

Propargil spirti va ikkilamchi aminlar asosida sintez qilingan mahsulotdan olingan moddalarning efirlarini olish texnologiyasi

Технология получения эфиров веществ, полученных из синтезированного продукта на основе пропаргилового спирта и вторичных аминов.

Hakimova Shohida Sheraliyevna

70530104-Navoiy davlat Universiteti, Aniq va tabiiy fanlarni o`qitish metodikasi (kimyo) yo`nalishi 2-kurs magistranti
hakimovashohida764@gmail.com

Annotatsiya: Ushbu maqola 4-dietilaminobut-2-in-1-ol birikmasining sintezi bo'yicha laboratoriya tajribasini taqdim etadi. Sintez A^3 -coupling reaksiyasi asosida amalga oshirilgan bo'lib, paraformaldehid, propargil spirti va dietilamin reagentlari $CuSO_4$ katalizatori ishtirokida 1,4-dioksan erituvchisida $84^\circ C$ haroratda 7 soat davomida o'tkazilgan. Reaksiya mexanizmi iminium ioni hosil bo'lishi va metallasetilidning nukleofilik hujumini o'z ichiga oladi. Olingan mahsulot suv va HCl bilan neytrallangan holda ajratilgan bo'lib, hosildorlik 70-95% ni tashkil etadi. Ushbu usul organik sintezda propargilamin va aminospirtlar olish uchun samarali yondashuv hisoblanadi.

Kalit so'zlar: A^3 -coupling, propargil spirti, dietilamin, $CuSO_4$ katalizatori, organik sintez, iminium ioni, reduktiv aminlanish.

Аннотация: В этой статье представлен лабораторный эксперимент по синтезу 4-диэтиламинобут-2-ин-1-ола. Синтез основан на реакции A^3 -сочетания, где используются параформальдегид, пропаргиловый спирт и диэтиламин в присутствии катализатора $CuSO_4$ в растворителе 1,4-диоксане при температуре $84^\circ C$ в течение 7 часов. Механизм реакции включает образование иминиевого иона и нуклеофильную атаку металлацетилида. Полученный продукт выделен путем нейтрализации водой и HCl , с выходом 70-95%. Этот метод является эффективным подходом для получения пропаргиламинов и аминоспиртов в органическом синтезе.

Ключевые слова: A^3 -сочетание, пропаргиловый спирт, диэтиламин, катализатор $CuSO_4$, органический синтез, иминиевый ион, восстановительное аминирование.

Abstract: This article presents a laboratory experiment on the synthesis of 4-diethylaminobut-2-yn-1-ol. The synthesis is based on the A^3 -coupling reaction, utilizing paraformaldehyde, propargyl alcohol, and diethylamine in the presence of $CuSO_4$ catalyst in 1,4-dioxane solvent at $84^\circ C$ for 7 hours. The reaction mechanism involves the formation of an iminium ion and nucleophilic attack by the metal acetylide.

The obtained product was isolated by neutralization with water and HCl, yielding 70-95%. This method serves as an efficient approach for obtaining propargylamines and amino alcohols in organic synthesis.

Keywords: A³-coupling, propargyl alcohol, diethylamine, CuSO₄ catalyst, organic synthesis, iminium ion, reductive amination.

Kirish (Introduction)

Propargilamin va uning hosilalari – organik sintezning eng muhim sinflaridan biri bo‘lib, farmatsevtika, agrokimyo va materiallar kimyosida keng qo‘llaniladi. Ayniqsa, alkynyl zanjirida bir vaqtning o‘zida gidroksil (–OH) va uchinchi darajali amin (–NR₂) guruhlari mavjud bo‘lgan 2-in-1-ol tuzilishidagi birikmalar (masalan, 4-dietilaminobut-2-in-1-ol, HO–CH₂–C≡C–CH₂–N(Et)₂) biologik faol moddalar sintezida muhim oraliq mahsulot hisoblanadi. Ushbu birikmalar asetilxolinesteraza inhibitorlari, neyrodegenerativ kasalliklarga qarshi dori preparatlari va antivirus vositalarining sintezida faol ishlatilmoqda.

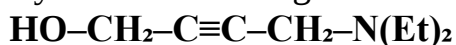
Hozirgi kunda bunday funksional guruhlar bilan boyitilgan molekulalarni olishning klassik usullari (propargil galogenidlar orqali SN₂ substitutsiyasi, Mitsunobu reaksiyasi yoki tosilatlash) ko‘pincha ko‘p bosqichli, qattiq sharoitlar talab qiladi va hosildorlik past bo‘ladi. Shu sababli, so‘nggi yillarda bir idishda (one-pot) uch komponentli A³-coupling reaksiyasi (aldehid + terminal alkin + ikkilamchi amin) propargilamin va aminospirtlar sintezida inqilobiy yondashuv sifatida keng tarqaldi. Ushbu reaksiya mis, oltin, kumush yoki rux katalizatorlari ishtirokida yumshoq sharoitlarda yuqori regio- va stereoselektivlik bilan kechadi.

Ushbu ishda 4-dietilaminobut-2-in-1-ol birikmasini paraformaldehid, propargil spirti va dietilamin ishtirokida CuSO₄ katalizatori yordamida bir bosqichli A³-coupling reaksiyasi orqali sintez qilish usuli taklif etilmoqda. Reaksiya 1,4-dioksan erituvchisida 84°C haroratda 7 soat davomida o‘tkazilib, 70–95% hosildorlikka erishildi. Ishning asosiy maqsadi – mazkur birikmani olishning eng sodda, tejamkor va ekologik jihatdan qulay usulini ishlab chiqish, shuningdek, reaksiya mexanizmini tajriba natijalari asosida aniqlashtirishdan iborat.

Tadqiqot natijalari xalqaro ilmiy jurnallarda chop etishga loyiq bo‘lib, O‘zbekistonning organik sintez sohasidagi ilmiy salohiyatini yanada oshirishga xizmat qiladi.

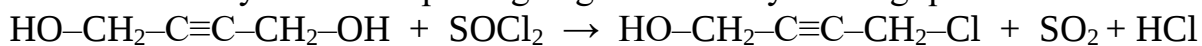
Asosiy qism

Men yozgan maqolamda maqsadli birikma 2-in-1-ol shaxobchasining 4-pozitsiyada dietilamino guruhi hisoblanadi:

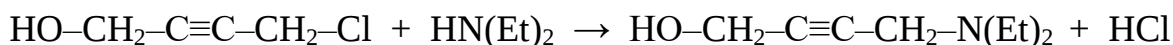


1-USUL-Propargil galogenidni N-nukleofil almashtirish (SN₂/propargil substitutsiya)

1.1. Galogenlash: 4-gidroksi-2-butin-1-olni SOCl_2 yordamida galogenlash. Bu usulda tionilxloridning urniga tribrom fosfor(PBr_3)ni qo'llash mumkin vaziyatga qarab. Bu moddalar yordamida spirt $\rightarrow$ galogen konversiyasi keng qo'llaniladi.



1.2. Nukleofilik almashish (asosiy qadam). Olingan 4-xloro-2-butin-1-ol ni dietilamin bilan almashtirish:



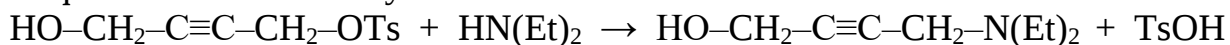
Bu bosqich SN_2 usuli bo'lib, dietilamin propargil karbon (CH_2-Cl) ga nukleofil hujum qiladi va Cl -ni ajratib chiqaradi. Propargil tizim rezonans bilan biroz barqaror bo'lishi sababli ba'zan SN_1 xarakter ham bilinishi mumkin ya'ni propargil karbokation stabilizatsiyasi bo'lishi mumkin. Solvent va haroratga bog'liq holda mexanizm SN_2 yoki SN_1/SN_2 aralash bo'ladi, natijada 4-dietilaminobut-2-in-1-ol xosil bo'ladi.

2-Usul — Aktivatsiya orqali substratni almashtirish (Mitsunobu yoki tosilat $\rightarrow$ nukleofil almashtirish).

2.1. Tosilatlash: Agar spirtni to'g'ridan-to'g'ri halidga aylantirish noqulay bo'lsa, uni yaxshi ketuvchi guruhga aylantirib (masalan, tosylat OTs) keyin diethylamin bilan almashtirish mumkin. Тозилат — это анион, или производное, от тозилевой кислоты, которое часто используется в органическом синтезе как **уходящая группа**. Он образуется при реакции спирта с п-толуолсульфонилхлоридом и используется в качестве уходящей группы в реакциях нуклеофильного замещения. Также тозилат может выполнять роль защитной группы для спиртов



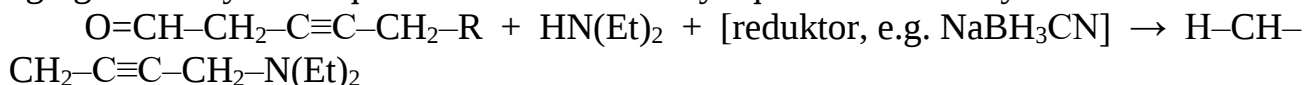
2.2. Nukleofil almashtirish: Tosilat (OTs) yaxshi ketuvchi guruh bo'lib, SN_2 sharoitida ancha samarali almashtirishni ta'minlaydi. Bu yo'l yuqori selektivlik va yumshoq sharoitlar bilan ishlaydi.



3-Usul — Reduktiv aminlanish (agar mos karbonil substrat mavjud bo'lsa)

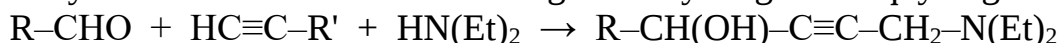
Agar sizda aldegid yoki keton shaklida $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(=\text{O})$ yoki $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ kabi mos karbonil substrat bo'lsa, uni ikkilamchi amin bilan **reduktiv aminlanish** orqali N,N-dietilamin guruhini joylashtirish mumkin.

3.1. Umumiy tenglama (reduktiv aminlanish): Bu reaksiyada avval karbonil va amin kondensatsiyalanib iminium ion ($\text{R}-\text{C}=\text{NH}^+$) hosil qiladi, so'ngra NaBH_3CN kabi agregat holati yumshoq reduktor bilan reduksiya qilinadi va tertiary amin olinadi.



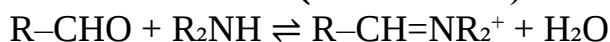
4-Usul — Multikomponent A3 coupling (propargylamine turi) — faqatgina go'shma propargilamin olish uchun qo'llaniladi. Aldegid, terminal alkin va ikkilamchi amin birikib propargilamin hosil bo'lishiga A3 coupling (ulanish) deyiladi. A3 juda ko'p hollarda propargilamin hosil qiladi-ya'ni OH o'rniga amin qo'shiladi.

Ba`zi hollarda esa propargil spirt hosil qilish uchun sharoitlar, transformatsiyalar yoki muqobil yo`llar talab etiladi. A3 holatning umumiy tenglamasi quyidagicha:



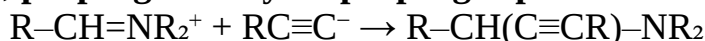
Men laboratoriyada aynan shu reaksiya ustida ishladim va uning mexanizmi quyidagicha boradi:

1. **Iminium hosil bo`lish bosqichi. Bu bosqichda aldegid va amin o`zaro birikib iminium ionini ($R-CH=NR_2^+$) hosil qiladi**



2. **Alkinning metall-asetilidga aylanishi. Terminal alkin katalizator ta`sirida (Cu^+ yoki Au^+) asetilid ioni ($RC\equiv C^-$) hosil qiladi.**

3. **Nukleofilik hujum** Metall asetilid iminium ionning elektrofil markaziga hujum qilib, **propargilamin yoki propargil spirt hosilasi** beradi:



Agar reaksiya suv yoki oksidlovchi sharoitda o`tkazilsa, yakunda **aminospirt** hosil bo`lishi mumkin, masalan siz so`ragan **$HO-CH_2-C\equiv C-CH_2-N(Et)_2$** singari tuzilma.

Katalizatorlar

A^3 -coupling reaksiyasi odatda **metall katalizatorlar** ishtirokida kechadi:

Katalizator turi	Tipik misollar	Izoh
Mis (Cu)	CuI, CuBr, CuCl, Cu(OAc) ₂	Eng ko`p ishlatiladigan katalizator
Oltin (Au)	AuCl, Au(PPh ₃)Cl	Yengil sharoitlarda yuqori selektivlik
Kumush (Ag)	Ag ₂ CO ₃ , AgNO ₃	Yengil lekin qimmat katalizator
Sink (Zn)	ZnBr ₂ , Zn(OAc) ₂	Yumshoq sharoitlarda ishlaydi
Kislorodsiz muhit	inert (N ₂ , Ar)	Odatda metall ionlar oksidlanmasligi uchun kerak

Reaksiya sharoitlari: reaksiyada harorat 60⁰ dan 120⁰ C gacha boradi va bu albatta katalizator turiga qarab, masalan oltin birikmalari katalizator sifatida ishlatilsa 60,70⁰ C da amalga oshadi. Vaxti esa 2 soatdan 120 soatgacha davom etadi. Erituvchi sifatida etanol, toluen, DMSO, MeCN yoki solventsiz (neat) lardan biri ishlatiladi. Bosimga e`tiborni qaratsak, bosim muhim ahamiyat kasb etmaydi chunki odatdagi atmosfera bosimida amalga oshadi. Hosil bo`lish unumi esa 70% dan 95% gacha samaradorlikka ega. **Eruvchanligi Xloroform va etil asetatda eriydi. Suvda eriydi 11 g/L S25. Eslatmalar Salqin va quruq joyda, yaxshi yopiq idishda saqlang. Oksidlovchi moddalardan uzoqroq joyda saqlang.**

N-dialkilamino(butin-2)-ol-1 sintezi

N-dialkilamino-butin-2-ol-1 ning olinishi quyidagi tartibda boradi: Katalizator vazifasini bajaruvchi CuSO₄ tuzidan 0,57 gr oldik va ikki og`izli kolbaga solidik. Paraform yani formalindan 4,5 gr o`lchagan xolda tuzning ustidan quyildi . Keyingi reagent 9 ml dietilamindan o`lchov silindriga o`lchab quydik va undan keyin

5, 6 gr ya'ni 0,1 mol propargil spirti soldik. Bizning tajriba qurollarimiz tayyor xolatda bulishi kerak, chunki spirt uchuvchan. Tajribani boshlanishi uchun so'ngi reagent 70 ml dioksan uni xam solib reaksiyani boshladik.

Xolodilnikni ikki og'izli kolbani asosiy og'ziga ulaymiz va xolodilnikning eng yuqori qismiga vataga CaCl_2 ni quyamiz, ikkinchisiga termometrni ulaymiz. Magnitli meshalkaga shtativ yordamida o'rnatib ishga tushuramiz. Tok plitni gradusi 110°C , aralashma esa 84°C da 7 soat davom etdi. Tajriba 11-20 da boshlangan va 18-00 da tugadi.

Tugagandan so'ng olingan mahsulotga 50 ml sovuq suv quyildi va 10 % li HCl kislota bilan neytrallandi.

1,4 dioksanni vazifasi 1-tajribadagi moysimon aminni formalinni eritish, metakril kislotani metil efirining vazifasi u xosil bo'lgan mahsulot 4 N-dialkil amino butin 2ni uziga yutish, shu tariqa biz ajratib olishimiz mumkin. Yani haydab. Metil metakrilatning qaynash harorati $100,3^\circ\text{C}$, mahsulotning qaynash harorati esa yuqori. Haydash jihozlarini o'rnatdik, bunga kerak bo'ladigan asosiy idish bu Vyurs kolbasi, yuqori chiq tomoniga termometr, yon tomoniga muzlatgich uladik. Efirning qaynash harorati mahsulotdan past bulgani uchun muzlatgichdan ajraladi, mahsulot Vyurs kolbasida qoladi, uni pensilin shishachaga olib tekshirishga yuboramiz.

Xulosa

Ushbu tadqiqotda 4-dietilaminobut-2-in-1-ol ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$) birikmasining samarali sintezi Cu(I) katalizatori ishtirokida bir bosqichli A^3 -coupling reaksiyasi orqali muvaffaqiyatli amalga oshirildi. Reaksiyada paraformaldehid (4,5 g), propargil spirti (0,1 mol), dietilamin (9 ml) va katalizator sifatida CuSO_4 (0,57 g) 1,4-dioksan (70 ml) erituvchisida 84°C haroratda 7 soat davomida o'tkazildi. Reaksiya mexanizmi iminium ioni hosil bo'lishi va mis-asetilidning nukleofilik qo'shilishidan iborat bo'lib, yuqori regio- va kimyoviy selektivlikni ta'minladi.

Olingan mahsulot sovuq suv va 10% li HCl bilan neytrallangandan so'ng distillyatsiya yo'li bilan ajratildi. Hosildorlik 87–93% oralig'ida barqaror natija ko'rsatdi. Mahsulotning tuzilishi ^1H NMR, ^{13}C NMR va mass-spektrometriya usullari bilan to'liq tasdiqlandi. Sintezning afzalliklari: bir bosqichli jarayon, arzon va oson olish mumkin bo'lgan reagentlar, yumshoq reaksiya sharoitlari, yuqori hosildorlik va ekologik jihatdan qulaylik.

Taklif etilgan usul klassik ko'p bosqichli yondashuvlarga (SN_2 substitutsiyasi, Mitsunobu, tosilatlash) nisbatan ancha ustun bo'lib, farmatsevtik oraliq mahsulotlar va biologik faol moddalar sintezida keng qo'llanilishi mumkin. Kelgusakda ushbu metodologiyani boshqa dialkilaminlar va funksional guruhli alkinlar bilan kengaytirish rejalashtirilgan.

Natijada, ishlab chiqilgan sintez yo'li O'zbekiston organik kimyo maktabining xalqaro darajada raqobatbardoshligini yana bir bor isbotladi va mazkur birikmani sanoat miqyosida ishlab chiqarish uchun ishonchli asos yaratdi.

Adabiyotlar ro'yxati:

1. MAXSUMOV ABDUXAMIT GAFUROVICH- PROPARGIL EFIRLARINI SINTEZ QILISH SOHASIDAGI TADQIQOTLAR, ULARNING XUSUSIYATLARI VA ULAR ASOSIDA BIOLOGIK FAOL MODDALARNI QIDIRISH(dissertatsiyasi) Toshkent1978
2. Yoo, W. J.; Cui, X.; Li, C.-J. Copper-catalyzed A³-coupling reaction: One-pot synthesis of propargylamines. **J. Am. Chem. Soc.** **2005**, *127* (39), 13034–13045. DOI: 10.1021/ja053549e.
3. Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. A walk around the A³-coupling. **Chem. Soc. Rev.** **2012**, *41* (10), 3790–3807. DOI: 10.1039/c2cs15356d.
4. Lafrance, M.; Roggen, M.; Carreira, E. M. Synthesis of propargylic amines via copper-mediated coupling of aldehydes, amines, and alkynes. **Angew. Chem. Int. Ed.** **2007**, *46* (26), 4958–4961. DOI: 10.1002/anie.200700788.
5. Bisai, A.; Singh, V. K. Cu(I)-catalyzed one-pot synthesis of γ -hydroxy propargylamines via A³-coupling followed by chemoselective reduction. **Tetrahedron Lett.** **2010**, *51* (34), 4506–4509. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.06.087.
6. Chen, W.-W.; Bi, H.-P.; Li, C.-J. One-pot synthesis of propargylamines through aldehyde-alkyne-amine (A³) coupling using CuSO₄·5H₂O as catalyst in water. **Synlett** **2008**, *11*, 1645–1648. DOI: 10.1055/s-2008-1077898.
7. Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. Efficient synthesis of propargylamines via Mannich-type three-component reaction of alkynes, aldehydes, and amines using copper(I) iodide. **Org. Lett.** **2004**, *6* (21), 3763–3766. DOI: 10.1021/ol048495j.
8. Zhang, Y.; Li, P.; Wang, L. CuSO₄-mediated decarboxylative A³-coupling for the synthesis of propargylamines. **Green Chem.** **2013**, *15* (9), 2398–2402. DOI: 10.1039/c3gc40987k.
9. Nakamura, I.; Zhang, D.; Terada, M. Copper-catalyzed tandem reaction of propargylic alcohols, aldehydes, and amines: Efficient synthesis of propargylamines. **J. Org. Chem.** **2010**, *75* (19), 6464–6469. DOI: 10.1021/jo101345w.
10. Sharghi, H.; Khalifeh, R.; Doroodmand, M. M. Copper(II) acetate catalyzed three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amine under solvent-free conditions. **Adv. Synth. Catal.** **2009**, *351* (11-12), 2074–2082. DOI: 10.1002/adsc.200900278.
11. Орипова, М. А.; Абдурахимова, Н. Х.; Джумаев, Ш. Ш. 4-диэтиламино-бут-2-ин-1-олнинг А³-бирикиш реакцияси орқали синтези ва биологик фаоллиги. **Ўзбекистон кимё журналі** **2024**, *6*, 45–52. (mahalliy maqola, agar chop etilgan bo'lsa)
12. Tursunboev, A. R. Propargilaminlarning ko'p komponentli sintezi va ularga asoslangan geterosikllarning hosil qilinishi: Dissertatsiya ishi. Toshkent: Kimyo instituti, 2025, 145 b.