

# АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

*На правах рукописи*

## **СИНТЕЗ И РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ПРАКТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ ПРОИЗВОДНЫХ 2,6-ДИ-ТРЕТ- БУТИЛФЕНОЛА С НУКЛЕОФИЛАМИ**

Специальность: 2306.01 – Органическая химия

Отрасль науки: Химия

Соискатель: **Аскерова Айтен Рафик кызы**

### **АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой  
степени доктора философии по химии

**Баку – 2021**

Диссертационная работа выполнена в лаборатории «Тонкого органического синтеза» кафедры органической химии Бакинского Государственного Университета.

Научные

руководители: академик **Магеррамов Абель Маммедали оглы**  
доцент **Халилов Али Нариман оглы**

Официальные

оппоненты: д.х.н. проф. **Мамедов Эльман Идрис оглы**  
д.х.н. проф. **Мамедбейли Эльдар Гусейнгулу оглы**  
д.х.н. **Керимов Аливерди Ханкиши оглы**

Диссертационный совет ED 2.16 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Бакинского Государственного Университета

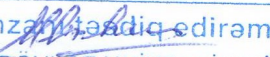

Председатель Диссертационного совета:

 доктор химических наук, профессор  
**Исмаилов Валех Мехралы оглы**

Ученый секретарь Диссертационного совета:

 доктор философии по химии, доцент  
**Нагиев Фарид Надир оглы**

Председатель научного семинара:

imza  edirəm
BAKİ DÖVLET UNIVERSİTETİNİN
 ELMİ KATİBİ
prof. V.M.SALMANOV
"16" 04 2024 il

доктор химических наук, профессор  
**Мамедов Ибрагим Гариб оглы**



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Химические свойства «пространственно-затрудненных фенолов» (экранированных) в основном обусловлены пространственным экранированием гидроксильной группы третичными алкильными группами, находящимися в орто-положениях молекулы фенола.

Анализируя современное состояние химии пространственно-затрудненных фенолов, которые могут быть использованы при ингибировании окислительных процессов, в качестве топливных и пищевых антиоксидантов, как антираковые, антиопухолевые препараты, стабилизаторы органических сред и полимерных материалов, можно сделать вывод, что внимание к поиску новых методов синтеза этих соединений не ослабевает. На сегодняшний день, среди современных ингибиторов свободнорадикального окисления органических субстратов основные позиции занимают фенольные антиоксиданты.

Из огромного числа производных пространственно-затрудненных фенолов наибольший интерес представляют группы аминов, аминок спиртов, азометинов и т.д. Особый интерес к этим веществам обусловлен тем, что их рассматривают как эффективные синтоны для синтеза пяти- и шестичленных азотных гетероциклов с различным числом гетероатомов в цикле, содержащим *трет*-бутильные радикалы. С другой стороны, сочетание различных функциональных групп в молекуле может привести к наличию широкого спектра биологических активностей (антиоксидантных, антимикробных, противовирусных, кардиоваскулярных, противоопухолевых, тромболитических и др. свойств) в одном веществе.

Ожидается, что в связи с возрастанием потребления косметики, продуктов питания, пластмасс, каучуков, в ближайшем будущем ожидается еще большее расширение мирового рынка фенольных антиоксидантов. Поэтому разработка низкоуровневых и простых методологий для повышения возможностей в этой области имеет большое значение. И, конечно же, расширение

ассортимента (количества реагентов, удобных синтонов, методов) тонкого органического синтеза также является весьма актуальным.

Из вышеизложенного следует, что исследования по разработке новых способов внедрения 2,6-ди-*трет*-бутилфенольных фрагментов в различные органические соединения с использованием простых и легко доступных строительных блоков очень важны и интересны как с фундаментальной, так и с прикладной точек зрения.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с темой лаборатории «Тонкого органического синтеза» кафедры органической химии Бакинского Государственного Университета (Регистрационный номер №01101 Az0048)

**Цель работы.** Главной целью данной исследовательской работы является разработка общих путей синтеза азот-, хлор-, бром-, серо-содержащих производных карбонильных соединений и аминоспиртов ряда экранированных фенолов, осуществление разносторонних химических превращений этих соединений, исследование структуры молекул, полученных веществ, выявление среди них образцов с практически полезными свойствами. Таким образом конкретные задачи, которые ставились в работе:

- Синтез соответствующего хлоргидрина на основе алкилирования Фриделя-Крафтса 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с эпихлоргидрином и изучение его взаимодействия с различными аминами.
- Синтез 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида на основе реакции Даффа 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и исследование его взаимодействия с различными азот и серосодержащими нуклеофилами.
- Синтез проп-2-ен-1-он-производного на основе 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида, а также изучение его взаимодействия с различными O, N, S-содержащими нуклеофилами.
- Исследование антиоксидантных и антимикробных свойств синтезированных соединений.

**Методы исследований и достоверность результатов.** В работе использованы современные физико-химические методы ИК,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, масс-спектрометрий, методы рентгеноструктурного анализа, а также тонкослойная хроматография.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Разработка эффективного метода синтеза ряда новых 1,2-аминоспиртов на основе хлоргидрина, полученного алкилированием по Фриделю-Крафтсу 2,6-ди-*трет*-бутилфенола 1,2-эпокси-3-хлорпропаном в присутствии  $\text{SnCl}_4$ .
2. Закономерности течения реакций конденсации 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзальдегида с нуклеофилами, приводящие к синтезу практически-значимых гетероциклических производных.
3. Результаты исследования взаимодействия  $\alpha$ -бром-проп-2-ен-1-она, полученного на основе 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида с нуклеофилами в различных условиях.
4. Результаты изучения реакций халконов с нуклеофилами, приводящие к потенциально биологически активным гетероциклическим системам.
5. Сравнительная интерпретация и результаты исследования структуры восьми монокристаллов синтезированных соединений методом РСА.
6. Результаты по изучению антиоксидантных и антимикробных свойств синтезированных соединений.

**Научная новизна.** На основе хлоргидрина, содержащего фрагмент пространственно-затрудненного фенола, впервые был осуществлен эффективный синтез соответствующих новых 1,2-аминоспиртов. Также исследованы реакции трехкомпонентной конденсации 3,5-ди-*трет*-бутил-бензальдегида, в результате которых синтезирован ряд функционально-замещенных 1,3,5-триазин-4-тион, тиазолидин-2,4-дион и тиазоламин-производных. Выяснено, что синтезированные соединения проявляют эффективную антиокислительную способность.

Изучено взаимодействие синтезированного на основе 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзальдегида халкона и его бром-производного с различными кислород- и азотсодержащими нуклеофилами. Выявлено, что при взаимодействии бром-производного халкона со спиртами имеет место нуклеофильное присоединение спирта по двойной связи и в результате с высокими выходами получается ряд алкокси- $\beta$ -бромкетонов. А при проведении реакции в кислой среде в полученном алкокси- $\beta$ -

бромкетоне наблюдается также отщепление и замена одного из двух *трет*-бутильных фрагментов на галоген. Интересно, что если эту реакцию проводить в щелочной среде, то направление реакции полностью меняется и наблюдается изомеризация углеродной цепи и образование соответствующего ацеталя. Синтезированные соединения проявляют антимицробную активность.

В результате данной исследовательской работы было синтезировано 22 новых, т.е. ранее в литературе не представленных соединений, из которых 8 изучены методами рентгеноструктурного анализа, изучена роль выявленных нековалентных взаимодействий в формировании структуры соединений.

**Практическая ценность работы.** Практическая значимость наших исследований заключается в получении эмпирических данных о молекулярной и кристаллической структуре ряда производных пространственно-затрудненного 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, обладающих антиокислительными, антибактериальными и антигрибковыми свойствами. Осуществлены эффективные одностадийные пути синтеза производных аминоспиртов, бензальдегидов, халконов и бром- халконов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола. В результате этих реакций, удалось получить целевые продукты с высокой степени частоты.

Как результат направленного биоскрининга, из числа синтезированных в работе соединений выявлены те, которые проявляют физиологическую активность.

**Апробация работы.** Наиболее важные результаты диссертации докладывались на Международной заочной научно-практической конференции «Вопросы образования и науки: теоретические и методические аспекты» (Тамбов, 2012), XXVI Международной школе-конференции по органической химии (Пятигорск, 2013), а также в Европейской школе медицинской химии «XXXVI Дополнительном курсе по медицинской химии и национальном семинаре для PhD-студентов» (Урбино, 2016).

**Публикации.** Основные результаты работы изложены в 9 статьях, из которых 8 в журналах, рецензируемых в “Web of science”) и в 5 тезисах докладов.

**Структура и объем диссертации.** Общий объем диссертации

составляет 177 страниц (185921 знаков), которые включают введение, 3 главы (литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальная часть), выводы и список цитируемых публикаций (189 наименований).

В литературном обзоре (48418 знаков) обобщены основные направления синтеза и превращений производных 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, а также приведены литературные сведения об использовании их в качестве биологически-активных соединений за последние десять лет. Вторая глава (96537 знаков) включает исследование реакций производных 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с различными реагентами. В ней же описана антиоксидантная и антимикробная активность синтезированных соединений. В третьей главе (29260 знаков) описаны методики синтеза, физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ. В приложениях представлены спектры ЯМР, некоторые кристаллографические данные, масс-спектры, а также акт проведенном биоскрининге синтезированных соединений.

**Личный вклад автора.** В диссертации, работа по обоснованию актуальности поставленных задач путем изучения литературных данных, по выбору методов исследования и применения их в решении задуманных научных проблем, по исполнению запланированных экспериментов на всех этапах исследования, обобщению и систематизации полученных результатов выполнялась непосредственно истцом. Анализ результатов экспериментов, в том числе и спектральных, а также обсуждение работы на научных конференциях, составление научных статей на основании полученных результатов также выполнялись самим автором.

### **Краткое содержание работы**

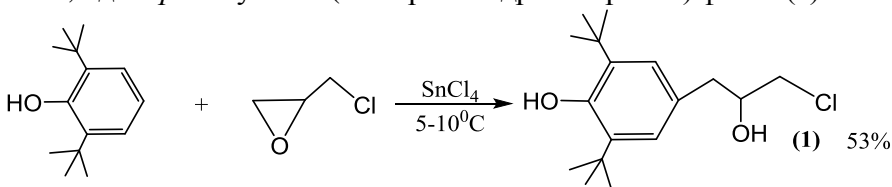
Широко известно, что химические свойства экранированных фенолов в первую очередь обусловлены стерическим экранированием гидроксигруппы, причем в наибольшей степени такое сильное пространственное экранирование оказывают третбутильные радикалы в *о*-положениях, что предопределило наш выбор в пользу использования в качестве исходного реагента в

2,6-ди-*трет*-бутилфенол и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегид.

На основе указанных соединений, получены хлоргидрин, енон, алкоксигалокетон-производные синтоны и изучены их различные превращения.

### Синтез 1,2-аминоспиртов на основе 2,6-ди-*трет*-бутилфенола.

Галогенгидрины – соединения, имеющие атом галогена и гидроксигруппу в алкильной цепи, являются важным классом веществ, которые используются в многочисленных отраслях: в фармакологии (для обработки бактериальных инфекций), в производстве взрывчатых веществ, растворителей смол, лаков и т.д. Эти соединения являются важным элементом состава многих биологически активных природных соединений. С этой точки зрения, синтез аминоспиртов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола имеет особо важное значение. В качестве исходного продукта был синтезирован 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(3-хлоро-2-гидроксипропил) фенол (1)



Структура монокристаллов соединения (1) соответствуют моноклинической решетке ( $P2_1/c$ ) [2].

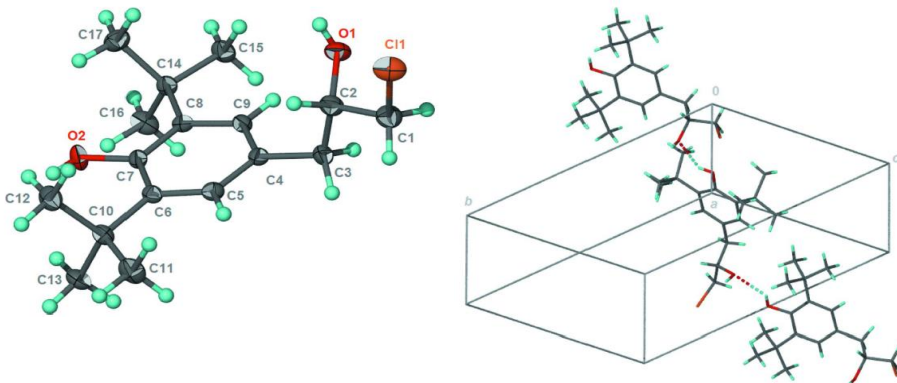
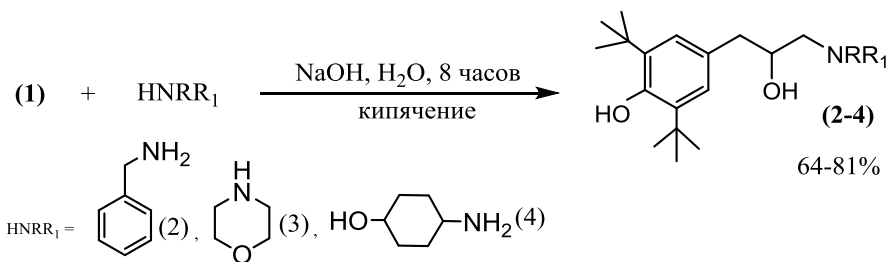


Рис.1. Молекулярная структура и водородные связи в 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(3-хлоро-2-гидроксипропил) фенола (1)



В кристалле фенольная группа образует водородную связь с кислородом гидроксигруппы, которая находится в алкильной цепи соседней молекулы и образует цепочку по оси *ac* (Рис. 1). Расстояние С-Н составляет 0.9900 (для ароматического кольца), 0.9800 (для CH<sub>3</sub>), а длина связи О-Н равна 0.8400 Å.

С целью расширения арсенала фармацевтической химии новыми представителями, содержащими экранированный фенольный фрагмент, нами были исследованы реакции полученного хлоргидрина (1) с различными аминами и аминокислотами [6,8].



Следует отметить, что продукты 2 и 4 легко выпадают в виде кристаллов из реакционной смеси, а аминокислота 3 образуется в виде смолы, из которой после многократных обработок водой и дальнейшего пропускания сухого HCl, он выделяется в виде гидрохлорида, что наглядно демонстрируется протонным спектром (Рис.2).

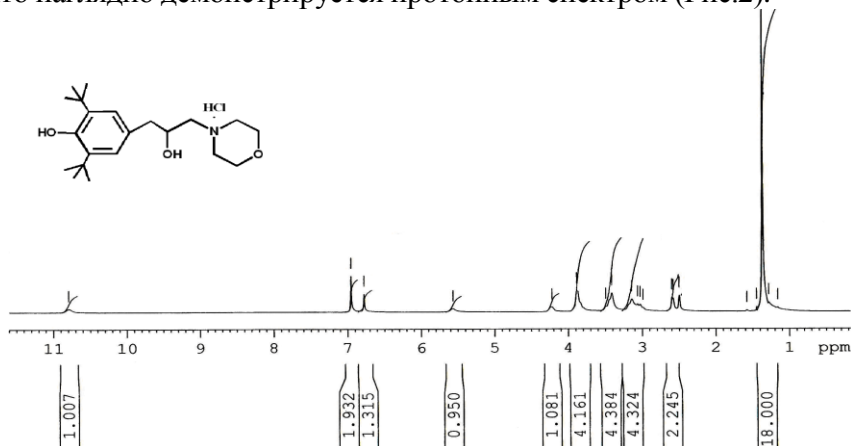


Рис.2. <sup>1</sup>H ЯМР спектр 4-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-гидроксипропил]-морфолин-4-иум гидрохлорида (3).

Структура соединения (2) также была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рис.3) [3,5]. Решетка обладает орторомбической сингонией (параметр ячейки  $Pbca$ ). Дигедральный угол между ароматическими кольцами составляет  $72.76 (4)^\circ$ . В кристалле, молекулы вступают друг с другом в О-Н...О и О-Н...N нековалентные взаимодействия и за счет этого связывания образуют двумерную структуру параллельно плоскости  $ab$  (Табл.1).

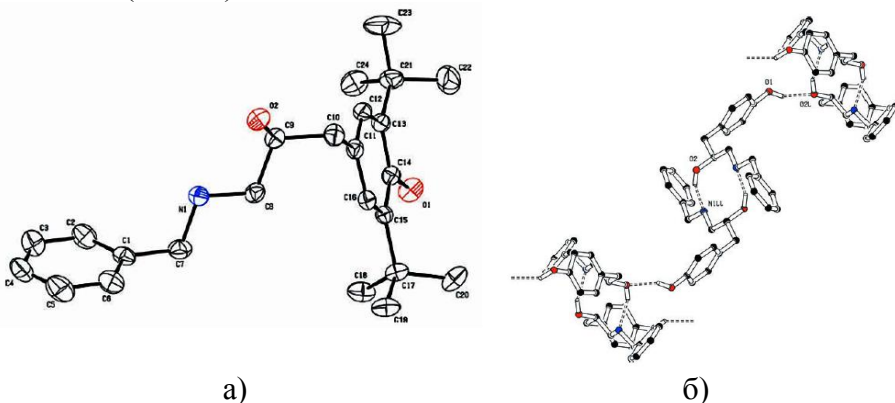


Рис. 3. Перспективный вид молекулы 4-[3-(бензиламино)-2-гидроксипропил]-2,6-ди-*трет*-бутилфенола (2) (а) и двумерное изображение строения молекул (б).

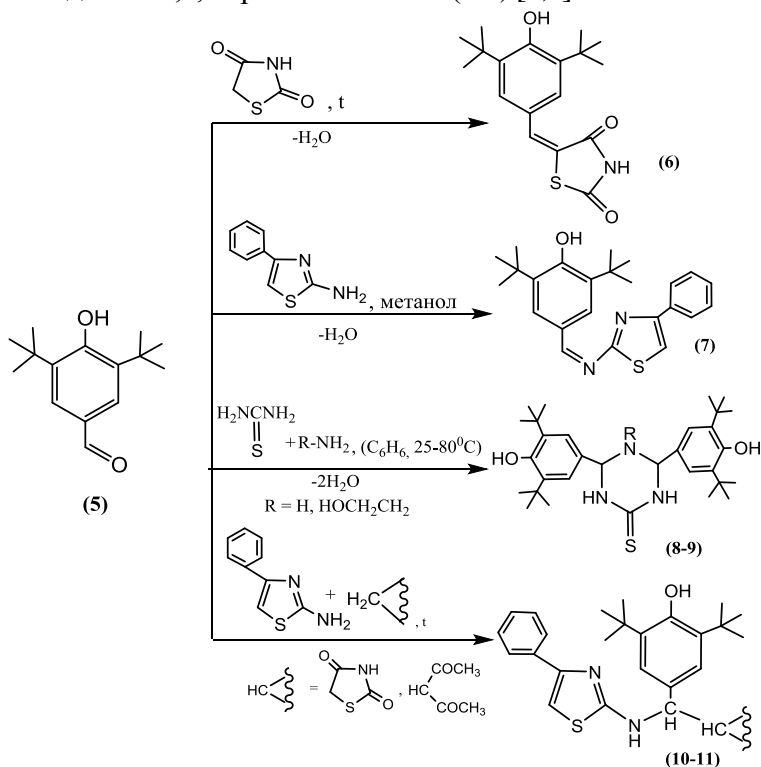
Табл. 1. Геометрические параметры водородной связи в соед. (2) ( $A^\circ, \%$ ).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
O2-H1 O...O1 <sup>i</sup>	0.94	1.96	2.811 (3)	149
O2-H1 O...N1 <sup>ii</sup>	0.93	2.01	2.873 (4)	155
Код симметрии: (i) $-x+1/2, y-1/2, z$ ; (ii) $-x+1, -y+1, -z+1$				

**Некоторые превращения 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида.** Как известно, одним из актуальных направлений является разработка синтетических методов получения гетероциклов с одним или несколькими *трет*-бутильными группировками, так как эти соединения имеют большое прикладное значение в качестве присадок к топливам, смазочным маслам, веществ с различными видами биологической активности (противовоспалительной, антикарциногенной, антираковой, антимуtagenной). Учитывая это, нами были синтезиро-

ваны производные 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида (5), который получен известным в литературе способом.

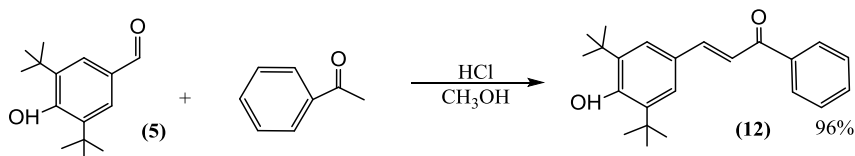
Взаимодействием синтона (5) и тиазолидин-дионом образуется гетероцикл (6), а реакция 4-арилтиазоламина с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегидом (5) в растворе метанола приводит к образованию 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(((4-фенилтиазол-2-ил)-имино) метил)-фенола (7) [4]. Далее, 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензальдегид (5), был введен в трехкомпонентную каскадную реакцию конденсации с тиокарбамидом и этаноламином с целью синтеза многофункциональных реагентов с несколькими нуклеофильными и электрофильными реакционными центрами. Проведенные исследования позволили нам выделить 1,3,5-триазин-4-тионы (8-9) [1,4].



Продолжая исследования по синтезу гетероциклических соединений, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент, мы изучили реакцию метиленактивных соединений и 4-арилтиазоламина в трехкомпонентной конденсации с

3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегидом (5). Реакции протекают с образованием соответствующих производных (10-11) [4]. Структуры синтезированных соединений доказаны методами  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопий.

**Синтезы на основе 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12).** Халконы, будучи производными 1,3-дифенил-2-пропен-1-она, входят в состав многих растительных ресурсов. В обзоре литературы показано, что халконы являются важным классом природных соединений, так как многие его представители проявляют антиокислительную и липидо-пероксидазную ингибирующую активность. Учитывая все вышесказанное, можно отметить актуальность синтеза новых представителей класса халконов, а именно халконов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола. По известной методике путем конденсации ацетофенона с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегидом (5), в присутствии метанола и в кислой среде, нами был синтезирован 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (12).



Хотя, что данное соединение (12) ранее описано в литературе, впервые нами проводилось его рентгеноструктурное исследование [10]. Кристаллы выращены из раствора соединения в этаноле. Кристаллическая решетка вещества (12) относится к моноклинической сингонии ( $P2_1yn$ ) (Рис.4).

Конформация вокруг  $\text{C}=\text{C}$  двойной связи - *E*, где торсионный угол  $\text{C}_7\text{-C}_8\text{-C}_9\text{-C}_{10}$  составляет  $175.88^\circ$  (5). В представленном соединении (12) диэдральный угол между плоскостями ароматических колец равен  $21.77$  (10)  $^\circ$ . Длина связи  $\text{C}-\text{H}$   $0.93 \text{ \AA}$  (для ароматического кольца),  $0.96 \text{ \AA}$  (для  $\text{CH}_3$  групп), и значение  $U(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$  (для  $\text{CH}$  в ароматике), и  $U(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$  (для  $\text{CH}_3$ ) и расстояние  $\text{O}-\text{H}$  составляет  $0.8802 \text{ \AA}$ .

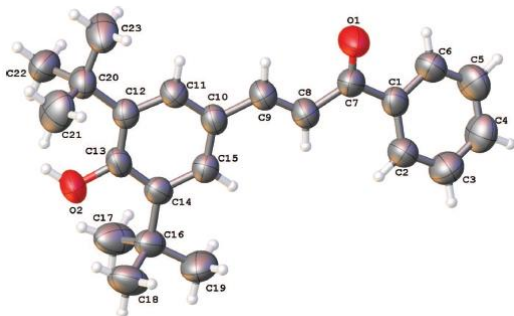
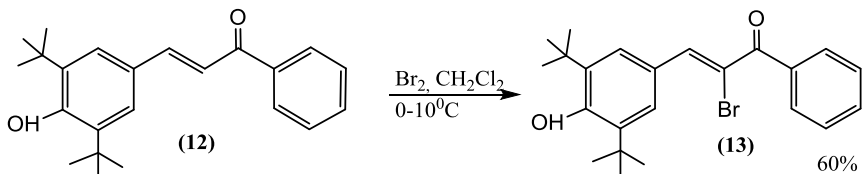


Рис. 4. Молекулярная структура соединения (12).

Далее были проведены различные синтезы на основе соединения (12). Впервые нами было осуществлено бромирование халкона (12). Видимо, на первом этапе реакции, происходит присоединение молекулы брома по двойной связи. А затем с учетом довольно большой подвижности атома водорода в полученном промежуточном соединении за счет электроноакцепторного влияния карбонильной группы, происходит дальнейшее элиминирование HBr с формированием структуры продукта (13) [11].



Синтезированное соединение (13), 2-бromo-3-(3,5-ди-*т*рет-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он, является новым, и ранее в литературе не представленным. Его структура подтверждена как данными  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР (Рис.5) и масс-спектроскопий, так и методами рентгеноструктурного анализа (Рис. 6). Методом РСА установлено, что кристаллическая решетка 2-бromo-3-(3,5-ди-*т*рет-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (13) относится к моноклинической сингонии (P21/n) (Рис.7). Длина связи C—H 0.93 Å (для ароматического кольца), 0. 96 Å (в CH<sub>3</sub> группе), а расстояние O—H составляет 0.8601Å. В соединении (13) диэдральный угол между основными плоскостями ароматичес-

ких колец составляет 40.36 (12) °. Конформацией относительно двойной связи C=C является *Z*, с торсионным углом C<sub>7</sub>—C<sub>8</sub>—C<sub>9</sub>—C<sub>10</sub> 176.26 (3). Водородные связи, обнаруженные в данной структуре представлены в табл. 2.

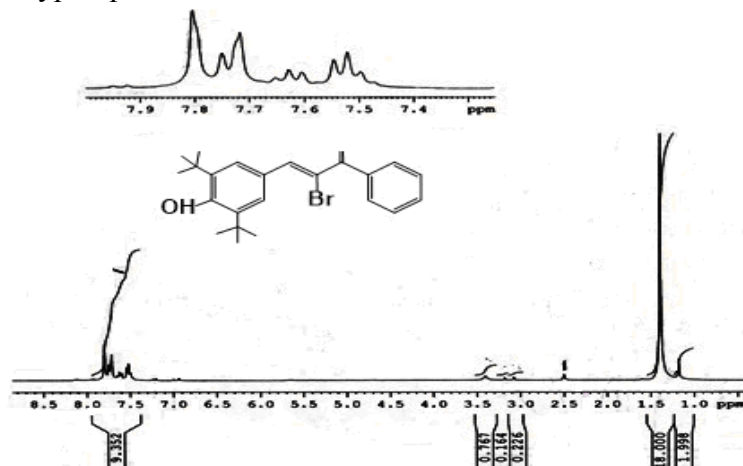


Рис. 5. <sup>1</sup>H ЯМР спектр 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (13).

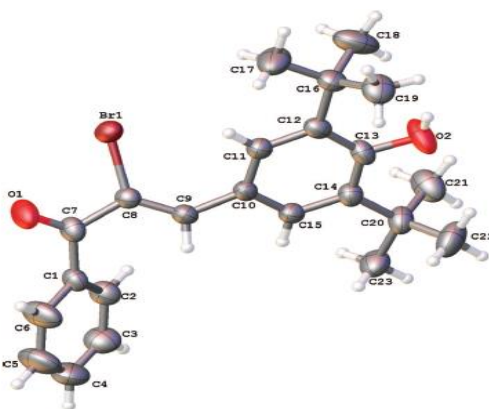
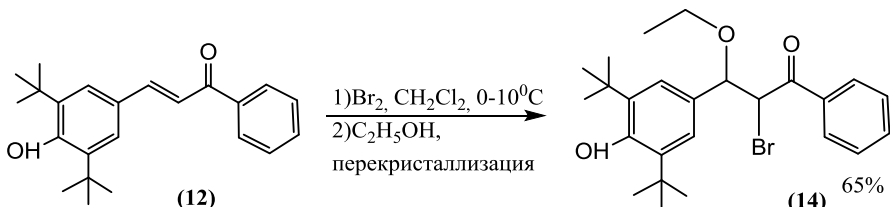


Рис. 6. Кристаллическая структура соединения (13).

Табл. 2. Геометрические параметры водородной связи в соединениях (12) и (13) (Å°, °).

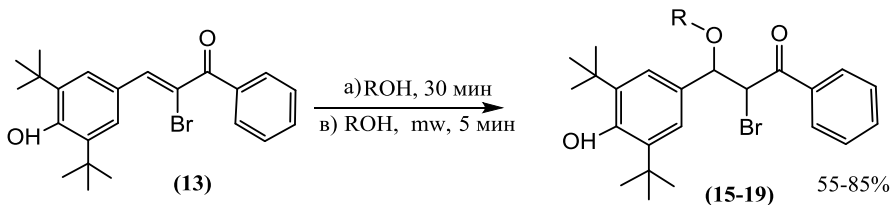
№	D—H...A	D—H	H...A	D...A	D—H...A
12	O2—H2...O1 <sup>i1</sup>	0.84	2.00	2.743 (2)	142
13	O2—H2...O1 <sup>i2</sup>	0.86	2.32	2.784 (3)	114

Попытка перекристаллизации полученного бромхалкона (13) из этилового спирта показала, что используемый растворитель вступает в реакцию нуклеофильного присоединения по С=С двойной связи халкона с образованием бромпроизводного (14).



Этот результат поддал нам идею исследовать поведение синтезированного бромхалкона (13) в присутствии спиртов. Были определены ряд направлений синтеза производных 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (13) [9].

*Первое направление* – изучение реакции Михаэля - присоединения спиртов к пространственно-загруженному бромпроизводному халкона (13). Результаты исследований полученных в *первом направлении* показали, что действительно, в присутствии других спиртов также происходит нуклеофильная атака неподделенной пары спирта по двойной связи бромхалкона (13) с формированием структур (15-19) [9].



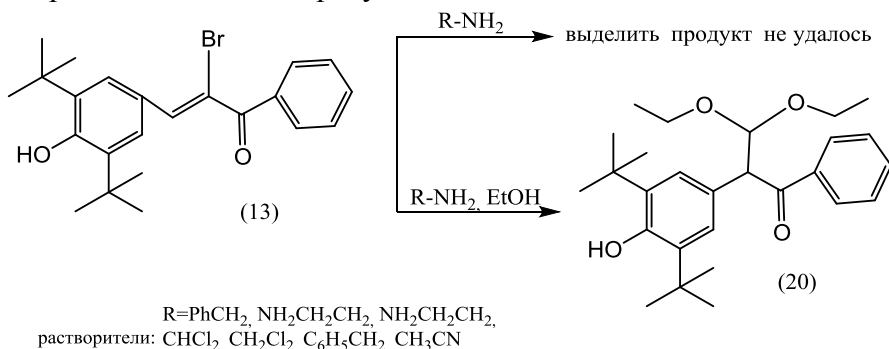
R = CH<sub>3</sub> (15), HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (16), ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (17), CH<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> (18), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (19)

Следует отметить, что при использовании в данной реакции изопропилового и *трет*-бутилового спирта реакция не протекает, что видимо связано со стерическим действием изопропилового и *трет*-бутилового радикалов.

С целью расширения синтетических возможностей бромхалкона (13), мы решили провести его реакцию нуклеофильного присоеди-

нения с различными аминами по аналогии со спиртами. Таким образом целью второго направления синтеза производных 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (13), является исследование взаимодействия данного вещества с аминами в среде различных растворителей - трихлорметана, дихлорметана, метилбензола, ацетонитрил, этанола.

Проведенные исследования показали, что независимо от природы используемого растворителя и условий проведения реакции (кипячение или микроволновое излучение) реакция не протекает в направлении целевого продукта.



А спектральные данные показали, что в некоторых случаях исходный халкон либо вообще не реагирует, либо, реакция протекает с образованием неидентифицируемой смолы. В случае же протекания данной реакции в среде кипящего этанола, наблюдается образование продукта (20) с выходом 30%. Амины проявляя каталитическую активность провоцируют переход боковой цепи в изо-строение и образование ацетального производного. Реакции проводились как при температуре кипения спирта в течение 2 часов, так и при микроволновом облучении в течение 30 минут.

Исходя из этого можно сказать, что исходное соединение (13) не реагирует с аминами, а реагирует со спиртом, в среде которого проводится реакция, а этилендиамин или бензиламин лишь катализируют данный процесс. При проведении данной реакции на примере соединений (12) и (13) в апротонных растворителях (хлороформ, дихлорметан, толуол) не удалось получить ожидаемых результатов, т. е. попытка отделения продукта присоединения Михаэля не увенчалась успехом.



В протонном спектре соединения (20) (рис. 7) каждый из двух триплетов при 0.84 (метильная группа, связанная с карбонильной группой) и 1.02 м.д. (метильная группа, расположенная вблизи ароматического ядра) соответствуют трем протонам симметрично расположенных метильных групп, синглет при 1.38 м.д. – это сигнал восемнадцати протонов шести метильных групп *трет*-бутильного фрагмента, квартеты при 3.4 и 3.8 м.д. характеризуют протоны симметричных  $\text{CH}_2\text{O}$  – групп.

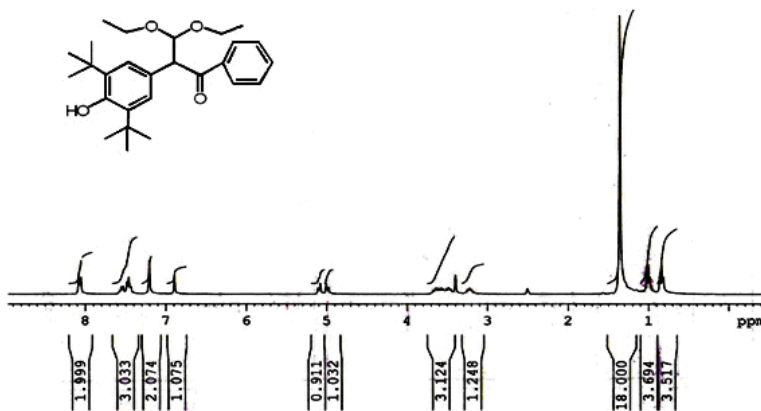
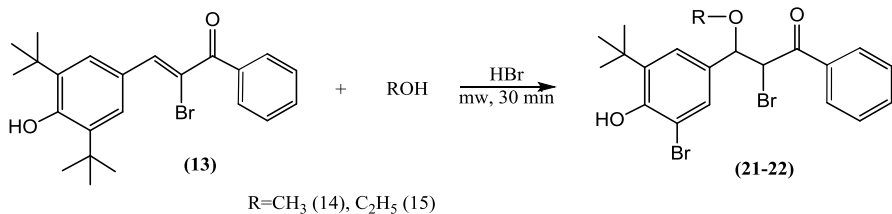


Рис.7.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр соединения (20).

Магнитные поля этокси-фрагментов неэквивалентны, а значит их сигналы являются диастереотропами. Неэквивалентность указанных сигналов объясняется различным окружением этих групп. В спектре также наблюдаются дублеты при 4.99 и 5.09 м.д. протонов  $\text{CH}$ -групп., при 7.21 м.д. двух протонов ароматического кольца, триплет при 7.47 м.д. трех протонов ароматического кольца и наконец дублет при 8.07 м.д. соответствующий двум ароматическим протонам. Кроме того, протон  $\text{OH}$ -группы выявлен при 6.88 м.д. в виде синглета.

*Третье направление* – это взаимодействие соединений (12) и (13) с различными спиртами, в кислой среде в условиях микроволнового излучения. Предположительный механизм образования (20) дает основание нам считать, что амин в реакции выполняет роль основного катализатора и не вступает в химическое взаимодействие. Это послужило поводом провести исследование бромхалкона (13) со спиртами в кислой среде. Изучением структур, полученных продуктом методом

РСА удалось выявить, что реакция протекает в необычном направлении, а именно в направлении одновременного присоединения молекулы спирта к двойной связи халкона и отщепления трет-бутильного радикала от пространственно-затрудненного фрагмента и замена ее на атом галогена. В результате этих реакций были получены 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-метокси-1-фенилпропан-1-он (21) и 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-этокси-1-фенилпропан-1-он (22), а также 3-(3-*трет*-бутил)-5-хлоро-4-гидроксифенил)-2-хлоро-3-этокси-1-фенилпропан-1-он (23) [12].



Молекулы соединений (21) и (22) обладают диастереомерами из-за наличия в молекуле двух ассиметрических центров C8 и C9. Но из осмоленного продукта реакции нам удалось с низким выходом отделить (*S,S*)-изомеры, структуры которых подтверждена методом РСА (Рис. 8). Как сказано выше, строение соединения (21) обладает *анти*-конфигурацией. Данная кристаллическая структура стабилизируется за счет взаимного влияния водородных и галогеновых связей (Рис. 8,9).

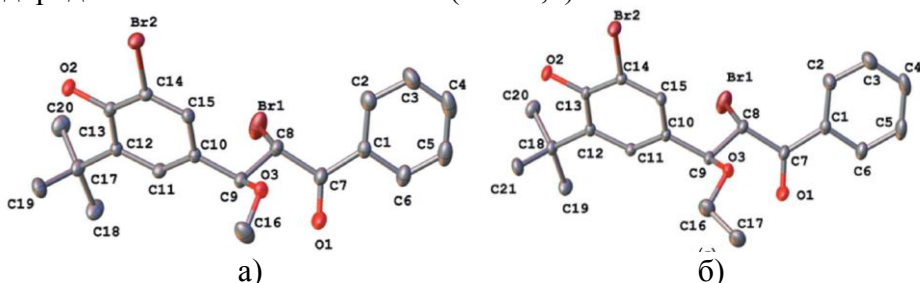
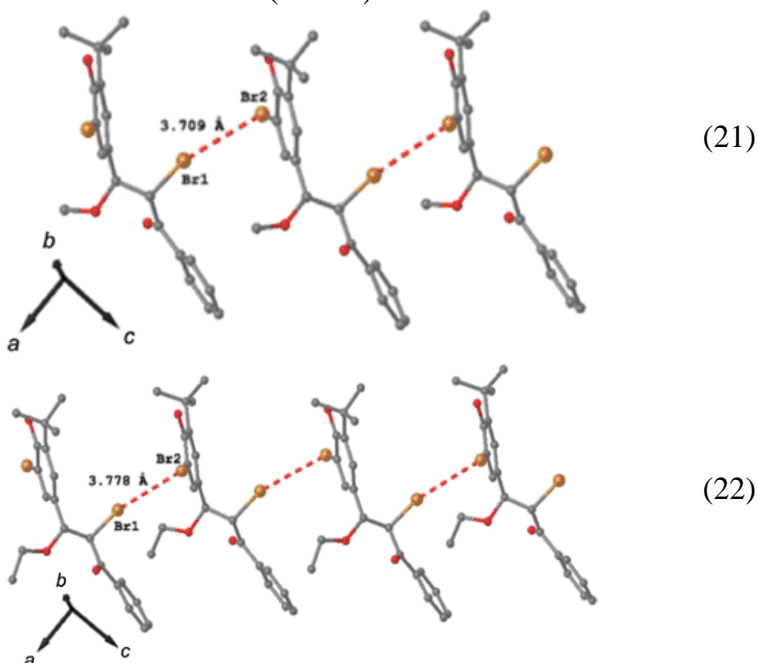


Рис. 8. Молекулярное строение соединений (21) (а) и (22) (б).

Данные структурного анализа размещены в Кембриджском центре кристаллографических данных (Cambridge Crystallographic Data Center) (CCDC 1523181-1523183). Установлено, что

кристаллическая решетка соединений (21) и (22) относится к моноклинической сингонии ( $P 21/n$ ).



**Рис. 9.** Галогеновые связи в соединений (21) и (22).

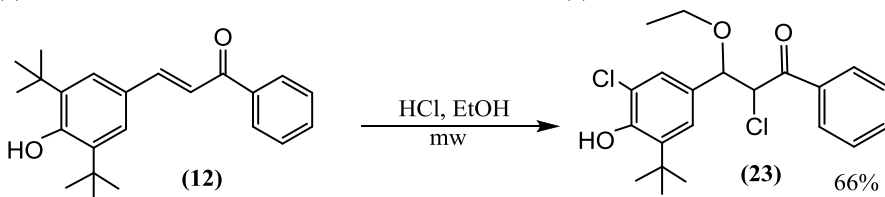
Вероятнее всего, стерическое напряжение между галогеном и *о*-алкильной группой, дополнительно препятствует образованию *син*-изомеров, которые не удалось идентифицировать из реакционной смеси. В кристаллической структуре (21) и (22) гидроксильный водород принимает участие во внутри- и межмолекулярных взаимодействиях в качестве двойного донора для атомов брома и кислорода (метокси и этокси групп) соответственно. В результате этого, молекула образует полимерную цепь. Кроме того, в соединении (21) имеется система межмолекулярных галогеновых взаимодействий C-Br...Br-C<sub>аром</sub> и здесь расстояние Br-Br составляет 3.709 Å, а соответствующий торсионный угол равен 157° и это расстояние меньше чем двойной Ван-дер-Вальсовый радиус атома брома (3.90 Å) (Рис. 9).

Основные геометрические характеристики обнаруженных водородных связей в структурах производных (21) и (22) представлены в табл.3.

Табл. 3. Геометрические параметры водородной и галогеновой связи в соединениях (21) и (22) (Å, °).

№	D–H...A	D–H	H...A	D...A	D–H...A
21	2.807	2.120	2.677	-	3.709
22	2.707	2.234	2.614	2.622	3.778

Взаимодействие 3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12) с соляной кислотой в этаноле проводилось в условиях микроволнового излучения. Строение продукта взаимодействия аналогично выше показанным соединениям.



Рентгеноструктурным методом подтверждено, что как и в случае соединений (21) и (22) здесь также наблюдается диастереоселективная функционализация С=С связи 3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она путем образования водородных и галогеновых связей (Рис.10).

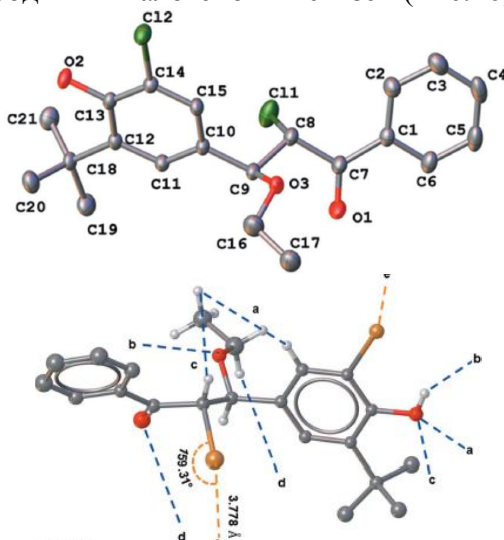


Рис.10. Молекулярное строение соединения и графическое представление водородных и галогеновых связей в молекуле соединения 3-(3-*tert*-бутил)-5-хлоро-4-гидроксифенил)-2-хлоро-3-этокси-1-фенилпропан-1-она (23).

Как видим синтезированное соединение (23) (Рис. 10) обладает асимметрическими центрами у восьмого и девятого углеродного атома. РСА соединения (23) показал, наличие лишь анти-диастереомерной формы, которая стабилизируется за счет водородных и галогеновых связей. Видимо, по причине стерических препятствий между –Hal и –OAlk групп, образование син-изомеров затруднено. В соединении (23), межмолекулярное расстояние Cl...Cl составляет 3.820 Å, а угол C–Cl...ClC<sub>Ar</sub> равен 154.32°.

В таблице 4 представлены некоторые физико-химические параметры синтезированных соединений (12-23).

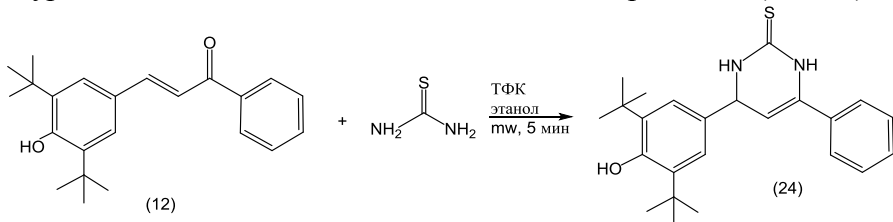
**Табл. 4. Некоторые физико-химические параметры синтезированных соединений (12-23).**

№	Молек.формула	Молек.мас	T <sub>пл</sub> °C	Выход, %	R <sub>f</sub>
12	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	336.21	192	96	0.88
13	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	415.37	148	60	0.85
14	C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> BrO <sub>3</sub>	460.16	143	65	0.71
15	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> BrO <sub>3</sub>	447.41	165	85	0.85
16	C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> BrO <sub>4</sub>	491.47	115	74	0.85
17	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> BrClO <sub>3</sub>	509.91	167	56	0.80
18	C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> BrO <sub>3</sub>	489.49	126	72	0.78
19	C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> BrO <sub>3</sub>	523.51	163	55	0.79
20	C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub>	440.62	124	75	0.93
21	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> BrO <sub>3</sub>	470.20	168	70	0.91
22	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> BrO <sub>3</sub>	461.44	172	71	0.90
23	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	395.32	181	66	0.85

**Взаимодействие 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она с N-нуклеофилами.** Реакции халконов с различными нуклеозидами позволяет получать различные карбо- и гетероциклические соединения, являющиеся потенциально биологически активными соединениями. Как правило, в этих реакциях сначала происходит присоединение по Михаэлю нуклеофила к халкону.

Продолжая исследования в области халконовых производных, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола было решено провести ряд направленных синтезов с участием 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12). Тиокарбамид и его производные являются нуклеофильными реагентами с разнообразными синтетическими возможностями. Для постав-

ленной задачи было осуществлено взаимодействие халкона 12 с тиокарбамидом в растворе этилового спирта под действием микроволнового излучения протекает в направлении образования тиона 24. Дело в том, что выход этого продукта не большой (около 35%). И структура его доказана методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии (Рис. 11).



Такой низкий выход может быть обусловлен альтернативным процессом протекания реакции с участием имино-тиольной формы исходного нуклеофильного реагента. Но, детальный анализ спектра выделенного нами продукта показал образование именно соединения 24.

В протонном спектре (Рис. 11) синтезированного соединения (24)–6-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4-фенилпириимидин-2(1H)-тиона сигнал протона СН-группы связанной с атомом азота из-за экранирования объемными ди-*трет*-бутильными фенильными радикалами резонирует в области, а сигнала протона СН-группы двойной связи проявляется в области 4.7. м.д. Также видим, что наблюдаемые сигналы в виде синглетов при 0.61 м.д., 4.67 м.д., 4.98 м.д. и 9.71 м.д. полностью идентифицируют протоны *трет*-бутильных групп, ОН-группы, СН-группы и NH-групп соответственно. Кроме того, выявлен также мультиплетный сигнал в области 6.31 – 7.28 м.д. который характеризует семь протонов ароматических колец (Рис. 11).

Взаимодействием 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12) с семикарбазидом и тиосемикарбазидом протекает в направлении гетероциклических соединений 25-26 [7,13,14].

Структуры полученных 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-карбоксамид (25) и 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-карботиоамида (26) подтверждены  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопиями (Рис. 12).

Хотелось бы отметить, что нуклеофильность атома серы выше нуклеофильности атома азота, и конечно, высока была вероятность формирования тиольной формы. Однако по причине того, что реак-

ция проводилась в кислых условиях, то для данного соединения предпочтительной является его тионная форма, а значит и циклизация в процессе синтеза соединения (26) должна протекать с участием именно атома азота тиосемикарбазида, а не серы, что и было доказано с помощью рентгеноструктурного анализа полученных соединений.

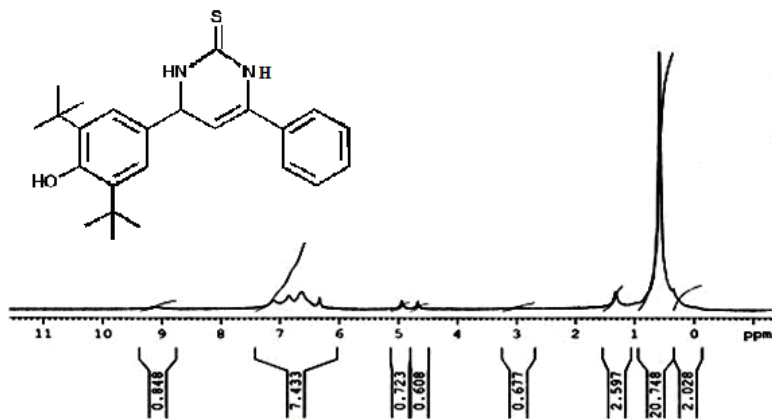


Рис. 11.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 6-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4-фенилпиримидин-2(1H)-тиона (24).

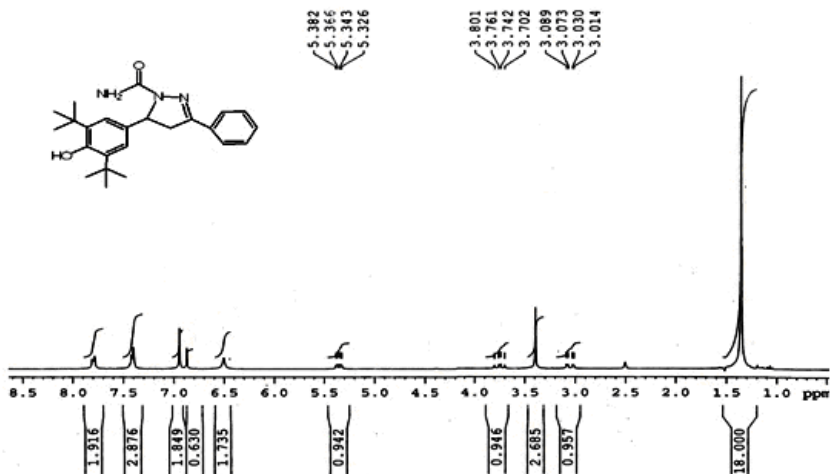
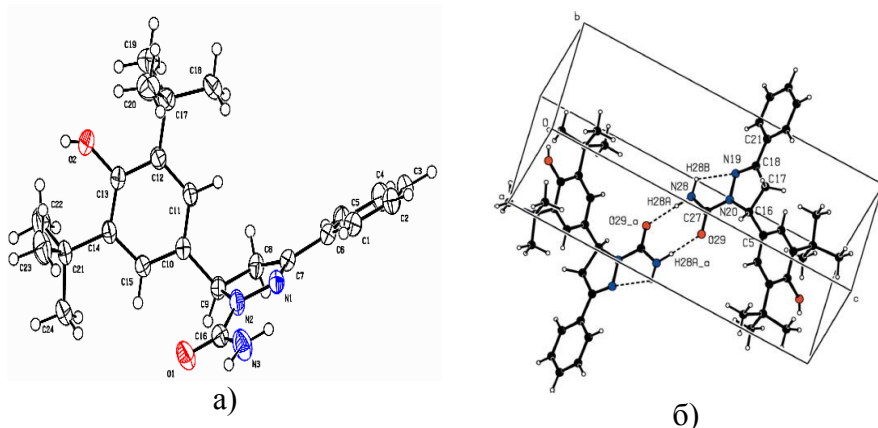


Рис. 12. Протонный спектр соединения (25).

В работе представлена кристаллическая структура и анализ поверхности Хиршвелда для 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-карбоксамид (25) [14].



**Рис.13.** Молекулярная структура (а) и двумерный вид молекулы, образованной N-Н...О водородными взаимодействиями и N-Н...N короткими контактами (пунктир) (б) 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H- пиразол-1-карбоксамид (25).

Как видно из рис.13, соединение содержит 3 кольца: пиразоловое (N<sub>19</sub>-N<sub>20</sub>-C<sub>16</sub>-C<sub>17</sub>-C<sub>18</sub>, конформация вокруг связи C<sub>16</sub>-17 - твист), фенильное (C<sub>21</sub>-C<sub>22</sub>-C<sub>23</sub>-C<sub>24</sub>-C<sub>25</sub>-C<sub>26</sub>) и бензольное (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>). Два из них В и С наклонены к основному центральному кольцу А [максимальное отклонение 0.080 Å] с диэдральными углами 11.99(9) (в случае В) и 84.49 (8) (в случае С) соответственно. В фрагменте атомы N<sub>2</sub>, C<sub>16</sub>, O<sub>1</sub> и N<sub>3</sub> являются копланарными с торсионными углами N<sub>1</sub>N<sub>2</sub>C<sub>16</sub>N<sub>3</sub> и N<sub>1</sub>N<sub>2</sub>C<sub>16</sub>O<sub>1</sub> равными -4.1(2) и 176.10 (14)° соответственно. В молекуле N-Н...Н короткие контакты, генерируют замкнутый мотив S (5) (Рис. 13).

**Супрамолекулярные особенности и анализ поверхности Хиршвелда 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-карбоксамид (25).** В кристалле, пары N-Н...О водородных связей влияют на подвижность молекулы и образуют димеры с замкнутым мотивом R<sub>2</sub><sup>2</sup>(8) парал-



тельно плоскости (рис. 15). С-Н... $\pi$  или  $\pi$ - $\pi$  стекинги не обнаружены.

Анализ поверхности Хиршвелда, который был осуществлен с помощью Crystal Explorer 3.1 состоял из расчетов  $d_{\text{norm}}$  поверхностных участков и двумерных участков «отпечатков пальцев». Темно-красные участки  $d_{\text{norm}}$  поверхности являются результатом сильных коротких межатомных взаимодействий N — Н...О, а менее яркие красные участки соответствуют более слабым внутримолекулярным взаимодействиям. Ярко-красные участки характеризуют их роль либо в качестве донора, либо в качестве акцептора. Также проявляются участки голубых и красных зон, которые соответствуют положительному и отрицательному потенциалу поверхности Хиршвелда (рис. 14). Индекс формы поверхности Хиршвелда – это мера визуализации  $\pi$ - $\pi$ -стекинги взаимодействий, что выражается в наличии красных и голубых смежных треугольников. Если не наблюдаются смежных красных или голубых треугольников, значит  $\pi$ - $\pi$  стекинги отсутствуют. Рис. 15 подтверждает, что в указанном соединении отсутствуют  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия. На рис. 18 показаны двумерные отпечатки суммарных взаимодействий, которые имеют вклад в поверхность Хиршвелда. Наиболее значимые внутримолекулярными взаимодействиями для данного соединения является Н-О (69.6%) (Рис. 16). Большое количество Н...Н, С...Н/Н...С, Н...О/О...Н и Н...Н/Н...Н взаимодействий говорит о том, что вандервальсовы взаимодействия и водородная связь играют важную роль в упаковке кристаллов соединения.

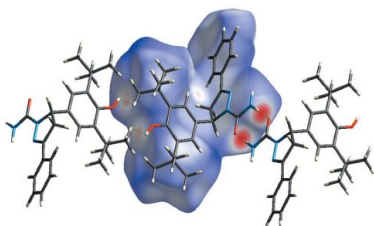


Рис.14 Трехмерное изображение поверхности Хиршвелда соединения (25) нанесенная на карту через  $d_{\text{norm}}$  диапазоне от -0.5426 до 1.7721 а.е.

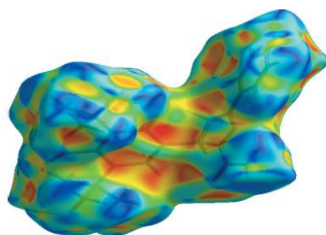
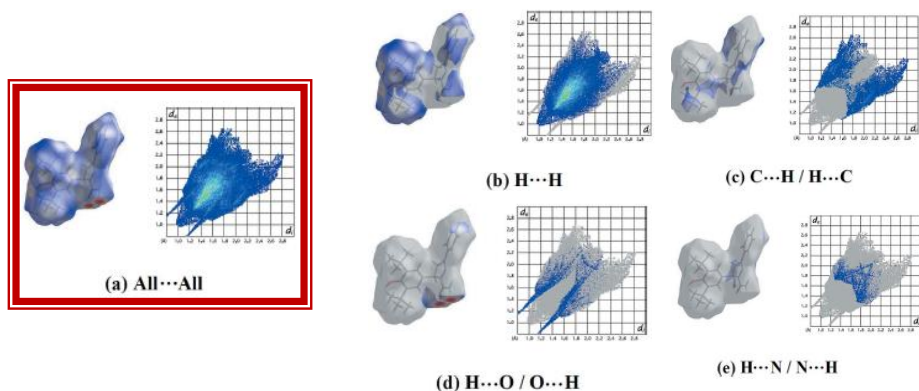


Рис.15. Поверхность Хиршвелда соединения (25) нанесенная на индекс формы.



**Рис.16.** Поверхность Хиршвельда и полные двумерные графики отпечатков пальцев соединения (25) ( $d_i$  и  $d_e$  - ближайшие внутренние и внешние расстояния (в Å) от заданных точек на поверхности Хиршвельда).

**Антиоксидантная активность соединений (5-11).** Задача повышения эффективности антиокислительных свойств фенолов, введением других функциональных групп, которые также ингибируют процессы окисления является одной из наиболее актуальных. Предполагается, что у подобных структур, из-за эффекта синергизма (т.е. одновременного влияния) увеличивается антиокислительная активность, но в то же время уменьшается возможность побочных эффектов токсичности. Наиболее актуальным важным является вопрос синтеза природных соединений, обладающих пролонгированным действием, а также высокой биодоступностью и минимальным побочным влиянием.

Для характеристики антирадикальной активности соединений, для измерения константы скорости  $k_7$  использовался так называемый «режим инициированного окисления в качестве инициатора был выбран азобис-изобутиронитрил  $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CN})\text{N}=\text{NC}(\text{CN})(\text{CH}_3)_2$ . Установлено, что при инициируемом АИБН окислении кумола в присутствии соединений (5)-(9) ( $60^\circ\text{C}$ ,  $[\text{АИБН}]=2 \cdot 10^{-2} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ ) исследуемые образцы активно обрывают цепи окисления, реагируя с кумилпероксидными радикалами.

Каталитический фактор  $\nu$  характеризует количество молекул ГПК, которое разлагает одна молекула ингибитора. Исследования показали, что одна молекула синтезированных соединений способна разлагать десятки тысяч молекул ГПК (табл. 5)

Табл. 5. Кинетические параметры реакции соединений (5)-(9)

№	T=60°C		T=110°C		T=110°C	
	f	$k_7 \cdot 10^4$	k, л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>	v	[In]	τ, мин
(5)	1.3	1.6	18.5	20000	$5 \cdot 10^{-5}$	90
(6)	1.2	4.09	40	45000	$5 \cdot 10^{-5}$	100
(7)	2.16	3.8	33	30000	$5 \cdot 10^{-5}$	180
(8)	1.56	3.94	35	40000	$5 \cdot 10^{-5}$	130
(9)	1.8	1.72	28	20000	$5 \cdot 10^{-5}$	150

**Антимикробные свойства синтезированных соединений.** Мы могли предположить, что синтезированные нами соединения являются потенциальными носителями антибактериальных и антифунгицидных свойств. Для проверки этих рассуждений, некоторые из синтезированных соединений были протестированы на физиологическую активность. С этой целью нами были отобраны 8 образцов синтезированных соединений, в основном это халкон и его производные.

Из данных образцов были приготовлены 1% растворы в ДМСО. Затем проводили разбавление каждого образца в пропорциях: 1:100, 1:200, 1:400, 1:800 (I, II, III, IV). Антимикробное действие данных соединений изучалось в сравнении с широкоиспользуемыми этиловым спиртом, фурацилином и нитрофулингом. В качестве тест-культуры использовали: из грамм-положительных микроорганизмов – золотистый стафилококк (*St.aureus*), *Pseudomonas aeruginosa*, из грамм-отрицательных - кишечную палочку (*E.coli*), из грибков - *Cand.albicans* из рода кандиды. Для выращивания бактерий брали агар-агар, а для выращивания грибков среду, насыщенную *Saburo*. Посевы бактерий выдерживали в термостате в течение 24 часов, при температуре 37°C, а посевы грибков в течение 48 часов при температуре 28°C. В каждую пробирку (при каждом отдельном разбавлении) добавляли 1 каплю эмульсии, содержащей 500 млн. микробных частиц в 1 мл. Из пробирок, через каждые 10-20 минут в течение 1 часа проводились посевы. Среди соединений самыми активными являются образцы соединений 15, 16, 17 и 25. Каждый из этих 4-х препаратов показали уничтожительное действие на представителя грибков *Candida albiansa* в разбавлении 1:200 в течение 10 минут, в то время как растворитель этих соединений – ДМСО при разбавлении 1:200 начинает действовать только в течение 40 минут. Образец соединения 17 воздействовал на стафиллококи в течение 60 минут при разбавлении 1:200, в то время как растворитель ДМСО вообще не проявляет уничто-

жительного действия. Соединение 16 при разбавлении 1:200 уничтожает стафилококки за 40 минут, а кандиду за 20 минут.

Антимикробные свойства остальных относительно сходны со свойствами ДМСО. Таким образом, на основании проведенных исследований ясно, что образцы веществ 15, 16, 17 и 25 могут использоваться как противогрибковое средство, а образцы (5) и (6) при разбавлении 1:200 можно использовать и как средство против стафилококков, так и как антибактериальное средство. В заключение можно отметить, что изученные образцы проявляют удовлетворительную антибактериальную и антифунгальную активность.

## ВЫВОДЫ

1. На основе хлоргидрина, полученного алкилированием по Фриделю-Крафтсу 2,6-ди-*трет*-бутилфенола 1,2-эпокси-3-хлорпропаном в присутствии  $\text{SnCl}_4$  предложен эффективный метод синтеза ряда новых 1,2-аминоспиртов.
2. Осуществлен целенаправленный синтез практически значимых 1,3,5-триазин-4-тионов, тиазолидин-2,4-дионов, а также производных тиазоламина на основе двух- и трехкомпонентной конденсации, полученного по реакции Даффа, 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида, с нуклеофилами.
3. Установлено, что в результате взаимодействия бром-халкон производного 2,6-ди-*трет*-бутилфенола со спиртами в нейтральной среде наблюдается присоединение спирта по двойной связи, в то время как если реакция проводится в кислой среде наряду с присоединением Михаэля протекает элиминирование одной из *трет*-бутильных групп с заменой его на атом галогена.
4. При реакции бром-халкон производного 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с аминами в среде спирта, взаимодействие протекает с участием спирта, который изначально играет роль растворителя, а амины проявляют лишь каталитическую активность.
5. Выяснено, что молекулы синтезированных соединений образуют супрамолекулярные ансамбли за счет наличия водородных и галогеновых взаимодействий.
6. В результате анализа поверхности Хиршвельда гетероциклическо-

го продукта взаимодействия проп-2-ен-1-она с семикарбазидом установлено, что из суммарного числа выявленных нековалентных взаимодействий, вклад Н-О взаимодействий является наибольшим.

7. Выявлено, что синтезированные соединения проявляют высокую антиокислительную активность. У ряда халкон-производных наблюдается наличие антимикробных и антифунгицидных свойств.

### **Основные результаты диссертационной работы представлены в следующих публикациях:**

1. Əsgərova, A.R., Nəşənova, N.V., Məhərrəmov, A.M. Allahverdiyev, M.Ə. Üçkomponentli kondensləşmədə 2,6-diüçlübutilbenzaləhidin iştirakı // Bakı Dövlət Universitetinin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş Respublika Elmi Konfransı, - Bakı: - 2009, - s.24-25
2. Asgarova, A. R. 2,6-Di-tert-butyl-4-(3-chloro-2-hydroxypropyl) phenol / A. R.Asgarova, A. M.Maharramov, A. N. Khalilov [et.al.] // Acta Crystallographica, 2011. E67, - o852
3. Asgarova, A. R. 4-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-2,6-di-tert-butylphenol / A. R. Asgarova, M. A.Allahverdiyev, A.N.Khalilov // Acta Crystallographica, 2011. E67, - o2024
4. Магеррамов, А.М.Некоторые производные 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегида в качестве антиокислителей в процессе окисления кумола / А.М.Магеррамов, А.Р.Аскерова, Э.Я.Мамедов [и др.] // Журнал Прикладной химии, 2012, т. 85, вып. 4, с. 628-534
5. Аскерова, А.Р., Магеррамов, А.М., Халилов. А.Н., Курбанов, А.В., Садыхова, Н.Д., Аллахвердиев, М.А. Синтез и рентгеноструктурный анализ 4-(3-(бензиламино)-2-гидроксипропил)-2,6-ди-трет-бутилфенола на основе 2,6-ди-трет-бутил-4-(3-хлор-2-гидроксипропил)-фенола // Международной заочной научно-практической конференции « Вопросы образования и науки: теоретические и методические аспекты», - Тамбов, - 30 апреля 2012 г, с.27-29
6. А.М.Магеррамов, А.Р.Аскерова, А.Н.Халилов, М.А.Аллахвердиев, Ф.Н.Нагиев, Е.Я.Мамедов, А.В.Курбанов, Бабаева Е.М. Синтез 1,2-аминоспиртов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола, XXVI Международная школа-конференция по

- органической химии, Пятигорск, 14-16 сентября 2013, с.73
7. Аскерова, А.Р., Магеррамов, А.М., Халилов, А.Н., Аллахвердиев, М.А., Курбанов, А.В., Бабаева, Е.М. Синтез 6-(3,5-дитретбутил-5-гидроксифенил)-4-фенил-1Н-пиримидин-2-тиона в условиях микроволнового излучения // XXVI Международная школа-конференция по органической химии, - Пятигорск: - 14 сентября-16 сентября, - 2013, - с.74
  8. Əsgərova, A.R. 2,6-di-üçlü-butilfenol əsasında 1,2-aminspirtlərin sintezi // BU-xəbərləri, təbiət elmləri seriyası, - 2016. №4, - p.31-37
  9. Asgarova, A.R., Maharramov, A.M., Naghiyev, F.N., Gurbanov, A.V., Khalilov, A.N. Synthesis and in vitro antimicrobial activity of new di-*tert*-butylhydroxylated chalcone derivatives // European School of medicinal chemistry (XXXVI Advanced course of medicinal chemistry and "E.Duranti" National seminar for PhD students), - Urbino, - 2016, - p.13
  10. Khalilov, A.N. Crystal structure of (E)-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one / A.N. Khalilov, A. R. Asgarova, A. V. [et.al.] // Zeitschrift für Kristallographie NCS, - 2018. 233 (5), - p. 947-948
  11. Asgarova, A.R. Crystal structure of (Z)-2-bromo-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one / A.R.Asgarova, A.N.Khalilov, A.V. Gurbanov [et al.] // Zeitschrift Für Kristallographie - New Crystal Structures, - 2018, 233(6), -p. 1019-1020
  12. Asgarova, A.R. Hydrogen and halogen bonding in the haloetherification products in chalcone / A.R.Asgarova, A.N.Khalilov, I.Brito [et al.] // Acta Crystallographica C, - 2019. C75, - p.342-347
  13. Asgarova, A.R. The interaction of 3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one with n-nucleophiles // Journal of Baku Engineering University, Chemistry and biology, - 2018. v.2, №2, - p. 107-113
  14. Asgarova, A.R. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxamide // Acta Crystallographica E, -2019, v.75, part 10, - p.1467-1471

Защита диссертации состоится 18 мая 2021-ого года в 14:00 на заседании Диссертационного совета ЕД 2.16 действующего на базе Бакинского Государственного Университета.

*Адрес:* AZ 1148, г.Баку, ул.акад. З.Халилова, 23, Главное здание.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Бакинского Государственного Университета.

Электронная версия диссертации и автореферата размещены на официальном сайте Бакинского Государственного Университета

Автореферат разослан по соответствующим адресам  
16 апреля 2021 года.

Подписано в печать: 16.04.21  
Формат бумаги: 60×90 1/16  
Объем: 39546 знаков  
Тираж: 100 экземпляров

---

Издательство «Bakı Universiteti»  
Az 1148, Баку, З. Халилова, 23