

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ҚАРШИ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ  
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**КОДИРОВ АБДУАҲАД АБДУРАХИМОВИЧ**

**АЛИФАТИК ВА ГЕТЕРОЦИКЛИК НИТРИЛЛАР ҲАМДА АМИДЛАР  
СИНТЕЗИ, КВАНТ КИМЁВИЙ ТАСНИФИ, МОДИФИКАЦИЯСИ,  
БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.03 – Органик кимё**

**Кимё фанлари доктори (DSc) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2024**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Content of the dissertation abstract of doctor of sciences (DSc)**

**Кодиров Абдухад Абдурахимович**

Алифатик ва гетероциклик нитриллар ҳамда амидлар синтези, квант кимёвий таснифи, модификацияси, биологик фаоллиги..... 3

**Кодиров Абдухад Абдурахимович**

Синтез, квантово-химическая классификация, модификация, биологическая активность алифатических и гетероциклических нитрилов и амидов..... 31

**Kodirov Abduakhad Abdurakhimovich**

Synthesis, quantum chemical classification, modification, biological activity of aliphatic and heterocyclic nitriles and amides..... 59

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 64

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ҚАРШИ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ  
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**КОДИРОВ АБДУАХАД АБДУРАХИМОВИЧ**

**АЛИФАТИК ВА ГЕТЕРОЦИКЛИК НИТРИЛЛАР ҲАМДА АМИДЛАР  
СИНТЕЗИ, КВАНТ КИМЁВИЙ ТАСНИФИ, МОДИФИКАЦИЯСИ,  
БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.03 – Органик кимё**

**Кимё фанлари доктори (DSc) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент – 2024**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.3.DSc/K136 рақам билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Ўсимлик моддалари кимёси институти ва Қарши Давлат университетидида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.icps.academy.uz](http://www.icps.academy.uz)) ва «ZiyoNET» ахборот таълим порталида ([www.ziyo.net/uz](http://www.ziyo.net/uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Элмуратов Бурхон Жураевич**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Абдушукуров Анвар Кабирович**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Бозоров Хуршед Абдуллоевич**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Жўрақулов Шерзод Ниятқобулович**  
кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент фармацевтика институти**

Диссертация химояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел. (+99871) 262-59-13, факс (+99871) 262-73-48. E-mail: [plant.inst@icps.org.uz](mailto:plant.inst@icps.org.uz), [ixrv@mail.ru](mailto:ixrv@mail.ru)).

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел. (+99871) 262-59-13, факс (+99871) 262-73-48, e-mail: [nhidirova@yandex.ru](mailto:nhidirova@yandex.ru))

Диссертация автореферати 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.

(2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Ш. Ш. Сағдуллаев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,  
академик

**Н. К. Хидирова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий  
котиби, кимё фанлари номзоди,  
катта илмий ходим

**Э. Х. Ботиров**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
қошидаги Илмий семинар раиси  
кимё фанлари доктори, профессор

## Кириш (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунёда биологик фаоллиги юқори бўлган, таркибида турли функционал гуруҳлар сақлаган янги органик молекулаларни мақсадли синтез қилиш усулларини ишлаб чиқиш ва уларни амалиётда қўллаш жуда муҳимдир. Бундай молекулалар орасида аминотриллер ва уларнинг модификация маҳсулотлари муҳим ўрин тутди. Бу йўналишда импорт ўрнини босувчи ва экспорт учун йўналтирилган юқори самарали препаратлар яратиш, уларнинг биологик хоссаларини янада яхшилаш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда қишлоқ хўжалиги ва тиббиёт амалиётида турли синф аминотриллер асосида яратилган препаратлар инсектицидлар (*фломикамид*), антигельминт, анти-гипергликемик воситалар (*вилдаглиптин*, *саксаглиптин*, *анаглиптин*), остеопороз ва суяк метастази (*оданакатиб*, *баликатиб*), ўпка касаллиги (COPD), саратон, ялиғланиш ва диабетга қарши воситалар сифатида қўлланилмоқда. Таъкидлаш лозимки,  $\alpha$ -аминотриллер фрагменти турли табиий бирикмалар молекуласида аниқланган,  $\alpha$ -амидоацетонитрил гуруҳи эса янги гипогликемик дорилар, истикболли фармакологик ва агрокимёвий препаратларнинг муҳим фрагменти ҳисобланади. Шунинг учун, таркибида  $\alpha$ -аминотриллер фрагментини сақлаган алифатик, ароматик ва гетероциклик бирикмаларнинг мақсадли синтезини ва кимёвий ўзгаришларини амалга ошириш, уларнинг физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш, танлаб олинган “номзод” бирикмалар асосида янги дори воситаларини яратиш учун илмий тадқиқотлар олиб бориш жуда долзарбдир.

Юртимизда қишлоқ хўжалиги ва тиббиёт соҳасини маҳаллий маҳсулотлар билан таъминлаш мақсадида қатор чора-тадбирлар амалга оширилиб, муайян аҳамиятга молик натижалар олинган, хусусан, ўзбек олимлари томонидан табиий ва синтетик моддалар асосида «Галантамин», «Дезоксипеганин», «Учқун», «Никамизолон», «Розалин» ва бошқа препаратлар яратилган. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида<sup>1</sup> «ички ва ташқи бозорларда маҳаллий товарларнинг рақобатбардошлигини таъминлайдиган маҳсулотларнинг тубдан янги турларини ишлаб чиқаришни ўзлаштириш»га йўналтирилган муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада  $\alpha$ -аминотриллер ва уларнинг янги ҳосилаларини синтези, модификацияси, тузилиши ва реакция қобилиятининг ўзига хос жиҳатларини ўрганиш, янги биологик фаол моддаларни аниқлашга йўналтирилган тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 17 январдаги «Мамлакат иқтисодиётининг тармоқларини талаб юқори бўлган маҳсулот ва хом ашё турлари билан барқарор таъминлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3479-сон, 2018 йил 25 октябрдаги «Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3983-сон, 2020 йил 12 августдаги “Кимё ва биология йўналишларида узлуқсиз

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

таълим сифатини ва илм-фан натижадорлигини ошириш чора тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-4805-сон Қарорлари, шунингдек, 2022 йил 28 январдаги “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сон Фармони ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти натижалари муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. “Кимё фанлари, кимёвий технология ва нанотехнология” устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

#### **Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>2</sup>.**

Таркибида аминонитрил фрагменти сақлаган бирикмаларнинг органик ва ноорганик цианловчи агентлар иштирокидаги синтези ва уларнинг модификациясини тадқиқ қилишга қаратилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва университетларида, жумладан: Eberhard Karl University of Tübingen (Германия), University of Pennsylvania (АҚШ), Johannes Gutenberg University Mainz (Германия), Université de Rennes 1 (Франция), Universidad de Alicante (Испания), Iran University of Science and Technology (Эрон), University di Bologna (Италия), Payame Noor University (Эрон), Aachen-Maastricht Institute for Biobased Materials (Голландия), Florida State University (АҚШ), Osaka University (Япония), Harvard University (АҚШ), Sichuan University (Хитой), University of Fukui (Япония), RWTH Aachen University (Германия), University of Minnesota Duluth (АҚШ), Universitat Regensburg (Германия), University of Florida (АҚШ) ва Ўсимлик моддалари кимёси институтида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Турли синф аминонитриллар ва аминокислоталарни синтези ва амалиётда қўллаш учун жаҳонда амалга оширилган тадқиқотлар натижасида салмоқли, хусусан, қуйидаги илмий-амалий натижалар олинган: аминонитрилларнинг экологик тоза, учкомпонентли синтез (Iran University of Science and Technology, Эрон; University di Bologna, Италия) усуллари яратилган, каталитик Strecker реакциясининг такомиллаштирилган (Payame Noor University, Эрон; Osaka University, Япония) усуллари ишлаб чиқилган,  $\alpha$ -аминокислоталарнинг асимметрик синтези (Florida State University, АҚШ; University of Fukui, Япония; Harvard University, АҚШ) ва асимметрик катализ (Sichuan University, Хитой) усуллари яратилган, фоторедокс-катализли мультикомпонент реакциялар (RWTH Aachen University, Германия) амалиётга жорий этилган, самарали цианловчи агентлар синтез қилинган (University of Minnesota Duluth, АҚШ), кўринувчан нурли фотокаталитик синтез (Universitat Regensburg, Германия) усули ишлаб чиқилган, Strecker

---

<sup>2</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи <http://www.scholar.google.com>, <http://www.sciencedirect.com> ва бошқа манбаалар материаллари асосида тайёрланган.

узулида декарбоксилланиш реакцияси (University of Florida, АҚШ) натижасида нитриллар синтези тақлиф этилган.

Синтез қилинган моддалар орасида диабетга қарши (University of Liège, Бельгия; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Испания), тромбоцитларга қарши (Radboud University, Голландия), опиоид анальгетиклари (Slovak University of Technology, Словакия; National Research Institute of Police Science, Япония), ОИВга қарши (Tianjin University, Хитой), фермент ингибиторлари (Jozef Stefan Institute, Словения; University of Bonn, Германия; Radboud University, Голландия), остеопороз ва суяк метастазига қарши (University of Rhode Island, АҚШ; Universidade de Sao Paulo, Бразилия; University of British Columbia, Канада; Creighton University, АҚШ), инсектицидлик (Novartis Animal Health Inc., Швейцария; University of Geneva, Швейцария; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Бразилия; University of Pretoria, Жанубий Африка; Anacor Pharmaceuticals, АҚШ; Universidad Industrial de Santander, Колумбия) бирикмалар аниқланган ва улар асосида юқори самарали дори воситалари ишлаб чиқилган.

Шунинг учун, дунёда янги аминонитриллар синтези, кимёвий ўзгаришлари ва *«тузилиш - биологик фаоллик»* ўзаро боғлиқлик қонуниятларини аниқлаш, улардан тиббиёт ва қишлоқ хўжалигида фойдаланиш бўйича қатор устувор йўналишларда илмий-амалий тадқиқотлар олиб борилмоқда: юқори самарали “номзод” бирикмаларни синтез қилиш; реакциялар механизмини ўрганиш; реакцияларда экологик тоза, бир реакторли мультикомпонент каталитик (ёки классик) усуллардан фойдаланиш; компьютер дастурлари ёрдамида бирикмаларнинг фармакологик хоссаларини олдиндан баҳолаш; олинган моддалар асосида янги юқори самарали препаратлар ишлаб чиқиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Аминонитриллар кимёси ва биологияси соҳасидаги изланишлар XIX асрнинг ўрталарида бошланган. Дунёнинг қатор давлатларида бу синф бирикмалари билан тадқиқотлар жадал олиб борилмоқда. Хусусан, хорижлик олимлар – A. Strecker, T. Opatz, J.P. Hurvois, P. Galletti, D. Giacomini, A.M. Nauth, X. Feng, T. Kawasaki, N. Takamatsu, S.I. Murahashi, V.V. Zhdankin, H. Shen, C. Yan, M. Rueping, E.N. Jacobsen, C. Kunick, F. Fleming аминонитрилларнинг синтези, модификацияси ва қўлланилишини ўрганиш билан шуғулланишган. Республикамизда мазкур йўналишлар ривожига Х.М. Шахидоятов, Н.Д. Абдуллаев, М.Г. Левкович, Б. Ташходжаев, Б.Ж. Элмурадов, В.А. Сапрыкина, Т.Ф. Ибрагимов ва бошқалар ўз изланишлари билан аминонитриллар синтези, реакция қобиляти, кимёвий ўзгаришларини амалга ошириш, уларнинг тузилишини ва биологик фаоллигини аниқлашга ўз ҳиссаларини қўшишган.

Мазкур изланишларга қадар аминонитриллар билан тадқиқотлар олиб борилган, лекин, бу йўналишда гомологик қатор алифатик, ароматик ва гетероциклик *моно-* ва *бис-*аминонитрилларнинг мультикомпонентли бир реакторли синтез (One-pot synthesis) усулларини ишлаб чиқиш, уларнинг электрофил алмашилиш, нуклеофил бириқиш реакциялари ва биологик

фаоллиги тўғрисида адабиётларда қиёсий маълумотлар деярли йўқ. Шунинг учун, мазкур синф бирикмалар қаторида аминотриллар синтезини систематик тадқиқ этиш, реакциялар йўналишига таъсир этувчи асосий омилларни аниқлаш, олинган аминотрилларнинг айрим реакцияларини амалга ошириш ва янги биологик фаол “номзод” бирикмаларни аниқлаш мақсадга мувофиқдир.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг ДИТД 10, шартнома №А-10-151 “Маҳаллий хом ашё асосида ошқозон-ичак тракти касалликларини даволаш учун юкори самарали дори воситалари яратиш” (2006-2008), ДИТД 9, шартнома №9.9 “Маҳаллий хом ашёдан импорт ўрнини босувчи «Ципрастин», «Дорилин», «Хиназопин» препаратларини комплекс қўллаш орқали ўсимликларни химоя қилиш усулларини ишлаб чиқиш” (2005-2007) мавзусидаги амалий лойиҳалар, ФА-Ф7-Т207 «Биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари» (2012-2016) мавзуларидаги фундаментал лойиҳалар доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** алифатик, ароматик ва гетероциклик аминлар қаторида Strecker реакцияси ёрдамида аминотрилларнинг такомиллашган бир реакторли синтез усулларини ишлаб чиқиш, уларнинг мақсадли кимёвий ўзгаришларини амалга ошириш, натижаларни қиёсий таҳлил этиш, олинган бирикмаларнинг тузилишини, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:** бирламчи ва иккиламчи алифатик аминлар қаторида α-аминотрилларнинг самарали синтез усулларини ишлаб чиқиш; иккиламчи гетероциклик аминлар қаторида цианлаш (нитриллаш) реакцияларини турли усулларда амалга ошириш ва учкомпонентли бир реакторли синтез (One-pot synthesis) усулларини ишлаб чиқиш;

алифатик диаминлар қаторида *моно*- ва *бис*-аминотриллар синтезини амалга ошириш, маҳсулот турига таъсир этувчи омилларни аниқлаш, олинган бирикмаларнинг тузилишини спектрал ва РТТ натижалари асосида аниқлаш;

этилендиамин асосида олинган *бис*-аминотрил [(2,2'-(этан-1,2-диилбис(азандирил)бис(2-метилпропаннитрил))] синтезига эритувчи, ҳарорат ва сувсизлантирувчи агентлар таъсирини аниқлаш;

ароматик аминларнинг турли цианловчи агентлар билан реакцияларини амалга ошириш, *моно*-аминотриллар унумига ўринбосарлар табиати, ҳарорат ва ажралиб чиқадиган сувнинг таъсирини аниқлаш;

2-гидрокси-2-фенилацетонитрилнинг (бензальдегидциангидриннинг) алифатик, гетероциклик аминлар ва алифатик диаминлар билан нуклеофил алмашиниш реакцияларини амалга ошириш, реакциялар боришига таъсир этувчи омилларни аниқлаш;

циклик кетонлар ва алмашинган ароматик альдегидлар асосида циангидринлар синтези, уларнинг алифатик бирламчи ва иккиламчи аминлар, диаминлар ҳамда циклик аминлар билан конденсациясини амалга ошириш;

ароматик аминлар ва бензальдегидциангидрин иштирокида арил-арил фрагменти сақлаган ацетонитрилларнинг учкомпонентли бир реакторли синтез (One-pot synthesis) усулларини ишлаб чиқиш;

цитизин алкалоиди ва ароматик альдегидлар билан цианловчи агентлар иштирокидаги реакциялари натижасида янги асимметрик марказ сақлаган *R*- ва *S*-конфигурацияга эга аминонитриллар синтезини амалга ошириш;

тадқиқот объектлари бўлган (амино)нитриллар, уларнинг модификация маҳсулотлари тузилиши ва реакция қобилиятини квант-кимёвий тадқиқ этиш;

*бис*-аминонитриллар қаторида ишқорий ва кислотали тўлиқ гидролиз реакцияларини амалга ошириш;

тадқиқотлар натижасида олинган баъзи *моно*- ва *бис*-аминонитрилларнинг электрофил реагентлар (кислота ангидридлари ва хлорангидридлари) иштирокида *моно*- ва *ди*-алмашинган ҳосилаларининг самарали каталитик (ёки катализаторсиз) синтез усулларини ишлаб чиқиш;

синтез қилинган аминонитриллар ва уларни ҳосилаларининг тузилишини физик-тадқиқот усуллари ёрдамида аниқлаш ва улар орасидан биологик фаол моддалар излаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида алифатик ва ароматик аминлар, диаминлар, шунингдек, алифатик, ароматик ва гетероциклик циангидринлар, улар асосида синтез қилинган *моно*- ва *бис*-аминонитриллар, уларнинг кимёвий ўзгаришларидан олинган янги ҳосилалари танланган.

**Тадқиқотнинг предмети** турли синф аминлар ва диаминларни *моно*- ва *ди*-цианлаш натижасида аминонитрилларнинг икки ёки учкомпонентли бир реакторли синтез (One-pot synthesis) усуллари, олинган аминонитрилларни ациллаш, бензоиллаш, гидролиз (ишқорий ва кислотали гидролиз) реакциялари, олинган амидлар ва аминокислоталарнинг мақбул синтез шароитлари, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотлар жараёнида органик синтез, хроматография (ЮҚХ, КХ, ЮССХ), спектроскопия (ИК-, <sup>1</sup>Н- ва <sup>13</sup>С ЯМР), масс-спектрометрия, Рентген тузилиш таҳлили (РТТ), квант-кимёвий ҳисоблашлар (Hartree–Fock (HF) ва DFT/B3LYP-3-21G) ва биологик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор алифатик, ароматик, гетероциклик аминлар ва алифатик диаминларнинг ацетонциангидрин билан конденсацияси систематик тарзда тадқиқ этилиб, субстрат тузилиши, реагентлар нисбати, реакция ҳарорати ва давомийлигига боғлиқ ҳолда турли тузилишга эга *моно*- ва *бис*-аминонитриллар ҳосил бўлиши аниқланган;

аминлар ва диаминларни айрим органик (ацетонциангидрин, АСН) ва ноорганик цианидларнинг (NaCN, KCN, NH<sub>4</sub>CN) ацетон билан аралашмаси иштирокида кислотали шароитда цианлаш реакциялари бир реакторли

мультикомпонент синтез (One-pot synthesis) механизмида кетиши аниқланган ва муқобил (альтернатив) цианловчи агент сифатида тавсия этилган;

аминонитрилларнинг синтези қайтар жараён бўлиб, реакциялар сув тортувчи агентлар (куруқ  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CaCl}_2$ ) ёки сувни ҳайдаш билан олиб борилиши нисбатан қисқа вақтда ва юқори унумда маҳсулотлар ҳосил бўлиши аниқланган;

диаминлар ва АСН иштирокида нуклеофил алмашиниш реакциялари реагентларнинг 1:1 нисбатида анча паст ҳароратда ( $-15^\circ\text{C}$ ) юқори унумлар билан селектив тарзда *моно*-аминонитриллар ҳосил бўлиши, ҳароратнинг пасайтирилиши ёки кўтарилиши маҳсулот унуми камайишига ёки *моно*- ва *бис*-аминонитриллар аралашмаси ҳосил бўлишига олиб келиши аниқланган;

диаминларнинг ацетонциангидрин ва муқобил цианловчи агентлар [(цианидлар+ацетон)] иштирокида нуклеофил алмашиниш реакциялари реагентларнинг 1:2 нисбатида юмшоқ шароитда ( $20\text{-}25^\circ\text{C}$ ) кетиб, фақат *бис*-аминонитриллар ҳосил бўлиши аниқланган;

*para*-ҳолатида электродонор гуруҳ тутган алмашинган анилинларнинг *моно*-аминонитриллар ҳосил бўлиш реакциялари (А, В, С, D усуллар) анилинга нисбатан юқорироқ унум билан бориши кузатишган, буни анилиннинг асослилиги пастлиги, фазовий омиллар, метил ва метокси гуруҳларнинг электродонорлик таъсирида аминларнинг асослилиги ортиши ва нуклеофил алмашиниш реакцияларининг осон кетиши билан тушунтирилган ҳамда реакция механизми тавсия этилган;

кетонлар (метилэтилкетон, циклогексанон), бензальдегид ва *n*-алмашинган бензальдегидлар асосида синтез қилинган циангидринларнинг алифатик, гетероциклик ва ароматик аминлар билан нуклеофил алмашиниш реакциялари амалга оширилган ва *моно*- ва *бис*-аминонитрилларнинг мультикомпонент бир реакторли синтез усуллари ҳамда реакциялар механизми таклиф этилган;

илк бор табиий алкалоид цитизиннинг ацетонциангидрин ва айрим ароматик альдегидлар билан ишқорий катализатор ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) иштирокида реакцияси натижасида молекуласида қўшимча асимметрик углерод атоми сақлаган аминонитриллар синтези амалга оширилган ва уларнинг диастереомерлар ҳолида эканлиги РТТ таҳлили ҳамда физик-тадқиқот усуллари ёрдамида исботланган;

тадқиқотлар давомида синтез қилинган ёки қийсий танлаб олинган (амино)нитриллар, уларни модификация маҳсулотларининг тузилиши ва реакцион қобилиятини квант-кимёвий тадқиқ этиш (Gaussian98 дастури, V3LYP/6-311G, DFT-V3LYP усуллари) натижасида молекулада электрооакцептор гуруҳлар (нитрил, амид, тиоамид) бўлиши зарядлар тақсимланишига сезиларли таъсир этиши ва электрофил агентлар билан борадиган (*unco*-алмашиниш ва электрофил бирикиш) реакцияларининг йўналишлари назарий асослаб берилган;

синтез қилинган баъзи *бис*-аминонитрилларнинг турли шароитларда тўлиқ гидролизи носелектив тарзда кетиб, ҳар икки нитрил гуруҳининг гидролизланиши натижасида юқори унумлар билан органик синтез учун

муҳим билдинг-блок бўлиб хизмат қилувчи янги *бис*-аминокислота - 2,2'-(бутан-1,4-диилбис(азандиил))*бис*(2-метилпропан кислота) ҳосил бўлиши аниқланган ва реакция механизми тавсия этилган;

олинган баъзи *моно*- ва *бис*-аминотрилларнинг гидролизи, электрофил реагентлар (кислота ангидридлари ва хлорангидридлари) таъсирида *моно*- ва *ди*-алмашинган ҳосилаларининг синтези амалга оширилган ва реакциялар боришига таъсир этувчи омиллар (ҳарорат, катализатор) аниқланган ва реакциялар механизми тавсия этилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

алифатик, ароматик ва гетероциклик аминлар ҳамда алифатик диаминларнинг АСН билан нуклеофил алмашиниш реакциялари натижасида *моно*- ва *бис*-аминотриллар синтезининг мақбул усуллари ишлаб чиқилган; аминобиркималарнинг органик ва ноорганик цианидлар (ацетон ва АсОН) билан таъсирдан аминотриллар олишнинг бир реакторли мультикомпонент синтез (One-pot synthesis) ва альтернатив усуллари яратилган;

диаминларнинг ацетонциангидрин ва муқобил цианловчи агентлар [(цианидлар+ацетон)] иштирокида нуклеофил алмашиниш реакциялари реакция шароитлари (сув тортувчи тузлар, сувни ҳайдаш) ва реагентлар нисбати (1:1 ёки 1:2) ва ҳароратга (-15 °С; 5+7°С; 20+25°С) боғлиқ ҳолда кетиб, селектив тарзда *моно*- ва *бис*-аминотриллар ёки уларнинг аралашмаси ҳосил бўлиши усуллари ишлаб чиқилган;

анилин ва унинг алмашинган ҳосилалари қаторида *моно*-аминотриллар синтез усуллари (А, В, С, D) яратилган;

турли синф кетонлар ва бензальдегидлар асосида амалий органик кимё учун синтон бўлиб хизмат қилувчи циангидринларнинг аминлар билан нуклеофил алмашиниши натижасида *моно*- ва *бис*-аминотрилларнинг мультикомпонент бир реакторли синтез усуллари ишлаб чиқилган;

табiiй алкалоид цитизиннинг ацетонциангидрин ва айрим ароматик альдегидлар билан реакциялари натижасида ацетонитрил “кўприкли” диастереомер арил-гетерил гибрид молекулаларни синтез қилиш усуллари яратилган;

тузилиши ва реакция қобилияти квант-кимёвий (Gaussian98 дастури, B3LYP/6-311G, DFT-B3LYP усуллари) тадқиқ этилган бирикмалар билан олинган натижалар соҳанинг синтетик кимёгарлари учун қўлланма бўлиб хизмат қилиши мумкин;

олинган айрим *моно*- ва *бис*-аминотрилларнинг кимёвий модификацияси (электрофил алмашиниш/бирикиш) натижасида мақсадли *моно*- ва *ди*-алмашинган ҳосилаларини олиш усуллари яратилган;

синтез қилинган *бис*-аминотриллар қаторида амалий аҳамиятга эга тегишли *бис*-аминокислоталарнинг самарали синтез усуллари яратилган;

чоп этилган “Органик кимё фанидан лаборатория машғулоти учун” ўқув қўлланмаси ва “Органик молекулаларни нитриллаш: муаммолари ва истиқболлари” номли монографияси аминотриллар, аминокислоталар, уларнинг синтези ва модификацияси ҳамда биологик фаоллиги бўйича

тадқиқотлар олиб борувчи талабалар ва соҳа мутахассислари учун қўлланма сифатида фойдаланишга тавсия этилган;

олинган бирикмалар орасида ингибиторлик, ўстирувчилик ва фунгицидлик хоссаларга эга бирикмалар борлиги аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** замонавий ИҚ-,  $^1\text{H}$  ва  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), хроматография (ЮҚХ, КХ), квант-кимёвий ҳисоблашлар, биологик тадқиқот усулларида олинган натижалар асосида исботланган.

#### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк бор алифатик (бирламчи ва иккиламчи), ароматик, гетероциклик аминлар ҳамда органик (АСН) ва ноорганик ([ноорганик цианид+ацетон+AcOH] цианловчи агентлар иштирокида *моно-* ва *бис-*аминонитрилларнинг мақсадли мультикомпонент бир реакторли синтези (One-pot synthesis) амалга оширилган, реакция йўналишига таъсир этувчи асосий омиллар аниқланган, олинган натижалар қиёсий таҳлил этилган ва квант-кимёвий ҳисоблашлар ёрдамида асосланган, олинган айрим аминонитриллар мисолида нитрил гуруҳининг турли шароитларда гидролизи, аминогуруҳлар бўйича селектив ациллаш реакциялари олиб борилиб, тегишли *моно-* ва *ди-*алмашинган маҳсулотлар олинган, реакциялар боришига ҳарорат, вақт ва катализатор таъсири аниқланган, реакциялар механизми тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган бирикмалар орасида ингибиторлик, ўстирувчилик ва фунгицидлик хоссаларга эга моддалар борлиги, аминонитриллар олишнинг бир реакторли мультикомпонент синтез (One-pot synthesis) ва альтернатив усуллари, селектив тарзда *моно-* ва *бис-*аминонитрилларнинг синтези, цитизин алкалоидининг ацетонитрил “кўприкли” диастереомер арил-гетерил гибрид молекулаларнинг, аминонитрилларнинг мақсадли модификациясидан *моно-* ва *ди-*алмашинган ҳосилалар (амидлар, *бис-*аминокислота) олиш усуллари ишлаб чиқилганлиги, ҳамда 55 та бирикманинг синтез қилиниши ва улардан 42 тасининг янги эканлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.**  $\alpha$ -Аминонитриллар ва уларнинг турли янги ҳосилаларини синтез қилиш, кимёвий ўзгаришлари натижасида олинган бирикмаларни тузилишини ва биологик фаоллигини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ўстирувчанлик хусусиятга эга N,N-*бис-*( $\alpha$ -цианизопропил) этилендиамин учун Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги Интеллектуал мулк Марказининг ихтирога патенти олинган (№IAP 07542, 2023 йил). Натижада қишлоқ хўжалигида кенг қўллаш учун сувда осон эрувчан, кам заҳарли ва юқори самарали синтетик стимулятор яратилган;

Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлигининг 2023 йил 17 июлдаги 314-сон буйруғи билан тасдиқланган “Органик кимё фанидан лаборатория маҳсулотлари учун” ўқув дарслиги чоп этилган (рухсатнома №314-207, 2023 йил). Натижада, мазкур йўналишда

тахсил олаётган талабалар учун замонавий кимёвий тажрибаларни ўзда акс эттирган дарсликдан фойдаланиш имконияти яратилган;

гетероциклик аминлар ва ароматик альдегидларнинг ацетонциангидрин иштирокида асимметрик углерод атоми сақлаган нитрилларнинг синтез усуллари 2012-2016 йилларда бажарилган ФА-Ф7-Т207 "Биологик фаол гетероциклик бирикмалар молекуласида асимметрик марказ ҳосил қилишнинг назарий муаммолари" мавзусидаги фундаментал лойиҳада фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг 2023 йил 8 ноябрдаги 4/1255-2483-сон маълумотномаси). Натижада лойиҳа доирасида табиий (цитизин алкалоиди) ва синтетик (пиперидин, морфолин) иккиламчи аминларнинг асимметрик углерод атоми сақлаган нитрилларининг самарали олиниш усуллари яратиш имконини берган;

ўстирувчанлик хусусиятга эга воситанинг гўза ҳосилдорлигини ошириши аниқланган (Ўзбекистон Республикаси Кишлоқ хўжалиги вазирлигининг 2022 йил 21 ноябрдаги 04/30-04/8646-сон маълумотномаси). Натижада ўстирувчанлик хусусиятга эга восита билан ишлов берилган гўзанинг турли касалликларга чидамлилиги ошиши ва ҳосилнинг эрта етилиши натижасида ҳосилдорлик 40 ц/га, рентабеллик 11.8% ни ташкил этиши аниқланган;

ўстирувчанлик хусусиятга эга восита қатор фермер хўжаликларида тажриба-синов амалиётларида қўлланилган (Ўзбекистон фермер, деҳқон хўжаликлари ва томорқа ер эгалари Кенгашининг 2022 йил 23 декабрдаги 01/03-3392-сон маълумотномаси). Натижалар асосида препарат кластер корхоналари ва фермер хўжаликларининг иқтисодий самарадорлигини оширишда қўллаш учун тавсия этилган ва қўшимча ҳосил олиш имкони яратилган;

юқори ўстирувчанлик хусусиятини намоён этувчи "Олтин куз" препаратига Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги Интеллектуал мулк Марказидан товар белгисига гувоҳнома олинган (MGU 47964, 2023 йил).

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 19 та, жумладан 10 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 42 та илмий иш чоп этилган, шулардан 1 та дарслик ва Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори (DSc) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола республика, 12 та мақола хорижий журналларда нашр этилган, шу жумладан 1 та ЎзР патенти олинган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 199 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги асосланган, мақсад ва вазифалар, тадқиқот объектлари ва предметлари ифодаланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш истикболлари бўйича хулоса қилинган ҳамда чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

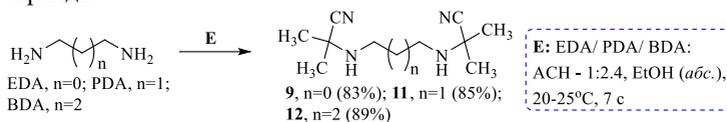
Диссертациянинг «**Турли синф аминотрилларининг замонавий синтез усуллари, модификацияси ва амалиётда қўлланилиши**» деб номланган **биринчи бобида** адабиётлар таҳлили келтирилган бўлиб, унда турли синф органик бирикмалар каторида молекулага Strecker реакцияси орқали нитрил гуруҳи киритиш, цианлаш реакцияларининг турлари, уларнинг афзалликлари, реакцияларнинг “яшил-кимё”, MWI, каталитик ва катализаторсиз шароитларда бориши, самарали ноорганик ва органик нитрилловчи агентларнинг рацемик ва хирал аминотриллар синтезида кенг қўлланилиши, аминотрилларнинг пестицидлик ва фармакологик фаолликлари тўғрисидаги маълумотлар келтирилган, шунингдек, “тузилиш-реакцион қобилият-биологик фаоллик” ўзаро боғлиқлик қонуниятларини ўрганишга доир адабиётларнинг ҳозирги ҳолати таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**Алифатик, гетероциклик нитриллар ва амидлар синтези ҳамда модификацияси**» деб номланган **иккинчи бобида** турли синф аминлар нитриллаш реакцияларини тизимли ўрганиш,  $\alpha$ -аминотриллар олиш усуллариининг мақбул шароитлари, реакцияларнинг боришига таъсир этувчи омилларни (эритувчи табиати, реакция ҳарорати ва давомийлиги) аниқлаш, аминотрилларнинг модификацияси ва уларнинг хоссалари муҳокама этилган. Аминотриллар, уларнинг амидлари ва кислоталарининг кимёвий тузилиши таҳлилида хроматография, спектроскопия (ИК-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР), ҳамда масс-спектрометрия ва РТТ натижалари келтирилган.

**Турли синф аминлар каторида нитриллаш реакциялари. Бирламчи, иккиламчи алифатик ва гетероциклик аминлар каторида  $\alpha$ -аминотриллар синтези.**  $\alpha$ -Аминотриллар синтези ва уларнинг кимёвий ўзгаришлари асосида олинган бирикмалар назарий ва амалий органик кимё нуқтаи-назаридан жуда муҳимдир. Молекуласида кимёвий ва биологик фаол нитрил гуруҳи тутган мақсадли бирикмалар синтез қилиш учун АСН ни метиламин ва этиламин билан реакциялари олиб борилди. Нитриллаш реакцияси экзотермик равишда бориб нисбатан қисқа вақтда тугайди ва юқори унумлар билан 2-метил-2-(метиламино)пропаннитрил (**1**) ва 2-(этиламино)-2-метилпропаннитрил (**2**) синтез қилинди. Тадқиқотлар давомида реакциялар иккиламчи аминлар билан олиб борилди ва тегишли 2-(диметиламино)-2-метилпропаннитрил (**3**) ҳамда 2-(диэтиламино)-2-метилпропаннитрил (**4**) олинди. Аминларнинг асослилиги ошиб бориши



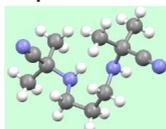
Бис-аминотриллилар (**9**, **10**) синтези 4 хил усулда (**B**, **C**, **D**, **E**) олиб борилганда реакциялар нисбатан юмшоқ шароитда - хона ҳароратида (20-25<sup>0</sup>C) ва нисбатан қисқа вақт (2 соат) давомида яхши кетиши кузатилди. Реакцияларнинг осон кетиши диаминларнинг асослилиги юқори эканлиги билан изоҳланади. Таъкидлаш лозимки, келтирилган усуллар орасида **B** усул ўз афзалликларига эга, хусусан, реакциянинг икки компонентли эканлиги, кўшимча реагентларнинг талаб этилмаслиги ва АСН нинг нисбатан кам захарли эканлигидир. Барча усулларда маҳсулотлар унуми анча яхши ва юқоридир, бу танланган шароитнинг анча такомиллашганини билдиради. Реакциялар боришига протонли эритувчи (этанол) таъсирини аниқлаш учун этилендиамин (EDA), пропилендиамин (PDA) ва бутилендиаминнинг (BDA) ацетонциангидрин (АСН) билан реакцияси хона ҳароратида 1:2.4 нисбатда олиб борилди:



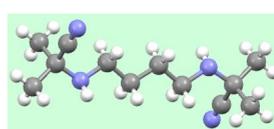
Реакцион аралашманинг паст ҳароратда (-15<sup>0</sup>C) икки ҳафта давомида қолдирилиши маҳсулотни эритмадан монокристаллар ҳолида чўкишига олиб келди. Моддаларнинг тузилиши ИҚ ва <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопия, шунингдек, рентген тузилиш таҳлили (РТТ) ёрдамида тасдиқланди. Бис-аминотриллиларнинг (**9**, **11**, **12**) <sup>1</sup>H ЯМР спектрида 4 та СН<sub>3</sub> гуруҳлари сигналлари 1.49 (**9**), 1.47 (**11**), 1.48 (**12**) м.у.да 12 протонли синглет (с), NH гуруҳлари протонли сигналлари 1.6 (**9**), 1.54 (**11**), 1.26 (**12**) м.у.да триплет ёки кенг синглет шаклида ва метилен гуруҳлари сигналлари эса спектрнинг алифатик соҳасида кўринади. Бис-аминотриллиларнинг (**9**, **11**, **12**) кристалдаги тузилишлари 1,2,3-расмларда келтирилган:



1-Расм. **9**-Модданинг кристалдаги тузилиши



2-Расм. **11**-Модданинг кристалдаги тузилиши



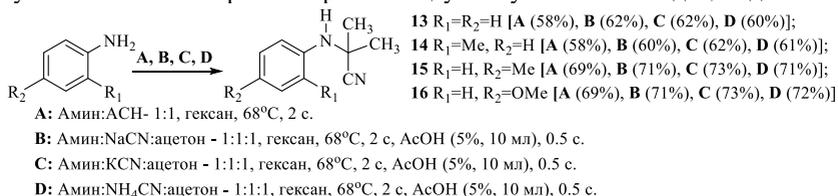
3-Расм. **12**-Модданинг кристалдаги тузилиши

Шундай қилиб, алифатик диаминлар қаторида аминотриллилар олишнинг оддий ва самарали синтез усуллари ишлаб чиқилди. Реакциянинг боришига эритувчилар (бензол, гексан) табиати ва ажралиб чиқадиган сувнинг таъсирини ўрганиш учун АСН ва EDA лар реакциясини 2:1 мол нисбатда ҳамда сувни тортувчи ноорганик тузлар (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CaCl<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) иштирокида олиб борилди. Натижада, эритувчи табиати ва реакция натижасида ажралиб чиқадиган сув реакциянинг боришига сезиларли таъсир этмади. Энг юқори унум (**9**, 94%) бензол эритмасида CaCl<sub>2</sub> иштирокида кузатилди.

#### **Ароматик аминлар қаторида моно-аминотриллилар синтези.**

Молекуласида ароматик ҳалқа, NH ва CN-гуруҳлари сақлаган аминотриллилар кимёвий жиҳатдан қизиқарли объект бўлиб, уларни синтез қилишда ароматик

аминлар сифатида анилин, *o*-, *n*-толуидин ва *n*-анизидинлар ишлатилди. Бу аминлар таркибида электронодонор (метил, метокси) гуруҳлар борлиги сабабли анилинга нисбатан осонроқ реакцияга киришади. Нисбатан яхши натижа (73%) субстратлар сифатида *n*-толуидин ва *n*-анизидин, цианловчи агент сифатида [ацетон+KCN] аралашмаси қўлланилганда эришилди. Реакциялар натижасида олинган ароматик аминонитрилларнинг тузилишини уларнинг (**13-16**) масс-, ИҚ- ва <sup>1</sup>H ЯМР-спектрлари натижалари исботлайди. Хусусан, <sup>1</sup>H ЯМР спектрида (**13**-модда мисолида) 2 та метил гуруҳига тегишли олти протонли (6H, с) синглетнинг кимёвий силжиши 1.62 м.у.да ва фенил гуруҳига тегишли бешта ароматик протонларнинг эса 6.8-7.2 м.у.да мультиплет сигналларнинг борлиги маҳсулот тузилишининг тасдиқлайди:



Уларнинг масс-спектрида m/z 160 (**13**), m/z 174 (**14**), m/z 174 (**15**) ва m/z 190 (**16**) молекуляр ионларга хос чўккилар борлиги кузатилади, ИҚ-спектрида эса нитрил гуруҳига хос ютилиш частотасининг 2229 см<sup>-1</sup> (**13**), 2226 см<sup>-1</sup> (**14**), 2220 см<sup>-1</sup> (**15**) ва 2223 см<sup>-1</sup> (**16**) да намоён бўлади.

Реакциянинг боришига ва маҳсулот унумига ҳарорат, реакция давомида ажралиб чиқадиган сувнинг таъсирини ўрганиш мақсадида **13**-модданинг синтези гексан ва толуолда олиб борилди. Натижада сувни ҳайдаш билан олиб борилганда маҳсулот (**13**) унуми 13-14% га ошиши аниқланди. Реакция анилин ва ацетонциангидринни (АСН) эквимоляр миқдорларини гексан ва толуолда 1 соат давомида қайнатиб олиб борилди (1-жадвал).

**1-Жадвал. Реакция шароитининг маҳсулот унумига таъсири**

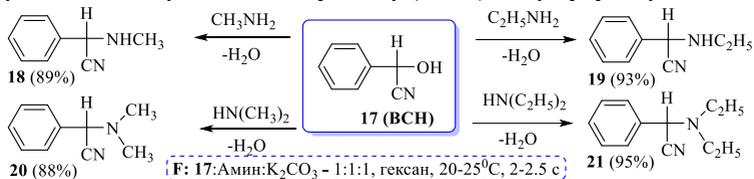
№	Амин	Цианловчи агент	Эритувчи	Ҳарорат, °С	Реакция вақти, соат	Маҳсулот	Унум, %
1	Анилин	АСН	Гексан	68	1	<b>13</b>	28
2*	Анилин	АСН	Гексан	68	1	<b>13</b>	42
3	Анилин	АСН	Толуол	110	1	<b>13</b>	45
4*	Анилин	АСН	Толуол	110	1	<b>13</b>	58

\*Реакция сувни ҳайдаш йўли билан олиб борилган

Шунингдек, реакция аралашма ҳарорати кўтарилиши билан маҳсулотнинг (**13**) унуми ҳам ортиб боради. Масалан, реакция толуолда (110°С) олиб борилганда маҳсулот (**13**) унуми *n*-гександа (68°С) амалга оширилган реакцияга нисбатан 17% юкори эканлиги фикримизни тасдиқлайди.

**2-Гидрокси-2-фенилацетонитрилнинг (бензальдегидциангидриннинг) алифатик аминлар билан нуклеофил алмашиши реакциялари.** Таркибида ароматик ҳалқа туган бензальдегидциангидриннинг (2-гидрокси-2-фенилацетонитрил, ВСН, **17**) турли аминлар билан реакцияларини ўрганиш бизда катта қизиқиш уйғотди ва бу реакциялар осон амалга ошиши аниқланди.

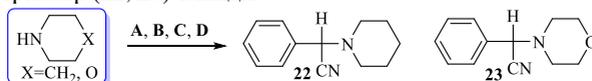
Реакциялар аминларнинг гидрохлорид (ГХ) тузлари иштирокида хона ҳароратида олиб борилди ва маҳсулотлар (**18-21**) юқори унумларда олинди:



Бирикмаларнинг (**18-21**) тузилиши масс- ва ИҚ- спектрлари натижалари асосида тасдиқланди. Уларнинг масс-спектрида молекуляр ионларга хос  $m/z$  146 (**18**),  $m/z$  160 (**19**),  $m/z$  160 (**20**) ва  $m/z$  188 (**21**) чўққилар аниқланган, ИҚ-спектрида эса нитрил гуруҳига хос ютилиш частотаси 2223  $\text{см}^{-1}$  (**18**), 2223  $\text{см}^{-1}$  (**19**), 2220  $\text{см}^{-1}$  (**20**) ва 2226  $\text{см}^{-1}$  (**21**) да намоён бўлади. Натижада таркибида бензол ҳалқаси ва нитрил гуруҳи тутган янги аминнитрилларни синтез қилиш усуллари ишлаб чиқилди.

### Циклик иккиламчи аминлар билан нуклеофил алмашиши реакциялари.

Бензальдегидциангидринни (**17**) иккиламчи циклик аминлар билан реакциялари хона ҳароратида яхши кетмаганлиги сабабли реакциялар эритувчининг қайнаш ҳароратида олиб борилди ва юқори унумлар билан янги аминнитриллар (**22, 23**) олинди:



- A: Пиперидин/Морфолин:ВСН (**17**) - 1:1, гексан, кайнатиш (68<sup>o</sup>C), 2 с;  
 B: Пиперидин/ Морфолин: Бензальдегид: NaCN - 1:1:1, гексан, кайнатиш (68<sup>o</sup>C), 2 с, AcOH (5%, 10 мл), 0,5 с;  
 C: Пиперидин/ Морфолин: Бензальдегид: KCN - 1:1:1, гексан, кайнатиш (68<sup>o</sup>C), 2 с, AcOH (5%, 10 мл), 0,5 с;  
 D: Пиперидин/ Морфолин: Бензальдегид: NH<sub>4</sub>CN - 1:1:1, гексан, кайнатиш (68<sup>o</sup>C), 2 с, AcOH (5%, 10 мл), 0,5 с.

Нитрилларнинг (**22, 23**) масс-спектрида молекуляр ионларга хос  $m/z$  200 (**22**) ва  $m/z$  202 (**23**) чўққилар аниқланди, ИҚ-спектрида эса нитрил гуруҳига хос ютилиш частотаси 2226  $\text{см}^{-1}$  (**22**) ва 2228  $\text{см}^{-1}$  (**23**) да намоён бўлади.

### 2-Жадвал. Пиперидин ва морфолинни ВСН билан реакциялари шароити ва маҳсулотларнинг баъзи физик катталиклари

№	Амин	Цианловчи агент	Реагентлар нисбати	Маҳсулот	Брутто формуласи	*R <sub>f</sub>	Унум, %	
1	Пиперидин	ВСН	1:1	<b>22</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	0.82	86	
2	Пиперидин	PhCHO	NaCN	1:1:1	<b>22</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	0.82	78
3	Пиперидин	PhCHO	KCN	1:1:1	<b>22</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	0.82	86
4	Пиперидин	PhCHO	NH <sub>4</sub> CN	1:1:1	<b>22</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	0.82	72
5	Морфолин	ВСН	1:1	<b>23</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.87	83	
6	Морфолин	PhCHO	NaCN	1:1:1	<b>23</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.87	82
7	Морфолин	PhCHO	KCN	1:1:1	<b>23</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.87	95
8	Морфолин	PhCHO	NH <sub>4</sub> CN	1:1:1	<b>23</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.87	69

\*Система: ацетон:бензол - 1:2

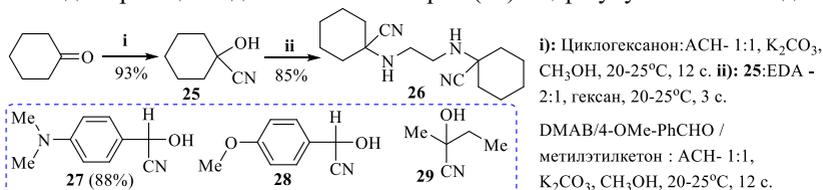
Шундай қилиб, циклик аминларнинг икки компонентли ёки самарали уч компонентли реакциялари натижасида молекуласида бензол ҳалқаси ва реакцион фаол нитрил гуруҳи сақлаган янги ҳосилалар олинди.

**Этилендиамин иштирокида нуклеофил алмашиниш реакциялари.** EDA молекуласида иккита аминогруҳ борлиги *моно-* ва *бис-*аминонитриллар синтезига олиб келиши мумкин.  $\text{C}\equiv\text{N}$  нинг этилендиамин билан ўзаро реакцияси хона ҳароратида жуда осон, тез ва экзотермик тарзда кетиши кузатилади: реагентлар нисбати, эритувчи ва ҳарорат ўзгартирилганда фақат бис-маҳсулот (**24**) ҳосил бўлиши аниқланди:



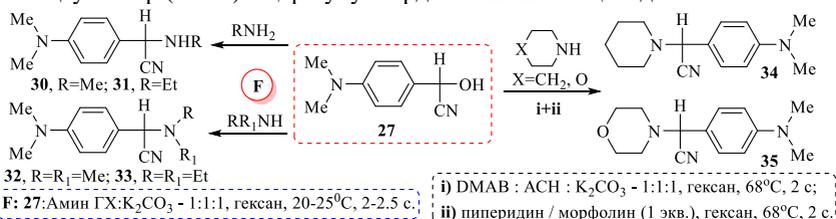
Нуклеофил алмашиниш реакциясининг осон кетишини EDA нинг асослиги юкорилиги ва бензальдегидциангидрин молекуласидаги OH гуруҳнинг электроноакцептор (фенил ва нитрил) гуруҳлари таъсирида фаоллашиши билан изоҳланади. **24**-Бирикманинг масс-спектрида молекуляр ионга хос  $m/z$  290 чўкки ва тегишли фрагментлар борлиги аниқланди, ИК-спектрида эса нитрил гуруҳига тегишли ютилиш частотаси 2223  $\text{cm}^{-1}$  да намоён бўлади.

**Циклик кетонлар ва алмашинган ароматик альдегидлар қаторида циангидринлар синтези ва улар асосида аминонитрилларнинг олиниши.** Аввал циклогексанон ва ACH нинг 1:1 нисбатдаги реакциясидан керакли циклогексанон циангидрин (**25**) синтез қилинди ва унинг EDA билан 2:1 нисбатдаги реакциясидан бис-аминонитрил (**26**) юкори унум билан олинди:



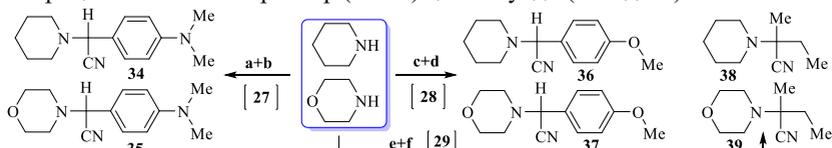
Таркибида электронодонор гуруҳ тутган *p*-диметиламинобензальдегид (DMAВ), *p*-метоксибензальдегид ва метилэтилкетонларни цианлаш орқали керакли циангидринлар (**27**, **28**, **29**) такомиллаштирилган усулларда олинди.

Тадқиқотлар алифатик аминларнинг гидрохлорид (ГХ) тузлари иштирокидаги реакциялар хона ҳароратида киска вақтда тўлки яқунланиши ва маҳсулотлар (**30-33**) юкори унумларда олиниши аниқланди:



Реакциянинг экзотермик равишда боришига сабаб, реакция учун олинган аминлар асослилигининг юқори эканлиги билан изоҳланади.

Циангидринларнинг (27-29) иккиламчи гетероциклик аминлар билан нуклеофил алмашилиш реакциялари амалга оширилди: бунда гетероциклик  $\alpha$ -аминотриллер (34, 35) синтези икки босқичда олиб борилади. Биринчи босқичда: альдегид, ацетонциангидрин ва поташ иштирокида реакциядан оралик *in situ* маҳсулот – циангидрин (27) ҳосил қилинади, иккинчи босқичда эса реакция аралашмага иккиламчи амин-компоненти (пиперидин ёки морфолин) қўшиб керакли аминотриллер (34, 35) олинади. Нуклеофил алмашилиш реакциялари *in situ* ҳосил бўладиган бошқа циангидринлар (28, 29) билан давом эттирилди, бунда ҳам пиперидин ва морфолин амин-компоненти бўлиб хизмат қилади. Натижада яхши унумлар билан гетероциклик аминотриллер (36-39) ҳосил бўлди (3-жадвал):



а) ДМАВ: АСН:  $K_2CO_3$  - 1:1:1, гексан, 68°C, 2 с; б) пиперидин / морфолин (1 экв.), гексан, 68°C, 2 с.

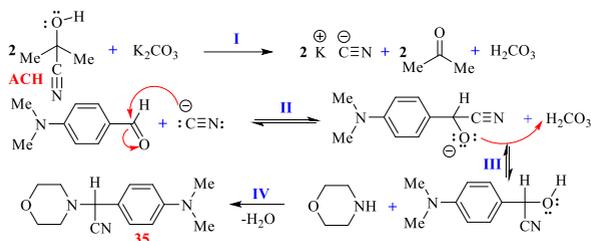
с) анис альдегида (АА): АСН:  $K_2CO_3$  - 1:1:1, гексан, 68°C, 2 с; д) пиперидин / морфолин (1 экв.), гексан, 68°C, 2 с.

е) метилэтилкетон (МЭК): АСН:  $K_2CO_3$  - 1:1:1, гексан, 68°C, 2 с; ф) пиперидин / морфолин (1 экв.), гексан, 68°C, 2 с.

### 3-Жадвал. Аминотриллернинг олиниш шароити ва баъзи физик катталликлари

№	Даствлабки реагентлар		Реагентлар нисбати	Маҳсулот	Брутто формула	Унум, %		
1	Циклогексанон		АСН	1:1	25	$C_7H_{11}NO$	93	
2	Циклогексанонциангидрин		EDA	2:1	26	$C_{16}H_{26}N_4$	85	
3	АСН	ДМАВ	$K_2CO_3$	1:1:1	27	$C_{10}H_{12}N_2O$	88	
4	ВСН	Метиламин ГХ	$K_2CO_3$	1:1:1	30	$C_{11}H_{15}N_3$	83	
5	ВСН	Этиламин ГХ	$K_2CO_3$	1:1:1	31	$C_{12}H_{17}N_3$	86	
6	ВСН	Диметиламин ГХ	$K_2CO_3$	1:1:1	32	$C_{12}H_{17}N_3$	85	
7	ВСН	Диэтиламин ГХ	$K_2CO_3$	1:1:1	33	$C_{14}H_{21}N_3$	92	
8	АСН	Пиперидин	ДМАВ	$K_2CO_3$	1:1:1:1	34	$C_{15}H_{21}N_3$	71
9	АСН	Морфолин	ДМАВ	$K_2CO_3$	1:1:1:1	35	$C_{14}H_{19}N_3O$	73
10	АСН	Пиперидин	АА	$K_2CO_3$	1:1:1:1	36	$C_{14}H_{18}N_2O$	64
11	АСН	Морфолин	АА	$K_2CO_3$	1:1:1:1	37	$C_{13}H_{16}N_2O_2$	69
12	АСН	Пиперидин	МЭК	$K_2CO_3$	1:1:1:1	38	$C_{10}H_{18}N_2$	76
13	АСН	Морфолин	МЭК	$K_2CO_3$	1:1:1:1	39	$C_9H_{16}N_2O$	74

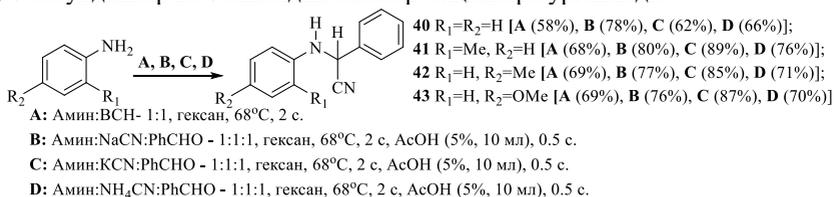
Реакция механизмини (морфолин мисолида) қуйидагича тасвирлаш мумкин: реакциянинг биринчи босқичида АСН поташ таъсирида калий цианид, ацетон ва карбонат кислота ҳосил бўлиши мумкин, иккинчи босқичда цианид анионининг карбонил гуруҳига нуклеофил хужуми содир бўлади. Учинчи босқичда алкоксид аниони карбонат кислота таъсирида протонланади, бунда ҳосил бўлган ароматик циангидрин (27) морфолин билан реакцияга киришиб 73% унум билан аминотрилл (35) ҳосил бўлади:



Моддаларнинг тузилиши спектрал усуллар ёрдамида исботланди.

### Ароматик аминлар иштирокида нуклеофил алмашиши реакциялари.

Бензальдегидциангидриннинг (ВСН) турли ароматик аминлар: анилин, *o*-, *p*-толуидинлар ва *n*-анизидин билан реакциялари ўрганилди:



Бирикмаларнинг (**40-43**) унуми яхши ва юкоридир, бу ВСН нинг аминлар билан нуклеофил алмашиши реакцияларига осон киришишини билдиради.

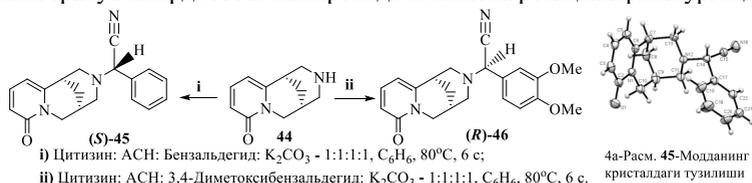
### 4-Жадвал. Ароматик аминлар асосида α-аминонитриллар синтези ва махсулотларнинг баъзи физик катталарлари

№	Дастлабки реагентлар		Реагентлар нисбати	Махсулот	Брутто формуласи	*R <sub>f</sub>	Унум, %
	Амин	Цианловчи агент					
1	Анилин	ВСН	1:1	<b>40</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	0.34	58
2	Анилин	PhCHO	NaCN	1:1:1	<b>40</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	78
3	Анилин	PhCHO	KCN	1:1:1	<b>40</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	62
4	Анилин	PhCHO	NH <sub>4</sub> CN	1:1:1	<b>40</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	66
5	<i>o</i> -Толуидин	ВСН	1:1	<b>41</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	0.58	68
6	<i>o</i> -Толуидин	PhCHO	NaCN	1:1:1	<b>41</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	80
7	<i>o</i> -Толуидин	PhCHO	KCN	1:1:1	<b>41</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	89
8	<i>o</i> -Толуидин	PhCHO	NH <sub>4</sub> CN	1:1:1	<b>41</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	76
9	<i>n</i> -Толуидин	ВСН	1:1	<b>42</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	0.50	69
10	<i>n</i> -Толуидин	PhCHO	NaCN	1:1:1	<b>42</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	77
11	<i>n</i> -Толуидин	PhCHO	KCN	1:1:1	<b>42</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	85
12	<i>n</i> -Толуидин	PhCHO	NH <sub>4</sub> CN	1:1:1	<b>42</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	71
13	<i>n</i> -Анизидин	ВСН	1:1	<b>43</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.89	69
14	<i>n</i> -Анизидин	PhCHO	NaCN	1:1:1	<b>43</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	76
15	<i>n</i> -Анизидин	PhCHO	KCN	1:1:1	<b>43</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	87
16	<i>n</i> -Анизидин	PhCHO	NH <sub>4</sub> CN	1:1:1	<b>43</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	70

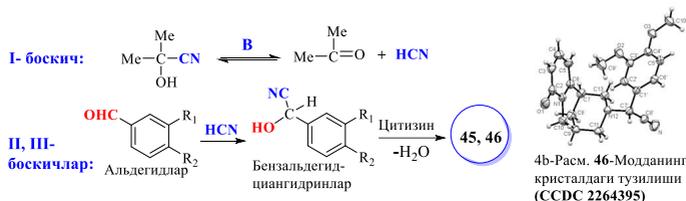
\*Система: ацетон:бензол - 1:2

Олинган аминонитрилларнинг (**40-43**) масс-спектрида молекуляр ионларга хос *m/z* 160 (**40**), *m/z* 222 (**41**), *m/z* 222 (**42**) ва *m/z* 238 (**43**) чўққилар аниқланди, ИҚ-спектрида эса нитрил гуруҳига хос ютилиш частотаси 2229 см<sup>-1</sup> (**40**), 2228 см<sup>-1</sup> (**41**), 2228 см<sup>-1</sup> (**42**) ва 2222 см<sup>-1</sup> (**43**) да намоён бўлади.

**Цитизин алкалоиди асосида аминотриллер синтези.** Цитизин (**44**) ва унинг ҳосилалари кенг биологик фаолликка эга, айниқса молекуласида хирал марказ (стереоизомер цитизинлар) бўлган молекулалар амалий кизиқиш уйғотади. Шунингдек,  $\alpha$ -углерод атомида турли ўринбосарлар сақлаган N-цитизинилфенилсирка кислотасининг нитриллари кизиқарлидир. Шуларни ҳисобга олиб, цитизиннинг (**44**) айрим ароматик альдегидлар билан органик эритувчиларда АСН иштирокида каталитик реакцияларини ўргандик:



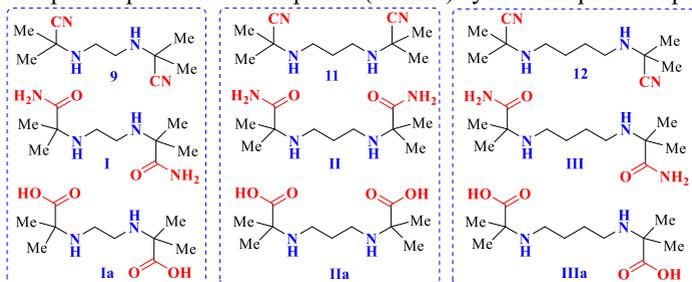
АСН бунда цианид кислотасининг манбаи бўлиб хизмат қилади. Ишқорлар (**B**) таъсирида циангидринлар ацетон ва цианид кислотага ажралиши мумкин, улар реакция аралашмада мувозанат ҳолатида бўлади:



Ароматик альдегидлар ва цианид кислота тегишли циангидринларни ҳосил қилади, улар цитизин (**44**) билан таъсирлашиб цитизинилфенилсирка кислоталарининг нитрилларига (диастереомерларига) айланади (**45, 46**). Нитрилларнинг (**45,46**) тузилиши РТТ ёрдамида тасдиқланди (4а,b-расмлар).

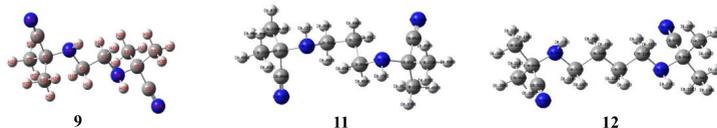
**(Амино)нитриллар, уларнинг кимёвий ўзгариш маҳсулотлари тузилиши ва реакция қобилиятини квант-кимёвий тадқиқ этиши.**

Тадқиқот объектлари сифатида диаминлар (EDA, PDA, BDA) ва циангидринлардан (1:2 nisbatda) олинган *бис*-аминотриллер (**9, 11, 12**), нитрилларнинг қисман гидролиз – амидлар (**I-III**) ва тўлиқ гидролиз маҳсулотлари – карбон кислоталарнинг (**Ia-IIIa**) тузилишлари келтирилган:



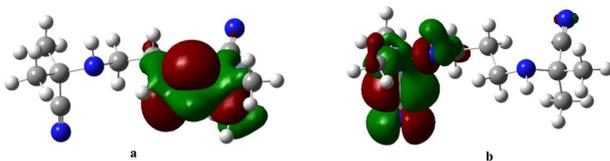
Ҳисоб-китоблар Gaussian98 дастурида, DFT-B3LYP усулида 3-21 G база тўплами билан амалга оширилди. Дастлабки матрица GaussView дастури

ёрдамида тузилган. Ҳисоб-китоблар жараёнида барча геометрик параметрлар тўлиқ оптималлаштирилган. Ҳисоблаш натижалари ва чегаравий орбиталлар (ГО) маълумотларига асосланиб, дастлабки субстратлар (АСН ва EDA, PDA, BDA) ва улардан ҳосил бўладиган маҳсулотларнинг (9, 11, 12) реакция қобилияти ҳамда зарядлар тақсимотини баҳолаш жуда муҳимдир (5-расм):



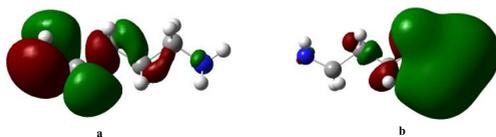
5-Расм. Бис-аминонитриллар (9, 11, 12) молекулаларида зарядларнинг тақсимланиши

Тадқиқотлар давомида функционал гуруҳларнинг АСН нинг пропилендиамин (PDA) билан 1:2 нисбатдаги реакциясидан олинган бис-аминонитрил (11) молекуласида метил ва метилен гуруҳлари реакция қобилиятига таъсири квант-кимёвий ҳисоблашлар орқали амалга оширилди.



6-Расм. Реакция маҳсулотининг (11) юқори банд молекуляр орбиталлар (ЮБМО) (a) ва қуйи эркин молекуляр орбиталлар (ҚЭМО) (b)

Одатда, чегаравий орбиталларнинг тузилиши ва энергия қийматлари реакция қобилиятининг муҳим кўрсаткичи сифатида ишлатилади. Натижалар шуни кўрсатадики, метилен гуруҳлари сони ортиши билан диаминлардаги N-атомларининг нуклеофиллиги ортади ва уларнинг реакцияга киришиши тезлашади. Буни диаминлар (EDA, PDA, BDA) ва АСН дан олинган бис-аминонитриллар унумларида (9, 83%; 11, 85%; 12, 89%) ҳам кўриш мумкин. Шунингдек, алифатик диаминларнинг реакция қобилиятни баҳолаш учун модель (BDA) бирикманинг ЮБМО ва ҚЭМО чегаравий орбиталлари шакли ҳисобга олинди.



7-Расм. BDA молекуласи ЮБМО кўриниши (a) ва молекуляр анионинг ҚЭМО (b) кўриниши

Юқори банд молекуляр орбиталдаги (ЮБМО) электрон зичлик аминогруҳларда жойлашгани аниқ тасвирлаб берилган (7-расм, (a)). Шунинг учун, электрофилнинг ҳужуми шу гуруҳда содир бўлиб, реакция маҳсулотини (12) ҳосил қилади. Шундай қилиб, квант-кимёвий ҳисоблашлар натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, реакция тетраметилендиамин (BDA) молекуласида симметрик жойлашган иккала азот

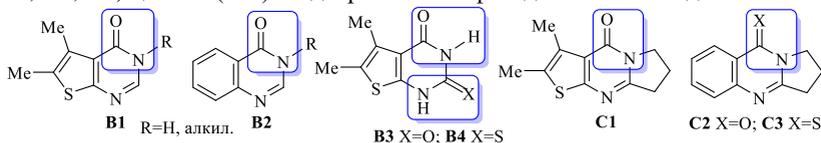
атомида бир вақтнинг ўзида боради. Шунингдек, N-H боғлар узилишининг қулайлиги реакция маҳсулоти (**12**) унуми юқори бўлишига сабаб бўлади.

Тадқиқотлар давомида, амид гуруҳининг ( $O=C-NH_2$ ) (**I-III**) молекуладаги метил ва метилен гуруҳлари *углерод атомларидаги зарядлар тақсимоти*га таъсирини ўрганиш мақсадида объект сифатида алифатик катор диамидлар (**I-III**) танлаб олинди:



*Бис*-амидлар (**I-III**) биз синтез қилган *бис*-нитрилларнинг (**9, 11, 12**) “қисман гидролиз” маҳсулотлари бўлиб, уларни индивидуал ҳолда ажратиб олишнинг имкони бўлмади. Ҳисоблаш натижалари, *бис*-амидлар (**I-III**) ва *бис*-нитриллар (**9, 11, 12**) молекулалари атомларида зарядлар тақсимоти фарк қилишини кўрсатди, бу уларни реакция қобилиятига таъсир этиши мумкин.

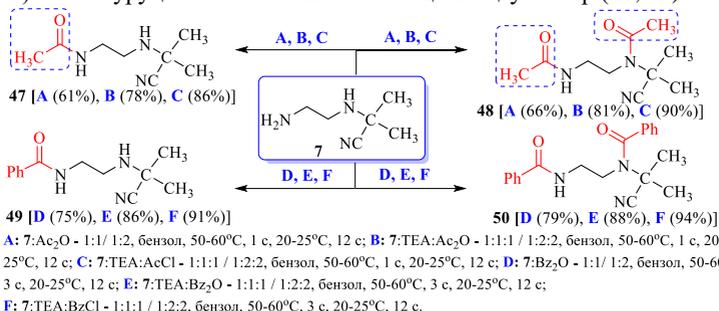
Кейинги тадқиқотларимиз учун, ўсимлик моддалари кимёси институтининг Органик синтез бўлимида тадқиқотлар олиб борилаётган, молекуласида амид ҳамда тиоамид гуруҳлари сақлаган бициклик ва трициклик тиенопиримидинонлар (**B1, B3, B4, C1**) ва бензопиримидинонлар (**B2, C2, C3**) циклик (тио)амидлар объект сифатида танлаб олинди:



Бу объектлар молекуласида  $\pi$ -ортикча (*тиофен*) ва  $\pi$ -дефицит (*бензол*) ҳалқаларнинг мавжудлиги, уларнинг метил ва метилен гуруҳлари реакцияларига (*нсо*-алмашилиш/оксидланиш, электрофил алмашилиш / бирикиш) турлича таъсир этишидир. Квант-кимёвий ҳисоблаш тадқиқотлари кўрсатадики, бициклик тиенопиримидинон (**B1**) молекуласининг 3-ҳолатига электронодонор (алкил) гуруҳи ва полиметилен занжири сақлаган (**C1**) бўлса тиофен ҳалқасининг 5-ҳолатидаги метил гуруҳи нитроловчи аралашма таъсирида электрофил *нсо*-алмашилиш реакцияларига киришмасдан, унинг оксидланиши натижасида тегишли карбон кислоталар ҳосил бўлиши мумкин. Шунингдек, 2-оксотieno[2,3-d]-пиримидинон (**B3**) ва 2-тиоксотieno[2,3-d]-пиримидинонларнинг (**B4**) метил гуруҳлари нитроловчи аралашма билан таъсирлашиб, битта ёки иккита метил гуруҳларининг (**B3, B4**) нитро-гуруҳи билан электрофил *нсо*-алмашилиш реакцияларига осон киришиши мумкинлиги назарий асослаб берилди.

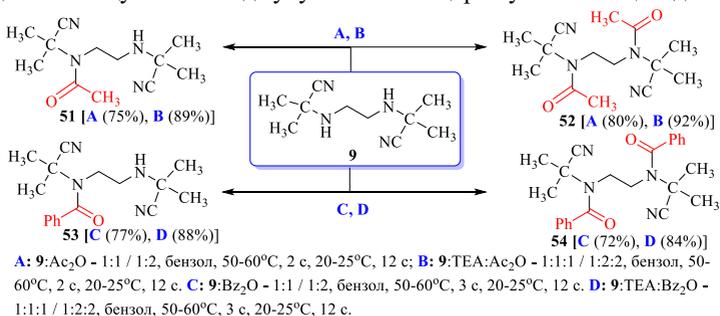
**Моно- ва бис- $\alpha$ -аминонитрилларнинг баъзи бир кимёвий ўзгаришлари. (2-((2-Аминоэтил)амино)-2-метилпропаннитрилни моно- ва диациллаш: амидлар синтези.** Бунда, моно-аминонитрил - (2-((2-аминоэтил)амино)-2-метилпропаннитрил (**7**) субстрат сифатида танлаб олинди, ациллолчи агентлар сифатида эса сирка ва бензой ангидридлар, ёки уларнинг хлорангидридлари

ишлатилди. Реагентлар 1:1 моль нисбатда олинганда реакция бирламчи (эркин) аминогурухга кетиб тегишли моноацилмаҳсулотлар (**47**, **48**) олинди:



Диациллаш реакцияларида реагентлар - субстрат (**7**) ва ацилловчи агент 1:2 нисбатда олинади. Натижалар шуни кўрсатадики, хлорангидридлар билан олиб борилган ациллаш реакцияларида (**C** ва **F** усуллар) бис-ацилмаҳсулотлар (**48**, **50**) унумлари энг юкори бўлишини кўриш мумкин. Бирикмаларнинг (**47-50**) масс-спектрида молекуляр ионларга хос  $m/z$  169 (**47**),  $m/z$  211 (**48**),  $m/z$  231 (**49**) ва  $m/z$  402 (**50**) чўққилар ва хос фрагментларнинг борлиги, ИҚ-спектрида эса нитрил гуруҳга тегишли ютилиш частотаси 2231  $\text{cm}^{-1}$  (**47**), 2228  $\text{cm}^{-1}$  (**48**), 2217  $\text{cm}^{-1}$  (**49**) ва 2228  $\text{cm}^{-1}$  (**50**) да, карбонил гуруҳларига тегишли ютилиш частотасининг 1660  $\text{cm}^{-1}$  (**47**), 1663  $\text{cm}^{-1}$  (**48**), 1580  $\text{cm}^{-1}$  (**49**) ва 1633  $\text{cm}^{-1}$  (**50**) соҳаларда намоён бўлади. Демак, ациллаш реакцияларида хлорангидридлар ишлатилганда маҳсулотларнинг унуми нисбатан юкори бўлиши аниқланди.

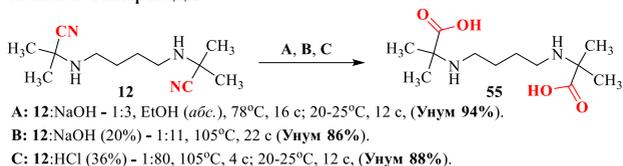
**2,2'-(Этан-1,2-диилбис(азандиил)бис(2-метилпропан-нитрилни моно- ва диациллаш реакциялари: амидлар синтези.** Бис-аминонитриллар қаторида амидлар синтезида **9**-бирикма объект сифатида танлаб олинди. Ацилловчи агентлар сифатида сирка ва бензой ангидридлари қўлланилди. Реакциялар 1:1 нисбатда амалга оширилганда моноацил-маҳсулотлар (**51**, **53**) олинди ва ТЕА қўлланилганда унум 10-12% юкори бўлиши аниқланди:



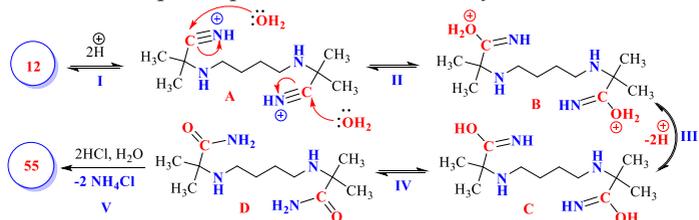
Реагентлар 1:2 моль нисбатда олинганда бис-ацилмаҳсулотлар (**52**, **54**) яхши унумлар билан ҳосил бўлиши кузатилади. Бирикмаларнинг (**51-54**) масс-спектрида молекуляр ионларга хос  $m/z$  236 (**51**),  $m/z$  278 (**52**),  $m/z$  298 (**53**) ва  $m/z$  402 (**54**) чўққилар ва хос фрагментларнинг борлиги, ИҚ-спектрида эса

нитрил гуруҳига тегишли ютилиш частотаси 2231 см<sup>-1</sup> (**51**), 2218 см<sup>-1</sup> (**52**), 2227 см<sup>-1</sup> (**53**) ва 2220 см<sup>-1</sup> (**54**) да, карбонил гуруҳларига тегишли ютилиш частоталарининг 1682 см<sup>-1</sup> (**51**), 1656 см<sup>-1</sup> (**52**), 1652 см<sup>-1</sup> (**53**), 1680 см<sup>-1</sup> (**54**) соҳаларда кўринади. Шунингдек, *бис*-ацилмаҳсулот (**54**) синтези нисбатан узокроқ вақтда (3 соат) кетиши ва унуми нисбатан пастроқ бўлиши аниқланди. Буни иккиламчи аминогуруҳнинг асослилик даражаси электроноакцептор C≡N гуруҳи таъсирида камайиши ва фазовий тўсиқлар билан тушунтириш умумкин.

**Ишқорий ва кислотали гидролиз: аминокислоталар синтези.** Нитриллар таркибидаги C≡N гуруҳининг тўлиқ гидролизи янги, юқори синтетик потенциалга эга карбон кислоталарга олиб келиши маълум, бу бизнинг тадқиқот ишларимизнинг ҳам асосий мақсадларидан биридир. Гидролиз жараёнини олиб бориш учун 2,2'-(бутан-1,4-диилбис-(азандиил))бис(2-метилпропаннитрил) (**12**) танлаб олинди ва унинг ишқорий ва кислотали гидролизи амалга оширилди:



Гидролиз уч хил усулда амалга оширилди: **A** усулга асосан, *бис*-аминонитрилнинг (**12**) гидролизи NaOH нинг спиртли эритмасида, **B** усулда NaOH (20%), **C** усулда конц. HCl (36%) сувли эритмаларида олиб борилди. Таъкидлаш лозимки, бунда барча шароитда конверсия 100% ни ташкил этади ва юқори (86-94%) унумлар билан *бис*-аминокислота - 2,2'-(бутан-1,4-диилбис(азандиил))бис(2-метилпропан кислота) (**55**) ҳосил бўлади. Кислотали гидролиз механизмини қуйидагича тасвирлаш мумкин: хлорид кислота таъсирида *бис*-аминонитрилнинг (**12**) протонланиши (I-босқич), сувнинг нуклеофил хужуми (II-босқич), депротонланиш (III-босқич), имино кислотанинг таутомерланишидан амид ҳосил бўлиши (IV-босқич), амиднинг *бис*-аминокислотага (**55**) гидролизланишидан (V-босқич) иборат бўлиб, реакция аммоний хлорид ажралиб чиқиши билан якунланади:



Бирикманинг (**55**) ИК-спектрида нитрил гуруҳининг 2200 см<sup>-1</sup> да ютилиш частотаси йўқлиги, 3396 см<sup>-1</sup> да гидроксил (OH) гуруҳига тегишли частота, имино-гуруҳ частотаси (NH) 2941 см<sup>-1</sup> да, метил ва метилен (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) гуруҳларига тегишли ютилиш частоталари 2828 ва 2771 см<sup>-1</sup> соҳаларда, карбоксилга тегишли C=O гуруҳининг ютилиш частотаси 1738 см<sup>-1</sup> соҳада

намоён бўлади. Бирикманинг (55, M=260) масс-спектрида протонланган (m/z 261) ва депротонланган (m/z 259) молекуляр ионларнинг мавжудлиги, кейинги фрагментацияларда ОН гуруҳининг узилишидан (m/z 243) иони, иккита метил гуруҳи чиқишидан эса (m/z 230) иони, икки молекула сув ажралишидан m/z 224 иони, шунингдек, 223 ([M-2H<sub>2</sub>O-H]<sup>+</sup>, 100), 187 ([M-2CH<sub>2</sub>-COOH]<sup>+</sup>, 27) ва 185 ([M-2Me-COOH]<sup>+</sup>, 6.8) фрагментларнинг аниқланиши бирикманинг тузилишини исботлайди. Шундай қилиб, бис-аминонитриллар мисолида оддий ва қулай тўлиқ гидролиз усули ишлаб чиқилди. Бунда конверсия 100% ни ташкил этиши ва бис-аминокислоталарнинг юқори унумлар билан ҳосил бўлиши аниқланди. Усулнинг афзаллиги шундаки, у “яшил кимё” тамойилларига мос келади.

Диссертациянинг **учинчи бобида** синтез қилинган моддаларнинг биологик тадқиқот натижалари келтирилган. Тадқиқотлар ЎзФА Ўсимлик моддалари кимёси институтининг “*Органик синтез ва ўсимликларни ҳимоя қилиши*” ва “*Фармакология ва токсикология*” бўлимларида амалга оширилди.

**Фунгицидлик фаоллиги.** Бирикмаларнинг (1-18) фунгицидлик фаоллиги лаборатория шароитида *Xanthomonas malvacearum* (гоммоз), *Fusarium oxysporum* (фузариум) каби ғўза фитопатогенларига нисбатан ўрганилди. Тажрибаларда Красильниковнинг қоғоз дисклар усулидан, эталонлар сифатида Витавакс ва Бронопол фунгицидларидан фойдаланилди. Натижада α-аминонитриллар кучсиз фунгицидлик хоссани намоён этди.

**Ингибиторлик ва стимуляторлик фаоллиги.** Моддаларнинг (9, 11, 12) ўстирувчанлик ва ингибиторлик фаоллигини аниқлашда бугдойнинг “Тром” нави уруғларидан фойдаланилди. Тажриба-синов амалиётларида Ю.В. Ракитин ва В.Е. Рудник усулларидан фойдаланилди. Ингибиторлик фаолликни лаборатория шароитида бугдойни «Татьяна» ва бодрингни «Орзу» навларида уруғларни ўрганилаётган бирикмаларнинг турли концентрацияларида (0.01%-0.00001%) 18 соат намлаш усулида ўрганилди. Эталон сифатида Гранстар 75% с.э.г. гербициди ва стимулятор “Флороксан” препарати танлаб олинди. Тажрибалар бирикмаларнинг 0.00001% концентрациядаги стимуляторлик фаолликлари (бугдойда: 9 (124.3%), 11 (129.2), 12 (131.7%)) флороксанга (165.8%) нисбатан паст бўлсада, бу қаторда фаоллик ошиб боради. Шундай қилиб, гомологик аминонитриллар қаторида “тузилиш-биологик фаоллик” боғлиқлик қонуниятларини тадқиқ этиш натижасида метилен занжирининг узайиб бориши 9<11<12 билан бирикмаларнинг стимуляторлик фаоллиги ортиб бориши аниқланди.

**«Олтин куз» препаратининг ғўза ўсимлигида ўсишида стимулятор сифатида ишлатилиши.** Фаоллик намоён қилган бис-аминонитрил (9) шартли равишда «Олтин куз» препарати деб номланди. Препарат билан тажриба-синов амалиётлари Қашқадарё вилоятининг Қарши, Нишон, Чирокчи, Кўкдала ва Ғўзор туманлари фермер хўжаликларида олиб борилди. Ғўза уруғларини экишдан олдин ишлов беришда инкрустация усулидан фойдаланиб Бухоро-6, Бухоро-8 ва Порлоқ-102 навли ғўза чигитларининг ҳар бир тоннасини 1, 5 ва 10 г препарат билан, шунингдек, ғўза қаторораларига

0.1, 0.01 ва 0.02% концентрацияли суспензияси билан ўсиш (шоналаш) даврида махсус (ОВХ аппарати) техник мослама орқали сепиб дориланди.

Тадқиқотлар давомида Қашқадарё вилояти Косон тумани «Тоғаев Анвар» фермер хўжалиги дала майдонларида ғўзанинг «Бухоро-8» навида *пуркаш йўли* билан 0.1%, 0.01% ва 0.02% препарат билан ишлов берилди. Ҳосилдорликнинг энг яхши кўрсаткичи препаратнинг 0.02% эритмаси билан ишлов берилган даладан биринчи теримдан гектаридан 36.4 центнердан, кейинги теримдан 10.4 ц/га ҳосил териб олинди ва ялпи ҳосилдорлик 46.8 ц/га ни ташкил этди. Препарат *чигитга ишлов бериш* орқали амалга оширилганда ҳам энг юқори ҳосилдорлик препаратнинг 0.02% эритмаси билан ишлов берилган тажрибада кузатилди, биринчи теримдан гектаридан 36.4 центнердан, кейинги теримдан 9.8 ц/га ҳосил териб олинди ва ялпи ҳосилдорлик 46.2 ц/га (назоратда 39.4 ц/га) ни ташкил этди.

Кейинги тажрибалар Қашқадарё вилояти Косон тумани «Нуристон агро олам» фермер хўжалигида, ғўзанинг «Бухоро-6» нави экилган дала майдони ғўзаларида *пуркаш йўли* билан 0.1%, 0.01% ва 0.02% ли препарат билан ишлов берилди. Энг яхши кўрсаткич препаратнинг 0.02% эритмаси билан ишлов берилган даладан биринчи теримдан гектаридан 36.2 центнердан, кейинги теримдан 7.6 ц/га ҳосил териб олинди ва ялпи ҳосилдорлик 43.8 ц/га (назоратда 35.7 ц/га) ни ташкил этди. Ғўзани препаратнинг сувли эритмалари ҳамда эталон сифатида олинган МЭРС биопрепарати (микроэлементли ўсимлик экстракти) билан ҳам 0.1, 0.01, ва 0.02% ли дозаларда сепиш ёрдамида амалга оширилган. Синов амалиётлари Қашқадарё вилояти Косон тумани «Нуристон агро олам» фермер хўжалиги дала майдонларида ғўзанинг Бухоро-6 ҳамда Бухоро-8 навларида (вегетация даврида) олиб борилган. Тажрибаларда препарат яхши самара берган.

**«Олтин куз» препаратининг турли қишлоқ хўжалиги экинларининг ҳосилдорлигини ошириши.** Картошка уруғларига «Олтин куз» препарати билан ишлов берилганида унинг ҳосилдорлигини 27-36 ц/га, ҳар бир картошка мевасининг оғирлигини эса назоратга нисбатан 1.3 баробарга ошириши аниқланди. Тажрибалар Қашқадарё вилояти Қамаш тумани «Бодом япроғи» ишлаб чиқариш кооперацияси дала майдонларида картошканинг «Боғизағон» уруғлик нави туганакларини препаратнинг 0.1%, 0.01% ва 0.02% эритмалари билан амалга оширилди. Энг яхши ҳосилдорлик препаратнинг 0.02% ли эритмаси мисолида кузатилган бўлиб, умумий ҳолда бир гектар дала майдонидан 88 т (назоратда 52 т) ҳосил йиғиб олинди.

Препаратнинг маккажўхори ҳосилдорлигига таъсири Қашқадарё вилояти, Косон тумани «Тоғаев Анвар» фермер хўжалиги дала майдонларида маккажўхорининг «Келажак» ва «Қумқишлоқ» навларида 0.1%, 0.01% ва 0.02% эритмалари билан *пуркаш йўли* билан ўрганилди. Препаратнинг 0.02% ли эритмаси билан ишлов берилган далада гектаридан 68.4 ц (назоратда 30 ц) макка уруғи йиғиштириб олинган. Шунингдек, маккажўхорининг кўк емиш қисмидан олинган умумий ҳосил 239 ц/га ни, препарат (0.02 %) мисолида дала майдонидан 398 ц/га ни ташкил этди. Помидорнинг «Мустақиллик-26» ва «Сурхон» навлари экилган дала майдонидаги экинларга вегетация даврида

пуркаш йўли билан 0.1%, 0.01% ва 0.02% ли препарат билан ишлов берилди. Препарат 0.02% эритмаси билан ишлов берилган помидорнинг “Мустақиллик-26” нави экилган дала майдонида гектаридан 41 т ва “Сурхон” нави экилган майдондан эса 36 т ҳосил йиғиштириб олинган. «Олтин куз» препаратининг ЛД<sub>50</sub> кўрсаткичи оқ сичқонларда текширилганда, уни кам захарли (830 мг/кг) эканлиги аниқланди.

Таъкидлаш лозимки, номзодлик ишимда N,N-бис-( $\alpha$ -цианизопропил)-этилендиамин (9) асосида олинган ўстирувчанлик хоссага эга “Юлдузча” препарати тўғрисида маълумотлар келтирилган. Мазкур тадқиқотларни ривожлантириб, бир неча йиллик дала синовлари давомида аминонитрилнинг (9) энг мақбул препаратив шакли ва сарф меъёрини аниқладик. Натижада, янги препаратив шаклга эга субстанция ЎзР Адлия вазирлиги хузуридаги “Интеллектуал мулк Маркази” давлат муассасасида “Олтин куз” препарати сифатида рўйхатдан ўтказилган ва унга MGU20222031 рақамли товар белгиси расмийлаштирилган, шунингдек, бирикманинг ўстирувчанлик хусусияти учун №IAP 07542 рақамли ихтиро патенти олинган.

Диссертациянинг **тўртинчи бобида** тажрибавий қисм, синтез усуллари ва бирикмаларнинг кимёвий модификацияси келтирилган. Бирикмаларни идентификация қилиш ва тузилишини аниқлаш усуллари: хроматография (ЮКХ), спектроскопия (ИК-, <sup>1</sup>H- ва <sup>13</sup>C ЯМР), масс-спектрометрия натижалари келтирилган.

## ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор алифатик (бирламчи ва иккиламчи), ароматик, гетероциклик аминлар ҳамда органик ва ноорганик цианловчи агентлар иштирокида *моно-* ва *бис-*аминонитрилларнинг мультикомпонент бир реакторли синтези (One-pot synthesis) тизимли олиб борилган, 55 та (42 та янги) бирикма синтез қилинган ва уларнинг тузилиши замонавий физик-тадқиқот усуллари асосида таклиф этилган.
2. Диаминларнинг ацетонциангидрин ва альтернатив цианловчи агентлар иштирокида нуклеофил алмашиниш реакциялари шароити (сув тортувчи тузлар, сувни ҳайдаш) ва реагентлар нисбати (1:1 ёки 1:2) ва ҳароратга (-15<sup>0</sup>С; 5+7<sup>0</sup>С; 20+25<sup>0</sup>С) боғлиқ ҳолда кетиб, селектив тарзда *моно-* ва *бис-*аминонитриллар ёки уларнинг аралашмаси ҳосил бўлиш усуллари ишлаб чиқилган ва реакция механизмлари таклиф этилган.
3. Илк бор табиий алкалоид цитизин, ацетонциангидрин ва бензальдегиднинг ишқорий катализатор (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) иштирокидаги реакцияси натижасида ацетонитрил “кўприкли” арил-гетерил гибрид стереоизомер синтези амалга оширилган ва нитрил гуруҳи сақлаган C7'- углерод атоми S-конфигурацияга эга эканлиги РТТ ҳамда физик-тадқиқот усуллари ёрдамида исботланган.
4. Тадқиқотлар давомида синтез қилинган ёки қиёсий танлаб олинган (амино)нитриллар, уларни модификация маҳсулотларининг тузилиши ва реакция қобилятини квант-кимёвий ҳисоблашлар (Gaussian98 дастури, B3LYP/6-311G, DFT-B3LYP усуллари) асосида тадқиқ этиш натижасида молекуладаги электроноакцептор гуруҳлар зарядлар тақсимланишига ва

- электрофил алмашиниш/бирикиш реакциялари йўналишига сезиларли таъсир этиши назарий асослаб берилган.
- Илк бор *para*-ҳолатида электродонор гуруҳ тутган анилинларнинг *моно*-аминонитриллар ҳосил бўлиш реакциялари анилинга нисбатан осон ва юқори унумларда бориши кузатилган, бу ҳолат анилиннинг асослилиги пастлиги, фазовий омиллар, метил ва метокси гуруҳларнинг электродонорлик таъсирида аминларнинг асослилиги ортиши ва нуклеофил алмашиниш реакцияларининг осонроқ кетиши билан тушунтирилган ҳамда реакциялар механизми тавсия этилган.
  - Турли синф кетонлар ва бензальдегидлар асосида амалий органик кимё учун синтон бўлиб хизмат қилувчи циангидринлар олинган ва уларнинг аминлар билан нуклеофил алмашиниши натижасида *моно*- ва *бис*-аминонитрилларнинг мультикомпонент бир реакторли синтез усуллари ишлаб чиқилган.
  - Турли синф аминлар ва диаминларнинг ноорганик цианловчи система [(цианидлар+ацетон+AcOH)] иштирокидаги мультикомпонент реакциялари (MCRs) илк бор тадқиқ этилган ва альтернатив цианловчи агентлар сифатида тавсия этилган, олинган айрим *моно*- ва *бис*-аминонитрилларнинг мақсадли кимёвий модификациялари (электрофил алмашиниш/бирикиш) амалга оширилган.
  - Синтез қилинган бирикмалар орасида ингибиторлик, ўстирувчанлик ва фунгицидлик хоссаларга эга бирикмалар борлиги аниқланган. Аминонитриллар қаторида “тузилиш-биологик фаоллик” қонуниятларини ўрганиш натижасида **9** [(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] < **11** [(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>] < **12** [(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>] бирикмалар орасида метилен гуруҳи сони ошиб бориши билан стимуляторлик фаоллиги кучайиб бориши аниқланган.
  - Илк бор *бис*-аминонитрилларнинг носелектив тўлиқ гидролизи амалга оширилиб, молекуласида бир вақтнинг ўзида иккита карбоксил гуруҳи сақлаган, синтетик потенциали юқори бўлган *бис*-аминокислоталарнинг “яшил кимё” тамойилларига мос келувчан юқори самарали синтез усуллари ишлаб чиқилган ва реакция механизмлари тавсия этилган.
  - Янги препаратив шаклга эга “Олтин куз” субстанциясининг мақбул сарф меъёри аниқланган, мазкур шакл Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги “Интеллектуал мулк Маркази” давлат муассасасида “Олтин куз” препарати сифатида рўйхатдан ўтказилган ва унга MGU20222031 рақамли товар белгиси расмийлаштирилган, ҳамда субстанциянинг ўстирувчанлик хусусияти бўйича №IAP 07542 рақамли ихтиро патенти олинган.
  - Тадқиқотлар натижасида ишлаб чиқилган синтез ва модификация усуллари, шунингдек, амалий аҳамиятга эга усуллари, реакция механизмлари назарий ва амалий органик кимёда қўллаш учун тавсия этилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ  
ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

---

**КАРШИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**КОДИРОВ АБДУАХАД АБДУРАХИМОВИЧ**

**СИНТЕЗ, КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ,  
МОДИФИКАЦИЯ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
АЛИФАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ НИТРИЛОВ И  
АМИДОВ**

**02.00.03 – Органическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации доктора химических наук (DSc)**

**Ташкент – 2024**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2022.3.DSc/K136.**

Докторская диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ и Каршинском Государственном университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу ([www.icps.academy.uz](http://www.icps.academy.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net.uz](http://www.ziyo.net.uz)).

**Научный консультант:** Элмурадов Бурхон Жураевич  
доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Абдушукуров Анвар Кабирович  
доктор химических наук, профессор

**Бозоров Хуршед Абдуллоевич**  
доктор химических наук, профессор

**Журакулов Шерзод Нияткабулович**  
доктор химических наук, старший научный сотрудник

**Ведущая организация:** Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 при Институте химии растительных веществ (адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48). E-mail: [plant.inst@icps.org.uz](mailto:plant.inst@icps.org.uz), [ixrv@mail.ru](mailto:ixrv@mail.ru).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: [nhidirova@yandex.ru](mailto:nhidirova@yandex.ru)).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.)

**Ш. Ш. Сагдуллаев**  
Председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, академик

**Н.К. Хидирова**  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник

**Э.Х. Ботиров**  
Председатель Научного семинара при Научном совете  
по присуждению ученых степеней,  
доктор химических наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Сегодня в мире очень важно разрабатывать методы направленного синтеза новых органических молекул с высокой биологической активностью, содержащих различные функциональные группы, и использовать их на практике. Среди таких молекул важное место занимают аминонитрилы и продукты их модификации. В этом направлении важно создать высокоэффективные импортозамещающие и экспортоориентированные препараты, а также дальнейшее улучшение их биологических свойств.

В сельскохозяйственной и медицинской практике во всем мире препараты на основе разных классов аминонитрилов применяются в качестве инсектицидов (*фломикамид*), противогельминтных, сахароснижающих средств (*вилдаглиптин*, *саксаглиптин*, *анаглиптин*), при остеопорозе и метастазах в кости (*оданакатиб*, *баликатиб*), при заболеваниях легких (COPD), раке, воспалении, а также используются в качестве антидиабетических средств. Следует отметить, что  $\alpha$ -аминонитрильный фрагмент идентифицирован в молекуле различных природных соединений, а  $\alpha$ -амидоацетонитрильная группа является важным фрагментом новых гипогликемических, перспективных фармакологических и агрохимических препаратов. Поэтому очень важно провести целенаправленный синтез и химические превращения алифатических, ароматических и гетероциклических соединений, содержащих  $\alpha$ -аминонитрильный фрагмент, определить их физико-химические и биологические свойства, а также провести научные исследования по созданию новых лекарственных средств на основе выбранных соединений «кандидатов».

В нашей стране реализован ряд мер по обеспечению сельского хозяйства и медицины местной продукцией и получены определенные важные результаты, в частности, узбекскими учеными разработаны «Галантамин», «Дезоксигеганин», «Учкун», «Никамизолон», «Розалин» и другие препараты на основе природных и синтетических веществ. В стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан<sup>1</sup> определены важные задачи, направленные на «освоение производства принципиально новых видов продукции, обеспечивающих конкурентоспособность отечественных товаров на внутреннем и внешнем рынках». В связи с этим актуально изучение особенностей синтеза, модификации, строения и реакционной способности  $\alpha$ -аминонитрилов и их новых производных, а также выявление новых биологически активных веществ.

Данное диссертационное исследование в определенной степени направлено на выполнение задач, предусмотренных в Постановлениях и Указах Президента Республики Узбекистан ПП-3479 от 17 января 2018 года «О мерах по стабильному обеспечению отраслей экономики страны востребованными видами продукции и сырья», ПП-3983 от 25 октября 2018 года «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан за №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Республики Узбекистан», ПП-4805 от 12 августа 2020 года «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям «Химия» и «Биология»», УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики V. «Химические науки, химическая технология и нанотехнология».

#### **Обзор зарубежных исследований по теме диссертации<sup>2</sup>.**

Научные исследования, направленные на изучение синтеза соединений, содержащих аминитрильный фрагмент, с участием органических и неорганических цианирующих агентов и их модификации, проводятся в ведущих научных центрах и университетах мира, в том числе: Eberhard Karl University of Tübingen (Германия), University of Pennsylvania (США), Johannes Gutenberg University Mainz (Германия), Université de Rennes 1 (Франция), Universidad de Alicante (Испания), Iran University of Science and Technology (Иран), University di Bologna (Италия), Payame Noor University (Иран), Aachen-Maastricht Institute for Biobased Materials (Голландия), Florida State University (США), Osaka University (Япония), Harvard University (США), Sichuan University (Китай), University of Fukui (Япония), RWTH Aachen University (Германия), University of Minnesota Duluth (США), Universitat Regensburg (Германия), University of Florida (США) и в Институте химии растительных веществ (Узбекистан).

В результате проведенных в мире исследований по синтезу и практическому использованию различных классов аминитрилов и аминокислот получены следующие научные и практические результаты: созданы методы экологически чистого, трехкомпонентного синтеза аминитрилов (Iran University of Science and Technology, Иран; University di Bologna, Италия), разработаны усовершенствованные методы каталитической реакции Strecker (Payame Noor University, Иран; Osaka University, Япония), созданы методы асимметрического синтеза (Florida State University, США; University of Fukui, Япония; Harvard University, США) и асимметрического катализа (Sichuan University, Китай)  $\alpha$ -аминокислот, фоторедокс-катализируемые многокомпонентные реакции (RWTH Aachen University, Германия) внедрены в практику, синтезированы эффективные цианирующие агенты (University of Minnesota Duluth, США), разработан способ фотокалалитического синтеза в видимом свете (Universitat Regensburg, Германия), предложен синтез нитрилов в результате реакции декарбоксилирования (University of Florida, США) по методу Strecker.

---

<sup>2</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации подготовлен на основе материалов <http://www.scholar.google.com>, <http://www.sciencedirect.com> и других источников.

Среди синтезированных веществ выявлены антидиабетические (University of Liège, Бельгия; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Испания), антиагреганты (Radboud University, Голландия), опиоидные анальгетики (Slovak University of Technology, Словакия; National Research Institute of Police Science, Япония), против ВИЧ (Tianjin University, Китай), ингибиторы ферментов (Jozef Stefan Institute, Словения; University of Bonn, Германия; Radboud University, Голландия), против остеопороза и костных метастаз (University of Rhode Island, США; Universidade de Sao Paulo, Бразилия; University of British Columbia, Канада; Creighton University, США), инсектициды (Novartis Animal Health Inc., Швейцария; University of Geneva, Швейцария; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Бразилия; University of Pretoria, Южная Африка; Anacor Pharmaceuticals, США; Universidad Industrial de Santander, Колумбия) соединения и разработаны высокоэффективные препараты на их основе.

Поэтому в мире проводятся научно-практические исследования по синтезу новых аминитрилов, их химическим превращениям, выявлению закономерностей взаимосвязи «структура-биологическая активность», их использованию в медицине и сельском хозяйстве, в том числе по следующим приоритетным направлениям: синтез высокоэффективных соединений-кандидатов; изучение механизма реакций; использование в реакциях экологически чистых, одnoreакторных многокомпонентных каталитических (или классических) методов; предварительная оценка фармакологических свойств соединений с использованием компьютерных программ; разработка новых высокоэффективных препаратов на основе полученных веществ.

**Степень изученности проблемы.** Исследования по химии и биологии аминитрилов начались в середине XIX века. В ряде стран мира интенсивно ведутся исследования соединений этого класса. Ряд зарубежных ученых – A. Strecker, T. Opatz, J.P. Hurvois, P. Galletti, D. Giacomini, A.M. Nauth, X. Feng, T. Kawasaki, N. Takamatsu, S.I. Murahashi, V.V. Zhdankin, H. Shen, C. Yan, M. Rueping, E.N. Jacobsen, C. Kunick, F. Fleming и другие изучали синтез, модификацию и применение аминитрилов. В нашей республике в развитие данного направления своими исследованиями в изучение синтеза аминитрилов, реакционной способности, химических превращений, определение их структуры и биологической активности большой вклад внесли Х.М. Шахидиятов, Н.Д. Абдуллаев, М.Г. Левкович, Б. Ташходжаев, Б.Ж. Элмурадов, В.А. Сапрыкина, Т.Ф. Ибрагимов и другие.

До этих исследований проводились исследования с аминитрилами, но в этом направлении в литературе практически отсутствуют сравнительные данные по разработке методов мультикомпонентного одnoreакторного синтеза (One-pot synthesis) гомологичных рядов алифатических, ароматических и гетероциклических *моно-* и *бис-*аминитрилов, их реакций электрофильного замещения, нуклеофильного присоединения и биологических свойств. Поэтому, систематическое изучение синтез аминитрилов среди этого класса соединений, определение основных факторов, влияющих на ход реакций, проведение некоторых реакций

полученных аминотрилов и выявление новых биологически активных соединений – “кандидатов” являются целесообразным.

**Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в Институте химии растительных веществ в рамках прикладных проектов ГНТП 10, контракт №А-10-151 «Разработка высокоэффективных средств для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта на основе местного сырья» (2006-2008) и ГНТП 9, контракт №9.9 «Разработка способов защиты растений комплексным применением импортозамещающих препаратов “Ципрастим”, “Дорилин”, “Хиназопин” из местного сырья» (2005-2007), а также фундаментального проекта ФА-Ф7-Т207 «Теоретические проблемы образования асимметрического центра в молекуле биологически активных гетероциклических соединений» (2012-2016).

**Целью исследования** является разработка усовершенствованных одnoreакторных методов синтеза аминотрилов в ряду алифатических, ароматических и гетероциклических аминов с использованием реакции Strecker, проведение их целенаправленных химических превращений, сравнительный анализ результатов, определение структур, физико-химических и биологических свойств полученных соединений.

**Задачи исследования:** разработка эффективных методов синтеза α-аминотрилов в ряду первичных и вторичных алифатических аминов;

проведение реакций цианирования (нитрилирования) вторичных гетероциклических аминов различными способами и разработка методов трехкомпонентного одnoreакторного синтеза (One-pot Synthesis);

синтез *моно-* и *бис-*аминотрилов в ряду алифатических диаминов, определение факторов, влияющих на тип продукта, определение структуры полученных соединений по результатам спектральных данных и РСА;

определение влияния растворителя, температуры и дегидратирующих агентов на синтез *бис-*аминотрила [(2,2'-(этан-1,2-дилбис(азандил))-бис(2-метилпропаннитрил)], полученного на основе этилендиамина;

проведение реакций ароматических аминов с различными цианирующими агентами, определение влияния природы заместителей, температуры и выделяемой воды на выход *моно-*аминотрилов;

проведение реакций нуклеофильного замещения 2-гидрокси-2-фенилацетонитрила (бензальдегидциангидрина) с алифатическими, гетероциклическими аминами и алифатическими диаминами, определение факторов, влияющих на ход реакций;

синтез циангидринов на основе циклических кетонов и замещенных ароматических альдегидов, их конденсация с алифатическими первичными и вторичными аминами, диаминами и циклическими аминами;

разработка трехкомпонентных одnoreакторных методов синтеза (One-pot synthesis) ацетонитрилов, содержащих арил-арильный фрагмент в присутствии ароматических аминов и бензальдегидциангидрина;

синтез аминонитрилов *R*- и *S*-конфигурации, содержащих новый асимметрический центр, в результате реакций алкалоида цитизина и ароматических альдегидов в присутствии цианирующих агентов;

квантово-химические исследования строения и реакционной способности (амино)нитрилов, являющихся объектами исследований и их продуктов модификаций;

проведение щелочных и кислых реакций полного гидролиза ряда бис-аминонитрилов;

разработка эффективных каталитических (или безкаталитических) методов синтеза моно- и дизамещенных производных некоторых *моно*- и *бис*-аминонитрилов, полученных в результате исследований в присутствии электрофильных реагентов (ангидридов и хлорангидридов кислот);

определение строения синтезированных аминонитрилов и их производных с помощью физических методов исследования и поиск среди них биологически активных веществ.

**Объектом исследования** являются алифатические и ароматические амины, диамины, а также, алифатические, ароматические и гетероциклические циангидрины, моно- и *бис*-аминонитрилы, новые производные, полученные в результате их химических превращений.

**Предметом исследования** являются двух- или трехкомпонентный одnoreакторный синтез (*One-pot synthesis*) аминонитрилов в результате моно- и дидицирования различных классов аминов и диаминов, реакции ацилирования, бензоилирования, гидролиза (щелочного и кислого гидролиза) полученных аминонитрилов, оптимальные условия синтеза полученных амидов и аминокислот, изучение физико-химических и биологических свойств.

**Методы исследования.** При выполнении исследования использовались методы органического синтеза, хроматографии (ТСХ, КХ, ВЭЖХ), спектроскопии (ИК-,  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$  ЯМР), масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), квантово-химических расчетов (Hartree-Fock (HF) и DFT/B3LYP-3-21G) и биологические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые систематически изучена конденсация алифатических, ароматических, гетероциклических аминов и алифатических диаминов с ацетонциангидрином и установлено, что в зависимости от строения субстрата, соотношения реагентов, температуры и длительности реакций образуются *моно*- и *бис*-аминонитрилы различного строения;

установлено, что реакции цианирования аминов и диаминов в присутствии некоторых органических (ацетонциангидрин, АСН) и смеси неорганических цианидов ( $\text{NaCN}$ ,  $\text{KCN}$ ,  $\text{NH}_4\text{CN}$ ) с ацетоном протекают по механизму одnoreакторного многокомпонентного синтеза (*One-pot synthesis*) и рекомендуются в качестве альтернативного цианирующего агента;

синтез аминонитрилов является обратимым процессом, при этом установлено, что реакции осуществляются с водоприятияющими агентами

(сухие  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CaCl}_2$ ) или перегонкой воды, а продукты образуются за сравнительно короткое время и с высоким выходом;

установлено, что реакции нуклеофильного замещения с участием диаминов и АСН в соотношении реагентов 1:1 селективно образуют моноаминонитрилы с высокими выходами при значительно более низкой температуре ( $-15^\circ\text{C}$ ), понижение или повышение температуры приводит к уменьшению выхода продукта или образованию смеси моно- и бисаминонитрилов;

установлено, что реакции нуклеофильного замещения диаминов в присутствии ацетонциангидрина и альтернативных цианирующих агентов [(цианиды+ацетон)] в соотношении реагентов 1:2 в мягких условиях ( $20-25^\circ\text{C}$ ) приводят только к бисаминонитрилам;

обнаружено, что реакции образования моноаминонитрилов замещенных анилинов с электронодонорной группой в *para*-положении (методы А, В, С, D) более эффективны по сравнению с анилином, что связано с низкой основностью анилина, пространственными факторами, объяснены повышенная основность аминов за счет электронодонорного действия метильных и метоксигрупп, легкостью протекания реакций нуклеофильного замещения и предложен механизм реакции;

проведены реакции нуклеофильного замещения циангидринов, синтезированных на основе кетонов (метилэтилкетона, циклогексанона), бензальдегида и *n*-замещенных бензальдегидов с алифатическими, гетероциклическими и ароматическими аминами, а также предложены методы мультикомпонентного одnoreакторного синтеза моно- и бисаминонитрилов и механизмы реакций;

впервые в результате реакции природного алкалоида цитизина с ацетонциангидрином и некоторыми ароматическими альдегидами в присутствии щелочного катализатора ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) осуществлен синтез аминонитрилов с дополнительным асимметрическим атомом углерода в молекуле, а их диастереомеры доказаны с помощью РСА анализа и физических методов исследования;

в результате квантово-химических исследований (программа Gaussian98, методы B3LYP/6-311G, DFT-B3LYP) строения и реакционной способности (амино)нитрилов, синтезированные или сравнительно отобранные в ходе исследований продуктов их модификации теоретически обоснованы, что электроноакцепторные группы (нитрильная, амидная, тиаамидная) в молекуле оказывают существенные влияния на распределение заряда и направления реакций с электрофильными агентами (*trans*-замещение и электрофильное присоединение);

полный гидролиз некоторых синтезированных бисаминонитрилов в различных условиях происходит неселективно, установлено, что в результате гидролиза обеих нитрильных групп образуется новая бисаминокислота - 2,2'-(бутан-1,4-диилбис(азандиил))бис(2-метилпропановая кислота) с высоким выходом, который служит важным билдинг-блоком для органического синтеза и предложен механизм реакции;

осуществлен гидролиз некоторых полученных *моно-* и *бис-*аминонитрилов, синтез *моно-* и *ди-*замещенных производных под влиянием электрофильных реагентов (ангидридов и хлорангидридов кислот), а также определены факторы (температура, катализатор), влияющие на ход реакций, и рекомендован механизм реакции.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработаны оптимальные методы синтеза *моно-* и *бис-*аминонитрилов в результате реакций нуклеофильного замещения алифатических, ароматических и гетероциклических аминов и алифатических диаминов с АСН;

разработаны одnoreакторный мультикомпонентный синтез (One-pot synthesis) и альтернативные методы получения аминонитрилов реакцией аминосоединения с органическими и неорганическими цианидами (в присутствии ацетона и АсОН);

разработаны способы селективного образования *моно-* и *бис-*аминонитрилов или их смесей, реакцией нуклеофильного замещения диаминов в присутствии ацетонциангидрина и альтернативных цианирующих агентов [(цианиды+ацетон)], протекающие в зависимости от условий реакции (водоотнимающие соли, перегонка воды), соотношения реагентов (1:1 или 1:2) и температуры (-15<sup>0</sup>С; 5+7<sup>0</sup>С; 20+25<sup>0</sup>С);

созданы методы (А, Б, С, D) синтеза моноаминонитрилов в ряду анилина и его замещенных производных;

разработаны методы многокомпонентного одnoreакторного синтеза *моно-* и *бис-*аминонитрилов на основе различных классов кетонов и бензальдегидов в результате нуклеофильного замещения циангидринов аминами, которые служат синтонами для практической органической химии;

в результате реакций природного алкалоида цитизина с ацетонциангидрином и некоторыми ароматическими альдегидами разработаны методы синтеза ацетонитрил-мостиковых диастереомерных арил-гетерильных гибридных молекул;

структура и реакционная способность квантово-химических (программа Gaussian98, методы B3LYP/6-311G, DFT-B3LYP) результатов, полученных с изучаемыми соединениями, могут служить руководством для химиков-синтетиков в данной области;

в результате химической модификации (электрофильного замещения/присоединения) некоторых полученных *моно-* и *бис-*аминонитрилов созданы методы синтеза целевых *моно-* и *дизамещенных* производных;

среди синтезированных *бис-*аминонитрилов разработаны эффективные методы синтеза соответствующих *бис-*аминокислот, имеющих практическое значение;

изданные учебник «Для лабораторной подготовки по органической химии» и монография «Нитрирование органических молекул: проблемы и перспективы» рекомендованы к использованию в качестве пособия студентам и специалистам, проводящим исследования аминонитрилов, аминокислот, их синтеза и модификации, биологической активности;

среди полученных веществ обнаружены соединения, обладающие ингибирующими, ростовыми и фунгицидными свойствами.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена на основании результатов, полученных современными методами ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА), хроматографии (ТСХ, КХ), квантово-химических расчетов, биологических методов исследования.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследований заключается в том, что впервые осуществлен целенаправленный многокомпонентный одnoreакторный синтез (One-pot синтез) *моно-* и *бис-*аминонитрилов в присутствии алифатических (первичных и вторичных), ароматических, гетероциклических аминов и органических (АСН) и неорганических ((неорганический цианид+ацетон+AcOH)) цианирующих агентов, определены основные факторы, влияющие на направление реакции, полученные результаты подвергнуты сравнительному анализу и обоснованы с помощью квантово-химических расчетов, на примере некоторых аминонитрилов получены продукты гидролиза нитрильной группы в различных условиях, проведены реакции селективного ацилирования по аминогруппам и получены соответствующие *моно-* и *ди-*замещенные продукты, определены влияние температуры, времени и катализатора на ход реакции, предложен механизм реакции.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что среди полученных соединений выявлены вещества, обладающие ингибирующими, ростовыми и фунгицидными свойствами, разработаны одnoreакторный многокомпонентный синтез (One-pot synthesis) и альтернативные методы получения аминонитрилов, селективный синтез *моно-* и *бис-* аминонитрилов, диастереомеров - арил-гетерильных гибридных молекул алкалоида цитизина с ацетонитриловым «мостиком», методы получения *моно-* и *дизамещенных* производных (амидов, *бис-*аминокислот) путем направленной модификации аминонитрилов, и синтезировано 55 соединений, из них 42 новых.

**Внедрение результатов исследования.** На основе научных результатов исследований по синтезу  $\alpha$ -аминонитрилов и их различных новых производных, определению структуры и биологической активности соединений, полученных в результате их химических превращений:

на N,N-бис-( $\alpha$ -цианизопропил)этилендиамин, обладающий ростовыми свойствами, получен патент на изобретение Центра интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан (№IAP 07542, 2023 г.). В результате создан легкорастворимый в воде, малотоксичный и высокоэффективный синтетический стимулятор для широкого применения в сельском хозяйстве;

издан учебник «Для лабораторной подготовки по органической химии», утвержденный приказом №314 от 17 июля 2023 года Министерства высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан (разрешение №314-207, 2023 г.). В результате студенты, обучающиеся по данному направлению,

имеют возможность пользоваться учебником, отражающим современные химические эксперименты;

методы синтеза нитрилов с асимметрическим атомом углерода гетероциклических аминов и ароматических альдегидов в присутствии ацетоциангидрина были использованы в фундаментальном проекте ФА-Ф7-Т207 «Теоретические проблемы образования асимметрического центра в молекуле биологически активных гетероциклических соединений», проведенном в 2012-2016 гг. (Справка 4/1255-2483 Академии наук Республики Узбекистан от 8 ноября 2023 года). В результате в рамках проекта удалось создать эффективные методы получения нитрилов природных (алкалоид цитизин) и синтетических (пиперидин, морфолин) вторичных аминов с асимметрическим атомом углерода;

имеется справка №04/30-04/8646 от 21 ноября 2022 года Министерства сельского хозяйства Республики Узбекистан, подтверждающая результаты применения препарата по повышению урожайности хлопчатника. В результате установлено, что у хлопчатника, обработанный препаратом, повышается устойчивость к различным заболеваниям и в результате раннего сбора урожайность составляет 40 ц/га, рентабельность – 11.8%;

по результатам применения препарата в опытно-испытательной практике в ряде фермерских хозяйств получена Справка №01/03-3392 «Совета фермеров, фермерских хозяйств и землевладельцев Узбекистана» от 23 декабря 2022 года. В результате препарат рекомендован к использованию в целях повышения экономической эффективности кластерных предприятий и фермерских хозяйств, создана возможность получения дополнительного урожая;

на препарат «Олтин куз», проявляющий ростостимулирующее свойство, получено свидетельство на товарный знак Центра интеллектуальной собственности при Министерстве юстиции Республики Узбекистан (MGU 47964, 2023 г.).

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были доложены и обсуждены на 19 научно-практических конференциях, в том числе на 10 международных и 9 республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации всего опубликовано 42 научных работ, из них 1 учебник и 19 научных статей, в том числе 12 - в международных и 7 - в республиканских журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора наук (DSc), также получен 1 патент РУз.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 199 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

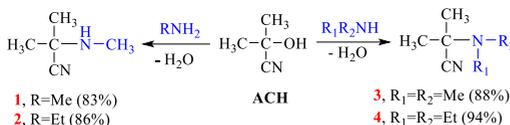
Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объекты и предметы, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Современные методы синтеза, модификации и практического применения аминонитрилов разных классов» приводится анализ литературы, включающий введение нитрильной группы в молекулу реакцией Strecker среди различных классов органических соединений, типы реакций цианирования, их преимущества, протекание реакций в условиях «зеленой химии», MWI, каталитических и некаталитических реакций, широкое использование эффективных неорганических и органических нитрилирующих агентов в синтезе рацемических и хиральных аминонитрилов, представлены сведения о пестицидной и фармакологической активности аминонитрилов, а также проанализировано современное состояние литературы по изучению закономерностей взаимосвязи «структура-реакционная способность-биологическая активность».

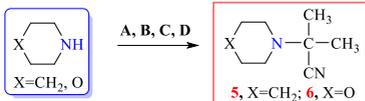
Во второй главе диссертации «Синтез и модификация алифатических, гетероциклических нитрилов и амидов» обсуждаются результаты систематических исследований нитрирования различных классов аминов, определение оптимальных условий получения  $\alpha$ -аминонитрилов и факторов, влияющих на ход реакций (природа растворителя, температура и продолжительность реакции), обсуждаются модификация аминонитрилов и их свойства. Представлен анализ химического строения аминонитрилов, их амидов и кислот методами хроматографии, спектроскопии (ИК-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР), а также результаты масс-спектрометрии и ПСА.

*Реакции нитрирования различных классов аминов. Синтез  $\alpha$ -аминонитрилов в ряду первичных, вторичных алифатических и гетероциклических аминов.* Соединения, полученные на основе синтеза  $\alpha$ -аминонитрилов и их химических превращений, имеют большое значение с точки зрения теоретической и практической органической химии. В результате взаимодействия АСН с метиламином и этиламином синтезированы целевые соединения, содержащие в молекуле химически и биологически активную нитрильную группу. Реакция нитрирования стала экзотермической и завершилась за относительно короткое время, и с высокими выходами синтезированы 2-метил-2-(метиламино)пропаннитрил (**1**) и 2-(этиламино)-2-метилпропаннитрил (**2**). В ходе исследований были проведены реакции со вторичными аминами и получены соответствующие 2-(диметиламино)-2-метилпропаннитрил (**3**) и 2-(диэтиламино)-2-метилпропаннитрил (**4**). По мере увеличения основности аминов реакции их нуклеофильного замещения с АСН облегчаются и продукты образуются с более высокими выходами. Реакции АСН

с морфолином и пиперидином при комнатной температуре не дали высоких выходов синтезированных  $\alpha$ -аминонитрилов:

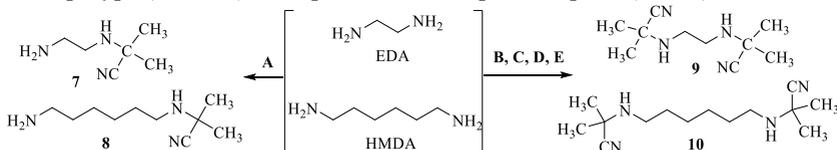


**A:** Пиперидин/ Морфолин: АСН- 1:1, гексан, кипячение (68°C), 2 ч, выход (**5**, 88.3%; **6**, 83%).  
**B:** Пиперидин/ Морфолин: NaCN: ацетон - 1:1:1, гексан, кипячение (68°C), 2 ч, АсОН (5%, 10 мл), 0.5 ч, выход (**5**, 87%; **6**, 84.4%).  
**C:** Пиперидин/ Морфолин: KCN: ацетон - 1:1:1, гексан, кипячение (68°C), 2 ч, АсОН (5%, 10 мл), 0.5 ч, выход (**5**, 91.3%; **6**, 86%).  
**D:** Пиперидин/ Морфолин: NH<sub>4</sub>CN: ацетон - 1:1:1, гексан, кипячение (68°C), 2 ч, АсОН (5%, 10 мл), 0.5 ч, выход (**5**, 80%; **6**, 75.4%).



Целевые  $\alpha$ -аминонитрилы (**5**, **6**) были синтезированы с высокими выходами при проведении реакций (**A**, **B**, **C**, **D**) при нагревании. Реакции дают хорошие результаты при проведении в присутствии насадки Дина-Старка, поэтому проведение реакций при температуре кипения растворителя (гексан) выход продуктов составляет: 80-91.3% в случае пиперидина и 75.4-86% в случае морфолина. Строение полученных соединений (**1-6**) подтверждено методами ИК-, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

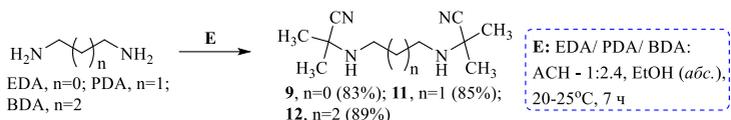
**Синтез моно- и бис-аминонитрилов в ряду алифатических диаминов.** Аминогруппы в молекуле диамина обладают одинаковой реакционной способностью, что затрудняет селективное получение только монозамещенных  $\alpha$ -аминонитрилов. В большинстве реакций могут образовываться смеси моно- и дизамещенных  $\alpha$ -аминонитрилов, что требует подбора специальных условий получения монозамещенных продуктов. В ходе наших исследований мы провели реакцию селективного моноцианирования этилендиамина (EDA) и гексаметилендиамина (HMDA) в присутствии ацетоциангидрина (ACH). Реакцию проводили при перемешивании смеси реагентов EDA/HMDA:ACH в соотношении 1:1 в растворе гексана при низкой температуре (-15°C) на ледяной бане (метод **A**) в течение 2 часов и моноаминонитрилы **7** (89%) и **8** (92%) синтезированы с высокими выходами. Замечено, что понижение температуры вновь приводит к уменьшению выхода продукта, а повышение температуры приводит к образованию смеси продуктов. Когда синтез бис-аминонитрилов (**9**, **10**) проводился 4 различными способами (**B**, **C**, **D**, **E**), то было отмечено, что реакции хорошо протекают в относительно мягких условиях - при комнатной температуре (20-25°C) и за сравнительно короткое время (2 часа):



**A:** EDA/HMDA:ACH- 1:1, гексан, -15°C, 2 ч, выход (**7**, 89%; **8**, 92%).  
**B:** EDA/HMDA:ACH- 1:2, гексан, 20-25°C, 2 ч, выход (**9**, 90%; **10**, 93%).  
**C:** EDA/HMDA:NaCN:ацетон - 1:2:2, АсОН (5%, 10 мл), 20-25°C, 2 ч, выход (**9**, 76%; **10**, 79%).  
**D:** EDA/HMDA:KCN:ацетон - 1:2:2, АсОН (5%, 10 мл), 20-25°C, 2 ч, выход (**9**, 89%; **10**, 92%).  
**E:** EDA/HMDA:NH<sub>4</sub>CN:ацетон - 1:2:2, АсОН (5%, 10 мл), 20-25°C, 2 ч, выход (**9**, 68%; **10**, 69%).

Легкость протекания реакций объясняется высокой основностью диаминов. Следует отметить, что среди упомянутых способов, метод Б имеет свои преимущества, в частности, то, что реакция является двухкомпонентной, не требует дополнительных реагентов и относительно менее токсичен АСН. Во всех способах выход продуктов очень хороший и высокий, т.е. выбранные условия являются значительно улучшенными.

Для определения влияния протонного растворителя (этанола) на течение реакции этилендиамина (EDA), пропилендиамина (PDA) и бутилендиамина (BDA) с ацетоциангидрином (АСН) реакцию проводили при комнатной температуре в соотношении 1:2.4. Оставление реакционной смеси при низкой температуре (-15<sup>0</sup>С) на две недели приводило к осаждению продукта из раствора в виде монокристаллов:



Строение веществ подтверждено методами ИК- и <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопии, а также рентгеноструктурного анализа (РСА). В спектре <sup>1</sup>Н ЯМР бис-аминонитрилов (**9**, **11**, **12**) сигналы 4 СН<sub>3</sub> групп составляют 1.49 (**9**), 1.47 (**11**), 1.48 (**12**) м.д. 12-протонный синглет (с), сигналы протонов NH группы 1.6 (**9**), 1.54 (**11**), 1.26 (**12**) м.д. в виде триплета или уширенного синглета, а сигналы метиленовых групп проявляются в алифатической области спектра. Кристаллические структуры бис-аминонитрилов (**9**, **11**, **12**) представлены на рисунках 1, 2, 3:



Рис.1 Структура **9** в кристалле

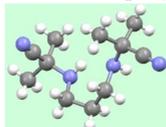


Рис.2 Структура **11** в кристалле

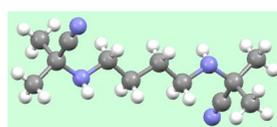


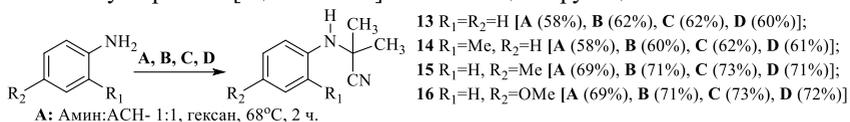
Рис.3 Структура **12** в кристалле

Таким образом, были разработаны простые и эффективные синтетические методы получения аминонитрилов в ряду алифатических диаминов. С целью изучения влияния природы растворителей (бензол, гексан) и выделяемой воды на ход реакции, взаимодействие АСН и EDA проводили в мольном соотношении 2:1 и в присутствии водопоглощающих неорганических солей (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CaCl<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). В результате, природа растворителя и выделявшаяся в результате реакции вода существенно не повлияла на ход реакции. Наибольший выход (**9**, 94%) наблюдался в присутствии CaCl<sub>2</sub> в бензольном растворе.

#### **Синтез моно-аминонитрилов в ряду ароматических аминов.**

Аминонитрилы, содержащие в своей молекуле ароматическое кольцо, NH и CN-группы, представляют собой химически интересные объекты, при их синтезе в качестве ароматических аминов использовались анилин, *o*-, *p*-толуидин и *p*-анизидин. Эти амины легче реагируют с анилином из-за наличия электронодонорных (метильных, метокси) групп. Относительно хороший

результат (73%) получен при использовании смеси *n*-толуидина и *n*-анизида в качестве субстратов и [ацетон+KCN] в качестве цианирующего агента:



A: Амин:АСН- 1:1, гексан, 68°С, 2 ч.

B: Амин:NaCN:ацетон - 1:1:1, гексан, 68°С, 2 ч, АсОН (5%, 10 мл), 0,5 ч.

C: Амин:KCN:ацетон - 1:1:1, гексан, 68°С, 2 ч, АсОН (5%, 10 мл), 0,5 ч.

D: Амин:NH<sub>4</sub>CN:ацетон - 1:1:1, гексан, 68°С, 2 ч, АсОН (5%, 10 мл), 0,5 ч.

Строение ароматических аминонитрилов (**13-16**), полученных в результате реакций, подтверждается результатами их масс-, ИК- и <sup>1</sup>H ЯМР-спектров. В частности, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H (на примере вещества **13**) химический сдвиг шестипротонного (6H, с) синглета, принадлежащего 2-м метильным группам, находится при 1.62 м.д., а пять ароматических протонов, принадлежащих фенильной группе, представляют собой мультиплетные сигналы при 6.8-7.2 м.д., наличие которых подтверждает структуру продукта. В их масс-спектре наблюдаются пики, характерные для молекулярных ионов при m/z 160 (**13**), m/z 174 (**14**), m/z 174 (**15**) и m/z 190 (**16**), а также в ИК спектре частоты поглощения, характерные для нитрильной группы, обнаружены - при 2229 см<sup>-1</sup> (**13**), 2226 см<sup>-1</sup> (**14**), 2220 см<sup>-1</sup> (**15**) и 2223 см<sup>-1</sup> (**16**).

С целью изучения влияния температуры и воды, выделяющейся при реакции, на ход реакции и выход продукта, синтез вещества **13** был проведен в гексане и толуоле. В результате установлено, что выход продукта (**13**) увеличивается на 13-14% при отгонке воды. Реакцию проводили кипячением эквимолярных количеств анилина и ацетонциангидрина (АСН) в гексане и толуоле в течение 1 ч (табл. 1).

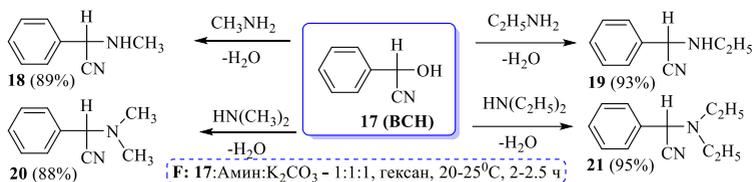
**Таблица 1. Влияние условий реакции на выход продукта**

№	Амин	Цианирующий агент	Растворитель	Температура, °С	Время реакции, час	Продукт	Выход, %
1	Анилин	АСН	Гексан	68	1	<b>13</b>	28
2*	Анилин	АСН	Гексан	68	1	<b>13</b>	42
3	Анилин	АСН	Толуол	110	1	<b>13</b>	45
4*	Анилин	АСН	Толуол	110	1	<b>13</b>	58

\*Реакцию проводили путем отгонки воды.

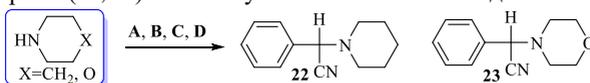
Также выход продукта (**13**) увеличивается с повышением температуры реакционной смеси. Например, при проведении реакции в толуоле (110°С) выход продукта (**13**) на 17% выше, чем при реакции, проведенной в *n*-гексане (68°С), что подтверждает наше мнение.

**Реакции нуклеофильного замещения 2-гидрокси-2-фенилацетонитрила (бензальдегидциангидрина) алифатическими аминами.** Нас очень заинтересовало изучение реакций бензальдегидциангидрина, содержащего ароматическое кольцо (2-гидрокси-2-фенилацетонитрил, ВСН, **17**), с различными аминами, и было обнаружено, что эти реакции легко осуществляются. Реакции проводили при комнатной температуре в присутствии гидрохлоридных (ГХ) солей аминов и продукты (**18-21**) получили с высокими выходами:



Строение соединений (18-21) подтверждено данными масс- и ИК-спектров. В их масс-спектре обнаружены пики при  $m/z$  146 (18),  $m/z$  160 (19),  $m/z$  160 (20) и  $m/z$  188 (21), характерные для молекулярных ионов, а в ИК-спектре обнаружена частота поглощения, характерная для нитрильной группы: при  $2223\text{ см}^{-1}$  (18),  $2223\text{ см}^{-1}$  (19),  $2220\text{ см}^{-1}$  (20) и  $2226\text{ см}^{-1}$  (21). В результате разработаны новые методы синтеза аминонитрилов, содержащих бензольное кольцо и нитрильную группу.

**Реакции нуклеофильного замещения циклическими вторичными аминами.** Поскольку реакции бензальдегидциангидрина (17) с вторичными циклическими аминами при комнатной температуре протекают медленно, реакции проводили при температуре кипения растворителя, и новые аминонитрилы (22, 23) были получены с высокими выходами:



- A:** Пиперидин/Морфолин:ВСН (17) - 1:1, гексан, кипячение (68<sup>o</sup>C), 2 ч;  
**B:** Пиперидин/ Морфолин: Бензальдегид: NaCN - 1:1:1, гексан, кипячение (68<sup>o</sup>C), 2 ч, AcOH (5%, 10 мл), 0.5 ч;  
**C:** Пиперидин/ Морфолин: Бензальдегид: KCN - 1:1:1, гексан, кипячение (68<sup>o</sup>C), 2 ч, AcOH (5%, 10 мл), 0.5 ч;  
**D:** Пиперидин/ Морфолин: Бензальдегид: NH<sub>4</sub>CN - 1:1:1, гексан, кипячение (68<sup>o</sup>C), 2 ч, AcOH (5%, 10 мл), 0.5 ч.

В масс-спектре нитрилов (22, 23) обнаружены пики при  $m/z$  200 (22) и  $m/z$  202 (23), характерные для молекулярных ионов, а в ИК-спектре частота поглощения, характерная для нитрильной группы, составила  $2226\text{ см}^{-1}$  (22) и  $2228\text{ см}^{-1}$  (23).

**Таблица 2. Условия реакции пиперидина и морфолина с ВСН и некоторые физические данные продуктов**

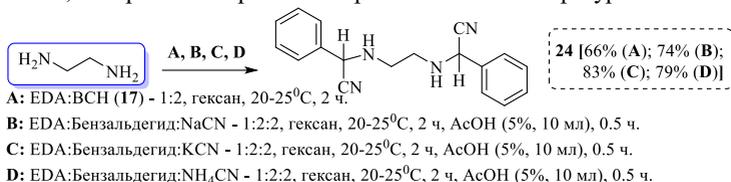
№	Амин	Цианирующий агент	Соотношение реагентов	Продукт	Брутто формула	*R <sub>f</sub>	Выход, %
1	Пиперидин	ВСН	1:1	22	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	0.82	86
2	Пиперидин	PhCHO NaCN	1:1:1	22	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	0.82	78
3	Пиперидин	PhCHO KCN	1:1:1	22	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	0.82	86
4	Пиперидин	PhCHO NH <sub>4</sub> CN	1:1:1	22	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	0.82	72
5	Морфолин	ВСН	1:1	23	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.87	83
6	Морфолин	PhCHO NaCN	1:1:1	23	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.87	82
7	Морфолин	PhCHO KCN	1:1:1	23	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.87	95
8	Морфолин	PhCHO NH <sub>4</sub> CN	1:1:1	23	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.87	69

\*Система: ацетон:бензол - 1-2

Таким образом, в результате двухкомпонентных или эффективных трехкомпонентных реакций циклических аминов были получены новые производные, содержащие бензольное кольцо и реакционноспособную нитрильную группу.

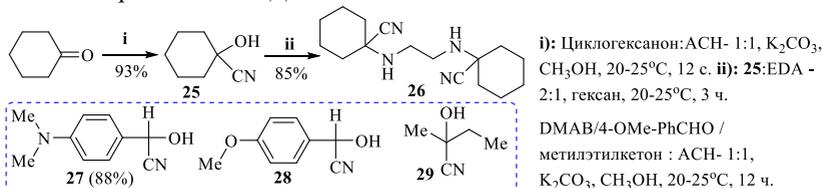
**Реакции нуклеофильного замещения в присутствии этилендиамина.** Наличие двух аминогрупп в молекуле EDA может привести к синтезу моно- и бис-

аминонитрилов. Обнаружено, что реакция ВСН с этилендиамином протекает очень легко, быстро и экзотермически при комнатной температуре:



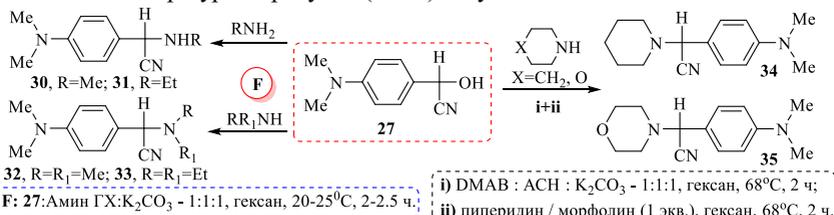
Выявлено, что при изменении соотношения реагентов, растворителя и температуры образуется только *бис*-продукт (**24**). Легкость реакции нуклеофильного замещения объясняется высокой основностью EDA и активацией ОН группы в молекуле бензальдегидциангидрина под действием электроноакцепторных (фенильных и нитрильных) групп. В масс-спектре соединения **24** обнаружено наличие пика при *m/z* 290, характерного для молекулярного иона и соответствующих фрагментов, а в ИК-спектре частота поглощения, соответствующая нитрильной группе, проявляется при 2223 см<sup>-1</sup>.

**Синтез циангидринов в ряду циклических кетонов и замещенных ароматических альдегидов и получение аминонитрилов на их основе.** Сначала синтезирован нужный циклогексанонциангидрин (**25**) по реакции циклогексанона и АСН в соотношении 1:1, а *бис*-аминонитрил (**26**) был получен с высоким выходом по реакции **25** с ЭДА в соотношении 2:1:



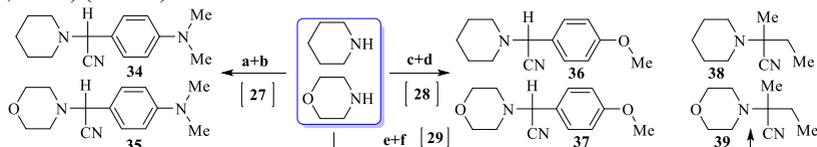
Целевые циангидрины (**27**, **28**, **29**) с электронодонорными заместителями, получены цианированием по усовершенствованным методам *n*-диметиламинобензальдегида (DMAB), *n*-метоксibenзальдегида и метилэтилкетона.

Исследования показали, что реакции гидрохлоридов (ГХ) первичных и вторичных алифатических аминов полностью завершаются за короткое время при комнатной температуре и продукты (**30-33**) получаются с высокими выходами:



Причина экзотермической реакции объясняется высокой основностью полученных для реакции аминов.

Проведены реакции нуклеофильного замещения циангидринов (**27-29**) с вторичными гетероциклическими аминами: при этом синтез гетероциклических  $\alpha$ -аминонитрилов (**34, 35**) осуществлен в две стадии. На первом этапе: реакция в присутствии альдегида, ацетонциангидрина и поташа дает промежуточный *in situ* продукт - циангидрин (**27**), а на втором этапе - путем добавления в реакционную смесь вторичного аминного компонента (пиперидина или морфолина), получают необходимые аминонитрилы (**34, 35**). Реакции нуклеофильного замещения были продолжены с другими циангидринами (**28, 29**), образующимися *in situ*, где аминными компонентами также служат пиперидин и морфолин. В результате с хорошими выходами образуются гетероциклические аминонитрилы (**36-39**) (табл. 3):

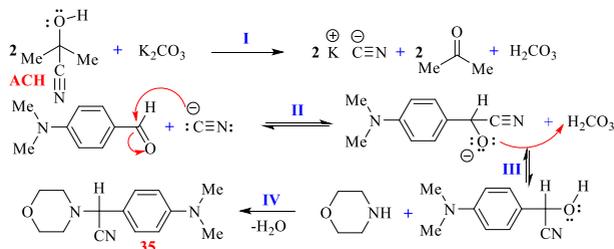


- а) DMAB: АСН:  $K_2CO_3$  - 1:1:1, гексан, 68°C, 2 ч; б) пиперидин / морфолин (1 экв.), гексан, 68°C, 2 ч.  
 в) анисовый альдегид (АА): АСН:  $K_2CO_3$  - 1:1:1, гексан, 68°C, 2 ч; д) пиперидин / морфолин (1 экв.), гексан, 68°C, 2 ч.  
 е) метилэтилкетон (МЭК): АСН:  $K_2CO_3$  - 1:1:1, гексан, 68°C, 2 ч; ф) пиперидин / морфолин (1 экв.), гексан, 68°C, 2 ч.

**Таблица 3. Условия получения аминонитрилов и некоторые физические данные**

№	Исходные реагенты		Соотношение реагентов	Продукт	Брутто формула	Выход, %	
1	Циклогексанон		АСН	1:1	<b>25</b>	$C_7H_{11}NO$	93
2	Циклогексанонциангидрин		EDA	2:1	<b>26</b>	$C_{16}H_{26}N_4$	85
3	АСН	DMAB	$K_2CO_3$	1:1:1	<b>27</b>	$C_{10}H_{12}N_2O$	88
4	ВСН	Метиламин ГХ	$K_2CO_3$	1:1:1	<b>30</b>	$C_{11}H_{15}N_3$	83
5	ВСН	Этиламин ГХ	$K_2CO_3$	1:1:1	<b>31</b>	$C_{12}H_{17}N_3$	86
6	ВСН	Диметиламин ГХ	$K_2CO_3$	1:1:1	<b>32</b>	$C_{12}H_{17}N_3$	85
7	ВСН	Диэтиламин ГХ	$K_2CO_3$	1:1:1	<b>33</b>	$C_{14}H_{21}N_3$	92
8	АСН	Пиперидин	DMAB $K_2CO_3$	1:1:1:1	<b>34</b>	$C_{15}H_{21}N_3$	71
9	АСН	Морфолин	DMAB $K_2CO_3$	1:1:1:1	<b>35</b>	$C_{14}H_{19}N_3O$	73
10	АСН	Пиперидин	АА $K_2CO_3$	1:1:1:1	<b>36</b>	$C_{14}H_{18}N_2O$	64
11	АСН	Морфолин	АА $K_2CO_3$	1:1:1:1	<b>37</b>	$C_{13}H_{16}N_2O_2$	69
12	АСН	Пиперидин	МЭК $K_2CO_3$	1:1:1:1	<b>38</b>	$C_{10}H_{18}N_2$	76
13	АСН	морфолин	МЭК $K_2CO_3$	1:1:1:1	<b>39</b>	$C_9H_{16}N_2O$	74

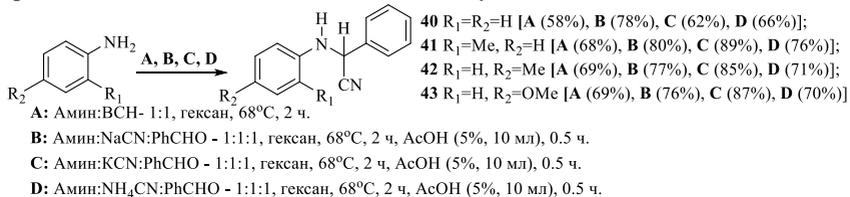
Механизм реакции (на примере морфолина) можно привести следующим образом:



На первой стадии реакции АСН под действием поташа могут образовываться цианид калия, ацетон и угольная кислота, на второй стадии происходит нуклеофильная атака цианид-аниона на карбонильную группу, на третьей стадии алкоксид-анион протонируется под действием угольной кислоты, при этом образующийся ароматический циангидрин (**27**) реагирует с морфолином с образованием аминонитрила (**35**) с выходом 73%. Строение веществ было доказано спектральными методами.

**Реакции нуклеофильного замещения с участием ароматических аминов.**

Изучены реакции бензальдегидциангидрина (ВСН) с различными ароматическими аминами: анилином, *o*-, *n*-толуидином и *n*-анизидином:



Выходы соединений (**40-43**) хорошие и высокие, что означает, что ВСН легко вступает в реакции нуклеофильного замещения с аминами.

**Таблица 4. Синтез α-аминонитрилов на основе ароматических аминов и некоторые физические данные продуктов.**

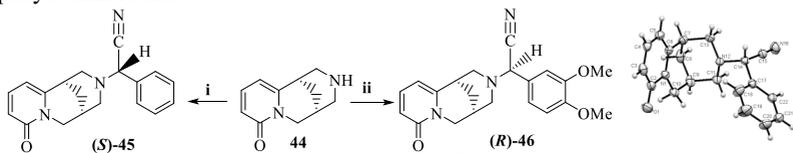
№	Исходные реагенты		Соотношение реагентов	Продукт	Брутто формула	*R <sub>f</sub>	Выход, %
	Амин	Цианирующий агент					
1	Анилин	ВСН	1:1	<b>40</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	0.34	58
2	Анилин	PhCHO NaCN	1:1:1	<b>40</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	0.34	78
3	Анилин	PhCHO KCN	1:1:1	<b>40</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	0.34	62
4	Анилин	PhCHO NH <sub>4</sub> CN	1:1:1	<b>40</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	0.34	66
5	<i>o</i> -Толуидин	ВСН	1:1	<b>41</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	0.58	68
6	<i>o</i> -Толуидин	PhCHO NaCN	1:1:1	<b>41</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	0.58	80
7	<i>o</i> -Толуидин	PhCHO KCN	1:1:1	<b>41</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	0.58	89
8	<i>o</i> -Толуидин	PhCHO NH <sub>4</sub> CN	1:1:1	<b>41</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	0.58	76
9	<i>n</i> -Толуидин	ВСН	1:1	<b>42</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	0.50	69
10	<i>n</i> -Толуидин	PhCHO NaCN	1:1:1	<b>42</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	0.50	77
11	<i>n</i> -Толуидин	PhCHO KCN	1:1:1	<b>42</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	0.50	85
12	<i>n</i> -Толуидин	PhCHO NH <sub>4</sub> CN	1:1:1	<b>42</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	0.50	71
13	<i>n</i> -Анизидин	ВСН	1:1	<b>43</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.89	69
14	<i>n</i> -Анизидин	PhCHO NaCN	1:1:1	<b>43</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.89	76
15	<i>n</i> -Анизидин	PhCHO KCN	1:1:1	<b>43</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.89	87
16	<i>n</i> -Анизидин	PhCHO NH <sub>4</sub> CN	1:1:1	<b>43</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	0.89	70

\*Система: ацетон:бензол - 1:2

В масс-спектре полученных аминонитрилов (**40-43**), определяли пики при *m/z* 160 (**40**), *m/z* 222 (**41**), *m/z* 222 (**42**) и *m/z* 238 (**43**), характерные для молекулярных ионов, в ИК спектре частоты поглощения нитрильной группы, появляются при 2229 см<sup>-1</sup> (**40**), 2228 см<sup>-1</sup> (**41**), 2228 см<sup>-1</sup> (**42**) и 2222 см<sup>-1</sup> (**43**).

**Синтез аминонитрилов на основе алкалоида цитизина.** Цитизин (**44**) и его производные обладают широким спектром биологической активности, особенно практический интерес представляют молекулы с хиральным центром

(стереоизомерные цитизины). Также интерес представляют нитрилы N-цитизинилфенилуксусной кислоты с различными заместителями при углеродном атоме. Учитывая это, мы изучили каталитические реакции цитизина (**44**) с некоторыми ароматическими альдегидами в органических растворителях в присутствии АСН:



i) Цитизин: АСН: Бензальдегид:  $K_2CO_3 - 1:1:1:1$ ,  $C_6H_6$ ,  $80^\circ C$ , 6 ч;

ii) Цитизин: АСН: 3,4-Диметоксibenзальдегид:  $K_2CO_3 - 1:1:1:1$ ,  $C_6H_6$ ,  $80^\circ C$ , 6 ч.

Рис. 4а Структура **45** в кристалле (CCDC 2260005)

АСН служит источником цианистой кислоты. Под действием щелочей (В) циангидрины могут расщепляться на ацетон и синильную кислоту, и реакционная смесь находится в равновесии:

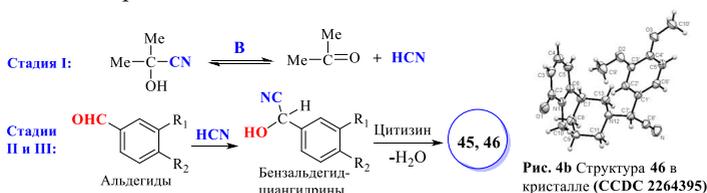
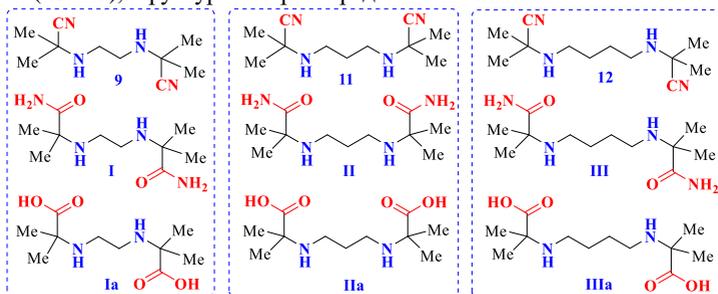


Рис. 4б Структура **46** в кристалле (CCDC 2264395)

Ароматические альдегиды и образующая синильная кислота образуют соответствующие циангидрины, которые реагируют с цитизином (**44**) с образованием нитрилов цитизинилфенилуксусных кислот (диастереомеры) (**45**, **46**). Структура нитрилов (**45**) была подтверждена с помощью РСА (рис. 4а,б).

**Квантово-химическое исследование строения и реакционной способности (амино)нитрилов, продуктов их химических превращений.** Объектами исследования являются бис-аминонитрилы (**9**, **11**, **12**), полученные из диаминов (EDA, PDA, BDA) и циангидринов (соотношение 1:2), продукты частичного гидролиза нитрилов - амиды (**I-III**) и полного гидролиза - карбоновые кислоты (**Ia-IIIa**), структура которых представлены ниже:



Расчеты проводились по программе Gaussian98 методом DFT-B3LYP с базисом 3-21 G. Исходная матрица была построена с использованием программного обеспечения GaussView. Все геометрические параметры полностью

оптимизируются при расчетах. На основании результатов расчетов и информации о граничных орбиталях (ГО) очень важно оценить реакционную способность исходных субстратов (ACH и EDA, PDA, BDA) и их продуктов (**9**, **11**, **12**) и распределение заряда (рис. 5):

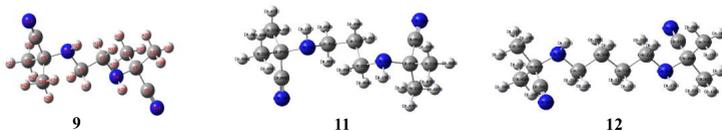


Рис. 5 Распределение зарядов в молекулах *бис*-аминонитрилов (**9**, **11**, **12**)

В ходе исследований квантово-химических расчетов изучено влияние функциональных групп на реакционную способность метильных и метиленовых групп в молекуле *бис*-аминонитрила (**11**), полученного реакцией ACH с пропилендиамином (PDA) в соотношении 1:2.

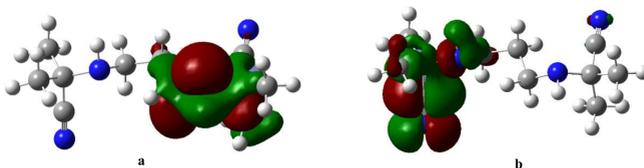


Рис.6 Верхняя заполненная молекулярная орбиталь (ВЗМО) (а) и Нижняя свободная молекулярная орбиталь (НСМО) (b) продукта реакции (**11**)

Обычно структура и значения энергии граничных орбиталей используются в качестве важных показателей реактивности. Результаты показывают, что с увеличением числа метиленовых групп нуклеофильность N-атомов в диаминах увеличивается и их реакция ускоряется. Это также можно увидеть по выходам *бис*-аминонитрилов (**9**, 83%; **11**, 85%; **12**, 89%), полученных из диаминов (EDA, PDA, BDA) и ACH. Также для оценки реакционной способности алифатических диаминов учитывали форму граничных орбиталей ВЗМО и НСМО модельных (BDA) соединений.

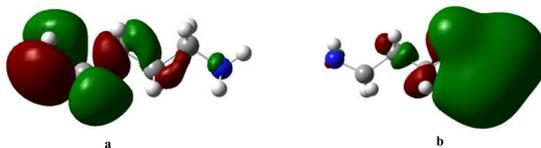


Рис. 7 Вид ВЗМО молекулы BDA (а) и НСМО молекулярного аниона (b)

Отчетливо описано, что электронная плотность на Верхней заполненной молекулярной орбитали (ВЗМО) расположена в аминогруппах (рис. 7а). Поэтому атака электрофила происходит именно на эту группу, образуя продукт реакции (**12**). Таким образом, анализ результатов квантово-химических расчетов показывает, что реакция протекает одновременно на обоих атомах азота, симметрично расположенных в молекуле тетраметиленадиамина (BDA). Кроме того, легкость разрыва N-H связей приводит к высокому выходу продукта (**12**).

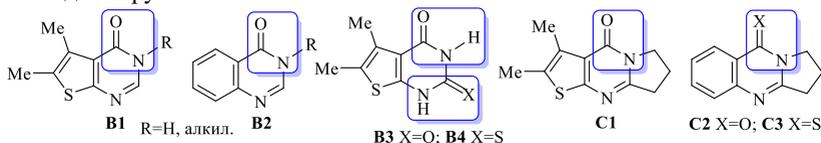
В ходе исследований в качестве объектов были выбран ряд алифатических диамидов (I-III) с целью изучения влияния амидной группы ( $\text{O}=\text{C}-\text{NH}_2$ ) (I-III) на

распределение зарядов на атомах углерода метильных и метиленовых групп в молекуле:



Бис-амиды (I-III) представляют собой продукты «частичного гидролиза», синтезированных нами бис-нитрилов (**9**, **11**, **12**), и выделить их индивидуально не удалось. Результаты расчетов показали, что распределение заряда в атомах молекул бис-амидов (I-III) и бис-нитрилов (**9**, **11**, **12**) различно, что может влиять на их реакционную способность.

Для дальнейших исследований в качестве объектов использовали бициклические и трициклические тиенопиримидиноны (**B1**, **B3**, **B4**, **C1**) и бензопиримидиноны (**B2**, **C2**, **C3**), исследуемые в отделе органического синтеза Института химии растительных веществ и имеющие в молекулах амидные и тиоамидные группы.

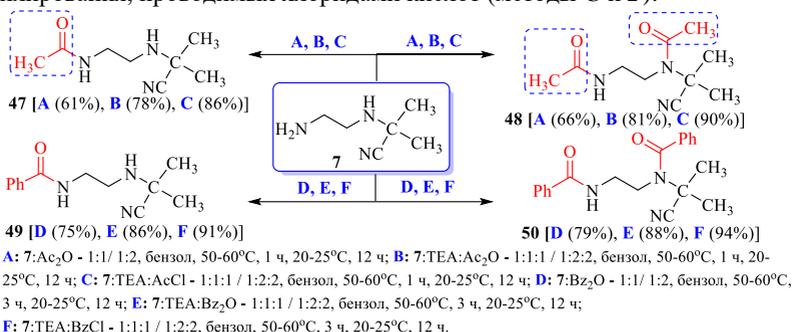


Наличие  $\pi$ -избыточного (тиофенового) и  $\pi$ -дефицитного (бензольного) колец в молекуле этих объектов могут различно влиять на реакции метильных и метиленовых групп (*inco*-замещение/окисление, электрофильное замещение/присоединение). Исследования квантово-химических расчетов показывают, что наличие в 3-м положении молекулы бициклического тиенопиримидинона (**B1**) электронодонорной (алкильной) группы и полиметиленовой цепочки (**C1**), метильная группа в 5-м положении тиофенового кольца не вступает в реакцию электрофильного *inco*-замещения, а под действием нитрующей смеси образуют происходит окисление метильной группы с образованием карбоновых кислот.

Также, теоретически обосновано, что при взаимодействии 2-оксотieno[2,3-d]-пиримидинона (**B3**) и 2-тиоксотieno[2,3-d]-пиримидинонов (**B4**) с нитрующей смесью, одна или две метильные группы (**B3**, **B4**) легко вступают в реакцию *inco*-замещения с нитрогруппой.

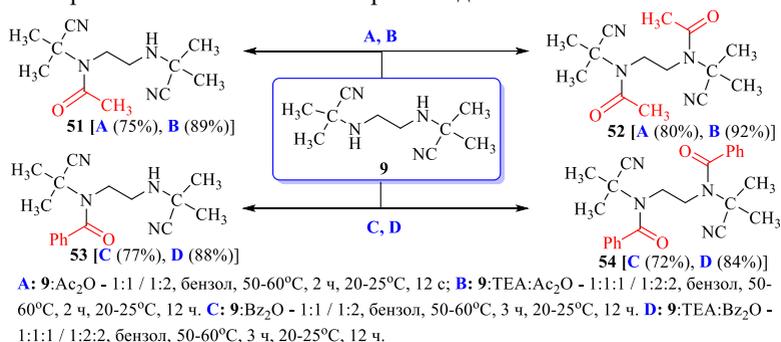
**Некоторые химические превращения моно- и бис- $\alpha$ -аминонитрилов. Моно- и диацилирование (2-((2-аминоэтил)амино)-2-метилпропаннитрила: синтез амидов.** В качестве субстрата был выбран моноаминонитрил-2-((2-аминоэтил)амино)-2-метилпропаннитрил (**7**), а в качестве ацилирующих агентов использованы уксусный и бензойный ангидриды или их хлорангидриды. При взятии реагентов в мольном соотношении 1:1 реакция шла по первичной (свободной) аминогруппе и получили соответствующие моноацильные продукты (**47**, **48**). В реакциях диацилирования реагенты - субстрат (**7**) и ацилирующий агент берутся в соотношении 1:2. Результаты показывают, что наибольшие

выходы бис-ацильных продуктов (**48**, **50**) наблюдаются в реакциях ацилирования, проводимых хлоридами кислот (методы **C** и **F**):



В масс-спектре соединений (**47-50**) наличие пиков при  $m/z$  169 (**47**),  $m/z$  211 (**48**),  $m/z$  231 (**49**) и  $m/z$  402 (**50**) характерно для молекулярных ионов и аналогичных фрагментов, в ИК спектре частота поглощения нитрильной группы находится при  $2231\text{ см}^{-1}$  (**47**),  $2228\text{ см}^{-1}$  (**48**),  $2217\text{ см}^{-1}$  (**49**) и  $2228\text{ см}^{-1}$  (**50**), а частота поглощения карбонильной группы находится при  $1660\text{ см}^{-1}$  (**47**),  $1663\text{ см}^{-1}$  (**48**),  $1580\text{ см}^{-1}$  (**49**) и  $1633\text{ см}^{-1}$  (**50**). Установлено, что выход продуктов сравнительно высок при использовании хлорангидридов кислот в реакциях ацилирования.

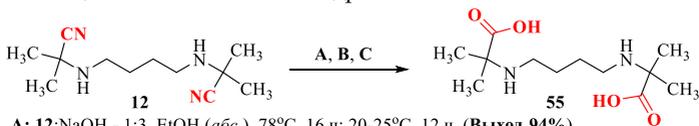
**Реакции моно- и диацилирования 2,2'-(этан-1,2-диилбис(азандиил))бис(2-метилпропанитрила: синтез амидов.** При синтезе амидов среди бис-аминонитрилов в качестве объекта выбрано соединение **9**:



В качестве ацилирующих агентов использовали уксусный и бензойный ангидриды. При проведении реакций в соотношении 1:1 были получены моноацильные продукты (**51**, **53**), причем выход продуктов оказался на 10–12% выше при использовании ТЭА. Бис-ацильные продукты (**52**, **54**) образуются с хорошими выходами при использовании реагентов в мольном соотношении 1:2. В масс-спектре соединений (**51-54**) наличие пиков и аналогичных фрагментов при  $m/z$  236 (**51**),  $m/z$  278 (**52**),  $m/z$  298 (**53**) и  $m/z$  402 (**54**) характерно для молекулярных ионов, в ИК спектре частота поглощения нитрильной группы находится при  $2231\text{ см}^{-1}$  (**51**),  $2218\text{ см}^{-1}$  (**52**),  $2227\text{ см}^{-1}$  (**53**) и  $2220\text{ см}^{-1}$  (**54**), а

частоты поглощения карбонильных групп при 1682 см<sup>-1</sup> (**51**), 1656 см<sup>-1</sup> (**52**), 1652 см<sup>-1</sup> (**53**), 1680 см<sup>-1</sup> (**54**). Также было обнаружено, что синтез бис-ацилпродукта (**54**) занимает относительно длительное время (3 часа) и выход относительно низкий. Это можно объяснить снижением основности вторичной аминогруппы под влиянием электроноакцепторной группы C≡N и пространственными барьерами.

**Щелочной и кислотный гидролиз: синтез аминокислот.** Известно, что полный гидролиз C≡N группы в нитрилах приводит к образованию новых карбоновых кислот с высоким синтетическим потенциалом, что также является одной из основных целей наших исследований. Для процесса гидролиза был выбран 2,2'-(бутан-1,4-диилбис-(азандиил))бис(2-метилпропаннитрил) (**12**) и проведен его щелочной и кислотный гидролиз:

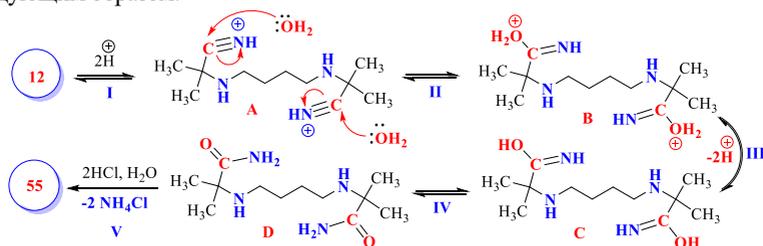


A: **12**:NaOH - 1:3, EtOH (*абс.*), 78°C, 16 ч; 20-25°C, 12 ч, (Выход 94%).

B: **12**:NaOH (20%) - 1:11, 105°C, 22 ч (Выход 86%).

C: **12**:HCl (36%) - 1:80, 105°C, 4 ч; 20-25°C, 12 ч, (Выход 88%).

Гидролиз проводили тремя различными способами: по методу А – гидролиз бис-аминонитрила (**12**) в спиртовом растворе NaOH, по методу Б – в NaOH (20%), по методу С – в конц. водном растворе HCl (36%). Следует отметить, что во всех условиях конверсия составляет 100% и с высокими выходами (86-94%) бис-аминокислота - 2,2'-(бутан-1,4-диилбис(азандиил))бис(2-метилпропановая кислота) (**55**) результаты. Механизм кислотного гидролиза можно изобразить следующим образом:



протонирование бис-аминонитрила (**12**) под действием соляной кислоты (стадия I), нуклеофильная атака воды (стадия II), депротонирование (стадия III), образование амида в результате таутомеризации иминокислоты (стадия IV), проходит гидролиз амида до бис-аминокислоты (**55**) (стадия V) и реакция заканчивается выделением хлорида аммония. В ИК спектре соединения отсутствует частота поглощения нитрильной (CN) группы при 2200 см<sup>-1</sup>, частота гидроксильной (ОН) группы обнаружена - при 3396 см<sup>-1</sup>, иминогруппы (NH) при 2941 см<sup>-1</sup>, частоты метильной и метиленовой (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) групп появляются в областях 2828 и 2771 см<sup>-1</sup>, а частота поглощения C=O группы, принадлежащей к карбоксилу, появляется в области 1738 см<sup>-1</sup>. Наличие протонированных (m/z 261) и депротонированных (m/z 259) молекулярных ионов в масс-спектре соединения (**55**, M=260), при последующих фрагментациях: ион (m/z 243) - от разрыва ОН

группы, ион ( $m/z$  230) - отщепления двух метильных групп, ион  $m/z$  224 - отщепления двух молекул воды, также идентификация фрагментов 223 ( $[M-2H_2O-N]^{+}$ , 100), 187 ( $[M-2CH_2-COOH]^{+}$ , 27) и 185 ( $[M-2Me-COOH]^{+}$ , 6.8) доказывает строение соединения.

Таким образом, был разработан простой и удобный метод полного гидролиза *бис*-аминонитрилов. Установлено, что конверсия составляет 100% и *бис*-аминокислоты образуются с высокими выходами. Преимущество метода заключается в том, что он соответствует принципам «зеленой химии».

В **третьей главе** диссертации представлены результаты биологических исследований синтезированных веществ. Исследования проведены в отделах «*Органический синтез и защита растений*» и «*Фармакология и токсикология*» Института химии растительных веществ АН РУз.

**Фунгицидная активность.** Фунгицидную активность соединений (**1-18**) изучали в лабораторных условиях против фитопатогенов хлопчатника, как *Xanthomonas malvacearum* (гоммоз), *Fusarium oxysporum* (фузариум). В опытах использовали метод бумажных дисков Красильникова, в качестве стандартов использовали фунгициды Витавакс и Бронопол. Результаты показали, что эти  $\alpha$ -аминонитрилы обладают слабыми фунгицидными свойствами.

**Ингибирующая и стимулирующая активность.** Для определения стимулирующей и ингибирующей активности веществ (**9**, **11**, **12**) использовали семена пшеницы «Гром». В экспериментальной практике использовали методы Ю.В. Раkitина и В.Е. Рудника. Ингибирующую активность изучали в лабораторных условиях путем замачивания семян пшеницы «Татьяна» и огурца «Орзу» в различных концентрациях (0.01%-0.00001%) исследуемых соединений в течение 18 часов. В качестве эталона выбран гербицид Гранстар 75% в.р.г. и стимулятор «Флороксан». Эксперименты показали, что стимулирующая активность соединений в концентрации 0.00001% (в пшенице: **9** (124.3%), **11** (129.2), **12** (131.7%)) была ниже, чем у флороксана (165.8%), но активность увеличивается в этом ряду. Так, в результате изучения взаимосвязи «структура-биологическая активность» гомологичных аминонитрилов установлено, что стимулирующая активность соединений с **9<11<12** возрастает с удлинением метиленовой цепи.

**Использование препарата «Олтин куз» в качестве стимулятора роста растений хлопчатника.** Биологически активный *бис*-аминонитрил (**9**) условно назвали препаратом «Олтин куз». Опыты с препаратом проводились в фермерских хозяйствах Каршинского, Нишанского, Чиракчинского, Кокдалинского и Гузарского районов Кашкадарьинской области. При обработке семян хлопчатника перед посадкой методом инкрустации на каждую тонну семян хлопчатника сортов Бухара-6, Бухара-8 и Порлок-102 использовали по 1, 5 и 10 г препарата, также ряды хлопчатника опрыскивали суспензиями в концентрациях 0.1, 0.01 и 0.02% в период роста через специальное (аппарат ОБХ) техническое устройство.

В ходе исследования сорт хлопчатника «Бухара-8» обрабатывали 0.1%, 0.01% и 0.02% препаратом путем *опрыскивания* на полях фермерского хозяйства «Тогаев Анвар» Косонского района Кашкадарьинской области. Наилучший показатель урожайности получен на поле, обработанном 0.02% раствором препарата: 36.4 ц/га с первого урожая, 10.4 ц/га со следующего урожая, общая урожайность составила 46.8 ц/га. Даже при внесении препарата путем *обработки семян* наибольшая урожайность наблюдалась в опыте с обработкой 0.02% раствором препарата: с первого урожая было собрано 36.4 ц/га, со следующего урожая – 9.8 ц/га, общая урожайность составила 46.2 ц/га (в контроле 39.4 ц/га).

Дальнейшие эксперименты проводились путем опрыскивания 0.1%, 0.01% и 0.02% препаратом на полях, засеянных хлопчатником сорта «Бухара-6» в фермерском хозяйстве «Нуристан агро олам» Косонского района Кашкадарьинской области. Наилучший показатель составил 36.2 ц/га с первого урожая, 7.6 ц/га со следующего урожая, общая урожайность составила 43.8 ц/га (в контроле 35.7 ц/га).

Хлопчатник также опрыскивали водными растворами препарата и биопрепаратом МЭРС (экстракт растения с микроэлементами) в дозах 0.1, 0.01 и 0.02%. Эксперименты проводились на сортах хлопчатника Бухара-6 и Бухара-8 (в вегетационный период) на полях в фермерском хозяйстве «Нуристан агро олам» Косонского района Кашкадарьинской области. В экспериментах препарат показал хороший эффект.

***Повышение урожайности различных сельскохозяйственных культур препаратом «Олтин куз».*** При обработке семян картофеля препаратом «Олтин куз» установлено, что его урожайность увеличилась на 27-36 ц/га, а масса каждого плода картофеля увеличилась в 1.3 раза по сравнению с контролем. Опыты проведены с 0.1%, 0.01% и 0.02% растворами препарата на клубнях семенного сорта картофеля «Богызакан» на полях производственного кооператива «Бодом яроги» Камашинского района Кашкадарьинской области. Наилучшая урожайность наблюдалась при использовании 0.02% раствора препарата, в целом с одного гектара поля было собрано 88 т (52 т в контроле).

Влияние препарата на урожайность кукурузы изучали путем опрыскивания 0.1%, 0.01% и 0.02% растворами кукурузы сортов «Келажак» и «Кумкишлок» на полях фермерского хозяйства «Тогаев Анвар» Косонского района Кашкадарьинской области. На поле, обработанном 0.02% раствором препарата, собрано 68.4 ц семян кукурузы с гектара (30 ц в контроле). Также общая урожайность, полученная с синей части кукурузы, составила 239 ц/га, в случае препарата (0.02%) - 398 ц/га с площади поля.

В течение вегетационного периода посевы на полях, засеянных сортами томатов «Мустакиллик-26» и «Сурхан», обрабатывали 0.1%, 0.01% и 0.02% препаратом путем опрыскивания. Обработанных 0.02% раствором томатов сорта «Мустакиллик-26» собрано 41 т с гектара и 36 т сорта «Сурхан».

При испытании показателя ЛД<sub>50</sub> препарата «Олтин куз» на белых мышах он оказался малотоксичным (830 мг/кг).

Следует отметить, что в моей кандидатской работе приведены сведения о препарате «Юлдузча» на основе N,N-бис-( $\alpha$ -цианизопропил)этилендиамина (9), обладающем ростостимулирующей активностью. Развивая эти исследования, в течение следующих нескольких лет полевых испытаний определили оптимальную препаративную форму и норму расхода аминонитрила (9). В результате вещество с новой препаративной формой было зарегистрировано как препарат «Олтин куз» в государственном учреждении «Центр интеллектуальной собственности» при Министерстве юстиции РУз и ему присвоен номер товарного знака MGU20222031, а также на ростостимулирующую активность соединения получен патент на изобретение за номером №IAP 07542.

В четвертой главе диссертации представлена экспериментальная часть, методы синтеза и химических модификаций соединений, методы идентификации и определения структуры соединений: в частности, описаны результаты хроматографии (ТСХ), спектроскопии (ИК-,  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$  ЯМР), масс-спектрометрии.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые систематически проведен многокомпонентный одnoreакторный синтез *моно*- и *бис*-аминонитрилов в присутствии алифатических (первичных и вторичных), ароматических, гетероциклических аминов и органических и неорганических цианирующих агентов, синтезированы 55 (42 новых) соединений и предложена их структура на основе современных физических методов исследования.
2. Реакции нуклеофильного замещения диаминов в присутствии ацетонциангидрина и альтернативных цианирующих агентов протекают в зависимости от условий (водопритягивающие соли, отгонка воды) и соотношения реагентов (1:1 или 1:2) и температуры ( $-15^{\circ}\text{C}$ ;  $5+7^{\circ}\text{C}$ ;  $20+25^{\circ}\text{C}$ ), разработаны методы селективного образования *моно*- и *бис*-аминонитрилов или их смесей и предложены механизмы реакций.
3. Впервые реакцией природного алкалоида цитизина, ацетонциангидрина и бензальдегида осуществлен синтез арил-гетерильного гибридного стереоизомера с ацетонитрильным “мостиком” при участии щелочного катализатора ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) и с помощью PCA и физических методов исследований было доказано, что атом углерода  $\text{C}7'$ , содержащий нитрильную группу, имеет S-конфигурацию.
4. В результате квантово-химических исследований (программа Gaussian98, методы B3LYP/6-311G, DFT-B3LYP) строения и реакционной способности (амино)нитрилов, синтезированные или сравнительно отобранные в ходе исследований продуктов их модификации теоретически обоснованы, что электроноакцепторные группы в молекуле оказывают существенные влияния на распределение заряда и направления реакций электрофильного замещения/присоединения.
5. Впервые обнаружено, что реакции анилинов с электронодонорной группой в *para*-положении с образованием *моно*-аминонитрилов протекают легче и

- с высокими выходами, чем у анилина, это объясняется низкой основностью анилина, пространственными факторами, повышением основности аминов за счет электронодонорных действий метильных и метоксигрупп и облегчением реакций нуклеофильного замещения, и предложен механизм реакции.
6. На основе различных классов кетонов и бензальдегидов получены циангидрины, служащие синтонами для практической органической химии, и в результате их нуклеофильного замещения с аминами разработаны методы мультикомпонентного одnoreакторного синтеза *моно-* и *бис-*аминонитрилов.
  7. Впервые изучены мультикомпонентные реакции (MCRs) различных классов аминов и диаминов с участием неорганической цианирующей системы [(цианиды+ацетон+AcOH)] и рекомендованы в качестве альтернативных цианирующих агентов, проведены целенаправленные химические модификации (электрофильное замещение/присоединение) некоторых полученных моно- и бис-аминонитрилов.
  8. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие ингибирующими, ростостимулирующими и фунгицидными свойствами. В результате изучения закономерности «структура-биологическая активность» в ряду аминонитрилов установлено, что среди соединений **9** [(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] < **11** [(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>] < **12** [(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>] стимулирующая активность возрастает с увеличением количества метиленовой группы.
  9. Впервые осуществлен неселективный полный гидролиз *бис-*аминонитрилов, разработаны высокоэффективные методы синтеза *бис-*аминокислот с высоким синтетическим потенциалом, содержащих одновременно две карбоксильные группы, совместимые с принципами «зеленой химии» и рекомендованы механизмы реакций.
  10. Определена оптимальная норма расхода субстанции «Олтин куз» с новой препаративной формой, данная форма зарегистрирована как препарата «Олтин куз» в государственном учреждении «Центр интеллектуальной собственности» при Министерстве юстиции Республики Узбекистан, и ему присвоен номер товарного знака MGU20222031, а также на ростостимулирующую активность субстанции получен патент на изобретение за номером №IAP 07542.
  11. Разработанные в результате исследований методы синтеза и модификации, а также методы, имеющие практическое значение, механизмы реакций рекомендованы к использованию в теоретической и практической органической химии.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 02/30.01.2020.K/T.104.01  
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT THE  
INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

---

**KARSHI STATE UNIVERSITY  
INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**KODIROV ABDUAKHAD ABDURAKHIMOVICH**

**SYNTHESIS, QUANTUM CHEMICAL CLASSIFICATION,  
MODIFICATION, BIOLOGICAL ACTIVITY OF ALIPHATIC AND  
HETEROCYCLIC NITRILES AND AMIDES**

**02.00.03 – Organic chemistry**

**ABSTRACT  
of the dissertation of doctor of chemical sciences (DSc)**

**Tashkent – 2024**

**The topic of the doctoral dissertation (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan under the number B2022.3.DSc/K136.**

The dissertation has been prepared at the Institute of the Chemistry of Plant Substances and Karshi State University.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.icps.academy.uz](http://www.icps.academy.uz)) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

<b>Scientific advisor:</b>	<b>Elmuradov Burkhon Zhurayevich</b> Doctor of chemical sciences, professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Abdushukurov Anvar Kabirovich</b> Doctor of chemical sciences, professor <b>Bozorov Khurshed Abdulloyevich</b> Doctor of chemical sciences, professor <b>Zhurakulov Sherzod Niyatkabulovich</b> Doctor of chemical sciences, Senior Researcher
<b>Leading organization:</b>	<b>Tashkent Pharmaceutical Institute</b>

The defense will take place on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 year \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific council DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100170, Tashkent, 77 M. Ulugbek street. Phone: 71 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48), e-mail: [plant.inst@icps.org.uz](mailto:plant.inst@icps.org.uz), [ixrv@mail.ru](mailto:ixrv@mail.ru).

Dissertation is registered at the Information Resource Centre of Chemistry of Plant Substances (registration number\_\_\_\_). (Address: 100170, Tashkent, 77 M. Ulugbek street. Phone: (+99871) 262-59-13, Fax: (+99871) 262-73-48), e-mail: [nhidirova@yandex.ru](mailto:nhidirova@yandex.ru)).

Abstract of the dissertation is distributed on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024.

(Protocol at the register №\_\_ dated \_\_\_\_\_ 2024)

**Sh.Sh. Sagdullayev**  
Chairman of Scientific Council on awarding  
of scientific degrees, academician

**N.K. Khidirova**  
Secretary scientific of Scientific Council on awarding  
of Scientific degrees, Candidate of chemical sciences,  
Senior researcher

**E.Kh. Botirov**  
Chairman of Scientific seminar under Scientific Council  
on awarding of scientific degrees, Doctor of chemical sciences,  
Professor

## INTRODUCTION (abstract of the doctoral (DSc) dissertation)

**The aim of the research work** is development of improved one-pot methods for the synthesis of aminonitriles in a series of aliphatic, aromatic and heterocyclic amines using the Strecker reaction, carrying out their targeted chemical transformations, comparative analysis of the results, determining the structures, physicochemical and biological properties of the resulting compounds.

**The objects of the study** are aliphatic and aromatic amines, diamines, as well as aliphatic, aromatic and heterocyclic cyanohydrins, mono- and bis-aminonitriles, new derivatives obtained as a result of their chemical transformations.

**The scientific novelty of the dissertation research** is as follows:

for the first time, the condensation of aliphatic, aromatic, heterocyclic amines and aliphatic diamines with acetone cyanohydrin was systematically studied and it was found that, depending on the structure of the substrate, the ratio of reagents, temperature and duration of reactions, mono- and bis-aminonitriles of various structures are formed;

it has been established that the cyanation reactions of amines and diamines in the presence of certain organic (acetone cyanohydrin, ACH) and a mixture of inorganic cyanides (NaCN, KCN, NH<sub>4</sub>CN) with acetone proceeds according to the mechanism of one-pot synthesis and are recommended as an alternative cyanation agents;

the synthesis of aminonitriles is a reversible process, and it has been established that reactions are carried out with water-attracting agents (dry Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CaCl<sub>2</sub>) or by distillation of water, and the products are formed in a relatively short time and in high yield;

it has been established that nucleophilic substitution reactions involving diamines and ACH in a reagent ratio of 1:1 selectively form mono-aminonitriles in high yields at a significantly lower temperature (-15<sup>0</sup>C); a decrease or increase in temperature leads to a decrease in the yield of the product or the formation of a mixture of mono- and bis-aminonitriles;

it has been established that reactions of nucleophilic substitution of diamines in the presence of acetone cyanohydrin and alternative cyanating agents [(cyanides + acetone)] in a reagent ratio of 1:2 under mild conditions (20-25<sup>0</sup>C) lead only to bis-aminonitriles;

it was found that the formation reactions of monoaminonitriles of substituted anilines with an electron-donating group in the *para*-position (methods A, B, C, D) are more effective compared to aniline, which is associated with the low basicity of aniline, spatial factors, the increased basicity of amines is explained due to the electron-donating effect methyl and methoxy groups, the ease of nucleophilic substitution reactions, and the reaction mechanism was proposed;

nucleophilic substitution reactions of cyanohydrins synthesized on the basis of ketones (methyl ethyl ketone, cyclohexanone), benzaldehyde and *p*-substituted benzaldehydes with aliphatic, heterocyclic and aromatic amines were carried out,

and methods for multicomponent one-pot synthesis of mono- and bis-aminonitriles and reaction mechanisms were proposed;

for the first time, as a result of the reaction of the natural alkaloid cytosine with acetone cyanohydrin and some aromatic aldehydes in the presence of an alkaline catalyst ( $K_2CO_3$ ), aminonitriles with an additional asymmetric carbon atom in the molecule were synthesized, and their diastereomers were proven using X-ray diffraction analysis and physical research methods;

as a result of quantum chemical studies (Gaussian98 program, methods B3LYP/6-311G, DFT-B3LYP) of the structure and reactivity of (amino)nitriles, synthesized or comparatively selected in the course of research, products of their modification, it is theoretically substantiated that electron-withdrawing groups (nitrile, amide, thioamide) in the molecule have a significant effect on the charge distribution and direction of reactions with electrophilic agents (*ipso*-substitution and electrophilic addition);

complete hydrolysis of some synthesized bis-aminonitriles under various conditions occurs non-selectively; it has been established that as a result of the hydrolysis of both nitrile groups, a new bis-amino acid - 2,2'-(butane-1,4-diylbis(azandiyl))bis(2-methylpropane acid) is formed in high yield, which serves as an important building-block for organic synthesis and the reaction mechanism has been proposed;

hydrolysis of some of the obtained mono- and bis-aminonitriles was carried out, the synthesis of mono- and di-substituted derivatives under the influence of electrophilic reagents (acid anhydrides and acid chlorides) was carried out, and factors (temperature, catalyst) influencing the course of reactions were determined and the reaction mechanism was recommended.

**Implementation of the research results.** Based on scientific results of research on the synthesis of  $\alpha$ -aminonitriles and their various new derivatives, determination of the structure and biological activity of compounds obtained as a result of their chemical transformations:

on N,N-bis-( $\alpha$ -cyanoisopropyl)ethylenediamine, which has growth properties, a patent for an invention was received from the Center for Intellectual Property under the Ministry of Justice of the Republic of Uzbekistan (№IAP 07542, 2023). As a result, a highly water-soluble, low-toxic and highly effective synthetic stimulant was created for widespread use in agriculture;

the textbook "For laboratory training in organic chemistry" was published, approved by order of the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan No. 314 dated July 17, 2023 (permission No. 314-207, 2023). As a result, students studying in this area have the opportunity to use a textbook that reflects modern chemical experiments;

methods for the synthesis of nitriles with an asymmetric carbon atom of heterocyclic amines and aromatic aldehydes in the presence of acetocyanohydrin were used in the fundamental project FA-F7-T207 "Theoretical problems of the formation of an asymmetric center in the molecule of biologically active heterocyclic compounds", carried out in 2012-2016 (Certificate 4/1255-2483 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated November 8, 2023). As

a result, the project succeeded in creating effective methods for the production of natural (alkaloid cytisine) and synthetic (piperidine, morpholine) nitriles of secondary amines with an asymmetric carbon atom;

there is a certificate No. 04/30-04/8646 dated November 21, 2022 from the Ministry of Agriculture of the Republic of Uzbekistan, confirming the results of using the preparation to increase cotton-tree harvest. As a result, it was found that cotton-tree treated with the preparation increases resistance to various diseases and, as a result of early harvest, the prolificness is 40 c/ha, profitableness is 11.8%;

based on the results of using the drug in experimental testing practice in a number of farms, Certificate №01/03-3392 of the “Council of farmers, farms and landowners of Uzbekistan” dated December 23, 2022 was received. As a result, the drug is recommended for use in order to increase the economic efficiency of cluster enterprises and farms, and the possibility of obtaining additional harvest has been created;

the preparation “Oltin Kuz”, which exhibits growth-stimulating properties, has received a Certificate as a trademark of the Center for Intellectual Property under the Ministry of Justice of the Republic of Uzbekistan (MGU 47964, 2023).

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 199 pages.

## ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

### LIST OF PUBLISHED WORKS

#### I бўлим (часть I; part I)

1. Кодиров А.А. Органик молекулаларни нитриллаш: муаммолари ва истикболлари // - Монография. -Қарши: “Intellekt”, -2022. 138 с.
2. Mamarahmonov M.Kh., Belen’kii L.I., Chuvytkin N.D., Ashirmatov M.A., Elmuradov B.Zh., Ortikov I., Kodirov A., Shakhidoyatov Kh.M., Quantum chemical studies of pyrimidin-4-ones. 4. Electronic structure and reactivity of substituted 2-oxo(thioxo)thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones. Mechanism of *ipso*-substitution of methyl group by nitro group // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. – Springer, USA. 2014, -V.63, -№9, -P.1986-1992 (№40, RG, IF - 0.57).
3. Nasrullaev A.O., Turgunov K. K., Zhurayev B. B., Kadyrov A. A., Elmuradov B. Zh. Synthesis and study of influence of the methylene group quantity on the structural behavior of polymethylene-quinazolinethiones // *Journal of Basic and Applied Research*, -JBAAR, Jordan. -2016. -V.2. -№4. -P.552-555 (№23, SJIF - 7.33).
4. Кодиров А.А. Ацетонциангидринни турли аминлар билан реакцияларини ўрганиш // *ЎзМУ хабарлари* - 2017, - №3/1, -С.382-385 (02.00.00, №12).
5. Кодиров А.А., Тожимухамедов Х.С., Элмуратов Б.Ж., Мейлиева М., Абдугоффоров А.А. Бензальдегидциангидриннинг аминлар билан ўзаро реакциялари // *ЎзМУ хабарлари*. -Ташкент. -2017, -№3/2, -С.422-424 (02.00.00, №12).
6. Kodirov A.A., Hakimova Z.M., Mukarramov N.I., Turgunov K.K. Synthesis and X-Ray analyse of N,N-bis-(cyanisopropil)-ethylenediamine // *Узбекский биологический журнал*. -Ташкент. -2017. -№4. -С.75-78 (03.00.00, №5).
7. Чулиев Ж.Р., Юсупова Ф.З., Косимова Х.И., Кодиров А.А. Синтез некоторых  $\alpha$ -аминонитрилов // *Universum: Химия и биология*: -Москва. - 2019. - № 3 (57), -С. 61-64 (02.00.00, №2).
8. Чулиев Ж.Р., Норбоева Г.Б., Кодиров А.А., Мамарахмонов М.Х., Аскарлов И.Р. Реакции ацилирования  $\alpha$ -аминонитрилов // *Universum: Химия и биология*: - Москва. -2019. - № 9 (63), -С.34-37 (02.00.00, №2).
9. Чулиев Ж.Р., Юсупова Ф.З., Кодиров А.А., Мамарахмонов М.Х., Аскарлов И.Р. Изучение реакции бензолирования  $\alpha$ -аминонитрилов // *Universum: Химия и биология*: - 2019. - № 11 (65), -С.62-64 (02.00.00, №2).
10. Chuliyev J.R., Kodirov A.A., Mamarahmonov M.X., Askarov I.R. Synthesis, crystal structure of mono- and bis- $\alpha$ -aminonitriles and classification based on chemical composition. *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*. - 2020, -№9-10. -P.47-52 (02.00.00, №2).

11. Чулиев Ж.Р., Наимов Н.А., Кодиров А.А., Элмурадов Б.Ж., Аскарлов И.Р., Фозилов С.Ф.  $\alpha$ -Аминонитрилларни ациллаш реакциялари. *Фан ва технологиялар тараққиёти*. -2020, - №3. -С.80-83 (02.00.00, №14).
12. Chuliyev J.R., Yusupova F.Z., Kodirov A.A., Berdimurodov E.T., Turg'unov K.K. Synthesis, X-ray characterization, IR vibrational frequencies, NMR chemical shifts and DFT properties of 2,7-dimethyl-2,7-dicyanide-3,6-diazaoctane. *International Journal of Innovative Technology and Exploring Engineering*. -IJITEE, India. -2020. -Vol. 9. -Issue 3. P.396-404 (№23, SJIF-1.0)
13. Отамуродов М., Очилова Ф., Жўраева М., Чўлиев Ж., Кодиров А.А. 2,7-Диметил-2,7-дицианид-3,6-диазаоктан ва унинг ҳосилалари синтези ҳамда таснифланиши // *ЎзМУ хабарлари*. -Ташкент. -2021, -№3/2, -С.304-307 (02.00.00, №12).
14. Мамарахмонов М.Х., Кодиров А.А., Аскарлов И.Р., Элмурадов Б.Ж. Квантово-химическое изучение реакции синтеза N,N-бис( $\alpha$ -цианизопропил)-этилендиамина // *Universum: Химия и биология*: -Москва. -2022. -№8 (98), -С.45-48 (02.00.00, №2).
15. Кодиров А.А., Боймуродов Б., Эштемиров Э., Примов А. Ароматик аминларнинг цианлаш реакцияларини ўрганиш // *ЎзМУ хабарлари*. -Ташкент. -2022, -№3/2/1, -С.370-372 (02.00.00, №12).
16. Кодиров А.А., Мамарахмонов М.Х., Элмурадов Б.Ж., Элмуродов Ч.Ж., Ҳайдарова М. Квантово-химическое обоснование синтеза N,N-бис( $\alpha$ -цианизопропил)пропилендиамин // *Universum: Химия и биология*: -Москва. -2022. Часть 2. -№12 (102), -С.67-70 (02.00.00, №2).
17. Кодиров А.А. Изучение реакции цианирования аминов // *Universum: Химия и биология*: -Москва. -2022. Часть 3. - №12(102), -С.27-30 (02.00.00, №2).
18. Кодиров А.А., Мамарахмонов М.Х., Элмурадов Б.Ж., Жураева М.И., Расулов А.А., Нумонова Ф. Квантово-химическое обоснование синтеза N,N-бис( $\alpha$ -цианизопропил)тетраметилендиамин // *Universum: Химия и биология*: -Москва. -2023. Часть 2. -№ 1(103), -С.23-26 (02.00.00, №2).
19. Ataqlulova D., Bobomurodov U., Oripova L., Ismatov Sh., Kurbanov M., Kodirov A. A new highly effective inhibitor based on 2,7-dimethyl-2,7-dicyano-3,6-diazaoctan // *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. -2023. -Vol.14. - Issue 02. -P.883-889 (№41, SCImago, IF-1.65).
20. Исмаилова Д.С., Махмудов У.С., Бобакулов Х.М., Элмурадов Б.Ж., Кадиров А.А., Шахидоятлов Х.М., Ташходжаев Б. Синтез и структурные исследования нитрилов цитизинилфенилуксусных кислот // *Химия природных соединений*. -2024. -№2. -С.258-262 (№11, Springer, IF-0.8).
21. Кодиров А.А., Йулдашев Ш.У., Элмурадов Б.Ж., Отамуродов М.Р., Мукаррамов Н.И., Мамарахмонов М.Х., Якубов У.М. // N,N-бис( $\alpha$ -

цианизопропил)этилендиамин с ростостимулирующей активностью // Патент №IAP 07542 (Узбекистан). Опубликовано в 31.10.2023.

## II бўлим (часть II; part II)

22. Кодиров А.А. Органик кимё фанидан лаборатория машгулотлари учун // Ўқув қўлланма. -Қарши: “Intellect”, -2023. 233 с.
23. Кодиров А.А. Кимёда компьютер моделлаштириш // - Ўқув қўлланма. - Қарши: “Intellect”, -2021. 70 бет.
24. Чулиев Ж.Р., Кодиров А.А., Қосимова Х.Д., Элмуродов А.А. Хроматография усули ва ундан кимёвий таҳлилларда фойдаланиш // ҚарДУ хабарлари. - 2018. - 4(38). 10-13 бетлар.
25. Чулиев Ж.Р., Наймов Х., Саидакбарова Р.Н., Норбоева Г.Б., Кодиров А.А.  $\alpha$ -Аминонитриллари ациллаш ва бензоиллаш реакцияларини ўрганиш. ҚарДУ хабарлари. - 2019. - №4. 17-21 бетлар.
26. Chuliyev J.R., Kodirov A.A., Mukarramov N.I. Acylation and benzylation reactions of  $\alpha$ -aminonitriles, XIII International Symposium on the Chemistry of Compounds. Shanghai. October 16-19. 2019. P.83
27. Чулиев Ж.Р., Кодиров А.А. Реакции ацилирования  $\alpha$ -аминонитрилов. Международной научно практической конференции “Наука и образование в современном мире; вызовы XXI века” Нур-султан. 2019 г. 1-том. С. 247-250.
28. Чулиев Ж.Р., Юсупова Ф.З., Норбоева Г.Б., Кодиров А.А. Баъзи бир  $\alpha$ -аминонитриллар тузилишини ўрганиш. “Турли физик-кимёвий усуллар ёрдамида нефть ва газни аралашмалардан тозалашнинг долзарб муаммолари” мавзусидаги Республик илмий-амалий конференцияси материаллари. Қарши ш. 2019. 9-16 апрель, 399-401 бетлар.
29. Чулиев Ж.Р., Кодиров А.А. Синтез новых  $\alpha$ -аминонитрилов. International scientific journal “Global science and innovations 2020: Central Asia” Nur-sultan: Kazakhstan, June-July 2020. -С.11-14.
30. Отамуродов М.Р., Кодиров А.А. Изучение реакции ацилирования 2-(2-аминоэтил)амино-2-метилпропионитрила в присутствии триэтиламина “Global science and innovations 2020: Central Asia” Nur-sultan: Kazakhstan, December, - 2021. Стр: 48-50.
31. Киямов М., Кодиров А. Избирательное моноацилирование 1-N-( $\alpha$ -цианциклогексил-1)этилендиамина // Фан, тараққиёт ва ёшлар. Илмий-амалий конференция материаллари. -Қарши. – 2014. 249-250 бетлар.
32. Мусурмонов О., Кодиров А. Кимёвий бирикмаларнинг тузилиши ва хоссаларини ўрганишда квант-кимёвий ҳисоблашларнинг аҳамияти. // Илм-фан ва инновация. Илмий-амалий конференция материаллари. - Қарши. – 2015. 86-88 бетлар.
33. Холиқова Г., Юсупова Ф., Кодиров А., Шодиев Ғ. // Кимё фанида ишлатиладиган ҳисоблаш мажмуалари. // ФАН, ТАРАҚҚИЁТ ВА ЁШЛАР (8-нашр) Илмий-амалий конференция материаллари. I-жилд. -Қарши. - 2015. 370-372 бетлар.

34. Кодилов А.А., Шодиев Ф.Ч., Эргашева Р.Ў., Мейлиева М.  $\alpha$ -Аминонитрилларни ациллаш ва бензоиллаш реакцияларини // ҚарДУ хабарлари. –2017. №1. 32-35 бетлар.
35. Meylieva M.T., Kodirov A.A., Mykarramov N.I., Turgunov K. // Synthesis and X-ray analysis of  $\alpha$ -amino nitriles // 12<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. ABSTRACTS 324 7-8, September 2017. Tashkent, Uzbekistan. P.324.
36. Жураева М.И., Юсупова Ф.З., Кодилов А.А., Мамаракмонов М.Х., Асқаров И.Р. Изучение реакции синтеза некоторых  $\alpha$ -аминонитрилов // Вопросы инновационного развития науки, образования и техники. Международная научно-практическая конференция. г. Андижан. – 2022. С. 440-441.
37. Yusupova F.Z., Jurayeva M.I., Eshtimerov E., Kodirov A.A., Mamaraxmonov M.X. Trietilamin ishtirokida ba'zi  $\alpha$ -aminonitrillarni atsillash va ularni tasniflash // Tovarlar kimyosi va xalq tabobati muammolari va istiqbollari mavzusida IX Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari. Andijon. 2022 y. 15-16 sentabr) 103-105 betlar.
38. Xidirov Sh.B., Kodirov A.A., Primov A.B.  $\alpha$ -Aminonitrillar sintezi va ularning tasniflanishi // Tovarlar kimyosi va xalq tabobati muammolari va istiqbollari mavzusida IX Xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari (Andijon. 2022 y. 15-16 sentabr) 105-107 betlar.
39. Xidirov Sh.B., Primov A.B., Kodirov A.A.  $\alpha$ -Aminonitrillar sintezi va ularning tasniflanishi // Кимёнинг ривожиди фундаментал, амалий тадқиқотлар ва уларнинг истикболлари. Республика илмий-амалий анжумани материаллари. – 2022. Тошкент. 144-145 бетлар.
40. Yusupova F.Z., Jurayeva M.I., Eshtimerov E., Kodirov A.A. // Trietilamin ishtirokida ba'zi  $\alpha$ -aminonitrillarni atsillash. Кимёнинг ривожиди фундаментал, амалий тадқиқотлар ва уларнинг истикболлари. Республика илмий-амалий анжумани материаллари. – 2022. Тошкент. 148-149 бетлар.
41. Kodirov A.A., Elmuradov B.J., Gerald Dräger, Holger Butenschön // Synthesis and crystal structural analysis of methylene-group bridged bis-aminonitriles // "Problems and prospects of chemistry of goods and folk medicine". Materials of the X<sup>th</sup> International scientific and practical conference. -Andijan, September 14-15, 2023. -P. 42-44.
42. Кодилов А.А., Тошева М.Д., Шодмонов Б.Б., Элмуродов Ч.Ж., Абдурахимов М.А., Дўстов А.Ю. // Турли синф аминонитрилларнинг замонавий синтез усуллари. Materials of International scientific-practical conference «Theoretical and experimental chemistry and modern problems of chemical technology». -Karshi. Oktober 19-20, 2023. -P.438-441.

Автор выражает свою благодарность директору Института химии растительных веществ АН РУз, академику Ш.Ш. Сагдуллаеву за оказанные научные консультации.

---

Муаллиф ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти директори, академик Ш.Ш. Сагдуллаевга илмий маслахатлари учун ўз миннатдорлигини билдиради.

Авореферат «Кимё ва кимё технологияси журнали» тахририятида  
тахрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 07.02.2024 йил.  
Қоғоз бичими 60x84 1/16. Адади 100 нусха.  
Буюртма №83.  
“Go To Print” ХК босмахонасида чоп этилди.  
Тошкент ш., Широқ кўчаси, 100-уй.