

**Санъат САМАТОВ,**

Университет экономики и педагогики, (PhD)

E-mail: sanat10011990@mail.ru

**Одилжон ЗИЯДУЛЛАЕВ,**

Чирчикский государственный педагогический университет, (DSc)

E-mail: bulak2000@yandex.ru

**Саида АБДУРАХМАНОВА,**

Национальному университету Узбекистана имени Мирзо Улугбека, (PhD)

E-mail: [saidaoilgas@mail.ru](mailto:saidaoilgas@mail.ru)

+998998686866

**Гузал ОТАМУХАМЕДОВА,**

Чирчикский государственный педагогический университет, (PhD)

E-mail: guzal020003@yandex.ru

**Фарход БУРИЕВ,**

Чирчикский государственный педагогический университет, (преподаватель)

E-mail: sanat10011990@mail.ru

Под рецензии профессор ТХТИ, д.т.н. А.Икромова и профессор кафедры "Органической химии" НУУз, д.х.н

А.К.Абдушукурова

## СИНТЕЗ КЕТОНОВ НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕНИЯ АЦЕТИЛЕНОВЫХ СПИРТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ГАЛОГЕНОВЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ

Аннотация

Синтез соответствующих кетонов окислением ацетиленовых спиртов, содержащих галогеновые заместители. В качестве объекта исследования ацетиленовые спирты, содержащие галогеновые заместители, в том числе 1-(2-хлорфенил)-3-фенилпропин-2-ол-1 (**1a**), 1-(2,4-дихлорфенил)-3-фенилпропин-2-ол-1 (**2a**), 1-(4-бромфенил)-3-фенилпропин-2-ол-1 (**3a**) ацетиленовые спирты были выбраны. Процесс окисления ацетиленовых спиртов **1a**, **2a** и **3a**, выбранных в качестве объекта исследования, впервые был проведен на открытом воздухе без присутствия катализатора. В результате образуются соответствующие кетоны, в том числе 1-(2-хлорфенил)-3-фенилпропин-2-он-1 (**1b**), 1-(2,4-дихлорфенил)-3-фенилпропин-2-он-1 (**2b**) и 1-(4-бромфенил)-3-фенилпропин-2-он-1 (**3b**) синтезированы с различными выходами.

**Ключевые слова:** окисление, ацетиленовый спирт, кетон, биологическая активность, хроматография, галоген заместители.

## SYNTHESIS OF KETONES BASED ON OXIDATION OF ACETYLENE ALCOHOLS CONTAINING HALOGEN SUBSTITUTETS

Annotation

Synthesis of the corresponding ketones by oxidation of acetylene alcohols containing halogen substituents. The object of study was acetylene alcohols containing halogen substituents, including 1-(2-chlorophenyl)-3-phenylpropyn-2-ol-1 (**1a**), 1-(2,4-dichlorophenyl)-3-phenylpropyn-2-ol-1 (**2a**), 1-(4-bromophenyl)-3-phenylpropyn-2-ol-1 (**3a**) acetylene alcohols were selected. The oxidation process of acetylene alcohols **1a**, **2a** and **3a**, chosen as the object of study, was carried out for the first time in open air without the presence of a catalyst. As a result, the corresponding ketones are formed, including 1-(2-chlorophenyl)-3-phenylpropyn-2-one-1 (**1b**), 1-(2,4-dichlorophenyl)-3-phenylpropyn-2-one-1 (**2b**) and 1-(4-bromophenyl)-3-phenylpropyn-2-one-1 (**3b**) were synthesized in various yields.

**Key words:** oxidation, acetylene alcohol, ketone, biological activity, chromatography, halogen substituents.

## GALOGEN O'RINBOSARLAR SAQLAGAN ATSETILEN SPIRTLARINI OKSIDLASH ASOSIDA KETONLAR SINTEZI

Annotatsiya

Tarkibida galogen o'rinbosarlari bo'lgan atsetilen spirtlarini oksidlash yo'li bilan tegishli ketonlarni sintez qilish. Tadqiqot ob'ekti sifatida galogen o'rinbosarlar saqlagan atsetilen spirtlari, jumladan 1-(2-xlorfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1 (**1a**), 1-(2,4-dixlorfenil)-3-fenilpropin-2-ol-1 (**2a**) va 1-(4-bromofenil)-3-fenilpropin-2-ol-1 (**3a**) asetilen spirtlari tanlangan. Tadqiqot ob'ekti sifatida tanlangan **1a**, **2a** va **3a** atsetilen spirtlarining oksidlanish jarayoni birinchi marta katalizator ishtirokisiz ochiq havoda o'tkazildi. Natijada, 1-(2-xlorofenil)-3-fenilpropin-2-on-1 (**1b**), 1-(2,4-dixlorfenil)-3-fenilpropin-2-on-1 (**2b**) va 1-(4-bromofenil)-3-fenilpropin-2-on-1 (**3b**) kabi mos ravishdagi turli unumdorlikda hosil bo'ldi.

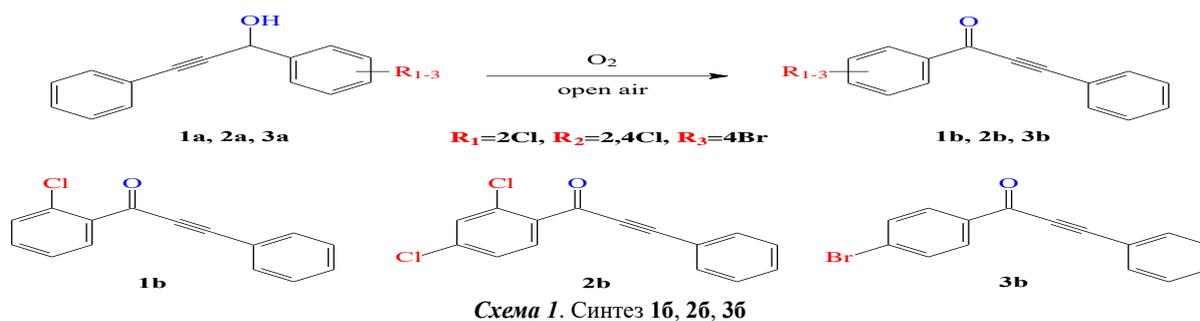
**Kalit so'zlar:** oksidlanish, atsetilen spirti, keton, biologik faollik, xromatografiya, galogen o'rinbosarlar.

**Введение.** Ацетиленовые спирты, образующиеся в результате реакций образования связей С-С в органическом синтезе, служат важной основой в синтезе тонкой химии и биологически активных веществ, а также в области фармацевтики и производства натуральных продуктов [1, 2]. Поэтому в последние годы возрос интерес химиков к изучению свойств ацетиленовых спиртов. Распространенным методом синтеза альдегидов и кетонов является окисление алкенов, при котором симметричные дизамещенные алкены окисляются с образованием альдегидов, а несимметричные дизамещенные или тризамещенные алкены окисляются с образованием кетонов. Единственным промышленно используемым методом синтеза альдегидов, основанным на окислении, является гидроформилирование алкенов. В этом методе алкены реагируют с окисью углерода и водородом в присутствии сложных металлических катализаторов, таких как октакарбонилдикоальт, при высокой температуре и давлении с образованием альдегидов. При синтезе кетонов окисляются вторичные спирты [3]. Для каталитического окисления ацетиленовых спиртов O<sub>2</sub> металлическую медь считают активной, поскольку медь содержит каталитически активный центр различных ферментов (например, галактозооксидазы), катализирующих реакцию превращения [4]. Разработка синтетических катализаторов процессов окисления является важным средством повышения эффективности реакций [5]. Разрабатываются аэробные окисления, основанные на биомиметических подходах к активации O<sub>2</sub> [6]. Продолжаются также исследования по аэробному замещению стехиометрических окислений путем разработки упрощенных имитаторов галактозооксидазы для окисления первичных и вторичных спиртов [7, 8]. Х. Боран и его научная группа провели исследования по поиску альтернативных механистических путей окисления спиртов, заполняющих систему

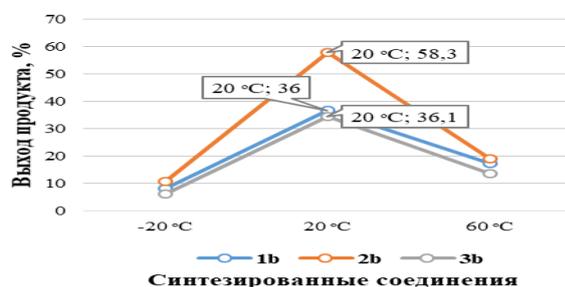
Cu/TEMPO. Они сообщили об успешных исследованиях этого подхода, которые привели к созданию практического медного катализатора аэробного окисления различных активированных и неактивированных спиртов. В своем исследовании они провели аэробное окисление 1-октанола в присутствии 4 мол%  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  и 5 мол% DBED. Однако выход реакций был очень низким. Реакции проводили в присутствии ароматических аминов, таких как пиридин, NMI и DMAP, выход увеличивался до 92% (время реакции 3 ч) [9]. Окисление первичных и вторичных спиртов обычно проводят стехиометрическими количествами неорганических окислителей, в частности реагентов хрома (VI) [10]. Учитывая, что эти реагенты дороги, образуют большое количество отходов тяжелых металлов, а проводимые реакции часто проводятся в невыбранных растворителях, в постоянном поиске более чистых («зеленых») технологий были проведены стехиометрические исследования диклорода ( $\text{O}_2$ ) или перекиси водорода, осуществляются на окислительных процессах, используемых в качестве окислителей [11]. А. Шелдон и его сотрудники сообщили об очень эффективном аэробном окислении спиртов с активированными и неактивными гидроксильными группами в воде растворимым катализатором [12].

**- Материалы и методы.** В качестве объектов исследования были выбраны спирты **1a**, **2a** и **3a**. Сначала взяли ацетиленовый спирт **1a** (чистота 98%) в количестве 37 г (0,015 моль) и поместили в широкогорлую колбу Эрленмейера емкостью 200 мл (марка Duran 200/79/50/131) для окисления при температуре 20 °С. Продолжительность реакции процесса окисления составила 144 часа. Затем смесь окисленных ацетиленовых спиртов растворяли в 75 мл дихлорметана. Полученный раствор упаривали на роторном испарителе (торговая марка "Heidolph-VAP Value") в течение 2 часов. После выпаривания органический катализатор сначала фильтровали через небольшой силикагелевый фильтр с последующим градиентным элюированием смесью гексан:дихлорметан. Образцы фракций, собранных при градиентном элюировании, анализировали методом тонкослойной хроматографии. Среди проб был обнаружен кетон 1-(2-хлорфенил)-3-фенилпропин-2-он-1 (**1b**), образующийся при окислении **1a**, и эту смесь сначала упаривали, а затем фракционировали перегонкой. Выход реакции составил 36% (13,5 г). По этому методу также были окислены ацетиленовые спирты **2a** и **3a**. В результате синтезирован соответствующий кетон 1-(2,4-дихлорфенил)-3-фенилпропин-2-он-1 (**2b**) с выходом 58,3% и 1-(4-бромфенил)-3-фенилпропин-2-он-1 (**3b**) кетон синтезирован с выходом 36,1%.

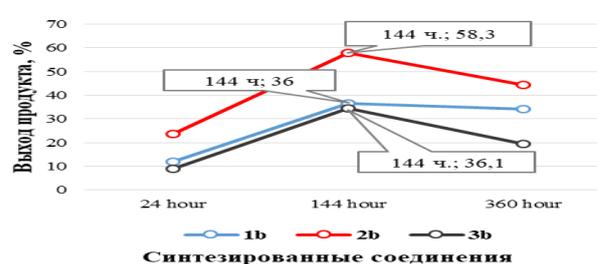
**Результаты и обсуждение.** В данной работе впервые описан процесс окисления 1-(2-хлорфенил)-3-фенилпропин-2-он-1 [13], 1-(2,4-дихлорфенил)-3-фенилпропин-2-он-1 [13] и 1-(4-бромфенил)-3-фенилпропин-2-он-1 [13] ацетиленовых спиртов. Процесс окисления проводился на открытом воздухе без катализатора и сильных окислителей. Схема реакции следующая (Схема 1).



Изучен ряд факторов, влияющих на процесс окисления ацетиленовых спиртов, в том числе влияние температуры и продолжительности реакции на процесс окисления. Сначала было изучено влияние температуры на процесс (рисунок 1). Реакции окисления проводились с интервалом  $-20\text{ °C} \div -60\text{ °C}$ . Окисление ацетиленовых спиртов, выбранных в качестве объекта исследования, при температуре  $-20\text{ °C}$  практически не наблюдалось. При повышении температуры реакции окисление ацетиленовых спиртов было относительно высоким и выход продукта увеличивался. Когда температура достигла  $60\text{ °C}$ , уровень окисления резко снизился.



**Рисунок 1. Влияние температуры на окисление ацетиленовых спиртов (продолжительность реакции 144 часа)**



**Рисунок 2. Влияние времени реакции на окисление ацетиленового спирта (температура 20 °C)**

Ацетиленовые спирты, синтезированные на основе бензальдегида и его производных, легко окисляются по сравнению с другими органическими соединениями под действием кислорода воздуха. При этом производительность процесса окисления бывает низкой или высокой в основном в зависимости от времени нахождения спиртов на открытом воздухе, то есть продолжительности реакции.

В данном исследовании процесс окисления выбранных ацетиленовых спиртов первоначально проводился в течение 24 часов, максимальный выход продукта составил 23,7%, окисление практически не происходило. Реакцию снова продолжили, а время реакции установили на 144 часа, при этом продуктивность реакции окисления ацетиленовых спиртов

значительно возросла. На основании полученного результата время процесса окисления было принято равным 360 часам, однако ожидаемый выход продукта был снижен (рисунок 2).

На образование кетонов влияет и природа заместителей в молекуле синтезированных в ходе исследования ацетиленовых спиртов. Хлор и бром галогены в молекуле ацетиленовых спиртов по-разному влияют на процесс реакции. Это зависит от их мезомерного или индуктивного воздействия на молекулу. В частности, углерод в карбонильной группе стабилизируется под действием заместителей электронодонорной группы бензольного кольца и дестабилизируется под влиянием электроноакцепторной группы.

В результате это положительно или отрицательно влияет на активность атома водорода в молекуле спирта. Если активность атома водорода в молекуле спирта высока, производительность процесса окисления высока, и наоборот, если активность атома водорода относительно мала из-за влияния заместителей, процесс окисления будет затруднен, и производительность будет низкой.

Строение синтезированных кетонов было подтверждено спектроскопическими методами ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  и получены следующие результаты:

1-(2-хлорфенил)-3-фенилпропин-2-он-1 (**1b**)-R<sub>f</sub> (гексан-метилхлорид 1:1) = 0.36; (выход продукта 36%):  $^1\text{H}$ - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  8.16-8.14 (d, 2H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.44-7.40 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  176.53, 140.63, 135.24, 133.04, 130.91, 130.78, 128.93, 128.67, 119.81, 93.57, 86.53.

1-(2,4-дихлорфенил)-3-фенилпропин-2-он-1 (**2b**)-R<sub>f</sub> (гексан-метилхлорид 1:1) = 0.41; (выход продукта 58.3%):  $^1\text{H}$ - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  8.28-8.23 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1.02H), 7.46-7.42 (m, 2.02H), 7.23-7.17 (m, 2.03H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  176.38, 167.76, 165.21, 133.445, 133.06, 132.24, 130.90, 128.73, 119.97, 115.87, 93.36, 86.61.

1-(4-бромфенил)-3-фенилпропин-2-он-1 (**3b**)-R<sub>f</sub> (гексан-метилхлорид 1:1) = 0.38; (выход продукта 36.1%):  $^1\text{H}$ - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400.1 MHz):  $\delta$  8.35-8.33 (d, 1.99H,  $^3J = 8.4$  Hz), 7.81-7.79 (d, 2H,  $^3J = 8.4$  Hz), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz):  $\delta$  176.74, 139.42, 135.71, 135.69, 135.06, 134.73, 133.21, 131.21, 129.82, 128.82, 127.62, 125.73, 124.92, 122.21, 119.71, 119.49, 94.51, 86.61.

Учитывая разнообразие фармакологических свойств синтезированных кетонов, мы изучили спектр биологической активности с помощью компьютерной онлайн-программы PASS.

Эта программа сейчас рассматривается как подходящий инструмент для оценки общего биологического потенциала органических молекул и эффективного поиска новых биологически активных соединений.

С помощью этой программы можно прогнозировать фармакологические эффекты, механизмы действия, токсические и побочные эффекты на основе структуры соединений [14]. Результаты исследования выражаются в значениях Pa и Pi.

Pa (вероятность активности) оценивает вероятность принадлежности изучаемого соединения к подклассу активных соединений на основе его структурного сходства с наиболее типичными молекулами в определенном подмножестве «активных веществ».

Pi (вероятность активности) оценивает вероятность принадлежности изучаемого соединения к «неактивному» подклассу неактивных соединений. Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Вероятность появления «активности» (Pa) и «неактивности» (Pi) в эксперименте сортируется по уменьшению их разницы.

Таблица 1

**Фармакологические свойства синтезированных соединений**

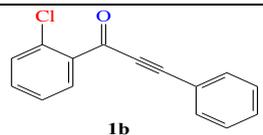
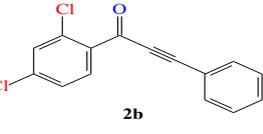
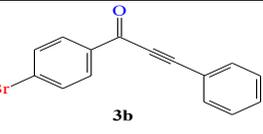
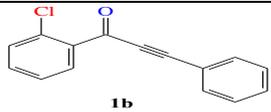
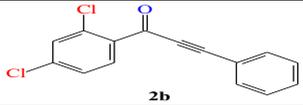
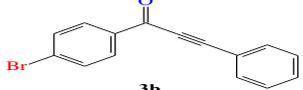
Синтезированные соединения	Вероятность	Фармакологические свойства					
		Phobic disorders	Antiinfla-mmatory	Antineu-rotic	Pediculi-cide	Insulin promoter	Derma-tologic
 <b>1b</b>	Pa <sup>1</sup>	0,868	0,641	0,546	0,533	0,477	0,437
	Pi <sup>2</sup>	0,021	0,026	0,062	0,007	0,041	0,053
	Pa <sup>1</sup> /Pi <sup>2</sup>	41,33	24,65	8,80	76,14	11,63	8,24
 <b>2b</b>	Pa <sup>1</sup>	0,671	0,633	0,643	0,317	0,379	0,422
	Pi <sup>2</sup>	0,081	0,025	0,064	0,041	0,111	0,048
	Pa <sup>1</sup> /Pi <sup>2</sup>	8,28	25,32	10,04	7,73	3,41	8,79
 <b>3b</b>	Pa <sup>1</sup>	0,796	0,611	0,514	0,271	0,448	0,531
	Pi <sup>2</sup>	0,012	0,038	0,073	0,051	0,052	0,031
	Pa <sup>1</sup> /Pi <sup>2</sup>	64,08	16,07	7,04	5,31	8,61	17,12

Таблица 2

**Токсикологические свойства синтезированного соединения**

Синтезированные соединения	Степень опасности при непосредственном приеме внутрь, мг/кг	Уровень опасности при внутривенном введении, мг/кг	Уровень опасности при пероральном приеме, мг/кг	Уровень риска при введении под кожу, мг/кг
 <b>1b</b>	0,197	0,907	0,206	0,646

 <p style="text-align: center;"><b>2b</b></p>	0,049	-0,746	0,315	0,579
 <p style="text-align: center;"><b>3b</b></p>	-0,217	-0,673	0,364	0,290

**- Заключение.** В данной работе впервые изучено окисление ацетиленовых спиртов, содержащих в молекуле двойные ароматические кольца и галогеновые заместители, как объект исследования на открытом воздухе без катализатора. В результате исследований синтезировано новое поколение кетонов, содержащих в молекуле двойное ароматическое кольцо и гетероатомы. Изучены факторы, влияющие на реакцию, и предложены удобные методы синтеза. Кроме того, изучались фармакологические и биологические свойства синтезированных кетонов с точки зрения молекулярной структуры изучали с помощью специальных программ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bing Zh., Zhiyuan L., Feipeng L., Ynhua W., Junjian Sh., Qinghua B., Shicong H., Ming W. Highly Enantioselective Addition of Phenylethynylzinc to Aldehydes Catalyzed by Chiral Cyclopropane-Based Amino Alcohols. *Molecules*, 2013. 18, 15422-15433.
2. Ming N., Rui W., Zhi-jian H., Bin M., Chao-shan D., Lei L., Chao Ch. Synthesis of New C<sub>2</sub>-Symmetrical Bissulfonamide Ligands and Application in the Enantioselective Addition of Alkynylzinc to Aldehydes and Ketones. *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 1659 – 1665.
3. Otamuxamedova, G.Q., Ziyadullayev O.E., Shmid E., Maniecki T. Enantioselective alkylation of some cyclical ketones by 3,3'-diphenylbinaphthol dilithium. *Chem. and Chem. Eng.*, 2019, 2, 30-36.
4. Wang Y., DuBois J., Hedman B., Hodgson K. Catalytic Galactose Oxidase Models: Biomimetic Cu(II)-Phenoxy-Radical Reactivity. *Science*, 1998, 279, 537-540.
5. Que L. Jr., Tolman W.B. Biologically inspired oxidation catalysis. *Nature*, 2008, 455, 333-340.
6. Langeron M., Fleury M.B. Bioinspired Oxidation Catalysts. *Science*, 2013, 339, 43 – 44.
7. B. L. Ryland, S. S. Stahl. Practical Aerobic Oxidations of Alcohols and Amines with Homogeneous Copper/TEMPO and Related Catalyst Systems. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 8824 – 8838.
8. Allen S. E., Walvoord R. R., Padilla-Salinas R., Kozlowski M. C. Aerobic Copper-Catalyzed Organic Reactions. *Chem. Rev.* 2013, 113, 6234-6458.
9. Xu B., Lumb J., Arndtsen B. A TEMPO-Free Copper-Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols. *Angew. Chem.* 2015, 127, 1-5.
10. Cainelli C., Cardillo C. Chromium Oxidants in Organic Chemistry. Springer, Berlin, 1984, 118.
11. Sato K., Aoki M., Noyori R., A "Green" Route to Adipic Acid: Direct Oxidation of Cyclohexenes with 30 Percent Hydrogen Peroxide. *Science*, 1998, 281, 1646.
12. Brink G.J., Isabel W., Arends C. E., Sheldon R.A. Green, Catalytic Oxidation of Alcohols in Water. *Science*. 2000, 287. 1636-1639.
13. Samatov S., Ikramov A., Abdurakhmanova S., Ziyadullayev O., Otamukhamedova G. Synthesis of aromatic acetylene alcohols based on benzaldehyde and its halogenated products benzaldehyde and its halogenated product. *Chem. and Chem. Eng.*, 2022, 1, 42-48.
14. D. Filimonov, V. Poreykov. Forecast of the spectrum of biological activity of organic compounds. *Rus. Chem. J.*, 50/2, 66-75, 2006.