

**CHIRCHIQ DAVLAT PEDAGOGIKA UNIVERSITETI  
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI  
DSc03/30.09.2020.K.82.02 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**SAMARQAND DAVLAT UNIVERSITETI**

**XUDOYBERDIYEVA AZIZA ABDUMAJITOVNA**

**KARBONIL BIRIKMALAR VA GOMOVERATRILAMIN  
ISHTIROKIDAGI UCH KOMPONENTLI REAKSIYALAR ASOSIDA  
YENAMINONLAR SINTEZI**

**02.00.03 – Organik kimyo**

**KIMYO FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)  
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

**Chirchiq – 2025**

**Kimyo fanlari bo‘yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi  
avtoreferati mundarijasi**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии  
(PhD) по химическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on  
Chemical sciences**

**Xudoyberdiyeva Aziza Abdumajitovna**

“Karbonil birikmalar va gomoveratrilamin ishtirokidagi uch komponentli  
reaksiyalar asosida yenaminonlar sintezi” ..... 3

**Худойбердиева Азиза Абдумажитовна**

Синтез енаминонов на основе трехкомпонентных реакций с участием  
карбонильных соединений и гомовератрилами́на ..... 21

**Khudoyberdiyeva Aziza**

Synthesis of enamines based on three-component reactions involving  
carbonyl compounds and homoveratrylamine ..... 39

**E‘lon qilingan ishlar ro‘uxati**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 42

**CHIRCHIQ DAVLAT PEDAGOGIKA UNIVERSITETI  
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI  
DSc03/30.09.2020.K.82.02 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

---

**SAMARQAND DAVLAT UNIVERSITETI**

**XUDOYBERDIYEVA AZIZA ABDUMAJITOVNA**

**KARBONIL BIRIKMALAR VA GOMOVERATRILAMIN  
ISHTIROKIDAGI UCH KOMPONENTLI REAKSIYALAR ASOSIDA  
YENAMINONLAR SINTEZI**

**02.00.03 – Organik kimyo**

**KIMYO FANLARI BO‘YICHA FALSAFA DOKTORI (PhD)  
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

**Chirchiq – 2025**

**Kimyo fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi Oliy attestatsiya komissiyasida B2023.4.PhD/K689 raqam bilan ro'yxatga olingan.**

Dissertatsiya Samarqand davlat universitetida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengash veb-sahifasida ([www.cspi.uz.ilmiy-kengash](http://www.cspi.uz.ilmiy-kengash)) va «Ziyonet» Axborot-ta'lim portalida ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) joylashtirilgan.

**Ilmiy rahbar:**

**Saidov Abdusalom Shomurodovich**  
kimyo fanlari falsafa doktori, dotsent

**Rasmiy opponentlar:**

**Abdushukurov Anvar Kabirovich**  
kimyo fanlari doktori, professor

**Vapoyev Husnitdin Mirzoyevich**  
texnika fanlari doktori, professor

**Yetakchi tashkilot:**

**Nizomiy nomidagi Toshkent davlat pedagogika Universiteti**

Dissertatsiya himoyasi Chirchiq davlat pedagogika universiteti huzuridagi DSc.03/30.09.2020.K.82.02 raqamli Ilmiy kengashning 2025 yil «30» 04 soat 14<sup>00</sup> da majlisida bo'lib o'tadi (Manzil: 111720, Toshkent viloyati Chirchiq shahri, Amir Temur ko'chasi, 104-uy. Tel.: (+998) 70-716-68-05, faks (0370) 716-68-11; e-mail: tvchdpi\_k.kengash@umail.uz).

Dissertatsiya bilan Chirchiq davlat pedagogika universitetining Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (366 raqami bilan ro'yxatga olingan). Manzil: 111720, Toshkent viloyati Chirchiq shahri, Amir Temur ko'chasi, 104-uy. Tel.: (+998) 70-716-68-05, faks (0370) 716-68-11; e-mail: tvchdpi\_k.kengash@umail.uz.

Dissertatsiya avtoreferati 2025 yil «17» 04 kuni tarqatildi.

(2025 yil «17» 04 da 24 raqamli reyestr bayonnomasi).

  
**O.E.Ziyadullayev**  
Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash raisi, k.f.d., professor  
**G.Q.Otamuxamedova**  
Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash ilmiy kotibi k.f.d.  
**A.G.Maxsumov**  
Ilmiy darajalar beruvchi Ilmiy kengash qoshidagi ilmiy seminar raisi, k.f.d., professor

## **KIRISH (falsafa doktori (PhD) dissertatsiyasi annotatsiyasi)**

**Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati.** Bugungi kunda dunyoda inson salomatligiga jiddiy xavf tug'diruvchi kasalliklarning kelib chiqishi va rivojlanishi yangi biologik faol birikmalarni izlashni taqozo qilmoqda. Natijada yuqori ehtiyojga ega organik moddalar va materiallar ishlab chiqarish yildan yilga ortib bormoqda, bu esa nozik organik sintez asosida yangi avlod organik moddalar olish, ularning qo'llanish sohasini keng ko'lamda o'rganishni taqozo qilmoqda. Jumladan, yuqori faollikga ega bo'lgan yenaminon hosilalari olishning yangi usullarini topish, fizik-kimyoviy xususiyatlarini tadqiq qilish hamda maqsadli qo'llanish sohaslarini aniqlash dolzarb hisoblanadi. Ayniqsa, yenaminonlardan tibbiyot, farmakologiya, biotexnologiya, neft kimyosi va kimyoviy texnologiya sanoatida yuqori sifatli preparatlar sifatida foydalanish muhim ahamiyat kasb etadi.

Dunyoda yangi yenaminon birikmalari asosida sitotoksik faol birikmalarning bir bosqichli sintezi uchun muqobil usullarini aniqlash, jarayonlar borishi va mahsulot unumiga turli omillarning ta'sirini o'rganish, yangi katalitik sistemalarni qo'llash, ishlab chiqarish texnologiyalarini joriy etish, ularning fizik-kimyoviy, farmakologik va biologik xossalarini o'rganish, tarkibi va tuzilishini aniqlash bo'yicha keng qamrovli tadqiqotlar bajarilmoqda. Bu borada, potensial faol geterohalqali birikmalar, xususan, yenaminon hosilalarining turli birikmalar bilan hosil qilgan mahsulotlari tuzilishini aniqlash va istiqbolli moddalarni maqsadli sintez qilish, ular asosida samarali biologik faol preparatlar yaratishga alohida e'tibor berilmoqda.

Respublikamizda mahalliy mahsulotlarni ishlab chiqarishni rivojlantirish yo'nalishida ilmiy izlanishlarni tashkil etish va ichki bozorni sifatli mahsulotlar bilan ta'minlash borasida keng qamrovli ishlar amalga oshirilmoqda. Bu borada yenaminon va ularning turli hosilalarini olishning muqobil usullarini ishlab chiqish va ularni amaliyotga joriy etish bo'yicha qator tadqiqot olib borilib, muayyan natijalarga erishilmoqda. "2022-2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasida "milliy iqtisodiyot barqarorligini taminlash va yalpi ichki mahsulotda sanoat ulushini oshirishga qaratilgan sanoat siyosatini davom ettirib, mahsulotlarni ishlab chiqarish hajmini 1,4 barobarga oshirish"<sup>1</sup>ga yo'naltirilgan muhim vazifalar belgilab berilgan. Bu borada selektiv katalitik sistemalarda aminlar va karbonil birikmalar asosida olinadigan yenaminon birikmalarini sintez qilish usullarini topish, ularni identifikatsiyalash va ulardan samarali biologik faol moddalarni yaratishga yo'naltirilgan ilmiy-amaliy tadqiqotlar muhim amaliy ahamiyatga ega hisoblanadi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-son "2022-2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida", 2020-yil 2-martdagi PF-5953-son "Ilm, ma'rifat va raqamli iqtisodiyotni rivojlantirish yilida amalga oshirishga oid Davlat dasturi to'g'risida", 2018-yil 25-oktabrdagi PQ-3983-son "O'zbekiston Respublikasida kimyo sanoatini rivojlantirishni yanada takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida"

---

<sup>1</sup> O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi PF-60-son "2022-2026 yillarga mo'ljallangan yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida"gi Farmoni.

2018-yil 17-yanvardagi PQ-3479-son “Mamlakat iqtisodiyoti tarmoqlarining talab yuqori bo‘lgan mahsulot va xomashyo turlari bilan barqaror ta’minlash chora-tadbirlari to‘g‘risida”gi farmonlari va qarorlari hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me’yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu dissertatsiya tadqiqoti natijalari muayyan darajada xizmat qiladi.

**Tadqiqotning respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo‘nalishlariga mosligi.** Ushbu tadqiqot respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining VII. Kimyo texnologiyalari va nanotexnologiyalar va VI. Tibbiyot va farmakologiya ustuvor yo‘nalishlariga muvofiq bajarilgan.

**Muammoning o‘rganilganlik darajasi.** Dunyoning ko‘pgina mamlakatlarida yenaminonlar sintezi, ularning tuzilishi, xilma-xilligi, kimyoviy xossalari, biologik faolligini o‘rganishga oid izlanishlar jadal olib borilmoqda. Bu borada xorijlik olimlar – R. Kumar, M. Sindrik, S.N. Bangalor, M.M. Ghorab, B. X. Masocha, V. Niphakis, A.Q. Siddiqui, H.K. Drandarov, H.F. Zohdi, S.M. Rateb, C.O. Okoro, J. Rodriguez, Venugopala va boshqalar yenaminonlarning sintezi, reaksiya mexanizmlari va yangi turdagi funksional guruhlar bilan hosil qiladigan birikmalarini chuqur tadqiq etganlar. Bundan tashqari, I.A. Yavari, A. Saleh, F. Janati, M. Daraei, M.A. Zolfigol, F.D. Panah, M. Shiri, H.G. Kruger, M. Mokhlesi kabi yetakchi olimlar guruhi yenaminonlarning turli kimyoviy o‘zgarishlarini, ularning modifikatsiyasi natijasida hosil bo‘ladigan bimolekulyar hosilalarini hamda ularning biologik faolligini o‘rgangan. Ushbu tadqiqotlar yenaminonlarni farmatsevtika, tibbiyot va biotexnologiya sohalarida qo‘llash imkoniyatlarini kengaytirish, dorivor birikmalar sifatida ularning terapevtik samaradorligini oshirish masalalariga qaratilgan

Respublikamizda ushbu soha rivojiga S.Y. Yunusov, H.M. Shohidoyatov, V.I. Vinogradova, M. Alimova, X.A. Bozorov, A.Sh. Saidov, D.B. Tuxtayev va boshqalar o‘z hissalarini qo‘shishgan. Xususan, ular tomonidan amalga oshirilgan geterohalqali birikmalar sintezi hamda ularning biologik faolligini aniqlashga bag‘ishlangan tadqiqotlar yuqori salmoqlidir. Shunday bo‘lsada, yenaminonlar sintezi bo‘yicha tadqiqotlar nisbatan kam o‘rganilgan. Shuning uchun ham yenaminonlar sintezini qiyosiy o‘rganish va olingan mahsulotlar tuzilishini aniqlash, istiqbolli moddalarning maqsadli sintez sharoitlarini maqbullashtirish yangi biologik faol birikmalar yaratish nuqtai nazaridan dolzarbdir.

**Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan muassasining ilmiy-tadqiqot ishlari bilan bog‘liqligi.** Dissertatsiya tadqiqoti Samarqand davlat universiteti ilmiy-tadqiqot ishlari rejasining “Geterosiklik birikmalar asosida biologik faol birikmalar sintezi va xossalari tadqiq qilish” ilmiy tadqiqot rejasi doirasida bajarilgan.

**Tadqiqotning maqsadi** yenaminon hosilalari sintezining maqbul uslublarini takomillashtirish, 1,3-dikarbonil birikmalar, gomoveratrilamin va aromatik aldegidlar asosida yenaminonlarning yangi vakillarini sintez qilish hamda ularning fizik-kimyoviy va biologik xossalari aniqlashdan iborat.

**Tadqiqotning vazifalari:** 5-N-((3,4-dimetoksifenilet)amino)-2,4-dietilefir-1-metil-3-fenil-siklo-geksen-4-ol-1-yenaminon hosilalarini olishning muqobil usullarini takomillashtirish hamda mahsulot turi va unumiga ta’sir etuvchi omillarni aniqlash;

uch va ikki komponentli yenaminonlar olish uchun ko'p komponentli bir reaktorli sintez sharoitlarini maqbullashtirish;

sintez qilingan yenaminonlarning strukturaviy tuzilishlarini IQ, YaMR-spektroskopiyasi, mass-spektrometriya, xromatografiya usullardan foydalangan holda aniqlash;

sintez qilingan yenaminonlarning biologik faolliklarini baholash.

**Tadqiqotning obyekti** sifatida asetosirka efiri, asetilaseton, gomoveratrilamin, aromatik aldegidlar va ularning kondensatsiya reaksiyasi mahsulotlari olingan.

**Tadqiqotning predmetini** karbonil birikmalari, aromatik aldegidlar va ularning bromlangan hosilalarini gomoveratrilamin bilan reaksiyasi natijasida olingan yenaminonlar, yennonlar, iminlar va yenaminlar; shuningdek mahsulotlarning sintez sharoitlarini hamda fizik-kimyoviy va boshqa xossalarini aniqlash tashkil etgan.

**Tadqiqotning usullari.** Dissertatsiya ishida nozik organik sintez usullari, IQ-,  $^1\text{H}$  va  $^{13}\text{C}$  YaMR-spektroskopiya, ikki o'lchamli COSY, NOESY, HMQC va DEPT usullari, mass-spektrometriya, RTT (rentgen tuzilish tahlili), xromatografiya (yupqa qatlamli (YuQX) va ustunli xromatografiya) hamda biologik tadqiqot usullaridan foydalanilgan.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi** quyidagilardan iborat:

ilk bor molekulasida turli xil o'rinbosarlar tutgan aromatik aldegidlar, gomoveratrilamin va asetosirka efiri ishtirokida nukleofil siklobirikish reaksiyasi asosida bir qancha reaksiya faol markazlarga ega bo'lgan yenaminon hosilalari sintez qilingan;

asetilaseton ishtirokidagi uchkomponentli reaksiyalar natijasida nafaqat siklik yenaminonlar, balki ikki komponentli yennonlar va iminlarning hosil bo'lishi isbotlangan; yenaminon hosilalarining sintezi uchun reaksiyaning asosiy bosqichlari va mexanizmi taklif etilgan hamda jarayonlarning eng muqobil sharoitlari aniqlangan;

tabiati turli xil aldegidlar molekulasidagi o'rinbosarlarning mahsulot unumiga ta'siri o'rganilgan hamda sintez qilishning samarali usullari takomillashtirilgan, 5-N-((3,4-dimetoksifenilet)amino)-2,4-dietilefir-1-metil-3-fenilsiklogeksen-4-ol-1 yenaminonlar silikagel ustunida xromatografiya usulida tozalanganda yennonlarga parchalanishi aniqlangan;

32 ta birikma sintez qilingan bo'lib ulardan 24 tasi yangi moddalar ekanligi IQ- va YaMR spektroskopiyasi, rentgen tuzilish tahlil usullari yordamida tasdiqlangan, ularning xususiy kattaliklari aniqlangan;

**Tadqiqotning amaliy natijalari** quyidagilardan iborat: bimolekulyar (izoxinolin-siklogeksanon) birikmalar olish uchun sinton sifatida ishlatilishi mumkin bo'lgan uch komponentli yenaminonlarni sintez qilish usuli takomillashtirilgan;

siklik yenaminonlarni sintez qilish jarayonida hosil bo'lgan mahsulotlarni ajratishning preparativ usuli aniqlangan, ularning tozalash samaradorligi baholangan;

yenaminonlarning sintez qilishning maqbul sharoitlari aniqlangan (gomoveratrilamin : asetosirka efiri : aromatik aldegid = 1:2:1, t=25°C, vaqt 3-7 sutka, unum 56-85%);

5-N-((3,4-dimetoksifeniletel)amino)-2,4-diasetil-1-metil-2-brom-3-oksi-4-metoksifenil-siklogeksen-4-ol-1 va 5-N-((3,4-dimetoksifeniletel)amino)-2,4-diasetil-1-metil-4-oksi-3-bromfenil-siklogeksen-4-ol-1larning sitotoksik faolligi aniqlangan.

**Tadqiqot natijalarining ishonchliligi.** Tadqiqot natijalarining ishonchliligi zamonaviy IQ-, <sup>1</sup>H va <sup>13</sup>C YaMR-spektroskopiya, mass-spektrometriya, RTT hamda biologik tadqiqot usullari asosida birikmalarning tarkibi va tuzilishi, biologik faolligi aniqlanganligi hamda olingan natijalarning ilmiy nashrlarda e'lon qilinganligi bilan izohlangan.

**Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что они внесли существенный вклад в разработку методов синтеза енаминонов и расширение понимания механизмов трехкомпонентных реакций карбонильных соединений с аминами. Это послужит основой для дальнейших исследований в области синтеза и модификации гетероциклических соединений, а также позволит лучше понять принципы взаимодействия между карбонильными соединениями и аминами.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati shundan iboratki, uch komponentli reaksiyalar orqali yenaminonlarni sintez qilishning takomillashtirilgan bir bosqichli usulining takomillashtirilishi yuqori unum bilan 5-((3,4-dimetoksifeniletel)amino)-3-gidroksi-3-metil-1,2,3,4-tetragidro-[1,1'-bifenil]-2,6-dikarboksilat, 5-N-((3,4-dimetoksifeniletel)amino)-2,4-dietilefir-1-metil-3-fenil-siklogeksen-4-ol-1 kabi maqsadli mahsulotlar olishga imkoniyat yaratilishi bilan izohlanadi.

**Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi.** Karbonil birikmalarning gomoveratrilamin bilan uch komponentli reaksiyalari asosida yenaminonlar sintezi bo'yicha olingan natijalar asosida:

5-N-((3,4-dimetoksifeniletel)amino)-2,4-diasetil-1-metil-2-brom-3-oksi-4-metoksifenil-siklogeksen-4-ol-1 №VA-FA-F-6-009 “Tabiiy birikmalar va ularning sintetik hosilalarining sitotoksik, bakteriya va zamburug'larga qarshi hamda antioksidant faolliklari” mavzusidagi amaliy loyihadagi ilmiy obyekt sifatida foydalanilgan (O'zR Fanlar akademiyasining 2024 yil 26 noyabrdagi 4/1255-2625 son ma'lumotnomasi). Natijada, ushbu modda fibroblastlarga nisbatan kam toksiklikka ega bo'lgan, bachadon bo'yni (HeLa) va qizil o'ngach saratoni (HEp-2) hujayralariga nisbatan ingibitorlovchi faollikka ega yangi dori vositalari qatorini kengaytirish imkonini bergan;

sintez qilingan N-(3,4-dimetoksifeniletel)-1-(3-nitrofenil)metanimin va 5-N-(3,4-dimetoksifeniletel)amino)-2,4-dietilefir-1-metil-3-fenil-siklogeksen-4-ol-lar “Samarkand-England Eco-Medical” MChJ shaklidagi QKda suv tarkibidagi *Escherchia coli* (gramm (-) bakteriyasi)ni ingibirlashda amaliyotga joriy etilgan (“Samarkand-England Eco-Medical” MChJ QK ning 2024 yil 13 iyundagi 01-397 son ma'lumotnomasi). Natijada, korxonada ishlatiladigan texnik suv tarkibidagi

zararli mikroorganizmlar miqdorini kamaytirish va suvning tozalik darajasini oshirish imkonini bergan.

**Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi.** Mazkur tadqiqot natijalari 5 ta, jumladan 3 ta xalqaro va 2 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida ma'ruza qilingan va muhokamadan o'tkazilgan.

**Tadqiqot natijalarining e'lon qilinganligi.** Dissertatsiya mavzusi bo'yicha jami 5 ta ilmiy ish chop etilgan, shulardan O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining falsafa doktori (PhD) dissertatsiyalari chop etish uchun tavsiya etilgan 3 ta ilmiy maqola respublika, 2 ta maqola xorijiy jurnallarda nashr etilgan.

**Dissertatsiya tuzilishi va hajmi.** Dissertatsiya tarkibi kirish, uchta bob, xulosa, foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati va ilovadan iborat. Dissertatsiyaning hajmi 109 betni tashkil etadi.

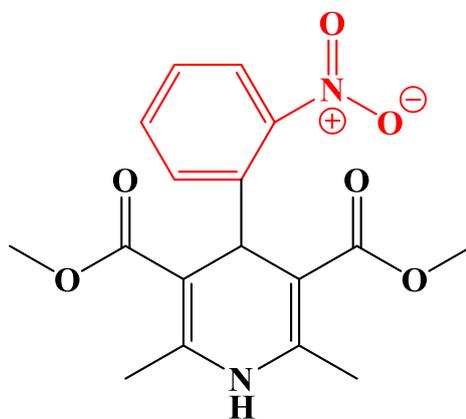
## DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

**Kirish** qismida o'tkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati asoslangan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, obyekt va predmetlari tavsiflangan, Respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning ilmiy va amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarini amaliyotga joriy qilish, nashr etilgan ilmiy ishlar va dissertatsiya tuzilishi bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Dissertatsiyaning **“Yenaminonlarning umumiy tavsifi va biologik faolligi bo'yicha olib borilayotgan tadqiqotlar”** deb nomlangan birinchi bobida mavzu bo'yicha olib borilgan tadqiqotlarning natijalari, xorijiy va mahalliy adabiyotlar tahlili yoritilgan. Shuningdek, ma'lumotlar umumlashtirilgan va ilmiy-tahliliy xulosalar chiqarilgan hamda ilmiy adabiyotlardagi ma'lumotlardan kelib chiqqan holda dissertatsiya ishining maqsadi, vazifalari, dolzarbligi belgilab berilgan.

Dissertatsiyaning **“Yenaminon hosilalarining sintezi va ahamiyati”** deb nomlangan ikkinchi bobida tadqiqot natijalari keltirilgan.

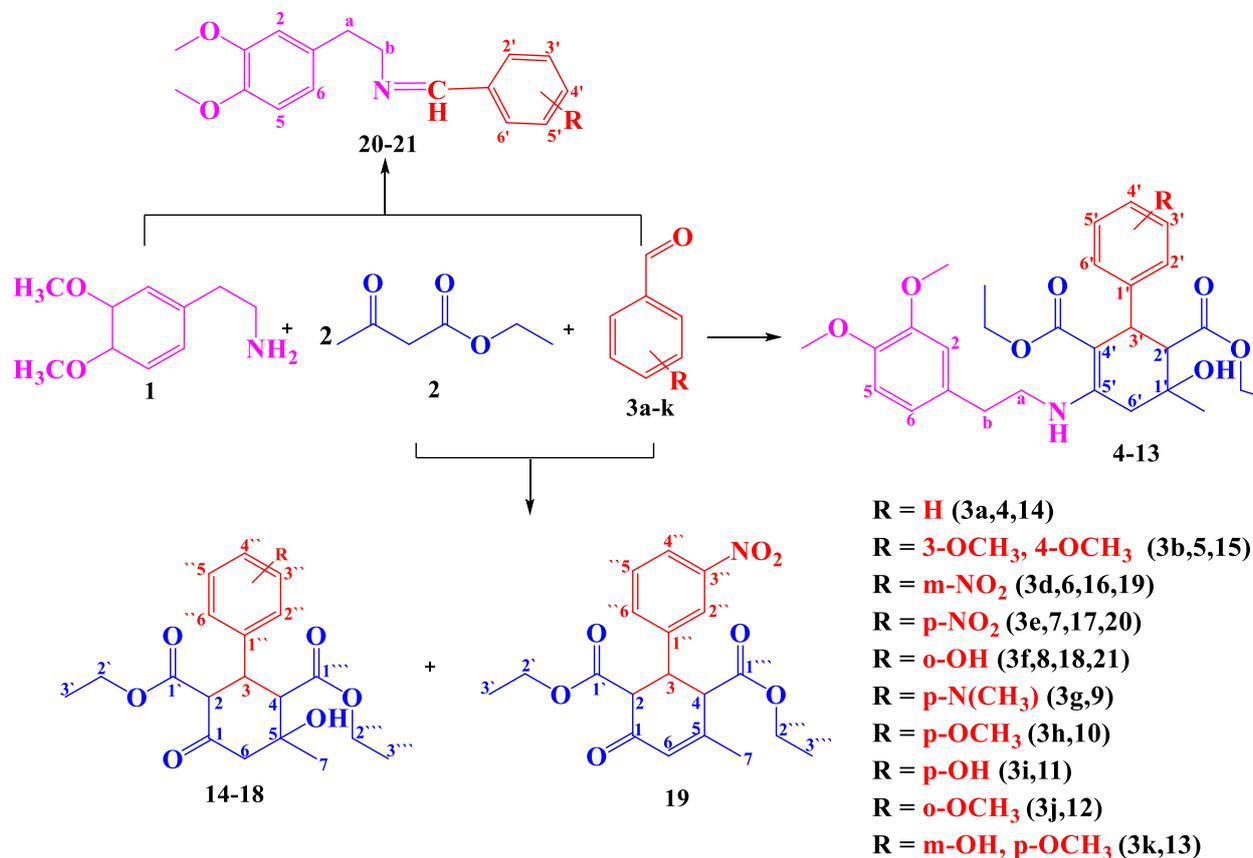
Turli fragmentlar bilan olingan halqali yenaminon birikmalari nozik organik sintez nuqtai nazaridan alohida qiziqish uyg'otadi, ular PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) dasturi ma'lumotlari bo'yicha yuqori ehtimollik bilan CYP2H sitoxrom geni substrati hisoblanadi, shuningdek, antiaritmik xususiyatlarga ega, oshqozonda ishlab chiqariladigan kislota miqdorini ingibirlovchi, ekzemaga qarshi faollikni namoyon qiladi. Shuningdek, tadqiqot natijasida olingan uch komponentli birikmalar Nifedipin-Procardia (1-rasm) nomi bilan sotuvda mavjud bo'lgan dori preparatining analogi hisoblanadi.



1-rasm. Nifedipin-Procardia preparati strukturasi

Ushbu tadqiqot ishi uchun asetosirka efirining gomoveratrilamin va aromatik aldegidlar bilan Mannix reaksiyasi sharoitida kondensatsiya va karbosikllanish reaksiyalari tadqiq qilindi.

Quyida olib borilgan yenaminon hosilalarining sintezi oraliq birikmalarni ajratmasdan bir reaktorli sharoitda amalga oshirilishi bilan ahamiyatlidir.



Dastlabki uch komponentli sintezlar gomoveratrilamin (**1**), atsetosirka efiri (**2**) va turli aldegidlar (**3 a-k**) ishtirokida xona haroratida 3-10 kun davomida etanol eritmasida amin (**1**) ning to'liq konversiyasiga qadar olib borildi (YUQX nazorati, benzol:metanol 6:1, 4:1 sistemalarida).

Olingan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, asetosirka efirining 2 ekvivalenti 1 ekvivalent amin va aldegid bilan ta'sirlashuv mahsulotlarining asosiy qismi yuqori unumlar (umumiy unum 56-85%) bilan hosil bo'lishiga olib keladi.

Uch komponentli sintez ko'p bosqichli kondensatsiya sharoitida davom etadi. Bunda atsetosirka efirining ikkita elektrofil markazga egaligi va CH- kislota ekanligini ham hisobga olish kerak. Shuning uchun, mahsulotlar ichida maqsadli (**4-13**) yenaminonlar va chiziqli tuzilishga ega bo'lgan ikki komponentli birikmalar (**20,21**) bilan birga, halqali tuzilishga ega bo'lgan (**14-19**) birikmalar ham olindi.

Quyidagi 1-Jadvalda keltirilgan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, almashingan benzaldegid hosilalarining tuzilishi ham reaksiya yo'nalishiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi.

Para- va orto- holatdagi barcha birinchi turdagi o'rinbosarlar karbokationdagi zaryad taqchilligini kamaytirishiga qaramay, uch komponentli birikmalarning (**4-13**) unumi 54-85% ni tashkil qiladi. Ikkinchi tur o'rinbosarlari esa karbonil guruhining elektrofilik xususiyatini oshirishi imin hosil bo'lish bosqichi va

kondensatsiya reaksiyasi sekinlashishiga va maqsadli mahsulot unumining pasayishiga olib keldi.

Boshqa holatlarda, nitro va orto-gidroksil guruhining mavjudligi reaksiya yoʻnalishini iminlar (20,21) va siklogeksan(en) hosilalari (14-19) hosil boʻlishi tomon yoʻnaltiradi.

### 1-Jadval

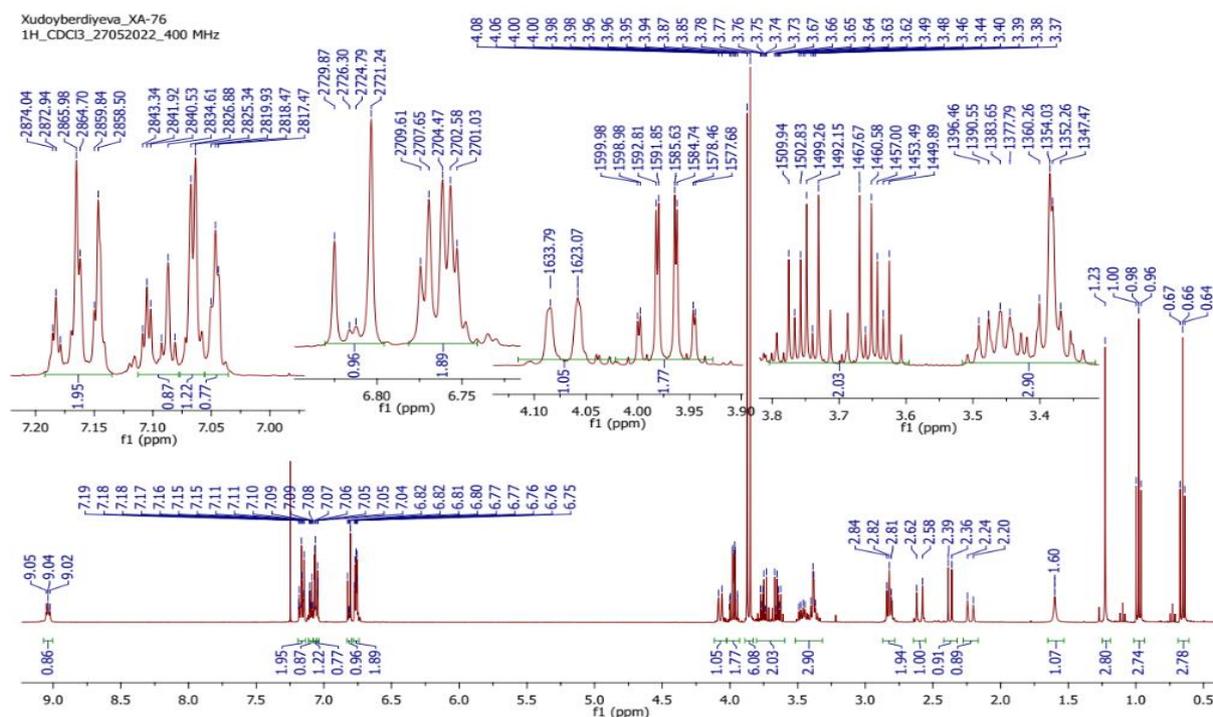
#### Sintez qilingan (4-21) mahsulotlarning fizik-kimyoviy kattaliklari va hosil boʻlish unumlari

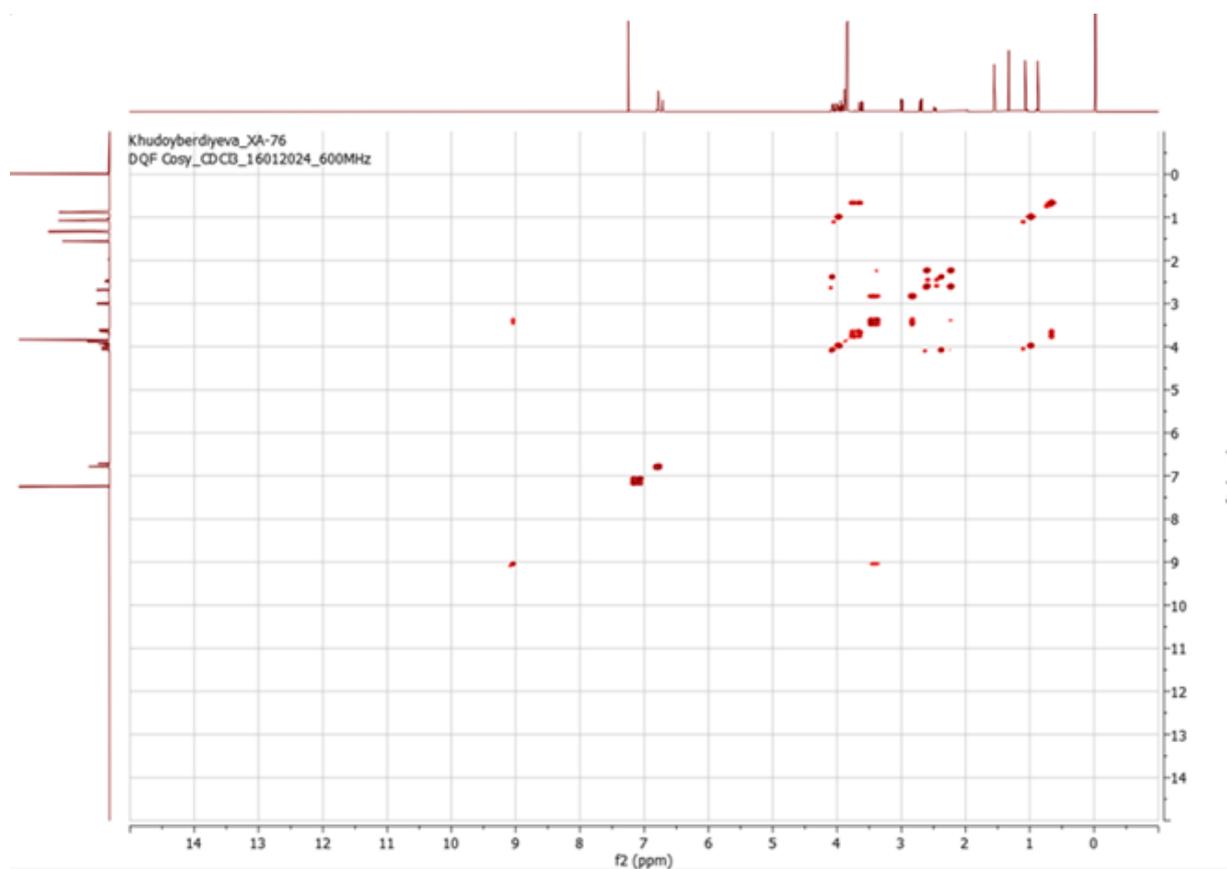
Dastlabki aldegid, R		Birikma	R <sub>f</sub>	Vaqt, sutka	Brutto formula	Unum	T <sub>suy</sub> , °C
№	R						
3a	H	4	0.58	7	C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>7</sub>	79	145-147
		14	0.47		C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	9	136-138
3b	3-OCH <sub>3</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>	5	0.61	7	C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>9</sub>	74	109-112
		15	0.44		C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub>	10	141-144
3d	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	6	0.62	3	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	25	138-141
		16	0.5		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>8</sub>	54	148-149
		19	0.76		C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>7</sub>	7	96-98
3e	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	7	0.63	5	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	41	171-173
		17	0.59		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>8</sub>	22	138-141
		20	0.73		C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	27	124-128
3f	<i>o</i> -OH	8	0.64	7	C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>8</sub>	56	193-195
		18	0.52		C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub>	13	181-183
		21	0.7		C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	18	128-131
3g	<i>p</i> - N(CH <sub>3</sub> )	9	0.73	10	C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	82	moysimon
3h	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	10	0.6	10	C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>8</sub>	85	moysimon
3i	<i>p</i> -OH	11	0.81	10	C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>8</sub>	79	168-171
3j	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	12	0.8	10	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> NO <sub>5</sub>	80	155-157
3k	<i>m</i> -OH <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	13	0.76	10	C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>9</sub>	77	moysimon

Olingan moddalarning tuzilishi <sup>1</sup>H va <sup>13</sup>C YaMR usullari bilan aniqlandi. Signallarni belgilashda gomo- va ikki oʻlchamli YaMR-spektrlari (COSY, NOESY, HMQC va DEPT) maʼlumotlari asosida amalga oshirildi. Mahsulotlarning YaMR spektrlarida etoksi guruhlardagi metil guruhlariga mos keladigan proton signallari 0,67-1,22 m.u. (4-C(O)O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) va 0,89-1,36 m.u. (2-C(O)O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) sohasida triplet shaklida koʻringan. Siklogeksen halqasining H-2 va H-3 metin protonlari turli spin-spin taʼsirlashish konstantalari (SSTK, *J*) bilan dubletlar sifatida rezonanslashgan. 4-7 birikmalarida SSTK H-2 va H-3 protonlari oʻrtasida 11.0 Gs va 12.3 Gs qiymatlarni tashkil qiladi. Bu shuni koʻrsatadiki, H-2 va H-3 protonlari siklogeksan(en) halqasiga nisbatan aksial holatni egallagan. Metilen guruhi H-6 protonlari 1.88 m.u. dan 2.75 m.u. gacha boʻlgan sohada dublet koʻrinishida aniqlangan (2-Jadval).

(4-12) birikmalarning  $^1\text{H}$  YaMR-spektr tavsifi ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , m.u.,  $J/\text{MGs}$ )

C atomi	4-modda	5-modda	6-modda	7-modda	8-modda
<b>Asetosirka efiri qismi</b>					
<b>CH<sub>3</sub>-1</b>	1.24 (3H, s)	1.25 (3H, s)	1.36 (3H, s)	1.19 (3H, s)	1.77 (3H, s)
<b>1-OH</b>	3.39 (1H, keng s.)	3.35 (1H, keng s.)	3.27 (1H, keng s.)	3.92 (1H, keng.s.)	6.69 (1H, keng s.)
<b>2</b>	2.39 (1H, d, $J=11.0$ )	2.39 (1H, d, $J=11.0$ )	2.65 (1H, d, $J=12.5$ )	2.56 (1H, d, $J=11.2$ )	3.53 (1H, d, $J=6.1$ )
<b>2-Et-CH<sub>2</sub></b>	3.99 (2H, m)	4.02 (2H, m)	3.88 (2H, kv, $J=7.1$ )	3.80 (1H, m), 3.87 (1H, m.)	4.26 (2H, m)
<b>2-Et-CH<sub>3</sub></b>	1.00 (3H, t, $J=7.1$ )	1.05 (3H, t, $J=7.1$ )	1.07 (3H, t, $J=7.1$ )	0.89 (3H, t, $J=7.1$ )	1.30 (3H, t, $J=7.1$ )
<b>3</b>	4.09 (1H, dd, $J=11.0, 1.3$ )	4.05 (1H, m.)	4.15 (1H, d, $J=12.3$ )	3.03 (H, d, $J=12.2$ )	3.88 (1H, d, $J=3.5$ )
<b>4-Et-CH<sub>2</sub></b>	3.67 (1H, dk, $J=10.6, 7.1$ ), 3.77 (1H, dk, $J=10.6, 7.0$ )	3.71 (1H, dk, $J=10.7, 7.1$ ), 3.78 (1H, dk, $J=10.7, 7.1$ )	3.87 (2H, kv, $J=7.0$ )	3.69-3.71(2H, m)	4.16 (2H, m)
<b>4-Et-CH<sub>3</sub></b>	0.67 (3H, t, $J=7.1$ )	0.75 (3H, t, $J=7.1$ )	0.81 (3H, t, $J=7.1$ )	0.71 (3H, t, $J=7.1$ )	1.22 (3H, t, $J=7.1$ )
<b>6</b>	2.24 (1H, m.), 2.61 (1H, d, $J=17.4$ ),	2.26 (1H, dd, $J=17.4, 1.7$ ), 2.61 (1H, d, $J=17.4$ )	2.74 (1H, d, $J=14.3$ ), 3.09 (1H, d, $J=12.2$ )	2.23 (1H, d, $J=6.2$ ), 2.41 (1H, dd, $J=1.6, 5.6$ )	1.88 (1H, d, $J=2.2$ ), 2.04 (1H, d, $J=2.2$ )

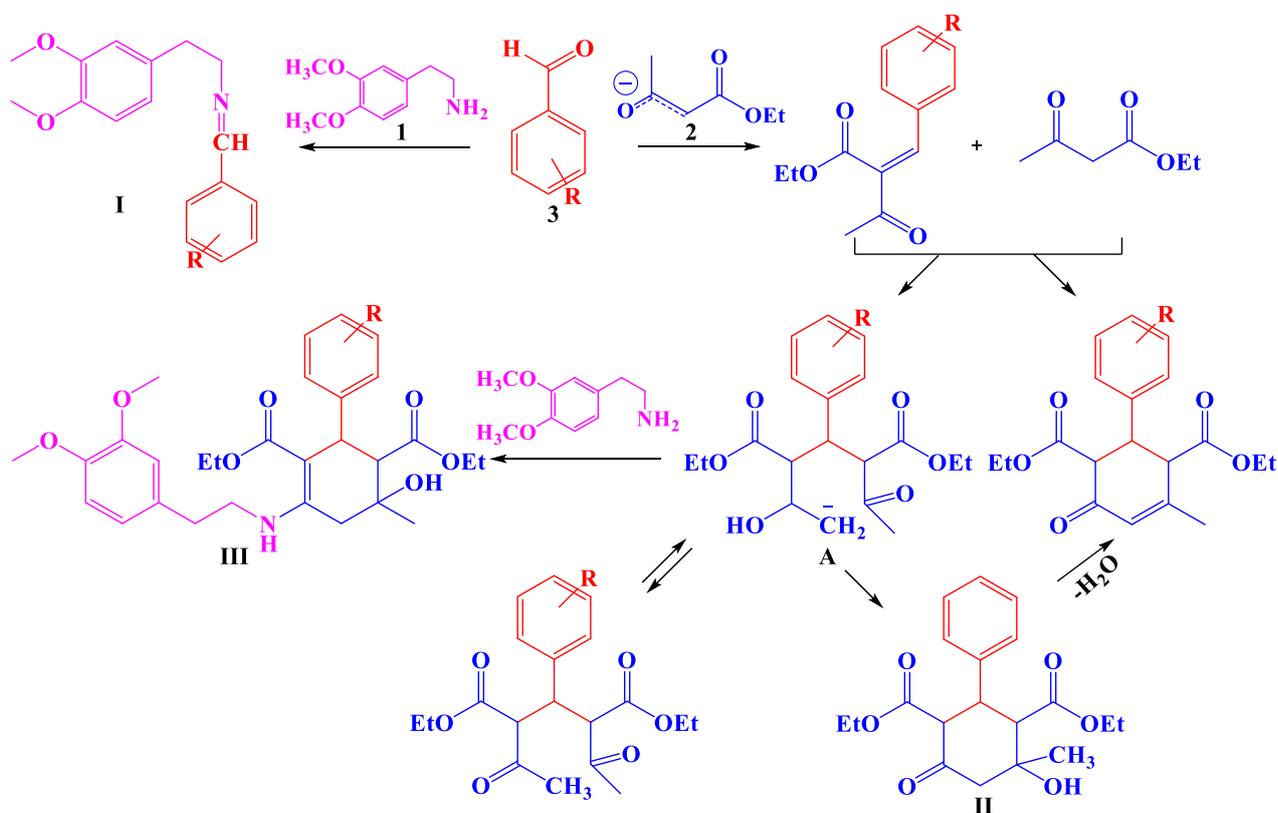




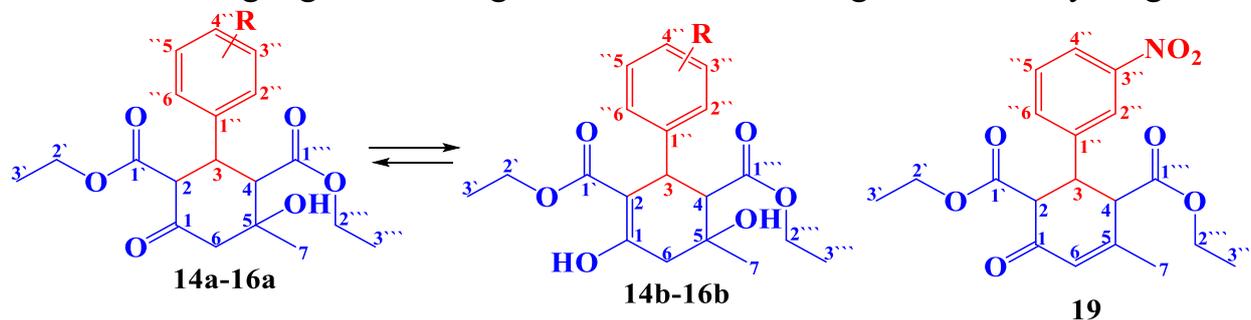
**2-Rasm. 5-N-((3,4-dimetoksifeniletıl)amıno)-2,4-dıetılefır-1-metıl-3-fenıl-sıklogeksen-4-ol-1 (4) ńıń  $^1\text{H}$  va COSY YaMR-spektrı.**

**4-21** bırikmalarıńıń hosıl bo‘lıshı, bır vaqtńıń o‘zıda bır necha yo‘nalıshdagi reaksıyalar natıjasıda hosıl bo‘lısh ehtımolı mavjud.

Adabıyotlar tahlılı va tajrıba ma‘lumotlarıga asoslanıb reaksıyanıń borısh mexanzımını quyıdagıcha ızohlash mumkıń. Etanol muhıtıda amalga oshırılğan reaksıyada erıtuvchı proton manbayı sıfatıda ham ishtırok etadı va asetosırka efırıńıń faol yenol shaklıńı hosıl qıladı. Reaksıyanıń dastlabkı bosqıchıda nukleofıl tabıatga ega amıńıń **1** aldegıd **3** karbonıl guruhi elektrofıl uglerodıga ta’sırıdan karbınolamın hosıl bo‘ladı va unıń o‘zıdan suvńı ajratıshı hesabıga kuchlı elektrofıl bırikma imın tuzı **I** (Shıff asosı) hosıl bo‘ladı. Paralell murakkab reaksıyada aldegıd **3** ńıń elektrofıl karbonıl uglerodı asetosırka efırıńıń reaksıon faol yenol shaklı bilan o‘zaro ta’sırlashıshı bilan boradıgan qo‘shımcha reaksıya ham amalga oshadı. Ichkı molekulyar Mannıx reaksıyası sharoıtıda ikkı molekula dıkarbonıl bırikma tutğan oralıq mahsulotdagi bıřıńchı dıkarbonıl bırikma yenol shaklı metılen guruhi nukleofıl sıfatıda ikkıńchı dıkarbonıl bırikma elektrofıl markazıga hujumıdan asosıy sınton **II** hosıl bo‘ladı. Sıntezńıń so‘ńgı bosqıchıda ichkı halqalanısh mahsulotı sınton **II** ekzosıkklık kısılorodı bog‘langan elektrofıl markazga nukleofıl (amın) ńıń hujumıdan maqsadlı yenamınon **III** hosıl bo‘ladı. Olıngan mahsulotlar tuzılıshı ichkı molekulyar Mannıx reaksıyasıdan farqlı ravıshda amın komponentıńıń asosıy halqanı hosıl qılıshda ishtırok etmaganlıgıńı ko‘rsatadı. Sıntezńıń yakunıy mahsulotı YaMR-spektrları tahlılı ham unıń karbosıkklık tuzılıshıga ega ekanlıgıńı ısbotlaydı.



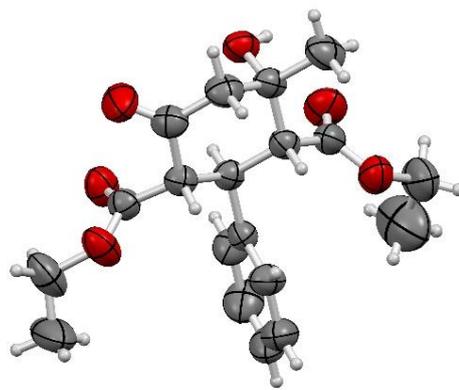
Olingan mahsulotning individlash va tozalik darajasini yuqori bo'lishini ta'minlash uchun ustunli xromatografiyadan foydalanildi. Kondensirlangan **4-6** hosilalar, normal sharoitda barqaror bo'lishiga qaramay, benzin-etilasetat tizimida (100:0-0:100) silikagelda xromatografiya usulida ajratilganda, amin komponentini yo'qotib, keto shaklining yenol shaklidan sezilarli ustunligi bilan (**14a,b-16a,b**) keto-yenol shaklda mavjud bo'lgan **14-16** birikmalariga aylanadi. Ushbu jarayonda, amin bog'ining oksidlanishi natijasida siklogeksan(en) halqasining birinchi holatdagi uglerod atomiga karbonil kislorodining kiritilishi ro'y bergan.



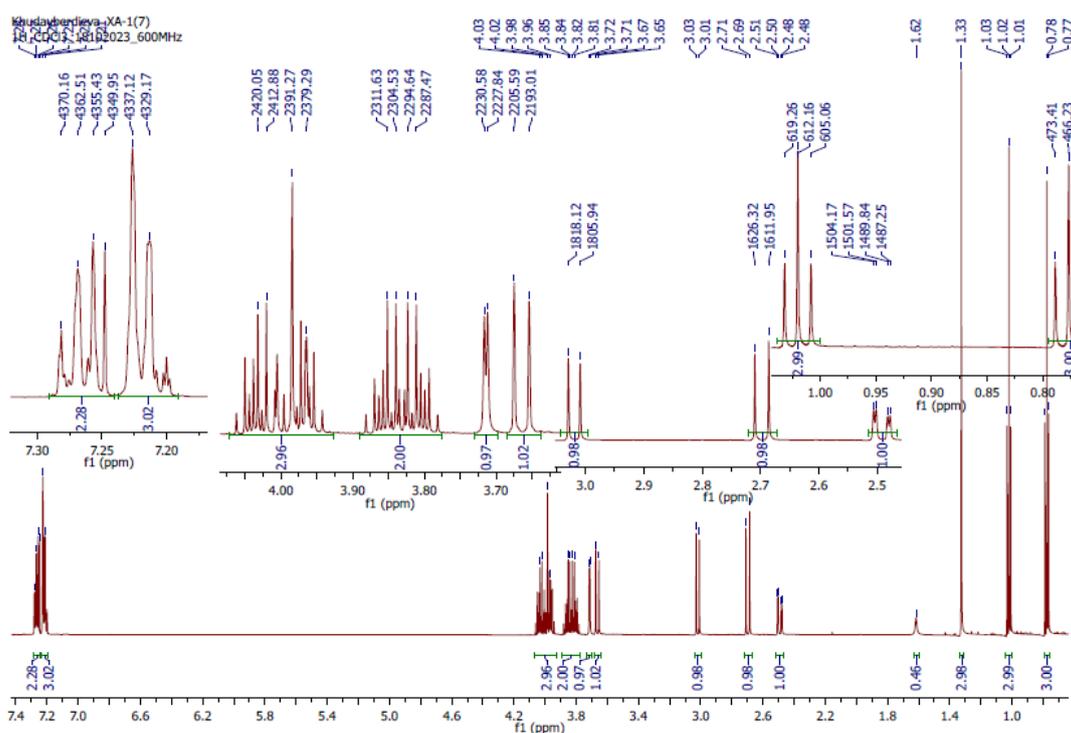
$^1H$  YaMR-spektrlaridan ma'lum bo'ldiki, **14-16** birikmalari eritmada keto-yenol tautomerlari (**14a:14b-85%:15%**; **15a:15b-79%:21%**; **16a:16b-86%:14%**) holida mavjud bo'ladi.

**14-16** birikmalarining keto va yenol holatlarida siklogeksan va siklogeksen halqalarining protonlari o'zlarining SSTK dan aksial holatni egallaydi (siklogeksanon halqasi uchun  $J_{2,3}^3=12,6$  Gs,  $J_{3,4}^3=12,3$  va siklogeksen halqasi uchun  $J_{3,4}^3=11,0$ ). Yuqoridagi birikmalarning C-7 da metil guruhi ekvatorial holatni egallagan. **19**-mahsulotda tautomerlanish holati aniqlanmadi, bu qo'sh bog'ning karbonil guruhi  $\pi$ -elektronlari bilan delokallanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

**14** birikmaning tuzilishi rentgen tuzilish tahlili ma'lumotlari bilan ham tasdiqlangan (3-rasm). To'rtta assimetrik markazni o'z ichiga olgan **14** hosila rasemat hisoblanadi. Rentgen nurlari diffraksiyasi analiz ma'lumotlariga ko'ra, **14** moddaning siklogeksan halqasi H-2,3,4 vodorod atomlari 2D YaMR ( $\text{CDCl}_3$  eritmasida) ma'lumotlariga to'liq mos holda, siklogeksan halqasiga nisbatan  $\alpha$ -aksial holatni, 5- $\text{CH}_3$ - $\alpha$ -ekvatorial holatni va 5-OH  $\beta$ -aksial holatni egallaydi.



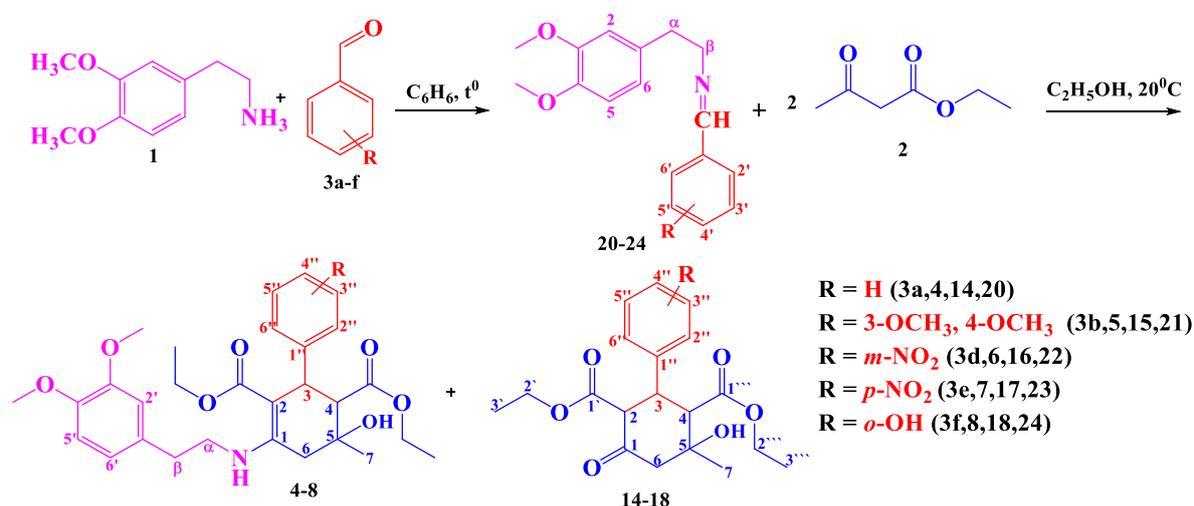
**3-rasm. 14-birikmaning kristaldagi tuzilishi**



#### **4-Rasm. Diethyl 4-gidroksi-4-metil-6-okso-2-fenilsiklogeksan-1,3-dikarboksilat $^1\text{H}$ va 2D YaMR-spektri (14).**

Uch komponentli reaksiyalarning hosil bo'lish unumini taqqoslash uchun, ikki bosqichli reaksiyalar olib borildi. **1** va **3a-f** moddalar ishtirokida oraliq mahsulot sifatida iminlar (**20-24**) hosil bo'lishi orqali maqsadli uch komponentli yanaminon birikmalari sintezini amalga oshirildi.

**4-18** birikmalarni olishning ko'p bosqichli B usul bo'yicha, amin **1** va aldegidlarning **3** o'zaro ta'sirlashuvidan olingan iminlar yordamida amalga oshirildi. Ushbu reaksiyalarda iminlarning oraliq mahsulotlar sifatidagi faoliyatini aniqlash uchun, amin va aldegidlar (benzaldegid **3a**, *m*-nitrobenzaldegid **3b**, *p*-nitrobenzaldegid **3d**, salitsil aldegid **3f**) o'rtasida benzol muhitida suvni azeotrop haydash usuli orqali kondensatsiya reaksiyasi olib borildi.



Olingan iminlarning xona haroratida 2 mmol asetosirka efiri bilan etanolda o‘zaro ta’sirlashuvidan kutilgan uchkomponentli (**4-8**) mahsulotlar va mos holdagi yenonlar (**14-18**)lar yuqori unum bilan olindi (3-Jadval).

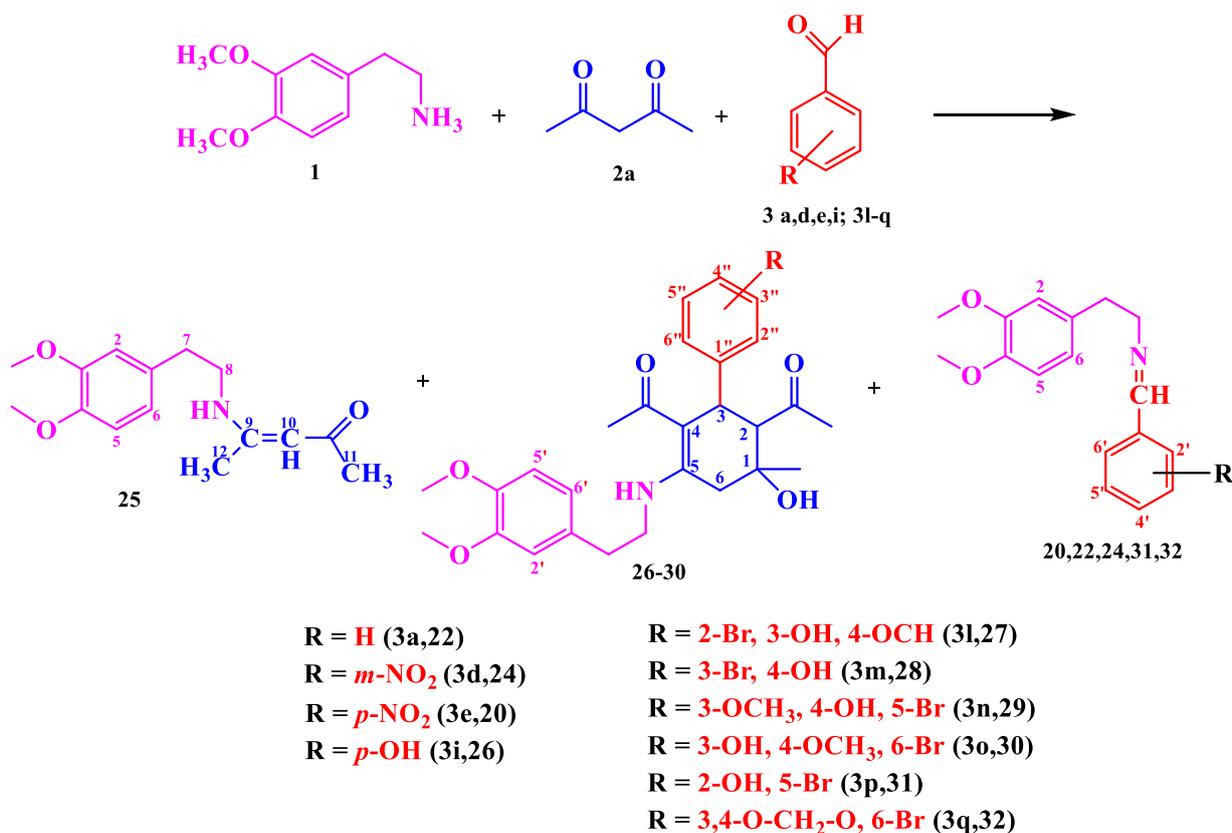
### 3-Jadval

#### 4-18 mahsulotlarning 1- va 2-usul bo‘yicha hosil bo‘lish unumi va vaqti

Dastlabki aldegid, R		Reaksiya mahsuloti	1-usul		2-usul	
№	R		Vaqt, sutka	Unum	Vaqt, sutka	Unum
3a	H	4	7	67	4	55
		14		5		25
3b	3-OCH <sub>3</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>	5	7	71	4	47
		15		8		23
3d	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	6	3	17	2	32
		16		51		20
3e	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	7	5	40	3	41
		17		21		25
3f	<i>o</i> -OH	8	7	54	3	38
		18		23		24

Mahsulot unumi benzol halqasidagi o‘rinbosarlarning turiga bog‘liq bo‘ldi. Xuddi bir bosqichli usulda kuzatilgani kabi, birinchi turdagi o‘rinbosarlar yenaminonlarning unumini oshirdi va nitroguruhning mavjudligi esa siklogeksan(en) tipidagi yangi mahsulotlarning shakllanishiga yordam berdi. **4, 5, 8** birikmalar yuqori unum bilan “one-pot” reaksiyalarda olingan. Ikki bosqichli usulning yagona afzalligi - reaksiya vaqtini qisqaligi bo‘ldi.

Yenaminonlarning atsetilaseton (**2a**) ishtirokidagi sintezi organik kimyoda keng qo‘llaniladigan sintez yo‘llaridan biridir. 5-N-((3,4-dimetoksifenilet)amino)-2,4-diatsetil-1-metil-3-fenilsiklogeksen-4-ol-1 yenaminon hosilalarini sintez qilish uchun boshlang‘ich moddalar sifatida gomoveratrilamin (**1**, 1 mol), atsetilaseton (**2a**, 2 mol) va benzaldegidlar (1 mol: benzaldegid **3a**, *m*-nitrobenzaldegid **3d**, *p*-nitrobenzaldegid **3e**, *p*-gidroksibenzaldegid **3i**) tanlandi. Reaksiyalar 7 kun davomida etil spirtida xona haroratida gomoveratrilaminning to‘liq konversiyasiga (YuQX nazorati, benzol:metanol, 6:1; 4:1) qadar amalga oshirildi.



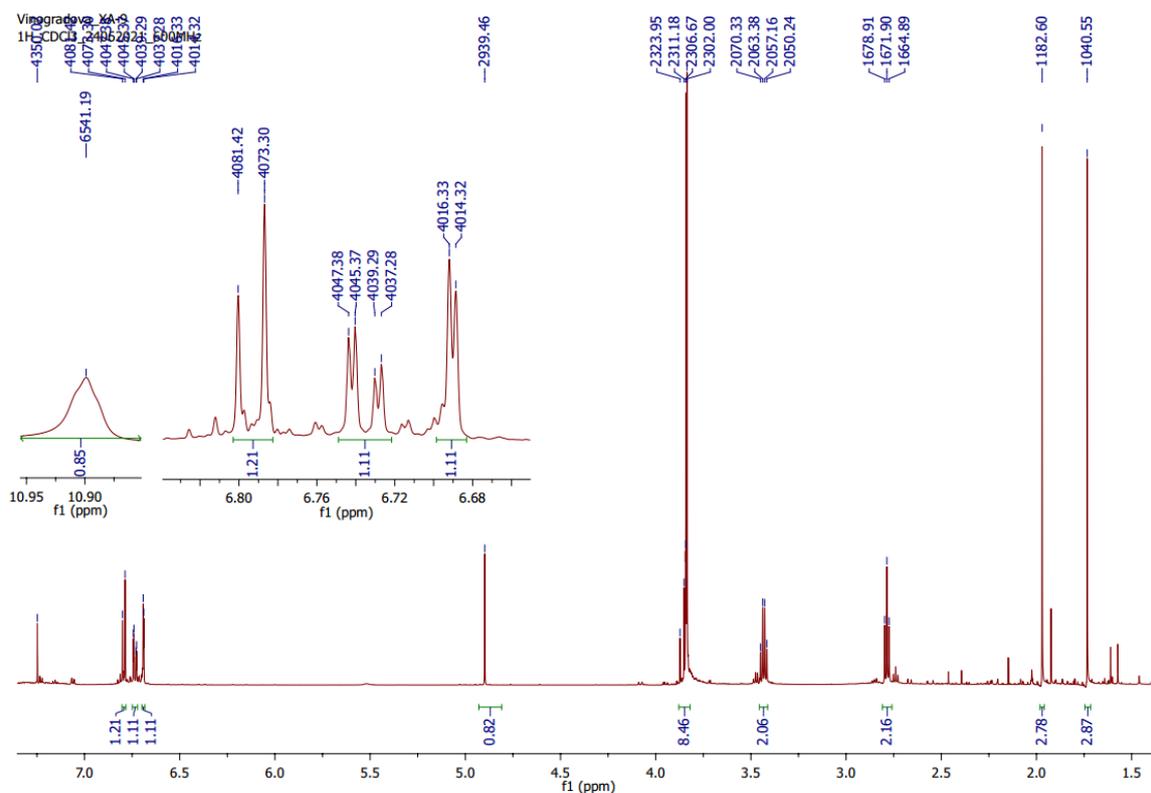
**3a,d,e** aldegidlar bilan olib borilgan reaksiyalarda maqsadli uch komponentli mahsulotlar olishga erishilmadi. Kutilgan mahsulot o'rniga 31-56% unum bilan asetosirka efiri ishtirokidagi reaksiyalarda uchramagan chiziqli yenamini **25** hosil bo'ldi (4-Jadval). Ma'lum bo'lishicha, asetilaseton ishtirokidagi uch komponentli reaksiyalarda maqsadli mahsulot **26** olishga faqat *p*-gidroksibenzaldegid (75% unum) bilan erishildi.

#### 4-Jadval

#### 5-N-((3,4-dimetoksifenilet)amino)-2,4-diasetil-1-metil-3-fenil-siklogeksen-4-ol-1larning fizikaviy kattaliklari va hosil bo'lish unumlari

Dastlabki aldegid		Birikma	Brutto formulasi	R <sub>f</sub>	Vaqt, sutka	Unum, %	T. suy, °C
№	R						
<b>3a</b>	H	<b>25</b>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	0.55	7	31	40-42
		<b>22</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	0.62		34	110-112
<b>3d</b>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	<b>25</b>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	0.55	7	26	40-42
		<b>24</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	0.71		54	129-130
<b>3e</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<b>25</b>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	0.55	7	48	40-42
		<b>20</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	0.67		21	103-105
<b>3i</b>	<i>p</i> -OH	<b>26</b>	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>6</sub>	0.7	7	75	175-177

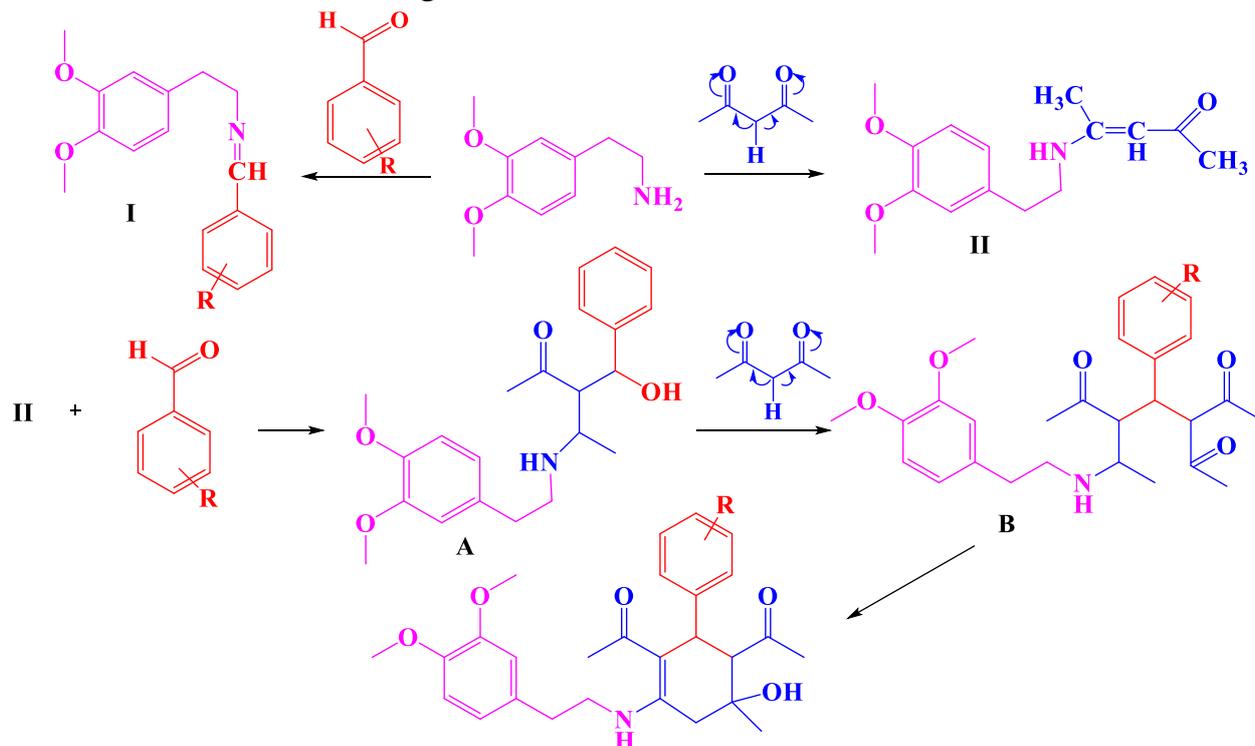
Sintezlangan **25-30** birikmalarining tuzilishi IQ, <sup>1</sup>H va <sup>13</sup>C YaMR va Mass spektrometriyasi bilan o'rganildi. **25** birikmaning <sup>1</sup>H YaMR spektri β-feniletilamin fragmenti signallarini va qo'shimcha ravishda ikkita metil guruhiga tegishli δ 1,71 va 1,91 da signallarni va 4,90 m.u. da (1H, s, H-10) metin protoni signallarini o'z ichiga oladi (5-Rasm).



### 5-Rasm. 25 birikmaning $^1\text{H}$ YaMR-spektri

Shuningdek, **26** birikmaning IQ-spektrlarida N-H ( $3383\text{ cm}^{-1}$ ), karbonil guruhlari ( $1678\text{ cm}^{-1}$ ) va aromatik halqaning ( $1485\text{ cm}^{-1}$ ) yutilish zonalari kuzatildi.

Quyidagi sxemada dikarbonil birikma sifatida asetilseton ishtirokidagi sintezlar mexanizmi keltirilgan.



Ushbu reaksiyalarda ham reaksiyaning bir vaqtning o'zida bir necha yo'nalishlarda sodir bo'lishini kuzatish mumkin. Reaksiyaning dastlabki bosqichida nukleofil tabiatli gomoveratrilaminning **1** aldegid **3** bilan etanol

muhitida o'zaro ta'sirlashuvidan imin **I** hosil bo'ladi. Bir vaqtning o'zida amin **1** molekula asetilaseton **3** bilan reaksiyaga kirishib yenamin **II** molekulasini hosil qiladi. Hosil bo'lgan yenamin **II** ning aromatik aldegid elektrofil markaziga nukleofil hujumi oraliq mahsulot **A** hosil bo'lishi bilan tugaydi. Oraliq **A** mahsulotning ikkinchi asetilaseton molekulasidagi harakatchan vodorodli metilen guruhi bilan ta'sirlashuvidan bir molekula suv yo'qotib, intermediat **B** ni hosil qiladi. Reaksiyaning dastlabki bosqichida hosil bo'lgan Shiff asosi **B** intermediat metil guruhidan protonni ajralishiga sabab bo'ladi. So'nggi bosqichda intermediat **B** ning ichki molekulyar karbosikllanishidan maqsadli yenaminon molekulasini hosil bo'ladi.

Aldegid molekulasiga brom atomining kiritilishi(**31**, **3m**, **3n**, **3o**) uch komponentli yenaminonlar **27-30** (5-jadval) hosil bo'lishini rag'batlantirdi. Tarkibida orto-gidroksil guruhi (**3p**) va metilendioksi guruhi (**3o**) mavjud bo'lgan aldegidlar bilan esa bir vaqtning o'zida gomoveratrilaminning ushbu aldegidlar va atsetilaseton (**2a**) bilan kondensatsiyalanish jarayoni tezlashdi. Bunday ikki yo'nalishdagi reaksiyalarning raqobati natijasida, mos holda biroz ustunlik **31** va **32** moddalarning hosil bo'lishi kuzatildi.**20,22,24**, **31** va **32** iminlarning tuzilishi <sup>1</sup>H YaMR-spektr ma'lumotlari asosida va (**3l**, **3m**, **3n**, **3o**, **3p**, **3q**) aldegidlarning gomoveratrilamin bilan olib borilgan teskari sintez xulosalari asosida isbotlandi.

#### 5-Jadval

#### 5-N-((3,4-dimetoksifenilet)amino)-2,4-diasetil-1-metil-bromfenil-siklogeksen-4-ol-1-yenaminon hosilalarining fizik-kimyoviy kattaliklari va hosil bo'lish unumlari

Dastlabki aldegid		Birikma	Brutto formulasi	Rf	Vaqt, soat	Unum, %	T. suy., °C
№	R						
<b>3l</b>	2-Br, 3-OH, 4-OCH <sub>3</sub>	<b>27</b>	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> BrNO <sub>7</sub>	0.68	23	68	209-210
<b>3m</b>	3-Br, 4-OH	<b>28</b>	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> BrNO <sub>6</sub>	0.75	24	87	201-203
<b>3n</b>	3-OCH <sub>3</sub> , 4-OH, 5-Br	<b>29</b>	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> BrNO <sub>7</sub>	0.8	24	71	moysimon
<b>3o</b>	3-OH, 4-OCH <sub>3</sub> , 6-Br	<b>30</b>	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> BrNO <sub>7</sub>	0.73	24	79	moysimon
<b>3p</b>	2-OH, 5-Br	<b>25</b>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	0.55	48	31	40-42
		<b>31</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>3</sub>	0.72		49	90-91
<b>3q</b>	3.4-O-CH <sub>2</sub> -O, 6-Br	<b>25</b>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	0.55	48	37	40-42
		<b>32</b>	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>4</sub>	0.8		51	144-146

**26-30** birikmalarining spektral tahlili spektrda C=O(CH<sub>3</sub>) guruhiga tegishli signallar δ (1,73-1,75 m.u. va 1,97 - 1,98 m.u.), H-6 ga tegishli signallar esa δ (3,70-3,81 m.u., 3,78-3,86 m.u.) sohalarda aksial va ekvatorial holatlarda mavjudligi atsetilasetonning ikkita molekulasining sikllanishini isbotlaydi. Amin fragmentida H-α va H-β (2,78-2,79 m.u., 3,43-3,44 m.u.) va aromatik halqa protonlari uchun tegishli signallar, asosan, δ 6.68-6,74 m.u. sohasida dublet va dublet-dublet shaklida rezonanslashgan bo'lib, uch komponentli yenaminonlar hosil bo'lishini isbotlaydi.

O‘zR FA O‘MKI genetika va toksikologiya laboratoriyasi (prof. Sh.S. Azimova rahbarligida tadqiqot guruhi) tomonidan olib borilgan tadqiqotlar davomida 4 ta birikmaning (**27, 28, 29, 30**) sitotoksikligi 4 xil (CCRF-CEM, HeLa, HEP-2, HBL-100) saraton hujayralariga nisbatan ta‘sirini tekshirildi, natijada ulardan **30** birikma HeLa karsinomasi (**93,8%**) va laringeal adenokarsinoma HEP-2 (**66,5%**) saraton hujayralariga nisbatan yuqori faollik va sog‘lom hujayralar – fibroblastlar va gepatotsidlarga nisbatan kam zaharli xossaga ega ekanligi aniqlangan. 1-Ar-yenaminon tuzilishi va ularning sitotoksik faolligi o‘rtasidagi bog‘liqlikni o‘rganish natijasida, bu faollikning namoyon bo‘lishi uchun zaruriy shart - modda molekulasida NH guruhi va 2 ta etoksi-guruhlar, shuningdek, C-3 holatdagi aril halqasidagi gidroksil guruhi va orto-galogen atomi mavjudligi aniqlangan.

Dissertatsiyaning **III bobida** tajribaviy qism, foydalanilgan reaktivlar tavsifi berilgan, tadqiqod davomida bajarilgan sintez usullari, fizikaviy-kimyoviy tahlil natijalari keltirilgan.

## XULOSALAR

1. Ilk bora yenaminonlar sintezida gomoveratrilaminning atsetosirka efiri, atsetilaseton va aromatik aldegidlar asosida uch komponentli reaksiyalar tizimli o‘rganilgan va ularning borishiga ta‘sir etuvchi omillar (erituvchi, vaqt, harorat) aniqlandi.
2. Asetosirka efirining aromatik aldegidlar bilan noodatiy karbosikllanish reaksiyalari natijasida yenonlar va iminlar hosil bo‘lishi aniqlandi. Sintezlangan yenonlar va iminlarning tuzilishi YaMR, IQ va Mass spektrometriyasi usullari asosida tasdiqlandi. 32 ta birikma sintez qilingan bo‘lib ulardan 24 tasi yangi moddalar ekanligi isbotlangan.
3. Yenaminonlarni sintez qilishning maqbul sharoitlari aniqlangan (gomoveratrilamin : dikarbonil birikma : aromatik aldegid = 1:2:1, t=20°C, vaqt 3-7 sutka, unum 56-85%);
4. Yenaminonlarning biologik faolligi aniqlandi, unga ko‘ra HeLa epitelial karsinomasiga 93,8% va HEP-2 halqum adenokarsinomasiga 66,5% hujayralariga nisbatan sitotaksik faollikni namoyon etganligi qayt etildi.
5. 5-N-((3,4-dimetoksifenilet)amino)-2,4-diasetil-1-metil-2-brom-3-oksi-4-metoksifenil-siklogeksen-4-ol-1 “Tabiiy birikmalar va ularning sintetik hosilalarining sitotoksik, bakteriya va zamburug‘larga qarshi hamda antioksidant faolliklari” mavzusidagi amaliy loyihasida hamda N-(3,4-dimetoksifenilet)-1-(3-nitrofenil)metanimin va 5-N-(3,4-dimetoksifenilet)amino)-2,4-dietilefir-1-metil-3-fenil-siklogeksen-4-ol-lar in vitro sharoitda *Escherchia coli* (gramm (-) bakteriya)ga nisbatan antibakterial vosita sifatida amaliyotga joriy etilgan.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc03/30.09.2020.К.82.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ЧИРЧИКСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ  
ПЕДАГОГИЧЕСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

---

**САМАРКАНДКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**ХУДОЙБЕРДИЕВА АЗИЗА АБДУМАЖИТОВНА**

**СИНТЕЗ ЕНАМИНОВ НА ОСНОВЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ  
РЕАКЦИЙ С УЧАСТИЕМ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И  
ГОМОВЕРАТРИЛАМИНА**

**02.00.03 – Органическая химия**

**АФТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО  
ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ**

**Чирчик – 2025**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2023.4.PhD/K689.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.cspi.uz.ilmiy-kengash](http://www.cspi.uz.ilmiy-kengash)) и на Информационно-образовательном портале «Ziynet» по адресу ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:** Саидов Абдусалом Шомуродович  
Доктор философии химических наук, доцент

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

Вапоев Хуснитдин Мирзоевич  
доктор технических наук, профессор

**Ведущая организация:** Ташкентский государственный педагогический университет имени Низами

Защита диссертации состоится «30» 04 2025 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.03/30.09.2020.K.82.02 по присуждению учёных степеней при Чирчикском государственном педагогическом университете. (Адрес: 111720, Ташкентская область, г. Чирчик, ул. Амира Темура, дом 104. Тел.: (+998) 70-716-68-05, факс: (0370) 716-68-11; e-mail: [tvchdpi\\_k.kengash@umail.uz](mailto:tvchdpi_k.kengash@umail.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Чирчикского государственного педагогического университета. Адрес: 111720, Ташкентская область, г. Чирчик, ул. Амира Темура, дом 104. Тел.: (+998) 70-716-68-05, факс: (0370) 716-68-11 (зарегистрирована за № 366).

Автореферат диссертации разослан «17» 04 2025 года.  
(реестр протокол рассылки № 24 от 17.04 2025 года).



**О.Э.Зиядуллаев**

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, д.х.н., профессор

**Г. К. Отамухамедова**

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, д.х.н.

**А.Г.Махсумов**

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, д.х.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ аннотация диссертации доктора философии (PhD)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время возникновение и развитие заболеваний, представляющих серьезную угрозу здоровью человека, требует поиска новых биологически активных соединений. В результате производство органических веществ и материалов, пользующихся высоким спросом, с каждым годом увеличивается, что обуславливает необходимость получения нового поколения органических веществ на основе тонкого органического синтеза и всестороннего изучения областей их применения. В частности, актуальным является поиск новых методов получения высокоактивных производных енаминона, исследование их физико-химических свойств и определение сфер их целевого применения. Особенно важное значение имеет использование енаминонов в качестве высококачественных препаратов в медицине, фармакологии, биотехнологии, нефтехимии и химико-технологической промышленности.

В мире проводятся широкомасштабные исследования по определению альтернативных методов одностадийного синтеза цитотоксически активных соединений на основе новых енаминоновых соединений, изучению влияния различных факторов на ход процессов и выход продукта, применению новых каталитических систем, внедрению производственных технологий, изучению их физико-химических, фармакологических и биологических свойств, определению состава и структуры. В этой связи особое внимание уделяется определению структуры потенциально активных гетероциклических соединений, в частности, продуктов, образованных производными енаминона с различными соединениями, целенаправленному синтезу перспективных веществ и созданию на их основе эффективных биологически активных препаратов.

В нашей республике проводится широкомасштабная работа по организации научных исследований в направлении развития производства отечественной продукции и обеспечения внутреннего рынка качественными товарами. В связи с этим ведется ряд исследований по разработке альтернативных методов получения енаминонов и их различных производных, а также их внедрению в практику, и достигаются определенные результаты. В Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы определены важные задачи, направленные на «продолжение промышленной политики, обеспечивающей стабильность национальной экономики и увеличение доли промышленности в валовом внутреннем продукте, с целью увеличения объема производства продукции в 1,4 раза»<sup>1</sup>. В связи с этим, научно-практические исследования, направленные на поиск методов синтеза енаминоновых соединений на основе аминов и карбонильных соединений в селективных каталитических системах, их идентификацию и создание на их основе эффективных биологически активных веществ, имеют важное практическое значение.

---

<sup>1</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года ПП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

Результаты данного диссертационного исследования в определенной степени служат реализации задач, установленных в указах и постановлениях Президента Республики Узбекистан: № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № УП-5953 от 2 марта 2020 года «О государственной программе по реализации в Год развития науки, просвещения и цифровой экономики», № ПП-3983 от 25 октября 2018 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию развития химической промышленности в Республике Узбекистан», № ПП-3479 от 17 января 2018 года «О мерах по стабильному обеспечению отраслей экономики страны продукцией и сырьем, пользующихся повышенным спросом», а также в других нормативно-правовых документах, относящихся к данной сфере деятельности.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с направлением развития науки и технологий Республики. VII. Химические технологии и приоритетные направления нанотехнологии.

**Степень изученности проблемы.** Степень изученности проблемы. Во многих странах мира интенсивно проводятся исследования по синтезу енаминонов, изучению их структуры, разнообразия, химических свойств и биологической активности. В этой области зарубежные ученые - R. Kumar, M. Sindrik, S. N. Bangalor, M. M. Ghorab, B. X. Masocha, V. Niphakis, A. Q. Siddiqui, H. K. Drandarov, K. N. H. F. Zohdi, S. M. Rateb, C. O. Okoro, J. Rodriguez, Venugopala и другие - глубоко исследовали синтез енаминонов, механизмы их реакций и соединения, образуемые с новыми типами функциональных групп. Кроме того, группа ведущих ученых, таких как I. A. Yavari, A. Saleh, F. Janati, M. Daraei, M. A. Zolfigol, F. D. Panah, M. Shiri, H. G. Kruger, M. Mokhlesi изучали различные химические превращения енаминонов, бимолекулярные производные, образующиеся в результате их модификации, а также их биологическую активность. Эти исследования направлены на расширение возможностей применения енаминонов в фармацевтике, медицине и биотехнологии, а также на повышение их терапевтической эффективности в качестве лекарственных соединений.

В нашей республике в развитие данной сферы внесли свой вклад С.Ю. Юнусов, Х.М. Шохидоятов, В.И. Виноградова, М. Алимова, Х.А. Бозоров, А.Ш. Саидов, Д.Б. Тухтаев и другие внесли свой вклад в синтез гетероциклических соединений, а также исследованиями, посвященными определению их биологической активности. Вместе с тем, исследования по синтезу енаминонов изучены относительно мало. Поэтому сравнительное изучение синтеза енаминонов и определение структуры полученных продуктов, оптимизация условий целевого синтеза перспективных веществ актуальны с точки зрения создания новых биологически активных соединений.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.**

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательского проекта «Синтез и свойства биологически активных соединений на основе гетероциклических соединений» научно-исследовательского плана Самаркандского государственного университета.

**Целью исследования** является разработка эффективных методов синтеза новых енаминонов на основе трехкомпонентных реакций 1,3-дикарбонильных соединений с гомовератриламином и ароматическими альдегидами, изучение их структуры, физико-химических и биологических свойств.

**Задачи исследования:**

Совершенствование альтернативных методов получения производных 5-N- ((3,4-диметоксифенилэтил) амино) -2,4-диэтилэфир-1-метил-3-фенил-цикло-гексен-4-ол-1-енаминона и определение факторов, влияющих на вид и выход продукта;

оптимизация условий многокомпонентного одnoreакторного синтеза для получения трех- и двухкомпонентных енаминонов;

определение структурного строения синтезированных енаминонов методами ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и хроматографии;

оценка биологической активности синтезированных енаминонов.

**Объекта исследования** являются ацетоуксусный эфир, ацетилацетон, гомовератриламин, ароматические альдегиды и продукты их конденсаций.

**Предметом исследования** енаминоны, еноны, имины и енамины, полученные в результате реакции карбонильных соединений, ароматических альдегидов и их бромированных производных с гомовератриламином; а также определение условий синтеза, физико-химических и других свойств полученных продуктов.

**Методы исследования.** В диссертационной работе использованы методы тонкого органического синтеза, ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, двумерные методы COSY, NOESY, HMQC и DEPT, масс-спектрометрии, PCA (рентген структурный анализ), хроматографии (тонкослойная (ТСХ), колоночная хроматография) и биологические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые синтезированы производные енаминона с несколькими реакционно-активными центрами на основе реакции нуклеофильного циклоприсоединения в присутствии ароматических альдегидов в молекуле с различными заместителями, гомовератриламина и ацетоуксусного эфира;

доказано, что в трехкомпонентных реакциях с участием ацетилацетона, помимо циклических енаминонов, образуются двухкомпонентные еноны и имины; предложены стадии и механизм реакции синтеза производных енаминонов, определены наиболее оптимальные условия протекания процессов;

изучено влияние заместителей в молекулах альдегидов различной природы на выход продукта, усовершенствованы эффективные методы синтеза, установлено, что 5-N- ((3,4-диметоксифенилэтил) амино) -2,4-

диэтилпир-1-метил-3-фенилциклогексен-4-ол-1 енаминоны расщепляются на еноны при хроматографической очистке в силикагелевой колонке;

синтезировано 32 соединения, 24 из которых являются новыми веществами, которые структуры подтверждены методами ИК-и ЯМР-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, определены их собственные величины;

#### **Практические результаты исследования:**

усовершенствован метод синтеза трехкомпонентных енаминонов, которые могут быть использованы в качестве синтонов для получения бимолекулярных (изохинолин-циклогексанон) соединений;

предложен препаративный способ выделения продуктов синтеза циклических енаминонов;

определены оптимальные условия синтеза енаминонов (гомовератриламин: ацетоуксусный эфир: ароматический альдегид = 1:2:1,  $t=25^{\circ}\text{C}$ , продолжительность 3-7 суток, выход 56-85%);

среди синтезированных производных енаминона выявлена цитотоксическая активность 5-N-((3,4-диметоксифенилэтил)амино)-2,4-диацетил-1-метил-2-бром-3-окси-4-метоксифенил-циклогексен-4-ол-1 и 5-N-((3,4-диметоксифенилэтил)амино)-2,4-диацетил-1-метил-4-окси-3-бромфенил-циклогексен-4-ол-1.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов исследования обусловлена определением состава, структуры и биологической активности соединений на основе современных методов ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, РСА, а также биологических методов исследования, и подтверждается публикацией полученных результатов в научных изданиях.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в том, что они вносят существенный вклад в разработку методов синтеза енаминонов, расширяют понимание механизмов трехкомпонентных реакций карбонильных соединений с аминами, что служит основой для дальнейших исследований в области синтеза и модификации гетероциклических соединений, а также позволяет лучше понять принципы взаимодействия между карбонильными соединениями и аминами.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что усовершенствование одностадийного метода синтеза енаминонов посредством трехкомпонентных реакций позволяет получать целевые продукты, такие как 5-((3,4-диметоксифенилэтил)амино)-3-гидрокси-3-метил-1,2,3,4-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2,6-дикарбоксилат и 5-N-((3,4-диметоксифенилэтил)амино)-2,4-диэтилэфир-1-метил-3-фенил-циклогексен-4-ол-1 с высоким выходом.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных результатов по синтезу енаминонов путем трехкомпонентных реакций карбонильных соединений с гоомератриламином:

5-N- ((3,4-диметоксифенилэтил) амино) -2,4-диацетил-1-метил-2-бром-3-окси-4-метоксифенил-циклогексен-4-ол-1 был использован в качестве научного объекта в прикладном проекте № ВА-ФА-Ф-6-009 «Цитотоксическая, антибактериальная, противогрибковая и антиоксидантная активность природных соединений и их синтетических производных» (Справка Академии наук Республики Узбекистан № 4/1255-2625 от 26 ноября 2024 г.). В результате это вещество позволило расширить ряд новых лекарственных средств, обладающих ингибирующей активностью в отношении клеток рака шейки матки (HeLa) и плоскоклеточного рака пищевода (HEp-2), при этом демонстрирующих низкую токсичность по отношению к фибробластам;

Синтезированные N-(3,4-диметоксифенилэтил)-1-(3-нитрофенил) метанимин и 5-N-(3,4-диметоксифенилэтил)амино)-2,4-диэтилэфир-1-метил-3-фенил-циклогексен-4-олы внедрены в практику для ингибирования *Escherichia coli* (грамм (-) отрицательных бактерий) в воде в ООО СП «Samarkand-England Eco-Medical» (Справка СП ООО «Samarkand-England Eco-Medical» № 01-397 от 13 июня 2024 г.). В результате это позволило сократить количество вредных микроорганизмов в составе технической воды, используемой на предприятии, и повысить степень чистоты воды.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований были представлены и обсуждены на 5, в том числе 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 5 научных работ, из которых 3 научные статьи опубликованы в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD).

**Структура и объём диссертации.** Состав диссертации состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации составляет 109 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и необходимость проведенных исследований, описаны цели и задачи, объекты и предметы исследования, показано соответствие с приоритетными направлениями развития науки и техники республики. Описаны научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость, представлена информация о внедрении результатов исследования, опубликованных научных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **“Общая характеристика енаминонов и исследование по биологической активностью”** представлены результаты исследований по теме, а также анализ зарубежной и отечественной литературы. Кроме того, обобщены данные и сделаны научно-аналитические выводы. На основе информации из научной

литературы определены цель, задачи и актуальность диссертационной работы.

Во второй главе диссертации «Синтез и значение производных енаминона» представлены результаты собственных исследований.

Особый интерес с точки зрения тонкого органического синтеза представляют циклические соединения енаминона, полученные с различными фрагментами. По данным программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), эти соединения с высокой вероятностью являются субстратом гена цитохрома CYP2H, а также обладают антиаритмическими свойствами, ингибируют выработку кислоты в желудке и проявляют противоэкзазную активность. Трехкомпонентные соединения, полученные в результате наших целенаправленных синтезов, являются аналогом лекарственного препарата, доступного в продаже под названием Nifedipin-Procardia (рис. 1).

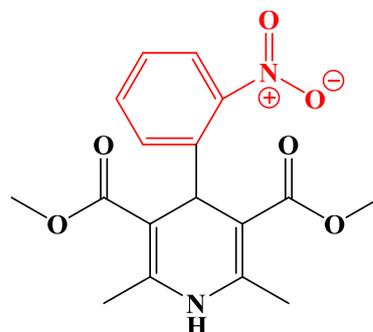
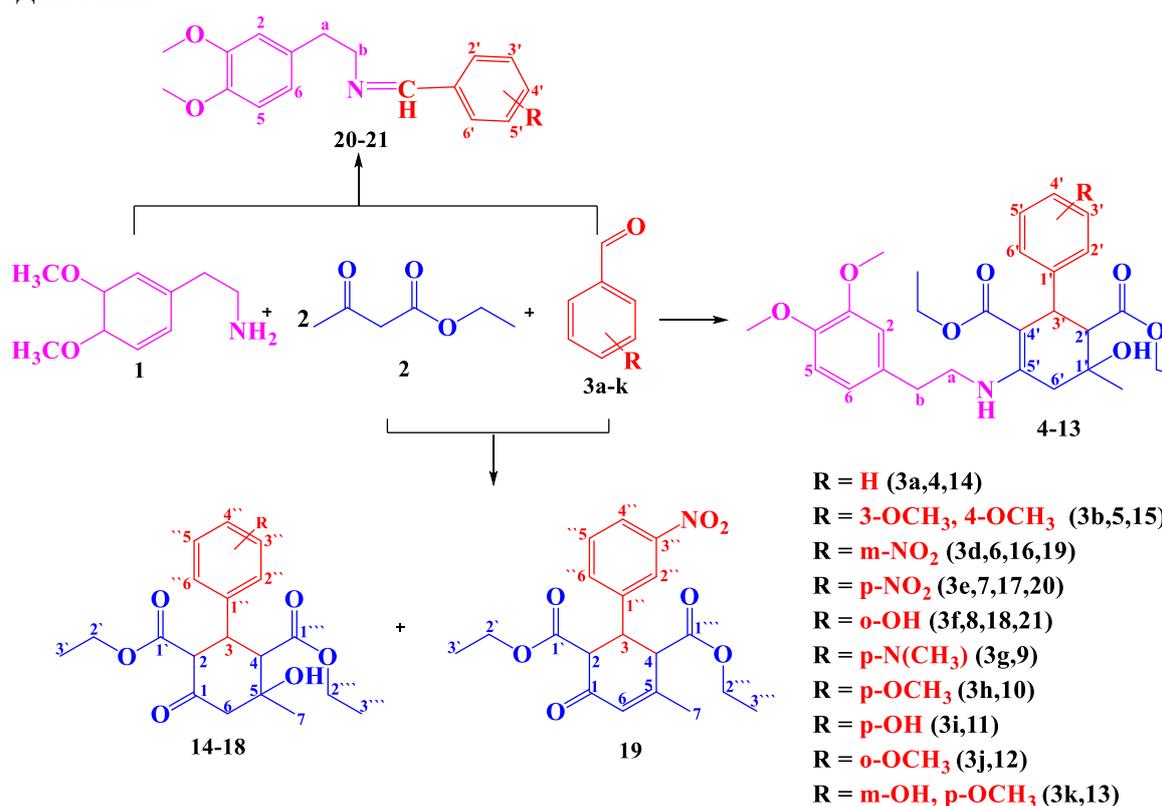


Рисунок 1. Структура препарата Нифедипин-Прокардия

В рамках данного исследования были изучены реакции конденсации и карбоциклизации ацетоуксусного эфира с гомовератриламином и ароматическими альдегидами в условиях реакции Манниха.

Синтез производных енаминона, описанный ниже, значителен тем, что он осуществляется в одном реакторе и без выделения промежуточных соединений.



Первоначальные трехкомпонентные синтезы проводились с участием гомовератриламина (1), ацетоуксусного эфира (2) и различных альдегидов (3

**а-к)** при комнатной температуре в течение 3-10 дней до полной конверсии амина (**1**) в этанольном растворе (контроль ТСХ в системах бензол:метанол 6:1, 4:1).

Из полученных данных видно, что взаимодействие 2 эквивалентов ацетоуксусного эфира с 1 эквивалентом амина и альдегида приводит к образованию основной части продуктов реакции с высокими выходами (общий выход 56-85%).

Трехкомпонентный синтез протекает в условиях многостадийной конденсации. При этом следует учитывать, что ацетоуксусный эфир обладает двумя электрофильными центрами и является СН-кислотой. Поэтому среди продуктов, наряду с целевыми енаминами (**4-13**) и двухкомпонентными соединениями линейной структуры (**20,21**), были также получены соединения с циклической структурой (**14-19**).

Данные, представленные в таблице 1, показывают, что структура замещенных производных бензальдегида также оказывает существенное влияние на направление реакции.

Несмотря на то, что все заместители первого типа в пара- и орто - положении уменьшают дефицит заряда на карбокатионе, выходы трехкомпонентных соединений (**4-13**) составляют 54-85%. Заместители второго типа, повышая электрофильные свойства карбонильной группы приводят к замедлению стадии образования имина и реакции конденсации, а

**Таблица 1**

**Физико-химические данные и выход продуктов 4-21**

Исходный альдегид		Продукт реакции	<i>R<sub>f</sub></i>	Время, сутки	Брутто формула	Общий выход*	Выход**
№	R						
<b>3a</b>	H	<b>4</b>	0.58	7	C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>7</sub>	79	145-147
		<b>14</b>	0.47		C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	9	136-138
<b>3b</b>	3-OCH <sub>3</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>	<b>5</b>	0.61	7	C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>9</sub>	74	109-112
		<b>15</b>	0.44		C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub>	10	141-144
<b>3d</b>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	<b>6</b>	0.62	3	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	25	138-141
		<b>16</b>	0.5		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>8</sub>	54	148-149
		<b>19</b>	0.76		C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>7</sub>	7	96-98
<b>3e</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<b>7</b>	0.63	5	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	41	171-173
		<b>17</b>	0.59		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>8</sub>	22	138-141
		<b>20</b>	0.73		C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	27	124-128
<b>3f</b>	<i>o</i> -OH	<b>8</b>	0.64	7	C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>8</sub>	56	193-195
		<b>18</b>	0.52		C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub>	13	181-183
		<b>21</b>	0.7		C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	18	128-131
<b>3g</b>	<i>p</i> -N(CH <sub>3</sub> )	<b>9</b>	0.73	10	C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	82.5	масло
<b>3h</b>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<b>10</b>	0.6	10	C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>8</sub>	85	масло
<b>3i</b>	<i>p</i> -OH	<b>11</b>	0.81	10	C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>8</sub>	79	168-171
<b>3j</b>	<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	<b>12</b>	0.8	10	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> NO <sub>5</sub>	80.5	155-157
<b>3k</b>	<i>m</i> -OH <i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	<b>13</b>	0.76	10	C <sub>30</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>9</sub>	77	масло

также к снижению выхода целевого продукта.

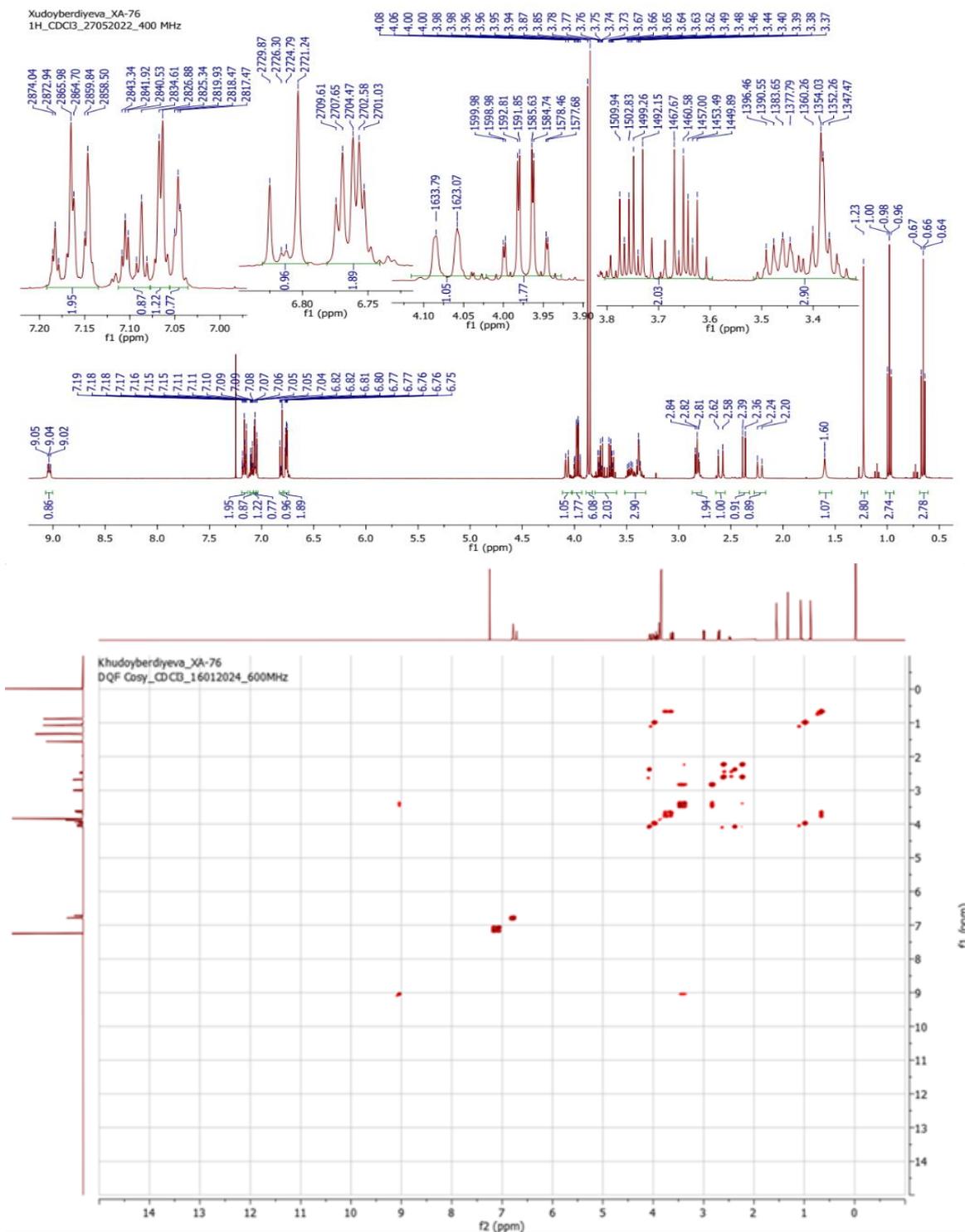
В других случаях, присутствие нитро и орто-гидроксильной группы сдвигает направление реакции в сторону образования иминов (**20,21**) и циклогексан(ен)овых производных (**14-19**).

Строение полученных веществ установлено методами  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР. Отнесение сигналов сделано на основании данных гомо- и двумерных спектров ЯМР (COSY, NOESY, HMQC и DEPT). В ЯМР-спектрах продуктов сигналы протонов, соответствующие метильным группам в этоксигруппах проявляются в области 0.67-1.22 м.д. (4-С(О)О-СН<sub>2</sub>-СН<sub>3</sub>) и 0.89-1.36 м.д. (2-С(О)О-СН<sub>2</sub>-СН<sub>3</sub>) в виде триплетов. Метиновые протоны Н-2 и Н-3 циклогексенового кольца резонируют в виде дублетов с различными константами спин-спинового взаимодействия (КССВ, *J*). В соединениях **4-7** КССВ между Н-2 и Н-3 составляет 11.0 Гц и 12.3 Гц. Это означает, что протоны Н-2 и Н-3 занимают аксиальное положение относительно циклогексан(ен)ового кольца. Метиленовые протоны Н-6 проявляются в области от 1.88 м.д. до 2.75 м.д. в виде дублетов (Таблица 2).

**Таблица 2**

**$^1\text{H}$  ЯМР характеристики соединений 4-12 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/МГц)**

Атомы С	4 (600МГц)	5 (600 МГц)	6 (600 МГц)	7 (600 МГц)	8 (400МГц)	9 (400 МГц)	11 (600 МГц)	12 (600 МГц)
<b>Фрагмент ацетоуксусного эфира</b>								
СН <sub>3</sub> -1	1.24 (3H, c)	1.25 (3H, c)	1.36 (3H, c)	1.19 (3H, c)	1.77 (3H, c)	1.83 (3H, c)	2.30 (3H, c)	1.77 (3H, c)
1-ОН	3.39 (1H, уш.с.)	3.35 (1H, уш.с.)	3.27 (1H, уш.с.)	3.92 (1H, уш.с.)	6.69 (1H, уш.с.)	6.18 (1H, д)	3.75 (1H, c)	6.15 (1H, уш.с.)
2	2.39 (1H, д, <i>J</i> =11.0)	2.39 (1H, д, <i>J</i> =11.0)	2.65 (1H, д, <i>J</i> =12.5)	2.56 (1H, д, <i>J</i> =11.2)	3.53 (1H, д, <i>J</i> =6.1)	3.07 (1H, д, <i>J</i> =1.4)	3.48 (1H, д, <i>J</i> =7.0)	3.16 (1H, д, <i>J</i> =1.4)
2-Et-СН <sub>2</sub>	3.99 (2H, м)	4.02 (2H, м)	3.88 (2H, кв, <i>J</i> =7.1)	3.80 (1H, м), 3.87 (1H, м)	4.26 (2H, м)	4.15 (2H, кв, <i>J</i> =7.1)	4.29 (2H, кв, <i>J</i> =7.1)	4.18 (2H, м)
2-Et-СН <sub>3</sub>	1.00 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	1.05 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	1.07 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	0.89 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	1.30 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	1.23 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	1.36 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	1.23 (3H, т, <i>J</i> =7.1)
3	4.09 (1H, дд, <i>J</i> =11.0, 1.3)	4.05 (1H, м, Н-3')	4.15 (1H, д, <i>J</i> =12.3, Н-3')	3.03 (H, д, <i>J</i> =12.2, Н-3')	3.88 (1H, д, <i>J</i> =3.5)	3.86 (1H, д, <i>J</i> =2.3, Н-3')	3.87 (1H, д, <i>J</i> =2.2)	3.89 (1H, д, <i>J</i> =3.7)
4-Et-СН <sub>2</sub>	3.67 (1H, дк, <i>J</i> =10.6, 7.1), 3.77 (1H, дк, <i>J</i> =10.6, 7.0)	3.71 (1H, дк, <i>J</i> =10.7, 7.1), 3.78 (1H, дк, <i>J</i> =10.7, 7.1)	3.87 (2H, кв, <i>J</i> =7.0)	3.69-3.71(2H, м)	4.16 (2H, м)	3.98 (2H, кв, <i>J</i> =7.1)	4.25 (2H, кв, <i>J</i> =7.1)	4.12 (2H, м)
4-Et-СН <sub>3</sub>	0.67 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	0.75 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	0.81 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	0.71 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	1.22 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	1.08 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	1.17 (3H, т, <i>J</i> =7.1)	1.01 (3H, т, <i>J</i> =7.0)
6	2.24 (1H, м), 2.61 (1H, д, <i>J</i> =17.4)	2.26 (1H, дд, <i>J</i> =17.4, 1.7), 2.61 (1H, д, <i>J</i> =17.4)	2.74 (1H, д, <i>J</i> 14.3), 3.09 (1H, д, <i>J</i> =12.2)	2.23 (1H, д, <i>J</i> =6.2), 2.41 (1H, дд, <i>J</i> =1.6, 5.6)	1.88 (1H, д, <i>J</i> =2.2), 2.04 (1H, д, <i>J</i> =2.2)	2.04 (1H, д, <i>J</i> =10.1), 2.31 (1H, д, <i>J</i> =10.5)	2.75 (1H, м), 2.92 (1H, д, <i>J</i> =7.1)	2.03 (1H, д, <i>J</i> =8.6), 2.24 (1H, д, <i>J</i> =7.3)

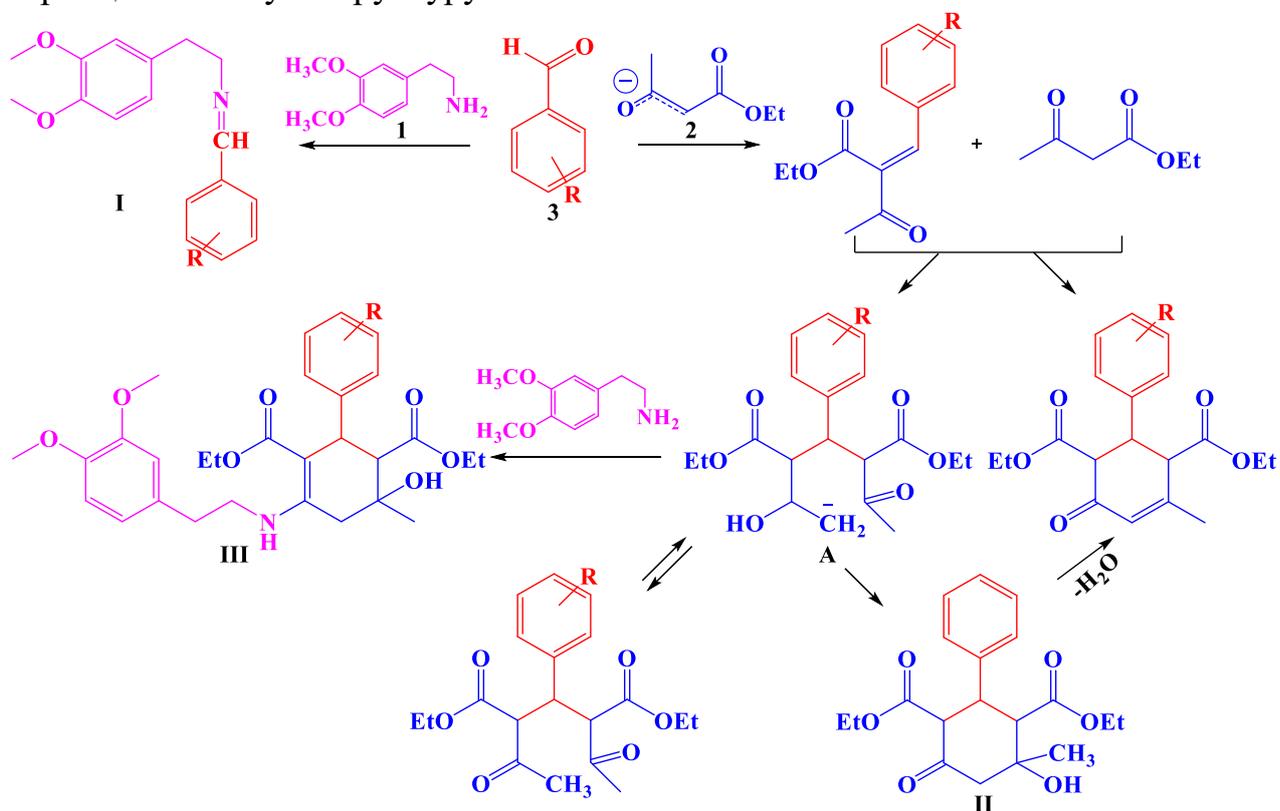


**Рисунок 2. Спектр  $^1\text{H}$  и COSY ЯМР 5-N-((3,4-диметоксифенилэтил)амино)-2,4-диэтилэфир-1-метил-3-(фенилциклогексен-4)-1-ола (4).**

Образование соединений **4-21** возможно в результате одновременно протекающих реакций в нескольких направлениях.

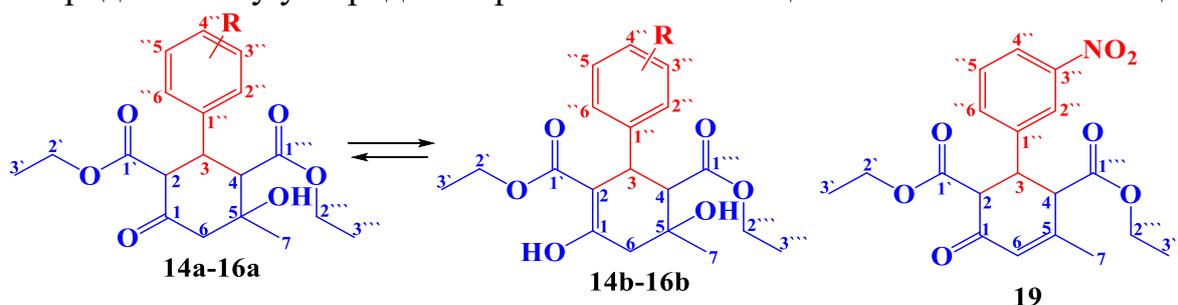
На основе анализа литературы и экспериментальных данных механизм протекания реакции можно объяснить следующим образом. В реакции, проводимой в среде этанола, растворитель также выступает в качестве источника протонов и образует активную енольную форму ацетоуксусного эфира. На начальной стадии реакции при взаимодействии нуклеофильного

амин с электрофильным углеродом карбонильной группы альдегида **3** образуется карбиноламин, который при отщеплении воды превращается в сильное электрофильное соединение - иминную соль **I** (основание Шиффа). Параллельно протекает сложная реакция взаимодействия электрофильного карбонильного углерода альдегида **3** с реакционноспособной енольной формой ацетоуксусного эфира. В условиях внутримолекулярной реакции Манниха в промежуточном продукте **A**, содержащем две молекулы дикарбонильного соединения, основной синтон **II** образуется в результате нуклеофильной атаки метиленовой группы енольной формы первого дикарбонильного соединения на электрофильный центр второго дикарбонильного соединения. На заключительной стадии синтеза целевой енаминон **III** образуется в результате нуклеофильной атаки амина на электрофильный центр продукта внутренней циклизации синтона **II**, к которому присоединен экзоциклический кислород. Структура полученных продуктов показывает, что в отличие от внутримолекулярной реакции Манниха, аминокomпонент не участвует в образовании основного цикла. Анализ ЯМР-спектров конечного продукта синтеза также подтверждает его карбоциклическую структуру.



Для обеспечения высокой степени индивидуализации и чистоты полученного продукта применяли колоночную хроматографию. Среди особенностей конденсированных производных **4–6**, следует отметить, что они устойчивы в обычных условиях, а при хроматографировании на силикагеле в системе бензин – этилацетат (100:0 – 0:100) теряли аминную составляющую и превращались в соединения **14–16**. В этом процессе в

результате окисления аминогруппы происходит введение карбонильного кислорода к атому углерода в первом положении циклогексанового кольца.



Из спектров-ЯМР  $^1\text{H}$  видно, что соединения **14–16**. существуют в растворе в виде keto-енольных таутомеров (**14a:14b**-85%:15%; **15a:15b**-79%:21%; **16a:16b**-86%:14%).

Как в keto-, так и в енольном состояниях соединений **14–16** протоны циклогексанового и циклогексенового колец занимают аксиальное положение от их SSTD (для циклогексанового кольца  $J_{2-3}^3=12,6$  Гц,  $J_{3-4}^3=12,3$  Гц и для циклогексенового кольца  $J_{3-4}^3=11,0$  Гц).

Метильная группа при C-1 вышеуказанных соединений находится в экваториальном положении. Тогда как таутомеризация для продукта **19** не была обнаружена, что связано с делокализацией  $\pi$ -электронов карбонильной группы и двойной связи.

Строение и относительная конфигурация соединения **14** подтверждено данными PCA. Производные **14** содержащие четыре асимметрических центра является рацематом. По данным PCA кристалле **14** атомы водорода H-2,3,4 циклогексанового кольца занимает  $\alpha$ -аксиальная положения, 5- $\text{CH}_3$  –  $\alpha$ -экваториальное, а 5-ОН  $\beta$ -

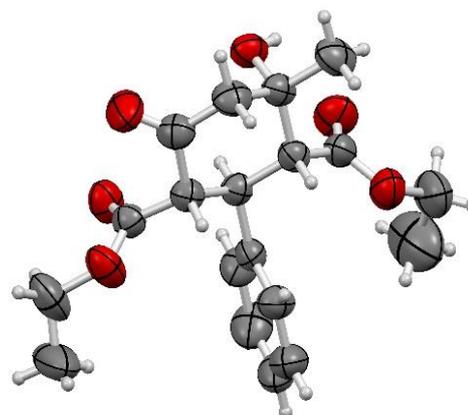
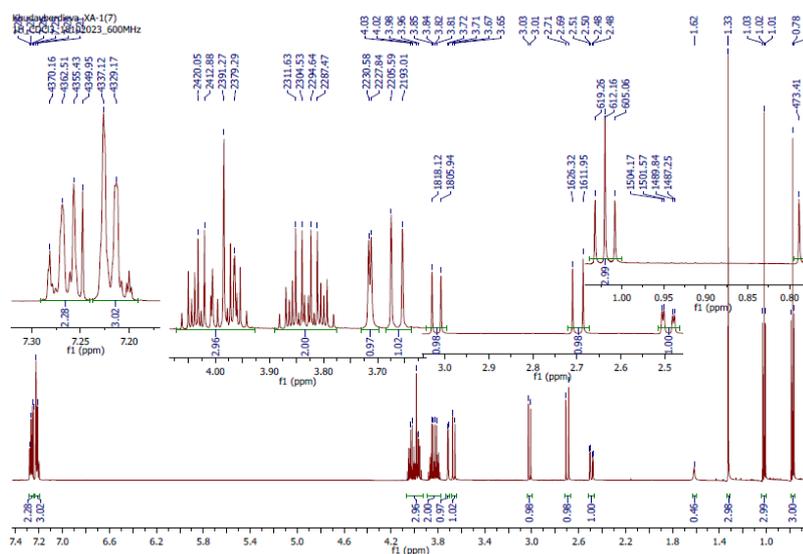


Рисунок 3. Кристаллическая структура соединения **14**

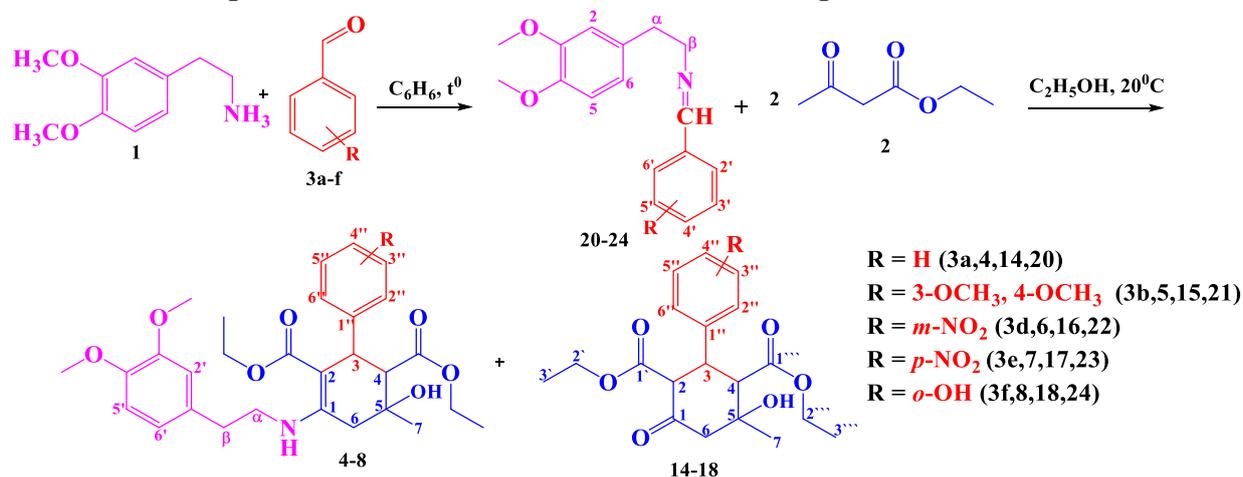


аксиальное положение относительно циклогексанового кольца, что полностью согласуется с 2D ЯМР-данными (в растворе  $\text{CDCl}_3$ ).

Рисунок 4.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр диэтил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенилциклогексан-1,3 дикарбоксилата (**14**).

Для сравнения выхода трехкомпонентных реакций были проведены двухстадийные реакции. Синтез целевых трехкомпонентных енаминоновых соединений был осуществлен через образование иминов (**20-24**) в качестве промежуточных продуктов в присутствии веществ **1** и **3a-f**.

Получение соединений **4-18** осуществляли многостадийным методом Б с использованием иминов, полученных при взаимодействии аминов **1** и альдегидов **3**. Для определения активности иминов в качестве промежуточных продуктов в этих реакциях была проведена реакция конденсации между амином и альдегидами (бензальдегид **3a**, *m*-нитробензальдегид **3b**, *p*-нитробензальдегид **3d**, салициловый альдегид **3f**) методом азеотропной отгонки воды в бензольной среде.



Взаимодействие полученных иминов с 2 ммол. ацетоуксусного эфира в этаноле при комнатной температуре методе Б привело к смеси ожидаемых трехкомпонентных продуктов (**4-8**) и соответствующих енонов (**14-18**) с высоким выходом (таблица 3).

Таблица 3.

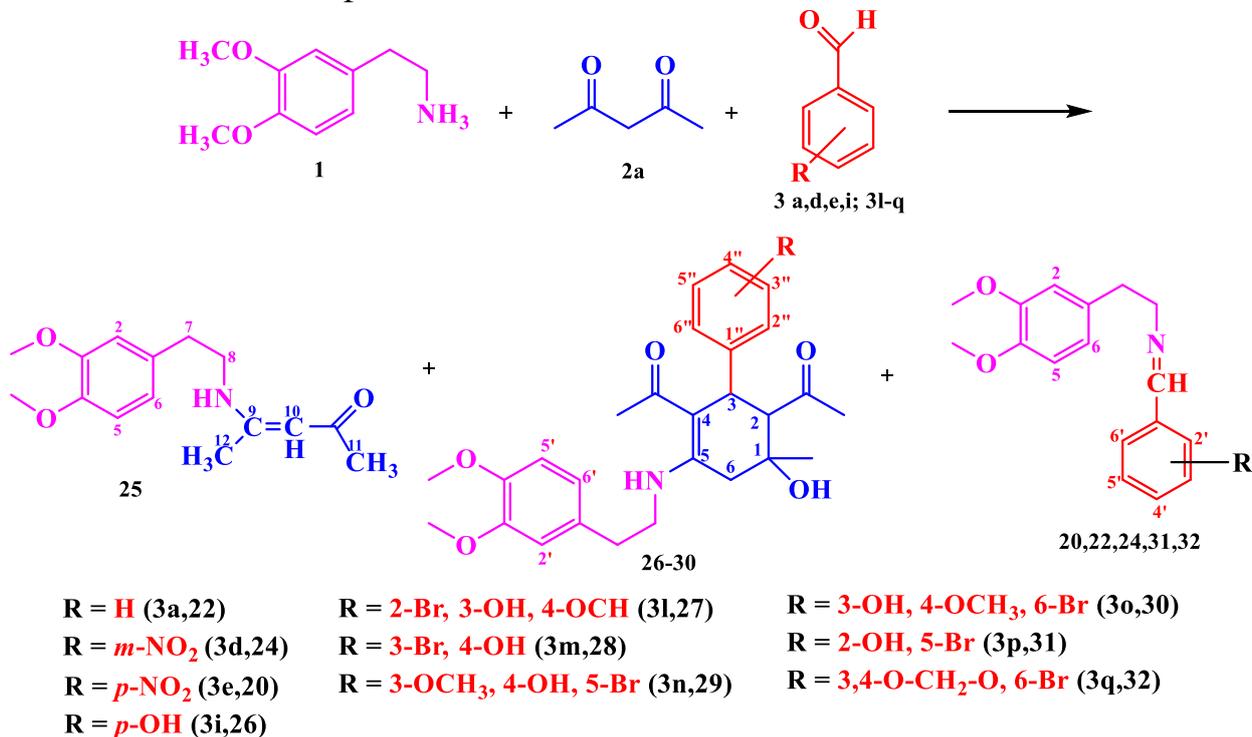
**Выходы и время образования продуктов реакции 4-18 по методу-1 и 2.**

Исходный альдегид		Продукт реакции	Метод А		Метод Б	
№	R		Время, сутки	Выход*	Время, сутки	Выход*
3a	H	4	7	67	4	55
		14		5		25
3b	3-OCH <sub>3</sub> , 4-OCH <sub>3</sub>	5	7	71	4	47
		15		8		23
3d	<i>m</i> -NO <sub>2</sub>	6	3	17	2	32
		16		51		20
3e	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	7	5	40	3	41
		17		21		25
3f	<i>o</i> -OH	8	7	54	3	38
		18		23		24

Выходы продуктов зависели от заместителей в бензольном кольце имиона. Также как и в одностадийном методе заместители первого типа увеличивали выход енаминонов, а нитрогруппа способствовала образованию циклогексан(ен)новых продуктов. Более высокие выходы соединений **4, 5, 8**

получены в “one-pot” реакции. Единственным преимуществом двухстадийного метода является сокращение времени реакции.

Синтез енаминонов в присутствии ацетилацетона (**2a**) — одно из широко используемых направлений синтеза в органической химии. Для синтеза производных енаминона 5-N-((3,4-диметоксифенил этил) амино)-2,4-диацетил-1-метил-3-фенилциклогексен-4-ола-1 в качестве исходных веществ



были выбраны гомовератриламин (**1**, 1 моль), ацетилацетон (**2a**, 2 моля) и бензальдегиды (**1 моль**: бензальдегид **3a**, м-нитробензальдегид **3d**, п-нитробензальдегид **3e**, п-гидроксибензальдегид **3i**). Реакции проводились в этиловом спирте в течение 7 дней при комнатной температуре до полной конверсии гомовератриламина (контроль методом ТСХ, бензол:метанол, 6:1; 4:1).

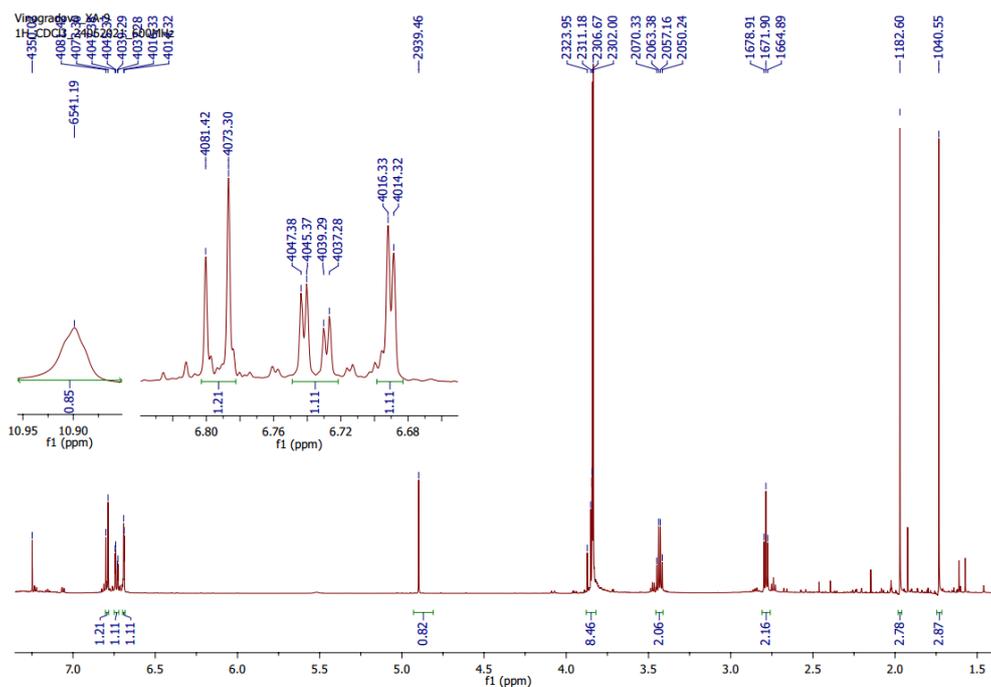
В реакции с альдегидами **3a,d,e** получить целевой трехкомпонентный продукт не удалось. Вместо ожидаемого продукта образовался линейный енаминон **25** с выходом 31-56%, который отсутствует в реакции с ацетоуксусным эфиром (Таблица 4).

Таблица 4

**Физические данные и выходы производных  
5-N-((3,4-диметоксифенилэтил)амино)-2,4-диацетил-1-метил-3-  
(фенилциклогексен-4)-1-ола.**

Исходный альдегид		Продукт, <i>R<sub>f</sub></i>	Время, сутки	Брутто формула	Выход, %	Т. пл, °С
№	R					
<b>3a</b>	H	<b>25</b> , 0.55	7	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	31	40-42
		<b>22</b> , 0.62		C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	34	110-112
<b>3d</b>	m-NO <sub>2</sub>	<b>25</b> , 0.55	7	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	26	40-42
		<b>24</b> , 0.71		C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	54	129-130
<b>3e</b>	p-NO <sub>2</sub>	<b>25</b> , 0.55	7	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	48	40-42
		<b>20</b> , 0.67		C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	21	103-105
<b>3i</b>	p-OH	<b>26</b> , 0.7	7	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>6</sub>	75	175-177

Оказалось, трехкомпонентная реакция с ацетилацетоном, в отличие от таковой с ацетоуксусным эфиром, приводит к целевому продукту **26** только с *n*-оксибензальдегидом (выход 75%).



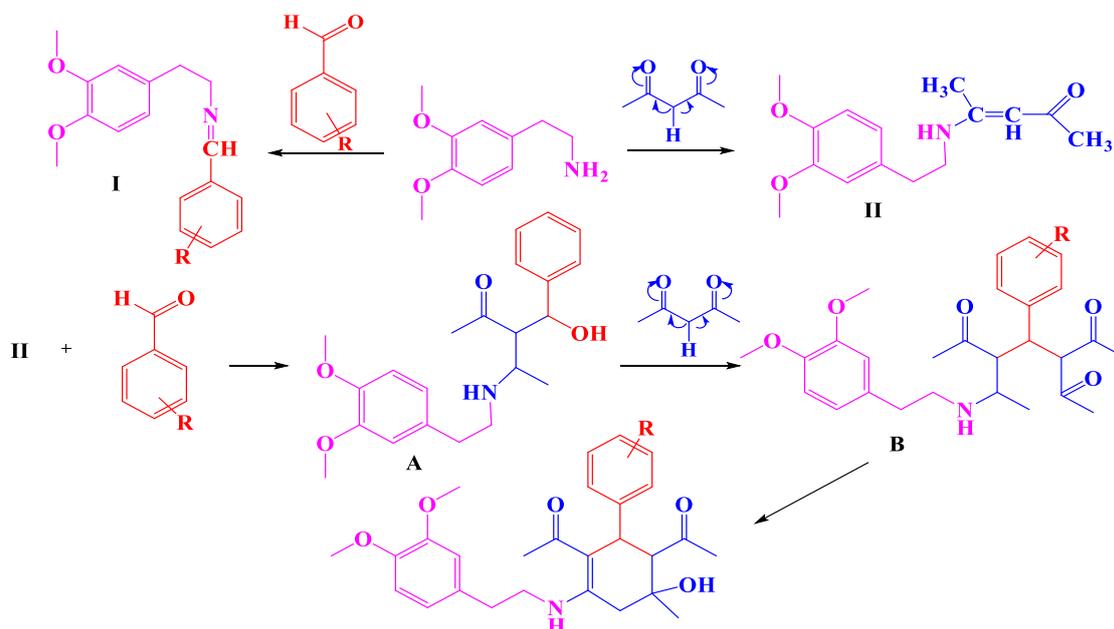
**Рисунок 5.**  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр соединения **25**

Строение синтезированных соединений (**25-30**) изучено ИК,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР- спектроскопии и масс-спектрометрией. В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре **25** присутствует сигналы фрагмента  $\beta$ -фенилэтиламина и дополнительно сигналы двух метильных групп при  $\delta$  1.71 и 1.91 и метинового протона при 4.90 м.д. (1H, с, H-10) (Рисунок 5).

В ИК-спектрах соединений **26** наблюдались полосы поглощения N-H (при  $3383\text{ см}^{-1}$ ), карбонильных групп (при  $1678\text{ см}^{-1}$ ) и ароматического кольца ( $1485\text{ см}^{-1}$ ).

На следующей схеме представлен механизм синтезов с участием ацетилацетона в качестве дикарбонильного соединения.

В этих реакциях также можно наблюдать, что реакция протекает одновременно в нескольких направлениях. На начальной стадии реакции при взаимодействии гомовератриламина нуклеофильной природы с альдегидом **3** в среде этанола образуется имин **I**. Одновременно молекула амина **1** вступает в реакцию с ацетилацетоном **3**, образуя молекулу енамина **II**. Нуклеофильная атака образовавшегося енамина **II** на электрофильный центр ароматического альдегида завершается образованием промежуточного продукта **A**. При взаимодействии промежуточного продукта **A** с подвижной водородсодержащей метиленовой группой второй молекулы ацетилацетона происходит отщепление одной молекулы воды с образованием интермедиата **B**. Образовавшееся на начальной стадии реакции основание Шиффа вызывает отщепление протона от метильной группы интермедиата **B**. На последней стадии в результате внутримолекулярной карбоциклизации интермедиата **B** образуется целевая молекула енаминона.



Введение атома брома в молекулу альдегида (**31**, **3m**, **3n**, **3o**) стимулировало образование трехкомпонентных енаминов **27-30** (таблица б), тогда как присутствие орто-гидроксильной группы (**3p**) и метилendioкси группы (**3o**) ускоряло процесс конденсации гомовератриламина как с этими альдегидами, так и с ацетилацетоном (**2a**). В результате конкуренции образовались с небольшим преимуществом соединения **31** и **32** соответственно. Строение иминов **20,22,24** и **31**, **32** доказано данными  $^1\text{H}$  ЯМР спектров и встречным синтезом из альдегидов (**3l**, **3m**, **3n**, **3o**, **3p**, **3q**) и гомовератриламина.

Таблица 5

**Физико-химические данные и выходы производных 5-N-((3,4-диметокси фенил этил)амино)-2,4-диацетил-1-(метилбромфенилциклогексен-4)-1-ола**

Исходный альдегид		Продукт реакции	Rf	Время, час.	Брутто формула	Выход, %	Т. пл., °C
№	R						
<b>3l</b>	2-Br, 3-OH, 4-OCH <sub>3</sub>	<b>27</b>	0.68	23	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> BrNO <sub>7</sub>	68	209-210
<b>3m</b>	3-Br, 4-OH	<b>28</b>	0.75	24	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> BrNO <sub>6</sub>	87	201-203
<b>3n</b>	3-OCH <sub>3</sub> , 4-OH, 5-Br	<b>29</b>	0.8	24	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> BrNO <sub>7</sub>	71	масло
<b>3o</b>	3-OH, 4-OCH <sub>3</sub> , 6-Br	<b>30</b>	0.73	24	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> BrNO <sub>7</sub>	79	масло
<b>3p</b>	2-OH, 5-Br	<b>25</b>	0.55	48	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	31	40-42
		<b>31</b>	0.72		C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>3</sub>	49	90-91
<b>3q</b>	3,4-O-CH <sub>2</sub> -O, 6-Br	<b>25</b>	0.55	48	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	37	40-42
		<b>32</b>	0.8		C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> BrNO <sub>4</sub>	51	144-146

Спектральной характеристикой соединений **26-30** является наличие в спектра сигналов C=O(CH<sub>3</sub>) групп при  $\delta$  (1,73-1,75 м.д. и 1,97 - 1,98 м.д.), Н- $\beta$  (3,70-3,81 м.д., 3,78-3,86 м.д.) в аксиальной и экваториальной проекции, доказывает циклизацию двух молекул ацетилацетона. В фрагменте амина что присутствуют Н- $\alpha$  и Н- $\beta$  (2,78-2,79 м.д., 3,43-3,44 м.д.) и сигналы, характерные для протонов ароматического кольца преимущественно в области  $\delta$  6,68-6,74 м.д. в форме 2 дублет и дублет-дуплета, доказывает, что образуются трехкомпонентные енамины.

Активность некоторых представителей полученных продуктов изучена в лаборатории генетики и токсикологии (научной группой под руководством проф. Ш.С. Азимовой). В ходе исследований, проведенных лабораторией генетики и токсикологии в ИХРВ АН РУз (исследовательской группой под руководством проф. Ш.С. Азимовой), была изучена цитотоксичность 4 синтезированных соединений (27, 28, 29, 30) по отношению к 4 типам раковых клеток (CCRF-CEM, HeLa, HEp-2, HBL-100). В результате было установлено, что соединение 30 обладает высокой активностью по отношению к раковым клеткам карциномы HeLa (93,8%) и ларингеальной аденокарциномы HEp-2 (66,5%), при этом проявляя низкую токсичность к здоровым клеткам - фибробластам и гепатоцитам. В результате изучения связи между структурой 1-Ar-енаминона и их цитотоксической активностью выявлено, что необходимым условием для проявления этой активности является наличие в молекуле вещества NH-группы и 2 этокси-групп, а также гидроксильной группы и атома орто-галогена в арильном кольце в положении С-3.

В главе III диссертации описана экспериментальная часть, использованные реагенты, исследования и метод проведения химических изменений.

### Выводы

1. Впервые систематически изучены трехкомпонентные реакции на основе ацетоуксусного эфира гомовератриламина, ацетилацетона и ароматических альдегидов при синтезе енаминонов и определены факторы (растворитель, температура, время), влияющие на их протекание.

2. Установлено, что в результате необычных реакций карбоциклизации ацетоуксусного эфира с ароматическими альдегидами образуются еноны и имины. Структура синтезированных енонов и иминов подтверждена методами ЯМР, ИК и масс-спектрометрии. Синтезировано 32 соединения, из которых 24 являются новыми веществами.

3. Определены оптимальные условия синтеза енаминонов (гомовератриламин: ацетоуксусный эфир: ароматический альдегид = 1:2:1,  $t=20^{\circ}\text{C}$ , время 3-7 суток, выход 72-85%).

4. При определении биологической активности енаминонов установлено, что они проявляют цитотоксическую активность в отношении 93,8% клеток эпителиальной карциномы HeLa и 66,5% клеток аденокарциномы глотки HEp-2.

5. 5-N- ((3,4-диметоксифенилэтил) амино) -2,4-диацетил-1-метил-2-бром-3-окси-4-метоксифенил-циклогексен-4-ол-1 внедрен в практику в рамках прикладного проекта на тему "Цитотоксическая, антибактериальная, противогрибковая и антиоксидантная активность природных соединений и их синтетических производных," а также N- (3,4-диметоксифенилэтил) -1- (3-нитрофенил) метанимин и 5-N- (3,4-диметоксифенилэтил) амино) -2,4-диэтилэфир-1-метил-3-фенил-циклогексен-4-ол применены *in vitro* в качестве антибактериального средства против *Escherichia coli* (грамотрицательная бактерия).

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES  
DSc03/30.09.2020.K.82.02 AT THE CHIRCHIK STATE  
PEDAGOGICAL UNIVERSITY**

---

**SAMARKAND STATE UNIVERSITY**

**KHUDOYBERDIYEVA AZIZA ABDUMAJITOVNA**

**SYNTHESIS OF ENAMINONES BASED ON THREE-COMPONENT  
REACTIONS INVOLVING CARBONYL COMPOUNDS AND  
HOMOVERATRILAMINE**

**02.00.03 – Organic chemistry**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON  
CHEMICAL SCIENCES**

**Chirchik – 2025**

The theme of dissertation of doctor of Philosophy (PhD) on chemical sciences was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of the Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under number B2023.4.PhD/K689.

The dissertation was completed at the Samarkand State University.

The abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of Academic Council ([www.cspi.uz.ilmiy-kengash](http://www.cspi.uz.ilmiy-kengash)) and on the Information and educational portal «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor:**

**Saidov Abdusalom Shomurodovich**  
PhD of Chemical Sciences, docent

**Official opponents:**

**Abdushukurov Anvar Kabirovich**  
Doctor of Chemical Sciences, professor

**Vapoyev Husnitdin Mirzoyevich**  
Doctor of Technical Sciences, professor

**Leading organization:**

**Tashkent State Pedagogical University named after Nizami**

The defense of the dissertation will take place on "30" 04 2025 in "14<sup>00</sup>" at the meeting of Scientific council DSc.03/30.09.2020.K.82.02 at the Chirchik Pedagogical University of Tashkent region (Address: 111720, Tashkent region Chirchik city, Amir Temur street, 104. Phone.: (99870)712-27-55, fax: (99870)712-45-41; e-mail: [tvchdpi\\_k.kengash@umail.uz](mailto:tvchdpi_k.kengash@umail.uz)).

The dissertation has been registered at the Informational Resource Centre of Chirchik Pedagogical University of Tashkent region under №366 (Address: 111720, Tashkent region Chirchik city, Amir Temur street, 104. Phone.: (99870)712-27-55, fax: (99870)712-45-41; e-mail: [tvchdpi\\_k.kengash@umail.uz](mailto:tvchdpi_k.kengash@umail.uz)).

The abstract of the dissertation has been distributed on "17" 04 2025 year.

Protocol at the register №24 dated "17" 04 2025 year.



*[Handwritten signature]*

**O.E.Ziyadullaev**

Chairman of the Scientific Council for  
awarding of the scientific degrees,  
Doctor of Chemical Sciences, Professor

*[Handwritten signature]*

**G. Otamuxamedova**

Scientific Secretary of the Scientific Council  
for awarding the scientific degrees,  
Doctor of Chemical Sciences

*[Handwritten signature]*

**A. Maxsumov**

Chairman of the Scientific Seminar  
Council for awarding of scientific degrees,  
Doctor of Chemical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work is** to refine optimal methods for the synthesis of enaminone derivatives, synthesize new representatives of enaminones based on 1,3-dicarbonyl compounds, homoveratrylamine, and aromatic aldehydes, as well as determine their physicochemical and biological properties.

**The objects of the research work** as ethyl acetoacetate, acetylacetone, homoveratrylamine, aromatic aldehydes, and their condensation reaction products were obtained.

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

for the first time, enaminone derivatives with several reactive active centers were synthesized based on the reaction of nucleophilic cycloaddition in the presence of aromatic aldehydes containing various substituents, homoveratrylamine and acetic acid ester;

it has been proven that in three-component reactions involving acetyl acetone, in addition to cyclic enaminones, two-component yenones and imines are formed; the stages and mechanism of the reaction for the synthesis of enamino derivatives are proposed, and the most optimal conditions for the processes have been found;

the influence of substitutes in the molecule of aldehydes of different nature on the yield of products has been studied, effective synthesis methods have been improved, the decomposition of 5-N-((3,4-dimethoxyphenylethyl) amino)-2,4-diethylpyr-1-methyl-3-phenylcyclohexene-4-ol-1 enaminones into yenones during chromatographic purification on a silica gel column has been established;

32 compounds were synthesized, 24 of which were new substances, confirmed by IR and NMR spectroscopy, X-ray structural analysis methods, and their specific values were determined.

**Implementation of the research results:** 5-N-((3,4-dimethoxyphenylethyl) amino)-2,4-diacetyl-1-methyl-2-bromo-3-hydroxy-4-methoxyphenyl-cyclohexen-4-ol-1 was used as a scientific object in the practical project № VA-FA-F-6-009 "Cytotoxic, antibacterial, antifungal, and antioxidant activities of natural compounds and their synthetic derivatives" (Reference № 4/1255-2625 of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated November 26, 2024).

N-(3,4-dimethoxyphenylethyl)-1-(3-nitrophenyl) methanimine and 5-N-(3,4-dimethoxyphenylethyl) amino-2,4-diethyl ether-1-methyl-3-phenyl-cyclohexene-4-ol have been implemented in practice at the "Samarkand-England Eco-Medical" Joint Venture LLC for inhibiting *Escherichia coli* (gram-negative bacteria) in water (as per certificate № 01-397 dated June 13, 2024, issued by "Samarkand-England Eco-Medical" JV LLC). As a result, it has become possible to reduce the amount of harmful microorganisms in the technical water used at the enterprise and increase the level of water purity.

**The structure and volume of the thesis.** The structure of the dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusion, a list of references and an appendix. The volume of the dissertation is 109 pages of computer text.

**E'LON QILINGAN ILMIY ISHLAR RO'YXATI**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I bo'lim (I часть; I part)**

1. Xudoyberdiyeva A.A., Urunbayeva Z.E., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Karbonil birikmalarning gomoveratrilamin bilan uch komponentli reaksiyalari asosida yenaminonlar sintezi // O'zbekiston Milliy Universiteti xabarlari, 2024. №3/1/1, 470-473 b.(02.00.00., №12).
2. Xudoyberdiyeva A.A., Urunbayeva Z.E., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Gomoveratrilamin, asetosirka efiri, salisil, p-nitrobenzaldegidi ishtirokidagi karbosikllanish reaksiyalarini o'rganish // Samarqand davlat universiteti ilmiy axborotnomasi, 2024. №3/2/1, 120-125 b. (02.00.00, №9)
3. Xudoyberdiyeva A.A., Urunbayeva Z.E., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Asetilaseton, gomoveratrilamin va ba'zi aromatik aldegidlar ishtirokidagi kondensatsiya reaksiyalarini o'rganish // Namangan davlat universiteti ilmiy axborotnomasi, 2024. №7, 59-62 b. (02.00.00, №18)
4. Khudoyberdiyeva A.A., Urunbaeva Z.E., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Three-component synthesis of enaminones based on homoveratrilamine and aromatic aldehydes // Central asian journal of medical and natural sciences, 2024. Vol.05 - Issue:04 – pp 876-880. <https://cajmns.centralasianstudies.org/index.php/CAJMNS>
5. Худойбердиева А.А., Урунбаева З.Э., Саидов А.Ш., Виноградова В.И. Синтез енаминонов на основе ацетилацетона, гомовератрилами́на и ароматических альдегидов // Universum: Химия и биология, 2024, №6 (120) с. 40-45. (02.00.00, №2)

**II bo'lim (II часть; II part)**

6. Xudoyberdiyeva A.A., Urunbayeva Z.E., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Asetilaseton, gomoveratrilamin va p-gidroksibenzaldegidlarni o'zaro ta'sirlashish reaksiyasini o'rganish / "O'zbekistonda tabiiy birikmalar kimyosining rivoji va kelajagi" ilmiy-amaliy konferensiyasi materiallari to'plami, Toshkent, 2021. 296 b.
7. Khudoyberdiyeva A.A., Xolmatova S.B., Saidov A.Sh. Study reaction interaction of acetoacet ether, homoveratrilamines and p-hydroxybenzaldehyde / International Scientific conference "Actual Problems of the Chemistry of Natural Compounds", Tashkent, 2023. 286 b.
8. Xudoyberdiyeva A.A., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Gomoveratrilamin, asetosirka efiri va aromatik aldegidlar ishtirokidagi kondensatsiya reaksiyalarini o'rganish / "Innovator ayollar-2024" Xalqaro forum ilmiy ishlar to'plami, Toshkent, 2024. 147-148 b.
9. Xudoyberdiyeva A.A., Urunbayeva Z.E., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Gomoveratrilamin, asetosirka efiri, salisil, p-nitrobenzaldegid ishtirokidagi karbosikllanish reaksiyalarini o'rganish / "Замонавий органик кимё: ютуқлар, муаммолар, ечимлар" мавзусидаги хорижий олимлар иштирокидаги Республика илмий-амалий конференция, Toshkent, 2024. 285 b.
10. Khudoyberdiyeva A.A., Terenteva E.O., Khamidova U.B., Umarova M.R., Azimova Sh.S., Urunbaeva Z.E., Saidov A.Sh., Vinogradova V.I. Synthesis and cytotoxicity of enaminones' derivatives / International Scientific conference "Actual Problems of the Chemistry of Natural Compounds", Tashkent, 2024. 175 b.

Avtoreferat “SamDU xabarları” ilmiy jurnali tahririyatida tahrirdan o‘tkazildi.



№ 10-3279

Bosishga ruxsat etildi: 15.04.2025.

Bichimi: 60x84<sup>1/16</sup> «Times New Roman»

garniturada raqamli bosma usulda bosildi.

Shartli bosma tabog‘i 2,6. Adadi 100. Buyurtma: № 74

Tel: (99) 832 99 79; (77) 300 99 09

Guvohnoma reestr № 10-3279

“IMPRESS MEDIA” MChJ bosmaxonasida chop etildi.

Manzil: Toshkent sh., Yakkasaroy tumani, Qushbegi ko‘chasi, 6-uy.