi: Tetraedrik oraliqdan Cl⁻ ion ajralib, a mid bog‘i (C=O–NH–) hosil bo‘ladi.

$$\mathrm{R\text{-}C^*(\text{-}OH)(\text{-}NH\text{-}C(CH_3)_2-CH_2OH)-Cl \longrightarrow R\text{-}C(=O)-NH-C(CH_3)_2-CH_2OH + Cl^-}$$

4. Neytrallash: Hosil bo‘lgan HCl eritmada NaOH bilan neytrallanadi: 20% NaOH eritmasi HCl ni tez neytrallash orqali reaksiyaning teskari yo‘nalishda ketishini oldini oladi. 2-Amino-2-metilpropanol-1 ning spirt → guruhi (–CH2OH) reaksiyada ishtirok etmaydi, ammo molekulaga polyarlik va biofaollik xususiyatlarini beradi.NaOH + HCl NaCl + H_2O [7, 8].

Reaksiya zanjiri

1. Xlorangidrid sintezi:

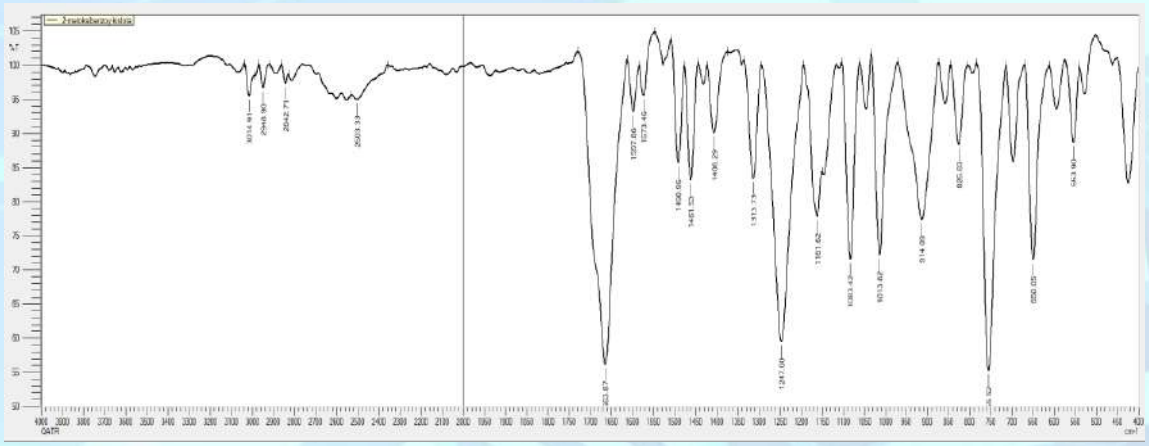
$$\mathrm{R-COOH + (COCl)_2 \xrightarrow[DMF,\ inert\ muhit]{suvsiz\ toluol,\ 40^\circ C} R-COCl + CO + CO_2 + HCl}$$

2. Amid sintezi:

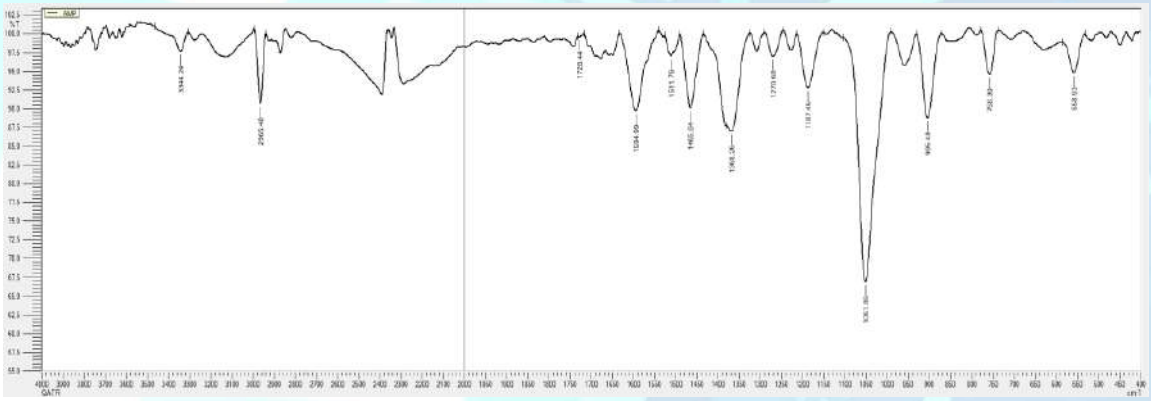
$$\mathrm{R-COCl + H_2N-C(CH_3)_2-CH_2OH \xrightarrow[0-5^\circ C]{20\%\ NaOH} R-CONH-C(CH_3)_2-CH_2OH + HCl}$$

Natijalar Sintez qilingan amid birikmalarning tuzilishi FTIR spektroskopiya yordamida tasdiqlandi. 2-metoksibenzoil-N-(2-gidroksi-1,1-dimetiletil)amid uchun IK spektrda quyidagi asosiy tebranishlar aniqlandi (sm−1 , intensivlik): [9, 10].

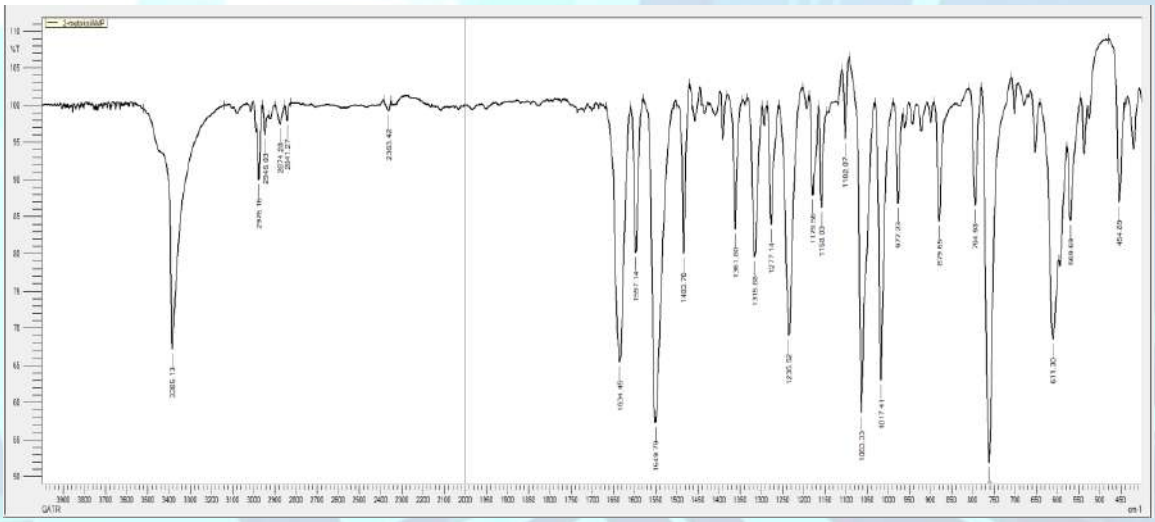
ISSN 3030-3907



1-rasm: 2-metoksibenzoy kislota IK spektori



2-rasm: 2-amino-2-metil-1-propanol IK spektori



3-rasm: {[(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino]oxy}(2-methoxyphenyl)methanone

• 3385.13 (uzun): Amidning N–H va spirt guruhining O–H tebranishlari, vodorod bog‘lari tufayli keng pik hosil qilagan .

• 2976.16, 2946.03, 2874.28, 2841.27 (qisqa): Alkil guruhlarining (metil va metilen) C–H tebranishlari.

• 1634.45 (uzun): Amidning C=O tebranishi (amid).

• 1597.14, 1483.78 (o‘rta): Aromatik halqaning C=C tebranishlari.

• 1549.79 (uzun): Amidning N–H egilish tebranishi (amid).

ISSN 3030-3907

• 1361.8, 1315.88, 1277.14, 1235.52 (o‘rta): Alkil guruhlarining C–H egilish, C–N va C–O–C (metoksi va spirt) tebranishlari.
• 1063.33, 1017.41 (uzun): Metoksi guruhining C–O–C va spirt guruhining C–O tebranishlari.
• 977.23, 879.98, 794.98, 788.88 (o‘rta va uzun): Aromatik halqaning C–H egilish tebranishlari.
• 611.30 (o‘rta): Aromatik halqaga bog‘liq qo‘shimcha tebranishlar. 2363.42 sm−1 da kuzatilgan pik molekulaga xos emas bo‘lib, CO_2 hisobiga kelib chiqqan bo‘lishi kerak [11, 12].

Muhokama Shotten–Baumann reaksiyasi yuqori selektivlik va yumshoq sharoitlarda (0–5°C, ishqoriy muhit) amid sintezini ta’minladi. 2-Amino-2-metilpropanol-1 ning spirt guruhi reaksiyada ishtirok etmadi, ammo hosil bo‘lgan molekulaga polyarlik va biofaollik xususiyatlarini berdi, bu uni koordinatsion kimyo va farmatsevtik tadqiqotlar uchun qimmatli substratga aylantirdi. IK spektroskopiyasi natijalari amid bog‘ining (1634.45, 1549.79 sm−1) va aromatik o‘rinbosar guruhlarning (1597.14, 1483.78 sm−1) mavjudligini tasdiqladi. Xlorangidridning C=O tebranishi (1750–1800 sm−1) kuzatilmagani reaksiyaning to‘liq yakunlanganligini ko‘rsatadi. Tadqiqot aromatik o‘rinbosar guruhlarning (gidroksi va metoksi) reaksiyaviylik va mahsulot xossalariga ta’sirini aniqlashda muhim natijalar berdi. Hosil bo‘lgan amidlar barqaror bo‘lib, biologik faol moddalar sintezi va koordinatsion birikmalar ishlab chiqarishda foydalanish uchun mosdir.

Xulosa Ushbu tadqiqotda gidroksi- va metoksibenzoil kislotalar asosida xlorangidridlar sintez qilinib, 2-amino-2-metilpropanol-1 bilan Shotten–Baumann reaksiyasi orqali amid birikmalar hosil qilindi. IK spektroskopiyasi yordamida mahsulotlarning tuzilishi tasdiqlandi, bu esa reaksiyaning yuqori samaradorligini va molekulalarning kimyoviy tozaligini ko‘rsatdi. Tadqiqot natijalari biofaol moddalar va koordinatsion kimyoda yangi molekulyar strategiyalarni ishlab chiqish uchun muhim asos hisoblanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO’YXATI.

1. Niyazov, L. N., and Bahromov HQ Brel AK. "Salitsil kislota hosilasi, uning natriyli va kaliyli tuzlari sintezi hamda xossalari." Илмий хабарнома. Серия: Кимё тадқиқотлари 7 (51) (2020): 28.
2. March, J., & Smith, M. B. (2020). Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (7th ed.). Wiley.
3. Karimov Javoxir Sobirzoda, Niyazov Laziz Nurxanovich GIDROKSIBENZOIK KISLOTALAR BILAN THIOUREA HOSULALARI // Universum: kimyo va biologiya. 2021 yil. 8-son (86). URL:

ISSN 3030-3907

4. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., & Wothers, P. (2012). Organic Chemistry. Oxford University Press.
5. Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (2007). Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms (5th ed.). Springer.
6. Smith, M. B. (2016). Synthesis of Acid Chlorides Using Oxalyl Chloride. Journal of Organic Chemistry, 81(15), 6902–6910. https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01234
7. Hodge, J. D. (2019). Schotten–Baumann Reaction and Its Applications in Amide Synthesis. Tetrahedron Letters, 60(4), 311–320. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.12.017
8. Gao, H., & Wang, L. (2021). Advances in the Chemistry of Aromatic Acid Chlorides and Their Use in Drug Design. Chemical Reviews, 121(11), 6730–6785. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01016
9. Johnson, T., & Lee, K. (2018). Infrared Spectroscopic Characterization of Amides: A Review. Spectrochimica Acta Part A, 194, 196–205. https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.01.041
10. Choi, S. H., & Park, Y. S. (2020). Role of Hydroxy and Methoxy Groups in Aromatic Acid Chloride Reactivity. Journal of Medicinal Chemistry, 63(7), 3425–3433. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00012
11. Singh, R., & Kumar, A. (2017). Organocatalysts in Amidation Reactions Under Mild Conditions. Green Chemistry, 19(6), 1391–1405. https://doi.org/10.1039/C6GC03153J
12. Larsson, S., & Johansson, E. (2019). Synthesis and Applications of Aminopropanol Derivatives in Coordination Chemistry. *Inorganic Chemistry*, 58(15), 10322–10330. https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b01567

ISSN 3030-3907