

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

METİLENAKTİV BİRLƏŞMƏLƏR ƏSASINDA KETOHİDRAZONLAR, OPTİKİ AKTİV 4H-PİRANLARIN ALINMASI VƏ TƏDQIQI

İxtisas: 2306.01 – Üzvi kimya

Elm sahəsi: Kimya

İddiaçı: Arzu Zabit qızı Sadıqova

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq
üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2024

Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin "Üzvi kimya" kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbərlər: – kimya elmləri doktoru, akademik
Abel Məmmədəli oğlu Məhərrəmov

– kimya elmləri doktoru, professor
Mələhət Müsrət qızı Qurbanova

Rəsmi opponentlər: – kimya elmləri doktoru, professor
Elman İdris oğlu Məmmədov

– kimya elmləri doktoru, professor
Güləhməd Mirəhməd oğlu Talıbov

– kimya elmləri doktoru, dosent
Ömər Əbdürrəhim oğlu Sadıqov

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Bakı Dövlət Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.16 Dissertasiya Şurası

Dissertasiya Şurasının sədri:

kimya elmləri doktoru, professor

_____ **İbrahim Qərib oğlu Məmmədov**

Dissertasiya Şurasının elmi katibi:

kimya elmləri doktoru, dosent

_____ **Farid Nadir oğlu Nağıyev**

Elmi seminarın sədri:

kimya elmləri doktoru

_____ **Xəmməd Əsəd oğlu Əsədov**

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. Məlumdur ki, üzvi sintezdə mühüm rol oynayan metilenaktiv birləşmələr və onların çevrilmə məhsulları bioloji aktiv birləşmələr kimi geniş tətbiq sahələrinə malikdirlər.

Metilenaktiv birləşmələr əsasında sintez olunan ketohidrazonlar və onların törəmələri bioloji aktiv birləşmələr kimi geniş tətbiq sahələrinə malikdirlər. Bu birləşmələrin metallarla kompleksləri son zamanlar tədqiqatçıların diqqət mərkəzindədir. Tədqiqatlar göstərir ki, ketohidrazonlar və onların törəmələri reagentlər, eləcə də xelatlar olaraq geniş tətbiq sahələri tapmışlar. Bundan əlavə ketohidrazonlar əsasında alınan yeddiüzlü heterotsiklik birləşmələr olan diazepinlər də farmakoloji xassələrinə görə geniş tətbiq sahələrinə malikdirlər. Diazepinlər və benzodiazepinlərin müxtəlif terapeutik tətbiq sahələri vardır. Diazepinlər ailəsinin çox üzvləri spazmlar əleyhinə, sakitləşdirici və antidepressant kimi geniş istifadə imkanına sahibdirlər. Benzodiazepin törəmələri akril lifləri üçün boya kimi də istifadə olunur. Əlavə olaraq benzodiazepinlər triazolo-, oksodiazolo- oksazino- və furanbenzodiazepinlərin həlqəvi birləşmələrinin sintezi üçün qiymətli məhsul hesab edilir.

Son zamanlar çoxkomponentli reaksiyalar üzvi kimyada kifayət qədər diqqət çəkən və əhəmiyyətli üsullardan biridir. Bu da onların yaşıl kimyanın tələblərinə uyğun olması ilə əlaqədardır. Bu metodla sintez olunan polifunksional 4H-piranlar bioloji və farmakoloji cəhətdən əhəmiyyətli heterotsiklik birləşmələr sinfidir. Tibbdə hipertoniya, astma, işemiya, spazmlı xəstəliklərin müalicəsində, antibakterial və antimikrob xassəli tərkibində 4H-piran qrupu saxlayan bir çox dərman maddələri istifadə olunmaqdadır. 4H-piran halqasına malik olan heterotsiklik birləşmələr həmçinin Alzheimer və şizofreniya kimi xəstəliklərin müalicəsində, antidepressant, epilepsiya əleyhinə, sedativ xassəli preparatların tərkib hissəsinə daxil olaraq faydalı xüsusiyyətləri malikdir. Tərkibində bir neçə funksional qrup saxlayan 4H-piranların vacib xüsusiyyətlərini nəzərə alaraq, üzvi sintezdə daha

əlverişli üsulları tətbiqi enantiosektiv sintezi əsasında onların optiki izomerlərinin sintezi aktual məsələlərdən biridir.

Tədqiqatın obyektı və predmeti. Metilenaktiv birləşmələr əsasında halogenəvzli ketohidrazonların sintezi, bəzi çevrilmələri və fizioloji xassələrinin tədqiqi həyata keçirilmişdir.

Həmçinin xiral üzvi katalizatorlar iştirakında metilenaktiv birləşmələrin multikomponent kondensləşməsi əsasında optiki aktiv 4H-piranlar sintez olunmuş və müxtəlif tətbiq sahələri araşdırılmışdır.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri. Dissertasiya işinin əsas məqsədi müxtəlif aromatik halogenəvzli aminlərin metilenaktiv birləşmələrlə reaksiyası əsasında halogenəvzli ketohidrazonların sintezi, çevrilmələri, həmçinin xiral üzvi katalizatorlar iştirakında multikomponent kondensləşmə əsasında optiki aktiv 4H- piranların alınması, əmələ gələn birləşmələrin quruluşunun və tətbiq sahələrinin öyrənilməsi olmuşdur.

Bu məqsədə çatmaq üçün aşağıdakı vəzifələr yerinə yetirilmişdir:

- Halogenəvzli aromatik aminlərin metilenaktiv birləşmələrlə reaksiyasının tədqiqi və alınan birləşmələrin öyrənilməsi;
- Sintez olunan halogenəvzli ketohidrazonların etilendiaminlə reaksiyasının tədqiqi;
- Xiral üzvi katalizator kimi α -amin turşular iştirakında müxtəlif aromatik aldehidlərin, malononitril və metilenaktiv birləşmələrlə multikomponent kondensləşmə reaksiyalarının tədqiqi;
- Sintez edilən optiki aktiv 4H-piranların xüsusi dönmə bucağının AUTOPOL III polyarimetrində təyin edilməsi;
- Sintez olunan birləşmələrin tətbiq sahələrinin araşdırılması.

Tədqiqat metodları.

Tədqiqat işi BDU-nun “Üzvi Kimya” kafedrasında aparılmışdır. ^1H və ^{13}C NMR spektrləri BRUKER-300 (300 MHz ^1H və 75 MHz ^{13}C NMR) spektrometrlərində çəkilmişdir. Nümunələr $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ infraqırmızı sahədə qeydə alınmışdır.

RQA metodu “Bruker APEX II CCD” difraktometrində tədqiq olunmuşdur.

Alınan birləşmələrin kimyəvi təmizliyinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya (NTX) üsulu ilə nəzarət edilmişdir. Sintez etdiyimiz birləşmələrin xüsusi dönmə bucaqları AUTOPOL III polyarimetrində təyin olunmuşdur.

Bəzi sintez olunan birləşmələrin molekulyar dokinqi olunmuşdur. Bu məqsədlə həmin birləşmələrin enerji dəyərlərinin, H rabitələrinin sayının Maestro-da (Şredinger 18-1, ABŞ) dokinq vəziyyətinin vizual olaraq incələnməsi aparılmışdır. Hər bir liqand üçün ən yaxşı dokinq strukturu seçmək üçün müxtəlif parametrlər tərtib edilmiş və Glide GScore proqramından, iGemDock, Autodock 4, Glide, Autodock vina və s. istifadə edilmişdir. Autodock 4 və Autodock vina dokinqi AMDock proqramının köməyi ilə həyata keçirilmişdir.

Həmçinin bəzi sintez olunan birləşmələr üçün ADMET və SwissADME tədqiqatı aparılmışdır. Alınan bəzi birləşmələrin daxili elektron xassələri ilə kimyəvi reaktivlikləri (bioloji aktivlikləri) arasındakı əlaqəni aydınlaşdırmaq üçün B3LYP-dən istifadə edərək qaz fazasının sıxlığının funksional nəzəriyyəsi (DFT) tədqiqatı həyata keçirilmişdir.

Hirşfeld səth analizi cif faylından istifadə etməklə Crystal Explorer 17.5 proqramının köməkliliyi ilə yerinə yetirilmişdir.

Müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar:

- Metilenaktiv birləşmələr əsasında ketohidrazonların sintezi, bəzi çevrilmələri və alınan birləşmələrin quruluşunun RQA metodu ilə öyrənilməsi;
- Metilenaktiv birləşmələrin malononitril və müxtəlif aromatik aldehidlərlə multikomponent kondensləşmə reaksiyalarının tədqiqi;
- Xiral üzvi katalizatorlar (L-qlutamin, L-sistein, L-arginin) iştirakında sintez olunan optiki aktiv 4H-piranların quruluşunun öyrənilməsi və xüsusi dönmə bucağının AUTOPOL III polyarimetrində təyini;
- Metilenaktiv birləşmələr əsasında sintez olunan bəzi ketohidrazon törəmələrinin və optiki aktiv 4H-piranların xassələrinin tədqiqi.

Tədqiqatın elmi yeniliyi.

- Halogenəvəzli aromatik aminlərin metilenaktiv birləşmələrlə qarşılıqlı təsirindən müxtəlif ketohidrazonlar (ədəbiyyatdan məlum olan və yeni) sintez edilmiş və onların quruluşu rentgen quruluş analizi (RQA) metodu ilə təsdiq olunmuşdur.
- Sintez olunan 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetil sikloheksan-1,3-dionun (VI) molekulyar dokinq, molekulyar dinamika və DFT vasitəsilə COX-2-yə (cyclooxygenase) qarşı bioloji aktivliyi araşdırılmış, Hirşfeld səth analizi, enerji çərçivəsi və ADMET tədqiqatı aparılmışdır. Molekulyar dokinq tədqiqatlarının nəticələrinə əsasən alınan maddələrin güclü anti-COX-2 inhibitor xassələrinə malik olduğu müəyyən edilmişdir.
- Sintez edilən ketohidrazonların etilendiaminlə reaksiyası tədqiq edilmiş və müəyyən olunmuşdur ki, difenilmetan əsasında alınan ketohidrazonlar 6-(2-(4- halogenfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinlərin sintezinə gətirib çıxarır. 5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-dion əsasında alınan ketohidrazonun etilendiaminlə reaksiya məhsulu isə (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorfenil)-hidrazon]-3,3-dimetil sikloheksanon} 2.5-hidrat olmuşdur. Sintez olunan birləşmələrin quruluşu RQA metodu ilə təsdiq edilmişdir.
- Xiral üzvi katalizatorlar iştirakında metilenaktiv birləşmələrin malononitril və müxtəlif aromatik aldehidlərlə çoxkomponentli kondensləşmə reaksiyaları əsasında optiki aktiv 4H-piran törəmələri sintez olunmuş, quruluşları RQA və NMR spektroskopiyaya metodu ilə təsdiq olunmuş, xüsusi dönmə bucaqları AUTOPOL III polyarimetrində təyin edilmişdir. Optiki aktiv 4H-benzopiranlar asetilxolinesteraza (AChE), butirilxolinesteraza (BChE), β-qliksidaza fermentləri, həmçinin karbon anhidraz I, II izoenzimlərin inhibitoru kimi xassələri öyrənilmişdi. Həmçinin optiki aktiv 4H-piranlar yanacağa antioksidant kimi əlavə olunaraq tədqiq edilmiş və yüksək antioksidant xüsusiyyətləri aşkarlanmışdır.
- İlk dəfə bizim tərəfimizdən trixlorosirkə turşusu iştirakında benzaldehidin asetosirkə efiri və malonitril ilə multikomponent kondensləşmə reaksiyası tədqiq edilmiş və müəyyən edilmişdir ki,

şəraitdən asılı olaraq kondensləşmə yeni bir istiqamətdə getmiş və bu zaman ədəbiyyatda məlum olmayan etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difeniltsikloheksan-1-karboksilat (XXV) sintez olunmuşdur.

- İlk dəfə sintez olunan etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difeniltsikloheksan-1-karboksilatın quruluşu RQA metodu ilə təsdiq edilmiş, molekulyar dokinq metodu əsasında Dana Timus DNT-də rabitə hesablamaları ilə analizi aparılmış və farmakoloji xassələri müəyyən edilmişdir.

Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti. Metilenaktiv birləşmələr əsasında tibbdə geniş tətbiq sahələrinə malik ketohidrazonlar və optiki aktiv 4H-piranların sintezi həyata keçirilmiş və bəzi çevrilmələri aparılmışdır.

Molekulyar dokinq metodu ilə müqayisəli hesablamalar əsasında sintez olunan bəzi ketohidrazonların güclü anti- COX-2 inhibitor xassələrinə malik olması müəyyən edilmişdir.

Sintez edilən optiki aktiv 4H-benzopiranların antiepileptik, antidiabetik və antixoliergik xassələrə malik olduğu müəyyən olunmuşdur.

Sintez olunan optiki aktiv 4H-piranlar yanacağa antioksidant əlavə kimi tədqiq edilmiş və müəyyən olunmuşdur ki, onlar antioksidant aktivliyinə görə daha əvvəllər məlum olan antioksidantlardan daha üstün xassələrə malikdirlər.

Həmçinin sintez olunan bəzi birləşmələr Qram müsbət və Qram mənfi mikroorqanizmlərə qarşı antimikrob maddə kimi sınaqdan keçirilmişdir ki, bu da gələcəkdə onların tibbdə effektiv antimikrob dərman preparatları kimi tətbiqinə yol açır.

Tədqiqatlardan alınan nəticələr bu istiqamətdə çalışan elmi-tədqiqat işçiləri üçün faydalı ola bilər.

Aprobasiyası və tətbiqi. Dissertasiya mövzusu üzrə 22 elmi əsər çap olunmuşdur. Onlardan 14-ü məqalə (7-si impakt faktorlu, 1-i tək müəllifli), 8-i tezisdir. Məqalələrin 7- si “Web of Science” və “Scopus” bazalarına daxil olan, Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının da tövsiyyə etdiyi yüksək impakt faktorlu (Archiv der pharmazie İF=4.3, Bioengineering İF=3.8, Applied Biochemistry and Biotechnology İF=3.1, Journal of

Structural Chemistry İF=1.2, Russian Journal of Organic Chemistry İF=0.8, Applied Petrochemical Research İF=0.7, Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications İF=0.5) xarici jurnallarda çap edilmişdir. Dissertasiya işinin nəticələri aşağıdakı beynəlxalq və respublika elmi konfranslarında məruzə və müzakirə edilmişdir.

- I Всероссийской молодёжной школы-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» Москва, РУДН, 25–28 апреля 2016 г.

- “Kimyanın Aktual Problemləri” adlı X Respublika Elmi Konfransı, Bakı 2016.

- Akad. R.Əliyevanın 85-illik Yubleyinə həsr olunmuş Beynəlxalq Elmi Konfrans, Bakı, 2017.

- Международной научно-технической конференции «Нефтехимический синтез и катализ в сложный конденсированных системах», Баку, 2017.

- “Kimyanın Aktual Problemləri” XIII Beynəlxalq Elmi Konfransı, Bakı 2019.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı. Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin “Üzvi kimya” kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

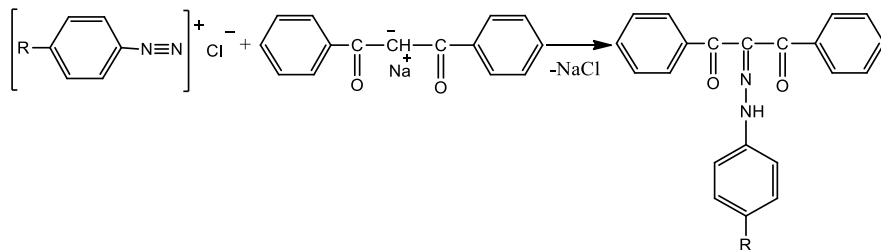
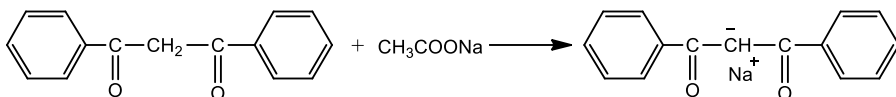
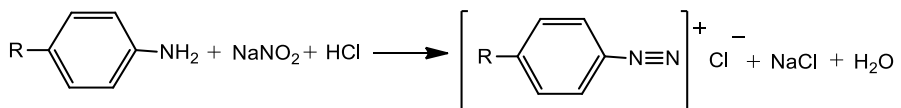
Dissertasiyanın struktur bölmələrinin ayrılıqda həcmi qeyd olunmaqla dissertasiyanın işarə ilə ümumi həcmi. Dissertasiya işi giriş, 3 fəsil, nəticə və istifadə olunmuş ədəbiyyat siyahısından ibarət olub, A4 formatında yazılmış 180 səhifəni əhatə edir. İşin əsas hissəsi (53 şəkil, 42 sxem, 23 cədvəl və 231 ədəbiyyat siyahısı istisna edilməklə) 195795 (o cümlədən, giriş – 10877, I fəsil – 62505, II fəsil – 102353, III fəsil – 18063, nəticə – 1994) işarədir. İstifadə olunmuş ədəbiyyat siyahısına dissertasiyada istinad olunan 228 adda mənbə daxildir.

Aparılan tədqiqatlarda iddiaçının şəxsi töhfəsi. Dissertasiya işində məqsəd, məsələlərin qoyulması, təcrübələrin aparılması, alınmış nəticələrin analizi və ümumiləşdirilməsi müəllifin şəxsi iştirakı ilə həyata keçirilmişdir.

İŞİN ƏSAS MƏZMUNU

Metilenaktiv birləşmələr əsasında ketohidrazonların sintezi və tədqiqi

Məlumdur ki, metilenaktiv birləşmələr və onların çevrilmə məhsulları bioloji aktiv birləşmələr kimi geniş tətbiq sahələrinə malikdirlər. Bunu nəzərə alaraq işin məqsədi müxtəlif halogen saxlayan aromatik aminlərin metilenaktiv birləşmələrlə reaksiyasını tədqiq etmək və alınan birləşmələrin quruluşunu öyrənməkdir. Tədqiqatlar nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, müxtəlif halogenəvəzli aromatik aminlərin dibenzoilmetanla reaksiyasından 2-(2-(4-halogenəvəzli fenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionlar (I-III) alınır (Sxem 1):



(I- III)

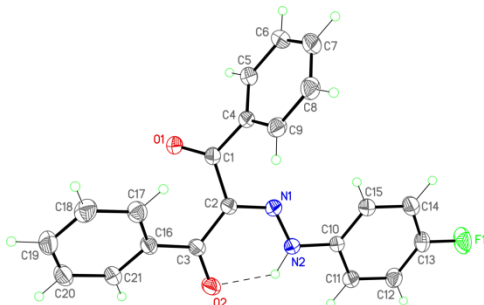
R= -F(I), -Br(II), -J(III)

Çıxım: 73%, 72%, 70%

Sxem 1. 2-(2-(4-halogenəvəzli fenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionların (I- III) alınması

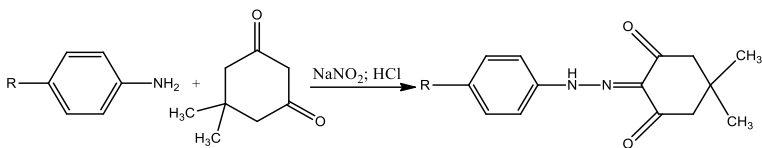
Reaksiyanın gedişinə və alınan maddələrin təmizliyinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya (NTX) metodu ilə nəzarət edilmişdir.

RQA vasitəsi ilə tədqiq olunan (I) birləşməsinin (CCDC 1468118) molekulyar quruluşu aşağıdakı kimidir (Şəkil 1):



Şəkil 1. (I) Birləşməsinin molekulyar quruluşu

Tədqiqatların davamı olaraq tərəfimizdən müxtəlif aromatik aminlərin dimedonla reaksiyası aparılmışdır (Sxem 2):

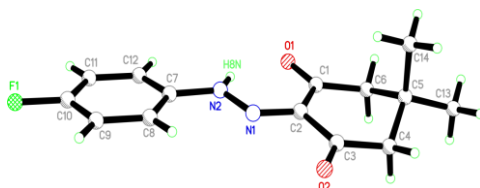


R= H(IV), F(V).

Çıxım= 69%, 74%

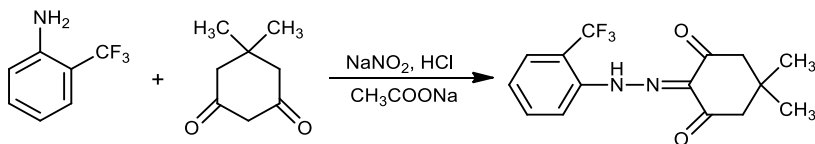
Sxem 2. 5,5-dimetil-2-(2-fenilhidrazon)tsikloheksan-1,3-dion (IV) və 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetiltsikloheksan-1,3-dionun (V) alınması

Sintez edilən birləşmənin (V) quruluşu Şəkil 2-də verilmişdir.



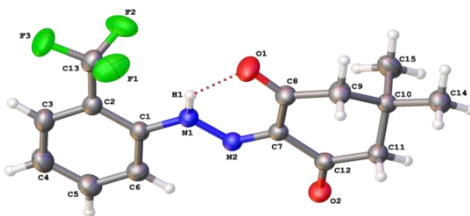
Şəkil 2. 2-(2-(4-Flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (V) molekulyar quruluşu

Bu istiqamətdə tədqiqatları davam etdirərək reaksiya 2-(triflüormetil)anilinlə də aparılmış və ədəbiyyatdan məlum olmayan 2-(2-(2-triflüormetilfenil) hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (VI) alınmışdır (CCDC 1475293), Şəkil 3, Sxem 3.



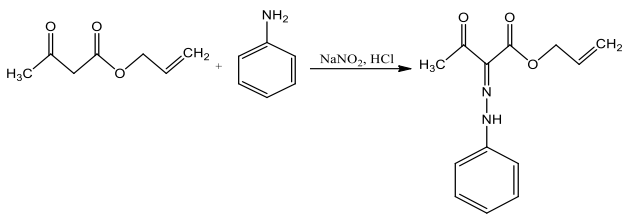
(VI) Çıxım: 73%

Sxem 3. 2-(2-(2-triflüormetilfenil) hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (VI) alınması



Şəkil 3 (VI) Birləşməsinin molekulyar quruluşu

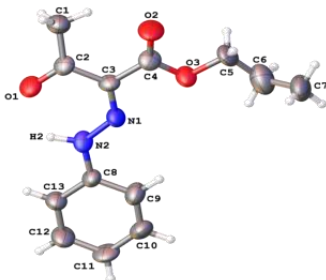
Tədqiqat işlərini davam etdirərək bizim tərəfimizdən metilenaktiv birləşmə olan allil 3-okso-butanoat əsasında tərkibində müxtəlif funksional qruplar saxlayan yeni allil 3-okso-2-(2-fenilhidrazon)butanoatın (VII) sintezi də həyata keçirilmişdir (CCDC 1484656) (Sxem 4):



(VII) Çıxım: 61%

Sxem 4. Allil 3-okso-2-(2-fenilhidrazon) butanoatın (VII) alınması

Alınan birləşmənin quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuş və Kembric Kristalloqrafiya Məlumat Bankında saxlanılmışdır (CCDC 1537217); Şəkil 4:



Şəkil 4. (VII) Birləşməsinin molekulyar quruluşu

2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (V) və 2-(2-(2-triflüormetilfenil)hidrazon)-5,5-dimetiltritsikloheksan-1,3-dionun (VI) molekulyar dokinqi, DFT-B3LYP tədqiqatı, Hirşfeld Səth analizləri, Enerji Çərçivəsinin təhlili

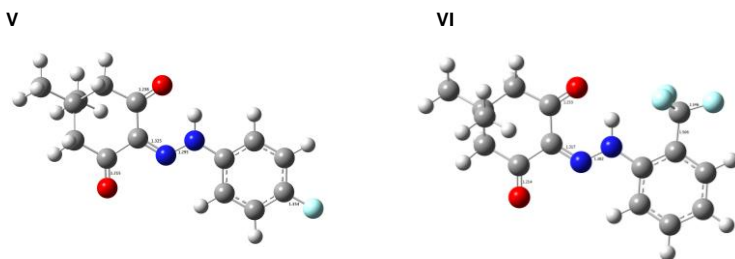
Tədqiqatımızın məqsədi yalnız ketohidrazonların sintezi və quruluşlarının RQA metodu ilə təsdiqi deyil, həmçinin alınan yeni birləşmələrin bioloji aktivliyinin tədqiqi olmuşdur. Hazırda, metilenaktiv birləşmələr və onların törəmələri vacib bioloji təsirinə görə tədqiqatlarda diqqət mərkəzində olan birləşmələrdir.

Məlumdur ki, qeyri-steroid tərkibli dərmanların (QSTD) iltihab əleyhinə effektivliyi COX-1 və tsiklooksigenaza-2 COX-2 tərəfindən

prostaqlandinin yaradılmasına maneə olur. Deyilənləri nəzərə alaraq tərəfimizdən sintez olunan ketohidrazonların (V, VI) da tsiklooksigenaza-2 (COX-2) fermentinə qarşı inhibitorluq xassəsi tədqiq edilmişdir. Lakin QSTD-lərin tsiklooksigenazaya inhibitor təsiri geri dönən prosesdir və bu səbəbdən də təsiri zəifdir. Belə olduğu üçün QSTD-ləri əvəz etmək üçün COX-2 inhibitorları üzərində aparılan tədqiqatlar diqqəti cəlb etmişdir.

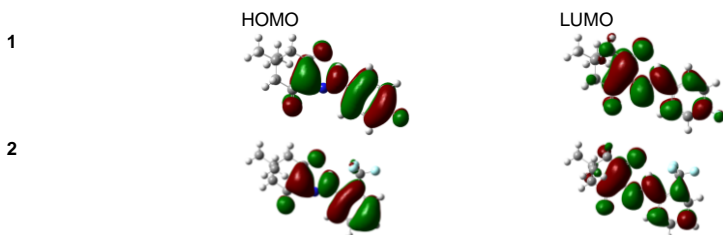
İbuprofen (İBF) ağrıları aradan qaldırmaq, qızdırmanı və iltihabı azaltmaq üçün ümumi istifadə edilən QSTD-dir, tədqiq edilmiş ketohidrazonların (V,VI) COX-2-yə qarşı inhibitor effektivliyini araşdırmaq üçün istinad olunan birləşmə kimi götürülmüşdür.

(V) və (VI) birləşmələrin daxili elektron xassələri ilə bioloji aktivlikləri arasındakı əlaqəni aydınlaşdırmaq üçün B3LYP funksiyasından istifadə etməklə qaz-fazalı Funksional Sıxlıq Nəzəriyyəsi (DFT) tədqiqatı aparılmışdır. Tədqiq olunan birləşmələrin (V), (VI) B3LYP-optimallaşdırılmış həndəsəsi Şəkil 7-də təsvir edilmişdir.



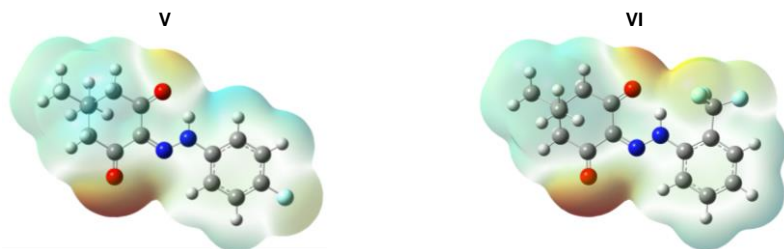
Şəkil 7. Tədqiq olunan birləşmələrin (V,VI) B3LYP-optimallaşdırılmış həndəsələri

Sərhəd molekulyar orbital nəzəriyyəsinin mühüm cəhəti ən yüksək və ən aşağı səviyyədə əhatə olunmuş molekulyar orbitallara (HOMO və LUMO) diqqət yetirilməsindədir. Buna görə də, bu tədqiqatda birləşmələrin sərhəd molekulyar orbitalları ayrıca tədqiq edilmişdir (Şəkil 8).



Şəkil 8. Tədqiq olunan birləşmələrin (V, VI) sərhəd orbitalı

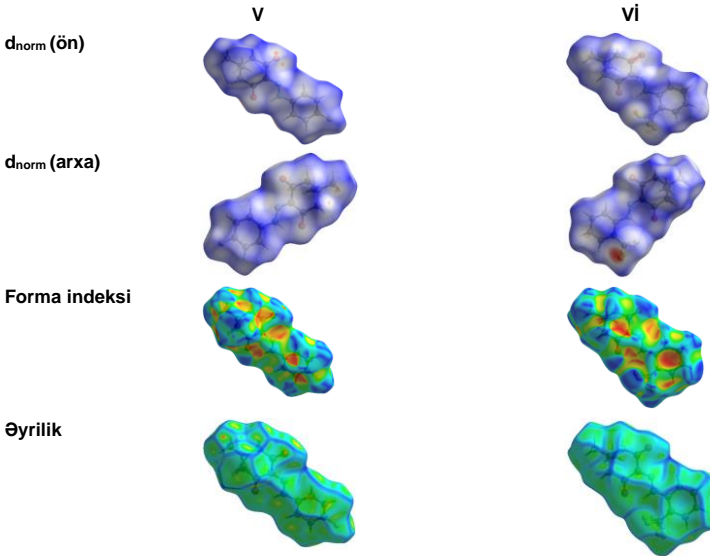
Molekulyar elektrostatik potensiallar (MEP) müəyyən bir mövqedə ən yaxın olan yüklərin, nüvələrin və elektronların qarşılıqlı təsir gücünü ölçməkdə mühüm bir vasitədir. Bu yüklərin paylanmasını və əlaqəli molekulyar xassələrini araşdırmağa imkan verir. Elektrostatik potensialın məlumatlarını asanlıqla şərh etmək üçün xromatoqramma ilə vizual təsvirdən, müxtəlif rənglərdən istifadə olunur. Qırmızı rəngdə olan bölgələr ən aşağı elektrostatik potensial dəyəri ifadə edir və onları elektrofil hücumlara qarşı həssas edir. Əksinə, mavi rəngdə olan bölgələr ən yüksək elektrostatik potensial dəyəri göstərir, bu da onları nukleofil hücumlara qarşı həssaslaşdırır. Bu araşdırmada ümumi sıxlıq matrisi alınan birləşmələrin tam sıxlığını əldə etmək üçün istifadə edilmiş və nəticədə əldə edilən molekulyar elektrostatik potensiallar (MEP) onların səthinə çəkilmişdir (Şəkil 9).



Şəkil 9. Tədqiq olunan birləşmələrin (V,VI) MEP-ləri

Məlumdur ki, Hirşfeld səth analizi kristal quruluşa fərqli funksional qruplar daxil etdikdə, qarşılıqlı əlaqələrə necə təsir etdiyinin öyrənilməsində xüsusi rol oynayır.

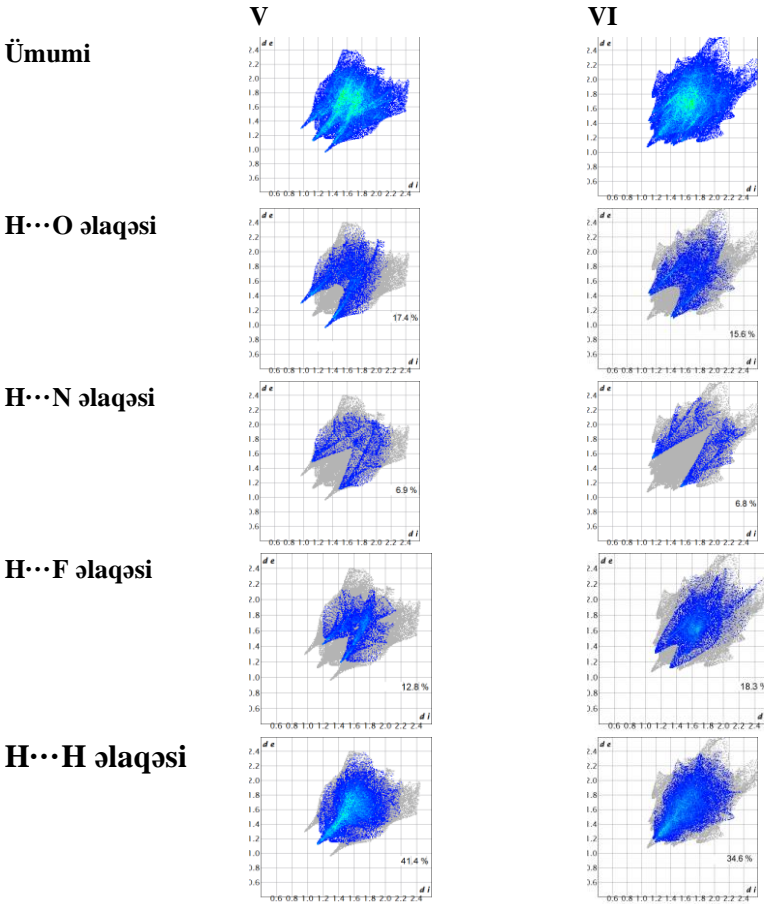
Tədqiq olunan birləşmələrin (V) və (VI) Hirşfeld səth analizləri (d_{norm}) Şəkil 10-da təsvir edilmişdir. 3D d_{norm} səthi çox yaxın molekullarası qarşılıqlı təsirləri müəyyən etməkdə istifadə edilir. Molekullarası əlaqələr Van der Vaals radiuslarından daha qısa (uzun) olduqda d_{norm} dəyəri mənfi (müsbət) olur. D_{norm} dəyərləri Hirşfeld səthində qırmızı, ağ və ya mavi rənglərlə kodlaşdırılır. Qırmızı sahələr neqativ (mənfi) d_{norm} dəyəri ilə daha yaxın əlaqələri, mavi sahələr isə pozitiv (müsbət) d_{norm} dəyəri ilə daha uzun əlaqələri göstərir. Ağ sahələr Van der Vaals əlaqələri təmsil edir və sıfır d_{norm} dəyərində malikdir. V maddəsinin forma indeksini və əyriliyini VI maddəsinin göstəricisi ilə müqayisə etdikdə, VI maddəsində π - π yığıma qarşılıqlı təsiri V kristal maddəsindən daha güclüdür.



Şəkil 10. Tədqiq olunan birləşmələrin (V,VI) Hirşfeld səth analizi

2D barmaq izi qrafikləri spesifik atom cütü arasındakı qarşılıqlı əlaqələri vurğulayır və tam barmaq izində üst-üstə düşən müxtəlif qarşılıqlı təsir növlərindən qatqıları ayırmağa imkan verir. Qrafik oxlarında de və di məsafə miqyası məsafə şkalaları ilə standart 0.6 - 2.4 görüntüsündən istifadə edərək əldə olunmuşdur. Aldığımız birləşmələrdə hidrogenlə əlaqəli ən vacib qarşılıqlı rabitənin $H\cdots H$

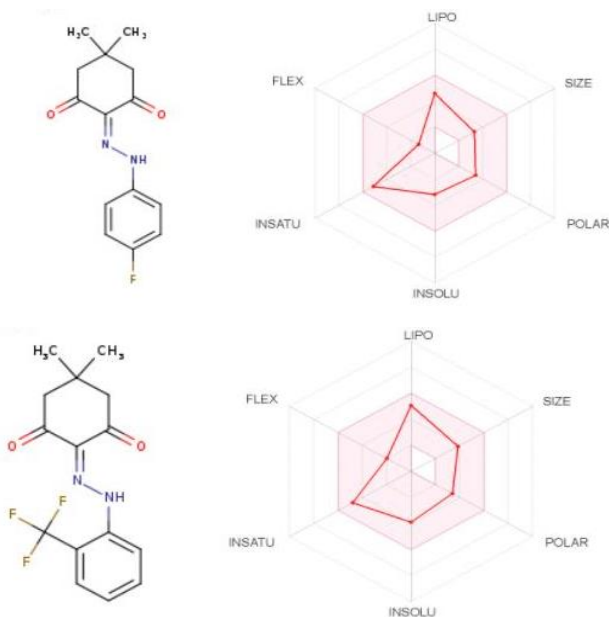
əlaqəsi olduğunu müəyyən etdik (Şəkil 11).



Şəkil 11. Tədqiq olunan birləşmələrin (V,VI) 2D barmaq izi qrafikləri

Tədqiq olunan birləşmələrin (V,VI) farmakokinetik xüsusiyyətləri daxil olmaqla dərmana oxşarlığı SwissADME onlayn serverindən istifadə etməklə tədqiq edilmişdir.

SwissADME-dən aldığımız V və VI birləşmələrinin dərmana bənzərlik planı göstərdi ki, birləşmələrin bütün fiziki-kimyəvi xassələri arzuolunan diapazondadır.

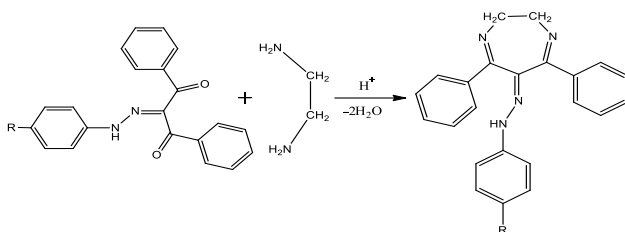


Şəkil 12. Birləşmələrin SwissADME dərmana oxşarlıq qrafikləri

SwissADME-də aldığımız birləşmələrin dərmana oxşarlıq qrafiklərindəki çəhrayı sahə hər bir xüsusiyyəti üçün optimal diapazonu ifadə edir.

6-(2-(4-Halogenəvzlifenil) hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinlərin sintezi

Yeddiüzvlü heterotsiklik birləşmələr olan diazepinlərin geniş tətbiq sahələrini nəzərə alaraq və tədqiqat işlərini davam etdirərək sintez etdiyimiz bəzi ketohidrazonların etilendiaminlə 2:1 nisbətində reaksiyası tədqiq edilmiş və 6-(2-(4-halogenfenil) hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinlər (VIII-X) sintez olunmuşdur (Sxem 5).

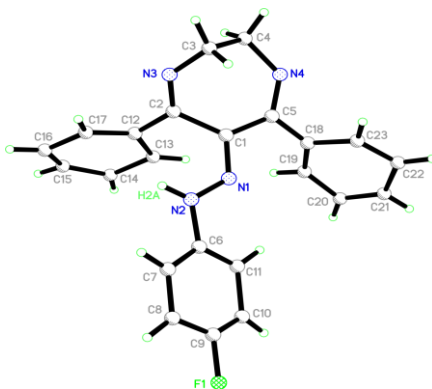


VIII-X

R= F(VIII), Br (IX), J(X). Çıxım: 73%, 67%, 63%

Sxem 5. 6-(2-(4-halogenfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinlərin (VIII-X) sintezi

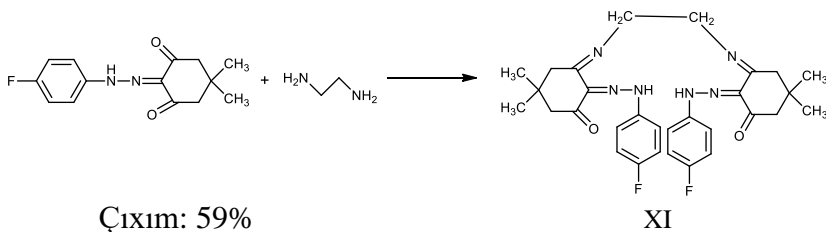
Sintez etdiyimiz yeni 6-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinin (VIII) quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuşdur. Birləşmə triklirik quruluşludur və Kembric Kristalloqrafiya Məlumat Bankında saxlanılmışdır (CCDC 1481580), Şəkil 13.



Şəkil 13. (VIII) Birləşməsinin molekulyar quruluşu.

(5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)] bis{5-[2-(4-flüorfenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon} 2.5-hidratın (XI) sintezi, kristal quruluşu, Hirşfeld səth analizi və DFT hesablamaları

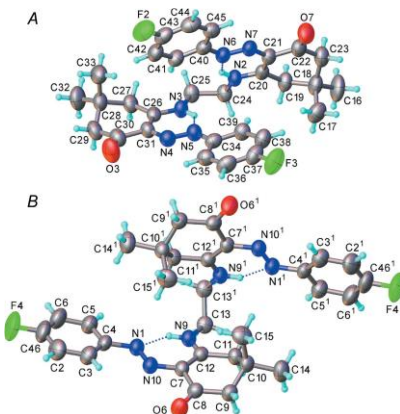
Sintez etdiyimiz ketohidrazonların çevrilməsini və alınan birləşmələrin quruluşunu tədqiq etmək məqsədilə 2-(2-(4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dionun (IV) etilendiaminlə reaksiyası aparılmış, alınan maddə hidratı C2/c fəza qrupu şəklində kristallaşdırılmış və nəticədə yeni (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorfenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon}-2.5-hidrat (XI) alınmışdır, Sxem 6.



Sxem 6. (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorfenil)-hidrazon]-3,3-dimetilsikloheksanon}-2.5-hidratın (XI) alınması reaksiyası

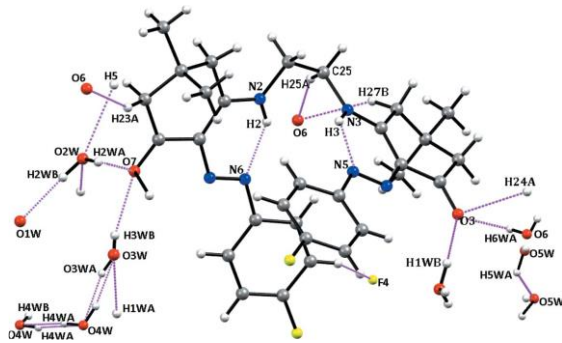
Monoklinik quruluşa malik birləşmənin (XI) quruluşu Kembric Kristalloqrafiya Məlumat Bankında saxlanılmışdır (CCDC 1510185), Şəkil 14.

Molekul cütləri kristalda N-H...N hidrogen rabitəsi ilə bağlanır. C-F, C-O- və C-N- qarşılıqlı təsirləri kristal qəfəsdə daha da sabitləşir. Hirşfeld səthinin təhlili göstərir ki, kristalın qəfəsdə H-H (49.1%), H-O (9.1%), O-H (9.9%) və H-C/C-H (6.4%) qarşılıqlı təsirləri mühüm rol oynayır.



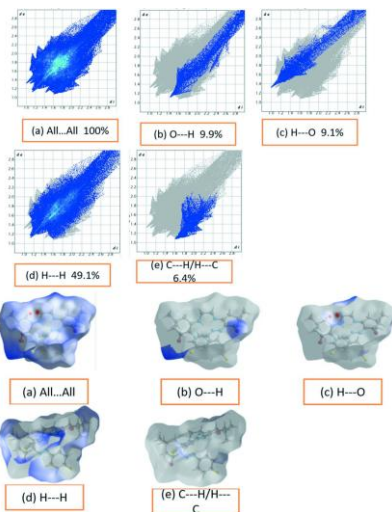
Şəkil 14. (XI) Birləşməsinin molekulyar quruluşu

C24—C25 (simmetriya kodu (1) $\frac{1}{2}$ -x, $\frac{1}{2}$ - y, $\frac{1}{2}$ - z. N2—C25—C24—N3) burulmasının orta mövqeyində inversiya mərkəzi ilə əlaqəli xüsusi torsion bucağının qiyməti -59.0 (3)0-dır. Bu da molekulun açıq kitaba bənzər quruluşa malik olduğunu göstərir. Molekulun iki benzol halqası var və onlar bir-biri ilə üst-üstə düşür.



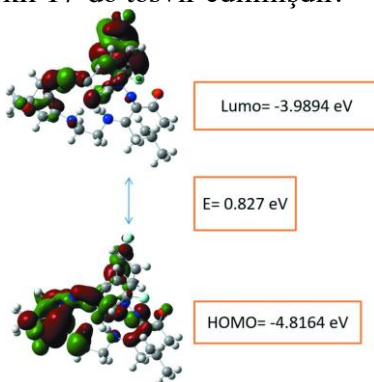
Şəkil 15. (XI) Birləşməsinin kristalında hidrogen rabitələri.

Qırıq xətlərlə N-H-N hidrogen rabitəsinin N-H əlaqələrini, mavi rəng isə zəif C-H-N molekullararası qarşılıqlı təsirləri göstərir. Hirşfeld səthinə çəkilməmiş iki ölçülü barmaq izi (Şəkil 16) müxtəlif əlaqələrlə ümumi Hirşfeld səthinin faiz payını nümayiş etdirir.



Şəkil 16. (XI) Birləşməsinin ikiölcürlü barmaq izi qrafikləri

Fraqmental molekulyar orbitalları (FMO) molekulda əhəmiyyətli rol oynayır və enerji boşluğu çox vacib bir sabitlik indeksidir. Donor-akseptor qarşılıqlı əlaqə ilə bağlı faydalı məlumatlar molekulyar orbital enerjidən də əldə edilə bilər. Molekulun fraqmental molekulyar orbitalları üçün DFT hesablamaları 6–311 G(d,p) əsas dəsti və B3LYP metodu ilə aparılmışdır. İonlaşma potensialı, elektronun mənbəyi, elektroaktivlik, sərtlik, yumşaqlıq və dipol momenti müvafiq olaraq 4.8164 eV, 3.9894 eV, 0.4135 eV, 2.4183 eV və 5.0777 eV-dur. HOMO və LUMO-nun qaz fazasındakı ikiölcürlü görüntüləri Şəkil 17-də təsvir edilmişdir.



Şəkil 17. (XI) Birləşməsinin sərhəd molekulyar orbitalları

Metilenaktiv birləşmələr əsasında optiki aktiv 4H-piranların sintezi və tədqiqi

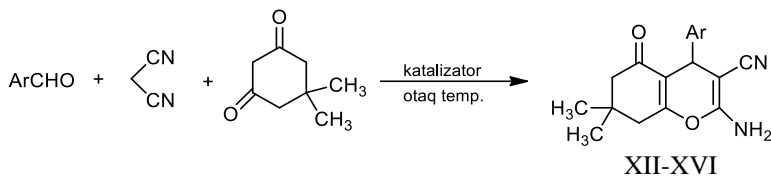
Son onilliklər ərzində çoxkomponentli reaksiyalar yaşıl kimya kontekstində üzvi, kombinatorial və dərman kimyasında çox güclü və səmərəli əlaqələr əmələ gətirən metodlar olduğunu sübut etmişdir. Deyilənləri nəzərə alaraq tərəfimizdən tibbdə geniş tətbiq sahələrinə malik olan 4H-piranların sintezi həyata keçirilmişdir.

Tədqiqat işimizin məqsədi ədəbiyyatdan fərqli olaraq xiral üzvi katalizator kimi L-qlutamin turşusu, L-sistein və L-arginin iştirakında optiki aktiv 4H-piranları sintez etmək, onların xüsusi dönmə bucaqlarını AUTOPOL III polyarimetrində təyin etmək, həmçinin quruluş və bioloji xassələrini tədqiq etmək olmuşdur.

Xiral üzvi katalizatorlar iştirakında optiki aktiv 2-amin-4-aril-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrillərin (XII-XVI) sintezi

Çox komponentli reaksiyalar ekoloji və üzvi sintez sahəsində faydalı üsula çevrilmişdir, bu da onların yaşıl kimya tələblərinə uyğun olması ilə əlaqədardır. Bu metodla sintez olunan polifunksional 4H-piranlar bioloji və farmakoloji cəhətdən əhəmiyyətli heterotsiklik birləşmələr sinfidir. Bu birləşmələrin tibbdə uğurla tətbiq olunmasını nəzərə alsaq, enantiosektiv sintez əsasında onların optiki izomerlərinin sintezi daha aktual məsələlərdən biri olaraq qalır.

Optiki aktiv piranlar və onların törəmələrinin asimmetrik sintezinə aid ədəbiyyatda çox az tədqiqat işləri qeydə alınmışdır. Bu səbəbdən tərəfimizdən təqdim olunan işdə optiki aktiv 4H-piranların enantiosektiv sintezinə daha çox önəm verilmişdir. Xiral üzvi katalizator kimi optiki aktiv α -amin turşulardan istifadə olunmuşdur. Reaksiyaların ümumi sxemi aşağıdakı kimidir; (Sxem 7):



Çıxım: 75%, 72%, 72%, 74%, 76%

Ar= C₆H₅ (XII), 2-ClC₆H₄ (XIII), 2-Furanil (XIV), 4-MeOC₆H₄ (XV), 2-OHC₆H₄ (XVI).

Sxem 7. 2-Amin-4-aril-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrillərin (XII-XVI) alınması

Sintez edilən birləşmələrin xüsusi dönmə bucağı AUTOPOL-III polyarimetrində təyin olunmuşdur.

Məlumdur ki, enantiomerlər polyarizasiya müstəvisini döndərməyə qabildir. Bu zaman xüsusi fırlanma bucağı aşağıdakı tənliklə müəyyən olunur:

$$[\alpha]_D^t = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c}$$

$[\alpha]_D^t$ - xüsusi dönmə bucağı

α - döndərmə dərəcəsi;

l - şüa yolunun uzunluğu;

c - məhlulun qatılığı.

Müxtəlif xiral üzvi katalizatorlar iştirakında sintez olunan optiki aktiv birləşmələrin xüsusi dönmə bucaqları aşağıdakı cədvəldə verilmişdir (Cədvəl 1):

Cədvəl 1.

Optiki aktiv 4H-piranların xüsusi dönmə bucaqları

Nö	Xiral üzvi katalizatorlar	Xüsusi dönmə bucağı $[\alpha]_D$, 20°C, c=1, DMF
XII	L-qlutamin turşusu	+25.36
	L-sistein	+21.17
	L-arginin	+24.72
XIII	L-qlutamin turşusu	+27.09
	L-sistein	+24.63
	L-arginin	+24.95

XIV	L-qlutamin turşusu	+23.81
	L-sistein	+22.23
	L-arginin	+25.61
XV	L-qlutamin turşusu	+24.30
	L-sistein	+22.91
	L-arginin	+25.17
XVI	L-qlutamin turşusu	+23.36
	L-sistein	+22.81
	L-arginin	+22.84

Optik aktiv 2-amin-4-aril-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitrillərin (XII-XVI) bioloji xassələrinin tədqiqi

Bildiyimiz kimi karbon anhidrat (CA) izoenzimpləri sümük resorbsiyası, turşu-qələvi tənzimlənməsi, ureogenez kalsifikasiya, şişlik və qlükoneogenez kimi çoxsaylı fizioloji, bioloji və biokimyəvi proseslərdə iştirak edir. Tərəfimizdən sintez olunan 4H-xromenlərin (XII-XVI) AChE, α -qlikosidaza və CA I və II izoformalarının inhibə olunma məlumatları Cədvəl 2-də ümumiləşdirilmişdir. 2-Amin-4-(2-hidroksifenil)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (XVI) və 2-amino-4-(furan-2-il)-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-xromen-3-karbonitril (XIV) ən güclü hCA I izoformunun maneə yaratmaq xüsusiyyətləri vardır. K_i dəyərləri müvafiq olaraq $21,33 \pm 1,11$ və $23,04 \pm 6,71$ μM -dir. Kliniki olaraq istifadə edilən asetazolamid preparatı (AZA) $44,17 \pm 7,91$ μM K_i dəyərini göstərmişdir. Beləliklə, tədqiq edilmiş molekullar AZA molekulu ilə müqayisədə daha yaxşı inhibitor profillər göstərmişdir. Nəticələr hCA II-nin 4H-xromenlər (XII-XVI) tərəfindən təsirli şəkildə inhibə olduğunu göstərmişdir. Bu birləşmələr $28,91 \pm 6,51$ ilə $59,97 \pm 15,62$ μM arasında dəyişən K_i dəyərləri ilə güclü hCA II maneəsinə malikdir. Yeni molekulların K_i dəyərləri standart istifadə olunan AZA preparatından (K_i : $63,15 \pm 11,31$ μM) daha yaxşıdır.

Asetilxolinesteraza inhibitorları (AChEIs) yüngül və orta dərəcəli Alzheimer xəstəliyinin simptomatik müalicəsi üçün təyin edilir. Hazırda, Alzheimer xəstəliyinin klinik müalicəsi üçün təsdiqlənmiş cəmi beş dərman var və onlardan dördü AChEI-dir.

Yalnız biri N-metil-D-aspartat reseptorlarının antaqonisti kimi fəaliyyət göstərərək, neyrotoksiklikdən məsul qlutamatın həddindən artıq sərbəst buraxılmasının qarşısını almaq üçün müxtəlif funksiya mexanizminə malikdir. Sintez etdiyimiz birləşmələrin AChE fermentinə inhibitor təsiri Cədvəl 2-də göstərilmişdir.

Cədvəl 2.

Karbon anhidraza I və II (hCA I və II), asetilxolinesteraza (AChE) və α -qlikozidaza (α -Gly) fermentlərinə qarşı yeni 4H-xromenlərin (XII-XVI) ferment inhibə olunmasının nəticələri

IC₅₀ (µM)

Birləşmələr	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AchE	r ²	α -Gly	r ²
XII	27,98	0,9761	33,62	0,9714	45,31	0,9782	38,67	0,9792
XIII	28,14	0,9852	50,94	0,9602	62,34	0,9764	32,76	0,9513
XIV	29,58	0,9891	44,73	0,9823	41,41	0,9892	42,71	0,9723
XV	29,72	0,9712	33,91	0,9932	59,30	0,9862	37,23	0,9662
XVI	25,97	0,9853	44,30	0,9984	38,10	0,9921	38,96	0,9631
AZA ^a	54,81	0,9683	65,22	0,9488	-	-	-	-
TAC ^b	-	-	-	-	131,23	0,9054	-	-
ACR ^c	-	-	-	-	-	-	22800	-

K_i

(µM)

Birləşmələr	hCA I	hCA II	AchE	α -Gly
XII	32.38 ± 0.83	59.97±15.62	8.68 ± 0.93	27.42 ± 1.43
XIII	40.24±10.78	33.11 ± 4.97	26.43 ± 9.28	23.07 ± 9.95
XIV	23.04 ± 6.71	41.78 ± 2.18	102.61±24.96	18.16 ± 3.18
XV	29.64 ± 1.86	29.43 ± 3.70	35.24 ± 15.08	66.57 ± 1.36
XVI	21.33 ± 1.11	28.91 ± 6.51	17.66 ± 2.43	31.14 ± 1.88
AZA ^a	44.17 ± 7.91	63.15±11.31	-	-
TAC ^b	-	-	104.12±14.80	-
ACR ^c	-	-	-	12600 ± 78

^aAsetazolamid (AZA) hCA I və II üçün nəzarət kimi istifadə edilmişdir.

^bTakrin (TAC) AChE fermentinə nəzarət kimi istifadə edilmişdir.

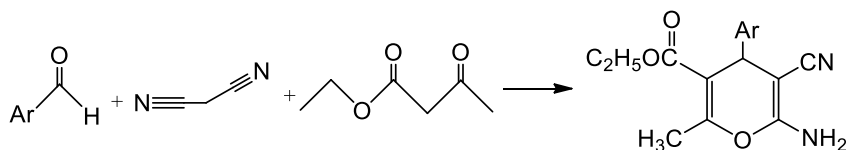
^cAkarboza (ACR) α -qlikozidaza fermentinə nəzarət kimi istifadə edilmişdir.

Şəkərli diabetin idarə edilməsi üçün bir sıra terapevtik mexanizmlər vardır. Fermentin inhibitor fəaliyyəti bu fermentin karbohidrat hissəsinə bağlanma qabiliyyətinə əsaslanır. Bu metabolik ferment üçün alınan 4H-xromenlər (XII-XVI) 32,76-42,71 aralığında IC₅₀ dəyərlərinə və 18,16 ± 3,18 ilə 66,57 ± 1,36 µM aralığında K_i dəyərlərinə malikdir. Nəticələr bütün 4H-xromenlərin (XII-XVI) bir nümunə olaraq akarbozadan (IC₅₀: 22,80 µM) daha effektiv olan α -qlikozidazanın inhibitor təsirini aydın bir şəkildə göstərmişdir.

Bu tədqiqat işində sintez edilən və öyrənilən yeni birləşmələr epilepsiya, mədə və onikibarmaq bağırsağın xorası, qlaukoma, dağ xəstəliyi, osteoporoz və ya nevroloji pozğunluqlar kimi bəzi xəstəliklərin müalicəsi üçün CAI-lərlə eyni qəbul edilə bilən effektiv dərmanlar ola bilər. Nəticə etibarlı ilə bütün sintez olunan birləşmələr α -qlükosidaza, hCA I, hCA II və AChE fermentləri kimi bəzi metabolitik fermentlərin mikromolyar səviyyələrdə effektiv inhibitoru rolunu oynaya bilər.

Optiki aktiv etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-karboksilatların (XVII-XXIV) sintezi.

Qeyd etməliyik ki, optiki aktiv 4H-piranlar və onların törəmələrinin asimmetrik sintezinə aid ədəbiyyatda çox az tədqiqat işləri vardır. Bunları nəzərə alaraq bizim tərəfimizdən təqdim olunan işdə optiki aktiv 4H-piranların enantioselektiv sintezinə daha çox diqqət yetirilmişdir. Tədqiqat obyektini kimi aromatik aldehidlər, malononitril və metilenaktiv birləşmə kimi asetosirkə efiri götürülmüş, katalizator kimi isə daha ucuz və asan əldə olunan optiki aktiv α -amin turşu olan L-qlutamin turşusundan istifadə olunmuşdur.



(XVII-XXIX)

Sxem 8. Optiki aktiv etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-karboksilatların (XVII-XXIV) sintezi

Ar= C₆H₅ (XVII), p-CH₃C₆H₄ (XVIII), p-CH₃OC₆H₄ (XIX), p-FC₆H₄ (XX), o-ClC₆H₄ (XXI), p-BrC₆H₄ (XXII), p-OHC₆H₄ (XXIII), p-NO₂C₆H₄ (XXIV);

Katalizator=L-qlutamin turşusu

Sintez olunan optiki aktiv etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-karboksilatların (XVII-XXIV) antioksidant xassələrinin tədqiqi

Oksidləşməyə davamlılıq yanacaq və yağlayıcı materialların mühüm istismar xarakteristikalarından biridir. Təqdim olunan işdə sintez olunmuş (XVII-XXIV) etil-6-amin-5-sian-2-metil-4-aril-4H-piran-3-karboksilatları potensial polifunksional birləşmələr kimi yanacağa əlavə olaraq öyrənilmişdir. Onların təsir mexanizmi araşdırılmış və strukturu ilə antioksidant aktivliyinin səmərəliliyi arasındakı əlaqə qiymətləndirilmişdir.

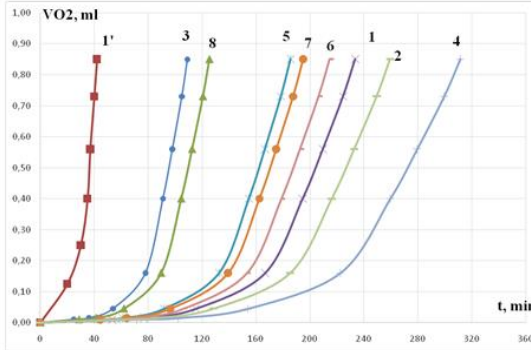
Tədqiqat üçün birləşmələr seçilərkən, molekulların iki növ antioksidant xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi nəzərdə tutulurdu. Birincisi, oksidləşmə zəncirlərini peroksid radikalları və reaksiya yolu ilə təsirli şəkildə qırmalı, ikincisi hidroksidləri parçalamalıdır.

Sintez olunmuş 4H-piranlar polifunksional əvəzedicili mühüm heterotsiklik birləşmələrdir. XVII-XXIV birləşmələrinin iştirakı ilə kumolun avto-oksidləşməsinin tədqiqi göstərdi ki, onlar bu prosesi səmərəli şəkildə inhibə edirlər. XVII-XXIV birləşmələr üçün avtomatik oksidləşmənin kinetik əyriləri Şəkil 18-də, Cədvəl 3-də göstərilmişdir.

Cədvəl 3.

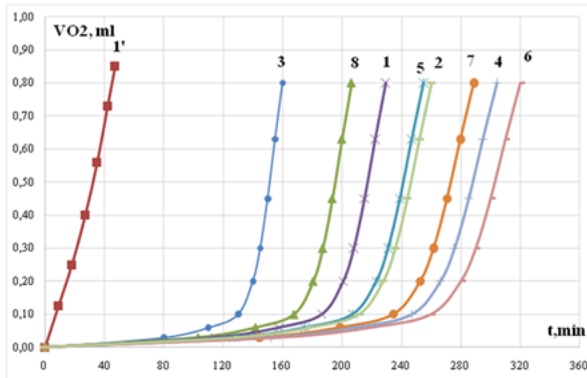
Sintez olunmuş birləşmələrin (XVII-XXIV) iştirakı ilə kumolun avto-oksidləşmə induksiyasının zaman dəyərləri, həmçinin onların kumol peroksid radikalları və kumol hidroperoksidləri ilə reaksiyasının kinetik parametrləri

Birləşmə	Kumonun avto-oksidləşməsinin induksiya vaxtı (min-dəq)	RO ₂ -RO ₂ ilə reaksiya		CHP-CHP ilə reaksiya	
		<i>F</i>	<i>K</i> ·10 ⁻⁴ l/mol·s	<i>K</i> , l/mol·s	<i>Y</i>
XVII	250	2.6	3.6	15	12000
XVIII	220	2.2	3.2	13	10000
XIX	130	1.59	1.92	8	6000
XX	210	1.81	2.88	-	-
XXI	260	2.73	3.84	6	4500
XXII	280	4.24	4.32	10	7000
XXIII	200	1.97	3.12	11	8000
XXIV	170	1.72	2.04	-	-
İonol	150	2.10	2.00	-	-



Şəkil 18. Sintez olunmuş birləşmələrin iştirakı ilə kumulun kinetik əyriləri: $T=110^{\circ}\text{C}$, V_{O_2} oksigenin həcmi (ml), τ vaxt (dəq); $[\text{InH}]=0$ (1°) $[\text{InH}]=1-2-3-4-5-6-7-8 = 5 \cdot 10^{-4}$ mol/l.

Tədqiq olunan birləşmələrin (XVII-XXIV) kumul peroksid radikalları ilə reaksiyaya daxil olaraq oksidləşmə zəncirlərini qırma qabiliyyətini qiymətləndirmək üçün kumulun oksidləşməsi aparılmış, azodiizobutilnitril inhibitorların iştirakı ilə 60°C -də başlanılmış və kumul oksidləşməsini inhibə etdiyi aşkar edilmişdir (Sxem 19).



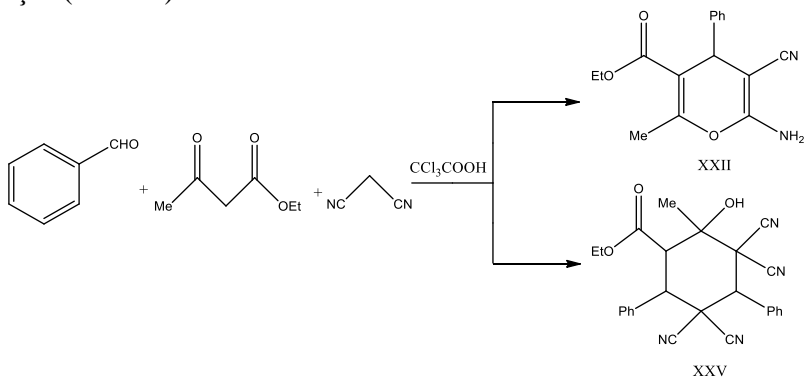
Şəkil 19. Sintez olunmuş birləşmələrin iştirakı ilə ilkin kumul oksidləşməsinin kinetik əyriləri (XVII-XXIV): $T = 60^{\circ}\text{C}$; V_{O_2} oksigenin həcmi (ml), τ vaxt (dəq); $[\text{InH}]=0$ (1°) $[\text{InH}]=5 \cdot 10^{-4}$ mol/l = XVII-XXIV.

Aparılan təcrübələrə əsasən tədqiq edilən birləşmələr, XXIV

birleşməsi istisna olmaqla, olduqca yüksək antioksidant xüsusiyyətləri göstərir və antioksidant aktivliyinə görə ionol (2,5-di-ter-butil-4-metilfenol) kimi yaxşı tanınmış antioksidantlardan üstün hesab oluna bilər.

Etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) sintezi və quruluşu

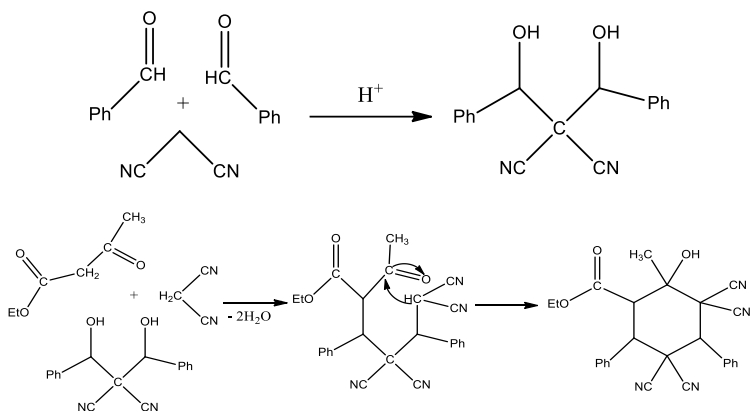
Müasir üzvi kimyanın mühüm istiqaməti praktiki qiymətli xassələrə malik birləşmələrin sintezini minimum reagentlər, həlledicilər, enerji və vaxt sərf etməklə həyata keçirməyə imkan verən üsul və yanaşmaların işlənilib hazırlanmasıdır. Bu ekoloji və iqtisadi baxımdan üzvi sintezdə daha səmərəli çoxkomponentli reaksiyalara əsaslanır. Çoxkomponentli reaksiyalar adi üsullarla əldə edilməsi çətin və ya qeyri-mümkün olan heterotsiklik sistemlərə çıxışı təmin edir. Qeyd olunanları nəzərə alaraq tədqiqatların davamı olaraq, biz trixlorosirkə turşunun iştirakı ilə benzaldehydin asetosirkə efiri və malonnitril ilə üçkomponentli kondensləşməsini tədqiq etmişik (sxem 9):



Sxem 9. Üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası

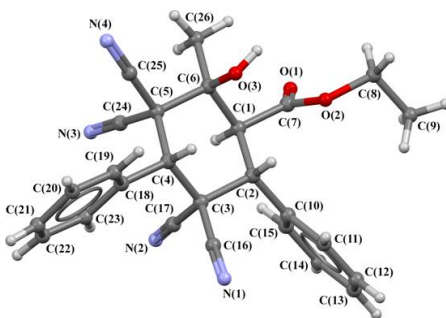
Müəyyən edilmişdir ki, CCl₃COOH iştirakında şəraitdən asılı olaraq kondensləşmə məhsulu gözlənilən məhsul, etil 6-amin-5-sian-2-metil-4-fenil-4H-piran-3-karbosilat (XVII) və yeni ədəbiyyatda məlum olmayan etil-3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilat (XXV) olmuşdur.

Yeni etil-3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsiklo heksan-1-karboksilatın (XVII) sintezinin ehtimal olunan mexanizmi aşağıdakı kimidir (Sxem 10):



Sxem 10. Etil-3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilatın (XXV) sintezi

Reaksiyanın gedişinə NTX metodu ilə nəzarət olunmuşdur. Sintez edilən yeni birləşmənin (XXV) quruluşu RQA metodu ilə təsdiq edilmişdir (CCDC 1839026), Şəkil 20.

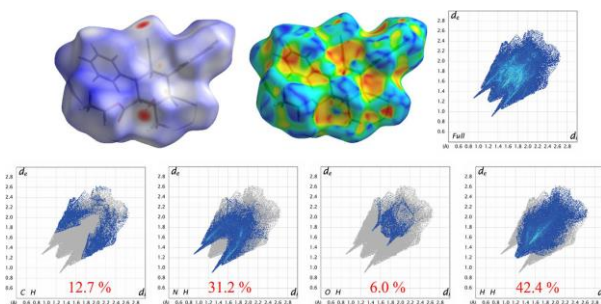


Şəkil 20. (XXV) Birləşməsinin molekulyar quruluşu

Etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsiklo heksan-1-karboksilatın (XXV) Hirşfeld analizi, kvant kimyəvi hesablamasının təhlili, molekulyar dokinqi

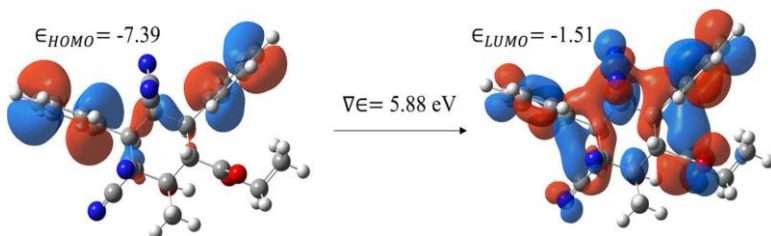
D_{norm} səthində nitril və hidroksil qruplarında müşahidə edilən

güclü qırmızı səthi kristal fazada O-H...N tipli hidrogen rabitəsinin, kiçik qırmızı ləkələr molekulların ətrafında zəif hidrogen əlaqəsi qarşılıqlı təsirlərinin C-H...N tipini göstərir. Güclü ağ və mavi səthlər 3D d_{norm} əsaslı Hirşfeld səth xəritələrində Van der Vaals radiuslarının cəmini və qısa təmas məsafələrini fərqləndirir (Şəkil 21).



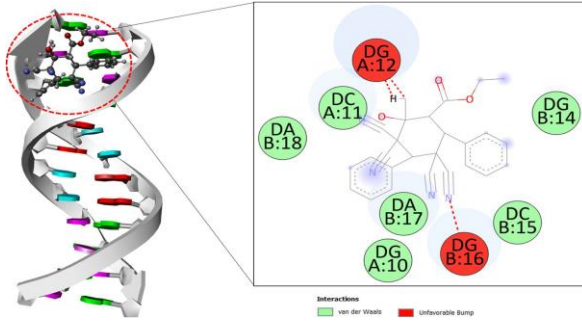
Şəkil 21. Molekulun Hirşfeld səthinin analizi; d_{norm} (yuxarı sol), formalı indeks (yuxarı mərkəz) və barmaq izi 2D qrafikləri (yuxarı sağ və aşağı) faizlə

Struktur, sabitlik və qlobal kimyəvi reaktivlik arasındakı əlaqəni başa düşmək üçün birləşmənin reaktiv deskriptorları konseptual sıxlıq funksional nəzəriyyəindən əldə edilə bilər. İonlaşma potensialı və elektron sıxlığı ən yüksək məskunlaşmış molekulyar orbitalın (HOMO) və ən aşağı məskunlaşmış molekulyar orbitalın (LUMO) enerjisi ilə bağlıdır (Şəkil 22).



Şəkil 22. Etil 3,3,5,5-Tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difenilsikloheksan-1-karboksilat molekulyar orbitalları (XXV) HOMO və LUMO əlaqəsi Birləşmənin molekulyar dokinq balı – 12,14 kkal/mol təşkil

edir və DNT-nin kiçik yarığına bağlanır. Dərmanın mövcud olduğu yerdə reseptor DNT molekulunun əlaqələndirici qarşılıqlı təsirlərini və əlaqələnmə rejminin dayanıqlılığını müəyyən etmək üçün 100 ns-də molekulyar dinamika simulyasiyası aparılmışdır.



Şəkil 23. DNT-nin daxilində yerləşən molekulun konformasiyası. Dərman molekulu ilə DNT arasında kimyəvi qarşılıqlı əlaqə təmin edilir.

Uğurlu bir dərmana bənzər molekulun əsas xüsusiyyətlərindən biri də müəyyən müddətdə orqanizmdə yaxşı sorulmasıdır. Bu, birləşmənin yaxşı paylanması və effektiv fəaliyyəti maksimum qatılıqda hədəf sahəsinə çatmış olur.

Beləliklə, kompüter dəstəklə dərman analizi birləşmənin DNT molekuluna yaxşı bağlandığını nümayiş etdirdiyi və daha yaxşı dərmana bənzər xüsusiyyətlərə və farmakokinetik profilə malik olduğu öyrənilmişdir.

Sintez edilən bəzi birləşmələrin antimikrob xassələrinin tədqiqi

Bildiyimiz kimi antibiotiklərin istehsalı əczaçılıq sənayesinin aparıcı sahələrindəndir. Antibiotiklərin də tərkibini müxtəlif qrup antimikrob preparatlar təşkil edir. Bu günə qədər kifayət qədər antimikrob preparatlar sintez edilsə də həmişə yenilərinə ehtiyac duyulmaqdadır. Deyilənləri nəzərə alaraq sintez etdiyimiz bəzi maddələrin (I, VI, VII, XII, XIII, XIV) antimikrob xassələri tədqiq edilmişdir.

Bu maddələrin antimikrob təsiri geniş istifadə olunan spirt, furasilin, nitrofunginlə müqayisəli surətdə öyrənilmişdir. Test-kultura kimi Qram müsbət mikroorqanizmlərdən qızılı stafilkoklar (*St. aureus*), Qram mənfilərdən bağırsaq çöpləri (*E. coli*), piqment əmələ gətirənlərdən göy-yaşıl irin çöpləri (*Ps. aeruginosa*), göbələklərdən isə *Kandida* cinsindən olan (*Cand. albicans*) götürülmüşdür. Sintez olunmuş maddələr ümumilikdə antimikrob təsirlidir və nəticələr aşağıdakı cədvəl 4-də göstərilmişdir:

Cədvəl 4.

Sintez olunan maddələrin antimikrob təsiri

Test kulturalar	Ekspozisiya müddəti	Müayinə olunan maddələr																							
		Maddə I				Maddə VI				Maddə VII				Maddə XII				Maddə XIII				Maddə XIV			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
St. aureus	10	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	20	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	40	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	60	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
Ps.aerug inoza	10	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+
	20	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+
	40	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+
	60	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+
E.coli	10	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	20	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	40	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	60	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
Cand. albicans	10	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	20	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	40	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
	60	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+

NƏTİCƏ

1.Metilenaktiv birləşmələrin müxtəlif halogenəvəzli aromatik aminlərlə qarşılıqlı təsirindən ketohidrazonlar sintez edilmiş və alınan birləşmələrin quruluşu RQA və NMR metodu ilə təsdiq olunmuşdur [1,2,9,11].

2.Sintez olunan yeni ketohidrazonlar üçün molekulyar dokinq, molekulyar dinamika və DFT vasitəsilə COX-2-yə qarşı bioloji aktivliyi araşdırılmış, Hirşfeld səth analizi, enerji çərçivəsi və ADMET tədqiqatı aparılmışdır. Molekulyar dokinq tədqiqatlarının

nəticələrinə əsasən alınan maddələrin güclü anti-COX-2 inhibitor xassələrinə malik olduğu müəyyən edilmişdir [12,14].

3.Sintez edilən ketohidrazonların etilendiaminlə reaksiyası tədqiq edilmiş və müəyyən olunmuşdur ki, dibenzoilmetan əsasında alınan ketohidrazonlar 6-(2-(4-halogenfenil)hidrazon-5,7-difenil-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepinlərin sintezinə gətirib çıxarır. 5,5-Dimetiltsikloheksan-1,3-dion əsasında alınan ketohidrazonun etilendiaminlə reaksiya məhsulu isə (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[etan-1,2-dibis(azanililiden)]bis{5-[2-(4-flüorfenil)-hidrazon]-3,3-dimetil tsikloheksanon}-2.5-hidrat olmuşdur. Sintez olunan birləşmələrin quruluşu RQA və NMR metodu ilə təsdiq edilmişdir [3,13].

4.Metilenaktiv birləşmələrin xiral üzvi katalizatorlar α - aminturşular iştirakında malononitril və müxtəlif aromatik aldehidlərlə çoxkomponentli kondensləşməsi nəticəsində optiki aktiv 4H-piran törəmələri sintez olunmuş, quruluşları RQA metodu və NMR spektroskopiyaya metodu ilə təsdiq olunmuş, xüsusi dönmə bucaqları AUTOPOL III polyarimetridə təyin edilmişdir [4].

5.Optiki aktiv 4H-benzopiranlar asetilxolinesteraza (AChE), butirilxolinesteraza (BChE), β -qliksidaza fermentləri həmçinin karbonanhidraz I, II izoenzimlərin inhibitoru kimi xassələri tədqiq edilmiş və onların anti epileptik, antidiabetik və antixolinergik potensiala malik olduğu müəyyən olunmuşdur. Həmçinin optiki aktiv 4H- piranlar yanacağa antioksidant əlavə olaraq tədqiq edilmiş və müəyyən olunmuşdur ki, bu birləşmələr yüksək antioksidant xassələrə malikdirlər [8,10].

6.İlk dəfə olaraq bizim tərəfimizdən trixlorosirkə turşusu iştirakında benzaldehidin, asetosirkə efiri və malonnitrillə kondensləşməsindən yeni bir istiqamət üzrə ədəbiyyatda məlum olmayan etil 3,3,5,5-tetrasian-2-hidroksi-2-metil-4,6-difeniltsikloheksan-1-karboksilat sintez edilmiş, quruluşu RQA metodu ilə təsdiq olunmuş və molekulyar dokinq metodu əsasında Dana Timus DNT-də rabitə hesablamaları ilə analizi aparılmış və farmakoloji xassələri müəyyən edilmişdir [5,7].

7.Sintez olunan bəzi birləşmələr Qram müsbət və Qram mənfi mikroorqanizmlərə qarşı antimikrob maddə kimi sınaqdan keçirilmiş

və onların bir sıra dərman preparatları ilə müqayisədə daha effektiv antimikrob xassəyə malik olduğu müəyyən olunmuşdur [6].

Dissertasiya işinin əsas nəticələri aşağıdakı əsərlərdə öz əksini tapmışdır:

1. Sadigova, A.Z. Synthesis and structure of 6-(2-(4- substitutedhalogen phenyl hydrazone)-5,7-diphenyl-3,6-dihidro-2H-1,4-diazepines / A.Z. Sadigova, L.T.Rustamova, A.M.Maharramov [et al.] // Proceedings of Young Scientists, – 2016 13, – p.35-38.
2. Sadigova, A.Z. Synthesis, structure and translation of 2-(2-Substitutedphenyl) hydrazone) 5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione / A.Z.Sadigova, R.K.Asgerov, A.M.Maharramov [et al.] // International journal of Research Studies in Science, Engineering and Technology, – 2017. 4, – p.12-15.
3. Maharramov, A. Synthesis, crystal structure, and biological evaluation of optically active 2-amino-4-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromen-3-carbonitriles: antiepileptic, antidiabetic, and anticholinergics potentials / A.M. Maharramov, R. Kaya,P.Taslimi[et al.]//Archive der Pharmacy,–2019.352(2),–p.1-8.
4. Sadıqova A.Z., Xiral üzvi katalizatorlar iştirakında optiki aktiv 2-amin-4-aril-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-xromen-3-karbonitrillərin sintezi / A.Z.Sadıqova, B.A.Qurbanova, R.H.Nəzərov [və b.] // Bakı Dövlət Universitetinin xəbərləri, – 2017. №1, – s.5-11.
5. Kurbanova, M.M. First synthesis and structure of ethyl 3,3,5,5-tetracyano-2-hydroxy-2-methyl-4,6-diphenylcyclohexane-1-carboxylate. M.M.Kurbanova, A.Z.Sadigova, E.M.Gadirova, [və b.] // Russian Journal of Organic Chemistry, – 2019. 55(3), – p.381–383.
6. Sadıqova A.Z., Optically active 2-amine-4-aryl-7,7-dymethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*h*-chromene-3-carbonitriles synthesized with the participation of chiral organic catalysts and study of antimicrobial properties, Theoretical and Applied Science, – 2019. v.95, – s.391-394.
7. Sadigova A.Z., Computational Binding Analysis of Ethyl 3,3,5,5-tetracyano-2-hydroxy-2-methyl-4,6-diphenylcyclohexane-1-carboxylate in Calf Thymus DNA /

- A.Z.Sadigova, A.M. Maharramov, M.M.Kurbanova [et al.] // Applied Biochemistry and Biotechnology, – 2022. v.195, – p.5338-5354.
8. Sadigova A.Z., Towards fuel antioxidants of new types / M.M. Kurbanova, L.R.Velieva, A.Z.Sadigova [et al.] // Applied Petrochemical Research, – 2021. v.3, – p.317-325.
 9. Məhərrəmov, A.M. β- Diketonlar əsasında 2-(2-(4-halogənəvzli fenil)hidrazon)-1,3-difenilpropan-1,3-dionların sintezi və quruluşu / A.M.Məhərrəmov, A.Z.Sadiqova, L.T.Rüstəmov, F.M.Çıraqov [və b.]//Kimya Problemləri,–2016.№3,– s.325-328.
 10. Sadiqova A.Z., Sintez olunan bəzi 4H-piranların antioxidant xassələrinin tədqiqi, / A.M.Məhərrəmov, M.M.Qurbanova, L.R.Vəliyeva [və b.] // Gənc Tədqiqatçı, – 2021. №3, – s. 49-56.
 11. Sadigova A.Z., Synthesis and structure of allyl 3-oxo-2-(2-phenylhydrazone) butanoate /A.Z.Sadigova, M.M.Kurbanova, T.R. Khankishiyeva [et al.] // Theoretical and Applied Science, – 2019. v.72, – p.364-366.
 12. Kurbanova M.M., Synthesis, characterization, DFT, and in silico investigation of two newly synthesized β-diketone derivatives as potent COX-2 inhibitors / M.M.Kurbanova, A.M.Maharramov, A.Z.Sadigova, F.Z.Gurbanova [et al.] // Bioengineering, - 2023. v 10, – p. 1361-1382.
 13. Sadigova A.Z., Crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT study of (5E,5'E,6Z,6'Z)-6,6'-[ethane-1,2-diylbis (azanylylidene)] bis{5-[2-(4-fluorophenyl)-hydrazono]-3,3-dimethylcyclohexanone} 2.5-hydrate /A.Z.Sadigova, M.M.Kurbanova, M.S.H.Faizi [et al.] // Crystallographic Communications, – 2023. v.79, – p.297-301.
 14. Kurbanova M.M., Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis and computational study of hydrazone derivative of 5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione / M.M.Kurbanova , M.Ashfaq, A.Z.Sadigova [et al.] // Journal of Structural Chemistry, – 2023. v.10, – p.2137-2147.
 15. Садыгова А.З., Рустамова Л.Т., Чырагов Ф.М., Магєррамов А.М., Курбанова М.М. Синтез и кристаллическая структура 6-[2-(4-фторфенил)гидразинилиден]-5,7-дифенил-3,6-дигид-

- po-2H-1,4-диазепина // *Kimyanın Aktual Problemləri* adlı X respublika elmi konfransı, Bakı; – 2016, – s.52-53.
16. Sadıqova A.Z., Rüstəmov L.T., Məhərrəmov A.M., Qurbanova M.M. Optiki aktiv 2-amin-7,7-dimetil-5-okso-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4h-xromen-3-karbonitrilin sintezi // *Kimyanın Aktual Problemləri* adlı X respublika elmi konfransı, Bakı;–2016,–s.53-54.
 17. Sadıqova A.Z., Qədirova E.M., Məhərrəmov A.M. , Qurbanova M.M., 2-(2-(4-Flüorfenil)Hidrazon)-5,5-Dimetilsikloheksan-1,3-Dionun Sintezi və Quruluşu // *Kimyanın Aktual Problemləri* adlı X respublika elmi konfransı, Bakı; – 2016, – s.148.
 18. Садыгова А.З., Мамедова Г.З., Чырагов Ф.М., Магеррамов А.М., Курбанова М.М., Синтез и Кристаллическая Структура Новых Азо-Производных Бензоилацетофенона, // *Успехи Синтеза и Комплексообразования*, Москва, РУДН, – 2016, 25-26 апреля, – стр.138.
 19. Садыгова А.З., Магеррамов А.М., Курбанова М.М., Ахмедов И.М., Гусейнов Э.З., Сафарова А.С., Антимикробные Свойства Новых Производных 1,4- Дигиропиридинов // *Успехи Синтеза и Комплексообразования*, Москва, РУДН, – 2016, 25-26 апреля, – стр.139.
 20. Sadıqova A.Z., Hüseynov E.Z., Nəzərov R.H. Məhərrəmov A.M., Qurbanova M.M., Allil 3-okso-2-(2-fenilhidrazon) butanatın sintezi və quruluşu, // *Akad.R.Əliyevanın 85-illik yubleyinə həsr olunmuş Elmi Konfrans*, Bakı; – 2017, – s. 106.
 21. Sadıqova A.Z., Hüseynov E.Z., Nəzərov R.H. Məhərrəmov A.M., Qurbanova M.M., (3Z,3Z')-3,3'-(etan-1,2-dibis(azaniliden))bis(2-(2-4-flüorfenil)hidrazon)-5,5-dimetilsikloheksanonun sintezi və quruluşu, // *Akad. R.Əliyevanın 85-illik yubleyinə həsr olunmuş Elmi Konfrans*, Bakı; – 2017, – s.148.
 22. Садыгова А.З., Ханкишиева Т.Р., Назаров Р.Х., Магеррамов А.М., Курбанова М.М., Синтез и Структура Впервые Полученного Этил-3,3,5,5-Тетрациано-2-Гидрокси-2-Метил-4,6- Дифенилцикло Гексан Карбоксилата // *Kimyanın Aktual Problemləri* adlı XIII Beynəlxalq Elmi Konfransı, – 2019, 15-16 may, – s.148.

Dissertasiyanın müdafiəsi **24 yanvar 2025-ci il** tarixində saat **11:00-da** Bakı Dövlət Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.16 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1148, Bakı şəh., Z.Xəlilov küç. 33, Bakı Dövlət Universiteti, Əsas bina

Dissertasiya ilə Bakı Dövlət Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Bakı Dövlət Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat
göndərilmişdir.

2024-cü il tarixində zəruri ünvanlara

Çapa imzalanıb: 19.12.2024
Kağızın formatı: A5 (60×90 1/16)
Həcm: 37039 işarə
Tiraj: 100 nüsxə