

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**POLYARLAŞMIŞ İKİQAT RABİTƏ SAXLAYAN
SUBSTRATLAR VƏ METİLENAKTİV REAGENTLƏR
ƏSASINDA BİOLOJİ-AKTİV MADDƏLƏRİN SİNTEZİ,
QURULUŞ-XASSƏ PARAMETRLƏRİNİN
TƏYİNİNDƏ YENİ YANAŞMALAR**

İxtisas: 2306.01 – Üzvi Kimya

Elmi sahə: Kimya

İddiaçı: **Farid Nadir oğlu Nağıyev**

Elmlər doktoru elmi dərəcəsi almaq
üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

BAKI – 2021

Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin "Zərif üzvi sintez" ETL-də yerinə yetirilmişdir.

Elmi məsləhətçilər: – kimya elmləri doktoru, akademik
Abel Məmmədli oğlu Məhərrəmov;

– kimya elmləri doktoru, professor
İbrahim Qərib oğlu Məmmədov.

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

– kimya elmləri doktoru, akademik
Əjdər Əkbər oğlu Məcidov;

– kimya elmləri doktoru, professor
Ağa Məmməd oğlu Mustafayev;

– kimya elmləri doktoru, professor
Eldar Hüseynqulu oğlu Məmmədbəyli.

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
Valeh Mehralı oğlu İsmayılov

Dissertasiya şurasının elmi katibi:

_____ kimya üzrə fəlsəfə doktoru
Fidan Nəriman qızı Bəhmənova

Elmi seminarın sədri:

_____ kimya elmləri doktoru, professor
Niftalı Nadir oğlu Yusubov

GİRİŞ

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. Tərkibində aktivləşmiş (polyarlaşmış) ikiqat rabitə saxlayan birləşmələr əsasında polifunksional 4*H*-piran, piridin, imidazopiridin, pirazol və s. kimi qiymətli bioloji aktivliyə malik birləşmələrin sintezi, quruluş-xassə xüsusiyyətlərinin tədqiq edilməsi, eləcə də onların tətbiq sahələrinin araşdırılması perspektiv hesab olunur. Polyarlaşmış ikiqat rabitə saxlayan ketonlar, efirlər, nitrillər və ilidenlərin metilenaktiv birləşmələr, aminlər, izonitrillər, spirtlər, tiollar və s. ilə çoxkomponentli reaksiyalarından əmələ gələn məhsullar mühüm birləşmələr olub, bir çox təcrübi əhəmiyyətə malik maddələrin əsasını təşkil edir.

Belə ki, bu tip birləşmələr funqisid, insektisid, stimulyant, spazmolitik, eləcə də gənə-, virus-, şiş-, bakteriya-, şok- və qıc əleyhinə və s. kimi güclü fizioloji aktivliyə malikdirlər. Göstərilənlərlə yanaşı, tərkibində kükürd saxlayan heterotsiklik birləşmələr yağlara-yanacaqlara aşqarlar, antioksidantlar, korroziya inhibitorları və s. kimi də geniş tətbiq sahələri tapmışdır. Qeyd olunanlar tədqiq edilən sahənin nə qədər aktual olmasına göstərici hesab edilə bilər.

XIX əsrin əvvəllərindən başlayaraq polyarlaşmış ikiqat rabitə saxlayan birləşmələr əsasında çoxsaylı multikomponentli reaksiyalar aparılmasına, müxtəlif reaksiya şəraitləri təklif olunmasına baxmayaraq, bu sahəyə maraq azalmamış, tədqiq olunmamış istiqamətlər hələ də qalmaqdadır.

Göstərilənləri, eləcə də ədəbiyyatda polyarlaşmış ikiqat rabitəli birləşmələr əsasında multikomponentli reaksiyalar sahəsində araşdırılmasına ehtiyac duyulan hissələrin olduğunu nəzərə alaraq, bu sahənin öyrənilməsi aktual hesab olunur və xüsusi əhəmiyyətə malikdir.

Tədqiqatın obyektı və predmeti. Tədqiqatın obyektı polyarlaşmış ikiqat rabitəli substratlar və metilenaktiv reagentlərdir. Bu birləşmələrin üzvi kimya baxımından nə qədər əhəmiyyətli olduğunu göstərmək üçün onlar əsasında funksionaləvzli, eləcə də bioloji aktiv piridin, piran, imidazo- və iminopiridin, piridopirimidin, piranopiridin, izoxinolinlər sintez edilmişdir. Tədqiqat predmeti olaraq sintez edilmiş polifunksional birləşmələrin kristal qəfəsinin formalaşmasında qeyri-kovalent əlaqələrin, π -stekinq qarşılıqlı təsirlərin, hidrogen rabitələrinin rolu, təcrübi əhəmiyyət daşıyan törəmələrin

məhlul sistemlərinin NMR spektroskopiyası ilə tədqiqi və bioloji aktivlikləri öyrənilmişdir.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri. Xalkonlara metilenaktiv birləşmələrin Mixael birləşmə reaksiyasından alınmış Mixael adduktunun çevrilməsi əsasında funksionaləvəzli birləşmələrin sintez metodunun işlənilib hazırlanması, katalizatorsuz şəraitdə benzilidenmalononitrillərin malononitril və müxtəlif aminlər [etilendiamin, 1,3-diaminopropan, benzilamin, furfurilamin, tiopenilamin və (S)-(-)-1-feniletilamin] ilə üç-komponentli reaksiyası vasitəsilə polifunksional imidazo-, pirido-, imino piridinlərin, izatildenmalononitrillərin malononitril və etilendiamin (və ya 1,3-diaminopropan) ilə multikomponentli reaksiyasından uyğun spirosiklik piridin törəmələrinin, həmçinin izatildenmalononitrillərin asetoasetanilid (və ya 4-xlorasetoasetat turşusunun etil efiri) ilə Mixael birləşmə reaksiyasından əvəzlənmiş 4H-piranların və s. kimi reaksiyaların öyrənilməsi qarşıya əsas məqsəd kimi qoyulmuşdur.

Bundan başqa polifunksional birləşmələrin quruluşlarının müasir fiziki metodlarla tədqiqi və mikrob-, bakteriya əleyhinə aktivliklərinin yoxlanılmasına da işin məqsədi kimi baxılmışdır.

Tədqiqat metodları. Sintezlər «Zərif üzvi sintez» ETL-də müvafiq sintez metodları vasitəsilə aparılmışdır. Sintez edilmiş birləşmələrin kristal quruluşları Bruker APEX II CCD difraktometri ilə təsdiq edilmişdir. ¹H, ¹³C və ikiölçülü NMR spektrləri Bruker Avance spektrometrində DMSO həlledicisində qeydə alınmışdır. NTX UB-254 Silufol lövhəsində aparılmış və əmələ gəlmiş ləkələrə UB lampada baxılmışdır. Kütlə (ESI-MS) spektroskopiyası metodu ilə təyin edilmişdir.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:

Xalkonlarla metilenaktiv birləşmələrin Mixael birləşmə reaksiyasının şəraitdən asılı olaraq müxtəlif istiqamətlərə yönəlməsinin səbəbləri izah olunmuşdur. Həmçinin Mixael adduktlarının etilendiaminlə (və ya malononitrillə) qarşılıqlı təsir reaksiyası tədqiq edilmişdir. Xalkonların Mixael adduktlarının etilendiaminlə (və ya malononitrillə) reaksiyasından funksionallaşmış bitsiklik birləşmələr sintez edilmişdir.

Benzilidenmalononitrillərin asetoasetanilid ilə qarşılıqlı təsir reaksiyasının reagentlərin nisbətindən asılı olaraq müxtəlif istiqamətlərə yönəlməsi və reaksiyadan uyğun olaraq əvəzlənmiş tritsiklik pirano-

piridin (və ya piridin) törəmələrinin alınması təsdiq edilmişdir.

Mixael adduktu olan 5-asetil-2-amino-6-metil-4-fenil-4H-piran-3-karbonitril birləşməsinin müxtəlif metilenaktiv birləşmələrlə qarşılıqlı təsir reaksiyasından uyğun 4H-piran törəmələrinə çevrilmə reaksiyası tədqiq edilmiş və reaksiyanın ehtimal olunan mexanizmi verilmişdir. Eləcə də ilk dəfə olaraq spirt mühitində, aminlər iştirakında Mixael adduktu olan asetil əvəzli 1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitril törəmələrində yenidən qruplaşmanın baş verdiyi aşkar edilmişdir.

Müxtəlif elektrodonor, eləcə də elektroakseptor əvəzedicili benzilidenmalonitrillər, malonitril və etilendiaminin (və ya birəsaslı aminlərin) birmərhələli, üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası vasitəsilə əvəzlənmiş imidazopiridin (və ya iminopiridin) törəmələrinin sintezi həyata keçirilmişdir. Həmçinin müxtəlif əvəzedicili benzilidenmalonitrillərin, malonitril, 1,3-diaminopropan ilə birmərhələli, üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası aparılmış və yaxşı çıxımla uyğun yeni dihidropirido[1,2-*a*]pirimidin törəmələri sintez edilmişdir.

Polyarlaşmış ikiqat rabitəyə malik olan karbonilliakrilonitril törəmələrinin asetoasetanilid, benzoilaseton, xlorasetosirkə turşusunun etil efiri və malonitril ilə reaksiyaları tədqiq edilmişdir.

İzatilidenmalonitrillərin, malonitril və etilendiaminlə birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasından dihidro-1H-spiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-7,3'-indolin] törəmələri, eyni reaksiyada amin olaraq 1,3-diaminopropan götürüldükdə isə uyğun spirotsiklik quruluşa malik tetrahidrospiro[indolin-3,8'-pirido[1,2-*a*]pirimidin] törəmələri alınmışdır. İzatilidenmalonitril, malonitril və 2-tiofenmetilaminin (və ya furfurilamin) üçkomponentli, birmərhələli kondensləşmə reaksiyasından uyğun spirotsiklik quruluşlu tetrahidropiridin törəmələrinin sintez üsulu işlənib hazırlanmışdır.

1-Feniletalidenmalonitrilin malonitril və asetoasetanilid ilə birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasının ehtimal olunan mexanizmi verilmişdir. Həmçinin iki mol malonitrilin iki mol asetoasetanilid ilə qarşılıqlı təsir reaksiyasından əvəzlənmiş izoxinolin törəməsinin əmələ gəldiyi aşkar edilmişdir.

Reaksiya mexanizmlərinin, quruluşların araşdırılmasında 300 MHz tezlikdə işləyən müasir tipli NMR spektrometrinin imkanlarından və X-Ray analizindən istifadə olunaraq alınan nəticələrin müqayisəli

təhlili aparılmışdır. Tədqiqatlar əldə olunan nəticələrin bir-birini təsdiq etməsini göstərmişdir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. Xalkonlara benzoilasetonun Mixael birləşmə reaksiyası fərqli əsaslar iştirakında, həlledici mühitində aparıldıqda, reaksiyanın müxtəlif istiqamətə yönəlməsi və fərqli funksionaləvəzli törəmələrin əmələ gəlməsi müəyyənləşdirilmişdir. Xalkonların Mixael adduktlarının etilendiaminlə (və ya malononitrillə) qarşılıqlı təsir reaksiyasından funksionallaşmış tsiklik törəmələrinin əmələ gəlməsi müəyyən edilmişdir.

İlk dəfə olaraq benzilidenmalononitrillərin asetoasetanilid ilə (2:1 nisbətində) 7 mol% piperazin hidrat iştirakında, metanol mühitində (və ya piperidin iştirakında benzol mühitində) birmərhələli qarşılıqlı təsir reaksiyasından uyğun tritsiklik pironopiridin törəmələri sintez edilmişdir.

Benzilidenmalononitrillər ilə asetoasetanilidin (1:1 nisbətində) 7 mol% piperazin hidrat (və ya metilpiperazin, piperidin, trietilamin) iştirakında metanol (və ya etanol, benzol, xloroform) mühitində Mixael birləşmə reaksiyasından əmələ gələn əvəzlənmiş piridin törəmələrinin aminlər iştirakında, eləcə də metanolun (və ya etanol) qaynama temperaturunda molekuldan asetil qrupunun qopması ilə yenidən qruplaşma nəticəsində yeni əvəzlənmiş piridinlərə çevrilməsi müəyyən olunmuşdur.

Xloroform mühitində piperazin hidrat iştirakında Mixael adduktu olan 5-asetil-2-amino-6-metil-4-fenil-4H-piran-3-karbonitril ilə dimedon, benzoilaseton, dibenzoilmetan, asetosirkə-, 4-xlorasetoasetat turşusu və benzoilasetat turşusunun etil efirlərinin qarşılıqlı təsir reaksiyası zamanı tsiklin açılaraq yenidən bağlanması nəticəsində digər 4H-piran törəməsinin əmələ gəlməsi aşkar edilmişdir.

Müxtəlif elektrodonor, eləcə də elektroakseptor əvəzedicili benzilidenmalononitrillər, malononitril və etilendiaminin birmərhələli, üçkomponentli kondensləşmə reaksiyasından imidazopiridin törəmələri alınmışdır. Reaksiyada para- elektroakseptor (və ya elektrodonor) əvəzedicili benzilidenmalononitrillər götürülsə, dihiroimidazopiridinlər, dihalogenəvəzli benzilidenmalononitrillər götürülsə, tetrahydroimidazopiridin törəmələrinin alınması ilk dəfə müəyyən olunmuşdur. *para*-Flüorbenzilidenmalononitril əsasında alınan uyğun dihydroimidazopiridin törəməsində F...F əlaqələri aşkar edilmişdir. Ey-

ni reaksiyada 1,3-diaminopropan götürüldükdə, əvəzlənmiş dihidropirido[1,2-*a*]pirimidin törəmələrinin, amin olaraq furfurilamin (və ya 2-tiofenmetilamin) götürüldükdə isə 2,6-diaminodihidropiridin törəmələrinin əmələ gəlməsi müəyyən olunmuşdur.

Benzilidenmalononitrillər, malononitril və müxtəlif aminlərin (benzilamin, tiofenilamin və (*S*)-(-)-1-feniletilamin) katalizatorsuz şəraitdə, metanol mühitində birmərhələli, üçkomponentli kondensləşmə reaksiyasından uyğun imino və diaminopiridin törəmələri sintez olunmuşdur. Eləcə də bu reaksiyada amin olaraq 2-amino-5-bromopiridin birləşməsi götürüldükdə, uyğun terpiridin törəməsinin alındığı aşkar edilmişdir.

İzatilidenmalononitrilin (və ya broməvzli izatilidenmalononitrilin) malononitril və etilendiamin ilə birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasından əvəzlənmiş dihidroimidazopiridlərin, bu reaksiyada amin kimi 1,3-diaminopropan götürüldükdə, əvəzlənmiş dihidropirido[1,2-*a*]pirimidin törəmələrinin, eləcə də izatilidenmalononitril, malononitril və furfurilaminin (və ya 2-tiofenmetilaminin) birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasından spiro quruluşlu diaminodihidropiridlərin, bundan əlavə izatilidenmalononitrillərin benzoilaseton, asetoasetanilid və 4-xlorasetoasetat turşusunun etil efiri ilə Mixael birləşmə reaksiyasından sianospiro[indolin-3,4'-piran] törəmələrinin effektiv sintez üsulu işlənmişdir.

Aromatik və heteroaromatik aldehidlər ilə 3-okso-3-tiofen-2-il-propannitrilin Knoevenagel kondensləşmə reaksiyası etanol-su mühitində, katalizatorsuz şəraitdə (və ya 1-2 damcı metilpiperazin iştirakında) aparılaraq uyğun polyarlaşmış ikiqat rəbitəli törəmələr sintez edilmiş, onların metilenaktiv birləşmələrlə reaksiyaları öyrənilərək, reaksiyalardan həm əvəzlənmiş tsikloheksanon, həm də piran törəmələri əmələ gəlməsi müəyyən edilmişdir. Həmçinin otaq temperaturunda, metanol mühitində, (*S*)-(-)-1-feniletilamin iştirakında 2-(tiofen-2-karbonil)akrilonitril törəmələrinin malononitril ilə Mixael birləşmə reaksiyasından uyğun əvəzlənmiş 4*H*-piran törəmələri əldə olunmuşdur.

Otaq temperaturunda, etanol-su mühitində, 7 mol% piperazin hidrat iştirakında 1-feniletalidenmalononitrilin malononitril və asetoasetanilid ilə birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasından əvəzlənmiş tetrahidroizoxinolin törəmələrinin sintezi həyata keçirilmişdir.

Sintez olunan bir sıra birləşmələrin mikroorqanizmlərə qarşı inhibitor aktivlikləri tədqiq olunmuş və bioloji aktivliyə funksional qrupların təsiri haqqında fikir bildirilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, inhibitor aktivliyi molekulun hidrofobluğu ilə yanaşı, lipofil xassəsi ilə də əlaqəlidir.

Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti. Tibbi-farmaseptik xassə daşıyan fizioloji aktivliyə malik maddələrin sintezi və tətbiq sahələrinin müəyyən edilməsi, yeni tip birləşmələrin alınması üçün əlverişli metodlar işləyib hazırlamağa imkan verir, tədqiqatlardan alınan nəticələr mühüm praktiki, nəzəri əhəmiyyət kəsb edir.

Sintez olunmuş 4H-piran, piridin, imidazopiridin, iminopiridin, piridopirimidin, piranopiridin və tetrahidroizoxinolinin funksional-əvəzli törəmələri müxtəlif sahələrdə sınaqdan keçirilmiş və müəyyən edilmişdir ki, onlar antimikrob, bakterisid və s. kimi xassələrə malikdirlər (sınaq aktı əlavə olunur).

Tədqiqatlardan alınan nəticələr elmi tədqiqat sahəsində çalışan əməkdaşlar, eləcə də tələbələr üçün də faydalı ola bilər.

İşin aprobeasiyası və dərc edilməsi. Dissertasiya işinin mövzusunə aid 38 elmi əsər, o cümlədən 26 məqalə (11-i xaricdə), 12 tezis (7-i beynəlxalq) çap olunmuşdur. İşin əsas hissələri Rusiyada, Amerikada, Gürcüstanda, Azərbaycanda keçirilən Beynəlxalq və Respublika konfranslarında məruzə edilmişdir: 8th Eurasian meeting on Heterocyclic Chemistry (Tbilisi, 2014), International Conference on Organic Chemistry (Las Vegas, 2016), Всероссийская конференция молодых ученых, посвященная празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан «Химия и Технология Гетероциклических Соединений» (УФА, 2017), Advances in synthesis and complexing. The Fourth International Scientific Conference (Moscow, 2017), Doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 90, 91, 94, 96-cı ildönümlərinə həsr olunmuş «Kimyanın Aktual Problemləri» adlı VII, VIII, XI və XII Respublika Elmi konfransları (Bakı, 2013, 2014, 2017, 2018, 2019).

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı. Təqdim olunan dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin «Üzvi kimya» kafedrası nəzdində fəaliyyət göstərən «Zərif üzvi sintez» elmi-tədqiqat laboratoriyasının mövzusunə uyğun yerinə yetirilmişdir (Dövlət

qeydiyyat №01101 Az 0048).

Dissertasiyanın struktur bölmələrinin ayrılıqda həcmi qeyd olunmaqla dissertasiyanın işarə ilə ümumi həcmi. Dissertasiya işi giriş hissədən, 4 fəsil, nəticələr, istifadə olunmuş 284 ədəbiyyat istinadından, 67 şəkildən ibarət olmaqla 287 kompüter səhifəsindən (333 307 simvoldan) və əlavələrdən ibarətdir.

Giriş hissədə (simvol sayı 15 039) işin aktuallığı, məqsədi, elmi yeniliyi və təcrübi əhəmiyyəti əsaslandırılmışdır.

Birinci fəsildə (simvol sayı 94 070) polyarlaşmış ikiqat rabitəli birləşmələr ilə tədqiqatlara aid əsasən son on ilin ədəbiyyat məlumatlarının şərhli verilmişdir.

İkinci fəsildə (simvol sayı 86 196) polyarlaşmış ikiqat rabitəli birləşmələr əsasında funksionaləvəzli birləşmələrin sintezi zamanı əldə olunan nəticələrin müzakirəsi aparılmışdır.

Üçüncü fəsildə (simvol sayı 6 821) polyarlaşmış ikiqat rabitə saxlayan birləşmələr əsasında əldə edilmiş bəzi maddələrin məhlul sistemlərinin NMR metodu ilə tədqiqi həyata keçirilmişdir.

Dördüncü fəsildə (simvol sayı 6 325) sintez olunan funksionaləvəzli birləşmələrin törəmələrinin antimikrob aktivliyinin öyrənilməsi zamanı alınan qanunauyğunluqlar verilmişdir.

Beşinci fəsil (simvol sayı 119 457) aparılan tədqiqat işlərinin təcrübi hissəsinin metodikalarına həsr olunmuşdur.

Aparılan tədqiqatlarda iddiaçının şəxsi töhfəsi. Dissertasiyanı yerinə yetirən zaman mövzu ətrafında son dövrlərin dünya ədəbiyyat icmalının analizində, təcrübələrin aparılmasında, reaksiya məhsullarının NMR spektrlərinin analizində, məqalələrin hazırlanmasında, eləcə də qarşıya qoyulan digər məsələlərin həllində müəllif bilavasitə iştirak etmişdir.

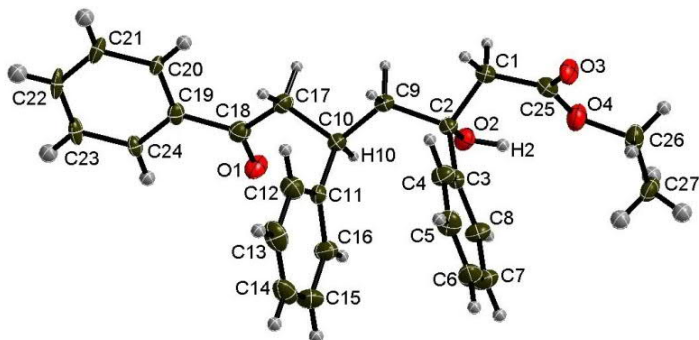
İŞİN QISA MƏZMUNU

Ədəbiyyatda polyarlaşmış ikiqat rabitəli birləşmələrə metilenaktiv birləşmələrin Mixael birləşmə reaksiyası haqqında geniş məlumat verilmişdir. Buna baxmayaraq hələ də bu sahədə elmi araşdırmaların aparılmasına ehtiyac vardır. Göstərilənləri nəzərə alaraq, təqdim olunan dissertasiya polyarlaşmış ikiqat rabitəli substratlar və metilenaktiv birləşmələr əsasında təcrübi əhəmiyyət daşıyan birləşmələrin sintezi, reaksiya mexanizmləri və bioloji aktivliklərin öyrənilməsi

kimi vacib məsələlərin həllinə həsr olunmuşdur.

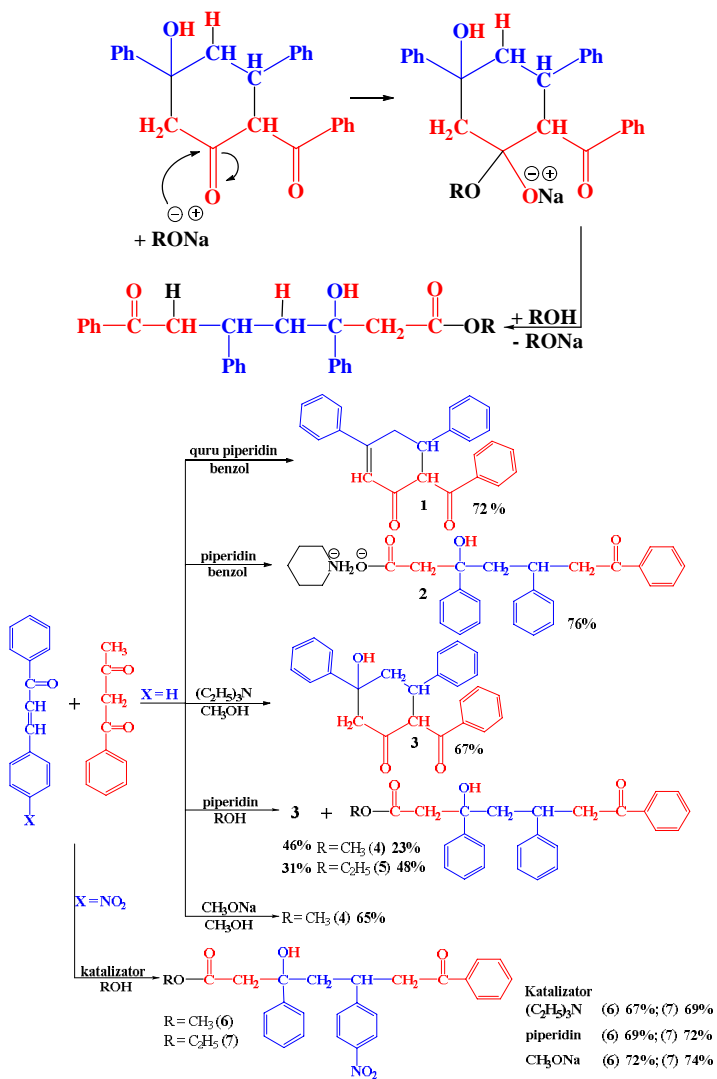
Doymamış ketonların metilenaktiv birləşmərlə alkilləşmə reaksiyasının tədqiqi

İlk olaraq tərəfimizdən doymamış ketonlara (xalkonlara) benzoilasetonun Mixael birləşmə reaksiyası benzol mühitində, katalizator olaraq quru piperidin iştirakında aparılaraq, uyğun tsikloheksenon törəməsi (1) alınmış, eyni reaksiyada katalizator kimi nəm piperidindən istifadə etdikdə, açıq quruluşlu 3-hidroksi-7-okso-3,5,7-trifenilheptan turşusunun piperidinium duzunun (2) əmələ gəldiyi müəyyən edilmişdir. Bu reaksiya trietilamin iştirakında, metanol mühitində aparıldıqda, uyğun tsiklik ketospirtin (3), spirt mühitində piperidin və ya natrium metilat (və ya etilat) iştirakında aparıldıqda isə 3-hidroksi-7-okso-3,5,7-trifenilheptan turşusunun metil (və ya etil) efirlərinin (4, 5) alınması aşkar olunmuşdur (Şəkil 1). Nəticələrdən görüldüyü kimi reaksiya şəraitində həlledici kimi götürülmüş metil (və ya etil) spirti reaksiyada komponent kimi iştirak etmişdir. Tədqiqatlarımız göstərmişdir ki, prosesdə nitroəvzli xalkon götürüldükdə, reaksiya yə-nə də yaxşı çıxımla 3-hidroksi-7-okso-3,5,7-trifenilheptan turşusunun efirlərinin (6, 7) əmələ gəlməsi istiqamətində getmişdir.



Şəkil 1. 5-Birləşməsinin molekulyar quruluşu

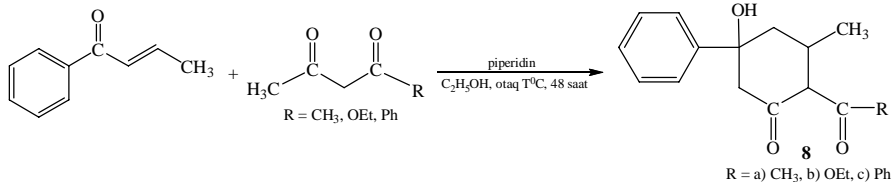
Tsiklik ketospirtin, eləcə də tsikloheksanon törəmələrinin alınma mexanizmi haqqında ədəbiyyatda geniş məlumatlar verilmişdir. Fikrimizcə, açıq quruluşlu efirlərin alınması isə tsiklik ketospirtin əmələ gəlmə mərhələsindən keçir. Reaksiyanın ehtimal etdiyimiz mexanizmi aşağıdakı kimidir:



Yuxarıda verilən ehtimal olunan reaksiya mexanizminə görə əvvəlcə tsiklik ketospirt molekulundakı karbonil qrupuna alkoqolyat ionu nukleofil həmlə edir. Əmələ gələn aralıq intermediatda C–C əlaqəsinin qırılması ilə 3-hidroksi-7-okso-3,5,7-trifenilheptan turşusunun efiləri alınır.

Krotonofenonun asetilaseton, asetosirkə ediri və benzoilasetonla qarşılıqlı təsir reaksiyası. Tədqiqatların davamı olaraq krotonofeno-

nun asetilaseton, asetosirkə efiri və benzoilasetonla qarşılıqlı təsir reaksiyası etanol (və ya benzol) mühitində, piperidin iştirakında, otaq temperaturunda, 24 saat müddətində aparılmışdır. Reaksiya nəticəsində uyğun əvəzlənmiş tsikloheksanon törəmələrinin əmələ gəldiyi aşkar edilmişdir. ^1H və ^{13}C NMR eksperimentləri reaksiya sxemində göstərilən (8) birləşməsinin əmələ gəldiyini təsdiqləmişdir.



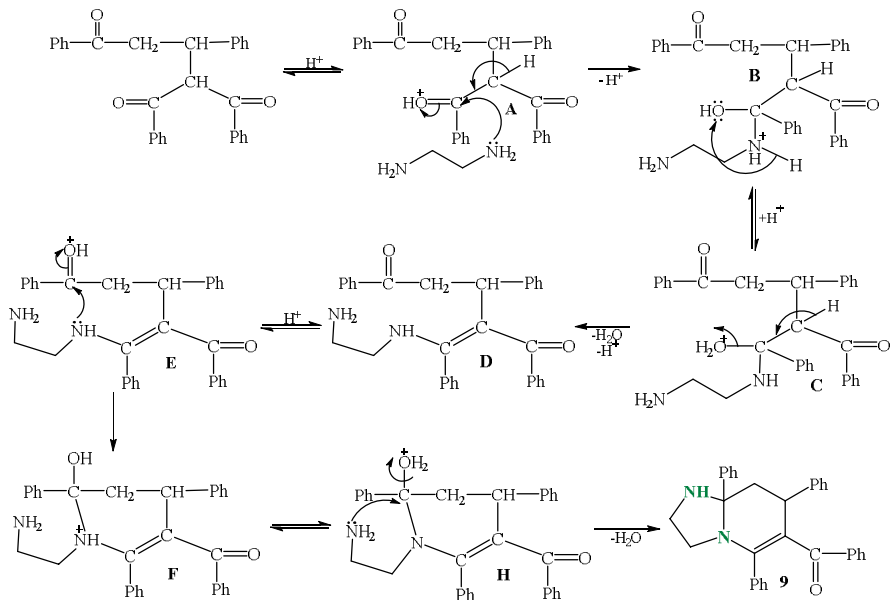
Xalkonun alkilləşmə məhsullarının etilendiamin və malonitrillə qarşılıqlı təsir reaksiyası

Dibenzoilmetan əsasında sintez olunan Mixael adduktunun etilendiaminlə qarşılıqlı təsir reaksiyası HCl iştirakında, etanolun qaynama temperaturunda, 4 saat müddətində aparılmışdır. Rentgen quruluş analiz (RQA), ^1H , ^{13}C eləcə də ikiölçülü NMR spektrlərinin köməyiylə reaksiya məhsulu olaraq fenil(5,7,8*a*-trifenil-1,2,3,7,8,8*a*-heksahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)metanon (9) birləşməsinin əmələ gəlməsi təsdiq olunmuşdur.

Aparılan araşdırmalar, eləcə də NMR tədqiqatları reaksiyanın ehtimal olunan mexanizminin aşağıdakı kimi olduğunu deməyə əsas verir.

Fikrimizcə, əvvəlcə Mixael adduktu turşunun protonunun özünə birləşdirərək A-aralıq intermediatını əmələ gətirir. Etilendiamindəki amin qruplarından birinin azot atomu öz sərbəst elektron cütü ilə A-aralıq intermediatındakı ikiqat rabitənin karbon atomuna həmlə edərək, protonun ayrılması ilə B-intermediatına çevrilir. Bundan sonra B-intermediatındakı OH qrupunun protonlaşması ilə C-intermediatı formalaşır. Prosesin davamı olaraq C-intermediatından suyun və protonun ayrılması ilə D-intermediatı əmələ gəlir. D-intermediatı proton iştirakında E-intermediatına, bu intermediatda isə ikili azot atomu elektron cütü ilə daha çox polyarlaşmış karbon atomuna həmlə etməklə F-intermediatına çevrilir. Hidrogenin miqrasiyasından sonra F-intermediatından H-intermediatı formalaşır. Yaranan H-intermedi-

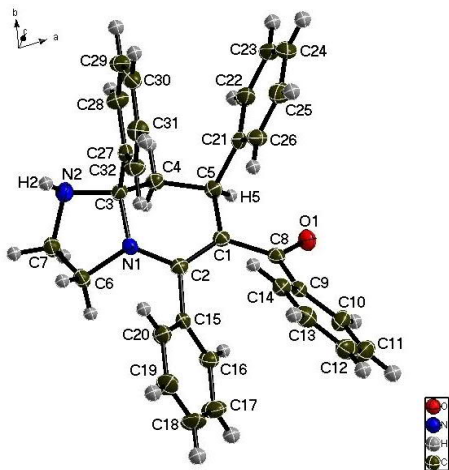
atında digər azot atomu elektron cütü ilə dördlü karbon atomuna həmləsi və suyun ayrılması ilə 9-birləşməsi – [fenil(5,7,8a-trifenil-1,2,3,7,8,8a-hekzahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanon] əmələ gəlir.



¹H NMR spektrində 2.29 m.h.-də tsikldə azot atomuna birləşən CH₂ qrupunun iki protonuna uyğun duplet-dupletin, 2.78 m.h.-də tsiklin digər azot atomuna birləşən CH₂ qrupunun iki protonuna uyğun duplet-dupletin, 3.03 m.h.-də tsikldəki aromatik halqaya birləşən CH qrupunun bir protonuna uyğun tripletin, 3.42-3.64 m.h.-də altı üzvlü tsikldə olan CH₂ qrupunun iki protonuna uyğun duplet-dupletin və 6.81-7.77 m.h. oblastında 4 aromatik halqanın 20 protonuna uyğun multipletin müşahidə olunması yuxarıdakı reaksiya sxemində göstərilən (9) birləşməsinin alınmasını göstərir.

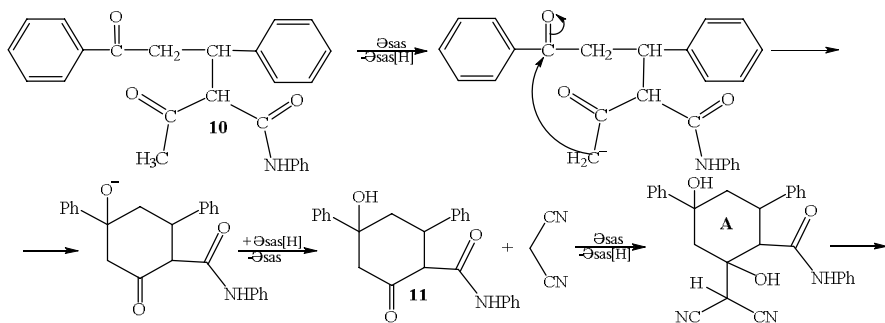
RQA (şəkil 2), ¹³C, ikiözlü COSY və digər NMR eksperimentləri də yuxarıdakı reaksiya sxemində göstərilən (9) birləşməsinin alınmasını göstərmişdir.

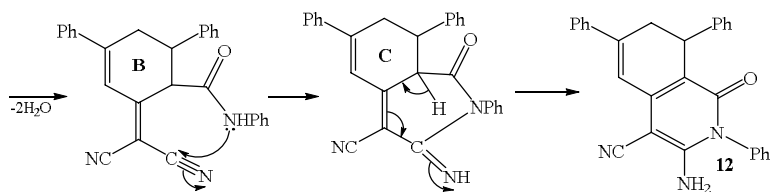
Sintez edilmiş Mixael adduktu olan 2-asetil-5-okso-N,3,5-trifenil-pentanamidin (10) malononitril ilə qarşılıqlı təsir reaksiyası asetonitril mühitində etilendiamin iştirakında aparılmış və reaksiyadan 3-amino-2,6,8-trifenil-7,8-dihidroizoxinolin-1(2H)-on birləşməsinin əmələ gəldiyi aşkar edilmişdir.



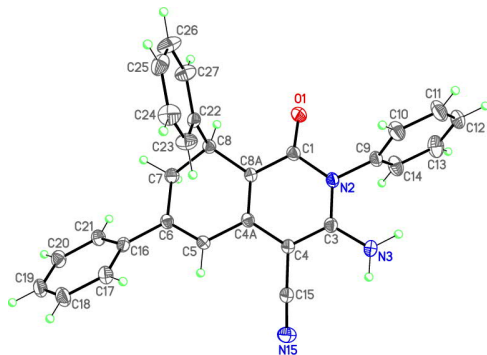
Şəkil 2. (9)-Birləşməsinin molekulyar quruluşu (CCDC: 2017791)

Tərəfimizdən bu reaksiyanın ehtimal olunan mexanizmi aşağıdakı kimi təklif edilmişdir. Bu mexanizmə görə əvvəlcə əsas iştirakında metil qrupu uyğun aniona çevrilir. Yaranan anion elektrofil mərkəz olan karbonil qrupunun karbon atomuna həmlə edir və tsikloheksanon anionu, bu anion isə hidrogen birləşdirərək 11-birləşməsinə əmələ gətirir. Sonra əsas iştirakında eyni zamanda suyun ayrılması və malononitril anionunun tsikldəki karbonil qrupunun karbon atomuna həmləsi nəticəsində A-intermediatı formalaşır. A-intermediatından suyun ayrılması ilə B-intermediatı yaranır. Bundan sonra amid fraqmentindəki azot atomu sərbəst elektron cütü ilə digər elektrofil mərkəz olan nitril qrupunun karbon atomuna həmlə edir və C-intermediatı, bu C-intermediatında hidrogenin miqrasiyası nəticəsində 3-amino-2,6,8-trifenil-7,8-dihidroizoxinolin-1(2H)-on (12) birləşməsi əmələ gəlir.





RQA, ¹H və ¹³C NMR eksperimentləri də göstərilən nəticəni təsdiq edir (şəkil 3).



Şəkil 3. 3-Amino-2,6,8-trifenil-7,8-dihidrooxinolin-1(2H)-onun (12) molekulyar quruluşu (CCDC: 2058071)

Ədəbiyyat məlumatlarından fərqli olaraq apardığımız bu reaksiyalarda şəraitdən asılı olaraq əmələ gələn Mixael adduktları tsiklləşmiş və ya tsiklləşməyən formada əldə edilmişdir. Beləliklə, bizim təəffimizdən sulu piperidin iştirakında spirt mühitində benzoilasetonun xalkonlara Mixael birləşmə reaksiyasından 3-hidroksi-7-okso-3,5,7-trifenilheptan turşusunun müvafiq efirlərinin əmələ gəldiyi müəyyən edilmişdir. Bu reaksiyada katalizator kimi trietilamin və natrium metilat istifadə edildikdə də bu turşunun efirləri alınmışdır. Bizim fikrimizcə, əvvəlcə uyğun tsiklik Mixael adduktu əmələ gəlir. Sonra bu şəraitdə tsikl açılır və açıq quruluşlu 3-hidroksi-7-okso-3,5,7-trifenilheptan turşusunun efirləri alınır.

Eləcə də ədəbiyyatdan fərqli olaraq, etanolun qaynama temperaturunda, HCl iştirakında dibenzoilmetanın 1,3-difenil-2-propen-1-ona Mixael birləşmə məhsulu olan 2-benzoil-1,3,5-trifenilpentan-1,5-dionun etilendiamin ilə qarşılıqlı təsir reaksiyasından yeni imidazo[1,2-a]piperidin törəməsinin effektiv sintezi həyata keçirilmişdir.

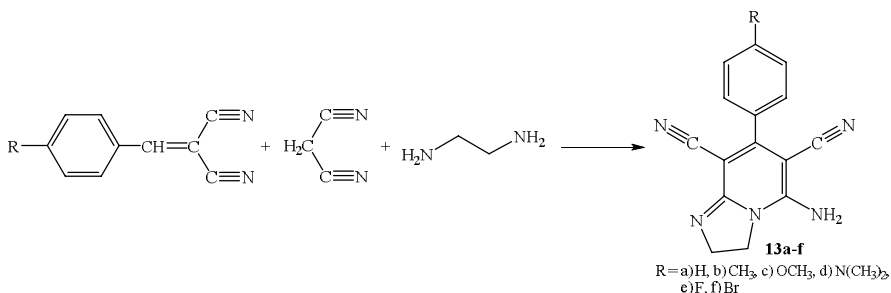
Həmçinin ilk dəfə olaraq asetonitril mühitində, katalitik miqdarda piperidin və ya metilpiperazin iştirakında, qaynama şəraitində 2-asetil-5-okso-N,3,5-trifenilpentanamid və malononitrilin qarşılıqlı təsir

reaksyasından 3-amino-2,6,8-trifenil-7,8-dihidroizoxinolin-1(2H)-on birləşməsi sintez edilmişdir.

Benzilidenmalononitrillərin malononitril və aminlərlə bir-mərhələli, üç-komponentli reaksiyası

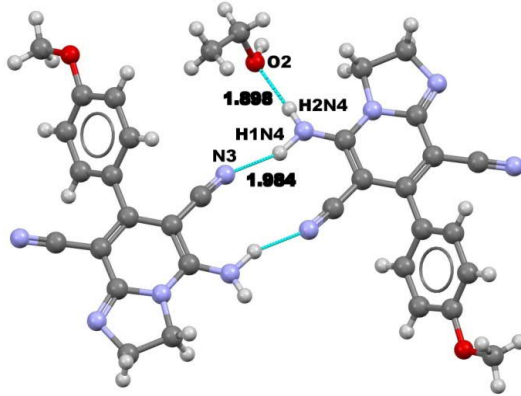
Son zamanlar çoxkomponentli reaksiyalar səmərəli sintez üsuluna çevrilmişdir. Bu üsul əsasən ətraf mühitin təhlükəsizliyi baxımından da çox əlverişlidir. Çoxkomponentli reaksiyalar üzvi sintez və əczaçılıq sənayesində geniş tətbiq olunaraq, quruluş müxtəlifliyinə malik heterotsiklik birləşmələrin sintezində xüsusi əhəmiyyətə malikdir.

Tədqiqatlarımızın bu hissəsində müxtəlif *mono*-əvəzedicili benzilidenmalononitrillər, malondinitril və etilendiaminlə üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası metanol mühitində, katalizatorsuz şəraitdə aparılmış və müvafiq dihidroimidazo[1,2-*a*]piridinlərin (13a-f) əmələ gəlməsi müəyyən edilmişdir. Tədqiqatlarda tərkibində elektronodonor və elektronoakseptor qrup saxlayan benzilidenmalononitrillər götürülmüşdür. Təklif etdiyimiz yanaşmanın üstünlüyü reaksiyaların otaq temperaturunda və katalizatorsuz şəraitdə aparılmasıdır. Reaksiyalar 48-72 saat intervalında aparılmışdır. Mikrodalğalı sobadan istifadə etdikdə reaksiya müddətlərinin əhəmiyyətli dərəcədə (175 dəqiqəyə qədər) azalması müşahidə edilmişdir. Sintez olunan nümunələrin NMR və RQA analizlərinin nəticələri Şəkil 4-6-da verilmişdir.



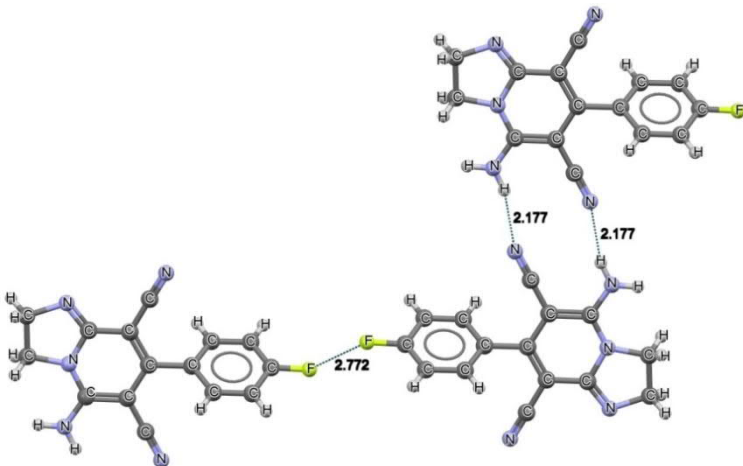
¹H NMR spektrin 3.97 m.h.-də imidazol tsiklindəki iki metilen qrupunun dörd protonuna uyğun sinqletin, 7.39-7.62 m.h.-də aromatik halqanın beş protonuna uyğun multipletin və 8.14 m.h.-də NH₂ qrupunun iki protonuna uyğun sinqletin müşahidə olunması yuxarıdakı reaksiya sxemində göstərilən 5-amino-7-fenil-2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-dikarbonitrilin (13a) alınmasını təsdiq edir. ¹³C və digər

NMR eksperimentləri də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq edir.



Şəkil 4. 13c-Birləşməsinin molekulyar quruluşu

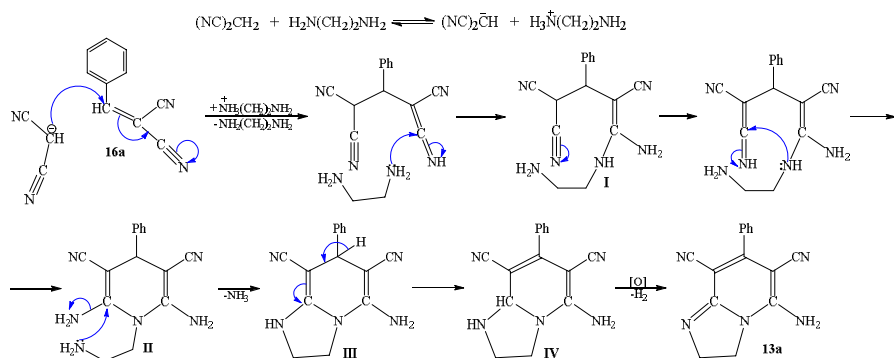
13c-Birləşməsinin RQA quruluşundan görünür (şəkil 4) ki, molekullarası hidrogen rabitələri mövcuddur. Bir molekuldakı nitril qrupunun azot atomu ilə digər molekuldakı NH₂ qrupunun azot atomu arasında hidrogen rabitəsi əmələ gəlmişdir. Həmçinin həlledici kimi istifadə edilmiş etanol molekulunun oksigen atomu ilə 5-amino-7-(4-metoksifenil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-6,8-dikarbonitril (13c) molekulundakı NH₂ qrupunun azot atomu arasında hidrogen rabitəsinin yaranması müşahidə edilmişdir.



Şəkil 5. 13e-Birləşməsinin molekulyar quruluşu

13e-Birləşməsinin molekulyar quruluşunun analizi göstərir (şəkil 5) ki, həm molekullararası qeyri-kovalent F...F əlaqəsi, həm də bir molekuldakı nitril qrupunun azot atomu ilə digər molekuldakı NH₂ qrupunun azot atomu arasında hidrogen rabitəsi mövcuddur.

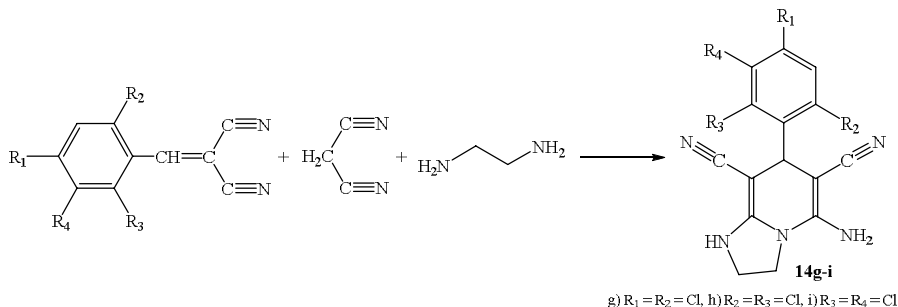
Reaksiyanın ehtimal olunan mexanizmi aşağıdakı kimidir. Bu mexanizmə görə əvvəlcə etilendiaminin təsirindən malondinitril molekulundan hidrogen atomu qopur və nukleofil hissəcik olan müvafiq karboanion, əmələ gələn nukleofil hissəciyin benzilidenmalononitril molekulundakı elektrofil mərkəzə (CH qrupuna) həmləsi ilə uyğun aralıq addukt alınır. Alınan adduktda CN qrupu C=NH qrupuna çevrilir. Etilendiamin molekulunda olan azot elektron cütü ilə C=NH qrupunun karbon atomuna həmlə edir və I-intermediatı əmələ gəlir. Hidrogenin miqrasiyasından sonra I-intermediatındakı azot atomu elektron cütü ilə molekuldakı digər nitril qrupunun karbon atomuna həmlə edir və II-intermediatı formalaşır. Yaranan II-intermediatında amin qrupunun azot atomunun tsikldəki ikiqat rabitənin karbon atomuna həmləsi və sinxron şəkildə amin qrupunun ammonyak molekulu şəklində ayrılması ilə III-intermediatı alınır. Formalaşan III-intermediatında elektron sıxlığının bir karbon atomundan digərinə ötürülməsi IV-intermediatının əmələ gəlməsinə səbəb olur. Bundan sonra IV-intermediatının havanın oksigeni ilə oksidləşməsindən dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin halqası əmələ gəlir.



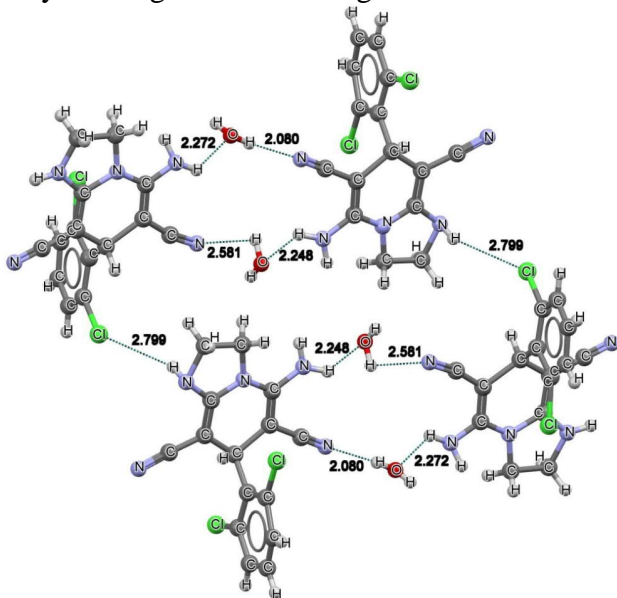
¹H, ¹³C və COSY NMR eksperimentləri göstərilən 5-amino-7-fenil-2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-dikarbonitrilin (13a) alınmasını təsdiqləmişdir.

Müxtəlif *di*-halogenəvəzedicili benzilidenmalononitrillər, malono-

nitril və etilendiaminlə üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası metanol mühitində, katalizatorsuz şəraitdə aparılmış və reaksiyadan uyğun tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridinlərin (14g-i) əmələ gəlməsi müəyyən edilmişdir. Fikrimizcə, bu reaksiya da yuxarıdakı mexanizmlə gedir. Lakin dihalogen əvəzedicilərin təsirindən III-intermediatı sonrakı proseslərə (oksidləşməyə) uğramır.



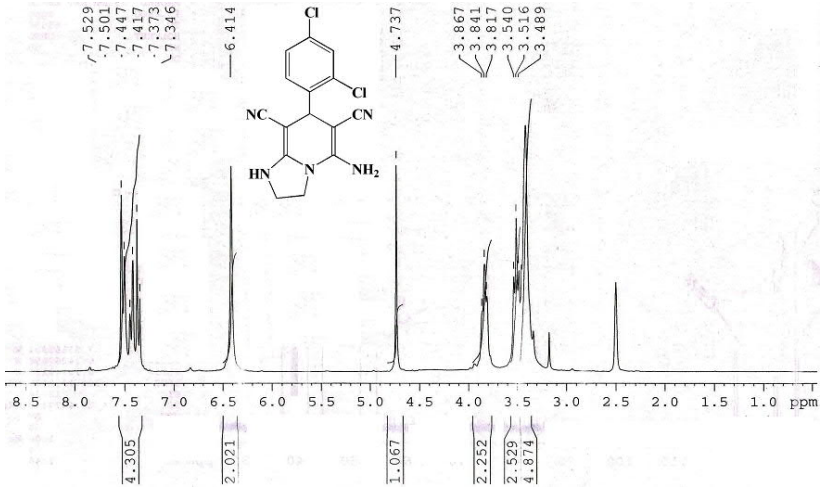
14h-Birləşməsinin molekulyar quruluşunun (şəkil 6) analizi göstərir ki, molekullar arasında iki tip hidrogen rabitəsi vardır. Bir molekulun NH₂ qrupunun azot atomu ilə suyun oksigen atomu arasında, həmçinin suyun oksigen atomu ilə digər molekulun nitril qrupunun



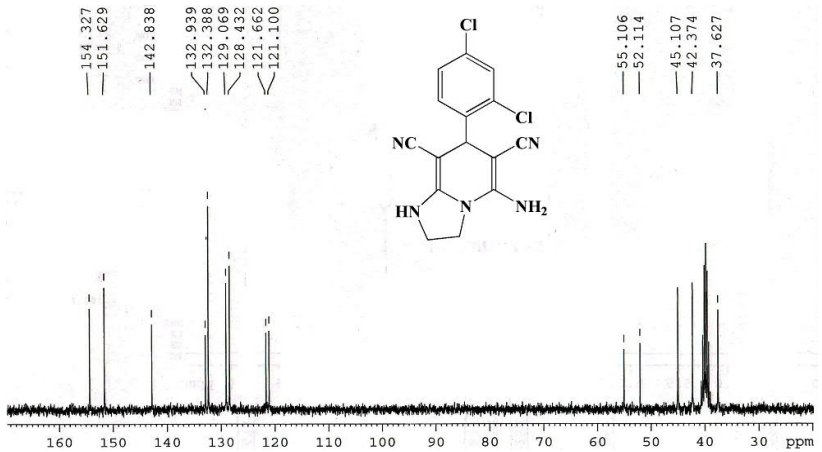
Şəkil 6. 14h-Birləşməsinin molekulyar quruluşu

azot atomu arasında hidrogen rabitəsi əmələ gəlmişdir. Eyni zamanda bir molekulun benzol halqasındakı xlor atomu ilə digər molekulun imidazol halqasının azot atomu arasında hidrogen rabitəsi yaranmışdır. Molekulda müxtəlif təbiətli hidrogen rabitələrinin əmələ gəlməsi kristallıq qəfəsin formalaşmasına da öz təsirini göstərmişdir.

^1H , ^{13}C NMR eksperimenti göstərilən 5-amino-7-(2,4-dixlorfenil)-1,2,3,7-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-dikarbonitrilin (14g) əmələ gəlməsini təsdiqləmişdir (şəkil 7 və 8).

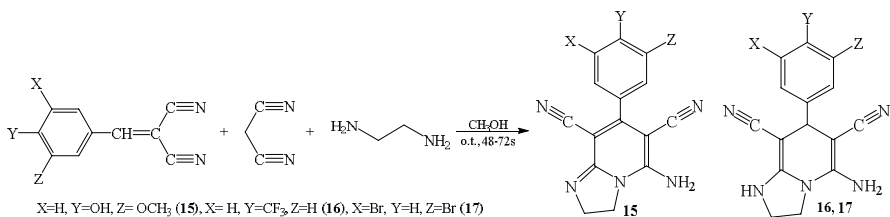


Şəkil 7. (14g)-Birləşməsinin ^1H NMR spektri



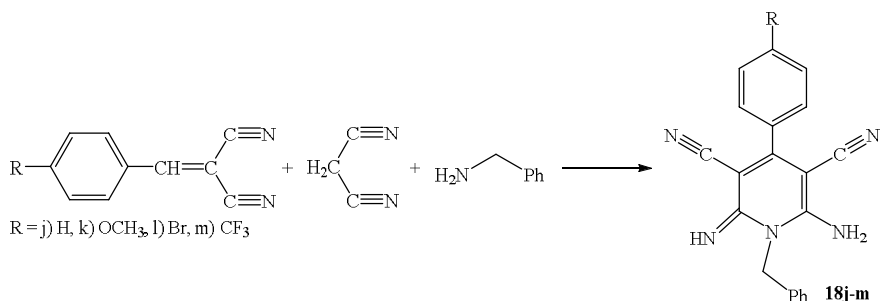
Şəkil 8. (14g)-Birləşməsinin ^{13}C NMR spektri

Eyni reaksiya şəraitində 2-[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden]-propandinitril, 2-(4-triflüorbenziliden)-malononitril, 2-(3,5-dibrombenziliden)-malononitrillə malondinitril və etilendiaminlə birmərhələli, üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası aparılmışdır. Benzilidenmalononitril olaraq 2-[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden]propandinitril götürüldükdə, uyğun dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin törəməsi (15), lakin 2-(4-triflüorbenziliden)malononitril və 2-(3,5-dibrombenziliden)malononitril götürüldükdə isə uyğun tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridinlərin (16, 17) əmələ gəldiyi müəyyən edilmişdir.



¹H, ¹³C NMR spektrləri yuxarıda reaksiya sxemində göstərilən 5-amino-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-dikarbonitrilin (15) alınmasını təsdiqləmişdir.

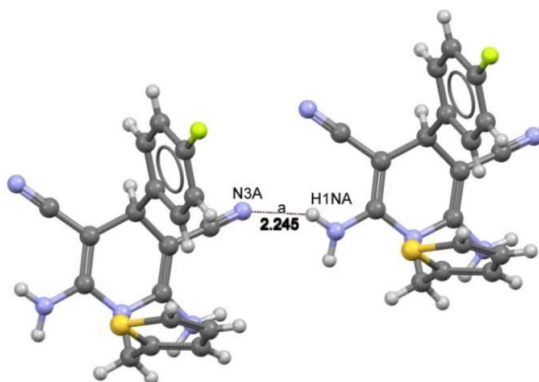
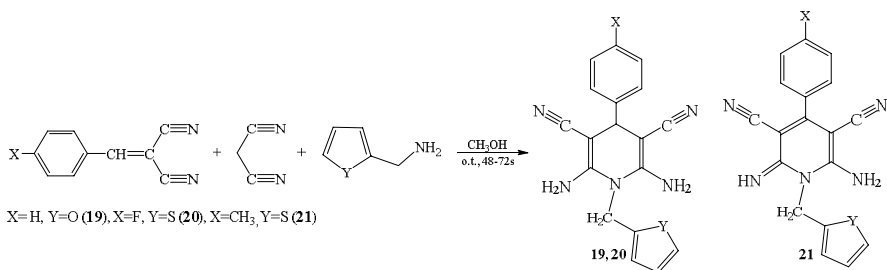
Müxtəlif mono-əvəzli benzilidenmalononitrillər, malondinitril və benzilaminlə birmərhələli, üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası metanol mühitində, katalizatorsuz şəraitdə aparılmış və reaksiyadan uyğun dihidroimino[1,2-*a*]piridinlərin (18j-m) əmələ gəlməsi müəyyən edilmişdir.



¹H NMR spektrinin 4.62 m.h. sahəsində azot atomuna birləşmiş metilen qrupunun iki protonuna uyğun dupletin, 7.24-7.53 intervalı m.h.-də aromatik halqaların on protonuna və NH₂ qrupunun iki protonuna uyğun multipletin, 8.10 m.h.-də NH qrupuna uyğun tripletin

müşahidə olunması yuxarıdakı reaksiya sxemində göstərilən 6-amino-1-benzil-2-imino-4-fenil-1,2-dihidropiridin-3,5-dikarbonitrilin (18j) alınmasını göstərir. ^{13}C NMR spektri də göstərilən nəticəni bir daha təsdiqləmişdir.

Benzilidenmalononitrillərlə tədqiqatların davamı olaraq müxtəlif monoəvəzli benzilidenmalononitrillərin (benzilidenmalononitril, 2-(4-flüorbenziliden)malononitril, 2-(4-metilbenziliden)malononitril) malondinitril və furfuralaminlə (və ya tiofenmetilamin) birmərhələli, üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası metanol mühitində, katalizatorsuz şəraitdə aparılmış və reaksiyadan uyğun 2,6-diaminodihidropiridinlər (19, 20) və iminodihidropiridin (21) əldə edilmişdir. ^1H , ^{13}C , NMR eksperimentləri və RQA göstərilən birləşmələrin alınmasını təsdiq etmişdir (şəkil 9).

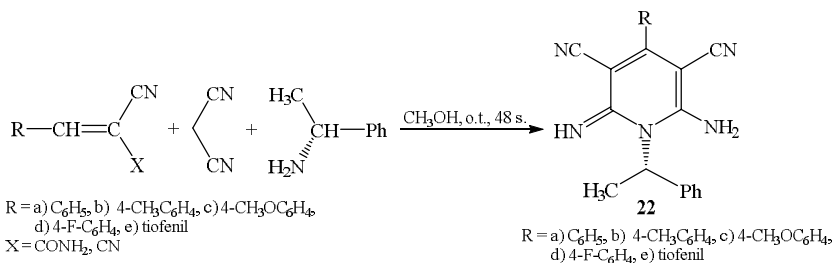


Şəkil 9. 20-Birləşməsinin molekulyar quruluşu

20-Birləşməsinin molekulyar quruluşunun (şəkil 9) analizi göstərir ki, bir molekulun NH_2 qrupunun azot atomu ilə digər molekulun nitril qrupunun azot atomu arasında hidrogen rabitəsi əmələ gəlmişdir.

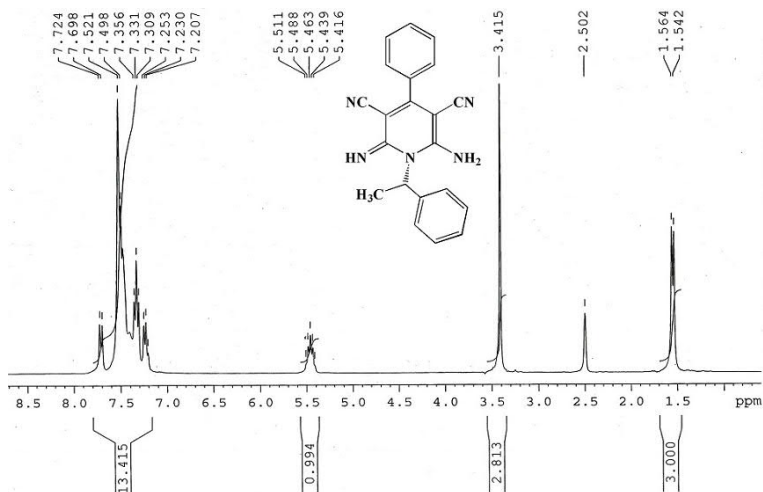
Tiofen və aromatik halqa dihidropiridin halqasına perpendikulyar vəziyyətdə yerləşmişdir.

Sonrakı tədqiqatlarımızda fenil, tolil-, p-metoksifenil, p-flüorfenil əvəzlənmiş benzilidensianoasetamidlər (və ya tiofenilidensianoasetamid), malononitril və (*S*)-(-)-1-feniletilaminin metanol mühitində, otaq temperaturunda birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasından uyğun əvəzlənmiş piridin törəmələri sintez edilmişdir. Reaksiyada benzilidenmalononitrillər, yaxud benzilidensianoasetamidlər götürülməsindən asılı olmayaraq eyni reaksiya məhsulu əmələ gəlməsi müəyyən edilmişdir.

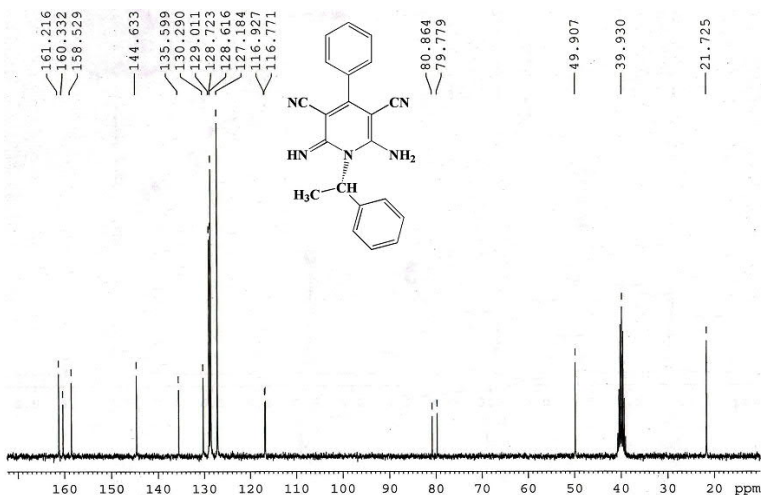


Reaksiyanın ehtimal etdiyimiz mexanizmi dissertasiyada ətraflı verilmişdir.

Sintez edilmiş 22a birləşməsinin ¹H, ¹³C NMR spektrləri şəkil 10 və 11-də verilmişdir.



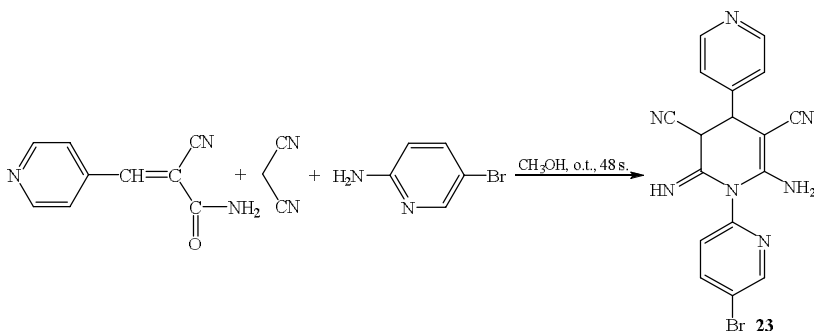
Şəkil 10. (22a)-Birləşməsinin ¹H NMR spektri



Şəkil 11. (22a)-Birləşməsinin ^{13}C NMR spektri

^1H NMR spektrin 1.55 m.h. sahəsində CH_3 qrupunun üç protonuna uyğun dupletin, 5.46 m.h.-də aromatik halqaya birləşmiş CH qrupuna uyğun kvartetin, 7.21-7.72 m.h. intervalında iki aromatik halqanın on protonuna, NH qrupunun bir protonuna və NH_2 qrupunun iki protonuna uyğun multiplətin müşahidə olunması yuxarıdakı reaksiya sxemində göstərilən 6-amino-2-imino-4-fenil-1-(1-feniletil)-1,2-dihidropiridin-3,5-dikarbonitrilin (22a) alındığını göstərir. ^{13}C NMR eksperimenti də göstərilən nəticəni bir daha təsdiqləmişdir.

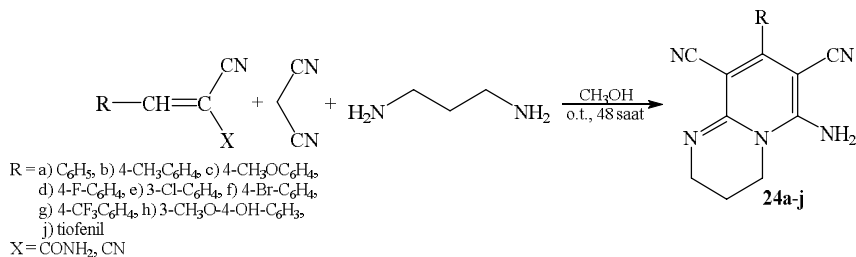
Eləcə də eyni reaksiya şəraitində piridinilidensianoasetamidin malononitril və 2-amino-5-bromopiridin ilə birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasından uyğun əvəzlənmiş terpiridin törəməsi (23) alınmışdır.



^1H NMR spektrinin 4.61 m.h. sahəsində iminopiridin halqasındakı

CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 4.91 m.h.-də iminopiridin halqasındakı digər CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 7.32 m.h.-də 4-brom əvəzli piridin halqasındakı CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 7.66 m.h.-də 4-brom əvəzli piridin halqasındakı CH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 7.67 m.h.-də 4-brom əvəzli piridin halqasındakı digər CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 7.82 m.h.-də imin (=NH) qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 7.97 m.h.-də NH₂ qrupunun iki protonuna uyğun sinqletin, 8.67 m.h.-də piridin halqasının iki CH qrupunun iki protonuna uyğun dupletin və 8.78 m.h.-də piridin halqasının digər iki CH qrupunun iki protonuna uyğun dupletin müşahidə olunması reaksiya sxemində göstərilən 6'-amino-5-brom-2'-imino-3',4'-dihidro-2'H-[2,1':4',4''-terpiridin]-3',5'-dikarbonitrilin (23) alındığını göstərir. ¹³C NMR spektri də göstərilən nəticəni bir daha təsdiqləmişdir.

Araşdırmalarımızın davamı olaraq tərəfimizdən metanol mühitində, otaq temperaturunda, 24-48 saat müddətində müxtəlif ilidensianoasetamidlərin (və ya ilidenmalononitrillərin) malononitril və 1,3-diaminpropan ilə birmərhələli, üçkomponentli reaksiyası aparılmış və polyarlaşmış ikiyeqat rabitəli birləşmənin ilidensianoasetamid və ya ilidenmalononitril olmasından asılı olmayaraq əvəzlənmiş yeni dihidropirido[1,2-*a*]pirimidin (24a-j) törəmələrinin əmələ gəldiyi müəyyən olunmuşdur.



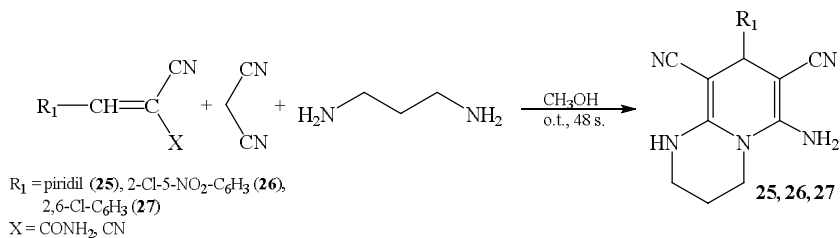
Reaksiyanın ehtimal edilən mexanizmi yuxarıda verilmiş 13a birləşməsinin mexanizmi ilə analogidir.

¹H NMR spektrinin 1.94 m.h. sahəsində tsiklin propil fraqmentinin mərkəzi CH₂ qrupunun iki protonuna uyğun multipletin, 3.38 m.h.-də azot atomuna birləşmiş CH₂ qrupunun iki protonuna uyğun tripletin, 3.86 m.h.-də azot atomuna birləşmiş digər CH₂ qrupunun iki protonuna uyğun tripletin, 7.41-7.52 m.h. intervalında aromatik halqanın

beş protonuna uyğun multiplətin və 7.84 m.h.-də NH₂ qrupunun iki protonuna uyğun sinqletin müşahidə olunması reaksiya sxemində göstərilən 6-amino-8-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-7,9-dikarbonitrilin (24a) alındığını deməyə əsas verir və ¹³C NMR spektri də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq edir.

Tərəfimizdən eyni reaksiya şəraitində polyarlaşmış ikiqat rabitəli birləşmə kimi piridilidensianoasetamid (və ya piridilidenmalononitril), 2-xlor-5-nitrobenzilidensianoasetamid (və ya 2-xlor-5-nitrobenzilidenmalononitril), 2,6-dixlorbenzylidensianoasetamidin (və ya 2,6-dixlorbenzilidenmalononitrilin) malononitril və 1,3-diaminpropan ilə birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasından dihidropirido[1,2-*a*]pirimidinlər deyil, uyğun əvəzlənmiş tetrahidropirido[1,2-*a*]pirimidin törəmələrinin (25, 26, 27) alındığı müəyyən edilmişdir.

¹H NMR spekstrinin 1.88 m.h. sahəsində CH₂ qrupunun iki protonuna uyğun multiplətin, 3.13 m.h.-də tam əvəzlənmiş azot atomuna birləşmiş CH₂ qrupunun iki protonuna uyğun multiplətin, 3.60 m.h.-də NH qrupuna birləşmiş CH₂ qrupunun iki protonuna uyğun multiplətin, 4.06 m.h.-də aromatik halqaya birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 6.27 m.h.-də NH₂ qrupunun iki protonuna uyğun sinqletin, 6.90 m.h.-də NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 7.18 m.h.-də piridin halqasının 2CH qrupunun iki protonuna uyğun dupletin və 8.51 m.h.-də piridin halqasının digər 2CH qrupunun iki protonuna uyğun dupletin müşahidə olunması yuxarıdakı reaksiya sxemində göstərilən 6-amino-8-(piridin-4-il)-1,3,4,8-tetrahidro-2H-pirido[1,2-*a*]pirimidin-7,9-dikarbonitril (25) birləşməsinin alındığını deməyə əsas verir və ¹³C NMR eksperimenti də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq edir.



Fikrimizcə, bu birləşmələrin alınmasının ehtimal etdiyimiz mexanizmi 24a-j birləşmələrinin alınma mexanizmi ilə analojidir və bunun

haqqında dissertasiyada ətraflı məlumat verilmişdir.

Ədəbiyyat məlumatlarında benzilidenmalononitrillər, malononitril (digər metilenaktiv birləşmələr) və aminlərlə çoxkomponentli reaksiyalarında aminlər olaraq alfatik aminlər, aminopiridinlər, aminopirimidinlər, aminoturşular və enaminlərin istifadə edilməsi göstərilmişdir. Lakin göstərilən məlumatlarda çoxkomponentli reaksiyalarda amin kimi etilendiamindən və 1,3-diaminopropan dan istifadə edilməmişdir.

Ədəbiyyatdan fərqli olaraq bu reaksiyalarda ilk dəfə etilendiamindən və 1,3-diaminopropan dan istifadə olunmuşdur. Beləliklə, müxtəlif monoəvzlənmiş benzilidenmalononitrillər (2-(4-(triflüormetil)benziliden)malononitril istisna olmaqla) və ya benzilidensianoasetamidlər, malononitril və etilendiaminin birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasından uyğun dihidroimidazo[1,2-*a*]piridinlərin əmələ gəldiyi aşkar edilmişdir. Bu reaksiyada benzilidenmalononitrillər olaraq dihalogenəvzli benzilidenmalononitrillər (diəvzlənmiş 2-[(4-hidroksi-3-metoksifenil)metiliden]propandinitril istisna olmaqla) götürüldükdə, reaksiya məhsulu kimi uyğun tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridinlər əmələ gəlməsi müəyyənləşdirilmişdir. Fikrimizcə, dihalogenəvzli benzilidenmalononitrillərdə benzol halqası müsbət induktiv qoşulmada iştirak etdiyindən tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridinlər sonrakı oksidləşməyə qarşı kifayət qədər davamlı olur.

Analoji üçkomponentli reaksiya 1,3-diaminopropan iştirakında aparıldıqda, reaksiya məhsulu olaraq əvzlənmiş yeni dihidropirido[1,2-*a*]pirimidin törəmələrinin alınması, bu reaksiyada diəvzlənmiş benzilidenmalononitrillər (və ya benzilidensianoasetamidlər) istifadə edildikdə isə məhsul olaraq əvzlənmiş tetrahidropirido[1,2-*a*]pirimidin törəmələrinin əmələ gəlməsi müəyyən edilmişdir.

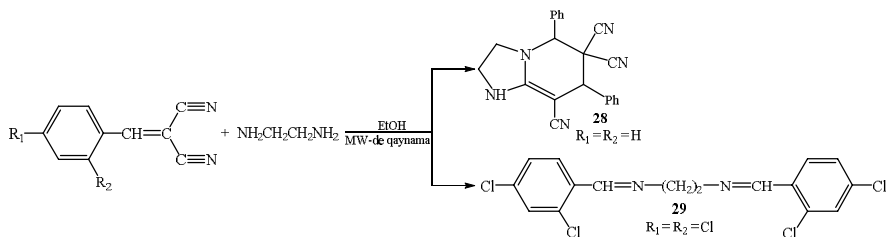
Müəyyənləşdirilmişdir ki, çoxkomponentli reaksiyada furfurilamin və ya 2-tiofenmetilamin götürüldükdə, reaksiya 2,6-diaminodihidropiridin törəmələrinin əmələ gəlməsi istiqamətinə yönəlir.

Eləcə də ilk dəfə olaraq *monoəvzlənmiş* benzilidenmalononitrillərin (və ya benzilidensianoasetamidlərin) malononitril və benzilaminlə birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasından məhsul kimi əvzlənmiş iminodihidropiridin törəmələrinin əmələ gəlməsi aşkar edilmişdir. Üçkomponentli reaksiyanı (*S*)-(-)-1-feniletilamin iştirakında apardıqda, optiki izomerliyə malik əvzlənmiş iminodihidropiridin törəmələri əldə olunmuşdur.

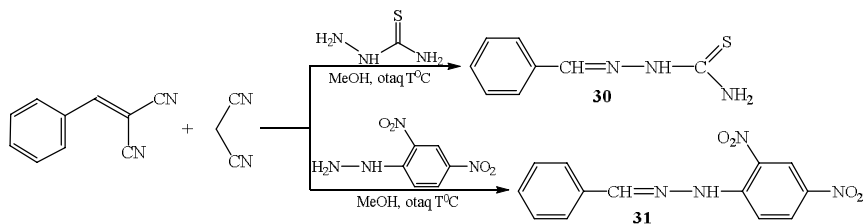
Benzilidenmalononitrillərin etilendiamin, tiosemikarbazid və 2,4-dinitrofenilhidrazinlə qarşılıqlı təsir reaksiyası

Etanolun qaynama temperaturunda benzilidenmalononitrilin etilendiaminlə adi və mikrodalğalı şüalanma şəraitində qarşılıqlı təsir reaksiyasından bitsiklik heterotsiklik 5,7-difenil-1,2,3,7-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,6,8(5H)-trikarbonitril (28) birləşməsinin əmələ gəlməsi müəyyən edilmişdir. Eyni reaksiya şəraitində 2-(2,4-dixlorbenziliden)malononitrilin etilendiaminlə qarşılıqlı təsir reaksiyasından isə uyğun azometinin (29) alınması aşkar olunmuşdur.

^1H , ^{13}C NMR spektrləri reaksiya sxemində göstərilən 5,7-difenil-1,2,3,7-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,6,8(5H)-trikarbonitrilin (28) və uyğun azometinin (29) əmələ gəldiyini təsdiqləmişdir.



Həmçinin benzilidenmalononitril, malononitril və tiosemikarbazid (yaxud 2,4-dinitrofenilhidrazin) arasında birmərhələli üçkomponentli kondensləşmə reaksiyası aparılmış və göstərilən reaksiya şəraitində malononitrilin reaksiyada iştirak etmədiyi prosedən malononitril, ammoniyak fraqmentlərinin ayrılması ilə uyğun azometin törəmələrinin (30 və 31) əmələ gəlməsi müəyyən edilmiş və quruluşları ^1H və ^{13}C NMR spektrlərinin köməyiylə təsdiq olunmuşdur.

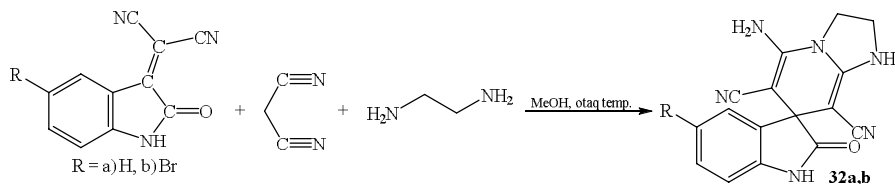


İzatilidenmalononitril əsasında funksionaləvzli birləşmələrin sintezi

Biooloji aktivliyə malik olan spirooksindollar çoxsaylı təbii birləş-

mələrin və dərman maddələrinin əsas quruluş hissələridir. İzatilidenmalononitrillər üzvi sintezdə vacib sintonlar olub, spirooksindollar və 3,3'-diəvəzlənmiş oksindolların sintezində geniş istifadə olunur. Spirooksindolların sintezi zamanı Mixael birləşmə, tsiklobirləşmə, bəzən də domino reaksiyaları geniş istifadə edilir. Eləcə də ədəbiyyatda müxtəlif reaksiya şəraitlərində izatilidenmalononitrillərin dialkil fosfit, difenil fosfit, α,β -doymamış ketonlar və metilenaktiv birləşmələrlə qarşılıqlı təsir reaksiyalarına aid işlərə rast gəlinir.

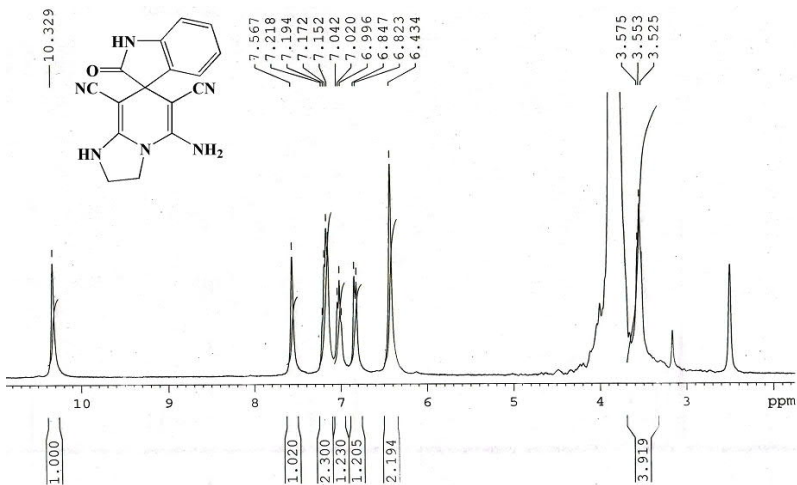
İzatilidenmalononitrilin malononitril və aminlərlə bir-mərhələli, üç-komponentli reaksiyası. Tədqiqatlarımızın bu hissəsində metanol mühitində, otaq temperaturunda izatilidenmalononitrilin (və ya bromizatilidenmalononitrilin) malononitril və etilendiamin ilə bir-mərhələli, üçkomponentli reaksiyası aparılmışdır. Reaksiya məhsulu olaraq ancaq uyğun dihidroimidazopiridin törəməsinin (32a,b) alınması müəyyən edilmişdir.



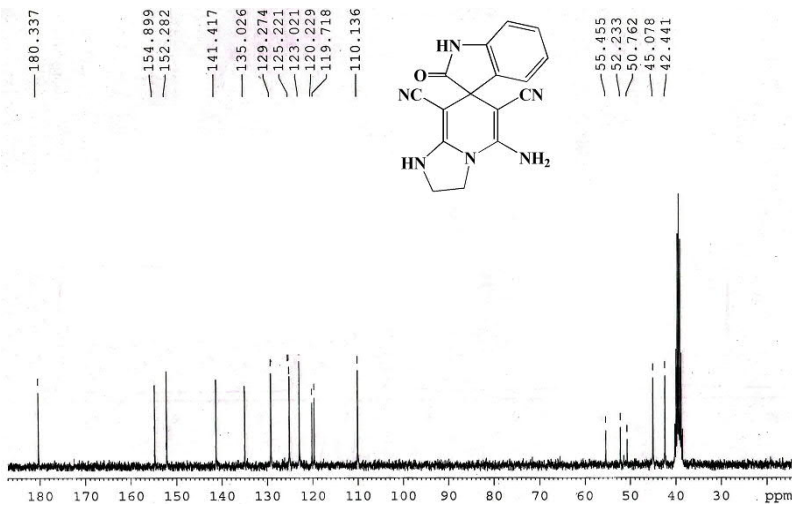
Reaksiyanın ehtimal edilən mexanizmi 13a birləşməsinin mexanizmi ilə oxşadır və bunun haqqında dissertasiyada ətraflı məlumat verilmişdir.

Sintez edilən 32a birləşməsinin quruluşunu xarakterizə edən ^1H və ^{13}C NMR spektrləri şəkil 12 və 13-də verilmişdir.

^1H NMR spekstrinin 3.55 m.h. sahəsində azot atomuna birləşmiş iki CH_2 qrupunun dörd protonuna uyğun tripletin, 6.43 m.h.-də NH_2 qrupunun iki protonuna uyğun sinqletin, 6.82-7.19 m.h. intervalında aromatik halqanın dörd protonuna uyğun multipletin, 7.57 m.h.-də NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin və 10.33 m.h.-də NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin müşahidə olunması reaksiya sxemində göstərilən 5-amino-2'-okso-2,3-dihidro-1H-spiro[imidazo[1,2-a]piridin-7,3'-indolin]-6,8-dicarbonitrilin (32a) alındığını deməyə əsas verir və ^{13}C NMR eksperimenti də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq edir.



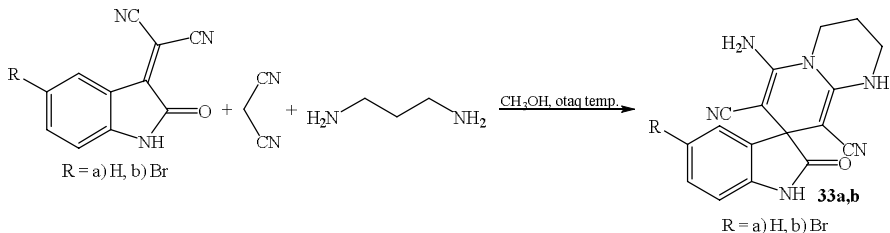
Şəkil 12. (32a)-Birləşməsinin ^1H NMR spektri



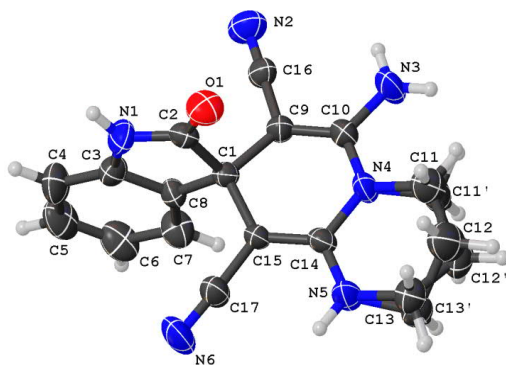
Şəkil 13. (32a)-Birləşməsinin ^{13}C NMR spektri

Araşdırmaların davamı olaraq yenə metanol mühitində, otaq temperaturunda izatilidenmalononitrillərin malononitril və 1,3-diaminopropan ilə birmərhələli, üçkomponentli reaksiyası aparılmışdır. Reaksiya nəticəsində yaxşı çıxımla tetrapirido[1,2-a]pirimidin törəməsinin (33a,b) əmələ gəldiyi müəyyənləşdirilmişdir. Reaksiya ehtimal etdiyimiz mexanizmi pirido[1,2-a]pirimidin (24a-j) törəmələrinin

alınma reaksiyasının mexanizmi ilə analojidir və dissertasiyada ətraflı məlumat verilmişdir.

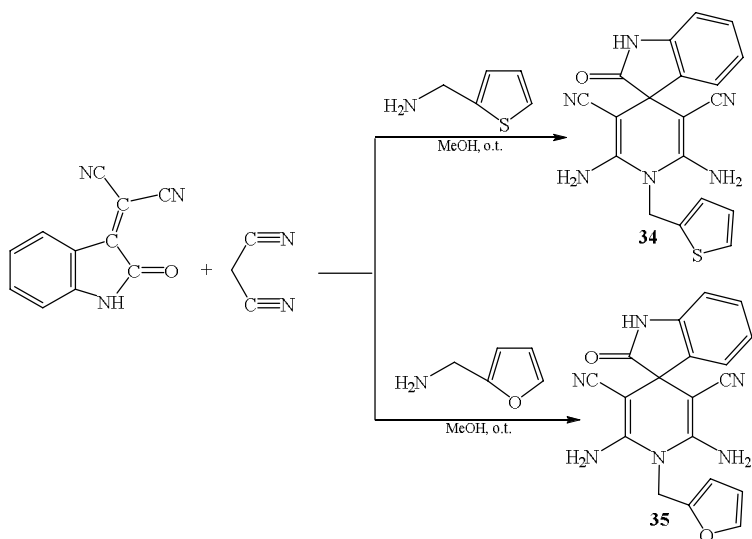


^1H NMR spektrinin 1.92 m.h. sahəsində tsiklik propil fraqmentinin mərkəzi CH_2 qrupunun iki protonuna uyğun multipletin, 3.17 m.h.-də azot atomuna birləşmiş CH_2 qrupunun iki protonuna uyğun tripletin, 3.62 m.h.-də digər azot atomuna birləşmiş CH_2 qrupunun iki protonuna uyğun tripletin, 6.33-7.19 m.h. intervalında aromatik halqanın üç protonuna, NH_2 qrupunun iki protonuna və NH qrupunun bir protonuna uyğun multipletin, eləcə də 10.24 m.h.-də digər NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin müşahidə olunması reaksiya sxemində göstərilən 6'-amino-2-okso-1',2',3',4'-tetrahidrospiro[indolin-3,8'-pirdo[1,2-a]pirimidin]-7',9'-dikarbonitril (33a) birləşməsinin alındığını deməyə əsas verir. RQA (şəkil 14) və ^{13}C NMR eksperimenti də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq edir.

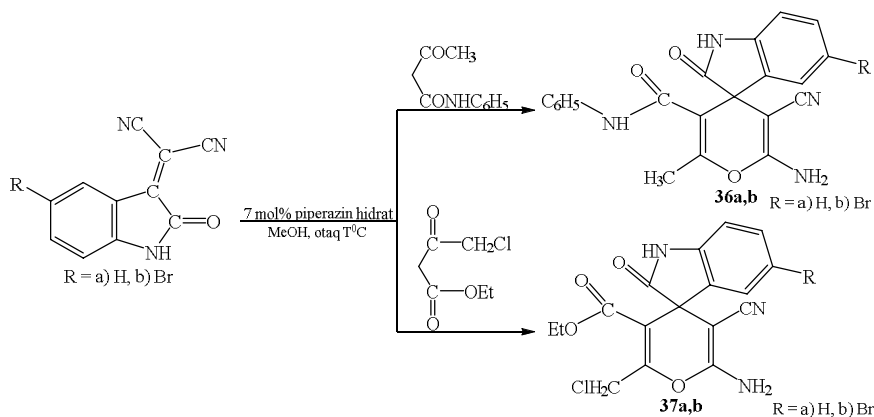


Şəkil 14. 33a-Birləşməsinin molekulyar quruluşu

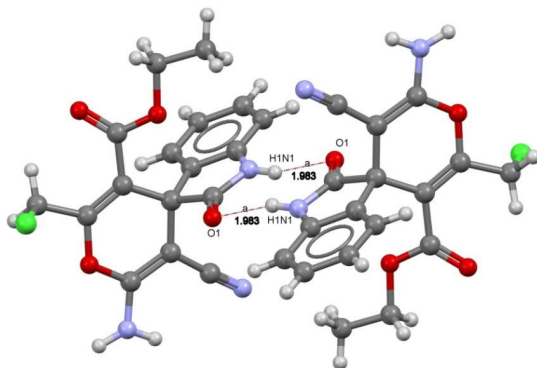
Növbəti araşdırmamızda metanol mühitində, otaq temperaturunda izatilidenmalononitrilin malononitril və furfurilamin (və ya 2-tiofenmetilamin) ilə birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasından uyğun diaminodihidropiridin törəməsi (34, 35) sintez edilmişdir.



İzatilidenmalononitrillərin asetoasetanilid və 4-xlorasetoasetat turşusunun etil efiri ilə reaksiyası. Metanol mühitində, otaq temperaturunda, əsasi katalizator olaraq 7 mol% piperazin hidrat (və ya metil piperazin) iştirakında izatilidenmalononitrilin (və ya 2-(5-brom-2-oksoindolin-3-yliden)malononitril) asetoasetanilid (və ya 4-xlorasetoasetat turşusunun etil efiri) ilə Mixael birləşmə reaksiyasından uyğun sianospiro[indolin-3,4'-piran]-törəmələri (36a,b və 37a,b) sintez olunmuşdur.



Sintez edilmiş 37a birləşməsinin RQA molekulyar quruluşu şəkil 15-də verilmişdir.



Şəkil 15. 37a-Birləşməsinin molekulyar quruluşu

Sintez olunmuş 35a-birləşməsinin molekulyar quruluşunun analizindən belə nəticəyə gəlmək olur ki, kristal qəfəsdə molekullar arasında bir molekulun NH qrupunun azot atomu ilə digər molekulun $N=C=O$ qrupunun oksigen atomu arasında hidrogen rabitələri əmələ gəlmişdir.

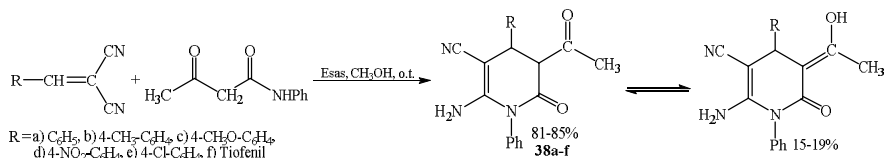
Eləcə də izatilidenmalononitril, malononitril və furfuralaminin (və ya 2-tiofenmetilaminin) birmərhələli, üçkomponentli reaksiyası aparılaraq uyğun diaminodihidropiridin törəməsinin alındığı təsdiq edilmişdir. Bundan başqa piperazin hidrat (və ya metil piperazin) iştirakında izatilidenmalononitrillərə asetoasetanilid və 4-xlorasetoasetat turşusunun etil efininin Mixael birləşmə reaksiyası vasitəsilə uyğun sianospiro[indolin-3,4'-piran] törəmələrinin sintez metodu işlənib hazırlanmışdır.

Benzilidenmalononitrillərin və ya ilidensianoasetoamidlərin metilenaktiv birləşmələr ilə Mixael birləşmə reaksiyası

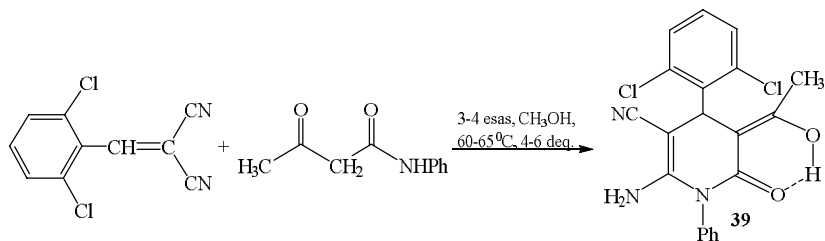
Benzilidenmalononitrillər və ya ilidensianoasetoamidlər polyarlaşmış ikiqat rabitəli birləşmələrdir. Elektroakseptor qruplar olan nitril və amid qrupları bu birləşmələrdə ikiqat rabitəni polyarlaşdırır. Nəticədə müxtəlif əsaslar iştirakında bu birləşmələrin nukleofil agentlərlə qarşılıqlı təsirindən funksionaləvəzli birləşmələr əmələ gəlir.

Benzilidenmalononitrillərin asetoasetanilid ilə Mixael birləşmə reaksiyası və Mixael adduktlarında keto-enol tautomerlik. Əvəzlənmiş benzilidenmalononitrillərə ($R=a-e$) və ya tiofenilidenmalononitrilə ($R=f$) asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyası müxtəlif

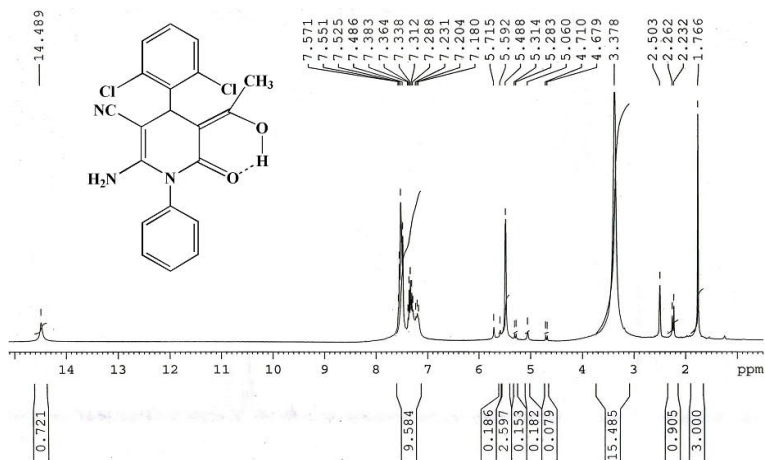
əsaslar (piperidin, piperazin hidrat, metilpiperazin, trietilamin) iştirakında, metanol mühitində, otaq temperaturunda aparılmış və asetil əvəzli uyğun piridin törəmələri sintez edilmişdir. Yerinə yetirilən NMR tədqiqatları (38a-f) birləşmələrinin məhlul sistemlərində *keto-enol* tautomerliyinin olmasını təsdiq etmişdir. Siqnalın integral intensivliklərinə əsasən 85% keto, 15% enol formada olması müəyyən olunmuşdur.



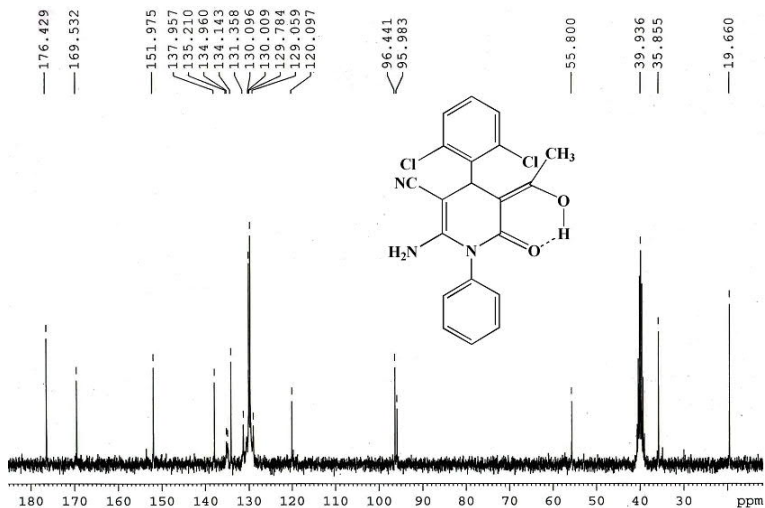
2,6-Dixlorbenzilidenmalononitrilə asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyası müxtəlif əsaslar (piperidin, piperazin hidrat, metilpiperazin, trietilamin) iştirakında, metanol mühitində, 60-65°C temperaturda 4-6 dəqiqə isidilməklə aparılmışdır. Alınan 39-birləşməsinin NMR tədqiqatları məhlulda dayanıqlı enol formanın olmasını göstərmişdir. Fikrimizcə, bu birləşmədə enol formanın (83.51%) üstünlük təşkil etməsi, hidroksil qrupunun hidrogen atomunun molekul daxili hidrogen rabitəsində iştirak etməsi ilə əlaqədardır. Alınan 39-birləşməsinin ¹H və ¹³C NMR spektrləri şəkil 16 və 17-də verilmişdir.



¹H NMR spektrinin 1.77 m.h. sahəsində CH₃ qrupunun üç protonuna, 5.49 m.h.-də NH₂ və aromatik halqaya birləşmiş CH qrupunun üç protonuna uyğun sinqletlərin, 7.18-7.57 m.h. intervalında iki aromatik halqanın səkkiz protonuna uyğun multipletin və 14.49 m.h.-də enol formanın OH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin müşahidə olunması reaksiya sxemində göstərilən 2-amino-4-(2,6-dixlorfenil)-5-(1-hidroksietiliden)-6-okso-1-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitrilin (39) alındığını göstərir. Eləcə də ¹³C NMR spektri göstərilən nəticəni bir daha təsdiq etmişdir.



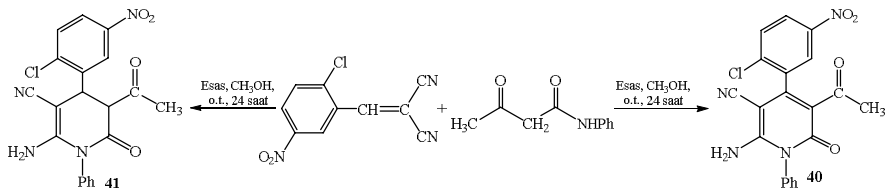
Şəkil 16. (39)-Birləşməsinin ¹H NMR spektri



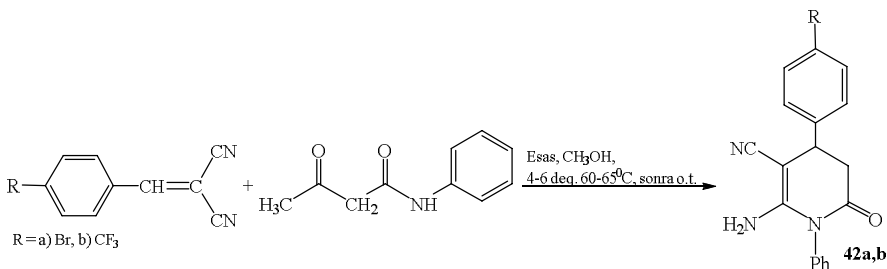
Şəkil 17. (39)-Birləşməsinin ¹³C NMR spektri

Eləcə də 2-(2-xlor-5-nitrobenziliden)malonitrilin asetoasetanilid ilə Mixael birləşmə reaksiyası müxtəlif əsaslar (piperidin, piperazin hidrat (7 mol%), metilpiperazin, trietilamin) iştirakında, metanol mühitində, otaq temperaturunda 24 saat saxlanılmaqla həyata keçirilmişdir. Reaksiya zamanı 15 dəqiqə sonra ilkin kristalların əmələ gəlməsi müşahidə olunmuşdur. Bu kristalların NMR spektrlərinin analizi 40-birləşməsinin əmələ gəldiyini təsdiq etmişdir. Reaksiya qarışıqının

digər hissəsindən isə əmələ gələn kristalların 41-birləşməsi olduğu müəyyənləşdirilmişdir.

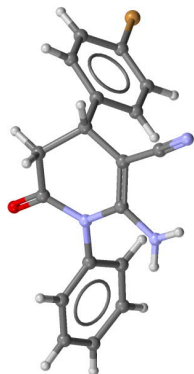


2-(4-Brombenziliden)malononitril və 2-(4-(triflüormetil)benziliden)-malononitrilə asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyası da müxtəlif əsaslar (piperidin, piperazin hidrat, metilpiperazin, trietilamin) iştirakında, metanol mühitində, 60-65°C temperaturda 4-6 dəqiqə qızdırıldıqdan sonra otaq temperaturunda 48 saat saxlanılmaqla aparılmışdır. Aparılan NMR tədqiqatları ilə piridin halqasına birləşmiş asetil qrupunun molekuldan ayrılması müəyyənləşdirilmişdir. Uyğun spektrlərdə 5.88 m.h. (42a) və 5.93 m.h.-də (42b) molekularda NH₂ qrupunun, 2.75-3.44 m.h. (42a) və 2.78-3.26 m.h. intervallarında (42b) dd-dd-ə parçalanmış CH₂ qrupunun, 3.95 m.h. (42a) və 4.07 m.h.-də (42b) CH qrupuna uyğun triplet signalının müşahidə olunması 36a,b-birləşmələrinin əmələ gəlməsini deməyə əsas vermişdir.



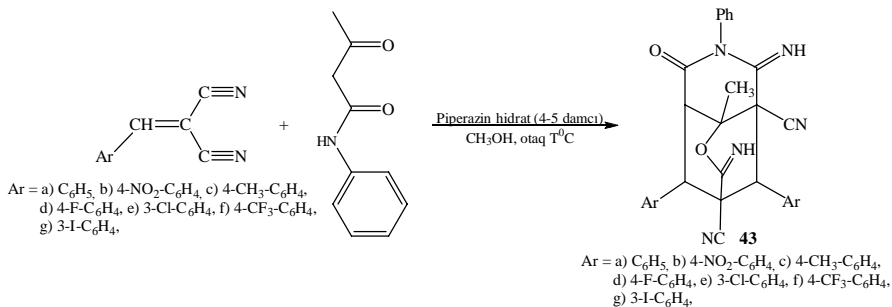
¹H NMR spektrinin 2.78-3.17 m.h. sahəsində CH₂ qrupunun iki protonuna uyğun duplet-dupletin, 3.95 m.h.-də aromarik halqaya birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun tripletin, 5.88 m.h.-də NH₂ qrupunun iki protonuna uyğun sinqletin və 7.21-7.62 m.h. intervalında iki aromatik halqanın doqquz protonuna uyğun multipletin müşahidə olunması reaksiya sxemində göstərilən 2-amino-4-(4-bromfenil)-6-okso-1-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitril (42a) birləşməsinin alındığını göstərir. Eləcə də ¹³C NMR spektri göstərilən nəticəni bir daha təsdiq etmişdir.

Sintez edilən 42a birləşməsinin RQA molekulyar quruluşu şəkil 18-də verilmişdir.



Şəkil 18. 42a-Birləşməsinin molekulyar quruluşu

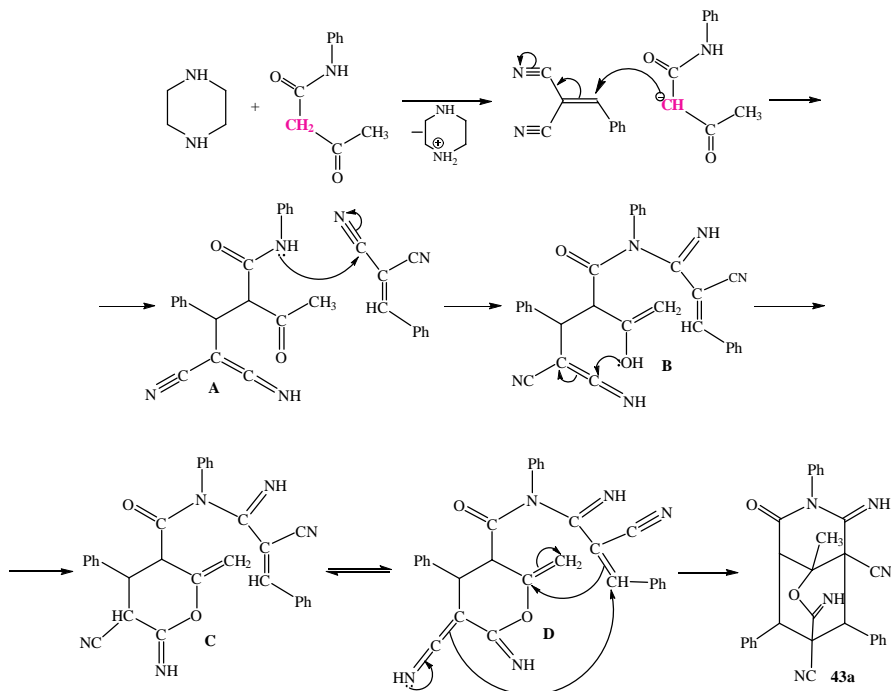
Benzilidenmalonitrillərə asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyası vasitəsilə tritsiklik birləşmələrin sintezi. Tədqiqatların davamı olaraq otaq temperaturunda, həlledici kimi metanol, əsas olaraq piperazin hidrat (və ya metilpiperazin) iştirakında 2 mol benzilidenmalonitril ilə asetoasetanilidin reaksiyasından məhsul olaraq yalnız müvafiq tritsiklik heterotsikllərin (43a-g) əmələ gəlməsi aşkar edilmişdir.



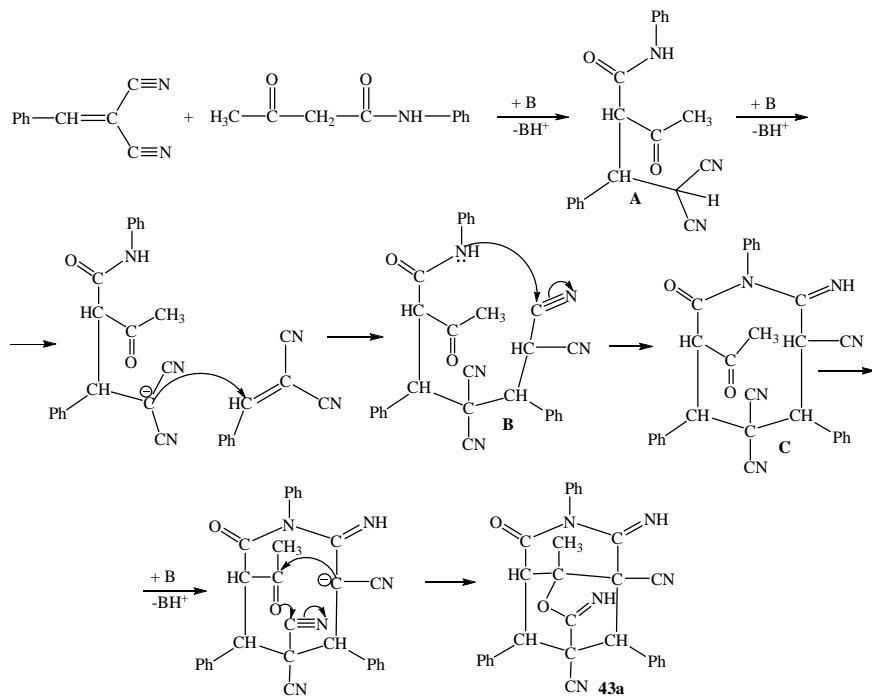
¹H NMR spektrinin 1.91 m.h. sahəsində CH₃ qrupunun üç protonuna uyğun sinqletin, 3.95 m.h.-də aromatik halqaya birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 4.49 m.h.-də molekulda N-C=O qrupuna birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 4.94 m.h.-də digər aromatik halqaya birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 7.37-7.64 m.h. intervalında üç aromatik halqanın on-beş protonuna uyğun multipletin, 7.88 m.h.-də NH qrupunun bir proto-

nuna uyğun sinqletin və 9.20 m.h.-də digər NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin müşahidə olunması reaksiya sxemində göstərilən 2,5-diimino-8a-metil-7-okso-4,6,9-trifeniltetrahidro-2H-3,8-metanopirano[3,2-c]piridin-3,4a(4H,5H)-dikarbonitril (43a) birləşməsinin əmələ gəldiyini deməyə əsas verir. RQA və ^{13}C NMR spektri də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq edir.

Tərəfimizdən əmələ gələn heterotiklin alınmasına iki ehtimal olunan mexanizm təklif edilmişdir: *a)* çevrilmə nəticəsində əmələ gələn A–Mixel adduktundakı NH qrupunun elektron cütü ilə ikinci arilidenmalonitril molekulunun elektrofil mərkəzlərindən biri olan nitril qrupunun (CN) karbon atomuna nukleofil həmləsi ilə B–aralıq intermediatı əmələ gəlir. Sonra B–intermediatında olan asetil qrupu enollaşır. Enol formanın OH qrupunun oksigen atomunun elektron cütü ilə imin formaya keçən nitril qrupunun karbon atomuna nukleofil həmləsi nəticəsində C–aralıq intermediatı formalaşır. Sonuncu mərhələdə C-intermediatının ikiqat tsiklləşməsi nəticəsində tritsiklik pirano[3,2-c]piridin törəməsi (43a-g) əmələ gəlir.



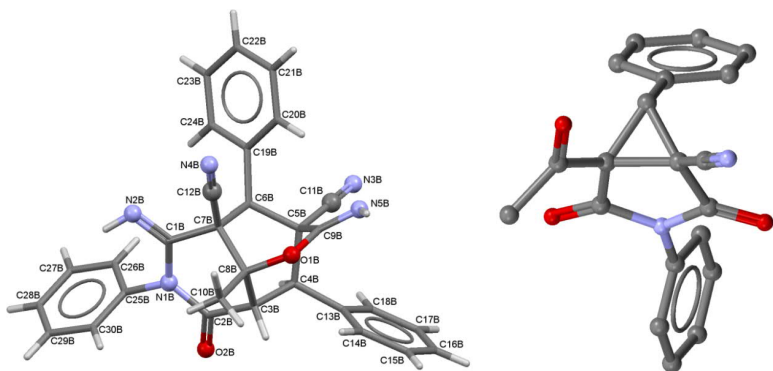
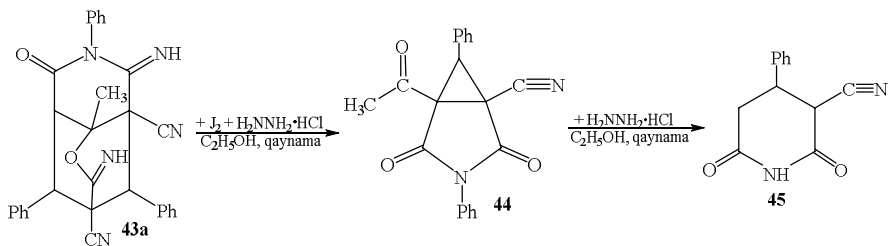
b) İkinci ehtimal etdiyimiz mexanizmə görə A–Mixael adduktunda iki elektroakseptor nitril qrupunun birləşdiyi CH qrupuna əsasın təsirindən əmələ gələn nukleofil agentin (uyğun anionun) digər benziliden-malononitril molekulunun =CH elektrofil mərkəzinə nukleofil həmləsi nəticəsində B–aralıq intermediatı formalaşır. Sonra B–aralıq intermedia-tında NH qrupundakı azot atomunun elektron cütü ilə nitril qrupunun karbon atomuna nukleofil həmləsi baş verir və C–aralıq intermediatı əmələ gəlir. Yenidən C–aralıq intermediaatına əsasın təsirindən yaranan uyğun anionun karbonil qrupunun karbon atomuna, həmçinin eyni za-manda karbonil qrupunun oksigen atomunun nitril qrupunun karbon ato-muna həmləsi ilə üçüncü tsikl formalaşır və 43a-birləşməsi əldə olunur.



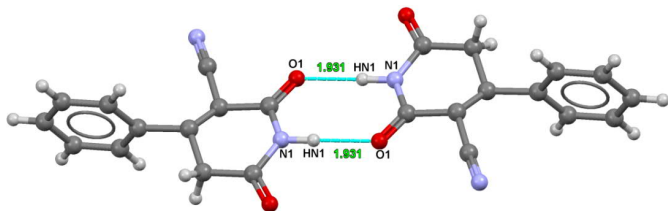
Sonrakı tədqiqatlarda 2,5-diimino-8a-metil-7-okso-4,6,9-trifenilte-trahidro-2H-3,8-metanopirano[3,2-c]piridin-3,4a(4H,5H)-dikarbonit-ril (43a) birləşməsinin yod və hidrazin hidroxlorid iştirakında, etil spirtində qaynadılmasından 5-asetil-2,4-diokso-3,6-difenil-3-azabi-tsiklo[3.1.0]heksan-1-karbonitril birləşməsi (44), sonuncunun hidra-zin hidroxlorid iştirakında etil spirti mühitində qaynadılmasından isə

(45) monotsiklinin əmələ gəlməsi müəyyən olunmuşdur.

Sintez edilən 43a-45 birləşmələrinin RQA molekulyar quruluşları şəkil 19-20-də verilmişdir.



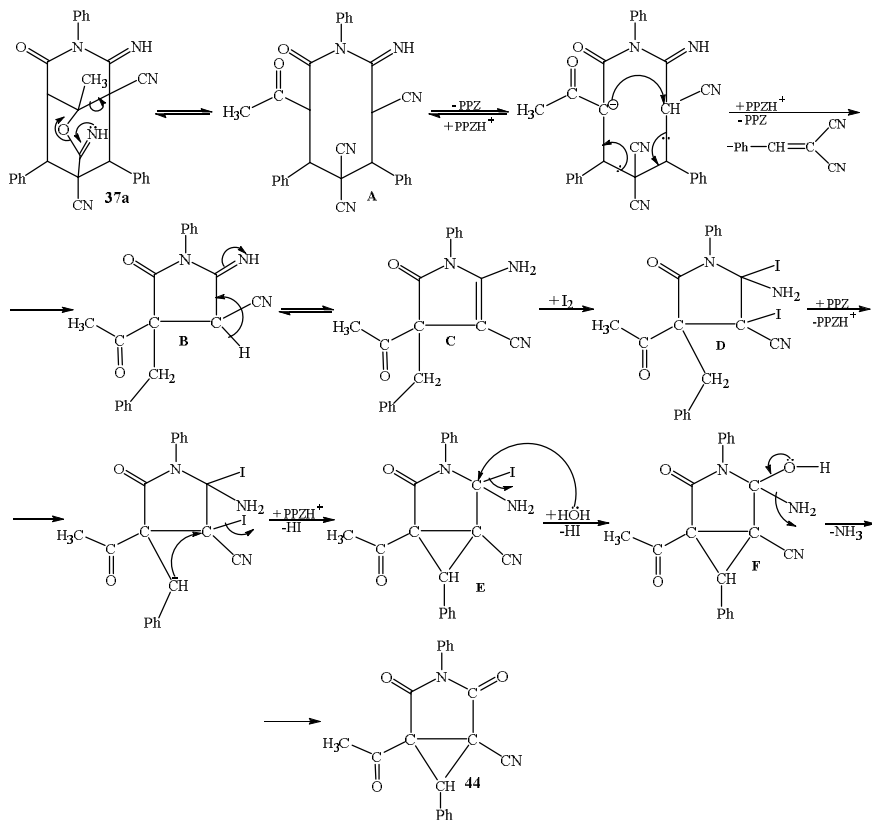
Şəkil 19. 43a və 44 Birləşmələrinin molekulyar quruluşu



Şəkil 20. 45-Birləşməsinin molekulyar quruluşu

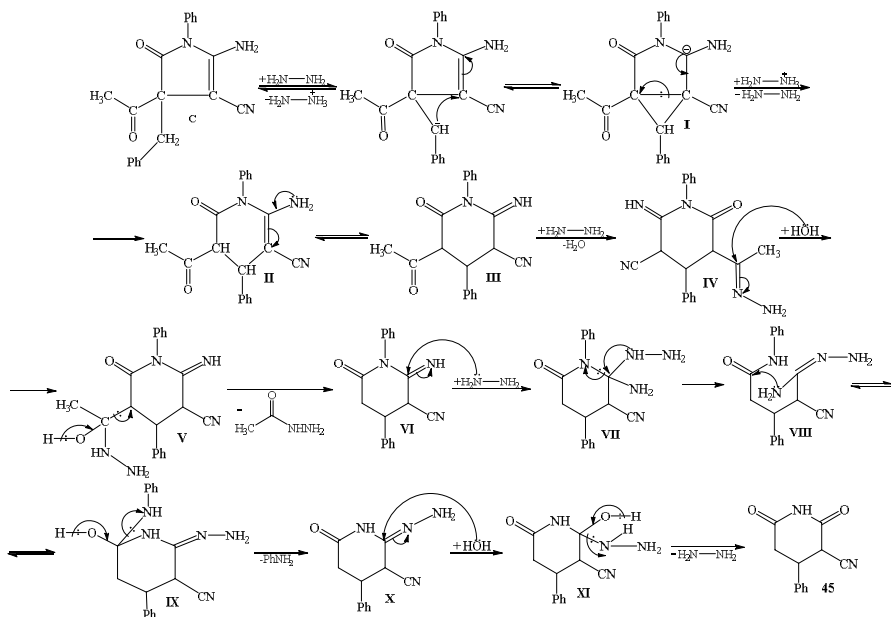
Reaksiyanın ehtimal etdiyimiz mexanizminə görə tritsiklik 37a-birləşməsi elektron sıxlığının yenidən paylanması nəticəsində A-aralıq intermediat formasına keçir. Piperazin əsası iştirakında A-aralıq intermediatında əmələ gələn anionda nukleofil hissəciyin CH qrupuna həmləsi, elektron sıxlığının yenidən paylanması C-C rabitələrinin qırılması və molekuldan benzilidenmalononitril molekulunun ayrılması nəticəsində B-aralıq intermediatı əmələ gəlir. B-aralıq intermediatında elektron sıxlığının yenidən paylanması baş verir, hidrogenin

NH qrupuna birləşməsi ilə C-aralıq intermediatı formalaşır. C-aralıq intermediatının ikiqat rabitəsinə yodun birləşməsi vasitəsilə D-aralıq intermediatı əldə olunur. Əsasın təsirindən D-aralıq intermediatı uyğun aniona çevrilir. Alınan anionda mənfi yüklənmiş karbon atomunun (nukleofil hissəciyin) nisbi müsbət yüklənmiş karbon atomuna (elektrofil mərkəzinə) həmləsi baş verir, molekuldan HI ayrılması ilə üçüzvlü tsikl formalaşır və E-aralıq intermediatı əmələ gəlir. Sonrakı mərhələdə su molekulunun oksigen atomunun yodun birləşdiyi karbon atomuna həmləsi nəticəsində molekuldan HI ayrılır və F-aralıq intermediatı formalaşır. Yekun mərhələdə F-aralıq intermediatında oksigen atomunun elektron sıxlığının karbon atomuna ötürülməsi və molekuldan ammonyakın ayrılması ilə 44-birləşməsi əmələ gəlir.



Tritsiklə hidrazinhidrat ilə təsir etdikdə reaksiya yuxarıda verilən ehtimal olunan mexanizmə analogi olaraq baş verir. Fikrimizcə, əmələ

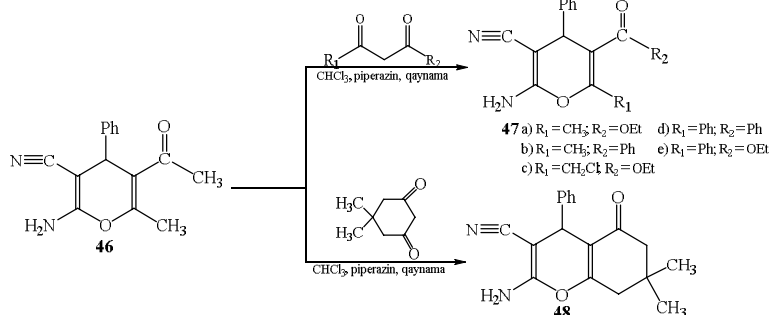
gələn C-aralıq intermediatı hidrazin hidrat əsası iştirakında uyğun aniona çevrilir. Mənfi yüklü karbon atomunun ikiqat rabitənin karbon atomuna nukleofil həmləsi nəticəsində I-aralıq intermediatı əmələ gəlir. Hidrazinin dördlü ammonium duzundan hidrogen I-aralıq intermediatına verilməklə elektron sıxlığı müvafiq qaydada ötürülür, üçüzvlü tsikldə C–C rabitəsi qırılır və II-aralıq intermediatı formalaşır. NH₂ qrupunda azot atomunun elektron cütünün ikiqat rabitəyə ötürülməsi və elektron sıxlığının ikiqat rabitənin digər karbon atomuna yerdəyişməsi nəticəsində II-aralıq intermediatı III-aralıq intermediatına çevrilir. Hidrazinin azot atomunun elektron cütü ilə III-aralıq intermediatının asetil qrupunun elektrofil karbon atomuna həmləsi baş verir və suyun ayrılması nəticəsində uyğun hidrazon (IV) əmələ gəlir. Ayrılan sudakı oksigenin elektron cütü ilə hidrazonun karbon atomuna nukleofil həmləsi nəticəsində V-aralıq intermediatı yaranır. Əmələ gəlmiş V-aralıq intermediatında hidroksil qrupunun elektron sıxlığının karbon atomuna ötürülməsi ilə molekuldan asethidrazid molekulu ayrılır və VI-aralıq intermediatı formalaşır. Sonra VI-aralıq intermediatında elektrofilliyi daha çox olan imin qrupunun karbon atomuna hidrazinin azot atomunun həmləsi baş verir və VII-aralıq intermediatı əmələ gəlir. Yeni yaranan VII-aralıq intermediatında azot atomunun elektron cütünün karbon atomuna ötürülməsi və öz növbəsində elektron sıxlığının fenil qrupunun birləşdiyi azot atomuna tərəf yerdəyişməsi, C–N rabitəsinin qırılması nəticəsində VIII-aralıq intermediatı formalaşır. Növbəti mərhələdə VIII-aralıq intermediatında əmələ gələn NH₂ qrupunun azot atomunun elektron cütü ilə C=O qrupunun elektrofil karbon atomuna nukleofil həmləsi baş verir və nəticədə VIII-aralıq intermediatı IX-aralıq intermediatına çevrilir. Elektron sıxlığının IX-aralıq intermediatında hidroksil qrupundan karbon atomuna, eləcə də karbon atomundan azot atomuna tərəf ötürülməsi və molekuldan anilin ayrılması nəticəsində X-aralıq intermediatı əmələ gəlir. Suyun hidroksil qrupunda oksigen atomunun elektron cütü ilə X-aralıq intermediatındakı imin qrupunun karbon atomuna həmləsi baş verir və XI-aralıq intermediatı yaranır. Son mərhələdə XI-aralıq intermediatında hidroksil qrupundan elektron sıxlığının karbon atomuna ötürülməsi və molekuldan hidrazinin ayrılması ilə 45-birləşməsi formalaşır.



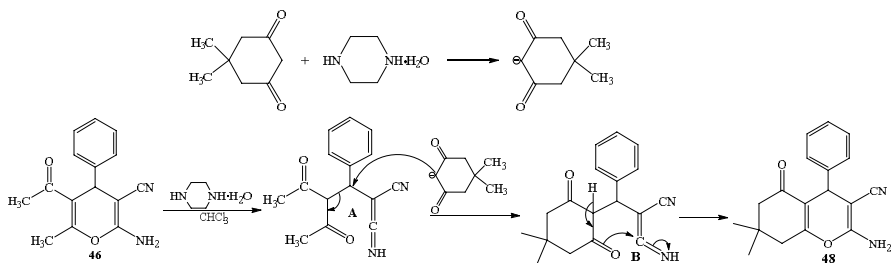
5-Asetil-2-amino-6-metil-4-fenil-4h-piran-3-karbonitrilin müxtəlif metilenaktiv reagentlərlə alkilləşmə reaksiyası

Tərəfimizdən mikrodalğalı sobada, xloroform mühitində, katalitik miqdarda (7 mol%) piperazin hidrat iştirakında 5-asetil-2-amino-6-metil-4-fenil-4*H*-piran-3-karbonitrilin (46) asetosirkə efiri (və ya dimedon, benzoilaseton, 4-xlorasetoasetat turşusunun etil efiri, dibenzoilmetan və benzoilsirkə turşusunun etil efiri) ilə reaksiyası aparılmış və uyğun 4*H*-piran-3-karbonitril törəmələrinin alınması aşkar olunmuşdur.

¹H və ¹³C NMR spektrləri reaksiya sxemində göstərilən uyğun əvəzlənmiş piran törəmələrinin (47a-e və 48) əmələ gəldiyini təsdiq etmişdir.

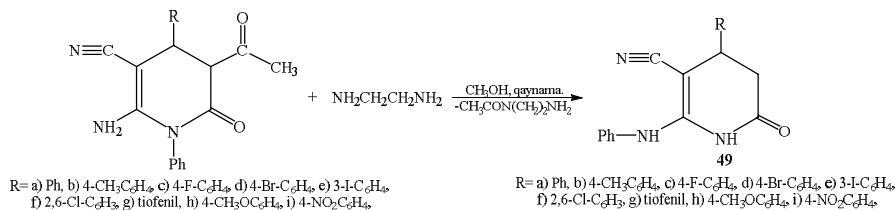


Ehtimal etdiyimiz reaksiya mexanizminə görə piperazin hidratın dimedon molekuluna təsirindən müvafiq anion əmələ gəlir. Reaksiya mühitinin təsirindən götürülmüş molekuldakı piron halqası açılır və alınan addukta (A) dimedonun anionunun nukleofil həmləsi nəticəsində B-intermediatı formalaşır. Bundan sonra B-intermediatı enol formaya keçir, enol formanın oksigen atomunun elektron cütü ilə molekuldakı imin formanın karbon atomuna nukleofil həmləsi ilə uyğun 4H-piron (48) halqası əmələ gəlir. Reaksiyanın ehtimal edilən mexanizmi aşağıda verilmişdir:



Asetiltetrahidropiridin törəmələrində yenidənqruplaşma

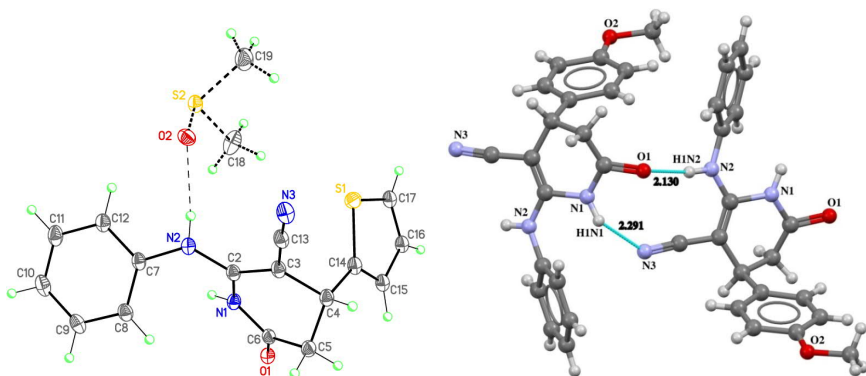
Araşdırmalarımız bu istiqamətdə yenə də davam etdirilmişdir. Benzilidenmalononitrillər və tiofenilidenmalononitril ilə asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyasından uyğun 1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitrillər alınmışdır. Sonra işə alınmış asetiltetrahidropiridin törəmələrinə metanolun qaynama temperaturunda etilendiaminlə təsir edilmişdir. Tədqiqatlar asetil qrupunun qopması ilə molekulda qruplaşmanın baş verməsini və yeni piron törəmələrinin əmələ gəlməsini göstərmişdir.



Başlanğıc maddələrin ^1H NMR spektrlərinin 2.33 m.h.-də molekulda olan asetil fraqmentinin CH_3 qrupuna uyğun sinqlet, 4.09 və 4.27 m.h.-lərində 2 CH qrupuna uyğun duplet və 5.92 m.h.-də NH_2 qrupuna

uyğun sinqlet siqnalları əmələ gələn maddələrin ^1H NMR spektrlərində yoxa çıxır. Əvəzində ^1H NMR spektrlərində 2.69 və 3.10 m.h.-də molekulda yeni əmələ gələn CH_2 qrupuna uyğun ikiqat duplet, 3.94 m.h.-də CH qrupuna uyğun triplet, 8.86 və 10.22 m.h.-də 2 NH qruplarına uyğun iki sinqlet əmələ gəlir ki, bu da yenidən qruplaşmanın getməsinə deməyə əsas verir.

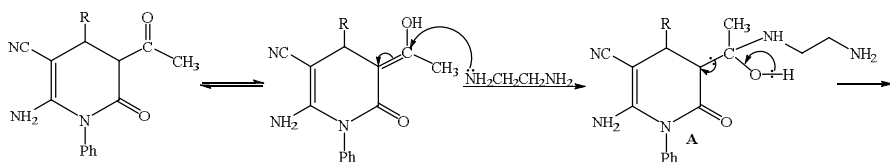
^1H NMR spektrin 2.69 m.h. sahəsində CH_2 qrupunun bir protonuna uyğun duplet-dupletin, 3.10 m.h.-də CH_2 qrupunun digər bir protonuna uyğun duplet-dupletin, 3.94 m.h.-də aromatik halqaya birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun tripletin, 6.96-7.42 m.h. intervalında iki aromatik halqanın on protonuna uyğun multiplətin, 8.86 m.h.-də NH qrupunun bir protonuna və 10.22 m.h.-də digər NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletlərin müşahidə olunması reaksiya sxemində göstərilən 2-anilino-6-okso-4-fenil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitrilin (49a) əmələ gəldiyini deməyə əsas verir. RQA (şəkil 21) və ^{13}C NMR spektri də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq edir.



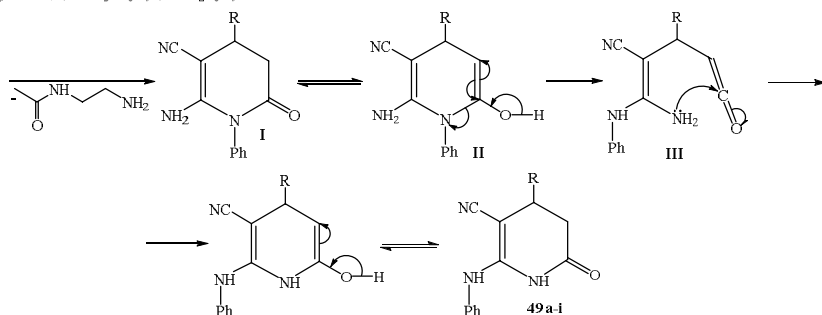
Şəkil 21. (49g) və (49h)-Birləşmələrinin molekulyar quruluşu

2-Anilino-4-(4-metoksifenil)-6-okso-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitril (49h) molekulunun molekulyar quruluşuna nəzər yetirdikdə, kristal qəfəsdə molekulda iki vəziyyətdə hidrogen rabitələrinin yarandığı aşkar görünür. Belə ki, bir molekulun piridon tsiklinin NH qrupunun azot atomu ilə digər molekulun nitril qrupunun azot atomu arasında, eləcə də bir molekuldakı piridon tsiklinin $\text{C}=\text{O}$ qrupunun oksigen atomu ilə digər molekulun NH qrupunun azot atomu arasında hidrogen rabitələri əmələ gəlmişdir.

Ehtimal etdiyimiz reaksiya mexanizminə görə götürülən mühitdə 5-asetil-2-amino-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitril törəmələri müvafiq enol formaya keçir. Etiendiamin molekulundakı amin qrupunda azot atomu elektron cütü ilə enol formanın karbon atomuna nukleofil həmlə edərək A-intermediatını əmələ gətirir. Sonra A-intermediatında dehidratlaşma baş verir və B-intermediatı formalaşır. Yeni B-intermediatına suyun nukleofil birləşməsi və protonun ayrılması ilə C-intermediatı yaranır. Sonra C-intermediatında elektron cütünün uyğun ötürülməsi və molekuldan sirkə turşusunun müvafiq amidinin ayrılması nəticəsində I-aralıq reaksiya məhsulu əmələ gəlir. Növbəti mərhələdə I-aralıq reaksiya məhsulu enol formaya (II) keçir. Enol formada (II) elektron sıxlığının ötürülməsi ilə tsikl açılır və III-intermediatı formalaşır. Sonda III-intermediatında amin qrupunda azot atomu elektron cütü ilə keten fraqmentindəki elektrofil mərkəz olan karbon atomuna nukleofil həmlə edərək yeni tsikl formalaşır və elektron sıxlığının sonrakı ötürülməsi ilə reaksiya məhsulu əmələ gəlir.



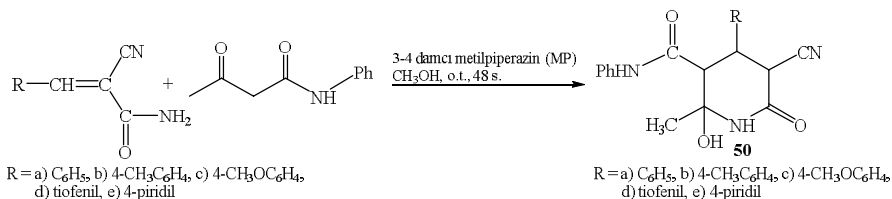
R= a) Ph, b) 4-CH₃C₆H₄, c) 4-F-C₆H₄,
d) 4-Br-C₆H₄, e) 3-I-C₆H₄, f) 2,6-Cl₂C₆H₃,
g) tiopenil, h) 4-CH₃OC₆H₄, i) 4-NO₂C₆H₄



Bəzi ilidensianoasetamidlərin metilenaktiv birləşmələrlə Mixael birləşmə reaksiyası

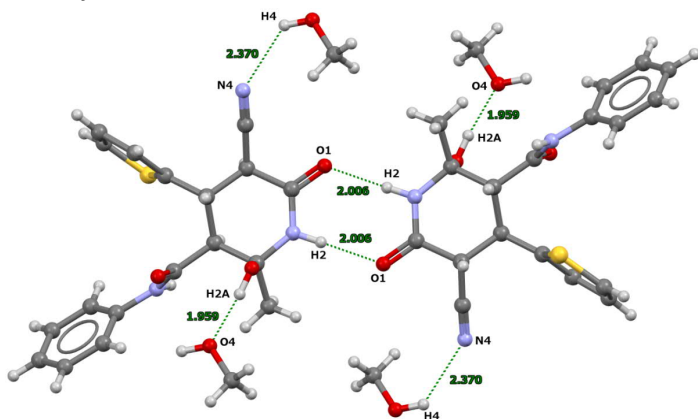
Tədqiqatlarımızın davamı olaraq metanol mühitində, katalitik miqdarda metilpiperazin (MP) iştirakında, otaq temperaturunda, 24-48 saat müddətində müxtəlif ilidensianoasetamidlərin asetoasetanilid

ilə Mixael birləşmə reaksiyası aparılmış və yeni əvəzlənmiş piridon törəmələrinin (50 a-e) əmələ gəlməsi müəyyən edilmişdir.



¹H NMR spektrinin 1.51 m.h. sahəsində CH₃ qrupunun üç protonuna uyğun sinqletin, 3.21 m.h.-də amid qrupuna birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 4.04 m.h.-də aromatik halqaya birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun tripletin, 4.48 m.h.-də nitril qrupuna birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 6.20 m.h.-də OH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 6.96-7.48 m.h. intervalında iki aromatik halqanın on protonuna uyğun multipletin, 8.94 m.h.-də NH qrupunun bir protonuna və 9.78 m.h.-də digər NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletlərin müşahidə olunması reaksiya sxemində göstərilən 5-siano-2-hidroksi-2-metil-6-okso-N,4-difenilpiperidin-3-karboksamid (50a) birləşməsinin alındığını göstərir. Eləcə də ¹³C NMR spektri də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq etmişdir.

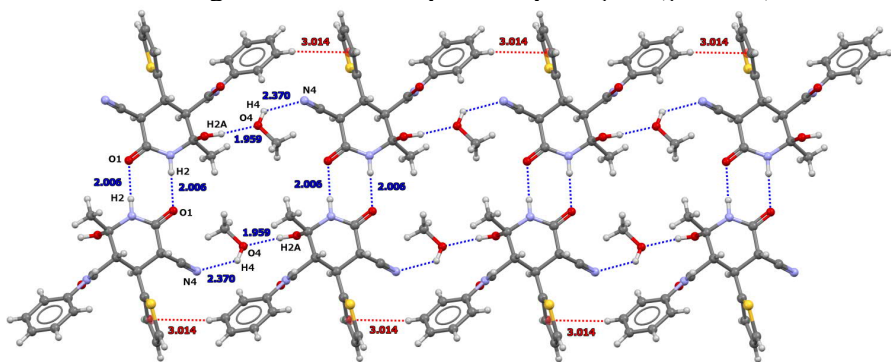
Sintez olunan (50d) birləşməsinin RQA molekulyar quruluşu şəkil 22-də verilmişdir.



Şəkil 22. 50d-Birləşməsinin dimer formasının molekulyar quruluşu

Əldə edilən 50d-birləşməsinin molekulyar quruluşundan görünür ki, kristal qəfəsdə bir molekulun amid fraqmentinin karbonil qrupu-

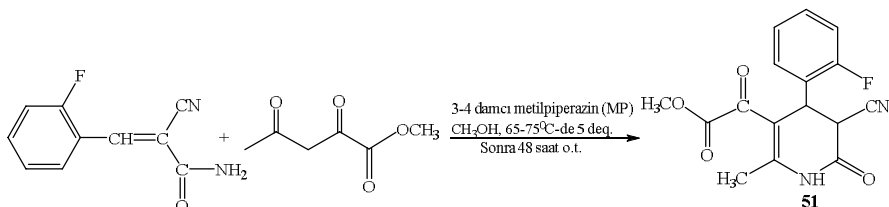
nun oksigen atomu ilə digər molekulun piridon halqasının azot atomu arasında və əksinə digər molekulun amid fraqmentinin NH qrupunun azot atomu ilə ikinci molekulun karbonil qrupunun oksigen atomu arasında molekullararası hidrogen rabitəsi yaranmışdır. Bundan başqa həlledici kimi götürülmüş metanol molekulunun oksigen atomu ilə molekulda olan nitril qrupunun azot atomu və digər molekulun isə hidrosil qrupunun oksigen atomu arasında eyni zamanda hidrogen rabitələri əmələ gətirərək kristal qəfəsdə qalmışdır (şəkil 23).



Şəkil 23. 50d-Birləşməsinin kristal qəfəsinin molekulyar quruluşu

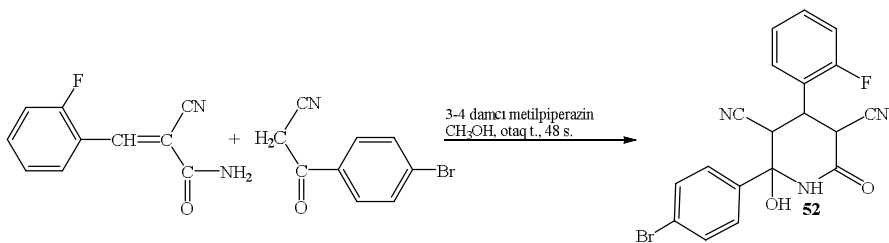
RQA analizlərinin köməyiylə kristal qəfəsdə molekullararası hidrogen rabitələrindən başqa qəfəsin formalaşması zamanı molekulda bir molekulun aromatik halqasında olan hidrogenin digər molekulun tiofen halqasının π -sistemi ilə qarşılıqlı təsirlərinin olduğu aşkar edilmişdir. Belə ki, molekullararası hidrogen rabitələri və "T-şəkilli" qarşılıqlı təsirlər kristal qəfəsin formalaşmasında aktiv iştirak etmişdir.

Eləcə də 2-flüorbenzilidensianoasetamid və metil asetopurevatın metanol mühitində, katalitik miqdarda metilpiperazin (MP) iştirakında, 5 dəqiqə müddətində 65-70°C temperaturda Mixael birləşmə reaksiyasından yüksək çıxımla yeni tetrahidropiridon törəməsi (51) əldə olunmuşdur.

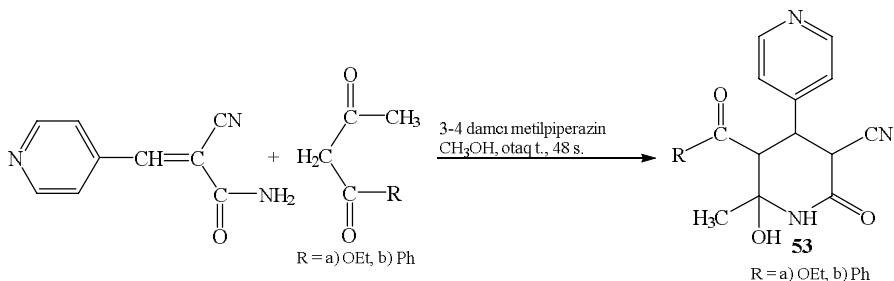


¹H NMR spektrinin 1.81 m.h. sahəsində CH₃ qrupunun üç protonuna, 3.70 m.h.-də CH₃O qrupunun üç protonuna uyğun sinqletlərin, 4.43 m.h.-də nitril qrupuna birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 4.54 m.h.-də aromatik halqaya birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 7.19-7.59 m.h. intervalında aromatik halqanın dörd protonuna uyğun multipletin və 9.41 m.h.-də NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin müşahidə olunması reaksiya sxemində göstərilən 2-(5-siano-4-(2-flüorfenil)-2-metil-6-okso-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oksoasetat turşusunun metil efirinin (51) alındığını deməyə əsas verir və ¹³C NMR spektri də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq edir.

Araşdırmaların davamı olaraq polyarlaşmış ikiqat rabitəyə malik 2-flüorbenzilidensianoasetamidə 4-brombenzoilasetonitrilin Mixael birləşmə reaksiyası metanol mühitində, katalitik miqdarda metilpiperazin (MP) iştirakında, otaq temperaturunda aparılmışdır və yüksək çıxımla yeni tetrahidropiridon törəməsi (52) əldə olunmuşdur.

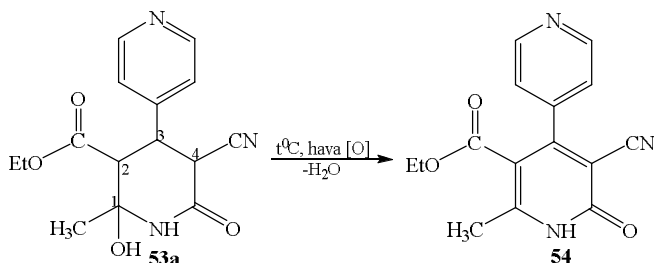


Qeyd etmək lazımdır ki, eyni reaksiya şəraitində 2-siano-3-(piridin-4-il)akrilamidə benzoilaseton və asetosirkə turşusunun etil efirinin Mixael birləşmə reaksiyası aparılmış və yüksək çıxımla yeni tetrahidropiridon törəmələri (53a,b) əldə edilmişdir.

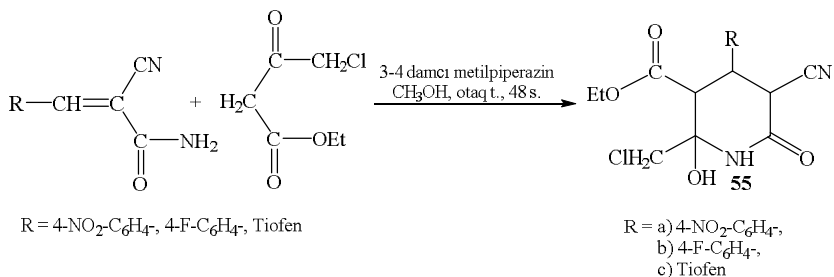


Tədqiqatlar göstərmişdir ki, 53a-birləşməsi qızdırıldıqda 1-2 və-

ziyyətinə suyun ayrılması, 3-4 vəziyyətindən isə hidrogen atomlarının havanın oksigeni ilə oksidləşməsi nəticəsində 54-birləşməsinə çevrilir.



Eləcə də eyni reaksiya şəraitində 2-siano-3-(4-nitrofenil)akrilamidə, 2-siano-3-(4-flüorfenil)akrilamidə və 2-siano-3-(tiofen-2-il)akrilamidə 4-xlorasetoasetat turşusunun etil efinin Mixael birləşmə reaksiyasından yüksək çıxımla yeni tetrahidropiridon törəmələrinin (55a,b,c) alındığı müəyyən olunmuşdur.



Beləliklə *mono*-əvəzlənmiş benzilidenmalononitrillərə asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyasından əmələ gələn uyğun Mixael adduktlarında keto-enol tautomerliyinin mövcud olması müəyyənləşdirilmişdir. NMR spektrlərinin analizi bu adduktların əsas hissəsinin keto formada olduğunu təsdiq edilmişdir. Lakin göstərilən benzilidenmalononitrillərdən fərqli olaraq 2,6-dixlorbenzilidenmalononitrilə asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyasından əmələ gələn adduktun əsasən enol formada mövcudluğu NMR spektroskopiyasının köməyi ilə müəyyən olunmuşdur. Fikrimizcə, Mixael adduktunda enol formanın oksigen atomu ilə karbonil qrupunun oksigen atomu arasında molekul daxili hidrogen rabitəsi əmələ gəlir. Bu səbəbdən reaksiya məhsulu enol formada davamlı qala bilər. Bundan əlavə 2-(2-Xlor-5-

nitrobenziliden)malononitrilə asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyası müxtəlif əsaslar iştirakında aparılmış və iki məhsulun əmələ gəldiyi aşkar edilmişdir.

Müəyyənləşdirilmişdir ki, 2-(4-brombenziliden)malononitril və 2-(4-(triflüormetil)benziliden)malononitrilə asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyasından əmələ gələn reaksiya məhsulu asetil əvəzləyicisi olmayan piridon törəmələrinin alınması ilə nəticələnmişdir.

Eləcə də ədəbiyyatda aparılmış müvafiq reaksiyalardan fərqli olaraq tərəfimizdən 2 mol əvəzlənmiş benzilidenmalononitrillərin 1 mol asetoasetanilid ilə reaksiyasından tritsiklik pirano[3,2-c]piridin törəməsinin əmələ gəldiyi təsdiq edilmişdir. Əmələ gələn bu tritsiklik pirano[3,2-c]piridin törəməsinə piperazin hidrat iştirakında yodla təsir etdikdə, bitsiklik (üçüzvlü-beşüzvlü) 5-asetil-2,4-diokso-3,6-difenil-3-azabitsiklo[3.1.0]heksan-1-karbonitril birləşməsi alınmışdır. Alınmış tritsiklik pirano[3,2-c]piridin törəməsinin hidrazin hidrat ilə qarşılıqlı təsir reaksiyasından isə 2,6-diokso-4-fenilpiperidin-3-karbonitril birləşməsinin əmələ gəlməsi müəyyən edilmişdir.

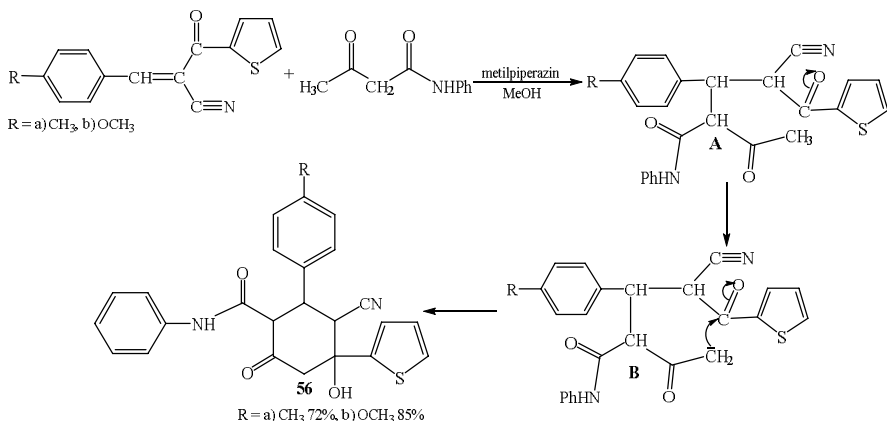
Sintez olunan asetil əvəzli 1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitrillər spirt mühitində, əsas iştirakında, qaynadıldıqda molekuldan asetil qrupunun ayrılması ilə piridon tsiklində baş verən yenidən qruplaşma nəticəsində yeni əvəzlənmiş piridon törəmələri əmələ gəlməsi ilk dəfə müəyyən olunmuşdur.

Polyarlaşmış ikiqat rabitəli birləşmələrin sintezi və metilenaktiv birləşmələr ilə Mixael birləşmə reaksiyası

Polyarlaşmış (aktivləşmiş) ikiqat rabitəli birləşmələrin bir sinifi də karbonilakrilonitrillərdir. Bu birləşmələrdə ikiqat rabitəni elektroakseptor qruplar olan nitril və karbonil qrupları aktivləşdirir (polyarlaşdırır). Karbonilakrilonitrillərdə karbonil və nitril qruplarının yaratdığı mənfi mezomer effekt (-M) nəticəsində ikiqat rabitə ilə əlaqəli karbon atomlarında elektron sıxlığı fərqli hala gəlir. Buna görə də bu sistemlərdə asanlıqla nukleofil birləşmə reaksiyası baş verə bilər. Eləcə də doymamış ketonlarda da ikiqat rabitə aktiv (və ya polyar) vəziyyətdə olduğu üçün asanlıqla müxtəlif nukleofil birləşmə reaksiyasına daxil olurlar.

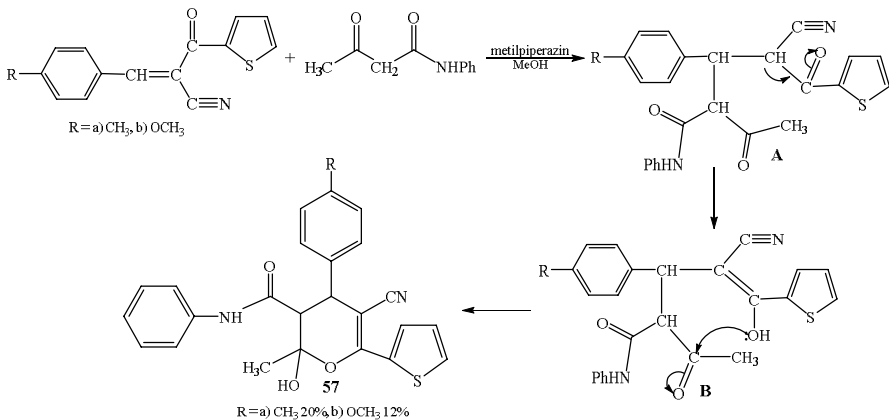
2-(Tiofen-2-karbonil)akrilonitrillərin asetoasetanilid ilə Mixael

birleşmə reaksiyası. Tədqiqatların davamı olaraq 2-(tiofen-2-karbonil)-3-(p-tolil)akrilonitril və 3-(4-metoksifenil)-2-(tiofen-2-karbonil)akrilonitrilin asetoasetanilid ilə Mixael birleşmə reaksiyası otaq temperaturunda, metanol mühitində, 2-3 damcı metilpiperazin iştirakında aparılmışdır. Reaksiyadan həm uyğun əvəzlənmiş heksanon törəmələri, həm də uyğun piran törəmələrinin alındığı müəyyən edilmişdir.



¹H NMR spektrinin 2.23 m.h. sahəsində CH₃ qrupunun üç protonuna uyğun sinqletin, 2.79 m.h.-də nitril qrupuna birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 3.50 m.h.-də aromatik halqaya birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun tripletin, 3.63 m.h.-də OH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 4.06 m.h.-də CH₂ qrupunun iki protonuna uyğun sinqletin, 4.28 m.h.-də amid qrupuna birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 6.97-7.48 m.h. intervalında aromatik halqanın doqquz protonuna və tiofenil qrupunun 3 protonuna uyğun multipletin və 9.94 m.h.-də NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin müşahidə olunması yuxarıda göstərilən 3-siano-4-hidroksi-6-okso-N-fenil-4-(tiofen-2-il)-2-(p-tolil)tsikloheksan-1-karboksamid (56a) birləşməsinin alındığını deməyə əsas verir və ¹³C NMR spektri də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq edir.

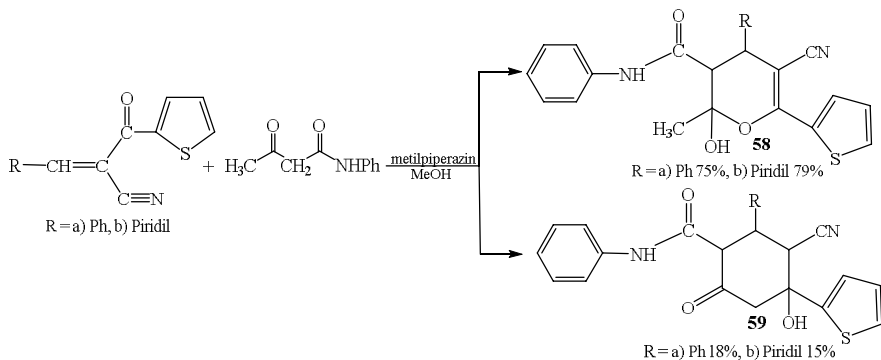
Tədqiqatlar davam etdirilərək müəyyən olunmuşdur ki, eyni reaksiyada 2-(tiofen-2-karbonil)-3-(p-tolil)akrilonitril və 3-(4-metoksifenil)-2-(tiofen-2-karbonil)akrilonitrilin asetoasetanilid ilə Mixael birləşmə reaksiyasından piran (57a,b) törəmələri əmələ gəlmişdir.



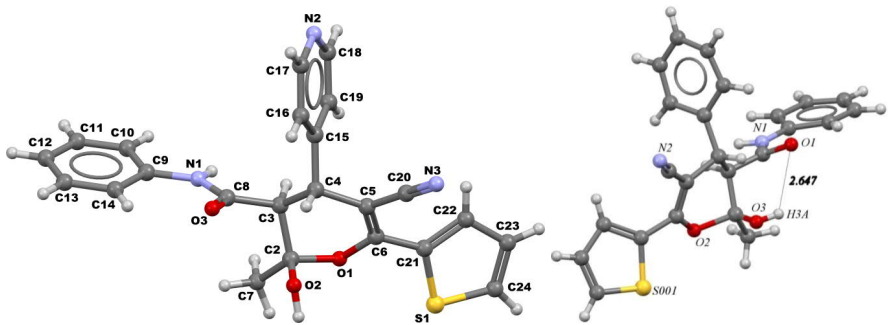
Eləcə də etanol-su qarışığı mühitində piridin aldehidi (və ya benzaldehyd) ilə 2-tionilasetonitrilin reaksiyasından əmələ gələn Knoevenagel adduktunun 2-3 damcı metilpiperazin iştirakında asetoasetanilid ilə Mixael birləşmə reaksiyasından yüksək çıxımla 3,4-dihidro-2*H*-piran törəmələri və az çıxımla isə tsikloheksanon törəmələri sintez olunmuşdur.

Bu reaksiyanın da ehtimal etdiyimiz mexanizmi 56 və 57-birləşmələrinin reaksiya mexanizmi ilə analogidir və dissertasiyada ətraflı verilmişdir.

Sintez olunan 58a və 58b maddələrinin RQA molekulyar quruluşları şəkil 24-də verilmişdir.

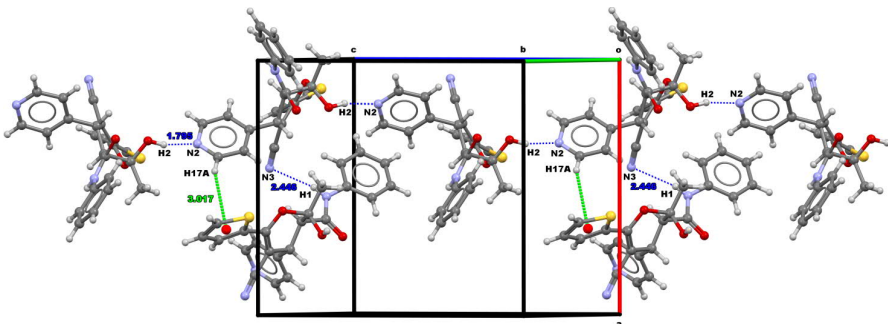


58a-Birləşməsinin molekulyar quruluşundan (şəkil 24) görünür ki, amid qrupunun oksigen atomu ilə hidroksil qrupunun oksigen atomu arasında uzunluğu 2.647 nm-ə bərabər olan molekul daxili hidrogen rabitəsi əmələ gəlmişdir.



Şəkil 24. 58a və 58b-Birləşmələrinin molekulyar quruluşu

58b-Birləşməsinin molekulyar quruluşunun analizindən (şəkil 25) görünür ki, bir molekulun hidrosil qrupunun oksigen atomu ilə digər molekulun piridil halqasının azot atomu arasında molekullarası hidrogen rabitəsi yaranmışdır.

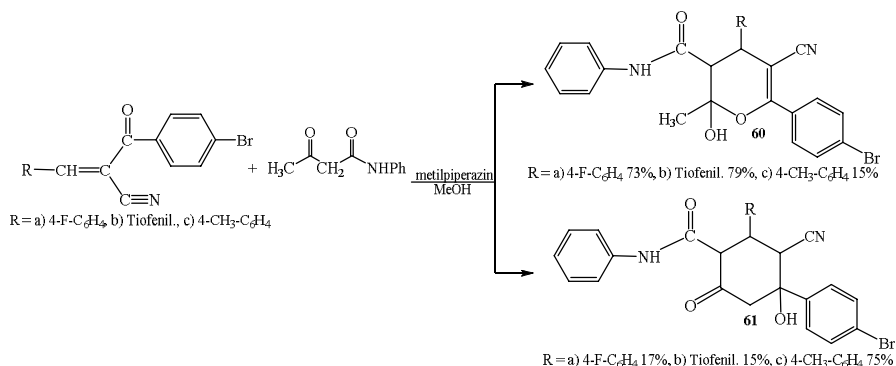


Şəkil 25. 58b-Birləşməsinin kristal qəfəsinin bir parçası. Qırıq xətlər, molekullar arasındakı H...N, H...N hidrogen rabitələrini və bc diaqonal boyunca T-şəkilli C-H...π sistemi qarşılıqlı təsirləri göstərir.

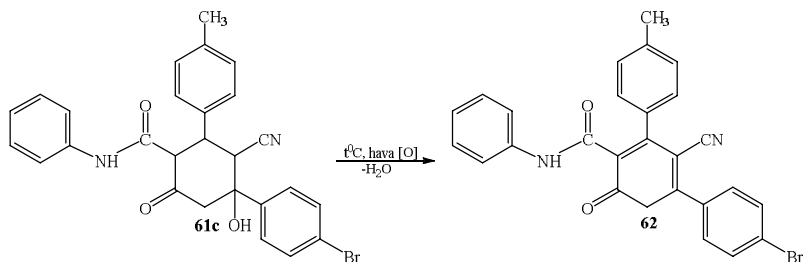
2-(4-Brombenzoil)-3-(4-flüorfenil)akrilonitrillərin asetoasetanilid ilə Mixael birləşmə reaksiyası. Növbəti tədqiqatımızda 2-(4-brombenzoil)-3-(4-flüorfenil)akrilonitril, 2-(4-brombenzoil)-3-(tiofen-2-il)akrilonitril və 2-(4-brombenzoil)-3-(p-tolil)akrilonitrilə asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyası otaq temperaturunda, metanol mühitində, 2-3 damcı metilpiperazin iştirakında aparılmışdır. Reaksiyadan həm əvəzlənmiş heksanon, həm də uyğun pıran törəmələrinin alındığı müəyyən edilmişdir. Bu reaksiyada eyni reaksiya şəraitində karbonilakrilonitril törəmələrindən 2-(4-brombenzoil)-3-(4-flüorfenil)akrilonitril və 2-(4-brombenzoil)-3-(tiofen-2-il)akrilonitril götü-

rüldükdə, yüksək çıxımla piran və aşağı çıxımla tsikloheksanon törəmələri əmələ gəlməsi müşahidə edilmişdir. Lakin polyarlaşmış ikiqat rabitəli birləşmə kimi 2-(4-brombenzoil)-3-(p-tolil)akrilonitril istifadə edildikdə, yüksək çıxımla tsikloheksanon və aşağı çıxımla isə piran törəmələri əldə olunmuşdur.

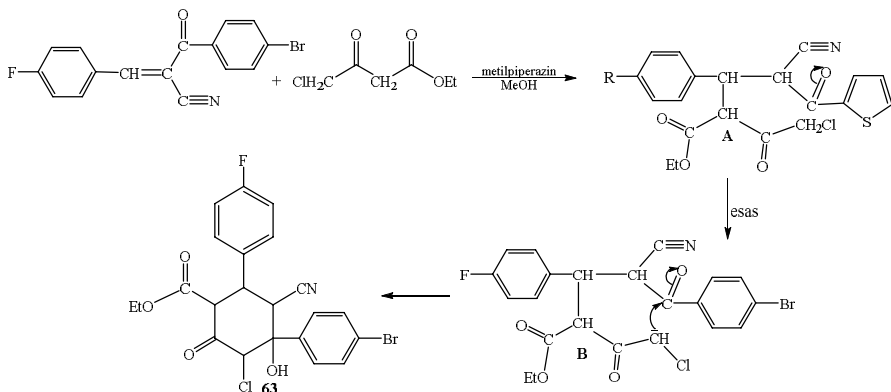
^1H NMR spektrinin 1.71 m.h. sahəsində CH_3 qrupunun üç protonuna uyğun sinqletin, 3.02 m.h.-də amid qrupuna birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 3.52 m.h.-də OH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 4.35 m.h.-də aromatik halqaya birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 7.00-7.97 m.h. intervalında aromatik halqanın on üç protonuna uyğun multipletin və 9.85 m.h.-də NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin müşahidə olunması göstərilən 6-(4-bromfenil)-5-siano-4-(4-flüorfenil)-2-hidroksi-2-metil-N-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-3-karboksamidin (60a) alındığını göstərir və ^{13}C NMR spektri də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq edir.



Qeyd etmək lazımdır ki, 4-(4-bromfenil)-3-siano-4-hidroksi-6-okso-N-fenil-2-(p-tolil)tsikloheksan-1-karboksamid birləşməsinə (61c) etanolda qızdıraraq yenidən kristallaşdıran zaman molekuldan su ayrılır və havanın oksigeni ilə oksidləşərək 62-birləşməsinə çevrilir.

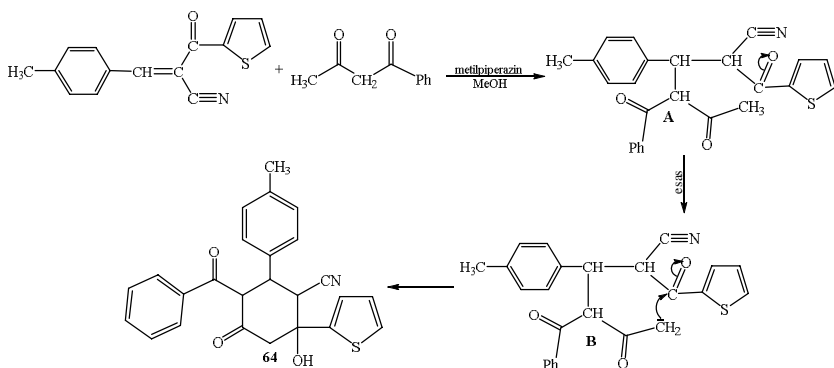


Bəzi karbonilakrilonitrillərin malononitril, benzoilaseton və 4-xlorasetoasetat turşusunun etil efiri ilə Mixael birləşmə reaksiyası. Tədqiqatların növbəti mərhələsində 2-(4-brombenzoil)-3-(4-flüorfenil)akrilonitrilə 4-xlorasetoasetat turşusunun etil efirinin Mixael birləşmə reaksiyası otaq temperaturunda, metanol mühitində, 2-3 damcı metilpiperazin iştirakında aparılmışdır. Reaksiyadan uyğun əvəzlənmiş heksanon törəməsinin (63) alındığı müəyyən edilmişdir.

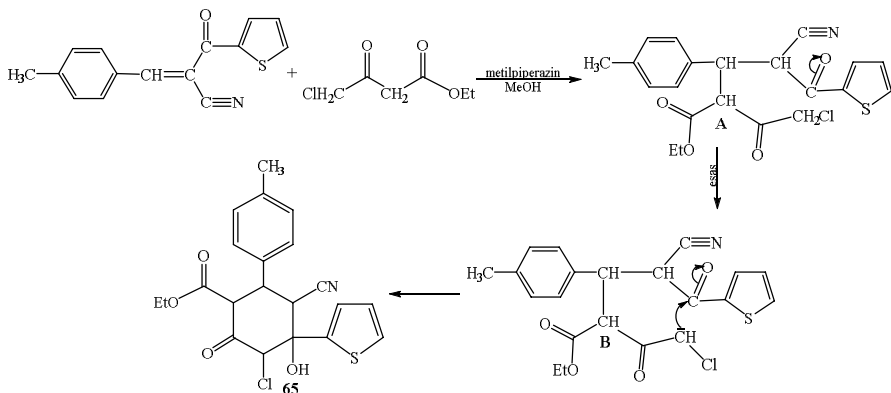


^1H və ^{13}C NMR spektrləri yuxarıda göstərilən 4-(4-bromfenil)-3-xlor-5-siano-6-(4-flüorfenil)-4-hidroksi-2-oksotsikloheksan-1-karboksil turşusunun etil efirinin (63) alındığını təsdiq etmişdir.

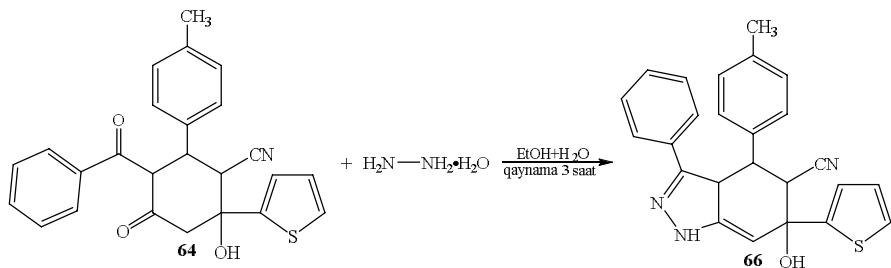
Növbəti tədqiqatımızda otaq temperaturunda, metanol mühitində, 3 damcı metilpiperazin iştirakında benzoilasetonun 2-(tiofen-2-karbonil)-3-(p-tolil)akrilonitrilə Mixael birləşmə reaksiyasından uyğun əvəzlənmiş tsikloheksanon törəmələrinin (64) əmələ gəlməsi aşkar edilmişdir.



Eyni reaksiya şəraitində 4-xlorasetoasetat turşusunun etil efirinin 2-(tiofen-2-karbonil)-3-(p-tolil)akrilonitrilə Mixael birləşmə reaksiyası aparılmış və reaksiyadan uyğun əvəzlənmiş tsikloheksanon törəmələri (65) əldə edilmişdir.



Etanol-su qarışığı mühitində, qaynama şəraitində 5-benzoil-2-hidroksi-4-okso-2-(tiofen-2-il)-6-(p-tolil)tsikloheksan-1-karbonitril (64) hidrazinlə qarşılıqlı təsir reaksiyası aparılmış və reaksiyadan 6-hidroksi-3-fenil-6-(tiofen-2-il)-4-(p-tolil)-3a,4,5,6-tetrahidro-1H-indazol-5-karbonitril birləşməsinin (66) əmələ gəldiyi müəyyən olunmuşdur.



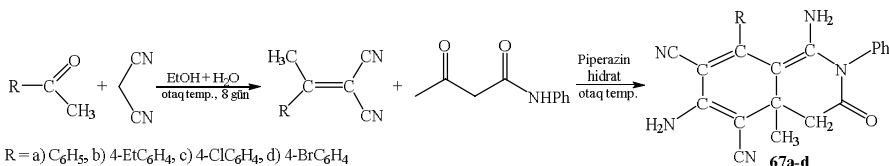
^1H NMR spektrinin 2.11 m.h. sahəsində CH_3 qrupunun üç protonuna uyğun sinqletin, 3.15 m.h.-də tsikldə aromatik halqaya birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 3.50 m.h.-də OH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 4.51 m.h.-də nitril qrupuna birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun dupletin, 6.59-7.43 m.h.-də iki aromatik halqanın və tienil qrupunun 3 protonuna uyğun multipletin və 12.87 m.h.-də NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin müşahidə olunması 6-hidroksi-3-fenil-6-(tiofen-2-il)-4-(p-tolil)-

3a,4,5,6-tetrahidro-1H-indazol-5-karbonitril (66) birləşməsinin alındığını təsdiq edir. Eləcə də ¹³C NMR spektri də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq etmişdir.

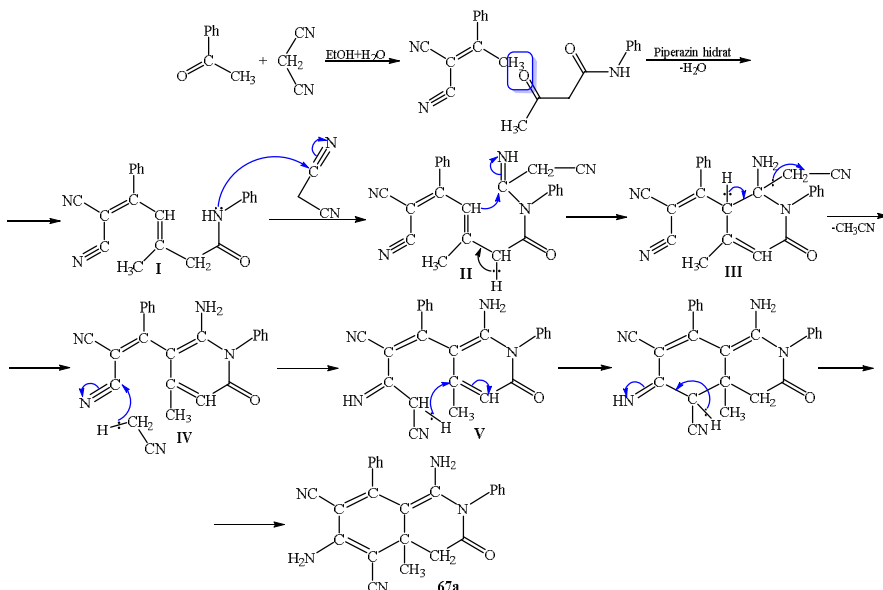
Reaksiyanın ehtimal olunan mexanizmi haqqında dissertasiyada ətraflı məlumat verilmişdir.

Əvəzlənmiş ariletildənmalonitrillər əsasında funksionaləvzli bitsiklik birləşmənin sintezi

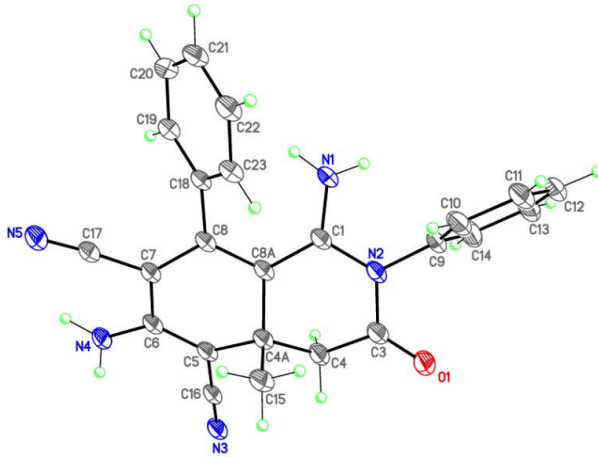
Tərəfimizdən otaq temperaturunda, etanol-su qarışığında, piperazin hidrat iştirakında əvəzlənmiş asetofenonların malonitrillə reaksiyasından əldə olunmuş Knoevenagel məhsullarının asetoasetanilidlə qarşılıqlı təsirdən müxtəlif tetrahidroizoxinolin-5,7-dikarbonitril törəmələrinin (67a-d) alındığı müəyyən edilmişdir.



Reaksiyanın ehtimal olunan mexanizmi aşağıda verilmişdir:



Sintez olunan 67a maddəsinin RQA molekulyar quruluşu şəkil 26-da verilmişdir.



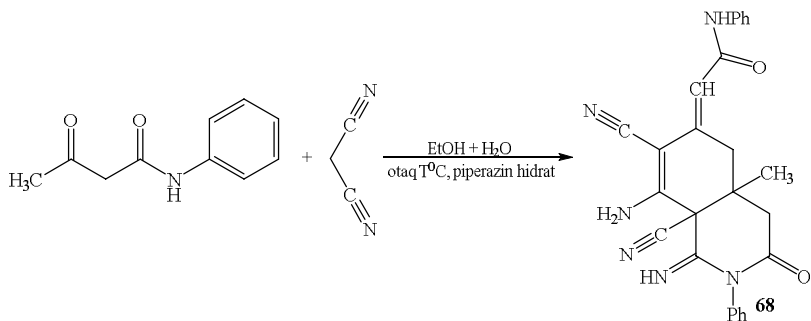
Şəkil 26. 67a-Birləşməsinin molekulyar quruluşu

^1H NMR spektrin 1.51 m.h. sahəsində CH_3 qrupunun üç protonuna uyğun sinqletin, 3.02 m.h.-də CH_2 qrupunun iki protonuna uyğun duplet-dupletin, 7.18-7.57 m.h. intervalında iki aromatik halqanın on protonuna və iki NH_2 qrupunun dörd protonuna uyğun multipletin müşahidə olunması yuxarıda göstərilən 1,6-diamino-4a-metil-3-okso-2,8-difenil-2,3,4,4a-tetrahidroizoxinolin-5,7-dikarbonitrilin (67a) alındığını deməyə əsas verir və ^{13}C NMR spektri də göstərilən nəticəni bir daha təsdiq edir.

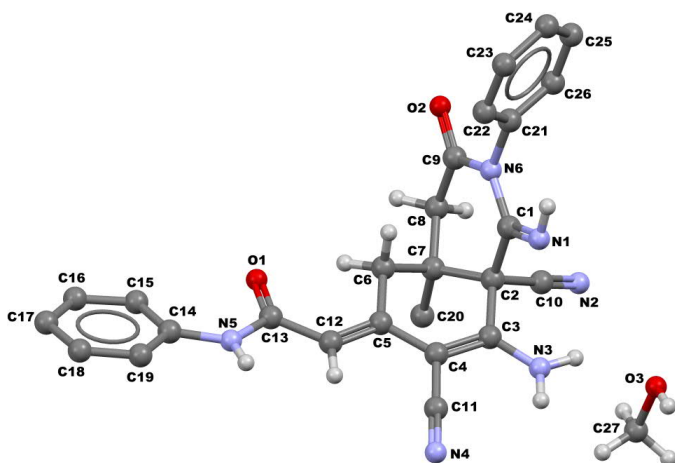
Ədəbiyyat məlumatlarından fərqli olaraq ilk dəfə olaraq tərəfimizdən yerində alınmış mono-əvəzlənmiş ariletildənmalononitrillər ilə asetoasetanilidin qarşılıqlı təsir reaksiyası aparılmış və yüksək çıxımla müxtəlif əvəzli tetrahidroizoxinolin-5,7-dikarbonitril törəmələri əldə olunmuşdur.

Asetoasetanilidin malononitril ilə qarşılıqlı təsir reaksiyası

İlk dəfə olaraq etanol su qarışığı mühitində, otaq temperaturunda, piperazin hidrat iştirakında malononitril ilə asetoasetanilidin qarşılıqlı təsir reaksiyasından 2-(8-amino-7,8a-disiano-1-imino-4a-metil-3-okso-2-fenil-1,3,4,4a,5,8a-heksahidroizoxinolin-6(2H)-yliden)-N-fenilasetamid (68) birləşməsinin əmələ gəldiyi müəyyən edilmişdir.



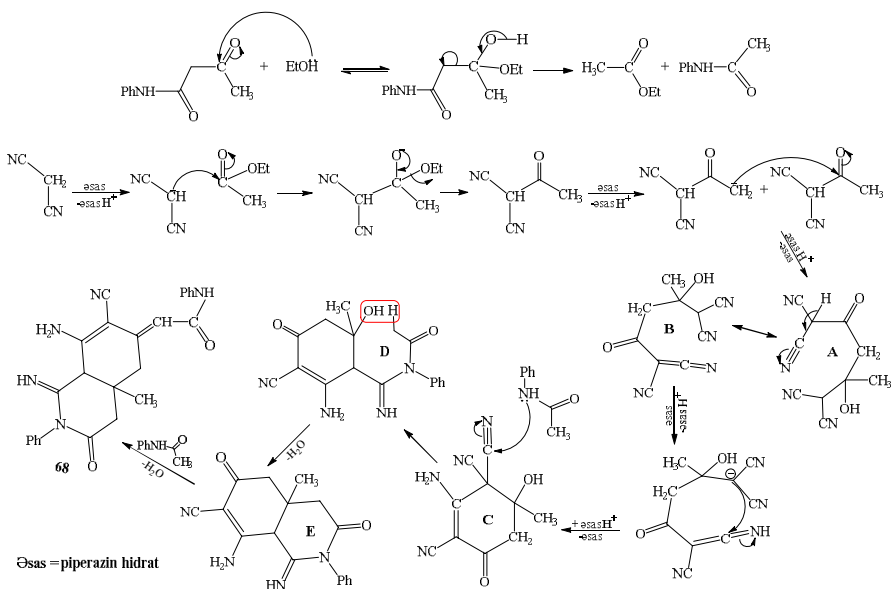
Sintez olunan 68 maddəsinin molekulyar quruluşu şəkil 27-də verilmişdir.



Şəkil 27. 68-Birləşməsinin molekulyar quruluşu

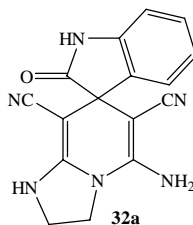
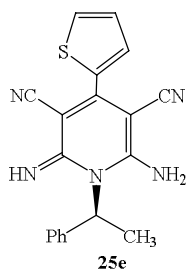
Fikrimizcə, ehtimal etdiyimiz reaksiya mexanizminə görə əvvəlcə etil spirti bu reaksiya şəraitində etoksi əsası asetoasetanilid molekulundakı karbonil qrupuna həmlə edir, C–C rabitəsi qırılır və aralıq intermediat sirkə turşusunun etil efiri və asetanilid molekullarına paçalanır. Əsasın təsirindən malononitrilin uyğun anionunun sirkə turşusunun etil efininə həmləsi nəticəsində asetilmalononitril əmələ gəlir. Əsasın təsirindən əmələ gələn uyğun asetilmalononitril anionu digər asetilmalononitril molekulunun karbonil qrupuna nukleofil həmləsi ilə A-aralıq intermediatı formalaşır. Sonra A-aralıq intermediatı elektron sıxlığının paylanması nəticəsində B-aralıq intermediatına çevrilir. Əsasın təsirindən B-aralıq intermediatında elektronoakseptor

nitril qruplarının birləşdiyi karbon atomundan uyğun anion əmələ gəlir və onun imin fraqmentinin karbon atomuna həmləsi ilə C-aralıq intermediatı formalaşır. Asetanilid molekulundakı NH qrupunun azot atomu elektron cütü ilə C-aralıq intermediatının nitril qrupunun karbon atomuna nukleofil həmlə edərək D-aralıq intermediatını əmələ gətirir. Sonra D-aralıq intermediatında kondensləşmə nəticəsində suyun ayrılması baş verir və E-aralıq intermediatı, son mərhələdə isə E-aralıq intermediatının asetanilid ilə qarşılıqlı təsir reaksiyasından 68-birləşməsi formalaşır.



Polyarlaşmış ikiqat rabitə saxlayan birləşmələr əsasında əldə edilmiş bəzi maddələrin məhlul sistemlərinin NMR metodu ilə tədqiqi

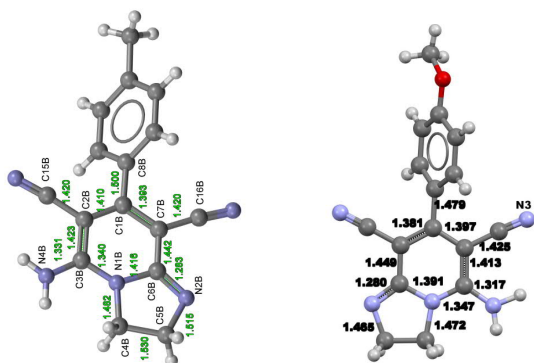
(S)-(-)-6-Amino-2-imin-1-(1-feniletıl)-4-(tiofen-2-il)-1,2-dihidropiridin-3,5-dikarbonitril (41f) məhlulunun DOSY NMR metodu ilə tədqiqi. Təcrübi əhəmiyyət daşıyan (S)-(-)-6-amino-2-imin-1-(1-feniletıl)-4-(tiofen-2-il)-1,2-dihidropiridin-3,5-dikarbonitrilin (A) və 5-amino-2'-okso-2,3-dihidro-1H-spiro[imidazo[1,2-a]piridin-7,3'-indolin]-6,8-dikarbonitril (32a) birləşmələrinin məhlulu β -CD iştirakında NMR-dən istifadə edilərək tədqiq edilmişdir.



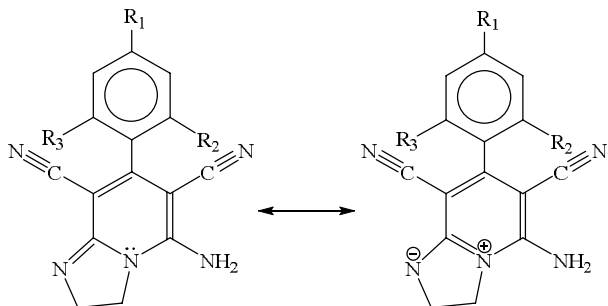
Müəyyən edilmişdir ki, β -CD-nümunə (25e) qarışıqında diffuziya əmsalının qiyməti əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır. Bu isə β -CD və birləşmə arasında hər hansı bir qarşılıqlı əlaqə növünün meydana gəlməsini deməyə əsas verir. Qarşılıqlı təsir növünün müəyyən edilməsi məqsədilə qarışıq üçün *2D NOESY* və *2D ROESY* NMR tədqiqatları aparılmışdır. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, su (həllədicinin qalıq suyu və nümunənin hiqroskopik suyu) və tədqiq olunan birləşmə arasında əmələ gələn hidrogen rabitəsi hesabına diffuziya əmsalının qiyməti kəskin azalmışdır. Başqa sözlə su molekulları, β -CD və nümunə arasında molekullarası hidrogen rabitəsi yaranmışdır. Bundan başqa NMR tədqiqatları şəraitdən asılı olaraq spirobirləşmə (32a) və CD β -nin hidroksil qrupları arasında müxtəlif tipli proton mübadilə qarşılıqlı təsirlərin olmasını göstərmişdir.

Yeni dihidroimidazo-, tetrahidroimidazopiridinlərin NMR və rentgen metodları ilə tədqiqi. Tədqiq olunan dihidroimidazopiridinlərin məhlulları və bərk halı NMR, eləcə də rentgen metodları ilə tədqiq edilmişdir. Sintez olunmuş bütün dihidroimidazopiridinlərin 22°C-də əldə edilmiş ^{13}C NMR spektrlərində $\text{C}\equiv\text{N}$ qrupları yanında olan karbon siqnallarının genişlənməsi müşahidə olunmuşdur. Bu sistemlərin dinamik davranışları ilə tanış olmaq üçün ^{13}C NMR spektrləri +22°C ÷ +90°C-də qeyd edilmiş və göstərilən karbon siqnallarının 90°C-də daralması (yaxud yığılması) aşkarlanmışdır. Qeyd edilənlərdən başqa, tədqiq olunan birləşmələrin kristal quruluşunda altıüzvlü tsikllərdə C–C, C=C, C=N əlaqə uzunluqlarının ədəbiyyat məlumatlarından kənara çıxması müşahidə edilmişdir (bu rabitə uzunluqlarının ədəbiyyat qiymətləri müvafiq olaraq 1.54, 1.34, 1.38 Å-dir (şəkil 28).

NMR və RQA nəticələrinə əsaslanaraq qeyd edə bilərik ki, altıüzvlü tsiklinin $\text{C}\equiv\text{N}$ qruplarına birləşən karbonlarının ^{13}C NMR siqnallarının genişlənməsi, fikrimizcə azot atomunda olan sərbəst elek



Şəkil 28. (13b) və (13c) Birləşmələrinin molekulyar quruluşu
tronların dihidroimidazopiridinlərin qoşulmuş beş və altı üzvlü tsikl-
ləri arasında paylanmasıdır.



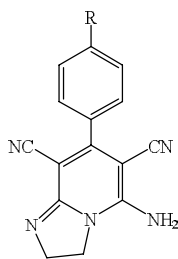
Sintez edilmiş birləşmələrin bioloji aktivliyinin tədqiqi

Qeyd olunanlar nəzərə alınaraq 2-amino-3-sianopiridinlər (1-16) birdəfəlik 200 µg/ml qatılıqlarında qrammənfi *Escherichia coli* və qrammüsbət *Bacillus subtilis* bakteriyalarına qarşı sınaqdan keçirilmişdir. Tədqiqatlar yalnız 12 birləşməsinin yüksək antimikrob effektivinə malik olmasını göstərmişdir. Təkrar sınaqlar keçirilməklə maksimal inhibitor qatılıqları (MİC) və maksimal inhibitor qatılığının yarısı İC₅₀ tapılmışdır. *E-coli* bakteriyasına qarşı MİC qatılığın 577 µg/ml, *B-subtilisə* qarşı isə 288 µg/ml, insanın süd vəzisinin xərçəngindən götürülmüş MCF-7 hüceyrəsində İC₅₀ sitotoksik qatılığın isə 95 µg/ml olması müəyyən edilmişdir.

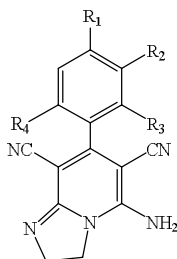
Əgər 10 maddəsilə 12-ni müqayisə etsək görərik ki, 12-də para-vəziyyətdə hidrogen əvəzinə brom oturmuşdur. Buradan da belə nə-

ticəyə gəlmək olardı ki, brom özünü hidrogen rabitəsinin akseptoru, yaxud da halogen rabitəsinin donoru kimi apararaq hidrofob xassə göstərməklə birləşməyə antimikrob xassə vermişdir. Lakin, digər birləşmələrdə (11 və 13) para-vəziyyətdə hidrogen rabitəsinin yaranmasında iştirak edən $-OCH_3$ və $-CF_3$ kimi polyar qrupların olmasına baxmayaraq bu birləşmələr antimikrob xassə göstərməmişdir. Eləcə də 5 və 15 birləşmələrində də para vəziyyətdə brom olmasına baxmayaraq antimikrob xassə müşahidə olunmamışdır.

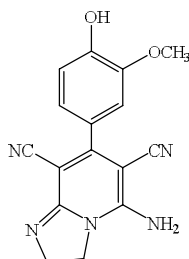
Ona görə 12 maddəsinin antimikrob aktivliyinin izah edən zaman hidrofobluqla yanaşı, N-benzil fraqmenti hesabına lipofil xassə göstərməsini də nəzərə almaq lazımdır. Hansı ki, bu xassə 5 və 15 birləşmələrində fenil fraqmentinin sterik çətinliyi hesabına mümkün deyildir.



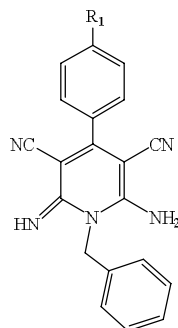
1. R=H (16a); 3. R=CH₃ (16b);
5. R=Br (16f); 6. R=F (16e);
7. R=OCH₃ (16c);
8. R=N(CH₃)₂ (16d)



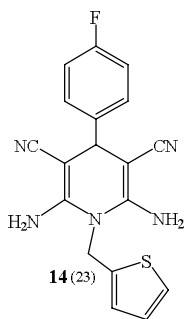
2. R₁=R₂=H, R₃=R₄=Cl (17h)
4. R₁=R₄=Cl, R₂=R₃=H (17g)



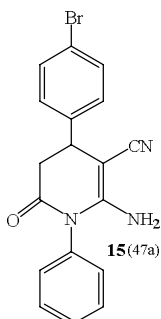
9 (18)



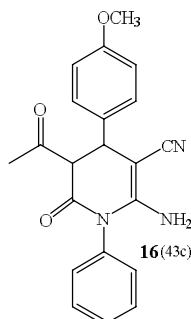
10. R₁=H (21j); 11. R₁=OCH₃ (21k);
12. R₁=Br (21l); 13. R₁=CF₃ (21m)



14 (23)



15 (47a)



16 (43c)

NƏTİCƏLƏR

1. İlk dəfə olaraq piperidin iştirakında (yaxud trietilamin, natrium metilat) spirt mühitində benzoilasetonun xalkonlara Mixael birləşmə reaksiyası 3-hidroksi-7-okso-3,5,7-trifenilheptan turşusu-

- nun müvafiq efirlərinin birmərhələli sintez üsulu təklif edilmişdir.
- İlk dəfə olaraq Mixael adduktu olan 2-benzoil-1,3,5-trifenilpentan-1,5-dionun etilendiamin ilə qarşılıqlı təsir reaksiyası etanol mühitində, katalitik miqdarda HCl iştirakında, qaynama şəraitində aparılaraq əvəzlənmiş imidazo[1,2-*a*]piridin törəməsinin, eləcə də Mixael adduktu olan 2-asetil-5-okso-N,3,5-trifenilpentanamidin malonitril ilə qarşılıqlı təsir reaksiyası asetonitril mühitində etilendiamin iştirakında həyata keçirilərək 3-amino-2,6,8-trifenil-7,8-dihidroizoxinolin-1(2H)-on birləşməsinin alındığı müəyyən edilmişdir.
 - Ədəbiyyatdan fərqli olaraq benzilidenmalonitrillərin malonitril və etilendiamin ilə çoxkomponentli reaksiyası metanol mühitində katalizatorsuz şəraitdə aparılaraq əvəzlənmiş dihidroimidazo[1,2-*a*]piridinlər və əvəzlənmiş tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridinlərin, eyni reaksiyada 1,3-diaminopropan götürüldükdə, əvəzlənmiş dihidropirido[1,2-*a*]pirimidin törəmələrinin, amin olaraq furfurilamin (və ya 2-tiofenmetilamin) götürüldükdə isə 2,6-diaminodihidropiridin törəmələrinin əmələ gəlməsi müəyyən olunmuşdur.
 - İlk dəfə olaraq *mono*-əvəzlənmiş benzilidenmalonitrillər (və ya benzilidensianoasetamidlərin) malonitril və benzilaminlə birmərhələli, üçkomponentli reaksiyası otaq temperaturunda, metanol mühitində həyata keçirilərək əvəzlənmiş iminodihidropiridinlər, amin olaraq (*S*)-(-)-1-feniletilamindən istifadə etdikdə, əvəzlənmiş xiral iminodihidropiridinlərin, eləcə də piridinilidensianoasetamid, malonitril və 2-amino-5-brompiridin üçkomponentli reaksiyasından əvəzlənmiş terpiridin törəmələrinin əmələ gəldiyi aşkar edilmişdir.
 - Etanolun qaynama temperaturunda (və ya mikrodalğalı şüalanma şəraitində) benzilidenmalonitrilin etilendiaminlə qarşılıqlı təsir reaksiyasından 5,7-difenil-1,2,3,7-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,6,8(5H)-trikarbonitril, mikrodalğalı şüalanma şəraitində 2-(2,4-dixlorbenziliden)malonitrilin etilendiaminlə qarşılıqlı təsir reaksiyasından diazometin, benzilidenmalonitrilin tiosemikarkazid (və ya 2,4-dinitrofenilhidrazin) kimi nukleofil agentlərlə reaksiyasından 2-benzilidenhidrazin-1-karbotioamid və 1-benziliden-2-(2,4-dinitrofenil)hidrazin törəmələrinin əmələ gəldiyi müəyyən olunmuşdur.
 - Ədəbiyyatdan fərqli olaraq izatilidenmalonitrilin (və ya brom-

əvəzli izatildenmalononitrilin) malononitril və etilendiamin ilə birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasından əvəzlənmiş dihidroimidazopiridlərin, eləcə də izatildenmalononitril, malononitril və furfuralaminin (və ya 2-tiofenmetilaminin) birmərhələli, üçkomponentli reaksiyasından spiro quruluşlu diaminodihidropiridlərin, bundan əlavə izatildenmalononitrilin asetoasetanilid və 4-xlorasetoasetat turşusunun etil efiri ilə Mixael birləşmə reaksiyasından sianospiro[indolin-3,4'-piran] törəmələrinin effektiv sintez üsulu işlənib hazırlanmışdır.

7. İlk dəfə olaraq benzilidenmalononitrilə benzoilasetonun Mixael birləşmə reaksiyasından müxtəlif şəraitdə 4H-piran törəmələrinin əmələ gəldiyi müəyyən edilmişdir. Eləcə də bu reaksiya şəraitlərində benzilidenmalononitrilə asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyası aparılmış və reaksiyadan həm əvəzlənmiş tetrahidropiridinlər, həm də tritsiklik pirano[3,2-c]piridin törəmələrinin əmələ gəlməsi öyrənilmişdir.
8. Mono- və *di*-əvəzlənmiş benzilidenmalononitrillərə asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyasından əmələ gələn asetil əvəzli piridin törəmələrində keto-enol tautomeriyasının olduğu NMR spektroskopiyasının köməyi ilə tədqiq olunmuşdur. Monoəvəzli törəmələrin keto formada, diəvəzli törəmələr isə enol formada olduğu aşkar edilmişdir. Eləcə də NMR spektroskopiyasının müasir imkanlarından istifadə olunmaqla bir sıra heterotsiklik sistemlərin tədqiqatı aparılmış, məhlulda baş verən dinamik keçidlər haqqında maraq doğuran nəticələr əldə olunmuşdur.
9. İlk dəfə olaraq 2 mol əvəzlənmiş benzilidenmalononitrillərlə 1 mol asetoasetanilidin qarşılıqlı təsir reaksiyası vasitəsilə tritsiklik pirano[3,2-c]piridin törəmələrinin birmərhələli sintez metodu işlənib hazırlanmışdır. Alınan tritsiklik pirano[3,2-c]piridin törəməsinin yodla və hidrazin hidroxlorid ilə qarşılıqlı təsir reaksiyasından maraq doğuran nəticələr əldə edilmişdir.
10. Piperazin hidrat iştirakında, xloroform mühitində Mixael adduktu olan 5-asetil-2-amino-6-metil-4-fenil-4H-piran-3-karbonitril birləşməsinin digər metilenaktiv birləşmələrlə qarşılıqlı təsir reaksiyasından əvəzlənmiş 4H-piran törəməsinin alındığı aşkar olunmuşdur. İlk dəfə olaraq digər bir Mixael adduktu olan asetil əvəzli 1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karbonitril törəmələrini spirt mühitin-

də, əsas iştirakında, qaynatdıqda molekuldan asetil qrupu qoparaq, piridon halqasında yenidən qruplaşmanın baş verməsilə yeni piridon törəmələrinin formalaşması, eləcə də aproton həlledici mühitində bu qruplaşmanın getmədiyi müşahidə edilmişdir.

11. Müxtəlif Knoevenagel adduktlarına metilenaktiv birləşmələrin Mixael birləşməsi zamanı funksional əvəzləyicilərdən asılı olaraq yüksək çıxımla tsikloheksanon, aşağı çıxımla pıran (yaxud əksinə) törəmələrin alınması aşkar olunmuşdur.
12. Optiki aktiv (*S*)-(-)-1-feniletılamin katalizatoru iştirakında 3-fenil-2-(tiofen-2-karbonil)akrilonitril və ya 3-(tiofen-2-il)-2-(tiofen-2-karbonil)akrilonitrilə malononitrilin Mixael birləşmə reaksiyası vasitəsilə əvəzlənmiş və optiki aktiv 4*H*-pıran törəmələrinin birmərhələli sintez metodu işlənib hazırlanmışdır.
13. Bir sıra birləşmələrin mikroorqanizmlərə qarşı inhibitor təsiri öyrənilmiş və antibakterial aktivliyin molekulun hidrofob və lipofil təbiətindən asılılığı göstərilmişdir.

Dissertasiya materialları üzrə aşağıdakı elmi əsərlər çap edilmişdir:

1. Məhərrəmov, A.M., Nağıyev, F.N., Məmmədov, İ.Q. 5-Amino-2'-okso-2,3-dihidro-1*H*-spiro[imidazo[1,2-*a*]piridin-7,3'-indolin]-6,8-dicarbonitril məhlulunun NMR metodu ilə tədqiqi // Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 95-ci ildönümünə həsr olunmuş, doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların «Kimyanın aktual problemləri» XII Beynəlxalq Elmi Konfransının materialları. – Bakı: – 03-04 may, – 2018, – s.106-107
2. Nağıyev, F.N., Məhərrəmov, A.M., Abdullayeva, N.Ə. Nağıyeva, İ.T., Əmrahov, N.İ., Allahverdiyev, M.Ə. Bəzi metilenaktiv birləşmələrin 1-fenil-2-buten-1-onla Mixael alkiləşmə reaksiyasının tədqiqi // Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 91-ci ildönümünə həsr olunmuş doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların «Kimyanın Aktual Problemləri» VIII Respublika Elmi Konfransının materialları, – Bakı: Bakı Dövlət Universiteti, – 2014, – s.68-69.
3. Nağıyev, F.N., Məmmədov, İ.Q., Məhərrəmov, A.M. Bəzi polyar ikiqat rabitəli birləşmələrin malononitril və (*S*)-(-)-1-feniletılamin

ilə üç-komponentli reaksiyasının tədqiqi // Bakı Universitetinin Xəbərləri. Təbiət elmləri seriyası, – 2018. №3, – s.18-22

4. Nağıyev, F.N., Məhərrəmov, A.M., Xəlilov, Ə.N., Musayeva, S.A., Aliyeva, X.N., Məmmədov, İ.Q. Benzilidenmalononitrillərin etilendiaminlə çevrilmə reaksiyasının tədqiqi // Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 94-cü ildönümünə həsr olunmuş doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların «Kimyanın Aktual Problemləri» XI Respublika Elmi Konfransının materialları, – Bakı: – 2017, – s.10-11
5. Nağıyev, F.N. Benzilidenmalononitrillər əsasında tetrahidropiridin törəmələrinin sintezi / F.N.Nağıyev, A.M.Məhərrəmov, A.N.Xəlilov [və s.] // Bakı Universitetinin Xəbərləri. – 2016. №4, – s.5-10
6. Nağıyev, F.N., Məmmədov, İ.Q., Məhərrəmov, A.M. Müxtəlif benzilidenmalononitrillərlə benzoilaseton və asetoasetanilidin Mixael birləşmə reaksiyasının tədqiqi // Bakı Universitetinin Xəbərləri, Təbiət elmləri seriyası, – 2018. №2, – s.20-25.
7. Nağıyev, F.N., Məhərrəmov, A.M., Musayeva, S.A., Aliyeva, X.N., Məmmədov, İ.Q. Poliəvzli piridin törəmələrinin etilendiamin ilə qarşılıqlı təsir reaksiyasının tədqiqi // Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 95-ci ildönümünə həsr olunmuş, doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların «Kimyanın aktual problemləri» XII Beynəlxalq Elmi Konfransının materialları. – Bakı: – 03-04 may, – 2018, – s.107-108.
8. Salmanlı, X.S., Nağıyev, F.N., Məhərrəmov, A.M., Məmmədov, İ.Q. İlidensianoasetamidlərin metilenaktiv birləşmələr ilə mixael birləşmə reaksiyasının tədqiqi // Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 96-cı ildönümünə həsr olunmuş, doktorant, magistrant və gənc tədqiqatçıların «Kimyanın aktual problemləri» XIII Beynəlxalq Elmi Konfransının materialları. – Bakı: – 15-16 may, – 2019, – s.45-46.
9. Salmanlı, X.S., Nağıyev, F.N., Məhərrəmov, A.M., Məmmədov, İ.Q. Bəzi əvəzlənmiş tsikloheksanon törəmələrinin sintezi // Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 96-cı ildönümünə həsr olunmuş, doktorant, magistrant və gənc tədqiqatçıların «Kimyanın aktual problemləri» XIII Beynəlxalq Elmi

- Konfransının materialları. – Bakı: – 15-16 may, – 2019, – s.46-47
10. Магеррамов, А.М. Синтез спироиндолинов на основе изатилиденмалонитрила / А.М.Магеррамов, Ф.Н.Нагиев, Г.З.Мамедова [и др.] // Журнал Органической Химии, – 2018. т.54, №11, – ст.1713–1715
 11. Нагиев, Ф.Н. Перегруппировка в ряду производных ацетилтетрагидропиридина / Ф.Н.Нагиев, А.М.Магеррамов, Х.А.Асадов [и др.] // Журнал Органической Химии, – 2019. т.55, №3, – ст.451–455
 12. Нагиев, Ф.Н. Синтез функционализированных бициклических соединений на основе замещенных арилэтилиденмалонитрилов / Ф.Н.Нагиев, И.Г.Мамедов, В.Н.Хрусталеv [и др.] // Журнал Органической Химии, – 2019, т.55, №12. – ст.1933–1937
 13. Нагиев, Ф.Н., Магеррамов, А.М., Шихалиев, Н.Г., Рагимова, А.Г., Мамедов, И.Г. Синтез продуктов алкилирования по Михаэлю на основе некоторых бензилиденмалонитрилов // Всероссийская конференция молодых ученых, посвященная празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан. Химия и Технология Гетероциклических Соединений, – УФА: – 2017, – ст.31-32
 14. Нагиев, Ф.Н., Магеррамов, А.М., Асадов, Х.А., Мамедов, И.Г. Новый метод синтеза 2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила // Всероссийская конференция молодых ученых, посвященная празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан. Химия и Технология Гетероциклических Соединений. – УФА: – 2017, – ст.21-22
 15. Maharramov, A.M., Naghiyev, F.N., Mamedov, I.G. Investigation of new dihydropyridine derivative solutions by using of 2D DOSY NMR // Azerbaijan Chemical Journal, – 2019. №1, – p.23-27
 16. Maharramov, A.M., Naghiyev, F.N., Mammadov, I.G., Asadov, Kh.A., Khalilov, A.N., Shikhaliyev, N.G., E.Z.Guseynov. The investigation of conversion of benzyliidenemalonitrile Michaels al-

- kylation product // Advances in synthesis and complexing. The Fourth International Scientific Conference, Organic chemistry section, – Moscow, RUDN University. – 2017. – p.174
17. Mamedov, I.G. Efficient synthesis of new tricyclic pyrano[3,2-c]pyridine derivatives / I.G.Mamedov, V.N.Khrustalev, P.V.Dorovatovskii [et al.] // Mendeleev Communications, – 2019. vol. 29, iss.2, – p.232–233
 18. Naghiyev, F.N. One-pot insertion of chalcones into the benzoyl-acetone backbone / F.N.Naghiyev, A.V.Gurbanov, A.M.Maharramov [et al.] // Journal of the Iranian Chemical Society, – 2016. №13, – p.1-6
 19. Naghiyev, F.N. Dedicated to the 91st Anniversary of the National leader of Azerbaijan, Heydar Aliyev II International scientific conference of Young Researchers. – Bakı: Qafqaz Universiteti, – 18-19 aprel, – 2014, – səh.111-112
 20. Naghiyev, F.N. One-pot synthesis of substituted imino- and imidazopyridines under catalyst-free conditions / F.N.Naghiyev, A.M.Maharramov, İ.M.Akhmedov [et al.] // Bulgarian Chemical Communications, – 2018. vol.50, iss.4, – p.568 - 574
 21. Naghiyev, F.N. Three-component synthesis on the basis of various benzylidenemalononitriles / F.N.Naghiyev, A.R.Asgarova, I.G.Mamedov [et al.] // Azerbaijan Chemical Journal. – 2018. №2, – p.11-14
 22. Naghiyev, F.N. Synthesis of substituted pyridine derivatives by the three component reaction based on ylidenecyanoacetamides / F.N.Naghiyev, A.M.Maharramov, A.R.Asgarova [et al.] // Chemical Problems, – 2019. №1(17), – p.87-93
 23. Naghiyev, F.N. The investigation of three component one-pot reaction of some ylidenecyanoacetamides (or ylidenemalononitriles), malononitrile and 1,3-diaminopropane // Chemical Problems, – 2019. №2(17), – p.275-281
 24. Naghiyev, F.N. Investigation of conversion various ilidenmalononitriles / F.N.Naghiyev, A.M.Maharramov, A.R.Asgarova [et al.] // Chemical Problems, – 2018. №1, – p.69-72
 25. Naghiyev, F.N. The investigation of conversion of benzylidene-

- malononitriles with acetoacetanilide / F.N.Naghiyev, A.M.Maharramov, A.R.Asgarova [et al.] // *Azerbaijan Chemical Journal*, – 2018. №4, – p.33-38
26. Naghiyev, F.N. A new direction in the alkylation of 5-acetyl-2-amino-6-methyl-4-phenyl-4H-pyran-3-carbonitrile with active methylene reagents / F.N.Naghiyev, İ.G.Mamedov, V.N.Khrustalev [et al.] // *Journal of the Chinese Chemical Society*, – 2019. 66(3), – p.253-256
27. Naghiyev, F.N. The investigation of michael addition of some ylidenecyanoacetamides with acetoacetanilide and methyl aceto-pyruvate // *Azerbaijan Chemical Journal*, – 2019. №2, – p.35-39
28. Naghiyev, F.N. Synthesis of the polar double bonded compounds / F.N.Naghiyev, A.R.Asgarova, N.G.Shikhaliev [et al.] // *New Materials, Compounds and Applications*, – 2018. vol.2, №3, – p.243-246
29. Naghiyev, F.N. The investigation of reaction of various thiophene based Knoevenagel adducts with acetoacetanilide / F.N.Naghiyev, A.M.Maharramov, A.R.Asgarova [et al.] // *Chemical Problems*, – 2018. №3, – p.337-342
30. Naghiyev, F.N. Synthesis of new pyrane and cyclohexanone derivatives on the base of some Knoevenagel adducts // *Azerbaijan Chemical Journal*, – 2020. №0, – p.39-47
31. Naghiyev, F.N. Synthesis of some functionalized pyridones derivatives // *Chemical Problems*, – 2019. №4, – p.600-606
32. Naghiyev, F.N. Crystal structure and hirshfeld surface analysis of acetoacetanilide based condensation products / F.N.Naghiyev, J.Cisterna, A.N.Khalilov [et al.] // *Molecules*, – 2020. vol.25, iss.9, – p.2235-2248
33. Naghiyev, F.N. Synthesis of some functionally substituted derivatives on the base of compounds with activated double bond // *New Materials, Compounds and Applications*, – 2020. vol.4, №2, – p.126-131.
34. Naghiyev, F.N., Maharramov, A.M., Abdullaeva, N.A., Amrahov, N.I., Allahverdiyev, M.A. The investigation of alkyllation reaction of dibenzoylmethane and malonodinitrile with 1,3-di-

- phenylpropenone // 8th Eurasian meeting on Heterocyclic Chemistry, – Tbilisi: Georgia, – September 20-24, – 2014, – p.189-191
- 35.** Naghiyev, F.N., Maharramov, A.M., Mamedov, I.G., Khalilov, A.N., Musayeva, S.A., Asgarova, U.F., Aliyeva, X.N., Allahverdiyev, M.A. The investigation of alkylation of benzylidenemalonitrile with benzoylacetone and acetoacetanilide // International Conference on Organic Chemistry, – August 10-11, – 2016, – Las Vegas: Nevada, USA, – p.76
- 36.** Naghiyev, F.N. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of phenyl(5,7,8a-triphenyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)methanone with an unknown solvent / F.N.Naghiyev, G.Z.Mammadova, I.G.Mamedov [et al.] // Acta Crystallographica Section E, – 2020. E76, – p.1365–1368
- 37.** Mamedov, I. Antibacterial activity of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives / I.Mamedov, F.Naghiyev, A.Maharramov [et al.] // Mendeleev Communications, – 2020, vol. 30, iss.4, – p.498–499.
- 38.** Naghiyev F.N. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 3-amino-1-oxo-2,6,8-triphenyl-1,2,7,8-tetrahydroisoquinoline-4-carbonitrile / F.N.Naghiyev, M.M.Grishina, V.N.Khrustalev [et al.] // Acta Crystallographica Section E. – 2021. E77, – p.195–199.

Dissertasiyanın müdafiəsi 26 noyabr 2021-ci il tarixində saat 11:00-da Bakı Dövlət Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.16 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1148, Bakı ş., akad. Z. Xəlilov küç. 23, Əsas bina.

Dissertasiya ilə Bakı Dövlət Universitetinin Elmi kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

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

Avtoreferat 25 oktyabr 2021-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanmışdır: 15.10.2021
Kağızın formatı: 60×90 1/16
Həcm: 80 004 simvol
Tiraj: 100 nüsxə