

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**İKİ, ÜÇ VƏ DÖRDƏVƏZLİ PİRROLLARIN SİNTEZİ
VƏ BƏZİ ÇEVRİLMƏLƏRİ**

İxtisas: 2306.01 – Üzvi Kimya

Elmi sahə: Kimya

İddiaçı: **Aytən Şahin Səfərova**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq
üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

BAKİ – 2025

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

Elmi rəhbərlər:

- kimya elmləri doktoru, akademik
Abel Məmmədəli oğlu Məhərrəmov
- kimya elmləri doktoru, professor
Mələhət Müsrət qızı Qurbanova

Rəsmi opponətlər:

- kimya elmləri doktoru, professor
Elman İdris oğlu Məmmədov;
- kimya elmləri doktoru, professor
Güləhməd Mirəhməd oğlu Talıbov
- kimya elmləri doktoru, dosent
Ömər Əbdürrəhim oğlu Sadıqov



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

Dissertasiya şurasının sədri:

kimya elmləri doktoru, professor
İbrahim Qərib oğlu Məmmədov

Dissertasiya şurasının elmi katibi:

kimya elmləri doktoru, dosent
Fərid Nadir oğlu Nağıyev

Elmi seminarın sədri:

Azərbaycan Respublikasının Elm və Təhsil Nazirliyi
BAKİ DÖVLƏT UNIVERSİTETİ
Ministry of Science and Education of the Republic of Azerbaijan

Xəmməd Əsəd oğlu Əsədov

BDJ **ELMI KATİB**
SCIENTIFIC SECRETARY

İmzani təsdiq edirəm:

“ 11 ” 02 (S.A.A.) 20 17

GİRİŞ

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. Pirrol və onun törəmələri yüksək bioloji aktivliyə malik olduğundan üzvi sintezin əsas təməl bloklarından hesab olunurlar. Hazırda əczaçılıq sənayesində pirrol halqası saxlayan polifunksional əvəzli dərmanların tətbiqi geniş yer alır. Məhz bu xassələrindən dolayı pirrol və onun törəmələrinin sintezi tədqiqatçıların diqqət mərkəzindədir.

Qeyd etmək lazımdır ki, ədəbiyyatda pirrol törəmələrinin sintezinə həsr olunmuş müxtəlif tədqiqat işləri vardır. Pirrolları müxtəlif sintez üsulları ilə almaq mümkündür. Bunlara aldehidlərlə alkil izosianoasetatların klassik reaksiyası ilə yanaşı Knorr, Hans, Paal-Knorr, Barton-Zard və Trofimov metodu ilə pirrol sintezini misal göstərmək olar.

2-Fenil-pirrolların bəzi törəmələrinin quruluşlarının CB_1 və CB_2 “cannabimimetic” reseptorlara oxşamasının onların yüksək fizioloji aktivliyə sahib olmasına səbəb olduğu sübut olunmuşdur. Bu tədqiqatların nəticəsi 2-fenil pirrolların sintezinə yeni əhəmiyyət qazandırmışdır. Bütün bunların fonunda üzvi kimyaçıların qarşısında duran əsas məsələ faydalı xassələrə malik yeni pirrol törəmələrinə sintetik yanaşmaların işlənilməsi, məlum olan sintez üsullarının isə effektivliyinin yüksəldilməsindən ibarətdir.

Ədəbiyyatda 3,5-dialkil(fenil)-pirrol-2-etilkarboksilatların sintezinə dair müxtəlif metodlar işlənilmişdir. Tədqiqatçılar tərəfindən β -enaminlərin müxtəlif üsullarla və fərqli katalizatorların iştirakında pirrol törəmələrinə tsikləşdirilməsi həyata keçirilmişdir. β -Enaminonlar inhibitorlar, dopamin avto reseptorları, agonistlər, antikonsvulsantlar, oksitosin antagonistlər və s kimi bir sıra bioloji aktiv birləşmələr üçün əhəmiyyətli sintonlardır. Bundan başqa enaminlərdən çoxəvəzli pirrolların və digər heterotsikllərin və müxtəlif rəngli piqmentlərin sintezində istifadə olunur.

Pirrolların alkoksi törəmələri optiki-aktiv törəmələr kimi geniş tətbiq sahəsinə malikdir.

Son dövrlərdə tərkibində xiral karbon atomu saxlayan birləşmələrin enantioselektiv sintezi böyük maraq kəsb etdiyindən, pirrolların optiki aktiv törəmələrinin az öyrənilməsi tədqiqat işlərimiz zamanı bu tip birləşmələrin sintezinə geniş yer vermək üçün zəmin yaratmışdır.

Polianilin, polipirrol, politiofen kimi polimerlər unikal elektrofiziki və optiki xassələr nümayiş etdirdiklərindən tədqiqatçıların diqqət mərkəzindədirlər. Bu tip polimerlər ultrabənövşəyi şuaları udan zaman elektroxrom xassələr göstərir. Müasir texnologiyada çox geniş tətbiq sahəsinə malik bu polimerlər anti korroziya örtüklərinin, biokimyəvi sensorların, tranzistorların və diodların hazırlanmasında əsas xammal hesab olunurlar. Elektroxrom xassə isə onların membran, işıq ötürücü diod, optiki displey və sensorlar kimi tətbiqinə zəmin yaradır. Yarımkeçirici elektroxrom polimerlər zəif elektrik enerjisinin təsirindən müxtəlif rəng çalarları verir. Polipirrol və politiofen törəmələri yüksək elektrik keçiriciliyinə malik yarımkeçiricilərdir. Politiofenlər daha yüksək elektrik keçiriciliyinə və stabilliyə malik olduğundan bunların polipirrollarla sopolimerlərindən istifadə olunur.

Benzoporfirin və naftoporfirinlərin tərkibində pirrol nüvəsinin olması onlara, yarımkeçirici xassələr verir. Bu isə onların optiki materiallar, fotostabilizatorlar, foto dinamik terapiya materialları (FDT) kimi tətbiqini təmin edir.

4,5-Dihidroizomerlər kimyəvi cəhətdən pirrol törəmələri olduğu üçün ikinci vəziyyət yüksək və seçici elektrofil əvəzlənməyə məruz qala bilər. Bu da müxtəlif funksional əvəzli pirrol halqası saxlayan tritsiklik törəmələrinin inkişafına imkan yaradır.

Funksional əvəzli azotlu heterotsikllər bioloji fəallıqlarından dolayı çox geniş tətbiq sahəsinə malik unikal birləşmələrdir. Müxtəlif sənaye sahələrində tərkibində bu tip birləşmələr olan maddələrə rast gəlmək mümkündür. Əhəmiyyətli funksional əvəzli piridin nümayəndələrindən olan imidazopiridinlər geniş sahəni əhatə edən bioloji aktivlik göstərir və antimikrob, şiş əleyhinə, xora əleyhinə, iltihab əleyhinə, temperatur əleyhinə dərman preparatlarının hazırlanmasında tətbiq olunur.

Yuxarıdakı sadalanan faktorları nəzərə alaraq tədqiqat işi zamanı 2-fenil pirrolların, 3,5-dialkil(fenil) pirrolların, 2,3- və 2,5-ditienil pirrolların, müxtəlif funksional əvəzli pirrolların yeni törəmələrinin sintezi diqqət mərkəzində olmuşdur.

Tədqiqatın obyektı və predmeti. Tədqiqatın obyektı iki, üç və dördəvəzli pirrol törəmələri, pirrolların bəzi optiki-aktiv nümayəndələri, eləcə də bioloji aktivlik göstərən müxtəlif funksional əvəzli pirrol törəmələrindən ibarətdir.

Tədqiqatın predmeti iki, üç və dördəvəzli pirrolların xassələrinin öyrənilməsi və onların dərman maddələri kimi tətbiqlərinin tədqiq olunmasının əhəmiyyətindən ibarətdir.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri. Tədqiqat işinin əsas məqsədi iki, üç və dördəvəzli pirrolların sintezi, bəzi çevrilmələrinin aparılması, yaşıl kimyanın prinsiplərinə əsasən müxtəlif katalizatorlardan istifadə edərək çıxımın artırılması, alınan birləşmələrin quruluşunun müxtəlif fiziki tədqiqat metodları ilə təsdiqi və tətbiq sahələrinin araşdırılması olmuşdur.

Bu məqsədləri həyata keçirmək üçün 1,3-dikarbonilli birləşmələrin aminlərlə reaksiyasının tədqiqi, tetrametoksitetrahidrofuranla optiki aminlərin reaksiyasının tədqiqi və sintez olunan birləşmələrin xüsusi dönmə bucağının təyini, 2,2'-tioninin enaminlərlə kondensləşmə reaksiyasının tədqiqi, 2-propargil- α -tetralonun müxtəlif birli aminlərlə reaksiyasının tədqiqi, tərkibində pirrol halqası saxlayan imidazo[1,2-a]piridin, pirido[1,2-a]pirimidin və funksional əvəzli yeni piridin törəmələrinin sintezi, yeni sintez olunmuş bəzi birləşmələrin quruluşunun ^1H və ^{13}C NMR və rentgen quruluş analizi metodları ilə təsdiq edilməsi, Hirşfeld səth analizinin aparılması, eləcə də asetilxolinesteraza, karbon anhidraza və α -qlikozidaza fermentlərinə inhibitor kimi təsirinin öyrənilməsi, molekulyar dokinq analizləri, müxtəlif bakteriyalara qarşı antimikrob analizləri, şiş əleyhinə təsirinin öyrənilməsi kimi vəzifələr icra olunmuşdur.

Tədqiqat metodları. Sintezlər “Zərif Üzvi Sintez” elmi tədqiqat laboratoriyasında müvafiq üsullarla aparılmışdır. Sintez edilən birləşmələrin kristal quruluşları Bruker APEX II CCD difraktometri ilə təsdiq edilmişdir. NMR ^1H və ^{13}C spektrləri Bruker Avance spektrometrində xloroform (CDCl_3) və dimetilsulfoksid (DMSO) həlledicilərində tədqiq olunmuşdur. Nazik təbəqəli xromotoqrafiya (NTX) silufol lövhəsində UB-254 aparılmış, yaranmış ləkələr UB lampa şüalarında müşahidə edilmişdir. Merck firmasının silikageli ilə kolon xromotoqrafiyası aparılmışdır. NTX və kolon xromotoqrafiyası üçün elyuent kimi heksan və etil asetatdan istifadə edilmişdir.

Müdəfiyə çıxarılan əsas müddəalar:

2-Fenil dördəvəzli pirrolların səmərəli metodla sintezi; super əsasi mühidə (t-BuOK/t-BuOH) 3,5-dialkil(fenil)-pirrol-2-etilkarboksilatların

əlvərişli yolla sintezi; optiki-aktiv yeni alkoksipirrolların molekulyar yod iştirakında sintezi; 2,3-Ditiofenil pirrolun yeni törəmələrinin sintezi; Pirrol halqası saxlayan bəzi tritsiklik birləşmələrin sintezi; dihidroimidazo[1,2-a]piridin və pirido[1,2-a]pirimidinin yeni törəmələrinin sintezi; yeni piridinon törəmələrinin sintezi; sintez olunan birləşmələrin insan karboanhidraza (HCAs), asetilxolinesteraza (AChE) və α -qlikozidaza (AG) inhibitorları kimi tətbiqi, şiş əleyhinə xassələrinin tədqiqi və molekulyar dokinq analizi;

Tədqiqatın elmi yeniliyi. Əlvərişli hesab olunduğundan $Y(OTf)_3$ katalizatoru tətbiq edilməklə enaminlərin dikarbonilli birləşmələrlə qlisin turşusunun etil efininin HCl duzunun qarşılıqlı təsirindən yeni sintez yolu işlənib hazırlanmışdır. Alınan enaminlərin tsiklləşməsindən turşu və dimetil formamid (DMFA) mühitində t-BuOK/t-BuOH iştirakında 3,5-dialkil(fenil)-pirrol-2-karboksilatlar əldə edilmişdir.

Yaşıl kimyanın prinsiplərini də nəzərə alaraq molekulyar yodun iştirakında tetrametoksidihidrofuranın optiki aminlərlə reaksiyasından yeni 3,4-metoksi *N*-əvəzli pirrol törəmələri sintez olunmuşdur. Reaksiya katalizatorun müxtəlif miqdarlarında araşdırılmışdır. Səmərəli üsulla birmərhələli ikikomponentli reaksiya əsasında yeni birləşmələrin sintezinə nail olunmuşdur.

Mikrodalğalı sobada 2,5-di-(2-tienil)-1,4-butadion əsasında Paal-Knorr reaksiyası ilə 2,5-di(2-tienil)-1*H*-pirrol törəməsi və 2,2'-tionin əsasında isə 2,3-di-(2-tienil)-1*H*-pirrol törəmələri sintez edilmişdir. Reaksiyaların modifikasiyaları və səmərəliliyi ətraflı araşdırılmış, yeni pirrol törəmələrinin effektiv sintezinə nail olunmuşdur.

İlk dəfə bizim tərəfimizdən 2-propargil- α -tetralonun müxtəlif birləşmələri ilə $BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$ iştirakında reaksiyasından yeni pirrol fraqmenti saxlayan bəzi tritsiklik birləşmələr sintez olunmuşdur.

İlk dəfə 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitril, 2-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-metilen)malononitrilin, malononitril və etilendiamin ilə üçkomponentli birmərhələli reaksiyası zamanı pirrol əvəzli dihidroimidazo[1,2-a]piridin, diaminopropanla reaksiya zamanı isə pirido[1,2-a]pirimidin törəmələri sintez olunmuşdur.

İlk dəfə 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malonitrilin asetoasetanilid və benzoilaseton kimi metilen aktiv birləşmələrlə metil piperazinin iştirakında reaksiyasından 5-benzoil-6-metil-2-okso-4-(1*H*-pirrol-2-il)-1,2-dihidropiri-

din-3-karbonitril və 3-asetil-6-amino-5-siano-1-fenil-4-(1*H*-pirrol-2-il)piridin-1-ium-2-olat sintez olunmuşdur.

Sintez edilən maddələrdən etil (*Z*)-4-okso-1,3-difenilprop-1-en-1-il-qlisin və etil-3,5-difenil-1*H*-pirrol-2-karboksilatın karboanhidraza (CAs), α -qlikozidaza (AG) və asetilxolinesteraza (AChE) fermentlərinə qarşı inhibə təsir göstərdiyi müəyyənləşdirilmişdir. Bu maddələrin molekulyar dokinq analizi də aparılmış onların Lipinski, Qoxe, Veber, Eqan və Müeqqe qaydalarına uyğunlaşdığı üçün farmokinetika üçün əlverişli profilə malik olduqları öyrənilmişdir. Həmçinin alınan maddələrdən bəzilərinin *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *B. anthracis*, *K. pneumoniae* mikroblarına qarşı antimikrob xassə göstərdiyi aşkar olunmuşdur.

Dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin, dihidropirido[1,2-*a*]pirimidin törəmələrinin xərçəng əleyhinə təsirləri tədqiq olunmuş, maddələrin MCF7 və MDA (döş xərçəngi), C6 (qlial şiş), HT29 (yoğun bağırsaq xərçəngi) və L929 (fibroblast hüceyrələri) kimi beş müxtəlif bədxassəli şiş hüceyrələrinə qarşı aktivlikləri müəyyənləşdirilmişdir.

Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti. Tibbi-farmaseptik xassəyə malik bioloji aktiv birləşmələrin sintezi və müxtəlif tətbiq sahələrinin öyrənilməsi tədqiqatçılar üçün böyük əhəmiyyət kəsb edir. Geniş tətbiq sahəsinə malik yeni maddələrin alınması məqsədilə müxtəlif metodlar işlənib hazırlanır, alınan nəticələr praktiki və nəzəri əhəmiyyətə malik olurlar.

Sintez olunmuş alkoksipirrollar, *N*-əvəzli-ditienil pirrollar, 2,3-ditiofen pirrollar, pirrol fraqmenti saxlayan bəzi tritsiklik birləşmələr, imidazopiridin, piridopirimidin törəmələrinin antimikrob xassələrini və bioloji fəallıqlarını müəyyən etmək üçün müxtəlif tədqiqatlar aparılmış və praktiki əhəmiyyətləri müəyyən olunmuşdur.

Tədqiqat işi zamanı aldığımız nəticələr gənc alimlərin və tədqiqatçıların gələcək fəaliyyətində faydalı ola bilər.

Aprobasiyası və tətbiqi. Dissertasiya işinin mövzusuna dair 22 elmi əsər çap olunmuşdur. Bunlardan 11-i məqalə (2-si təkmüllüflüdür), 11-i tezisdür (10-u beynəlxalq). Məqalələrdən 8-i “Web of Science” bazasına daxildir. Dissertasiya işi əsasən İtaliya, Rusiya, Ukrayna və Azərbaycanda keçirilən elmi konfranslarda məruzə edilmişdir: European School of Medicinal Chemistry(42nd Advanced Course of

Medicinal Chemistry and “E.Duranti Seminar for PhD Students)- Urbino (2023), VI international (XVI Ukrainian) scientific conference for students and young scientists-Vinnytsia (2023), International Congress on Heterocyclic Chemistry“Kost-2015”- Moscow (2015), 3rd International Turkic World Conference on Chemical Sciences and Technologies- Baku (2017), Polimer materialları institunun yaradılmasının 50 illik yubileyinə həsr olunmuş “Makromolekullar kimyası üzvi sintez və kompozit materiallar” mövzusunda respublika elmi konfransı-Bakı (2016), Akademik Həsən Əliyevin 110 illik yubileyinə həsr olunmuş “Ekologiya: təbiət və cəmiyyət problemləri” III beynəlxalq elmi konfrans-Bakı (2017), Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 95-cı ildönümünə həsr olunmuş doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların “Kimyanın Aktual Problemləri” XII Beynəlxalq Elmi Konfransı-Bakı (2018), Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 96-cı ildönümünə həsr olunmuş doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların “Kimyanın Aktual Problemləri” XIII Beynəlxalq Elmi Konfrans-Bakı (2019), Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 98-cı ildönümünə həsr olunmuş doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların “Kimyanın Aktual Problemləri” XIV Beynəlxalq Elmi Konfransı-Bakı (2021), Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 99-cu ildönümünə həsr olunmuş “Kimya və kimya texnologiyası” doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların Respublika Elmi Konfransı-Bakı (2022), International Conference Modern Problems of Theoretical & Experimental Chemistry Devoted to the 90th Anniversary Academician Rafiqa Aliyeva - Baku (2022).

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, 4 fəsil, Nəticələr, işdə istinad edilmiş 184 adda mənbənin daxil olduğu ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Ədəbiyyat siyahısı, nəticələri əks etdirən 13 cədvəl və 30 şəkil istisna olmaqla dissertasiya işinin işarə ilə götürülmüş ümumi həcmi 161348 simvol təşkil edir.

Giriş hissədə (simvol sayı 14345) tədqiqat işi mövzusunun aktuallığı, məqsəd və vəzifələri, elmi yeniliyi, nəzəri və təcrübi əhəmiyyəti haqqında məlumat verilmişdir.

Birinci fəsildə (simvol sayı 29365) pirrol törəmələrinin sintezinə dair ədəbiyyat məlumatları şərh olunmuşdur.

İkinci fəsildə (simvol sayı 68097) iki, üç və dördəvəzli pirrolların sintezi və bəzi xassələrinin tədqiqi üzrə əldə olunan nəticələr müzakirə olunmuşdur.

Üçüncü fəsildə (simvol sayı 25692) iki, üç və dördəvəzli pirrolların bəzi törəmələrinin tətbiqi geniş şərh olunmuşdur.

Dördüncü fəsildə (simvol sayı 23849) aparılan tədqiqat işinin təcrübi hissəsinə dair məlumatlar verilmişdir.

Aparılan tədqiqatlarda iddiaçının şəxsi töhfəsi. İddiaçı məsələnin qoyuluşunda, dissertasiya tədqiqatları ərəfəsində yerli və xarici ədəbiyyat məlumatlarının icmalının tərtibində, təcrübələrin yerinə yetirilməsində, məqalələrin çapa hazırlanmasında və digər vacib məsələlərin həllində yaxından iştirak etmişdir.

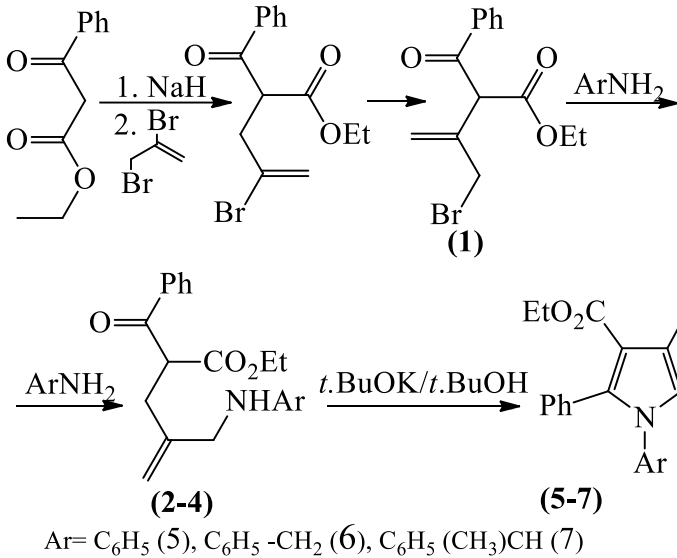
İŞİN QISA MƏZMUNU

Ədəbiyyatda pirrol törəmələrinin sintezinə dair geniş məlumat verilmişdir. Buna baxmayaraq hələ də bu sahədə elmi araşdırmaların aparılmasına ehtiyac vardır. Pirrol bir çox təbii birləşmələrin, dərmanların, katalizatorların və vitamin B₁₂, öd piqmentləri olan bilirubin və biliverdin, qan piqmenti olan hem, xlorofil, xlorin, bakterioxlorinlər və porfirinigenlər kimi bir sıra təbii makrotsikllərin əsas tərkib hissəsidir. Göstərilənləri nəzərə alaraq, təqdim olunan dissertasiya iki, üç və dördəvəzli pirrolların sintezi, reaksiya mexanizmləri və bioloji aktivliklərin öyrənilməsi kimi vacib məsələlərin həllinə həsr olunmuşdur.

2-Fenil-dördəvəzli pirrolların sintezi. 2-Fenil-dördəvəzli pirrolları sintez etmək 1,3-dikarbonilli birləşmələr və 2,3-dibromprop-1-en əsasında tədqiq etməyi qarşıya məqsəd qoymuşuq. Belə ki, aromatik fraqmentin təbiətinin reaksiyanın gedişinə, istiqamətinə və məhsulların çıxımına təsirini öyrənmək əsas hədəf olmuşdur.

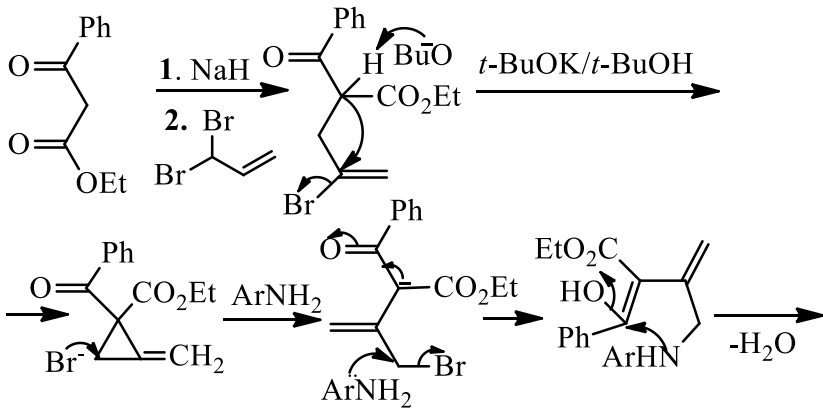
Reaksiya sxemindən də göründüyü kimi sintez prosesi üç mərhələdə gedir. Öncə etil-3-okso-3-fenilproponatın 2,3-dibrompropenlə regiospesifik alkülləşməsindən 2-benzoil-4-brom-etilpenten-4-karboksilat (1) əmələ

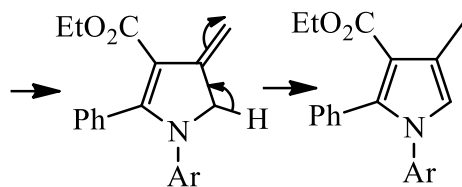
gəlir. Benzol mühitində və para-toluol sulfonil turşusunun (PTST) iştirakında aromatik aminlərin 2-benzoil-4-brom-etilpenten-4-karboksilatla reaksiyasından enaminlər (2-4) 83-95% çıxımla sintez olunur, növbəti mərhələdə isə super əsasi mühit kimi *t*-BuOK/ DMSO-nun *t*-BuOH-dakı qarışığından istifadə edərək uyğun pirrol törəmələri sintez edilmişdir (sxem 1).



Sxem 1. 2-Fenil-dördəvəzli pirrolların sintezi

Aşağıdakı sxemdə reaksiyanın mexanizmi göstərilmişdir (sxem 2).

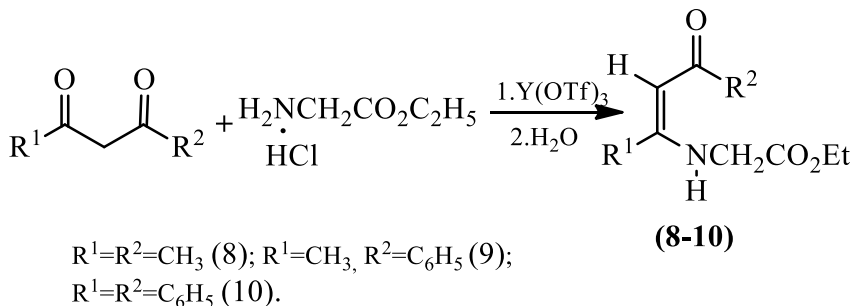




Sxem 2. 2-Fenil-dördəvəzli pirrolların sintezinin mexanizmi

Reaksiyanın ehtimal olunan mexanizminə əsasən öncəliklə 1,3-dikarbonilli birləşmənin natrium-hidrid iştirakında 2,3-dibrompropenin bromu ilə metilen qrupunun mütəhərrik protonunun HBr kimi eliminləşməsi baş verir. Əmələ gələn karbanionun karbkationa həmləsindən alınan aralıq birləşmədə super əsasın iştirakında tsiklləşmə, sonra isə ayrılmış Br⁻ anionunun tsiklə həmləsi ilə qruplaşma baş verir. Aril aminin aralıq məhsula həmləsi ilə alınan enamində baş verən müxtəlif çevrilmələrlə uyğun β-əvəzli pirrol törəmələri sintez olunur.

Pirrol-2-karboksilatların-3,5-dialkil(fenil)törəmələrinin sintezi. 2,3,5-əvəzli yeni pirrol törəmələri almaq üçün əvvəlcə klassik Paal-Knorr reaksiyasından istifadə edərək müxtəlif dikarbonilli birləşmələrlə qlisin turşusunun HCl duzunun reaksiyası əsasında enamınlar sintez edilir. Reaksiya Y(OTf)₃ iştirakında su mühitində aparılmışdır (sxem 3).

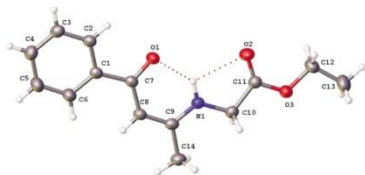


Sxem 3. 1,3-Dikarbonilli birləşmələrin etil qlisinatın hidrogen xlorid duzu ilə reaksiyasının sxemi

Bildiyimiz kimi bu reaksiya turş mühitdə aparılır. Yuxarıda da qeyd etdiyimiz kimi Lüs turşusunun iştirakında öncə karbonil qrupunun

karbonunu aktivləşdirərək amin qrupunun nukleofil həmləsinə zəmin yaradır. Sonra isə uyğun enamin törəmələrinə çevrilir.

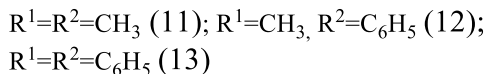
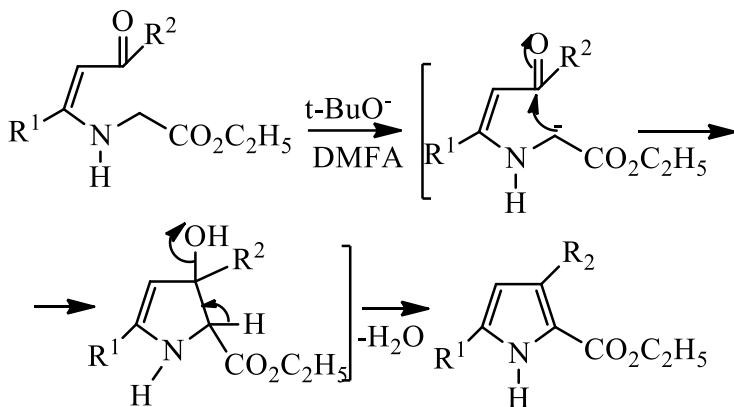
Etil-(Z)-(4-okso-4-fenilbut-2-en-2-il)qlisinin quruluşu (9) RQA və NMR metodu ilə təsdiq olunmuşdur (şəkil 1).



Şəkil 1. Etil (Z)-(4-okso-4-fenilbut-2-en-2-il)qlisinin molekulyar quruluşu

Yeni sintez olunmuş enaminlər (8-10) *t*-BuOK/*t*-BuOH iştirakında DMFA mühitində tsiklləşərək uyğun pirrol törəmələrinə (11-13) çevrilir.

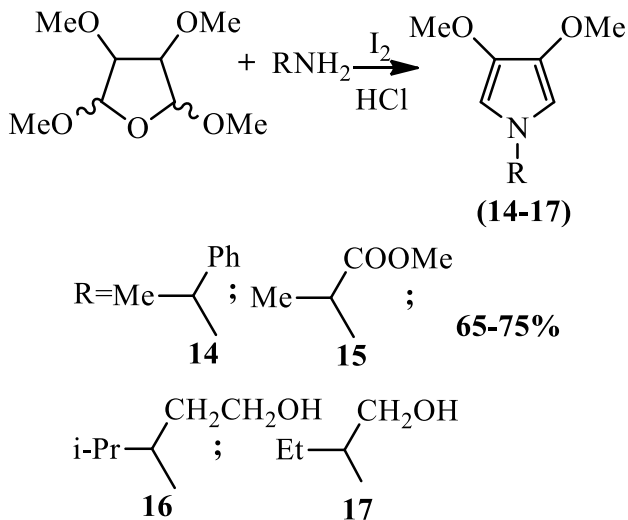
Reaksiya mexanizmi dissertasiyada geniş şərh olunmuşdur (sxem 4).



Sxem 4. 3,5-Dialkil(fenil)-pirrol-2-etilkarboksilatların *t*-BuOK/*t*-BuOH iştirakında sintezi

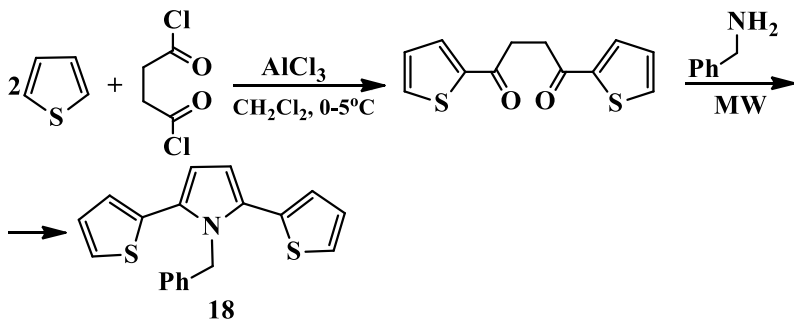
Molekulyar yod iştirakında tetrametoksihidrofurana optiki aminlərin reaksiyasından alkoksipirrolların sintezi. Pirrolların alkoksi törəmələri az öyrənilmişdir. Buna görə də biz N-əvəzli 3,4-dimetoksi pirrol törəmələrini sintez etmək qərarına gəldik. Bunun

üçün 2,3,4,5-tetrametoksitetrahidrofurana molekulyar yod iştirakında müxtəlif optiki aminlərlə təsir etməklə yeni pirrol törəmələri sintez olunmuşdur. Reaksiya 70-75°C-də 8 saat davam etdirilmişdir (sxem 5).



Sxem 5. 3,4-Dimetokspirrol törəmələrinin sintezi

2,5 və 2,3-Ditiofenil pirrol törəmələrinin sintezi. *N*-əvəzli-2,5-di-(2-tienil)-1*H*-pirrol törəmələrini sintez etmək üçün öncə ədəbiyyatdan istifadə edərək Fridel-Krafts reaksiyası ilə 2,5-di(2-tienil)-1,4-butadion alınır (sxem 6).

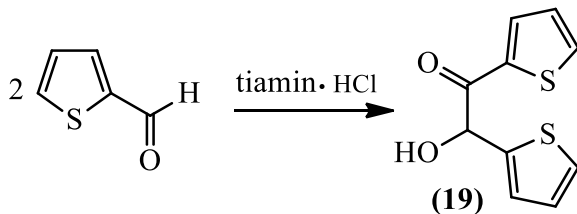


Sxem 6. 2,5-Di(2-tienil)-1*H*-pirrol törəməsinin sintezi

Bunun üçün Lüis turşusu olan AlCl_3 -in katalitik təsirlə tiofen və kəhrəba turşusunun dixlor anhidridi ilə bir mərhələdə sintez aparılır. Növbəti mərhələdə 1,4-di-(2-tienil)-1,4-butandion ilə müxtəlif aminlərin Paal-Knorr metodu ilə reaskiyası əsasında *N*-əvəzli-2,5-di-(2-tienil)-1*H*-pirrollar sintez olunur. 2,5-Di(2-tienil)-1*H*-pirrolları sintez etmək üçün 2,5-di-(2-tienil)-1,4-butadion və birli amin qarışığı mikrodalğalı sobada şüalandırılır. Nəticədə Paal-Knorr reaksiyası ilə 60-65% çıxımla məhsul alınır.

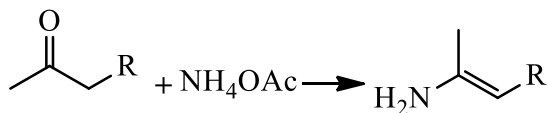
Yuxarıda da qeyd etdiyimiz kimi 2,5-ditiofen törəmələrinə ədəbiyyatda geniş yer verilib. Bizim tərəfimizdən də bu birləşmələrin bir neçə nümayəndəsi sintez edilmişdir. Lakin ədəbiyyatda pirrolun 2,3-ditiofen törəmələri haqqında məlumat olmadığı üçün onların sintezi və quruluşlarının öyrənilməsi bizim üçün maraqlı olmuşdur. Pirrolun 2,3-ditiofen törəmələrini sintez etmək üçün 2,2'-tionin ilə müxtəlif enaminlərin yüksək temperaturda kondensləşməsi aparılmışdır.

Aşağıdakı sxemdən də görüldüyü kimi 2,2'-tionini almaq üçün tiofen aldehidinin tiamin hidroxlorid və trietilamin iştirakında otaq temperaturunda kondensləşməsi reaksiyası aparılmışdır. Katalizatorun miqdarı ilə reaksiyanın çıxımı optimallaşdırılmışdır (sxem 7).



Sxem 7. 2,2'-Tioninin sintezi

Başlanğıc maddə kimi istifadə etdiyimiz üç enamin də əvvəlki işlərimizdə olduğu kimi aşağıdakı sxem üzrə sintez edilmişdir (sxem 8).

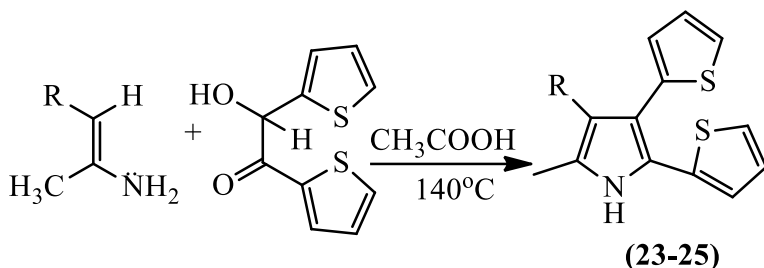


R = Ac (20); $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (21); CN (22).

Sxem 8. Uyğun enaminlərin sintezi

Sintez 2,2'-tioninin müxtəlif aminlərlə ilə pirrolların reaksiyasına əsasən aparılmışdır.

N-əvzli-2,5-di-(2-tienil)-1*H*-pirrolların ədəbiyyatda sintezi zamanı reaksiya turş mühitdə aparılır. Məlumdur ki, amin qrupunun karbonil qrupuna həmləsi zamanı turş mühitdən istifadə olunur. İstifadə olunan həlledicilər mühitdəki turşuluğun pH balansından və aminin təbiətindən asılı olaraq seçilir. Əsasən alifatik aminlərlə reaksiya zamanı asetat (sirkə) və propion turşularından istifadə olunur. Bunları nəzərə alaraq ammoniumasetatdan istifadə edilərək 140°C kondensləşmə reaksiyası aparılmışdır. Reaksiya iki saat davam etmişdir. Alınan maddələr su ilə yuyulmuş və MgSO₄ ilə qurudulmuşdur (sxem 9).



R= Ac (20); CO₂C₂H₅ (21); CN (22).

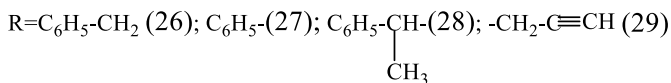
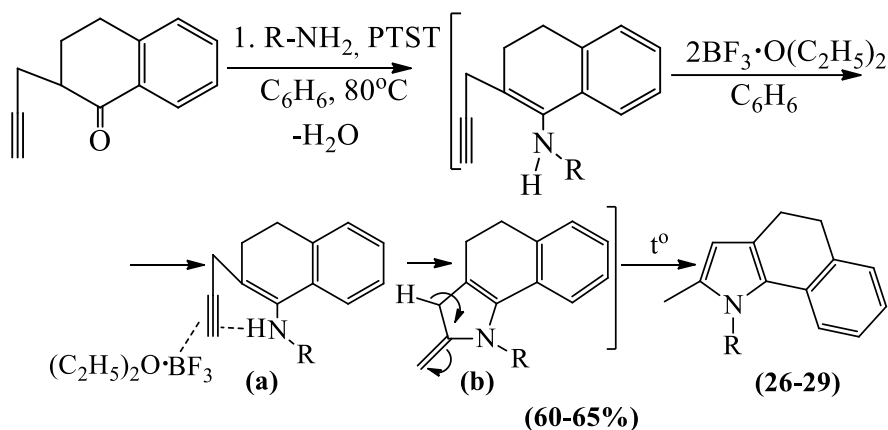
Sxem 9. 2,3-Ditiofen-1*H*-pirrol törəmələrinin sintezi

Reaksiyanın ehtimal olunan mexanizmi dissertasiyada göstərilmişdir. Reaksiya məhsulları 73-78% çıxımla sintez olunmuşdur. Hər üç maddə mayedir.

(23-25) birləşmələrinin quruluşu ¹H və ¹³CNMR spektroskopiyası vasitəsilə öyrənilmişdir.

Pirrol fraqmenti saxlayan bəzi tritsiklik birləşmələrin sintezi. Təqdim olunan tədqiqat işinin davamı olaraq, Trofimov reaksiyasından istifadə etməklə yeni BF₃·O(C₂H₅)₂ katalizatorunun iştirakında 2-propargil- α -tetralonun müxtəlif birli aminlərlə reaksiyası əsasında pirrol fraqmenti saxlayan tritsiklik birləşmələrin yeni N-əvzli törəmələri sintez olunmuşdur. Reaksiyanın birinci mərhələsində para-toluol-sulfonil turşunun (p-TST) iştirakında, 80°C temperaturda, benzol mühitində müxtəlif enamın törəmələri əmələ gəlir. Reaksiyanın yuxarıdakı sxemdə göstərilən mexanizm ilə getdiyi ehtimal olunur.

Dissertasiyanın əvvəlki hissəsində də enamın alınması reaksiyalarında olduğu kimi sintez Lüs turşusu iştirakında aparılır. Əvvəlcə 2-propargil- α -tetralonun karbonil qrupunun oksigen atomunun elektron cütü ilə p-TST-nin protonuna həmləsi nəticəsində ikiqat rabitənin açılması ilə elektrofil hissəcik əmələ gəlir. Birli aminin azot atomunun elektron cütü ilə alınmış elektrofil mərkəzə nukleofil həmləsi nəticəsində su ayrılır və uyğun enamın törəmələri əmələ gəlir. Bor triflüorid dietil efir kompleksi ($\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$) alınmış enamın propargil qrupunun $-\text{C}\equiv\text{C}-$ üçqat rabitəsini aktivləşdirir və (a)- intermediatı formalaşır. NH qrupunun azot atomu elektron cütü həmləsi nəticəsində üçqat rabitə qırılması nəticəsində əmələ gələn elektrofil mərkəzə həmlə edir. və (b)- intermediatı alınır. Prosesin davamında temperaturun təsirindən izomerləşmə baş verir və uyğun pirrol halqası saxlayan tritsikllər alınır (sxem 10).



Sxem 10. Pirrol fraqmenti saxlayan tritsiklik birləşmələrin yeni N-əvəzli törəmələrinin sintez reaksiyası

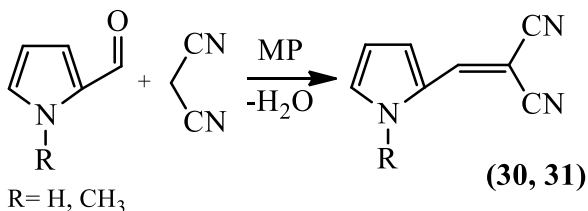
Beləliklə bir mərhələli reaksiya nəticəsində 55-60% çıxımla müxtəlif N-əvəzli pirrol halqası saxlayan tritsikllər (26-29) sintez edilmiş

dir. Sintez olunan (26-29) yeni maddələrin quruluşları İQ və NMR-spektroskopiya metodu ilə öyrənilmişdir.

Pirrol halqası saxlayan müxtəlif tsiklik birləşmələrin sintezi. Pirrol halqası saxlayan bir çox yeni heterotsiklləri sintez etmək üçün pirrol-2-karboksialdehid, 1-metil-pirrol-2-karboksialdehid və 2-asetokspirrolun müxtəlif çevrilmələri aparılmışdır.

Bildiyimiz kimi üzvi kimyada karbonil və aldehid qrupları ən reaktiv qruplardan hesab olunur. Tərkibində güclü elektroakseptor qrup CO qrupunun varlığı onların müxtəlif sintezlərdə istifadə olunmasına imkan yaradır. Üzvi sintezdə tədqiqatları araşdırarkən də bu tipli sintezlərin çox geniş tədqiqat sahəsi olduğu nəzərə çarpır. Bu aspektdən yanaşaraq biz də pirrol 2-karboksialdehid və 2-asetil pirrol üzərində müxtəlif sintezlər apararaq yeni pirrol törəmələri sintez edəcəyimizi düşündük.

Müxtəlif pirrol saxlayan tsiklik birləşmələr sintez etmək üçün öncəliklə Kneovenagel kondensləşməsi əsasında pirrol aldehidlərinin malondinitrillə və asetoasetanilidlə reaksiyaları aparılmışdır. Alınan başlanğıc birləşmələr növbəti tədqiqat işlərinin aparılması üçün istifadə edilmişdir (sxem 11).

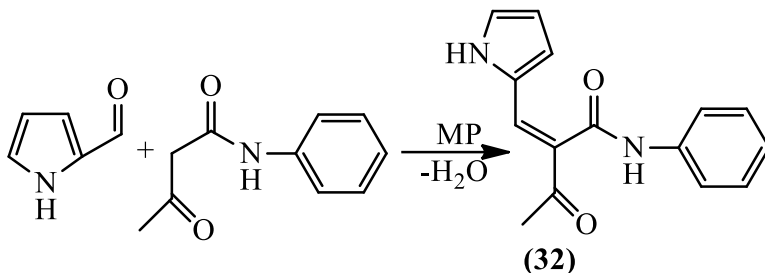


Sxem 11. Pirrol-2-karboksialdehid və malondinitrilin reaksiyasının sxemi

Sxemdən də görüldüyü kimi reaksiya məlum Kneovenagel kondensləşməsinin mexanizminə uyğundur. Metil piperazin əsasi xassəsindən dolayı metilen aktiv birləşmənin metilen qrupunu aktivləşdirirərək karbonil qrupunun elektrofil mərkəzinə həmləsinə təmin edir.

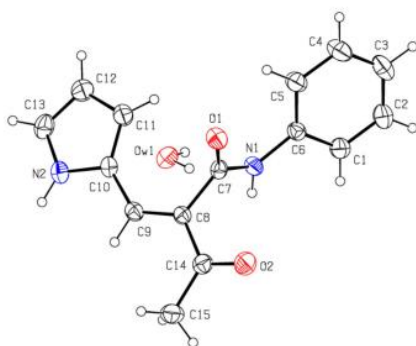
(2Z)-3-okso-N-fenil-2-[(1H-pirrol-2-il)metiliden]butanamidin sintezi və RQA tədqiqatları. İşlərimizin davamında eyni reaksiya asetoasetanilidlə aparılmışdır. Reaksiya malondinitrillə olduğu kimi eyni mexanizm üz-

rə gedir. Yəni metilen qrupununun hidrogeni mütəhərrrik olduğundan əsasın təsirilə qopur və əmələ gələn anion karbonil qrupunun karbon atomuna həmlə edərək (2*Z*)-3-okso-*N*-fenil-2-[(1*H*-pirrol-2-il)metiliden]butanamid əmələ gəlir. Rentgen struktur analiz tədqiqatı alınan maddənin monohidrat şəklində olduğunu göstərir. Reaksiya ilk dəfə bizim tərəfimizdən aparılmış yeni maddə sintez olunmuş, alınmış birləşmənin quruluşu rentgen quruluş və nüvə maqnit rezonans analiz metodları ilə təsdiq olunmuşdur (sxem 12).



Sxem 12. (2*Z*)-3-okso-*N*-fenil-2-[(1*H*-pirrol-2-il)-metiliden]butanamid monohidratın sintezi

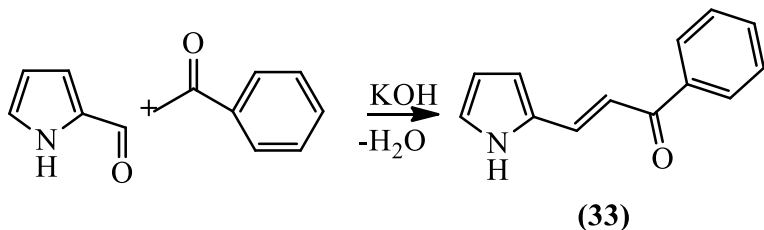
(2*Z*)-3-okso-*N*-fenil-2-[(1*H*-pirrol-2-il)metiliden]butanamid monohidratın kristal quruluşu tədqiq olunmuş və Hirşfeld səth analizi aparılmışdır (şəkil 2).



Şəkil 2. (2*Z*)-3-okso-*N*-fenil-2-[(1*H*-pirrol-2-il)-metiliden]butanamid monohidratın molekulyar quruluşu

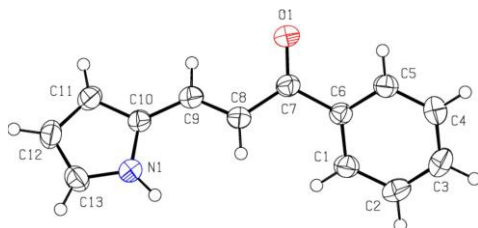
(2*Z*)-3-okso-*N*-fenil-2-[(1*H*-pirrol-2-il)metiliden]butanamidin quruluşu ^{13}C və ^1H NMR spektroskopiyaya metodu ilə də təsdiq olunmuşdur.

2(E)-1-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-onun kristal quruluşunun tədqiqi. Tədqiqat işlərimizin davamında Klayzen Şmidt kondensləşməsi əsasında müxtəlif xalkon törəmələri alınmışdır. Sintezlər pirrol-2-karboksialdehidlərin müxtəlif ketonlarla reaksiyalarına əsaslanmışdır. Bu reaksiyalardan biri pirrol-2-karboksialdehidlə aseton arasında aparılmış və (2E)-1-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-on sintez olunmuşdur. Reaksiya sxemi aşağıda göstərilmişdir (sxem 13).



Sxem 13 (2E)-1-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-onun sintezi

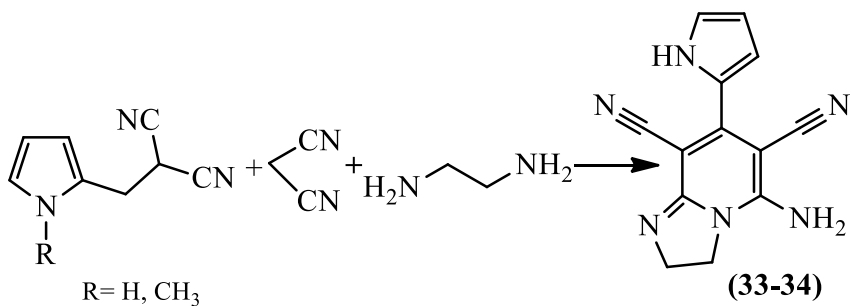
Alınmış kristalın quruluş parametrləri və Hirşfeld səth analizi tədqiq olunmuşdur. Tədqiq olunan C₁₃H₁₁NO birləşməsi C=C ikiqat rabitəsi-nə görə E konfigurasiyada yerləşir (şəkil 3).



Şəkil 3. 2(E)-1-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-onun molekulyar quruluşu

Pirrolidinmalononitril, malononitril və aminlər arasında üçkomponentli, birmərhələli reaksiya. Pirrol 2-karboksialdehidlə ədəbiyyatda məlum olan metodla malononitrilin etanol və su mühitində reaksiyasından 2-((1H-pirrol-2-il)metilen) malononitril və 2-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metilen)malononitril sintez edilmişdir. Knoevenagel reaksiyası əsasında aparılan bu sintez otaq temperaturunda etanol mühitində aparılmışdır. Reaksiya nəticəsində alınan pirrolidenmalononitrillər əsasında tərkibində pirrol halqası saxlayan imidazo[1,2-a]piridin törəmələri alınmışdır. Bunun üçün 2-((1H-pirrol-2-il)metilen)malononitril və 2-((1-metil-1H-pirrol-2-il)metilen)malononitril etilendiamin və

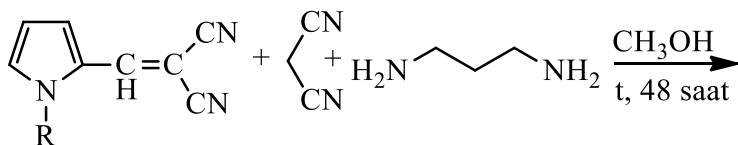
malononitril arasında üçkomponentli reaksiya aparılmışdır. Bu zaman nüvə maqnit rezonansı spektrlərini analiz edən zaman bir nüans nəzərə çarpdı ki, 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitril əsasında sintez apardığımız zaman dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin törəməsi, 2-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitril əsasında isə tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin törəməsi alınmışdır. Bunun səbəbinin ikinci birləşmənin oksidləşməyə davamlı olduğu təxmin olunur. Nəticədə qeyd edə bilərik ki, katalizator istifadə olunmadan metanol mühitində qaynatmaqla ilk dəfə bizim tərəfimizdən tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin birləşmələri sintez olunmuşdur (sxem 14).

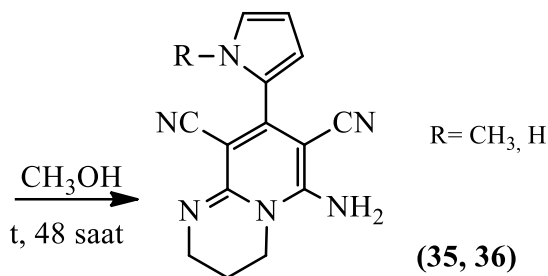


Sxem 14. Pirrol halqası saxlayan imidazopiridin törəmələrinin sintezi

Alınan birləşmələrin quruluşu ¹H, ¹³C NMR spektroskopiyası ilə tədqiq olunmuşdur.

Bu tədqiqatın davamı olaraq pirrolidenmalononitril törəmələri, malononitril və 1,3-diaminopropanın eyni şəraitdə üçkomponentli birmərhələli sintezini aparılmış amma otaq temperaturunda reaksiyanın getmədiyi müşahidə edilmişdir. Bu səbəbdən sintez prosesi qaynatılmaqla davam etdirilmişdir (sxem 15).

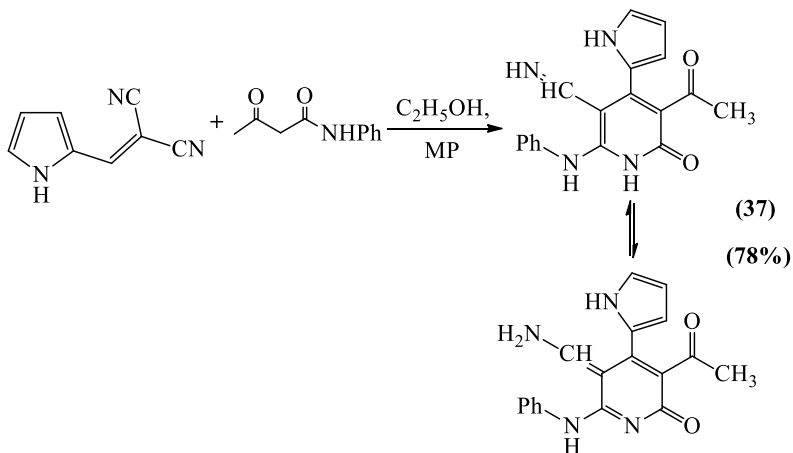




Sxem 15. Pirrol skeleti saxlayan pirido[1,2-a]pirimidin törəmələrinin sintezi

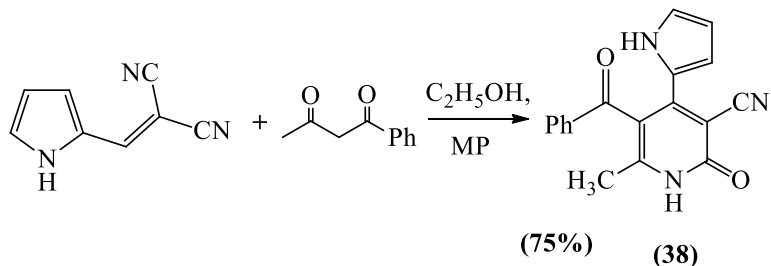
2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitrilin benzoilaseton və ya asetoasetanilid ilə Mixael birləşmə reaksiyası.

2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitrillə asetoasetanilid və benzoilaseton kimi metilen aktiv birləşmələrin ikikomponentli birmərhələli reaksiyası aparılmışdır. Maddələrin metanol mühitində metil piperazin katalitik təsiri ilə qarşılıqlı təsirdən uyğun pirrol əvəzli piridin törəmələri sintez edilmişdir. Reaksiyalar əks soyuducu ilə təchiz olunmuş sistemdə qaynatmaqla aparılmışdır (sxem 16).



Sxem 16. Asetil-qrupu saxlayan piridinon törəmələrinin sintezi

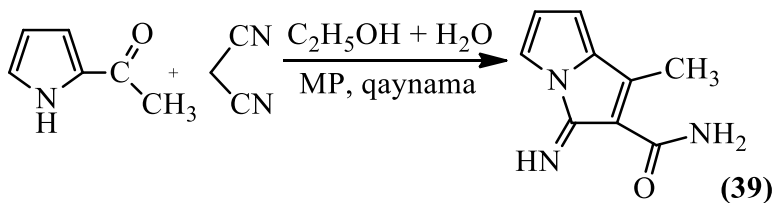
Benzoil asetonla reaksiya zamanı 5-benzoil-6-metil-2-okso-4-(1*H*-pirrol-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-karbonitril sintez olunmuşdur. Asetoasetenaldlə imin-amin tautomeriya vəziyyətində 3-asetil-5-(iminometil)-6-(fenilamino)-4-(1*H*-pirrol-2-il)piridin-2(1*H*)-on və 3-asetil-5-(aminometil)-6-(fenilamino)-4-(1*H*-pirrol-2-il)piridin-2(1*H*)-on sintez olunmuşdur.



Sxem 17. Benzoil-qrupu saxlayan piridinon törəmələrinin sintezi

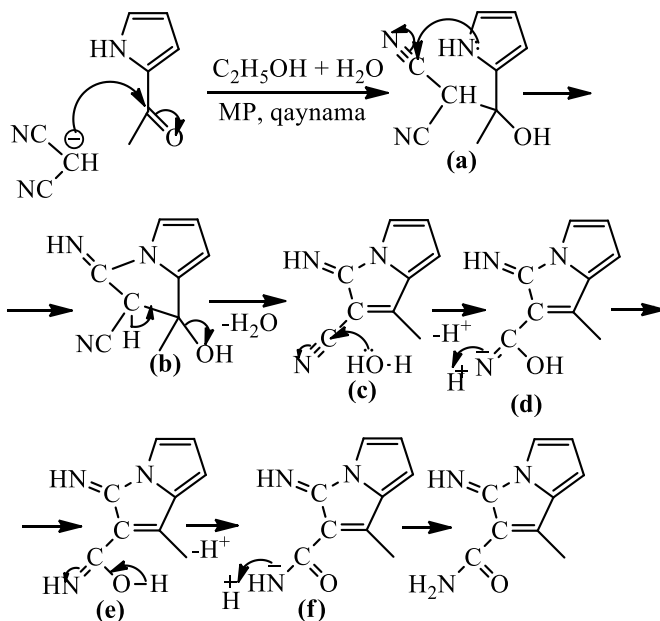
Alınan yeni maddələrin quruluşu NMR spektroskopiyası vasitəsilə təsdiq olunmuşdur.

2-Asetil pirrol ilə malondinitril arasında reaksiya. Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi pirrol-2-karboksialdehidin malonitrillə reaksiyasından uyğun pirrolidenmalonitril törəmələri sintez edilmişdir. Ədəbiyyatda 2-asetil pirrolun malondinitrillə reaksiyasından pirrolidenmalonitril törəməsi sintez olunmuşdur. Lakin biz 2-asetil pirrolun malondinitrillə reaksiyasını apararkən, fərqli nəticə ilə qarşılaşdıq. Eyni mol miqdarda 2-asetil pirrolun malondinitrillə etanol və su qarışığı mühitində metil piperazin iştirakında əks soyuducuda qaynadılmasından 3-imino-1-metil-3*H*-pirrolizin-2-karboksiamid alınır (sxem 18).



Sxem 18. 3-İmino-1-metil-3*H*-pirrolizin-2-karboksiamidin sintezi

Aşağıdakı sxemdə reaksiyanın ehtimal olunan mexanizmi göstərilmişdir. Belə təxmin olunur ki, metil piperazin əsas kimi malonodinitrilin protonunu qopararaq onu nukleofil hissəciyə çevirir. Alınan nukleofil hissəcik 2-asetil pirrolun elektrofil mərkəzinə həmlə edərək (a)-aralıq məhsulunu əmələ gətirir. Növbəti mərhələdə sian qrupunda elektron sıxlığının azota doğru yönəlməsi ilə yeni elektrofil mərkəz alınır və pirrol halqasının azotunun öz elektron cütü ilə bu mərkəzə həmləsi nəticəsində (b)-intermediatı alınır. Reaksiyanın davamında suyun ayrılması ilə növbəti (c)-aralıq məhsul alınır. Digər sian qrupunda elektron sıxlığının azota doğru yerdəyişməsi ilə yeni elektrofil mərkəz əmələ gəlir və suyun oksigeni öz elektron cütü ilə bu mərkəzə həmlə edərək (d)- intermediatını əmələ gətirir. Sonra isə baş verən elektron-yerdəyişmələri və azotun protona həmləsi ilə (e)- və (f)- intermediatları alınır. Ən son mərhələdə isə 3-imino-1-metil-3*H*-pirrolizin-2-karboksiamidin alındığını müşahidə edirik (sxem 19).



Sxem 20. 3-İmino-1-metil-3*H*-pirrolizin-2-karboksiamidin sintez reaksiyasının mexanizmi

Alınan maddələrin ^1H və ^{13}C NMR spektrləri Bruker Avance 300-MHs spektrometridə tədqiq olunmuşdur.

Sintez olunan yeni birləşmələrin karboanhidraza, asetilxolin-esteraza və α -qlikozidaza fermentlərə inhibəedici təsiri. Bu tədqiqatımızda enamin və pirrolların yeni törəmələrinin asetilxolinesteraza (AChE), hCA I və II izofermentləri, α -qlikozidazanın aktivliyində inhibəedici təsiri öyrənilmişdir. (Z)-etil-2-(3-okso-1,3-difenilprop-1-enil-amino)asetat (10) və etil-3,5-difenil-1*H*-pirrol-2-karboksilat (14) hCA I və II izofermentlərini, α -qlikozidaza və AChE fermentlərini effektiv şəkildə mikromolyar səviyyədə inhibə edir. Beləliklə, hər iki birləşmə epilepsiya, şəkərli diabet, duodenal və mədə xorası, qlaukoma, dağ xəstəliyi, Altsheymer, nevroloji xəstəliklər və osteoporoz kimi bəzi pozğunluqların müalicəsi üçün məqbul namizəd dərman ola bilər.

Etil-3,5-difenil-1*H*-pirrol-2-karboksilat (13) və (Z)-etil-2-(3-okso-1,3-difenilprop-1-enilamin)asetat (10) birləşmələrinin molekulyar doking və molekulyar dinamik simulyasiya analizləri.

Molekulyar doking α -qlikozidaza və asetilxolinesteraza fermentlərinin aktivliyinin öyrənilməsi üçün aparılan təcrübələrlə yanaşı, AutoDock 4.2.5. proqram təminatı vasitəsilə birləşmələrin fermentlərin göstərilən kristal quruluşu ən uyğun əlaqələnməsini yerləşdirməni təmin etmək üçün öncə zülalların məlumat bankından (PDB) həm asetilxolinesterazanın (PDB kodu: 4EY7), həm də α -qlikozidazanın (PDB kodu: 3WY1) kristal quruluşu götürülmüş, daha sonra UCSF Chimera'da lazımsız əlaqəli liqandları silmək üçün işlənmişdir.

Bioloji aktivliyə malik olan və təbii mühitdə əldə edilə bilən kimyəvi birləşmələr tədqiqatçılar tərəfindən diqqət mərkəzindədir. Bununla əlaqədar olaraq, bu işdə (Z)-etil 2-(3-okso-1,3-difenilprop-1-enil-amino)asetat (10) və etil-3,5-difenil-1*H*-pirrol-2-karboksilat (13) müxtəlif maddələrin iştirakında eyni vaxtda sintez olunmuşlar. Sintez olunmuş maddələr AChE və α -qlikozidaza enzimləri ilə güclü rabitə yaradır və yüksək davamlı komplekslər əmələ gətirir. Birləşmələr yaxşı, dərman maddələrinə bənzər xassələr göstərirlər və farmokinetika üçün əlverişli profilə malikdirlər.

Yeni pirrol törəmələrinin antimikrob xassələrinin tədqiqi. Azərbaycan Tibb Universitetinin "Tibbi mikrobiologiya və immunologiya" kafedrasına, Bakı Dövlət Universitetinin "Üzvi kimya" kafedrası tərə-

findən yeni sintez olunmuş 5 fərqli tərkibə malik olan kimyəvi maddə antimikrob təsir xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi üçün təqdim edilmişdir.

Təqdim edilən maddələrin ilkin antibakterial və antifunqal təsirini öyrənmək üçün disk-diffuziya üsulundan istifadə edilmişdir.

Aparılan tədqiqatlara və ilkin nəticələrə əsasən təqdim edilən kimyəvi maddələr arasında (etil-(Z)-4-okso-1,3-difenilprop-1-enil)qlisinatın ən aktiv xassə göstərdiyi müəyyən olunmuşdur. Xüsusilə, Qram müsbət bakteriyaların nümayəndəsi kimi seçilmiş *Sthaphylococcus aureus* (qızılı stafilokoklar) hüceyrələrinə, eləcə də göbələklərin nümayəndəsi kimi mayayabənzər göbələklərdən olan *Candida albicans* (kandida) hüceyrələrini həm konsentrat, həm də fərqli durulaşmalarda (1:100, 1:200, 1:400, 1:800) və fərqli ekspozisiyalarda (10, 20, 40, 60 dəq sonra) mikroorqanizmlərin inkişafını tam inhibisiya etmişdir.

Pirrol əvəzli imidazo[1,2-a]piridin və pirido[1,2-a]pirimidin törəmələrinin xərçəng əleyhinə xassələri.

Yuxarıda da qeyd edildiyi kimi imidazo[1,2-a]piridin və pirido[1,2-a]pirimidin törəmələri tibbdə dərman maddələri kimi tətbiq olunur. Bu məlumatlara əsaslanaraq biz də bu sintez etdiyimiz 5-amin-7-(1*H*-pirrol-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-6,8-dikarbonitril,6-amin-8(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirimidin 7,9-karbonitril törəmələrinin eləcə də 3-asetil-6-amino-5-siano-1-fenil-4-(1*H*-pirrol-2-il)piridin-1-ium-2-olat kimi birləşmələrin bioloji aktivliyi araşdırılmışdır. Bu birləşmələrin bəzi xərçəng hüceyrələri əleyhinə aktivliyi tədqiq olunmuşdur. Belə ki, döş adenokarsinoması hüceyrələri (MDA-MB-231 və MCF7) siçovul qlial şişi (C6), insan bağırsağ xərçəngi (HT29) və sağlam fibroblast hüceyrələri (L929) ATCC (Amerika tipli kultura kolleksiyaları)-dan götürülmüş və tədqiqat işləri aparılmışdır. Hüceyrələr 89% DMEM (Dulbekkunun modifikasiya etdiyi İql mühiti), 10% FBS (Fetal maldara serumu) və 1% penisilin məhlulları ilə qarışdırılmışdır. Bu məhlulda olan hüceyrələr inkubasiyada 37°C-də 95% rütubət və 5% karbon qazı mühitində yetişdirilmişlər. Bütün nümunələrin L929, MDA, MCF7, HT29 və C6 hüceyrə nümunələri üzərində MTT (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazol brom) testi vasitəsilə sitotoksik effekti müəyyənləşdirilmişdir. Sonra isə ölü, canlı, erkən və gec apoptik hüceyrələrin faizi Muse Cell Analyzer (Millipore) cihazı vasitəsilə müəyyənləşdirilmişdir.

Nümunələrin MCF7, MDA, C6, HT29 və L929 kimi beş müxtəlif hüceyrə nümunələri üzərində xərçəng əleyhinə bioloji aktivlikləri MTT analizləri vasitəsilə müəyyənləşdirilmişdir. Xərçəng əleyhinə kimya terapiya dərmanı sisplatin neqativ nəzarət kimi tətbiq olunmuşdur.

NƏTİCƏLƏR

- 1) Molekulyar yodun iştirakı ilə optiki-aktiv aminlər və 2,3,4,5-tetrametoksihidrofuranın qarşılıqlı təsirindən optiki aktiv 3,4-dimetoksipirrolların yeni törəmələri sintez olunmuşdur [1].
- 2) İlk dəfə olaraq $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ katalizatorunun iştirakında 2-propargil α -tetralonun müxtəlif aminlərlə reaksiyasından yeni pirrol saxlayan tritsiklik birləşmələrin *N*-əvəzli törəmələri sintez edilmişdir [2,3].
- 3) İlk dəfə 2,2'-tionin əsasında 2,3-ditiofen pirrolun yeni törəmələrinin sintezi həyata keçirilmişdir [4].
- 4) İlk dəfə müxtəlif aminlər və 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen) malononitril və 2-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitrilin əsasında pirrolun yeni törəmələri sintez olunmuşdur [9,10].
- 5) Metilenaktiv birləşmələr və 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen) malononitrilin iki-komponentli birmərhələli kondensləşmə reaksiyası əsasında yeni piridinon törəmələri sintez olunmuşdur [11].
- 6) Sintez olunan bir neçə birləşmənin kristal quruluşu tədqiq olunmuş, Hirşfeld səth analizi aparılmış, $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$, $\pi-\pi$ və bir çox digər qarşılıqlı əlaqələrin olduğu müəyyənləşdirilmişdir [5,12,13].
- 7) (*Z*)-etil-2-(3-okso-1,3-difenilprop-1-enilamino)asetat və etil-3,5-difenil-1*H*-pirrol-2-karboksilat hCA I və II izofermentləri, α -qlikozidaza və AChE fermentlərinə olan inhibə xassəsi araşdırılmış və molekulyar dokinq analizləri aparılmışdır. Bu fermentlərin artıq miqdarına qarşı inhibitor dərman maddəsi kimi tətbiq edilə biləcəyi aşkarlanmışdır [6,7].
- 8) Sintez etdiyimiz maddələrdən imidazo[1,2-*a*]piridin və pirido[1,2-*a*]pirimidin törəmələrinin xərçəng əleyhinə xassələri araşdırılmış şiş hüceyrələrinə qarşı bioloji aktivlik xassəsi göstərdiyi müəyyən edilmişdir [9].

İSTİFADƏ OLUNMUŞ ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

1. Akhmedov, I.M. Catalytic effect of molecular iodine in the pyrrolization of tetramethoxytetrahydrofuran with optically active amines / I.M. Akhmedov, E.Z. Guseinov, A.S. Safarova [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry, – 2016. vol. 52, iss. 12, – p. 1849-1850.
2. Əhmədov, İ.M. Məhərrəmov, A.M., Səfərova, A.Ş., Qurbanova, M.M. Yarımkeçirici polimer monomerlərin yeni metodla sintezi // Polimer Materialları Institutunun yaradılmasının 50 illik yubileyinə həsr olunmuş “Makromolekullar Kimyası, Üzvi sintez və Kompozit Materiallar” mövzusunda Respublika elmi konfransı, – Bakı, – 20 – 21 oktyabr, – 2016, – s. 20
3. Safarova, A.S. Synthesis of new derivatives of 4,5-dihydro-1H-benzo[g]indol // Chemical Problems, – 2019. №3(17), – p. 413-416
4. Safarova, A.S. Synthesis of 1-benzyl-2,5-di(tiophen-2-yl)-1H-pyrrole under microwave irradiation // Journal of Baku Engineering University, – 2019. vol. 3, №2, – p. 140-144.
5. Safarova, A.S. Crystal structure of ethyl (Z)-(4-oxo-4-phenylbut-2-en-2-yl) glycinate, C₁₄H₁₇NO₃ / A.S. Safarova, I. Brito, J. Cisterna [et al.] // Zeitschrift Fur Kristallographie-New Crystal Structures, – 2019. vol. 234, iss. 6, – p. 1183-1185
6. Maharramov, A. Synthesis, characterization, crystal structure and bioactivities of novel enamine and pyrrole derivatives endowed with acetylcholinesterase, α -glycosidase and human carbonic anhydrase inhibition effects / A. Maharramov, M. Kurbanova, P. Taslimi, [et al.] // Organic Communications, – 2021. 14(2), – p. 144-156.
7. Kurbanova, M. Molecular docking study and molecular dynamics simulation of ethyl-3,5-diphenyl-1H-pyrrole-2-carboxylate and (Z)-ethyl-2-(3-oxo-1,3-diphenylprop-1-enylamino)acetate / M. Kurbanova, A. Maharramov, A. Safarova [et al.] // Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, – 2022. vol. 36, iss. 5, – p. e23013

8. Safarova, A.S., Huseynov, E.Z. Synthesis of new dihydro-1H-benzo[g]indol derivatives // International conference of Modern Problems of Theoretical and Experimental Chemistry, – Baku, – 29 – 30 September, – 2022, – p. 282.
9. Safarova, A.S. The synthesis of some new biological active pyrrole derivatives on the base of 2-carboxyaldehydepyrrole // European School of Medicinal Chemistry (42 nd Advanced Course of Medicinal Chemistry and "E. Duranti" Seminar for PhD Students) – Urbino – 2 – 6 July, – 2023, – p. 132.
10. Safarova, A.S., Naghiyev, F.N., Mamedov, I.G. Synthesis of pyrido-pyrimidine and imidazo-pyridine derivatives // VI international (XVI Ukrainian) scientific conference for students and young scientists “Current Chemical Problems”, – Vinnytsia, – 21 – 23 March, – 2023, – p. 60.
11. Safarova, A.S., Naghiyev, F.N., Mamedov, I.G. Synthesis of new derivatives of pyrroles // VI international (XVI Ukrainian) scientific conference for students and young scientists “Current Chemical Problems”, – Vinnytsia, – 21 – 23 March, – 2023, – p. 59.
12. Safarova, A.S. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of (2Z)-3-oxo-N-phenyl-2-[(1H-pyrrol-2-yl)methylidene]butanamide monohydrate / A.S. Safarova, A.N. Khalilov, M. Akkurt [et al.] // *Acta Crystallographica Section E*, – 2023. vol. 234, iss. 12, – p. 1142-1146.
13. Safarova, A.S. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of (2E)-1-phenyl-3-(1H-pyrrol-2-yl)propen-1-one / A.S. Safarova, A.N. Khalilov, M. Akkurt // *Acta Crystallographia E*, – 2024. vol. 80, part 2, – p. 191-195.

Dissertasiyanın müdafiəsi 14 mart 2025-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 kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

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

Avtoreferat 13 fevral 2025-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanmışdır: 10.02.2025
Kağızın formatı: 60×84 1/16
Həcm: 35153 simvol
Tiraj: 100 nüsxə