O‘ZBEKISTON MILLIY UNIVERSITETI XABARLARI, 2023, [3/1/1]
ISSN 2181-7324

KIMYO
http://journals.nuu.uz
Natural sciences

UDK: 547.5405.241.73.661.71.74

Muyassar SALIYEVA,
Chirchiq davlat pedagogika universiteti tayanch doktoranti
E-mail: muyassar.saliyeva@mailru
Rifkat TALIPOV,
Ufa fan va texnologiya universiteti professori kimyo fanlari doktori, .
E-mail: talipovf@mail
Odiljon ZIYADULLAYEV,
Chirchiq davlat pedagogika universiteti ilmiy ishlar va innovatsiyalar bo‘yicha prorektori, kimyo fanlari doktori
E-mail: bulak2000@yandex.ru
Go‘zal OTAMUXAMEDOVA,
Chirchiq davlat pedagogika universiteti, ITIIPKT bo‘limi boshlig‘i, (PhD)
E-mail: guzal02003@yandex.ru

SYNTHESIS OF 1-(THIOPHENYL-2)-3-PHENYLPROPYN-2-OL-1 AND ITS PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Annotation

In this work, for the first time, 1-(thiophenyl-2)-3-phenylpropyn-2-ol-1 was synthesized using the enantioselective alkynylation reaction of thiophene-2-carbaldehyde with phenylacetylene in the presence of an organomagnesium compound. Tetrahydrofuran was used as a solvent in this process. In order to achieve high efficiency as a result of the reaction, the effects of reaction duration, temperature, mole amounts of starting materials were systematically analyzed. The physical and chemical properties of the synthesized compound were analyzed using IR, NMR- ^{1}H and ^{13}C- spectroscopy methods, and the electronic structure, distribution of charges in the molecule and quantum-chemical properties were studied.

Key words: Phenylacetylene, thiophene-2-carbaldehyde, alkylation reaction, acetylene alcohol, reaction mechanism, spectroscopy.

СИНТЕЗ 1-(ТИОФЕНИЛ-2)-3-ФЕНИЛПРОПИН-2-ОЛ-1 И ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Аннотация

В данной работе впервые синтезирован 1-(тиофенил-2)-3-фенилпропин-2-ол-1 по реакции энантиоселективного алкинилирования тиофен-2-карбальдегида фенилацетиленом в присутствии магнийорганического соединения. В качестве растворителя в этом процессе использовали тетрагидрофуран. Для достижения высокой эффективности в результате реакции систематически анализировали влияние продолжительности реакции, температуры, мольных количеств исходных материалов. Методами ИК, ЯМР- ^{1}H и ^{13}C-спектроскопии проанализированы физико-химические свойства синтезированного соединения, изучено электронное строение, распределение зарядов в молекуле и квантово-химические свойства.

Ключевые слова: Фенилацетилен, тиофен-2-карбальдегид, реакция алкилирования, ацетиленовый спирт, механизм реакции, спектроскопия.

1-(TIOFENIL-2)-3-FENILPROPIN-2-OL-1 SINTEZI VA UNING FARMAKOLOGIK XUSUSIYATLARI

Annotatsiya

Ushbu ishda ilk bor tiofen-2-karbaldegidning magniy organik birikma ishtirokida, fenilatsetilen bilan enantioselektiv alkinillash reaksiyasi yordamida 1-(tiofenil-2)-3-fenilpropin-2-ol-1 sintez qilindi. Ushbu jarayonda erituvchi sifatida tetragidrofuran qo‘llanildi. Reaksiya natijasida yuqori samaradorlikka erishish uchun reaksiya davomiyligi, harorat, boshlang‘ich moddalar mol miqdorlari ta’siri tizimli tahlil qilindi. Sintez qilingan birikmaning fizik kimyoviy xossalari IQ, YAMR- ^{1}H va ^{13}C-spektroskopiya usullari yordamida tahlil qilindi hamda elektron tuzilishi, zaryadlarning molekulada taqsimlanishi va kvant-kimyoviy xususiyatlari o‘rganildi.

Kalit so‘zlar: Fenilatsetilen, tiofen-2-karbaldegid, alkinillash reaksiyasi, asetilen spirti, reaksiya mexanizmi, spektroskopiya.

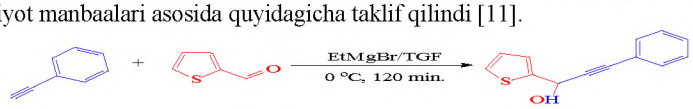
Kirish. Bugungi kunda jahonda kimyo sanoatiga zamonaviy texnologiyalarni kiritish orqali yangi turdagi organik birikmalarni sintez qilish, ular asosida noyob xossalarga ega polimer va plastik materiallar, erituvchilar, fungitsidlar, stimulyatorlar, antibiotiklar, garmonlar, yelim va bo‘yoqlar yaratish dolzarb vazifalardan hisoblanadi. Etilmagniy bromid ya’ni Grinyar-Iotsich usuli asosida yangi aromatik atsetilen spirtlarini sintez qilish, mahsulot unumini oshirishda yuqori samara beradigan mexanizmlarni ishlab chiqish, ekologik toza, chiqindisiz resurs tejamkor texnologiyalarni yaratish va ularni kimyo va farmotsevtika sanoatida qo‘llash kabi masalalar asosiy vazifalardan biri hisoblanadi.

Mavzuga oid adabiyotlar tahlili. Atsetilen spirtlari molekulasiga turli funksional guruhlar kiritish orqali farmatsevtika sohasida muhim bo‘lgan yangi dori vositalarini ishlab chiqarishda asosiy manbaa hisoblanadi [1]. Litiy binaftalat katalizatori ishtirokida litiy atsetilenidlarning karbonil birikmalarini qo‘shilishini o‘z ichiga olgan enantioselektiv alkinillash reaksiyalari olib borilishi natijasida yuqori unum bilan propargil spirtlari sintez qilingan [4]. Aromatik, alifatik va vinil aldegidlar fenilatsetilen yoki geksin-1 bilan xona haroratida reaksiyaga kirishib, 98% gacha 1-(3-xlorfenil)-3-fenilpropin-2-ol-l, 1-(2,4-xlorfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1 kabi propargil spirtlari sintezi amalga oshirilgan [5]. Magniy organik birikma yordamida metilpropilketon, dimetilketon, metilizopropilketon va pinokolinlarning fenilatsetilen bilan reaksiyasi amalga oshirilib aromatik atsetilen spirtlari sintez qilingan. Reaksiya unumiga dietil efir va tetragidrofuranlar ta’siri o‘rganilgan va jarayon tetragidrofuran eritmasida

o‘tkazilganda yuqori unum bilan sintez qilingan [6]. Turli aromatik, geterotsiklik va alifatik aldegidlarning yangi $InBr_3$-Et_3N reaktivi tizimida alkinillanishi yordamida ham yangi geteroatomli propargil spirtlari sintez qilingan [7]. Aromatik va geteroatomli aldegidlarni atsetilen bilan KOH-H_2O-DMSO katalitik sistema yordamida etinillab, 46-67% unum bilan ikkilamchi propargil spirtlari sintez qilingan. Ushbu jarayon 5-7 °C, harorat oralig‘ida 3 soat davomida atmosfera bosimida olib borilgan [8]. Shmidt va uning ilmiy jamoasi tomonidan aromatik, alifatik, alitsiklik va geteroaromatik aldegid va ketonlarni Favorskiy reaksiyasi asosida Bu_4NON 30 % li suvli eritmasida 5-20 °C haroratda 2 soat davomida, alifatik, aromatik, funksional alkinlar bilan alkinillash jarayonlari olib borilgan va 72-93% selektiv unum bilan propargil spirtlari sintez qilingan [9]. Monoalmashingan atsetilen birikmasiga ruxetilat va tetragidrofuran ishtirokida aldegidlarni ta’sir ettirib ikkilamchi atsetilen spirtlari olingan. Reaksiya 0 °C haroratda olib borilgan va atsetilen spirtlari 81-98% unum bilan sintez qilingan [10].

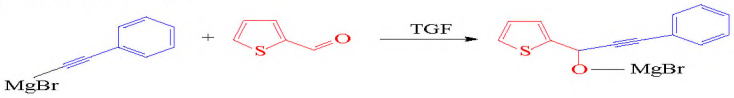
Tadqiqot metodologiyasi. Uch og‘izli kolbaga qaytarma sovutgich, meshalka, termometr va tomizgichli voronka o‘rnatilib unga 10 ml absolyut tetragidrofuran va 1 g. kukun holidagi magniy metalli solib aralashtiriladi. Tomizgich voronka orqali 3,4 g. etilbromid va teng hajmdagi tetragidrofuran aralashmasi tomiziladi. Reaksiya boshlangandan keyin 30 minut o‘tgach aralashma kuchli qaynatiladi. Hosil bo‘lgan mahsulot (Grinyar reaktivi) 10-15 °C haroratgacha sovitilib 30 minut davomida aralashtiriladi. Reaksiya natijasida hosil bo‘lgan Grinyar reaktivi eritmasiga 1,9 g. fenilatsetilenning teng hajimdagi tetragidrofurandagi eritmasi 30 minut davomida aralashtirib turilgan holda tomiziladi (bunda kolbadagi - 0 °C harorat suyultirilgan azot orqali hosil qilinadi), so‘ngra unga 30 minut davomida 1,0 g. tiofen-2-karbaldegidning teng hajmdagi tetragidrofurandagi eritmasi qo‘shib turiladi. Reaksiya oxiriga yetkazilgach hosil bo‘lgan aralashma (3×25 ml) NH_4Cl bilan to‘yintirilgan distillangan suv bilan gidroliz qilinadi. Organik moddalar qismi ajratib olingach suvli qismi etil atsetat bilan yana (3×25 ml) ekstraksiya qilinadi. Ekstrakt natriy sulfat yoki potash bilan quritilib, dietilefir oddiy sharoitda haydab olinadi, qolgan qism esa vakuumda haydash orqali fraksiyalarga ajratiladi.Sintez qilgan reaktivimizni GSX, YuQX tekshiruvlarga berildi. Ustun xromatografiyada elyuentlar - dietil efir va etil atsetat (5:1) nisbatda tozalab olindi. Natijada -2,23 gr (87%) li jigarrang moysimon suyuq modda olindi va IQ, YAMR -^{13}C va ^1H tahlillari o‘tkazildi. ^1H YAMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7,42-7,53 (d, J_1 H=5,7=0,51, J_2 H=5,7=2,3), 7,63-7,61 (^1H, d, J_1 H=6,4=1,7, J_2 1H=6,4=2,1), 5,9 (d, 1H,5,9 Hz H=4).

Tahlil va natijalar. Tiofen-2-karbaldegidning tetragidrofuran eritmasida etilmagniy bromid ya’ni Grinyar-Iotsich reaksiyasi ishtirokida fenilatsetilen bilan alkinillash yordamida 1-(tiofenil-2)- 3-fenilpropin-2-ol-1 sintez qilindi. Reaksiya sxemasi va mexanizmi adabiyot manbaalari asosida quyidagicha taklif qilindi [11].

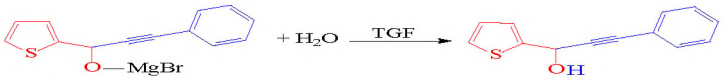


Etilmagniybromid (Grinyar reaktivi) ning tetragidrofurandagi eritmasiga fenilatsetilenning tetragidrofurandagi eritmasi tomizilib, fenilatsetilenning magniy bromidli hosilasi (Iotsich reaktivi) tayyorlab olindi. Iotsich kompleksi hosil bo‘lishi fenilatsetilendagi harakatchan vodorod hisobiga boradi.

Hosil bo‘lgan birikmaga geteroatomli aldegid tiofen-2-karbaldegidning tetragidrofurandagi eritmasi tomizildi va atsetilen spirtining metall galloidli tuzlari hosil bo‘ldi.



Hosil bo‘lgan birikmani ammoniy xloridga to‘yintirilgan suv bilan gidroliz qilinganda atsetilen spirti hosil bo‘ldi.



1-(tiofenil-2)-3-fenilpropin-2-ol-1 ni sintez qilishda boshlang‘ich moddalarning tabiati, miqdori, reaksiyaning borishi va uning bosqichlari, mahsulot unumiga erituvchi, katalizator, harorat, reaksiya davomiyligi kabi omillarning ta’siri o‘rganilgan. Kvant-kimyoviy kattaliklari, tarkibi, tozaligi zamonaviy fizik-kimyoviy tadqiqot usullari yordamida isbotlangan. Olingan natijalar asosida jarayon uchun eng muqobil sharoit topilgan. Natijada reaksiya harorati- 0 °C, reaksiya davomiyligi 2 soat, katalitik sistema EtMgBr 1:1 nisbatda, boshlag‘ich moddalar mol miqdori va erituvchi tetragidrofuran 1:1 nisbatda olinganda 1-(tiofenil-2)-3-fenilpropin-2-ol-1 eng yuqori unum (87%) bilan sintez qilindi.

Jadval-1

Mahsulot unumiga reaksiya davomiyligi va erituvchilar tabiati ta’siri (boshlang‘ich moddalar va erituvchi mol miqdori 1:1 mol nisbatda, harorat 0 °C)

Reaksiya davomiyligi	Erituvchi	Mahsulot unumi
60	MeCN	43,7%
	MeOH	58,4%
	TGF	84,0%
	DEE	72,8%
80	MeCN	38,7%
	MeOH	56,4%
	TGF	82,0%
	DEE	68,8%
120	MeCN	47,7%
	MeOH	62,4%
	TGF	87,0%

	DEE	78,8%
160	MeCN	28,4%
	MeOH	37,6%
	TGF	76,8%
	DEE	62,4%

Jadvaldan ko‘rinib turibdiki, reaksiya atsetonitril, metanol, dietilefir va tetragidrofuran eritmalarida olib borilgan. Jarayon tetragidrofuran eritmasida o‘tkazilganda atsetilen spirti yuqori unum bilan hosil qilingan. Masalan reaksiya 120 daqiqa 0 °C haroratda atsetonitrilda 47,7%, metanolda 62,4%, dietilefirda olib borilganda atsetilen spirti- 1-(tiofenil-2)-3-fenilpropin-2-ol-1 78,8% unum bilan sintez qilingan, erituvchi tetragidrofurandan foydalanilganda esa mos ravishda 87,0% unumdorlik bilan yuqori selektivlikga erishilgan. Erituvchi atsetonitril kuchsiz asos bo‘lib, tarkibidagi azot atomida erkin elektron jufti mavjud, u reaksiya jarayonida katalizator bilan suspenziya hosil qilib, reaksiyaga kirishadi va alkogolyatlarga aylanadi, natijada reaksiya unimiga salbiy ta’sir etadi. Metanol esa eritmadan magniy metallini o‘ziga tortib olishi natijasida barqaror, eruvchanligi qiyinroq bo‘lgan alkogolyatga aylanadi. Bu esa mahsulot unumi kamayishiga va qo‘shimcha moddalarning paydo bo‘lishiga olib keladi. Dietilefir va tetragidrofuran eritmalaridan foydalanganda, tetragidrofuran eritmasida jarayon juda tez borishi va Grinyar reaktivining ko‘p miqdorda hosil bo‘lishi aniqlandi. Sababi, dietilefir va tetragidrofuran eritmalarida kislorod atomi umumlashmagan elektron juftiga ega. Eritmalarda bu kislorod atomining umulashtirilmagan elektron juftlari dietilefir zichligiga taqsimlanadi. Tetragidrofuranda esa manfiy zaryadning halqada kuchli delokallangani uchun u juda kuchli asos xossasini nomoyon qiladi, katalitik faolligini oshiradi va natijada mahsulot unumining ortishiga sabab bo‘ladi. Tadqiqot natijasida erituvchilarning reaksiya tezligiga va selektivligiga ta’siri ketma ketligi quyidagicha: atsetonitril < metanol < dietilefir < tetragidrofuran ekanligi aniqlandi.

Olib borilgan tahlil natijasida sintez qilingan atsetilen spirti unumiga reaksiya davomiyligining eng muqobil sharoiti ham 120 daqiqa ekanligi aniqlandi. Ushbu jarayon 60 daqiqa davomida olib borilganda boshlang‘ich moddalar to‘liq reaksiyaga kirishmay aralashmada mavjudligi va qo‘shimcha birikmalar hosil qilib reaksiyaning unumiga salbiy ta’sir qilishi aniqlandi. Jarayonni 80 daqiqaga uzaytirganimizda ham bu holat takrorlandi. Reaksiya jarayonini 120 daqiqaga uzaytirganimizda boshlang‘ich moddalar to‘liq reaksiyaga kirishgani va atsetilen spirti -1-(tiofenil-2)-3-fenilpropin-2-ol-1 87% yuqori unum bilan sintez qilingani isbotlandi. Reaksiya jarayoni 160 daqiqaga uzaytirilganda hosil bo‘lgan atsetilen spirti reaksiyaga kirishmagan boshlang‘ich moddalar bilan o‘zaro tasirlashib atsetallar hosil qildi va mahsulot unumini kamayishiga olib keldi.

Quyida jadvaldan ko‘rinib turibdiki, sintez qilingan atsetilen spirti unumiga boshlang‘ich moddalar mol nisbati va harorat ta’siri ham o‘rganildi. Reaksiya jarayonida fenilatsetilen miqdori ko‘p olinganda undagi harakatchan vodorod va uning malekulalari ishqoriy metal atomlari bilan o‘rin almashib, reaksiyani tezlashtirib yuborishi natijasida atsetilenidlar hosil bo‘ladi, bu esa reaksiya unumini pasayishiga olib keladi.

Jadval-2

Harorat, 0 °C	Fenilatsetilen:aldegid	Mahsulot unumi
-25	2:1	58,6%
	1:2	64,8%
	1:1	78,6%
0	2:1	82,4%
	1:2	85,6%
	1:1	87,0%
25	2:1	48,9%
	1:2	58,9%
	1:1	67,2%

Mahsulot unumiga boshlang‘ich moddalar mol nisbati va harorat ta’siri (erituvchi tetragidrofuran, reaksiya davomiyligi 120 minut)

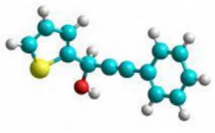
Reaksiya jarayonida fenilatsetilenga nisbatan tiofen-2-karbaldegidning miqdori 1:2 nisbatda olinganda, reksiya oxirgacha borishi uchun fenilatsetilen miqdori yetmay qoladi va ortib qolgan tiofen-2 karbaldegid qisman polimerlanishi natijasida qo‘shimcha moddalar hosil bo‘ladi. Bu esa, reaksiya unumi pasayishiga olib keladi. Reaksiya jarayoni natijasida harorat 0 °C, boshlang‘ich moddalar mol miqdori 1:1 nisbatda olinganda 87% eng yuqori unum bilan 1-(tiofenil-2)-3-fenilpropin-2-ol-1 sintez qilindi va jarayon uchun eng selektiv interval qilib tanlandi.

Sintez qilingan 1-(tiofenil-2)-3-fyenilpropin-2-ol-1 molekulasi atomlarning zaryad qiymatlari va bir qator xossalari HyperChem 8.07 da o‘rganildi. (3-jadval, 1-3 rasmlar).

Jadval-3

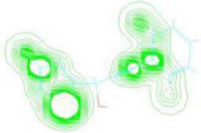
1-(tiofenil-2)-3-fyenilpropin-2-ol-1ning kvant kimyoviy hisoblari

Kvant-kimyoviy xossalar	Kvant-kimyoviy natijasi
Umumiy energiyasi, kkal/mol	-50065,38085
Hosil bo‘lish energiyasi, kkal/mol	-2801,492374
Hosil bo‘lish issiqligi, kkal/mol	67,05662604
Elektron energiyasi, eV	-279416,5881
Yadro energiyasi, kkal/mol	-229351,2072
Dipol momenti, (D)	2,098
Kislorod atomining zaryadi	-0,302



1-Rasm.
Asetilen spirti molekulasining 3D fazoviy struktura tuzilishi

2-Rasm.
Asetilen spirti molekula atomlarida elektron zichliklarning taqsimlanishi



3-Rasm.
Asetilen spirti molekula atomlarining zaryad qiymatlari

Xulosa va takliflar. Magniy organik birikma yordamida tiofen-2-karbaldegidning fenilatsetilen bilan reaksiyasi natijasida atsetilen spirti- 1-(tiofenil-2)- 3-fenilpropin-2-ol-1 sintezi amalga oshirildi. Reaksiya unumiga atsetonitril, metanol, dietilefir va tetrogidrofuran erituvchilar ta’sir o‘rganildi. Reaksiya 120 daqiqa 0 °C haroratda atsetonitrilda 47,7%, metanolda 62,4%, dietilefirda 78,8%, tetragidrofurandan foydalanilganda mos ravishda 87,0% unumdorlik bilan yuqori selektivlikga erishilgani aniqlandi. Boshlang‘ich moddalar mol miqdori 1:1 nisbatda, harorat 0 °C, 120 daqiqada eng yuqori unum 87% bilan sintez qilindi va jarayon uchun eng muqobil sharoit qilib tanlandi.

ADABIYOTLAR

1. Trost B. M.; Weiss A. H. “ The Enantioselective Addition of Alkyne Nucleophiles to Carbonyl Groups.” // REVIEW ;jurnal 2009 Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, № 351. pp. 963-983.
2. Harada A.; Makida Y.; Sato, T.; Ohmiya H.; Sawamura M. J. “Copper-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylation of Terminal Alkyne Pronucleophiles.” // Am. Chem. Soc. 2014, № 136. pp 13932-13939.
3. Hylse O.; Maier, L.; Kuˇcera R.; Pereˇcko T.; Svobodová, A.; Kubala L.; Paruch K.;Švenda J. “A concise synthesis of forskolin.” // Angew. Chem. 2017. № 129. pp.12760–12763.
4. Shunsuke Kotani, Kenji Kukita, Kana Tanaka, Tomonori Ichibakase, and Makoto Nakajima. “Lithium Binaphtholate-Catalyzed Asymmetric Addition of Lithium Acetylides to Carbonyl Compounds” // J. Org. Chem. 2014. № 79. pp.4817−4825.
5. Ji-Cai Zhou1 Lei Zhao, Yuan Li1, Ding-Qiang Fu, Zi-Cheng Li, Wen-Cai Huang. “Alkynylation of aldehydes mediated by zinc and allyl bromide: a practical synthesis of propargylic alcohols/” // Res Chem Intermed 2017. № 43. pp.4283–4294.
6. Ablakulov Lochinbek Kuchkorovich, Ikramov Abduvaxab, Ziyadullayev Odiljon Egamberdiyevich, Otaqo‘ziyev Dilshod Do‘ltaxo‘ja o‘g‘li. “Magniy organik birikmalar asosida aromatik atsetilen spirtlari sintezi.”// FarDU.Ilmiy habarlar 2021. №6.
7. Norio Sakai, Reiko Kanada, Maki Hirasawa and Takeo Konakahara. “Facile and convenient synthesis of functionalized propargylic alcohols and amines: an InBr3–Et3N reagent system promotes the alkynylation of aldehydes and N,O- or N,S-acetals.” // Tetrahedron 2005 № 61 pp.9298–9304.
8. Собенина Л.Н., Томилин Д.Н., Петрова О.В., Михалева А.И., Трофимов Б.А. “Синтез вторичных пропаргиловых спиртов из ароматических и гетероароматических альдегидов и ацетилена в системе KOH–H2O–ДМСО.” // Журнал органической химии. 2013 г. Вып. 3. Т.49.
9. Elena Y. Schmidt, Natalia A. Cherimichkina, Ivan A. Bidusenko, Nadezhda I. Protzuk, and Boris A. Trofimov. “Alkynylation of Aldehydes and Ketones Using the Bu4NOH/H2O/DMSO Catalytic Composition: A Wide-Scope Methodology.” //Job/Unit: Eur. J. Org. Chem. 2014. Job/Unit: O42275. S.9
10. Kang Y.F., Yang W.J., Zhou Y.F. “Использование бифункциональных каталитических систем в асимметрическом присоединении алкилцинка к альдегидам.” // Реферативный журнал «Химия». 2005. №. 48. С. 112-119.
11. Платэ Н.А., Сливинский Е.В. “Основы химии и технологии мономеров.” // Наука/ Интерпериодика, 2002. С 696.