

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI**

*Əlyazması hüququnda*

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

İxtisas: 2306.01 – Üzvi kimya

Elm sahəsi: Kimya

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi  
almaq üçün təqdim edilmiş

**DİSSERTASIYA**

İddiaçı: \_\_\_\_\_ **Aytən Şahin qızı Səfərova**

Elmi rəhbərlər: AMEA-nın həqiqi üzvü,  
kimya elmləri doktoru, professor  
\_\_\_\_\_ **Abel Məmmədəli oğlu Məhərrəmov**  
kimya elmləri doktoru, professor  
\_\_\_\_\_ **Mələhət Müsrət qızı Qurbanova**

**BAKİ – 2025**

# MÜNDƏRİCAT

<b>GİRİŞ</b> .....	<b>6</b>
<b>I Fəsil. PİRROL VƏ PİRROL SAXLAYAN HETEROTSİKLƏRİN SİNTEZİ (ƏDƏBİYYAT İCMALI)</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1.</b> Tərkibində azot atomu saxlayan heterotsiklik birləşmələr .....	14
<b>1.2.</b> Pirrol və pirrol saxlayan heterotsikllər.....	14
<b>1.3.</b> Pirrol və pirrol halqası saxlayan heterotsikllərin sintezi. ....	17
<b>1.3.1.</b> Aldehidlərlə alkil izosianoasetatların reaksiyası .....	19
<b>1.3.2.</b> Knorr pirrol sintezi.....	20
<b>1.3.3.</b> Hans pirrol sintezi .....	21
<b>1.3.4.</b> Benzoinlər, ammoniyak və benzil ketonun kondensləşmə reaksiyaları .....	22
<b>1.3.5.</b> Paal-Knorr reaksiyası ilə pirrolların sintezi .....	23
<b>1.3.5.1.</b> Paal-Knorr pirrol sintezinin mexanizmi .....	23
<b>1.3.5.2.</b> Paal-Knorr pirrol sintezinə müxtəlif yanaşmalar .....	24
<b>1.3.6.</b> Barton-Zard pirrol sintezi .....	28
<b>1.3.7.</b> Allenlərlə və tosil iminlərlə reaksiyalar.....	29
<b>1.3.8.</b> 1,3-Dipolyar tsiklobirləşmə reaksiyası .....	29
<b>1.4.</b> Elektrofil tsiklləşmə .....	33
<b>1.5.</b> Pirrol sintezinin digər metodları .....	37
<b>II Fəsil. NƏTİCƏLƏRİN MÜZAKİRƏSİ</b> .....	<b>55</b>
<b>2.1.</b> 2-Fenil-dördəvəzli pirrolların sintezi .....	55
<b>2.2.</b> Pirrol-2-karboksilatların 3,5-dialkil(fenil) törəmələrinin sintezi.....	61
<b>2.3.</b> Molekulyar yod iştirakında tetrametoksihidrofuranla optiki aktiv karbona malik aminlərin reaksiyasından alkoksipirrolların sintezi.....	70
<b>2.4.</b> 2,5 və 2,3-Ditiofenil pirrol törəmələrinin sintezi.....	77
<b>2.5.</b> Pirrol fraqmenti saxlayan bəzi tritsiklik birləşmələrin sintezi.....	85

2.6.	Pirrol halqası saxlayan müxtəlif tsiklik birləşmələrin sintezi.....	91
2.6.1.	(2 <i>Z</i> )-3-okso- <i>N</i> -fenil-2-[(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)metiliden]butanamidin sintezi və RSA tədqiqatları .....	92
2.6.2.	2( <i>E</i> )-1-fenil-3-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)prop-2-en-1-onun kristal quruluşunun tədqiqi .....	100
2.6.3.	Pirrolidin malonitril, malononitril və aminlər arasında üçkomponentli, birmərhələli reaksiya.....	104
2.6.4.	2-((1 <i>H</i> -pirrol-2-il)metilen)malononitrilin benzoilaseton və ya asetoasetanilid ilə Mixael birləşmə reaksiyası.....	114
2.6.5.	2-Asetil pirrol ilə malondinitril arasında reaksiya .....	117
<b>III Fəsil.</b>	<b>SİNTEZ OLUNAN BİRLƏŞMƏLƏRİN TƏTBİQİ .....</b>	<b>121</b>
3.1.	Sintez olunan yeni birləşmələrin karboanhidraza, asetilxolinesteraza və $\alpha$ -qlükozidaza fermentlərə inhibəedici təsiri.....	121
3.1.1.	Karbonik anhidraza təmizlənməsi və inhibitorlaşmasının analizi.....	122
3.1.2.	Asetilxolinesterazanın inhibitorlaşmasının analizi .....	123
3.1.3.	$\alpha$ -Qlikozidazanın inhibitorlaşdırılmasının analizi .....	123
3.1.4.	Fermentlərin inhibitorlaşma prosesinin nəticələri .....	123
3.2.	Etil-3,5-difenil-1 <i>H</i> -pirrol-2-karboksilat (13) və ( <i>Z</i> )-etil-2-(3-okso-1,3-difenilprop-1-enilamin)asetat (10) birləşmələrinin molekulyar dokiinq və molekulyar dinamik simulyasiya analizləri .....	127
3.2.1.	Dərmanların oxşarlığı və farmokokinetik qiymətləndirmə .....	128
3.2.2.	Molekulyar dokiinq analiz .....	129
3.2.3.	MD modelləşdirilmə .....	131
3.2.4.	Sərbəst rabitələnmə enerjiləri MMGBSA və MMPBSA .....	132
3.2.5.	Dərman maddələrinin uyğunluğu və farmokinetikanın qiymətləndirilməsi .....	132
3.3.	Yeni pirrol törəmələrinin antimikrob xassələrinin tədqiqi .....	134
3.4.	Bəzi pirrol əvəzli imidazo[1,2- <i>a</i> ] piridin və pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidin törəmələrinin xərçəng əleyhinə bioloji aktivliyi.....	138

<b>IV Fəsil. TƏCRÜBİ HİSSƏ</b> .....	<b>140</b>
4.1. 2-Benzoil 4-brom-etilpenten-4-karboksilatın sintezi (1).....	140
4.2. 2-Benzoil-4-brom-etilpenten-4-karboksilat əsasında enaminlərin sintezi (2-4) .....	140
4.3. 2-Brom-5-fenilamin-etilpenten-4-karboksilatın sintezi (2) .....	140
4.4. Etil 4-metil-1,2-difenil-1 <i>H</i> -pirrol-3-karboksilatın sintezi (5).....	141
4.5. Etil 1-benzil-4-metil-2-fenil-1 <i>H</i> -pirrol-3-karboksilatın sintezi (6) .....	141
4.6. (R)-etil-4-metil-2-fenil-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirrol-3-karboksilatın sintezi (7).....	141
4.7. Etil(Z)-(4-okso-2-en-2-il)qlisinatin sintezi (8) .....	142
4.8. Etil-(Z)-(4-okso-4-fenilbut-2-en-2-il)qlisinatin sintezi (9).....	142
4.9. Etil(Z)-(3-okso-1,3-difenilprop-1-en-1-il)qlisinatin sintezi(10).....	142
4.10. 2,4-dimetil-2 <i>H</i> -pirrolun sintezi (11) .....	142
4.11. Etil-2-metil-4-fenil-2 <i>H</i> -pirrol-5-karboksilatın sintezi (12) .....	143
4.12. 3,5-Difenil-2 <i>H</i> -pirrol-2-karboksilatın sintezi (13).....	143
4.13. 3,4-Dimetoksi-1,4-difenil-2 <i>H</i> -pirrolun sintezi (14-17).....	144
4.14. (R)-3,4-Dimetoksi-1-(1-feniletıl)-1 <i>H</i> -pirrolun sintezi (14) .....	144
4.15. Metil-(S)-2-(3,4-dimetoksi-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)propionatin sintezi (15).....	145
4.16. (S)-2-(3,4-dimetoksi-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-4-metil-pentan-1-olun sintezi (16).....	145
4.17. R-2-(3,4-dimetoksi-1 <i>H</i> -pirrol-1-il)butan-1-olun sintezi (17) .....	145
4.18. 2-Benzil -2,5-di(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> pirrolun sintezi (18).....	146
4.19. 2,2'-Tioninin sintezi (19).....	146
4.20. 2,3-Ditiofen-4-asetoksi-5-metil-1 <i>H</i> -pirrolun sintezi (23).....	146
4.21. 2,3-Ditiofen-4-etilkarboksilat-5-metil-1 <i>H</i> -pirrolun sintezi (24).....	147
4.22. 2,3-Ditiofen-4-nitril-5-metil-1 <i>H</i> -pirrolun sintezi (25).....	147
4.23. 1-Benzil-2-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[g] indolun sintezi (26) .....	148
4.24. 1-Fenil-2-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[g]indolun sintezi (27) .....	148
4.25. 1-(R- $\alpha$ -feniletıl)-2-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[g]indolun sintezi (28).....	149

4.26.	1-Propinil-2-metil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[g]indolun sintezi (29).....	149
4.27.	2-((1 <i>H</i> -pirrol-2-il)metilen)malonitrilin sintezi (30).....	149
4.28.	2-((1-Metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)metilen)malonitrilin sintezi (31) .....	150
4.29.	(2 <i>Z</i> )-3-okso-N-fenil-2-[(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)metiliden]butanamid monohidratın sintezi (32).....	150
4.30.	(2 <i>E</i> )-1-fenil-3-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)prop-2-en-1-onun sintezi (33) .....	151
4.31.	5-Amin-7-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridin- 6,8-dikarbonitrilin sintezi (34) .....	151
4.32.	5-Amin-7-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridin- 6,8-dikarbonitrilin sintezi (35) .....	152
4.33.	6-Amin-8-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2-a]pirimidin- 7,9-karbonitrilin sintezi (36) .....	152
4.34.	6-Amin-8-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[1,2-a]pi- rimidin-7,9-karbonitrilin sintezi (37).....	153
4.35.	5-Benzoil-6-metil-2-okso-4-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)-1-2-dihidropiridin- 3-karbonitril (38).....	153
4.36.	3-Asetil-5-(iminometil)-6-(fenilamino)-4-(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)piridin- 2(1 <i>H</i> )-onun sintezi (39).....	154
4.37.	3-İmino-1-metil-3 <i>H</i> -pirrolizin-2-karboksiamidin sintezi (40) .....	154
	<b>NƏTİCƏLƏR .....</b>	<b>156</b>
	<b>İSTİFADƏ EDİLMİŞ ƏDƏBİYYAT SİYAHISI .....</b>	<b>157</b>

## GİRİŞ

**Mövzunun aktualığı 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.

Pirrolların *N*-əvəzlənməmiş törəmələri tibbdə və üzvi sintezdə əhəmiyyətli sintonlardır. 1,3-Dikarbonilli birləşmələrə amonyak və müxtəlif aminlərlə təsir etməklə uyğun enamin törəmələri sintez olunmuşdur. Növbəti mərhələdə enaminlər müvafiq *N*-əvəzlənməmiş pirrollara çevrilmişdir.

Ədəbiyyatda 3,5-dialkil(fenil)-pirrol-2-etilkarboksilatların sintezinə dair müxtəlif metodlar işlənilib hazırlanmışdır. Tədqiqatçılar tərəfindən müxtəlif üsullarla və fərqli katalizatorların iştirakında  $\beta$ -enaminlərin pirrol törəmələrinə tsiklləşdirilməsi həyata keçirilmişdir. Məlum sintez üsullarından fərqli olaraq reaksiya *t*-BuOK/*t*-BuOH iştirakında aparılmış, nəticədə daha yüksək çıxımla qısa zamanda uyğun törəmələr sintez olunmuşdur. Yüksək çıxım əldə etmək üçün super əsasi mühit tətbiq edilmişdir. Üçlü butil anionunun güclü əsas xassəsi metilen qrupunu deprotonlaşdıraraq reaksiyanın nəzərdə tutulan istiqamətdə getməsini sürətləndirmişdir.

Pirrolların alkoksi törəmələri optiki-aktiv törəmələr kimi geniş tətbiq sahəsinə malikdir. Son dövrlərdə tərkibində xiral karbon saxlayan birləşmələrin enantio-selektiv sintezi böyük maraq kəsb etdiyindən, pirrolların optiki aktiv törəmələrinin az öyrənilməsi tədqiqat işlərimiz zamanı bu tip birləşmələrin sintezinə geniş yer vermək üçün zəmin yaratmışdır. Paal-Knorr reaksiyası əsasında molekulyar yodun iştirakında optiki aktiv karbon saxlayan aminlərlə 2,3,4,5-tetrametoksihidrofuranın qarşılıqlı təsirindən optiki aktiv *N*-əvəzli 3,4-dimetoksi-pirrollar sintez olunmuşdur.

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

Yuxarıda sadalanan tətbiq sahələri nəzərə alınaraq, pirrolların 2,3- və 2,5-ditiofen törəmələri sintez olunmuşdur. 2,5-Ditiofen pirrol törəmələrini sintez etmək üçün ilkin mərhələdə Fridel-Krafts asilləşmə reaksiyası əsasında güclü Lüs turşusu olan alminium xlorid katalizatorunun iştirakında tiofenlə kəhrəba turşusunun dixlor anhidridinin reaksiyasından 2,5-di-(2-tienil)-1,4-butadion sintez olunmuş, növbəti mərhələdə isə birli aminlərin mikrodalğalı şüanın təsiri ilə reaksiyasından *N*-əvəzli-2,5-di-(2-tienil)-1*H*-pirrollara çevrilmişdir. 2,3-Ditiofen-1*H*-pirrolların sintezi üçün isə 2,2'-tioninin müxtəlif enaminlərlə reaksiyasından istifadə olunmuşdur.

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

Benzoindolların kimyasına maraq indol tərkibli antibiotik CC-1065 və duokarmisinin kəşfindən sonra daha da artmış və bu sahə inkişaf etməyə başlamışdır.

4,5-Dihidroizomerlər kimyəvi cəhətdən pirrol törəmələri olduğu üçün ikinci vəziyyət yüksək və seçici elektrofil əvəzlənməyə məruz qala bilər. Bu da müxtəlif funksional əvəzli 4,5-dihidrobazo[g]indol törəmələrinin inkişafına imkan yaradır.

Bütün bunları nəzərə alaraq, tədqiqat işinin gedişində müxtəlif pirrol fraqmenti saxlayan bəzi tritsiklik birləşmələri sintez etmək üçün  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  katalizatorunun iştirakında 2-propargil  $\alpha$ -tetralonun müxtəlif aminlərlə reaksiyası aparılmışdır. Para-

toluolsulfonilxlorid iştirakında, benzol mühitində 80°C-də birli aminlərlə 2-propargil  $\alpha$ -tetralona təsir etməklə uyğun enamın törəmələri sintez olunmuşdur.

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. Bu tip birləşmələrin sintezi bir çox tədqiqatçılar kimi bizim də diqqətimizi cəlb etmiş və pirrol 2-karboksialdehid əsasında birmərhələli, üç komponentli reaksiya ilə pirrol saxlayan imidazo[1,2-a]piridin və pirido[1,2-a]pirimidin törəmələri sintez olunmuşdur.

**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 aşağıdakı vəzifələr icra olunmuşdur:

- 1,3-Dikarbonilli birləşmələrin aminlərlə reaksiyasının tədqiqi;
- Tetrametoksihidrofuranla optiki aktiv aminlərin reaksiyasının tədqiqi və sintez olunan birləşmələrin optiki dönmə bucağının təyini;
- 2,2'-Tioninin enamınlərlə kondensləşmə reaksiyasının tədqiqi;
- 2-Propargil- $\alpha$ -tetralonun müxtəlif birli aminlərlə reaksiyasının tədqiqi;
- Eləcə də tərkibində pirrol halqası saxlayan dihidroimidazo[1,2-a]piridin, pirido[1,2-a]pirimidin və funksional əvəzli yeni piridin törəmələrinin sintezi;
- Yeni və daha səmərəli metodikaların hazırlanması üçün müxtəlif yeni ka-



talizatorların tətbiqi;

- Yeni sintez olunmuş bəzi birləşmələrin rentgen quruluş analizi metodu ilə quruluşunun təyin edilməsi, Hirşfeld səth analizinin aparılması, eləcə də asetilxolinesteraza, karbon anhidraza və  $\alpha$ -qlikozidaza fermentlərinə inhibitor kimi təsirinin öyrənilməsi, molekulyar dokinq analizləri, müxtəlif bakteriyalara qarşı antimikrob analizləri, şiş əleyhinə təsirinin öyrənilməsi.

**Tədqiqatın 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  $^1\text{H}$  və  $^{13}\text{C}$  spektrləri Bruker Avance spektrometrində xloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) və dimetil sulfoksid (DMSO) həlledicilərində tədqiq olunmuşdur. Nazik təbəqəli xromotoqrafiya (NTX) silufol lövhəsində UB-254 aparılmış, yaranmış ləkələr UB lampası şüalarında müşahidə edilmişdir. Merk firmasının silikageli ilə kolon xromotoqrafiyası aparılmışdır. NTX və kolon xromotoqrafiyası üçün elüent kimi heksan və etil asetatdan istifadə edilmişdir.

**Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:**

- Fenil 4-əvəzli pirrolların səmərəli metodla sintezi;
- Super əsasi mühitdə (t-BuOK/t-BuOH) 3,5-dialkil(fenil)-pirrol-2-etilkarboksilatların sintezi;
- Optiki-aktiv yeni alkoksipirrolların molekulyar yod iştirakında sintezi;
- 2,3-Ditiofenil pirrolun yeni törəmələrinin sintezi;
- Pirrol fraqmenti 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 karboanhidraza (CAs), asetilxolinesteraza (AChE) və  $\alpha$ -qlikozidaza (AG) inhibitorları kimi tətbiqi, şiş əleyhinə xassələrinin tədqiqi və molekulyar dokinq analizi;

**Tədqiqatın elmi yeniliyi.** Əlverişli hesab olunduğundan  $\text{Y}(\text{OTf})_3$  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-Bu-OH iştirakında 3,5-dialkil(fenil)-pirrol-2-karboksilatlar əldə edilmişdir.

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),  $\alpha$ -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. Digər tərəfdən alınan maddələrdən bəzilərinin *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *B. anthracis*, *K. pneumoniae* mikroblarına qarşı antimikrob xassə göstərdiyi aşkar olunmuşdur.

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- $\alpha$ -tetralonun müxtəlif birli aminlərlə  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  iştirakında reaksiyasından yeni pirrol fraqmenti saxlayan bəzi tritsiklik birləşmələr sintez olunmuşdur.

İlk dəfə 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malonitril və 2-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-metilen)malonitrilin 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 benzoil aseton kimi metilen aktivlərlə metil piperazinin iştirakında reaksiyasından 5-benzoil-6-metil-2-okso-4-(1*H*-pirrol-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-karbonitril və 3-asetil-6-amino-5-siano-1-fenil-4-(1*H*-pirrol-2-il)piridin-1-ium-2-olat sintez 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 bağırsağ xərçəngi) və L929 (fibroblast hüceyrələri) kimi beş müxtəlif bədxassəli şiş hüceyrələrinə qarşı aktivlikləri müəyyənləşdirilmişdir.

**Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti.** Tibbi-farmaseptik xassəyə malik bioloji aktivlik 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 mövzusunə dair 22 elmi əsər çap olunmuşdur. Bunlardan 11-i məqalə (6-sı xaricdə), 11-i tezisdır (10-u beynəlxalq). Tədqiqat işi, əsasən, İtaliya, Rusiya, Ukrayna və Azərbaycanda keçirilən aşağıdakı elmi konfranslarda məruzə edilmişdir: European School of Medicinal Chemistry (42<sup>nd</sup> 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); 3<sup>rd</sup> International Turkish World Conference on Chemical Sciences and Technologies (Baku, 2017); Polimer Materialları İnstitutunun yaradılmasının 50 illik yubileyinə həsr olunmuş “Makromolekullar kimyası, üzvi sintez və kompozit materialları” 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-ci ildönümünə həsr olunmuş doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların “Kimyanın aktual problemləri” adlı XII Beynəlxalq Elmi

Konfrans (Bakı, 2018); Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 96-cı ildönümünə həsr olunmuş doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların “Kimyanın aktual problemləri” adlı XIII Beynəlxalq Elmi Konfransı (Bakı, 2019); Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 98-cı ildönümünə həsr olunmuş doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların “Kimyanın aktual problemləri” adlı XIV Beynəlxalq Elmi Konfrans (Bakı, 2021); Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 99-cü ildönümünə həsr olunmuş “Kimya və kimya texnologiyası” adlı doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların Respublika elmi konfransı (Bakı, 2022); International Conference “Modern problems of theoretical experimental chemistry” Devoted to the 90<sup>th</sup> Anniversary Academician Rafiqə Aliyeva (Baku, 2022).

**Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı.** Təqdim olunan dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin «Üzvi kimya» kafedrasının nəzdində fəaliyyət göstərən «Zərif üzvi sintez» Elmi Tədqiqat Laboratoriyasında 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 qoyulu-

şunda, dissertasiya tədqiqatları ərəfəsində yerli və xarici ədəbiyyat məlumatlarının icmalının tərtibində, təcrübələrin yerinə yetirilməsində, məqalələrin çapa hazırlanmasında və digər vacib məsələlərin həllində yaxından iştirak etmişdir.

*Dissertasiya işinin ərsəyə gəlməsində elmi məsləhətləri ilə müstəsna köməyi olmuş, mərhum professor İdris M. Əhmədovun əziz xatirəsinə ithaf olunur.*

# I FƏSİL

## PİRROL VƏ PİRROL SAXLAYAN HETEROTSİKLLƏRİN SİNTEZİ (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

### 1.1. Tərkibində azot atomu saxlayan heterotsiklik birləşmələr

Heterotsiklik birləşmələr kimyası klassik üzvi kimyanın ən mühüm sahələrindən biridir. Heterotsikllər tibbi kimyada [67, s.55], fotokimyada [147, s.66], biokimyada və digər sahələrdə tətbiq olunurlar. Bu maddələr təkcə bioloji və sənaye əhəmiyyətli deyil, eləcə də kimyanın digər sahələrinin inkişafı üçün əhəmiyyətli birləşmələrdir. Heterotsikllər farmakoloji aktiv birləşmə olmaqla yanaşı, kosmetika və polimer materiallarının istehsalında, həlledici, antioksidant kimi eləcə də sənayenin digər sahələrində modifikator və əlavələr kimi istifadə olunur. Buna görə bu sahə müasir tədqiqatçıların diqqət mərkəzindədir [24, s.1670].

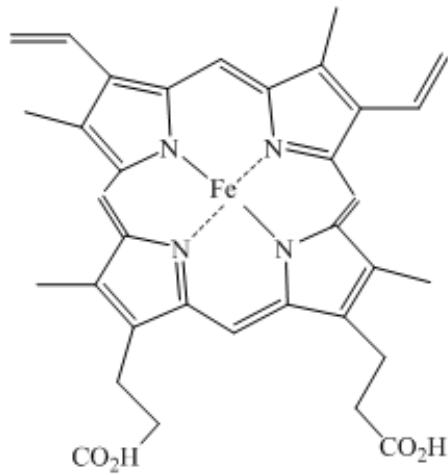
Heterotsikllər içərisində azot saxlayan heterotsikllər bioloji aktivlik və sənayedə tətbiqin genişliyi cəhətdən ən əhəmiyyətli birləşmələrdir [85, s.2125]. Tibbdə və farmoseptikada bu birləşmələrdən çox geniş istifadə olunur. Azotlu heterotsikllərin yeni metodlarla sintezi son zamanlarda diqqət mərkəzindədir [153, s.1045]. Azotlu heterotsikllərin nümayəndələrindən pirrol və pirrol törəmələri bioloji aktiv birləşmələrdir. Onlara bir çox təbii birləşmələrin tərkibində rast gəlmək olar. Məhz buna görə də bu birləşmələr tədqiqatçıların marağına səbəb olur.

### 1.2. Pirrol və pirrol saxlayan heterotsikllər

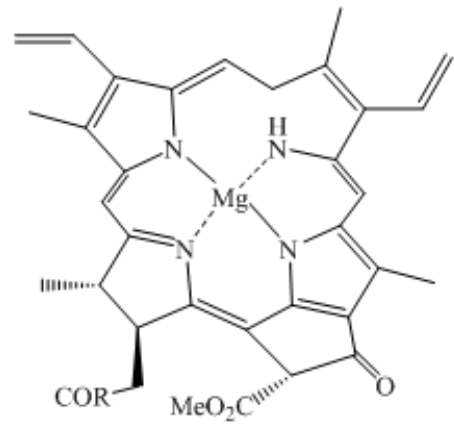
Pirrol  $C_4H_4NH$  formuluna malik beşüzvlü, heterotsiklik birləşmədir [100, s. 1135]. O havada rəngi tündləşən rəngsiz uçucu mayedir.

Pirrol özü təbiətdə sərbəst şəkildə mövcud deyil. Lakin onun törəmələri bir çox təbii makrotsikllərin tərkib hissəsinə daxildir. Pirrol bir çox təbii birləşmələrin, dərmanların, katalizatorların və bioloji-aktiv birləşmələrin əsas tərkib hissəsidir. Bunlara vitamin B<sub>12</sub>, öd piqmentləri olan bilirubin və biliverdin, qan piqmenti olan

hem, xlorofil, xlorin, bakterioxlorinlər və porfirinigenlərin porfirin halqalarını misal göstərmək olar [82, s.2145-2146; 40, s.13585]. Məsələn, hem və xlorofil dörd pirrol halqasından təşkil olunmuş porfirin halqasına malikdirlər. Pirrollara həmçinin antibiotiklərin, feromonların, toksinlərin, hüceyrənin bölünməsi inhibitorlarının və immunomodullaşdırıcıların tərkibində rast gəlinir [10, s.6]. Bəzi mikroorqanizmlərdən, göbələk, bitki və dəniz onurğasızlarından halogenpirrollar ayrılmışdır [10, s.6]. Mikrob ekstraktı *Streptomyces rimosus*-dan bir çox bakteriya şammlarına qarşı antimikrob xassə göstərən pirrol törəməsi ayrılmışdır [10, s.6]. İnsanın tsiklooksigenaza-2 fermentinin (COX-2) seçici inhibitoru 1,2-diarilpirrollardır [10, s.6]. Pirrol tütün tütüsünün əsas tərkib hissəsidir [63, s.67].

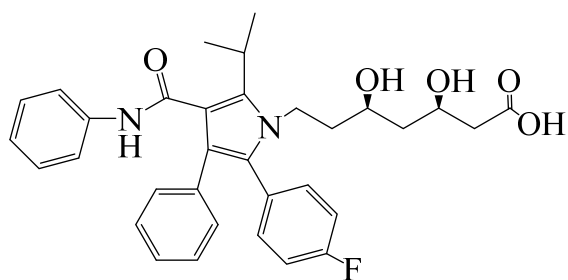


Hem

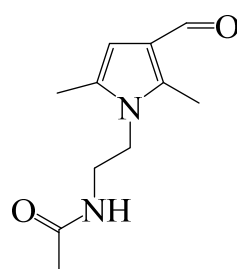


Xlorofil

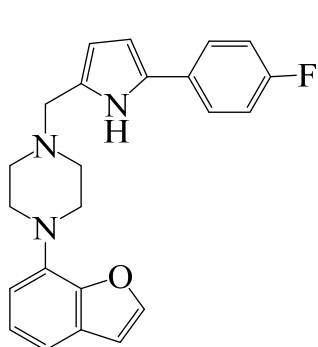
Pirrol və onların törəmələri təbii birləşmələrin analoqlarının [10, s.7] və dərman maddələrinin sintezində geniş istifadə olunur. Onlar çox əhəmiyyətli bir çox farmoseptik maddələrin tərkib hissəsini təşkil edir. Bunlardan atorvastatin antihiperlipidemik, alorektam Alzheimer əleyhinə preparat, elopirazol antipisixi, lorpirazol trankvilizator, tolmetin isə anti-inflamotor aktivlik əleyhinə preparatlardır [35, s.152-34]. Xolestrol əleyhinə son zamanlarda ən çox satılan dərman preparatı atorvastatinin (lipitor) hazırlanmasında funksional pirrol törəməsi 2,3-difenilpirroldan istifadə olunur [10, s.7]. Eləcə də xərçəng əleyhinə antibiotik CC-1065 pirrol halqasına malikdir [10, s.7].



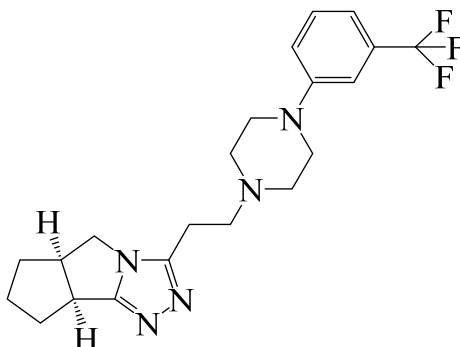
Atorvastatin



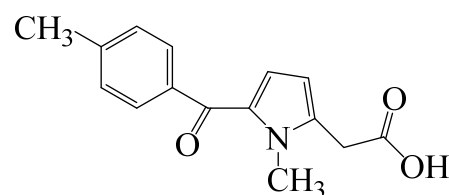
Alorektam



Elopiprazol

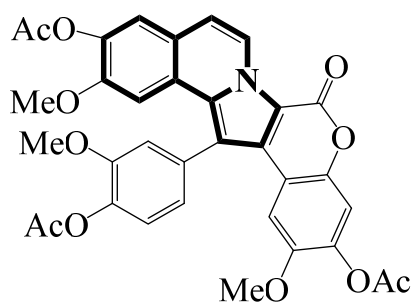


Lorpiprazol

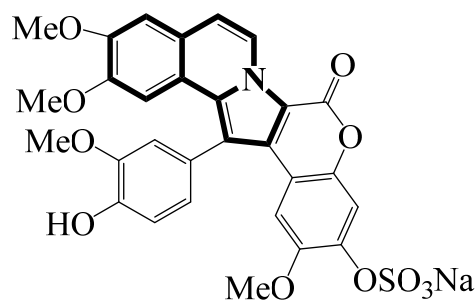


Tolmetin

Pirrollar həmçinin farmakoforlar [10, s.7] kimi də tətbiq olunurlar. Ən çox diqqəti cəlb edən sahələr isə tərkibində pirrol saxlayan elektokəçirici polipirrolların [10, s. 8], optiki-elektron materialların [10, s.8] və sensorların [10, s.8] sintezidir. Kəçirici xassələrindən dolayı polipirrollar adi və günəş batareyalarının hazırlanmasında önəmli materiallardır [111, s.140].



Lamellarin D triasetat



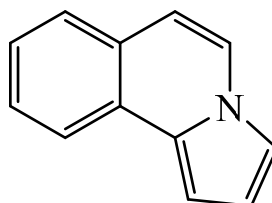
Lamellarin a-20-sulfat

Pirrollardan aqrokimyəvi və fotokimyəvi preparatların, eləcə də ətirlərin, boyaqların və başqa üzvi birləşmələrin hazırlanmasında geniş istifadə olunur. Əlavə



olaraq onlar polimerləşmə proseslərində katalizator kimi, korroziya inhibitorları kimi, qoruyucu maddələr kimi, rezin və terpenlər üçün həlledici kimi, xromatoqrafiya analizləri üçün standart kimi tətbiq olunurlar [162, s.452]. Digər pirrol tərkibli birləşmələrdən biri də dənizdə yaşayan bir sıra canlı orqanizmlərin tərkibinə daxil olan lamellarinlərdir. Bu birləşmələr dəniz orqanizmlərindən alınan təbii alkaloidlərdir. Lamellarinlər bioloji aktiv birləşmələrdir. Onlar sitotoksik maddələr, hüceyrə bölən inhibitorlar, HIV-1 inteqrasiyası inhibitorlar və antibiotiklərdilər [62, s.264].

Aşağıdakı sxemdə göstərilən pirrol saxlayan heterotsikl pirrolizoxinolin, lamellarin alkaloidinin tərkibinə daxildir.



Yuxarıda göstərdiyimiz bütün bu xassələr pirrol kimyasına dair tədqiqatların genişlənməsinə zəmin yaratmışdır. Təbii birləşmələrdən pirrolların ayrılması ilə bərabər onların sintetik yolla sintezi də tədqiqatçılar tərəfindən diqqət mərkəzindədir.

Pirrol aromatik xassəlidir və hidrogenləşməsi çox çətin baş verir. Pirrol halqası üçün Dils-Alder və olefinləşmə reaksiyaları xarakterik deyil. Asan polimerləşdiyindən benzol sırası karbohidrogenlərə aid bir çox elektrofillərlə reaksiyalar pirollar üçün xarakterik deyil. Digər tərəfdən isə pirrol əvəzli törəmələr müxtəlif çevrilmələrə daxil olur [101, s.158-159].

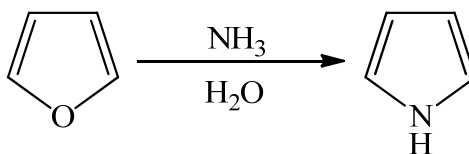
### 1.3. Pirrol və pirrol halqası saxlayan heterotsikllərin sintezi.

Pirrol ilk dəfə F.F.Rung 1834-cü ildə qətranın tərkibində aşkar etmişdir [136, s.67]. 1857-ci ildə isə ilk dəfə sümüyün pirolizatından ayrılmışdır [73, s.615-616].

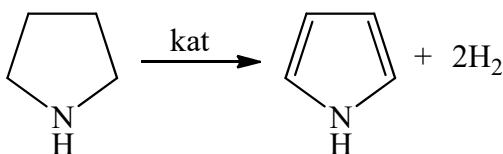
Pirrollar və pirrol saxlayan birləşmələrin sintezinə dair bir çox metodlar məlumdur.

Pirrolun sənayedə alınması metodu furanın ammoniyakla  $\text{SiO}_2$  və  $\text{Al}_2\text{O}_3$  işti-

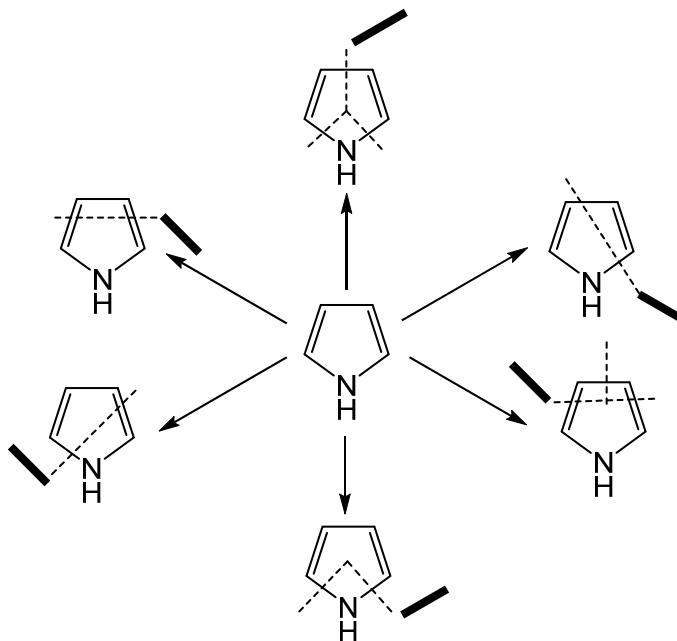
rakında katalitik qızdırılmasıdır [73, s.615].



Digər sintez metodu isə pirrolidin katalitik dehidrogenləşməsidir.



Pirrol halqasının quruluşundan asılı olaraq müxtəlif rabitələr əmələ gələ bilər. Aşağıda pirrol və onun törəmələrinin halqanın örtülməsi ilə əmələ gəlməsinin sxemi verilmişdir.

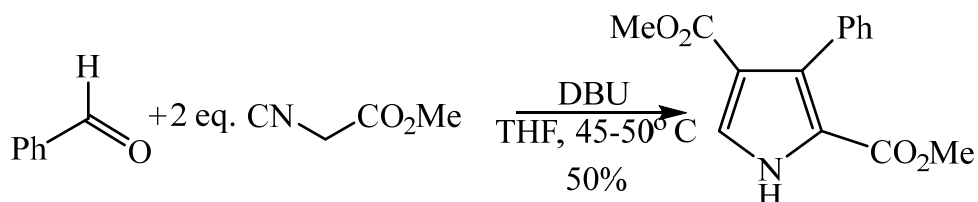


Bu yanaşmalara pirolların sintezinin müxtəlif klassik metodları da daxildir. Bunlara Knorr, Paal-Knorr, Hans və 1,3-dipolyar tsiklləşmə reaksiyalarını misal göstərmək olar. Bu metodlar pirrol molekulunun öz elektrofil və nukleofil analoqlarının molekul daxili qapanmasından alınmasına əsaslanır. Amin, enol, enolyat və ya enamin

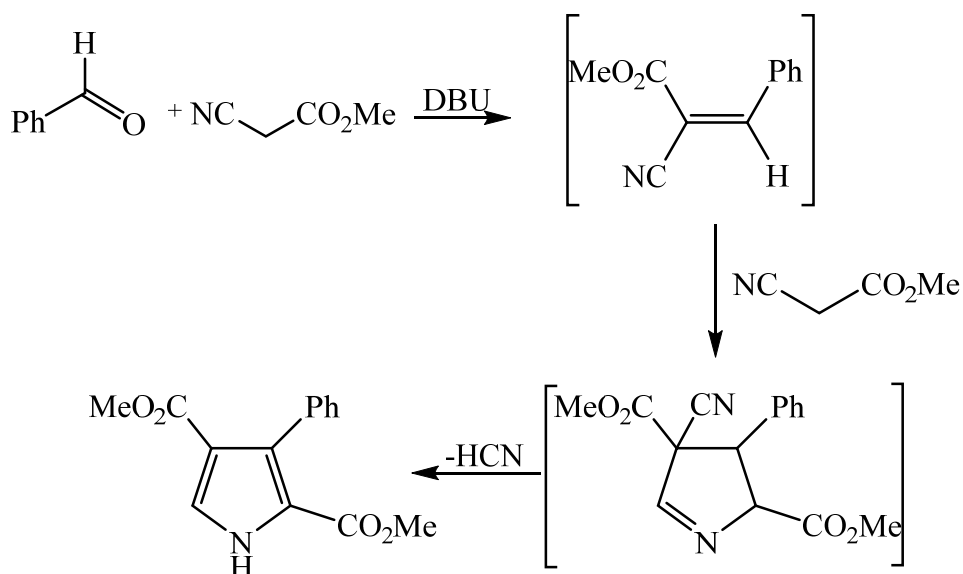
kimi nukleofillər karbonil, imin və ya  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil qruplarının elektrofil mərkəzinə hücum edərək pirrol halqasını formalaşdırır. Bundan başqa 1-3-dipolyar tsiklləşmə reaksiyalarında isə 1,3-dipol və dipolarofil beşüzvlü tsikl əmələ gətirir [38, s. 443].

### 1.3.1. Aldehidlərlə alkil izosianoasetatların reaksiyası

Pirrol 2,4-dikarboksil efirlərini almaq üçün 2 ekvivalent alkil izosianatla 1 ekvivalent aldehidlərin birlikdə reaksiyasını aparırlar [156, s.1980]:



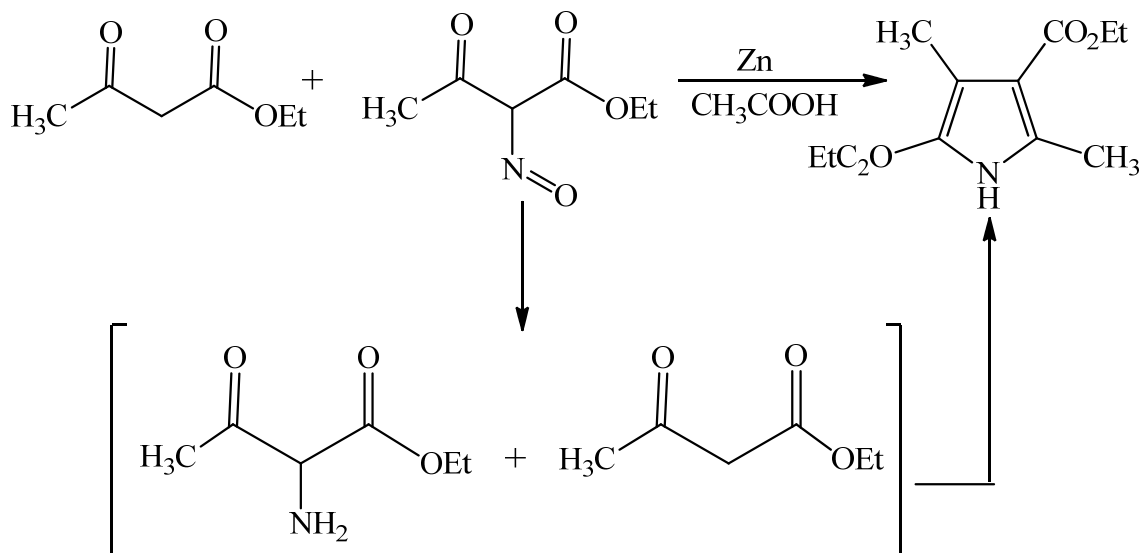
C-N-C və C<sub>1</sub> komponentləri izosianid tərəfindən təmin edilir [38, s.455].



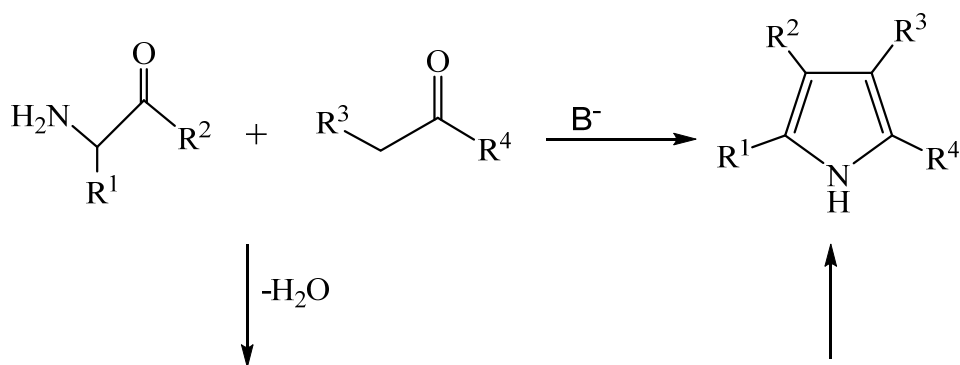
Reaksiya mexanizminə əsasən benzol və izosianatla aldol reaksiyasına əsasən intermediat alınır, prosesin davamında Mixael birləşmə reaksiyası ilə izosianoasetatın ikinci ekvivalenti birləşir və alınan intermediatda hidrogen sianidin eliminləşməsi nəticəsində ilə tsiklləşmədən pirrol törəməsi alınır.

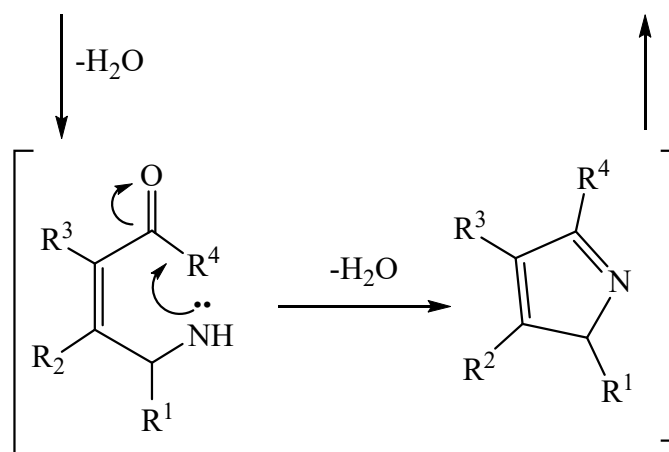
### 1.3.2. Knorr pirrol sintezi

Pirrolların sintezinin klassik ikikomponentli reaksiyalarından biri Knorr pirrol sintezidir. Knorr pirrol sintezi 1884-cü ildə Knorr tərəfindən verilmişdir [90, s.1636].



Pirrolların sintezinin ən çox tətbiq olunan metodikalarından biri Knorr pirrol sintezi hesab olunur. Metod  $\alpha$ -amin ketonların  $\alpha$ -metilen qrupuna malik olan (məsələn, mürəkkəb efir) birləşmələr arasındakı reaksiyasına əsaslanır. Knorr reaksiyası otaq temperaturunda katalizator kimi Zn və asetat turşusundan istifadə edilməklə aparılır. Reaksiya zamanı  $\alpha$ -amin keton molekul daxili oksim fraqmentinin reduksiyasından alınır. Bu kondensləşmə zamanı, yuxarıda verilmiş reaksiya sxemindən də görüldüyü kimi, suyun ayrılması ilə tsiklləşmə baş verir.





Knorr pirrol sintezinin mexanizmi yuxarıdakı sxemdə göstərilmişdir. Belə ki, əvvəlcə bir metilen qrupu əsasi mühitdə ayrılır. Sonra isə  $\alpha$ -amin ketonun karbonil qrupunun karbon atomuna anion hücumundan aralıq məhsul (intermediat) alınır və sonda isə suyun ayrılması ilə tsiklləşmə baş verir. Nəticədə pirrol törəməsi sintez olunur.

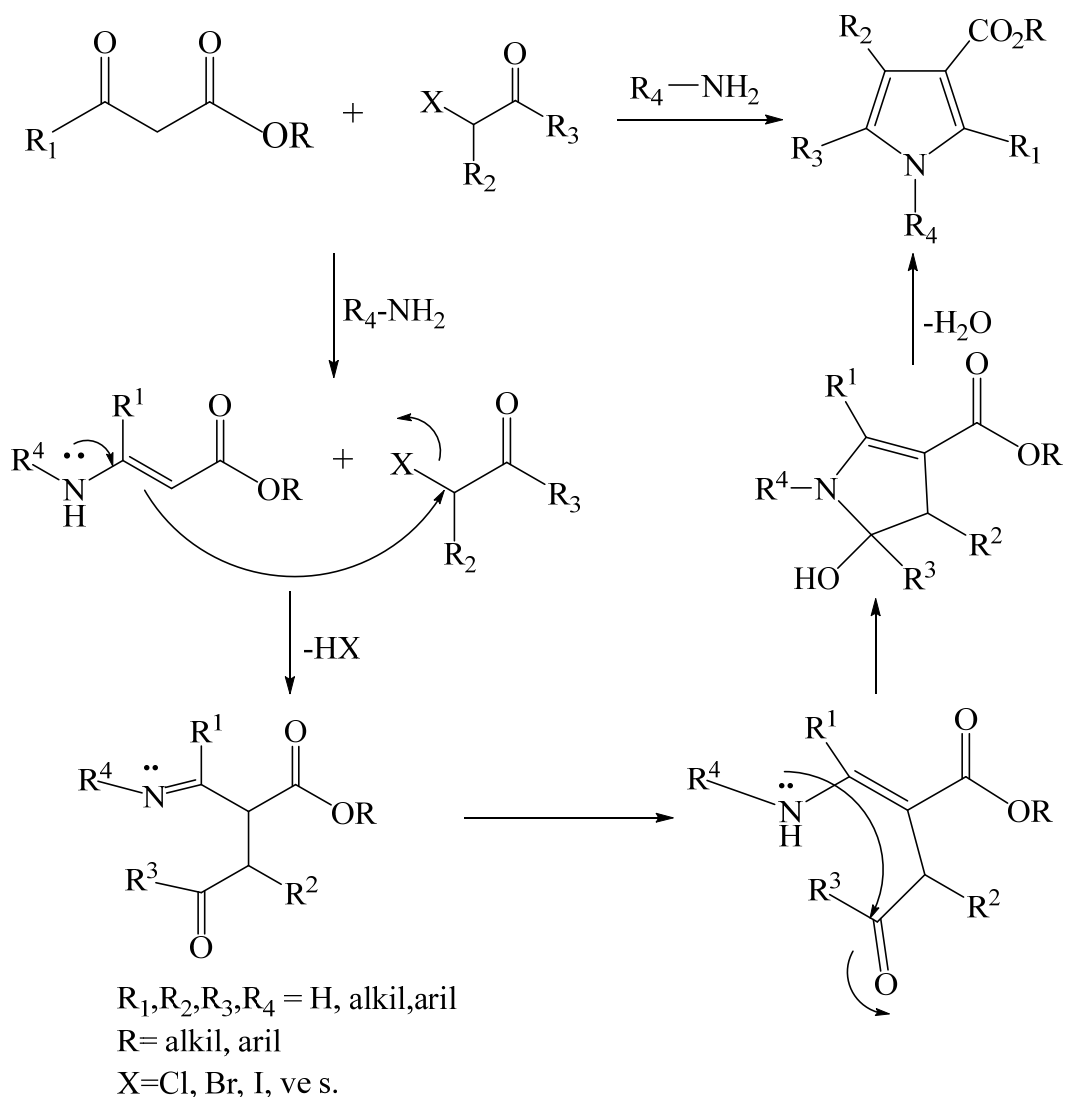
Knorr reaksiyası əsasında pirroların sintezinə dair tədqiqat işləri günümüzdə qədər də davam edir. 2004-cü ildə Korey və həmkarları tərəfindən ketonlar və  $\alpha$ -amin- ketonlar arasında Knorr reaksiyası aparılmışdır [33, s.279-280]. 2018-ci ildə isə Green/Turner və tədqiqat qrupu tərəfindən transaminaza fermenti iştirakında Knorr pirrol sintezi üçün da  $\alpha$ -diketonların  $\alpha$ -aminketonlara aminlərə çevrilməsini həyata keçirilmişdir [173, s.16761].

### 1.3.3. Hans pirrol sintezi

Pirolların digər sintez metodlarından biri də Hans reaksiyalarıdır. Bu reaksiya  $\alpha$ -haloketonların və  $\beta$ -ketoefirlərin birli aminlərin və ya ammoniyakın iştirakında kondensləşməsinə əsaslanır. Bu üsulla 2,5-dialkil və ya 2,4,5-trialkilpirrol törəmələri sintez olunur [167, s.1326-1329].

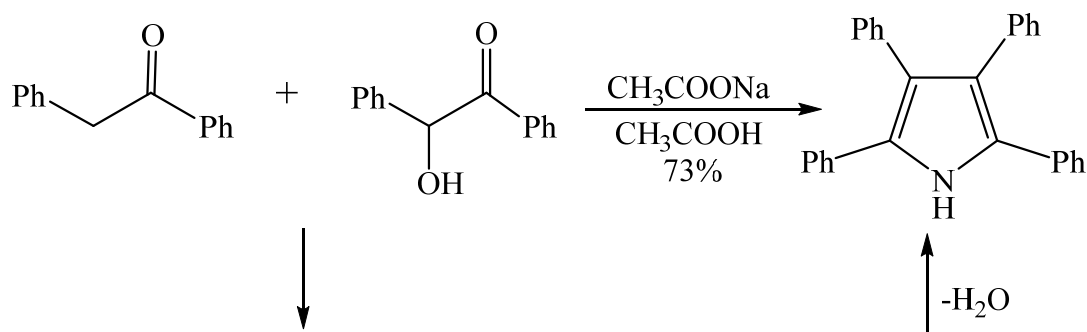
Aşağıdakı sxemdə də reaksiyanın mexanizmi ətraflı verilmişdir. Belə təxmin olunur ki, əvvəlcə amin  $\beta$ -ketoefirin  $\beta$ -karbon atomuna həmlə edir və enamin əmələ gəlir. Sonra enamin  $\alpha$ -halogen ketonun karbonil qrupunun karbonuna hücum edir və hidroksil qrupunun ayrılması ilə imin yaranır. Bu intermediatdan isə molekul daxili

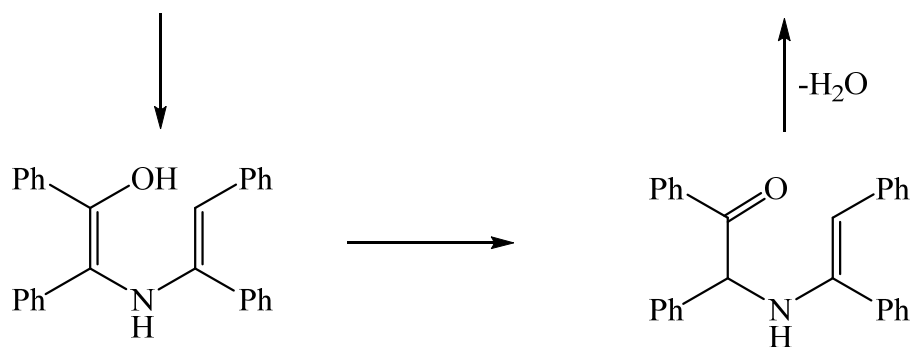
nukleofil həmlə ilə beşüzlü halqa əmələ gəlir.



### 1.3.4. Benzoinlər, ammoniyak və benzil ketonun kondensləşmə reaksiyaları

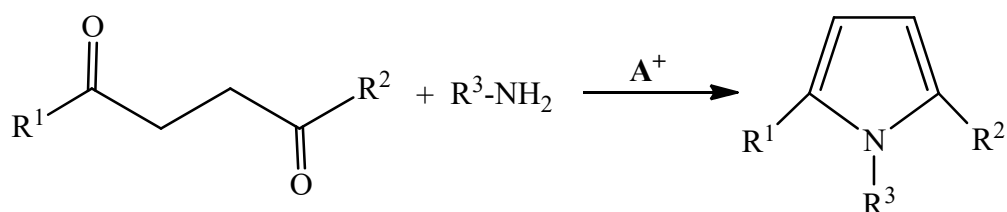
Pirrolun aril əvəzli törəmələrini almaq üçün benzil aril keton, benzoin və ammoniyakı sirkə turşusu mühitində kondensləşdirmək lazımdır [56, s.362].





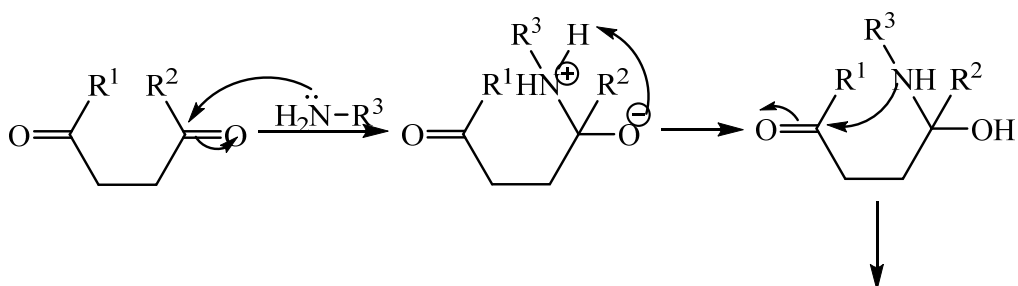
### 1.3.5. Paal-Knorr reaksiyası ilə pirrolların sintezi

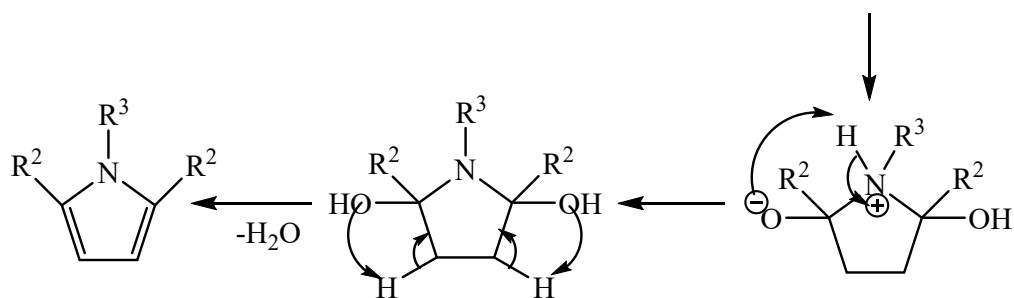
Ədəbiyyatda pirrollar, furanlar, tiofenlər və onların törəmələri məşhur Paal-Knorr reaksiyası ilə də sintez olunurlar. Bu metoda görə pirrolların sintezi 1,4-dikarbonilli birləşmələrin ammoniyakla və ya birli aminlərlə Brensted və ya Lüs turşuları iştirakında reaksiyasına əsaslanır [123, s.2757-2758; 91, s.2865-2867].



#### 1.3.5.1. Paal-Knorr pirrol sintezinin mexanizmi

1991-ci ildə Amarnat və başqaları Paal-Knorr reaksiyasının mexanizmini təklif etmişlər[19, s.6925-6926]. Bu sintez aminin protonlaşmış hemiaminalın alınması ilə nəticələnən karbona hücumuna əsaslanır. Sonra amin başqa karbonil qrupuna hücum edir və 2,5-dihidrotetrahidropirrol əmələ gəlir, bu isə sonradan növbəti pirrol törəməsinə çevrilir. Reaksiyanın sxemi aşağıda göstərilmişdir.

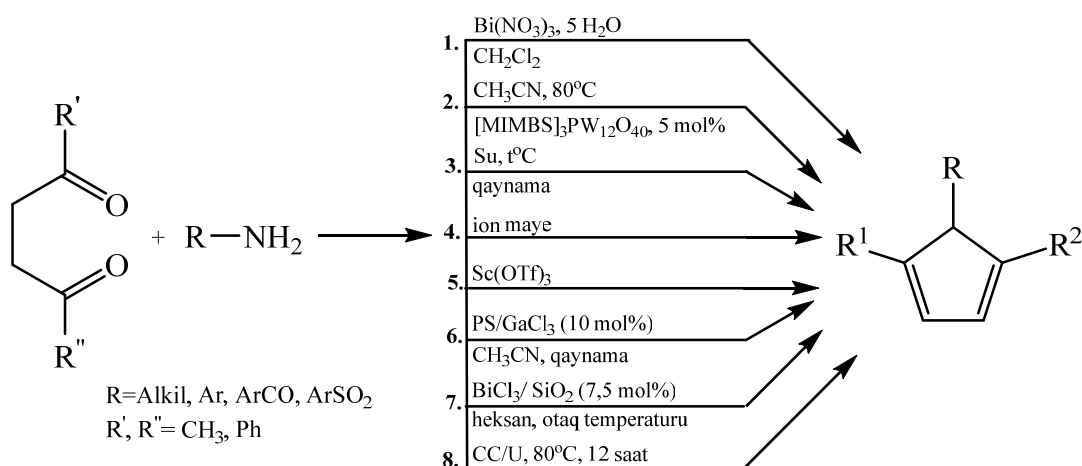




Reaksiya proton və ya Lüis turşuları mühitində birli aminlərlə gedir. Ammonium hidroksid və ya ammonium asetatdan istifadə olunur (Paal tərəfindən göstərilib) və reaksiya N-əvəzlənməmiş pirrolların əmələ gəlməsi ilə nəticələnir [169, s.730-738].

### 1.3.5.2. Paal-Knorr pirrol sintezinə müxtəlif yanaşmalar

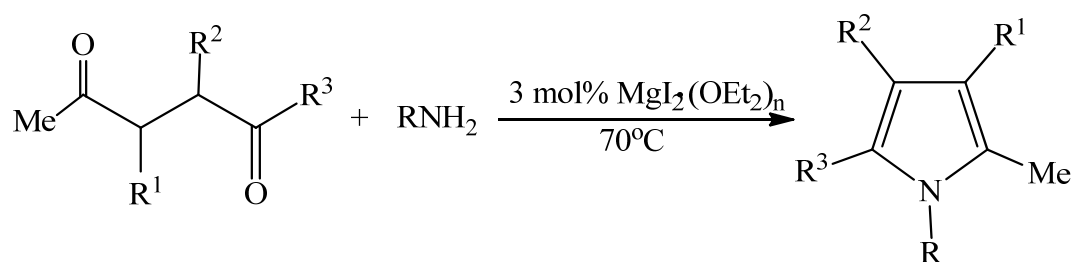
Birli aminlərin 1,4-dikarbonilli birləşmələrlə kondensasiyası yuxarıda da qeyd etdiyimiz kimi klassik Paal-Knorr reaksiyası ilə aparılır və N-əvəzli pirrolların sintezi üçün ən çox müraciət olunan metodlardan hesab olunur. Yüksək çıxım əldə etmək və reaksiya şəraitini təkmilləşdirmək məqsədilə reaksiyalar müxtəlif katalizatorların iştirakında aparılır. Məsələn bismut nitrat(1) [26], s.2643-2644], üzvi və qeyri-üzvi hibrid (2) [64, s.26-27], silisium-əvəzli bismut (III) xlorid (BiCl<sub>3</sub>/SiO<sub>2</sub>) (7)[12, s.26-27], metal triflatlar kimi müxtəlif katalizatorlardan istifadə etməklə və həlledicisiz mühitdə bir sıra reaksiyalar aparılmışdır (5) [53, s.5383-5384]. Rahmatpour və başqaları tərəfindən ekoloji katalizatorların iştirakında birmərhələli reaksiyalar aparılmışdır (6) [130, s.16].





Hal-hazırda yaşıl kimya yeni və mövcud məhsulların sintezi üçün ən çox təklif olunan bölmədir.

Müasir kimyada *N*-əvəzli pirrolların sintezində yaşıl kimyanın prinsiplərini də nəzərə alaraq, ekoloji zərərsiz katalizatorlardan istifadə olunaraq müxtəlif sintezlər aparılmışdır. Belə sintezlərdən Zang və başqaları tərəfindən aparılan *N*-əvəzli pirrolların 1,4-diketonların müxtəlif törəmələri ilə birli aminlərin MgI<sub>2</sub> efirat katalizatoru iştirakında reaksiyasından yüksək çıxımla sintezini göstərmək olar [181, s.131].



1a, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Me

1b, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Ph

1c, R<sup>1</sup>=COMe, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Ph

1d, R<sup>1</sup>=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Ph

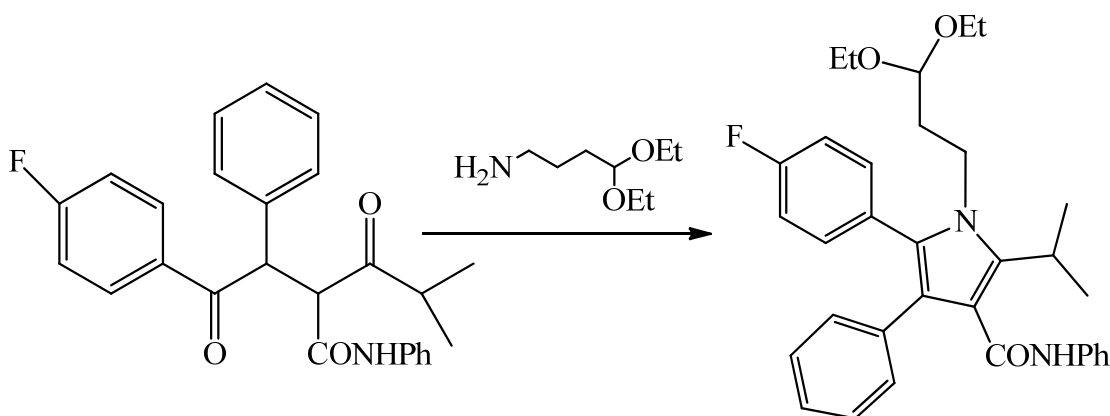
1e, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CO<sub>2</sub>Et, R<sup>3</sup>=Me

Rousseau tərəfindən limon turşusu [15, s.32], Gaonkar tərəfindən isə saxarin [34, s.320-321] kimi katalizatorlarının iştirakında aparılan tədqiqatları da bu qəbildən hesab etmək olar. Giray və həmkarları tərəfindən qaynar su mühitində alifatik və aromatik aminlərlə heksa-2,5-dionun qarşılıqlı təsirindən *N*-əvəzli pirrollar sintez edilmişdir [14, s.1324]. Rajeşkumar və digərləri tərəfindən isə 1,4-endionların arentiollar və ammonium formiatla reaksiyasından 4-(ariltio)pirrolların sintezi tədqiq olunmuşdur [132, s.4023]. Müəlliflər reaksiyanın mexanizmini belə təxmin etmişlər. Öncə arentiolların 1,4-endionlara Mixael birləşmə reaksiyası baş verir, alınan aralıq məhsul Paal-Knorr reaksiyası əsasında ammonium ilə qarşılıqlı təsirdə olaraq imino-karbonil intermediatına çevrilir. O isə öz növbəsində molekul daxili tsiklləşmə və aromatikləşməyə məruz qalaraq 4-(ariltio)pirrola çevrilir.

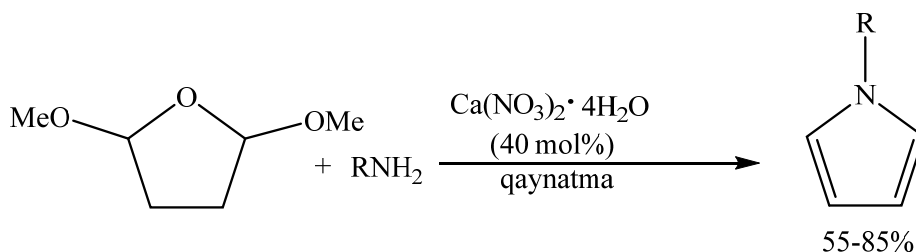
Furanlardan Paal-Knorr reaksiyası əsasında yeni pirrol törəmələrinin sintezi üçün

Handi və əməkdaşları ucuz, zəhərsiz və bərpa oluna bilən evtektik həlledici və katalizatorların (sidik cövhəri və ya qliserolun xolin xloridlə məhlulla) iştirakında yeni metodika təklif etmişlər. Reaksiya daha mülayim şəraitdə aparılır, Brensted və ya Luis turşularından istifadə olunmur [72, s.4377-4378].

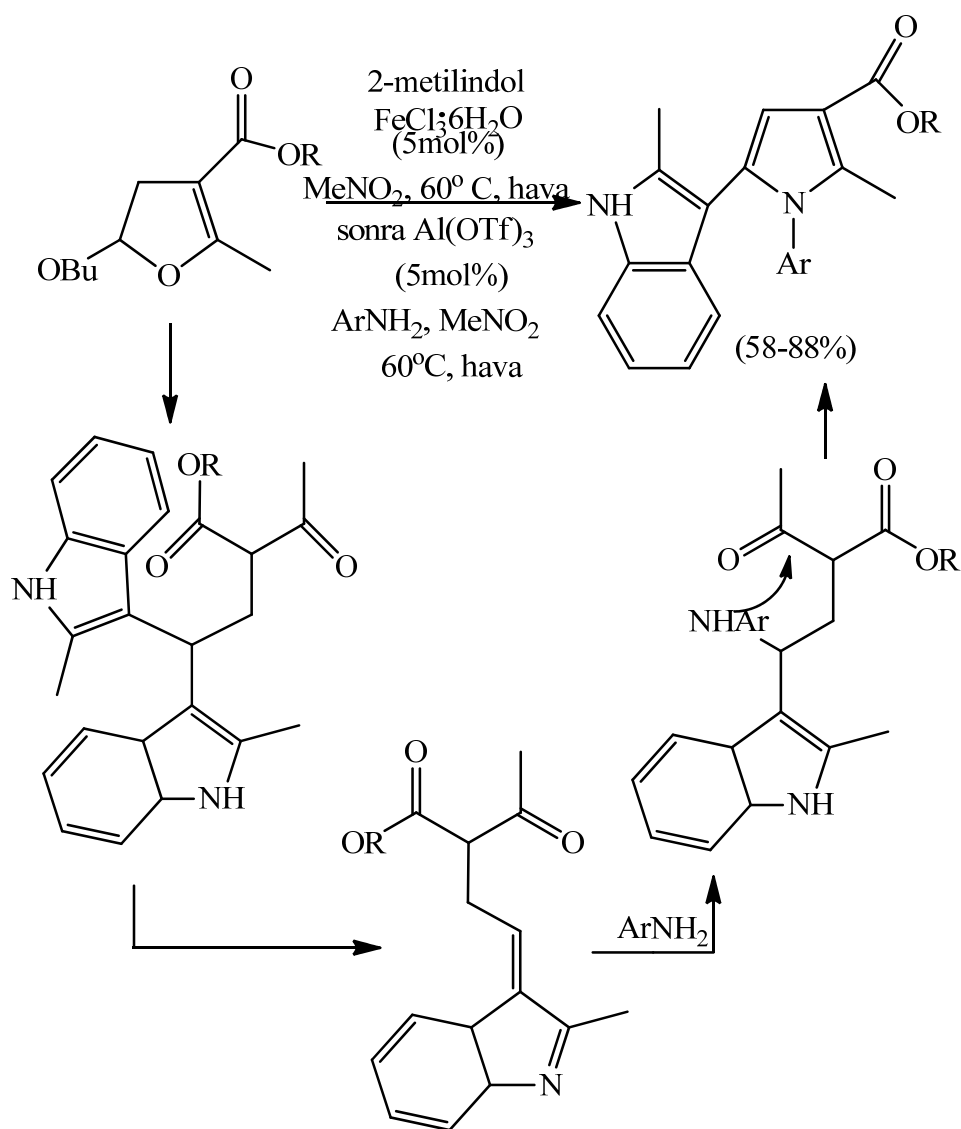
Yuxarıda da qeyd etdiyimiz kimi dərman istehsalında geniş tətbiqə malik, lipitorun bioaktiv komponenti atorvastatin və onun törəmələri Paal-Knor reaksiyası əsasında sintez olunur.



Clauson-Kaas reaksiyası birli aminlərlə 1,4-dikarbonilli birləşmələrin nümayəndəsi 2,5-dimetoksihidrofuran (DMTHF) ilə reaksiyasından pirrolların sintezinin digər geniş yayılmış metodudur [184, s.421]. Chaudhari tərəfindən aparılan bu reaksiyada ən son yeniliklərə əsaslanır [168, s.1340-1341]. O, Clauson-Kaas reaksiyasına zəif Luis turşusu  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  kimi qələvi torpaq metallarının duzlarını tətbiq etmişdir.



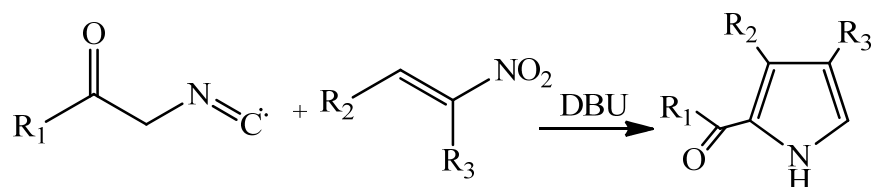
Clauson-Kaas reaksiyasının unikal variasiyası Gu tərəfindən verilmişdir [98, s.901-902]. Bu reaksiya 2-butoksi-2,3-dihidrofuranın metal Luis turşuları iştirakında nukleofil əvəzetmə reaksiyasına əsasən heteroaromatikləşməsini tədqiq etmişlər.



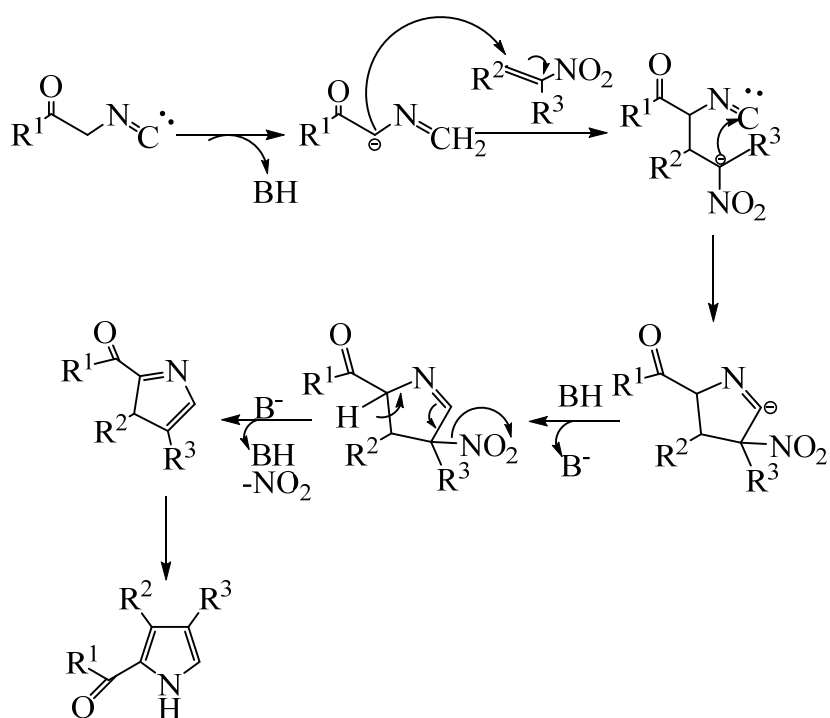
Bu metoda əsasən furan skeletinin ikinci vəziyyətdəki karbonuna indol,  $\alpha$ -oksoketen ditioasetal, trimetoksibenzol və dimetoksinaftalin kimi müxtəlif qoşulmuş nukleofillər daxil etmişlər. 2-Metilindol qrupunun yaxşı ayrılan qrup olması bu metod vasitəsilə pirrol və dihidrotiofen törəmələrinin sintezini də inkişaf etdirmişdir. Onlar, 2-alkoksi-2,3-dihidrofuranları 2-metilindollar və  $\text{FeCl}_3$  ilə işləmiş, reaksiyanın davamında isə  $\text{Al}(\text{OTf})_3$  və arilamin əlavə edərək 2-(3-indolil)pirrolları almışlar. Hər iki Luis turşusu katalitik miqdarda götürülmüşdür. Reaksiya sxemindən də görüldüyü kimi bu birmərhələli ikipilləli reaksiyada Luis turşusu tərəfindən açılmış dihidrofuran halqasına iki indolun birləşməsindən birinci aralıq məhsul alınır. Sonrakı mərhələdə 2-metilindolun ayrılması ilə növbəti aralıq məhsul alınır ki, o da aminin qoşulması ilə digər intermediata çevrilir. Sonda isə tsiklləşmə və oksidləşmə nəticəsində pirrol alınır.

### 1.3.6. Barton-Zard pirrol sintezi

Pirrol törəmələrinin əsasi mühitdə nitroalkenlərlə  $\alpha$ -izosianatların reaksiyası vasitəsilə sintezi Barton-Zard reaksiyası adlanır.

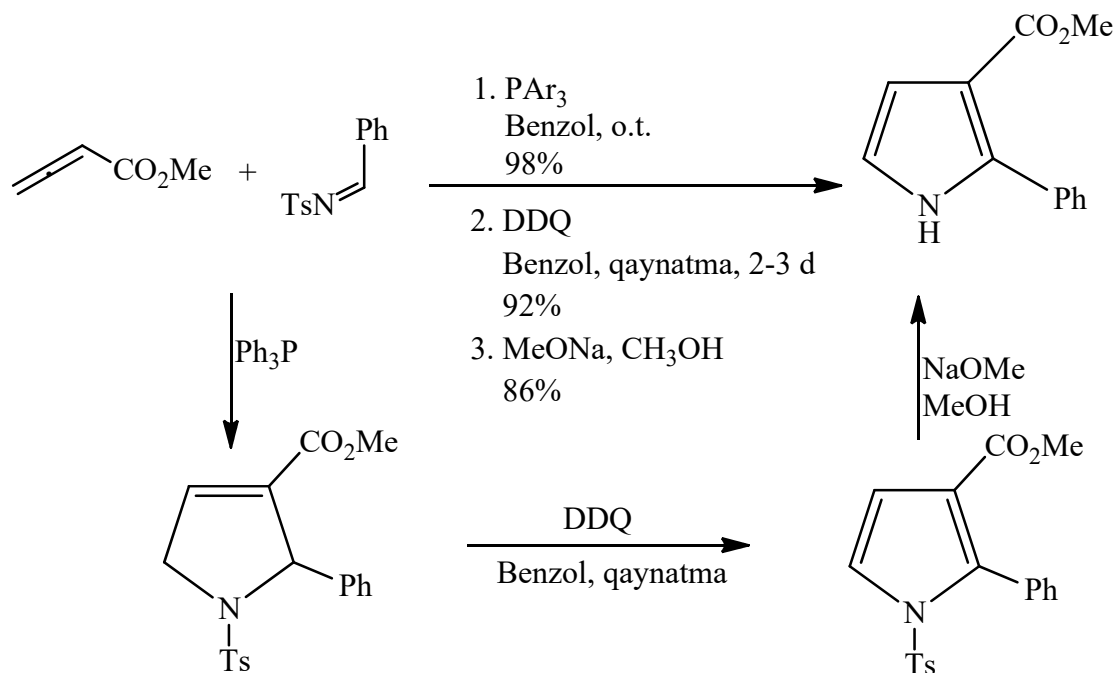


Bu reaksiya Derek Barton və Samir Zardın adı ilə bağlıdır [28, s.7588-7589]. Aşağıdakı sxemdə Barton-Zard pirrol sintezinin ümumi mexanizmi verilib. Sxemə əsasən belə qeyd edə bilərik ki, öncəliklə  $\alpha$ -izosianidin  $\alpha$ -vəziyyətdəki metilen qrupundan protonun qopması baş verir. Sonra alınan birləşmə ilə nitroalken Mixael tipli birləşmə reaksiyasına daxil olur və tsiklləşmə baş verir. Sonda nitro qrupun qopması ilə uyğun pirrol törəməsi sintez olunur. Bu reaksiyadan əsasən 2-əvəzli pirrolların sintezində istifadə olunur.



### 1.3.7. Allenlərlə və tosil iminlərlə reaksiyalar

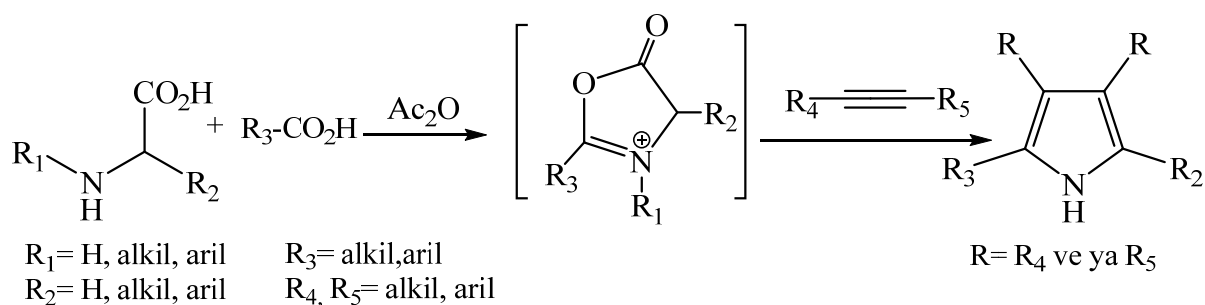
Pirrolların alınma üsullarından biri də *N*-tosiliminlərin və allenil efiri ilə [3+2] trifenilfosfinin katalitik təsiri ilə tsiklləşmə reaksiyasıdır [174, s.549-550].



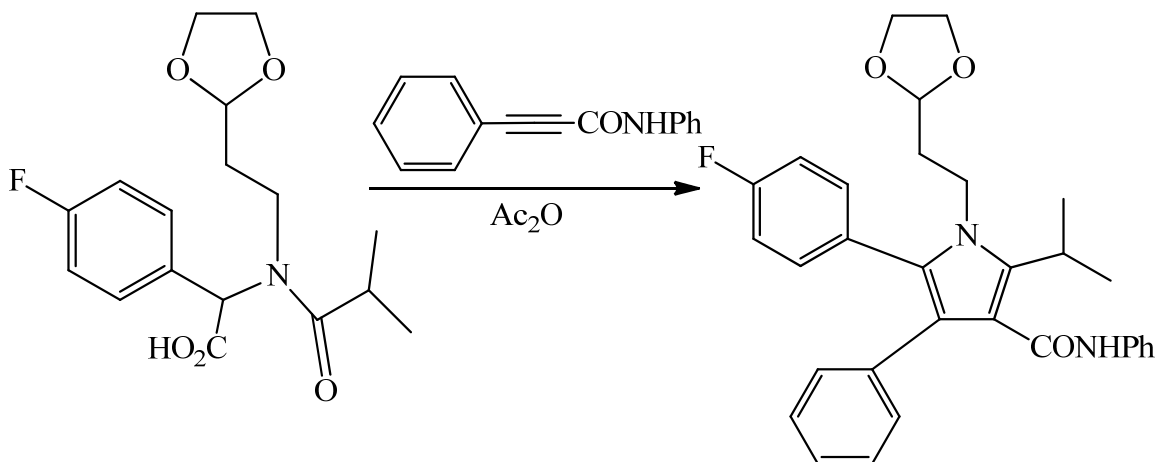
Yuxarıdakı sxemdən görüldüyü kimi, öncəliklə reaksiyadan trifenil fosfon iştirakında dihidropirrol alınır, növbəti mərhələdə isə o da öz növbəsində oksidləşərək pirrola çevrilir və tosil qrupunun qopması ilə uyğun pirrol törəməsi sintez olunur.

### 1.3.8. 1,3-Dipolyar tsiklobirləşmə reaksiyası

Pirrol törəmələrini mezoionik-2-oksazil-5-olatların uyğun asetilen və ya ole-finli dipolyarofillərlə 1,3-dipolyar tsiklobirləşmə almaq olar.

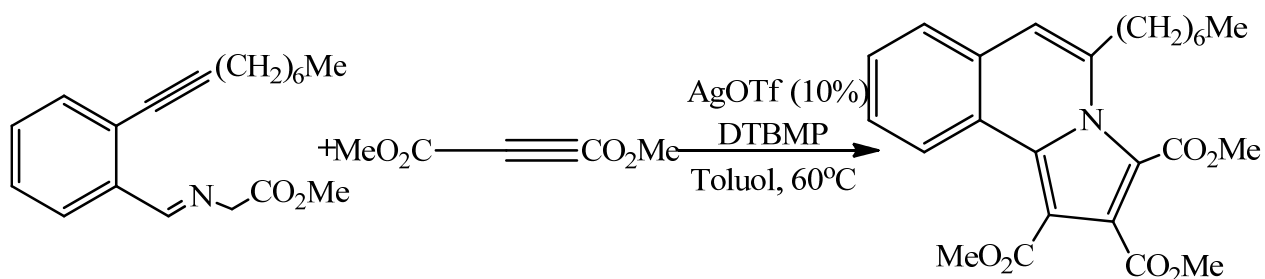


Reaksiya CO ayrılması və tautomerizasiya və ya aromatizasiya ilə davam edir. Bu reaksiya Huisgen pirrol sintezi adlanır [77, s.71-72]. Bu reaksiya vasitəsilə həmçinin atorvastatin və onun törəmələrini də sintez edirlər.

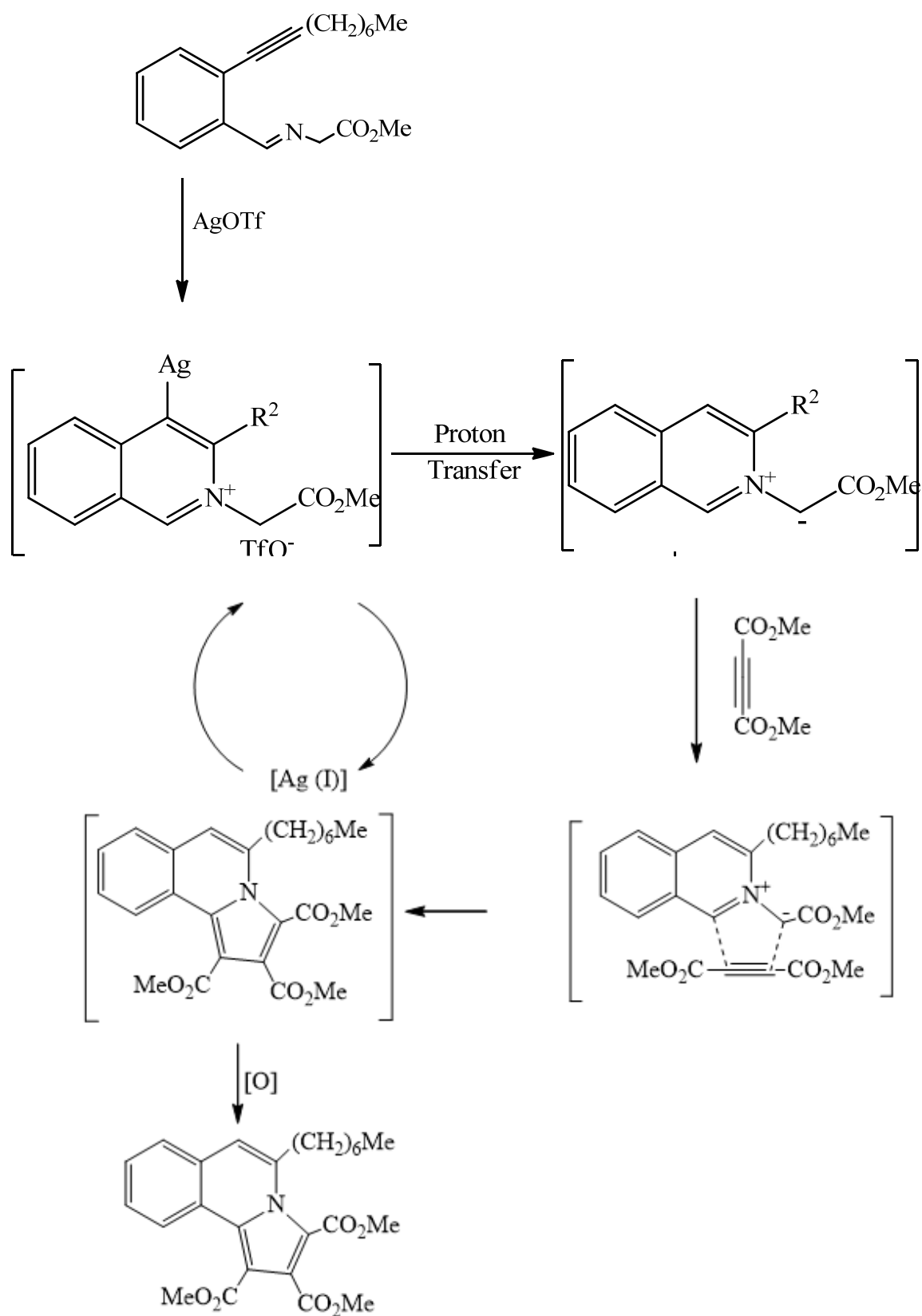


Lamellarin alkaloidlərindən olan izoquinolinlərin sintezində də 1,3-dipolyar tsiklobirləşmə reaksiyalarından istifadə olunur. Porko və Su [32, s.1415] tərəfindən 2007-ci ildə metal katalizatorlarından istifadə etməklə daha asan üsulla pirrolizoxinolinlərin sintezi üçün yeni metod hazırlanmışdır.

Aşağıdakı sxemdən də görüldüyü kimi, alkinaminlərin alkinofillərlə metal katalizatorlarının iştirakı ilə reaksiyası zamanı azometin ilidlər alınır. Reaksiyanın sonrakı gedişində isə azometin ilid dipolyarofillərin iştirakı ilə tsiklobirləşmə reaksiyasına məruz qalır. Prosesin davamında isə aromatləşmə nəticəsində pirrol halqaları əmələ gəlir.

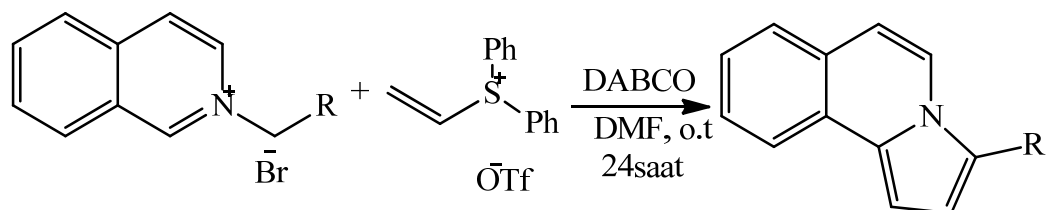


Alimlər daha effektiv tsiklobirləşmə (tsikloizomerləşmə/dipolyar) prosesi üçün imindən, dimetilasetilen dikarboksilat (DMAD) və AgOTf-dən istifadə etmişlər.

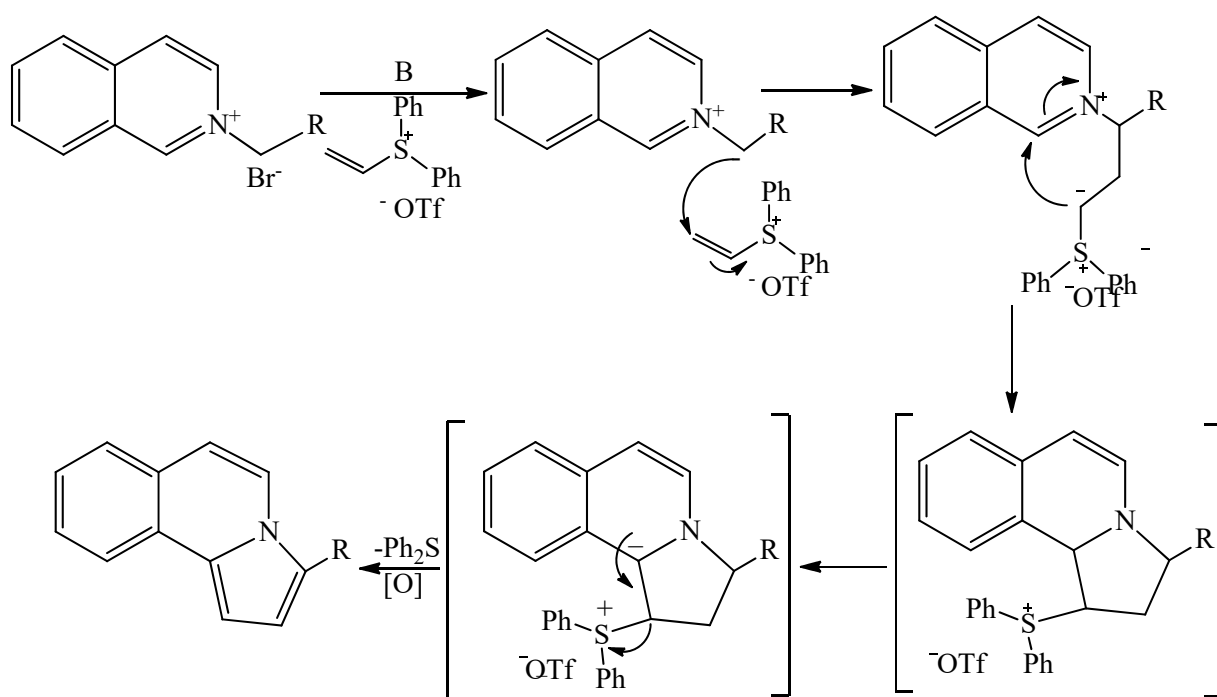


Alkinil iminin  $\text{AgOTf}$ -lə toluol mühitində reaksiyasından izoxinolin alınır. Proton transferi və  $\text{Ag (I)}$  ilə reduksiya nəticəsində azometinilidin sintezi baş tutur. Azometin dimetil asetilkarboksilatla tsiklobirləşmə reaksiyasına daxil olur və dihidropirrol alınır.

2013-cü ildə Xiao və başqaları pirrol[2,1- $\alpha$ ]izoxinolinlərin yeni metodla sintezini işləyib hazırlamışlar. Bunun üçün onlar izoxinolin *N*-ilidlər ilə vinilsulfonil duzları arasında əsas iştirakında 1,3-dipolyar tsiklobirləşmə reaksiyası aparmışlar[21, s. 1226-1227].

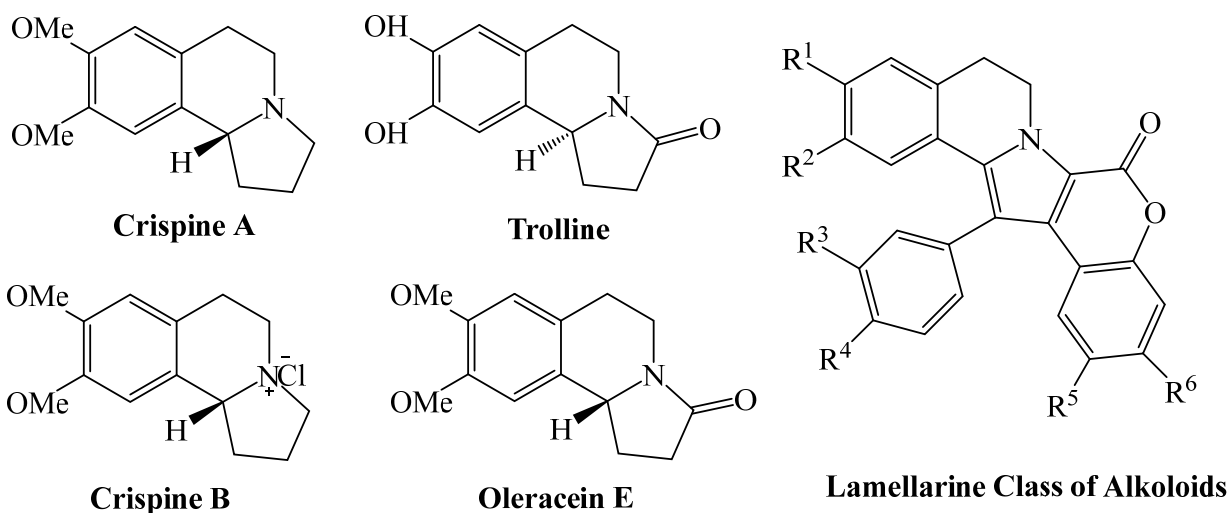


Əvvəlcə izoxinolin duzu əsasi mühitdə izoxinolin ilidə çevrilir, sonra isə vinil sulfonium ilə qarşılıqlı təsirindən intermediatlar əmələ gəlir. Dehidroaromatizləşmə və  $\text{Ph}_2\text{S}$ -in qopması nəticəsində 2,3-əvəzli 1-asilpirrol[2,1- $\alpha$ ]izoxinolin əmələ gəlir.



Pirrol[2,1- $\alpha$ ]izoxinolinlər bir çox təbii birləşmələrin tərkibin hissəsini təşkil edən bir çox bioloji aktiv heterotsikllərin quruluşunun əsas skeletidir. Bunlardan xərçəng əleyhinə preparat olan Crispine A və Crispine B [11, s. 1089], eləcə də Çin təbabətində geniş istifadə olunan oleracein E və trolline preparatlarını misal göstərmək olar [176, s.1032, 166, s.1443].

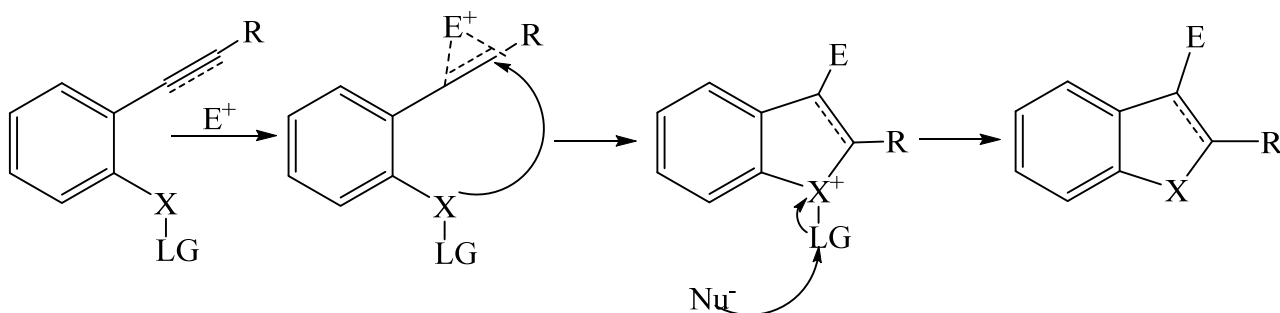




Bütün bu faktlar bu tip birləşmələrin sintezinə zəmin yaratmış, tətbiq sahələrinin vacibliyi və genişliyi onların sintezini diqqət mərkəzində saxlamışdır.

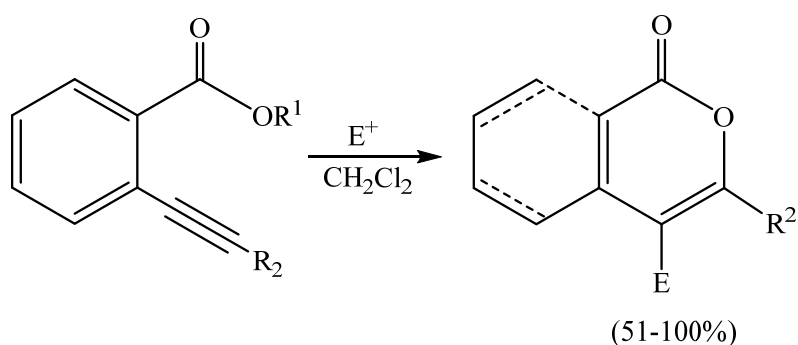
#### 1.4. Elektrofil tsiklləşmə

Pirrol, furan, tiofen və indol kimi bir çox əhəmiyyətli heterotsikllərin sintezinin ən əhəmiyyətli və geniş yayılan metodlarından biri də elektrofilik tsiklləşmə reaksiyasıdır [68, s.2938-2937].



Sxemdə göstərilədiyi kimi elektrofil alkenlərin, allenlərin, alkinlərin  $\pi$ -rabitələrinə və başqa karbon-karbon multiplət rabitələrə koordinasiya olunur və  $\pi$ -rabitə nukleofilin təsiri ilə aktivləşir. Sonra aralıq məhsul karbonun və ya heteroatomun nukleofil həmləsinə məruz qalır. Nukleofilin təsiri nəticəsində qrupun qopması ilə heterotsikl formalaşır.

İzokumarin və  $\alpha$ -pironların *o*-(1-alkinil)benzoat və (*Z*)-2-alken-4-ionatlar əsasında sintezi ilk dəfə Larok və həmkarları tərəfindən aparılmışdır [177, s.7401-7402]. Bu metodla müxtəlif izokumarinlər və  $\alpha$ -pironlar sintez olunmuşdur. Yüksək çıxım əldə edilməsi üçün alkinil efirləri ICl, I<sub>2</sub>, PhSeCl və *p*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SCl iştirakında tsiklləşdirilir.

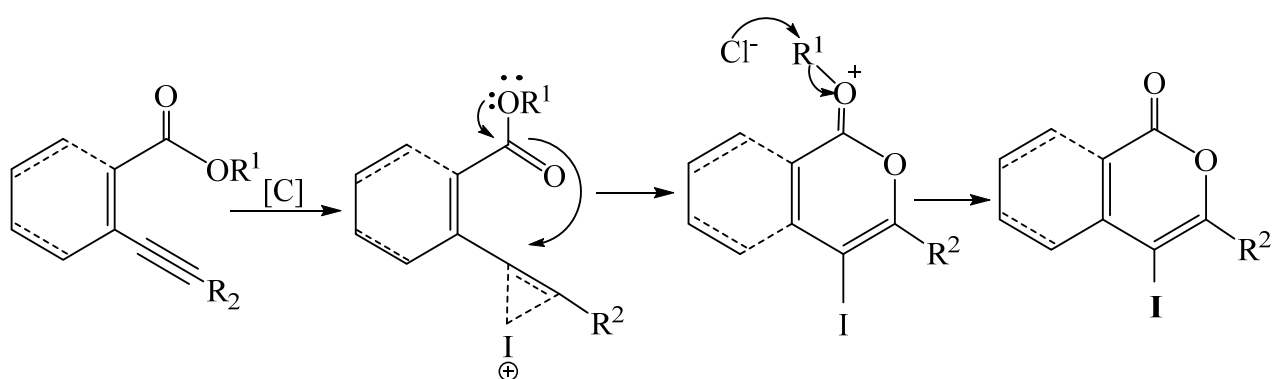


$E^+ = \text{ICl, I}_2, \text{PhSeCl, } p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SCl, HI}$

$R^1 = \text{Me, Et, } t\text{-Bu}$

$R^2 = \text{H, } n\text{-C}_4\text{H}_9, n\text{-C}_6\text{H}_{13}, (\text{CH}_2)_3\text{OH, Si}(i\text{-Pr})_3, \text{Ph}$

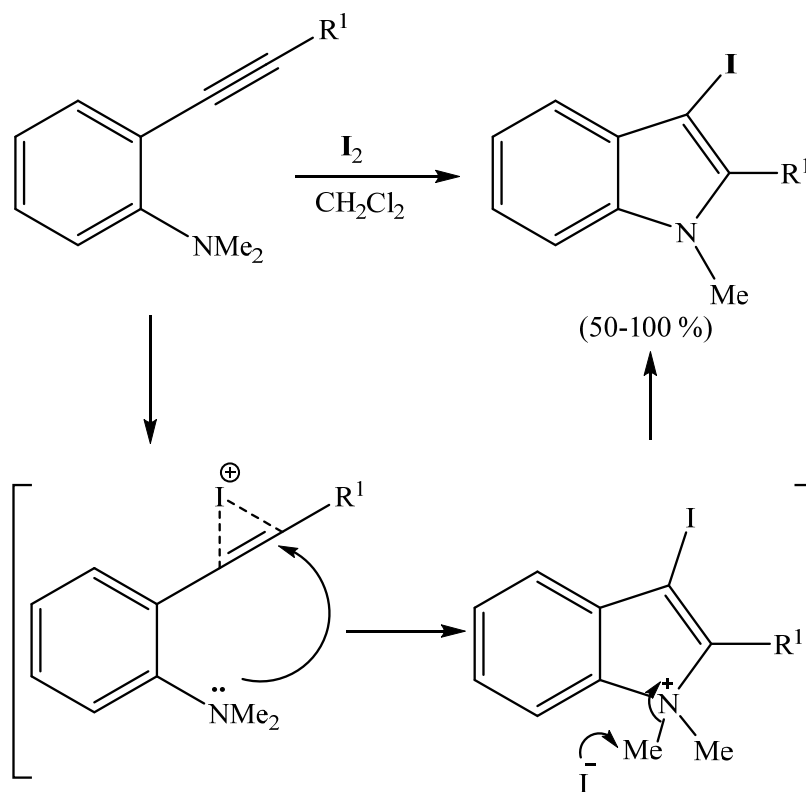
Müəlliflərin  $R^1$  qrupunun reaksiya sürətinə və məhsulun çıxımına təsir etmədiyini, reaksiya məhsulunun karbonil qrupunun oksigen atomunun nukleofil kimi həmləsi nəticəsində alındığını müşahidə etmişlər.



Reaksiyanın təxmin olunan mexanizminə əsasən öncə  $I^+$  elektrofilinin təsiri ilə karbon-karbon üçqat rabitəsi aktivləşir və karbonil qrupunun oksigen atomunun nukleofil həmləsi nəticəsində  $R^1$  qrupunun xaric olunması ilə halqa qapanır.

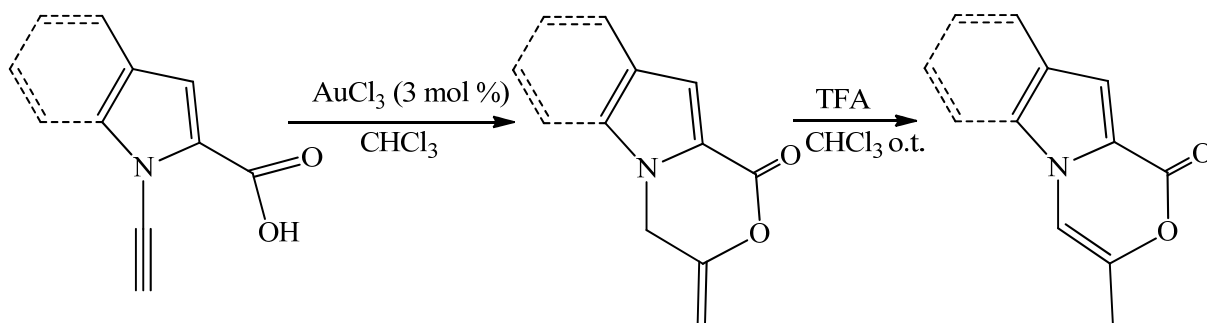
Larok və başqaları növbəti işlərində *N,N*-dialkinil-*o*-(1-alkinil)anilinlərin I<sub>2</sub> və

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  iştirakında elektrofilik tsiklləşməsindən 3-yodidindollar almışlar [179, s. 63-64].



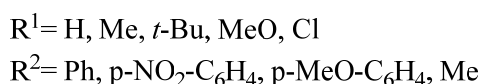
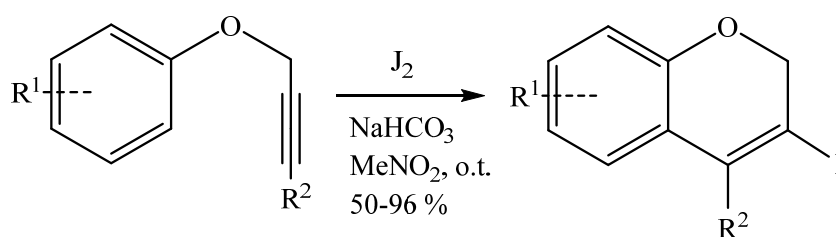
Bu reaksiya zamanı öncə azot atomunun I ionunun alkin qrupuna koordinasiyasından yaranmış yodid duzuna nukleofil həmləsi və nəticədə aralıq məhsul alınması, növbəti mərhələdə isə yodid ionu ilə metil qruplarından birinin çıxması ilə 3-yodidindolin alındığı təxmin edilir.

Metin Balcı və onun qrupu pirrol və indol-oksazin-1-on törəmələrinin qızıl katalizatoru iştirakında alınma metodunu tədqiq etmişlər [160, s.898].

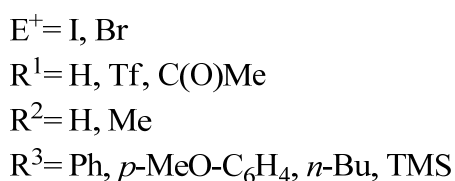
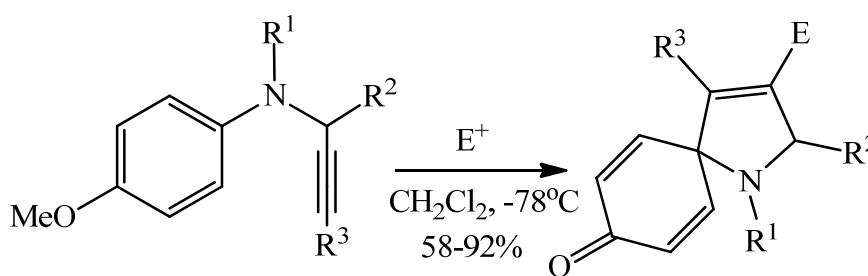


Au (III) katalizatorunun təsirdən propargil qrupunun üçqat rabitəsi aktivləşir. Karboksil qrupunun oksigen atomunun nukleofil həmləsi baş verir. Triflorsirkə turşusu (TFA) və xloroformun (CHCl<sub>3</sub>) istifadəsi ilə isə ikiqat rabitənin izomerləşməsi nəticəsində son məhsul yüksək çıxımla sintez olunmuşdur.

Müxtəlif heterotsikllərin sintezində alkinlərin karbon nukleofilləri ilə tsiklləşmə reaksiyaları xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Larok və həmkarları 2007-ci ildə bu metoddan istifadə etməklə 2*H*-benzopiranları sintez etmişlər [170, s.1348]. Bunun üçün onlar propargil əvəzli aril efirlərinin yodla tsiklləşməsindən istifadə etmişlər.

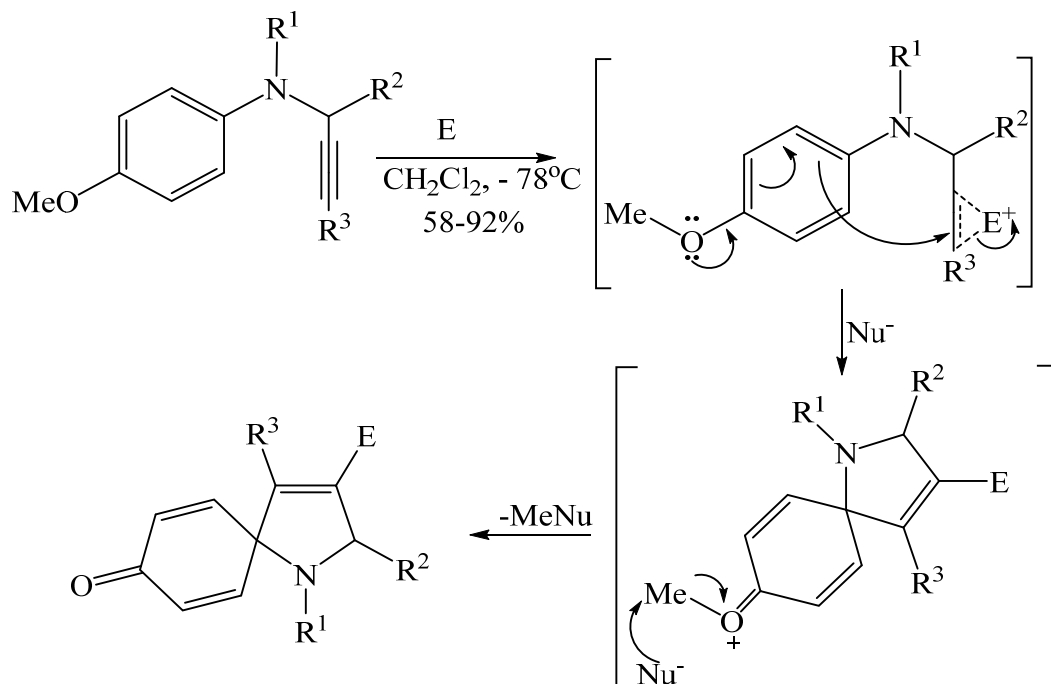


Arilalkinlərin I<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub> və Cl<sub>2</sub> istifadə olunmaqla elektrofil tsiklləşməsi Larok və Zang tərəfindən aparılmış və spiro trioenonlar sintez olunmuşdur [180, s.12230].



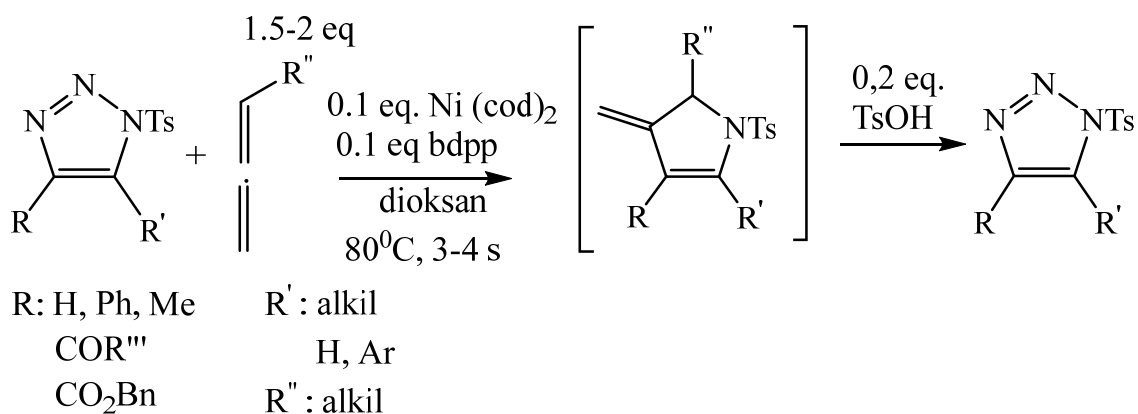
Reaksiya zamanı elektrofil reagent alkin qrupunu aktivləşdirir və aromatik halqanın ipso vəziyyətinə nukleofilin həmləsi nəticəsində aralıq məhsul alınır. Metil qrupu nukleofil reagentin təsiri nəticəsində ayrılır və son məhsul alınır. Reaksiya

mexanizminin sxemi aşağıda göstərilib:



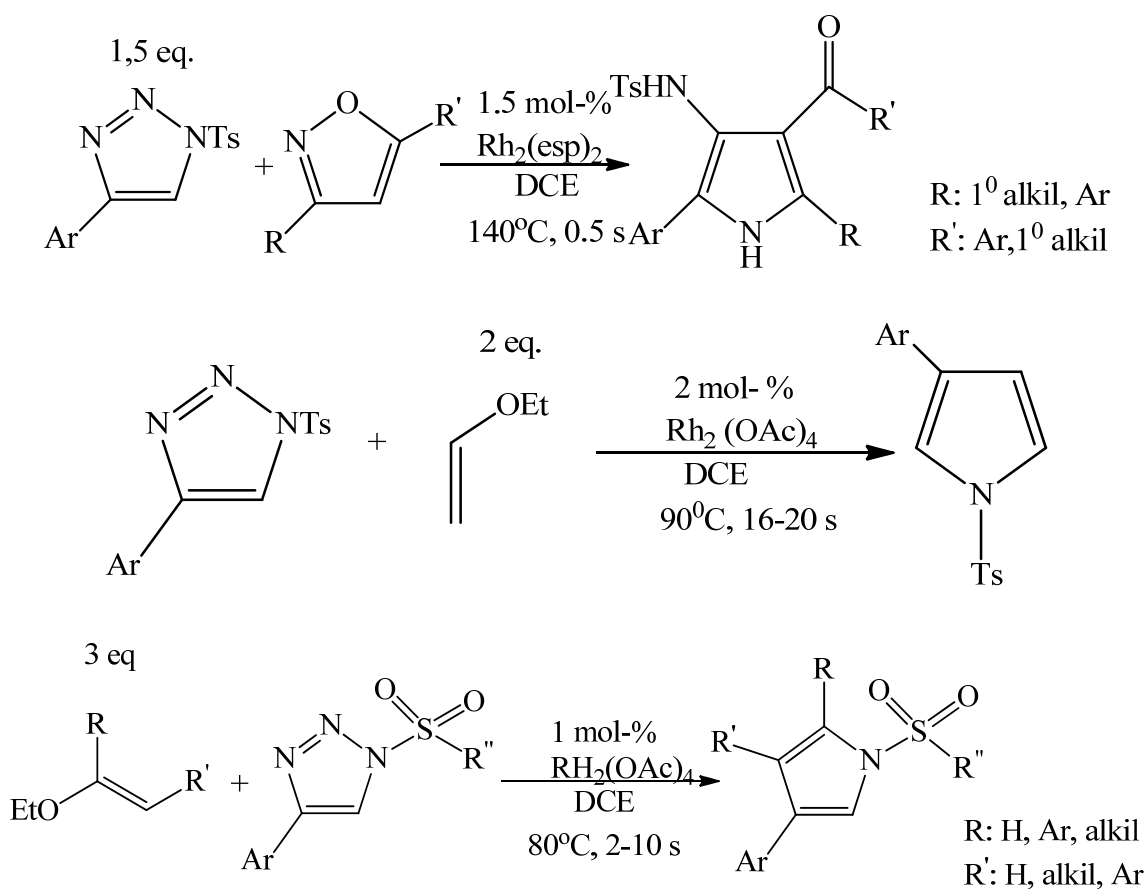
### 1.5. Pirrol sintezinin digər metodları

Çoxəvəzli pirrolların maraqlı alınma üsullarından biri də 1,2,3-tirazolların allenlər arasında Ni katalizatoru iştirakında aparılan reaksiyadır. Bu reaksiya ilk dəfə Miura və həmkarları [114, s.3299] tərəfindən aparılmışdır.

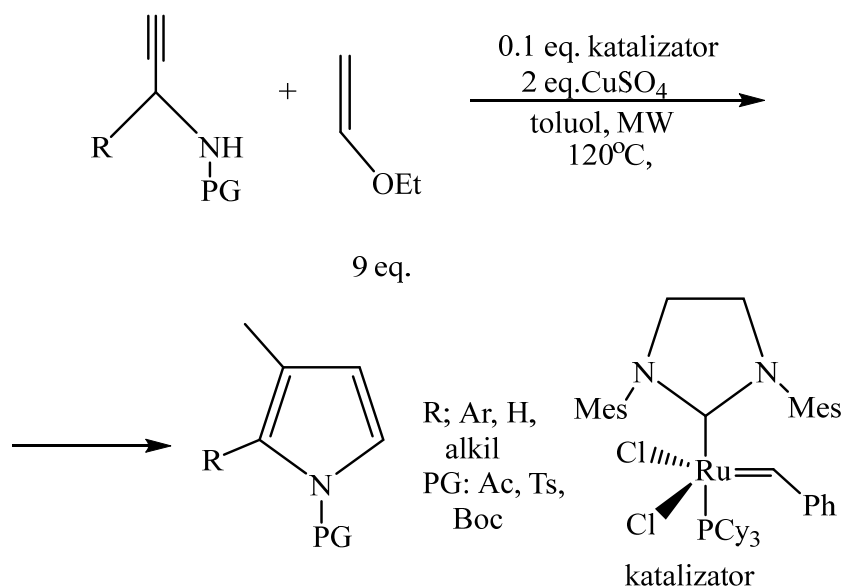


Bir çox başqa müəlliflər sintez olunan birləşmənin rodium (II) katalizatoru iştirakında izoksazollarla tsiklləşməsindən [94, s. 5224-5225], vinil efiri [131, s.8429] və ya alkenil alkil efirləri ilə molekul daxili tsiklləşmə reaksiyalarından [89, s.1900-

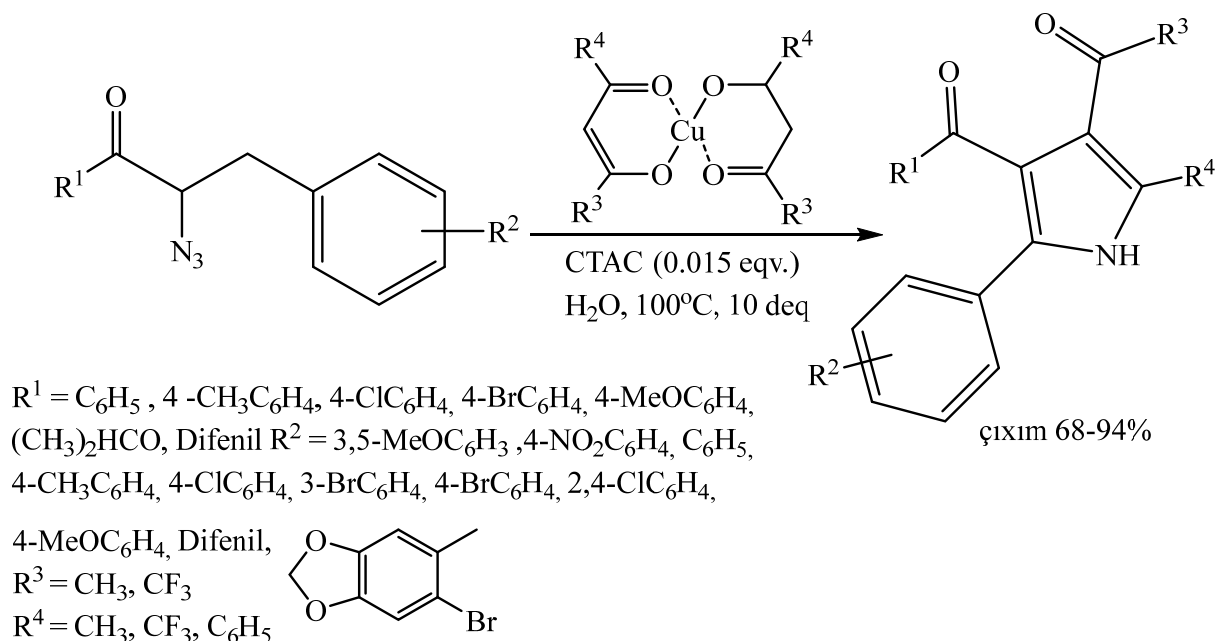
1901] mono-, di-, və tri- əvəzli pirrolların sintezində istifadə etmişlər.



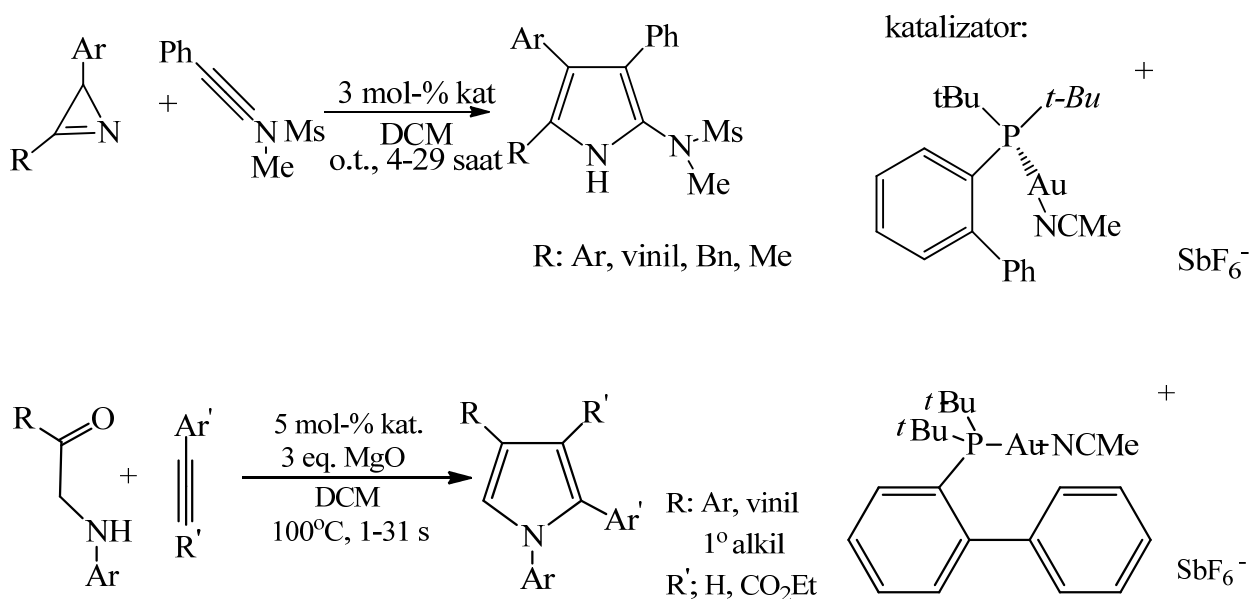
Ekoloji-təmiz pirrol törəmələrinin yaxşı çıxımla alınmasının bir digər yolu kimi propargil aminlərin etil vinil efirlə mikrodalğalı şüalanma ilə kondensasiyası reaksiyasını göstərmək olar [51, s.5288]:

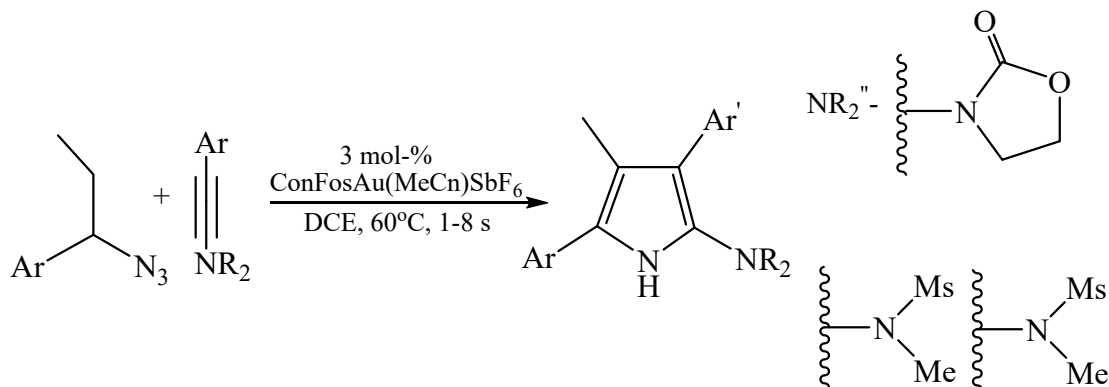
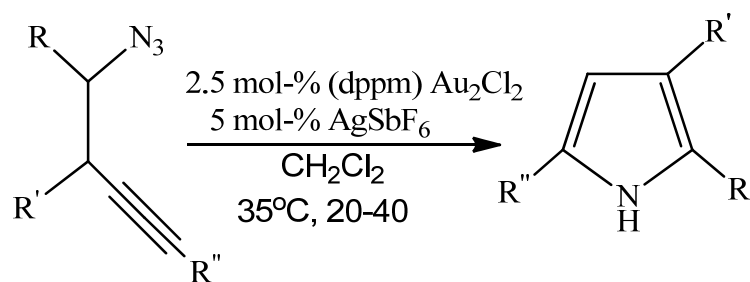


Rajaquru və digərləri tərəfindən 2017-ci ildə  $\alpha$ -azidoketonların mis  $\beta$ -di ketonatlarla mislyar su mühitində səthi-aktiv maddə kimi sətıl ammonium xlorid iştirakında 100°C-de tetra-əvəzli pirrol törəmələri sintez olunmuşdur. Katalizator kimi mis (II) asetilasetonat istifadə olunur.

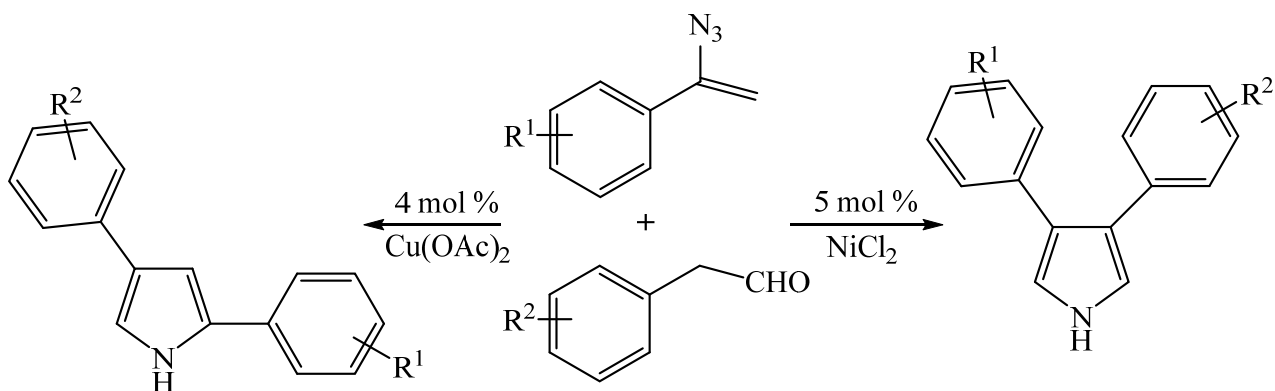


Bir çox müəlliflər hazırda pirrol törəmələrini yüksək çıxımla almaq üçün inamidlərlə 2*H*-azirinlərin qızıl katalizatoru iştirakında reaksiyalarından [183, s.30-31] və  $\alpha$ -amino ketonların alkinlərlə tsiklləşmə reaksiyalarından istifadə edirlər [97, s.29 85-2986].





*NH*-əvəzli pirrolların sintezi üçün vinilazidlərin efirlər və ya aldehidlərlə tsikləşməsinin (annulasiya) yeni istiqamətləri öyrənilmişdir. Burada reaksiya mülayim, neytral və çox sadə şəraitdə gedir [69, s.11261, 171, s.11407, 52, s.4928].

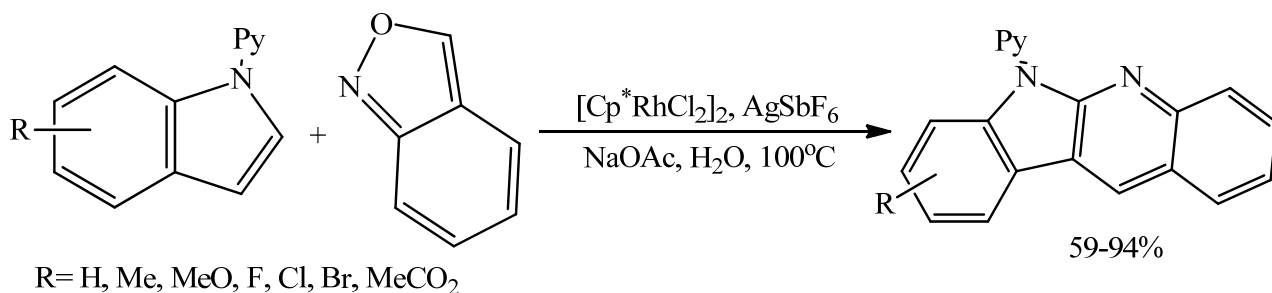


$\text{R}^1 = t\text{-Bu, Me, F, Cl, Br.}$

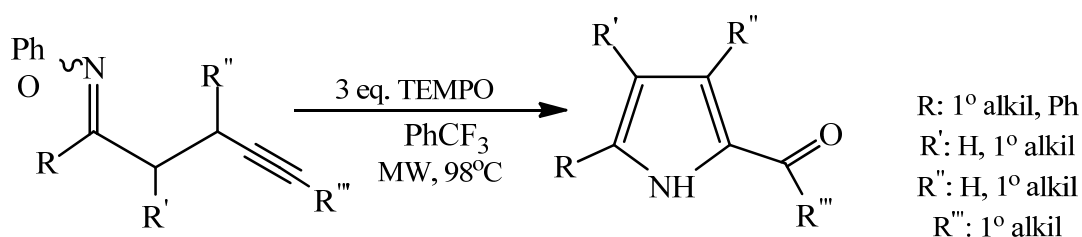
$\text{R}^2 = \text{Me, OEt, F, Cl, Br.}$

Funksional indolxinon törəmələrinin Şi və həmkarları tərəfindən yaxşı çıxımla birmərhələli iki komponentli metodla sintez olunur. Bunun üçün onlar  $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ ,  $\text{AgSbF}_6$  və  $\text{NaOAc}$  iştirakında  $100^\circ\text{C}$ -də su mühitində indol törəmələri ilə benzo[c]izoksazolun reaksiyasından istifadə etmişlər [150, s.2822].



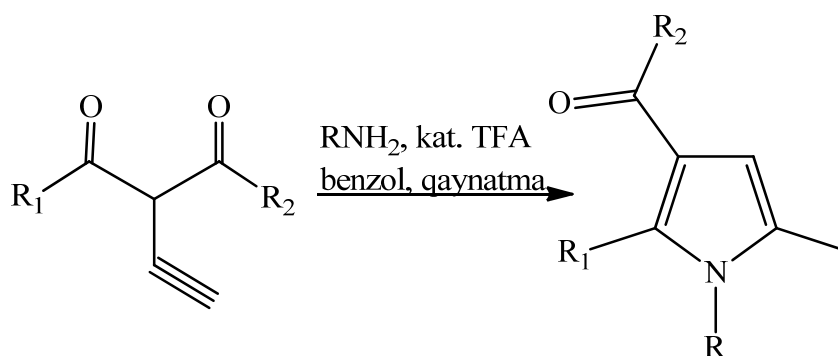


2-Asilpirrolların yaxşı çıxımla mikrodalğalı şüalanma yolu ilə sintezinin digər yolu funksional adduktların alınması ilə nəticələnən TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il) oksil ilə tutulmasına əsaslanan, iminilin radikal tsiklləşməsidir. Bu zaman radikal reaksiyalarda tez-tez istifadə olunan toksik və təhlükəli reagentlər tələb olunmur. Radikal akseptorlar kimi alkenlərdən və alkinlərdən istifadə olunur [48, s.488].

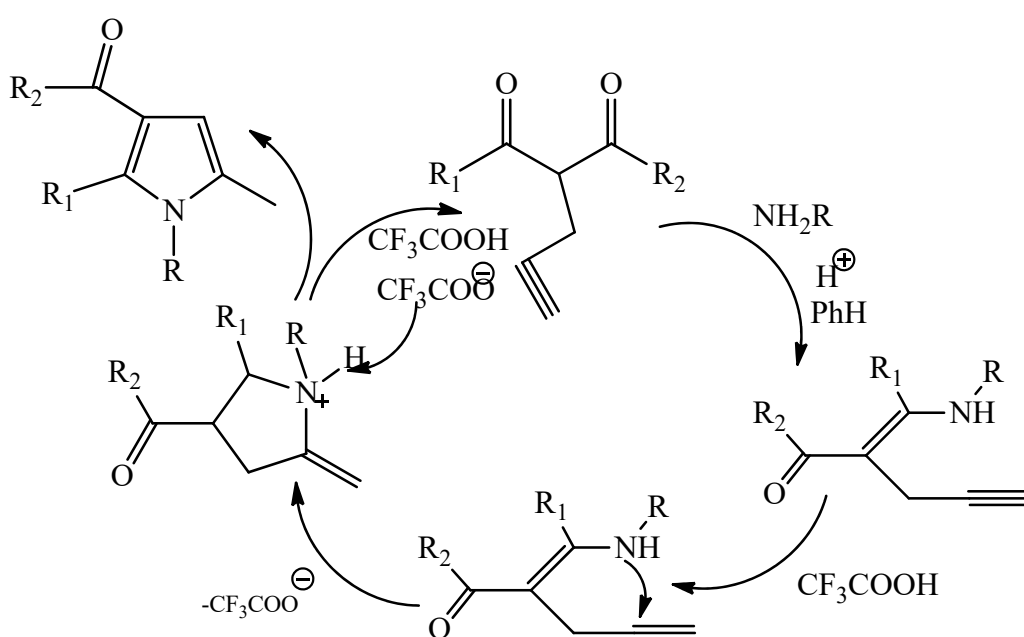


Ayhan S. Demir və həmkarları tərəfindən 1,2,3,5-əvəzli pirrolları sintez etmişlər. Bunun üçün onlar 2-propinil-1,3-dikarbonilli birləşmələrin birli aminlərlə reaksiyasını aparmışlar. [23, s. 107].

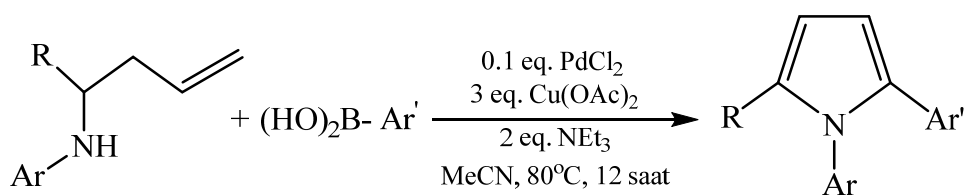
Sxemdən də görüldüyü kimi reaksiya triflorsirkə turşusun (TFA) iştirakında benzol mühitində qaynatmaqla aparılmış və uyğun pirrol törəmələri alınmışdır.



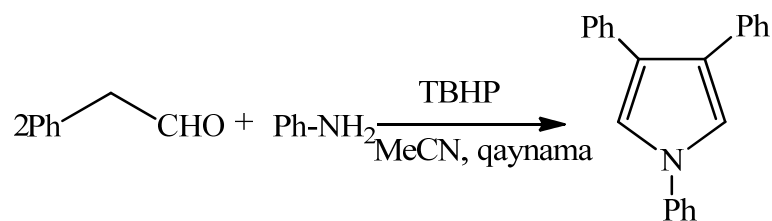
Reaksiya mexanizminə əsasən belə güman edilir ki, ilkin mərhələdə triflorsirkə turşusunun təsiri ilə dikarbonilli birləşmənin karbonil qrupu aktivləşir və birli aminlərin nukleofil həmləsi nəticəsində enaminon alınır, sonrakı mərhələdə azotun üçqat rabitəyə həmləsi ilə hidroaminləşmə baş verir və tsiklik aralıq məhsulun əmələ gəlməsi müşahidə olunur. Bu mərhələ pirrolun alınmasının keçid mərhələsidir. Belə təxmin olunur ki, üçqat rabitəyə azotun həmləsi zamanı çox yüksək enerji sərf olunur. Bunun qarşısını almaq üçün üçqat rabitə triflorsirkə turşusu ilə aktivləşdirilir. Aralıq mərhələnin izomerləşməsindən isə uyğun pirrol törəmələri alınır.



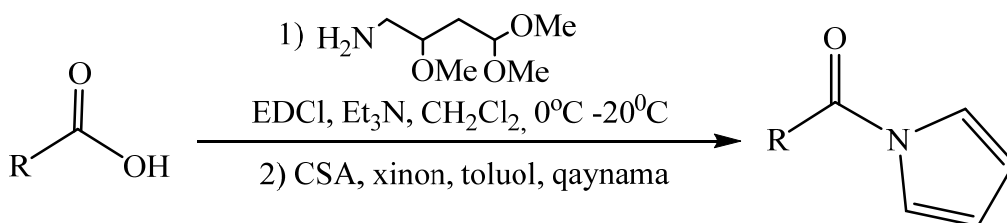
Çoxəvəzli pirrolları sintez etmək üçün Zang və başqaları *N-homo* alkil aminlərin arilboron turşuları ilə, Gao və həmkarları isə fenil asetaldehidlərin birli aminlərlə reaksiyalarından istifadə etmişlər. Hər iki reaksiya son məhsulda yeni C-C və C-N rabitələrinin əmələ gəlməsi ilə nəticələnir [182, s.1236-1237, 65, s.4855].



İstifadə edilən reagentlərdən asılı olaraq reaksiyalar müxtəlif katalizator və həlledicilər iştirakında aparılmışdır.

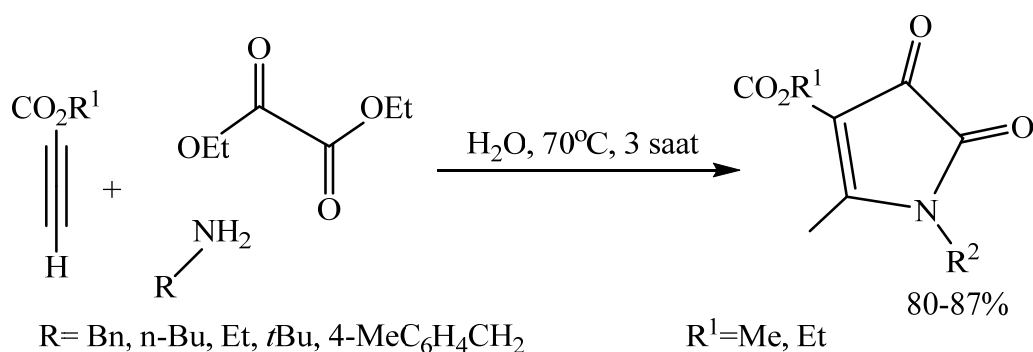


Tomaki Mayera və həmkarları tərəfindən *N*-asilpirrolların yeni metodla alınması tədqiq edilmişdir. Bu metod 2,4,4-trimetoksibutan-1-aminin karbon turşuları ilə turş mühidə tsiklləşməsinə əsaslanır. Müxtəlif funksional qruplar daxil etməklə bir çox yeni pirrol törəmələri sintez olunmuşdur [72, s. 1946].

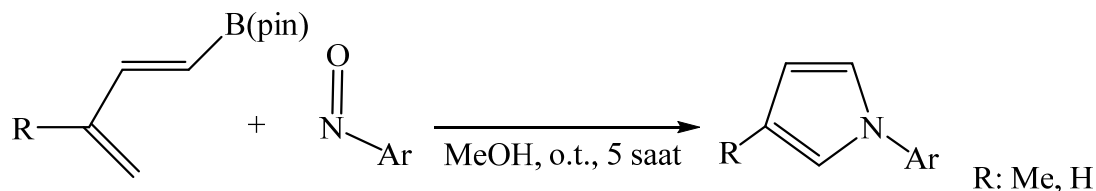


Son illərdə ekologiyaın həddən artıq çirklənməsi ilə əlaqədar zəhərli kimyəvi tullantıların qarşısını almaq məqsədilə bir çox tədqiqatçılar yaşıl kimyanın prinsiplərini nəzərə alaraq zərərsiz, tərkibində metal olmayan katalizatorların istifadəsinə üstünlük verirlər. Xüsusilə bioloji aktiv maddələrin metal iştirakı olmadan sintezi inkişaf etdirilir [157, s.164]. Farahani və digər həmmüəlliflər tərəfindən pirrol törəmələrinin sintez etmək üçün birli amin alkil propionat və dietil oksalatların reaksiyasından istifadə edilmişdir. Sxemdən də görüldüyü kimi onlar sintezi 70°C-də həlledici kimi su mühitində katalizator iştirakı olmadan aparılmışlar [149, s. 665-666].

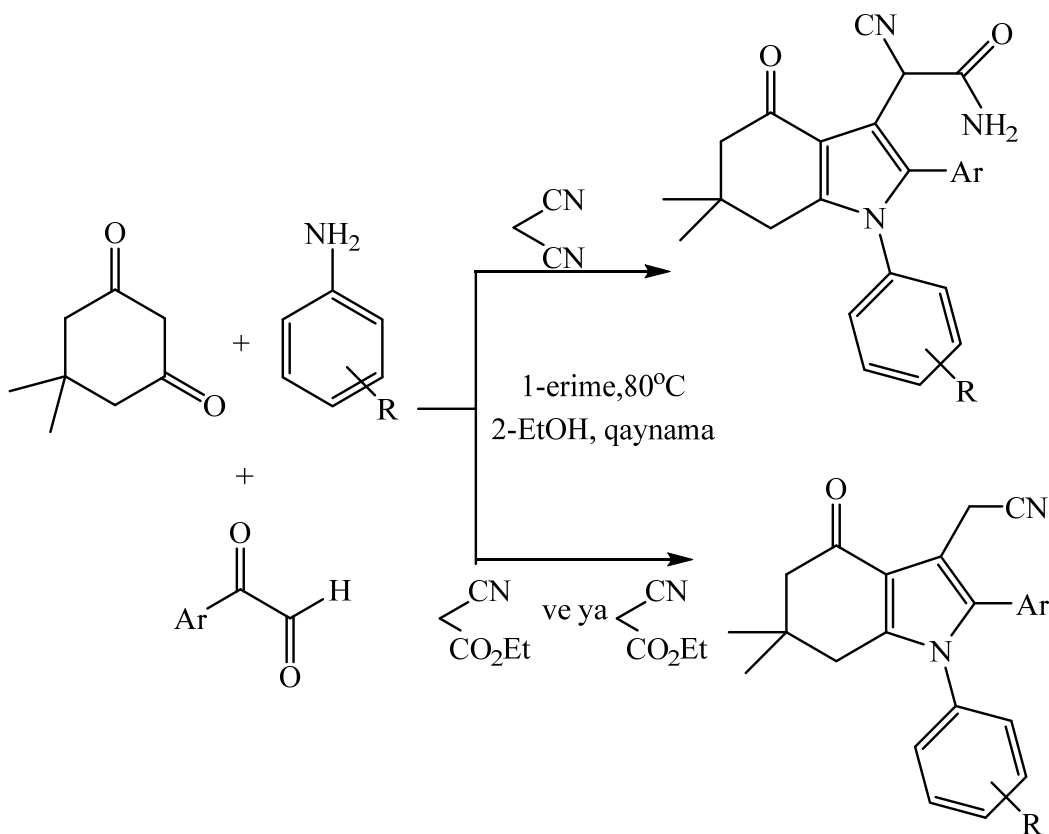
Üçkomponentli birmərhələli reaksiya nəticəsində uyğun çoxəvəzli pirrol törəmələri 80-87% çıxımla sintez olunmuşdur.



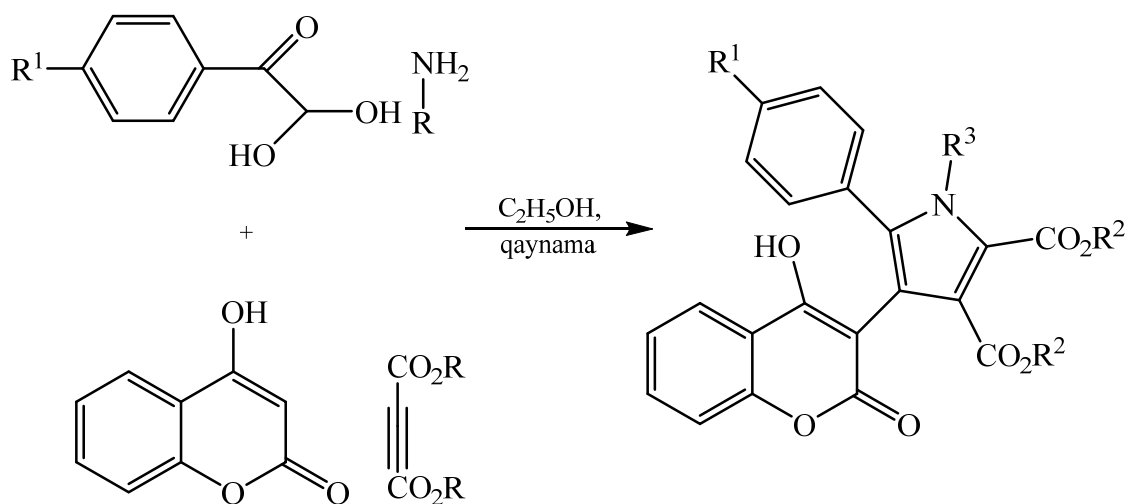
Yüksək çıxımla sintez olunan pirrol törəmələrindən biri də N-arilpirrollardır. Onların sintezi üçün 1,3-dienilbor efirlərinin nitrozoarenlərlə hetero-Diels-Alder və ya halqanın qısalması reaksiyasından istifadə olunur [61, s.6576].



Son zamanlarda Bayat və həmkarları tərəfindən pirrolların heterotsiklik törəmələrinin sintez olunması üçün yeni üsul işlənib hazırlanmışdır. Üçüncü vəziyyətində asetonitril və ya sianasetonitril hissəciyi saxlayan bu birləşmələr birmərhələli multikomponent reaksiyalar vasitəsilə sintez olunmuşdur [29, s.1523]. Aşağıda göstərilən sintez sxeminə əsasən deyə bilərik ki, birinci reaksiya 80°C-də, ikinci reaksiya isə etanol mühitində qaynadılmaqla aparılır.



Vang və digər həmmüəlliflər pirrol törəmələrinin yüksək effektiv və katalizatorsuz birmərhələli dördkomponentli sintez metodunu öyrənmişlər.



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}, \text{Cl}, \text{Br}$

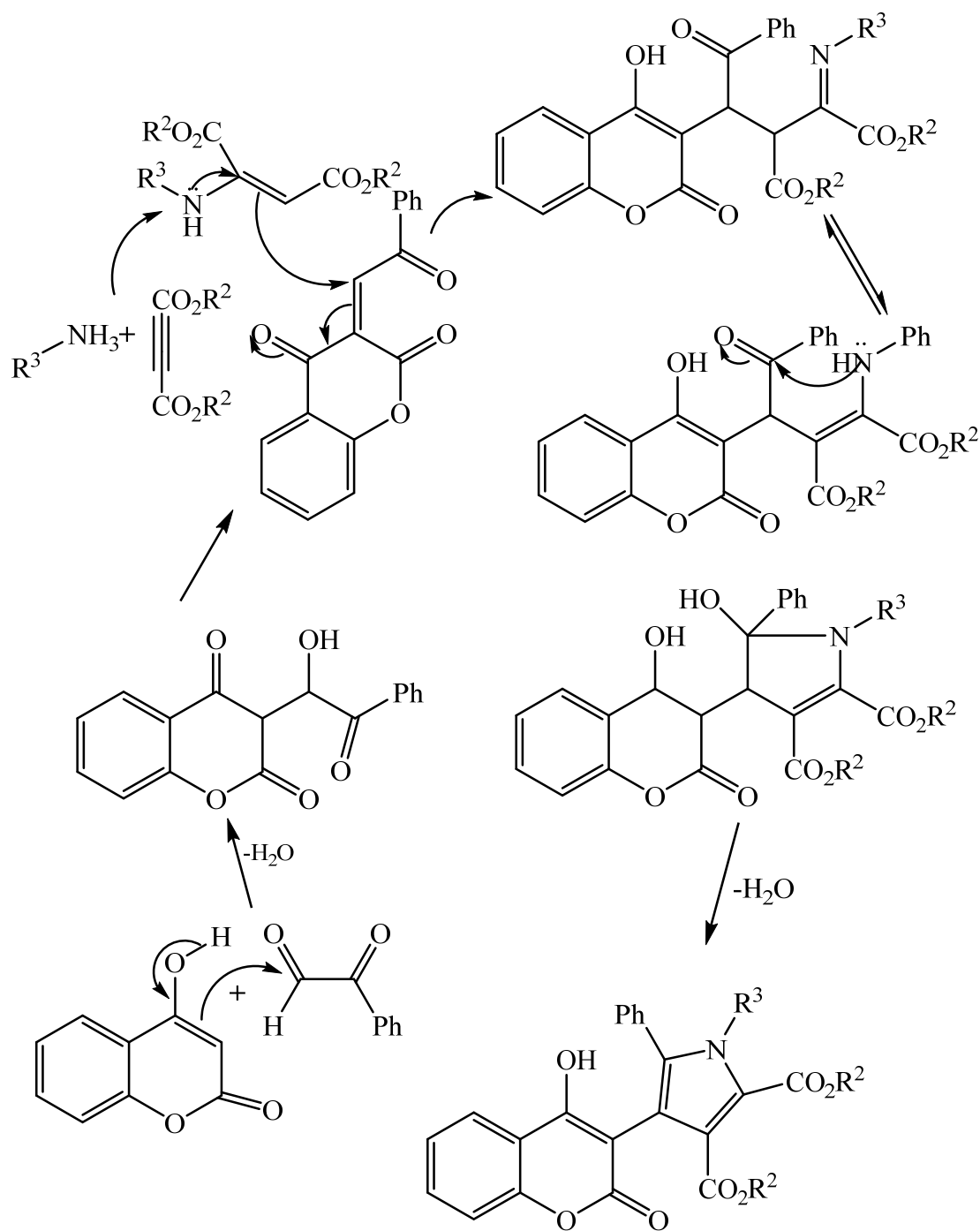
$\text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2$

$\text{R}^3 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4,$

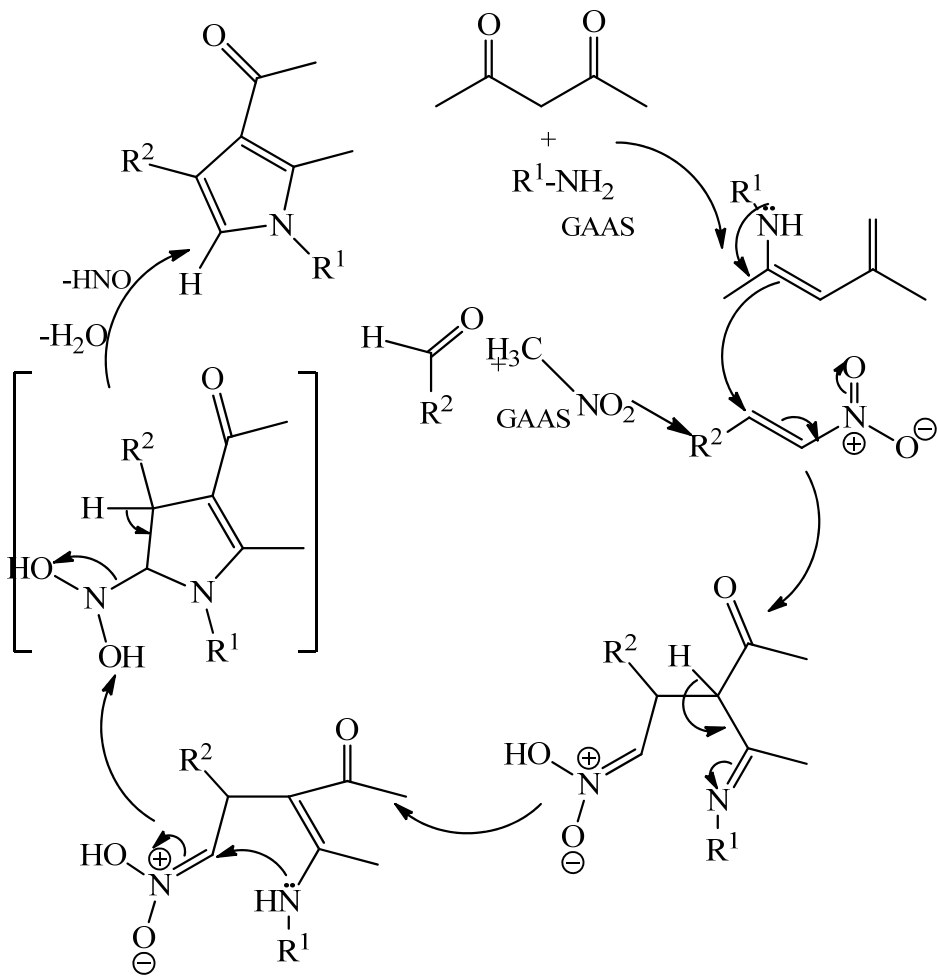
$4\text{-FC}_6\text{H}_4, 3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, n\text{-C}_4\text{H}_9, 4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 4\text{-CH}_3\text{-3-ClC}_6\text{H}_4$

Bu metod pirrol törəmələrinin sintezində yeni istiqamətin başlanğıcıdır. Bunun üçün onlar 4-hidroksi-2*H*-xromen-2-onun fenilqliksal monohidrat, dialkil but-2-ienat və arilaminlərlə reaksiyasından istifadə etmişlər [165, s.3309-3310]. Bu sintezin ən əhəmiyyətli cəhətlərindən biri də kolon xromatoqrafiyası və yenidən kristallaşmaya ehtiyac olmadan yüksək çıxımın əldə edilməsidir.

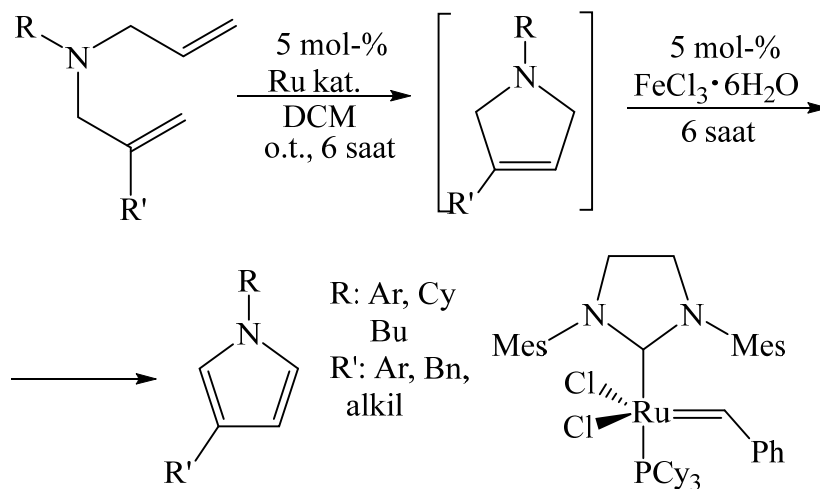
Reaksiyanın birinci mərhələsində alkinatla aminin birləşməsindən aralıq məhsul kimi enamin əmələ gəlir. Növbəti mərhələdə 4-hidroksikumarinin fenilqliksalin ilə Knoevenagel reaksiyası vasitəsilə kondensləşməsindən ikinci intermediat əmələ gəlir. Birinci və ikinci intermedialardan Mixael reaksiyası ilə üçüncü aralıq məhsul alınır. Son mərhələdə molekul daxili tsiklləşmə və dehidratlaşma baş verir ki, bu da pirrol törəmələrinin formalaşması ilə nəticələnir.



Li və başqaları pirrol törəmələrinin ekoloji təmiz, effektiv və sadə sintez üsulunu öyrənmişlər [95, s.7014]. Onlar bu reaksiya zamanı 50%-li qlükon turşusu və su məhlulundan istifadə etmişlər. Reaksiya  $100^\circ\text{C}$ -də aparılır [95, s.7012]. Müəyyən olunmuşdur ki, yüksək çıxım əldə etmək üçün ən asan yol ion mayedən istifadə olunmasıdır. Reaksiyanın mexanizmindən görünür ki, nitroksil qrupu və suyun eliminləşməsi ilə gedən Mixael reaksiyası ilə pirrol törəmələri sintez olunur.

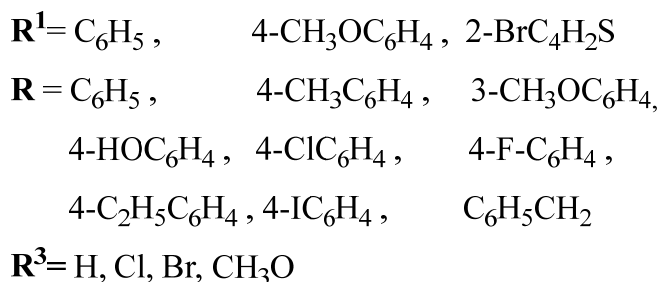
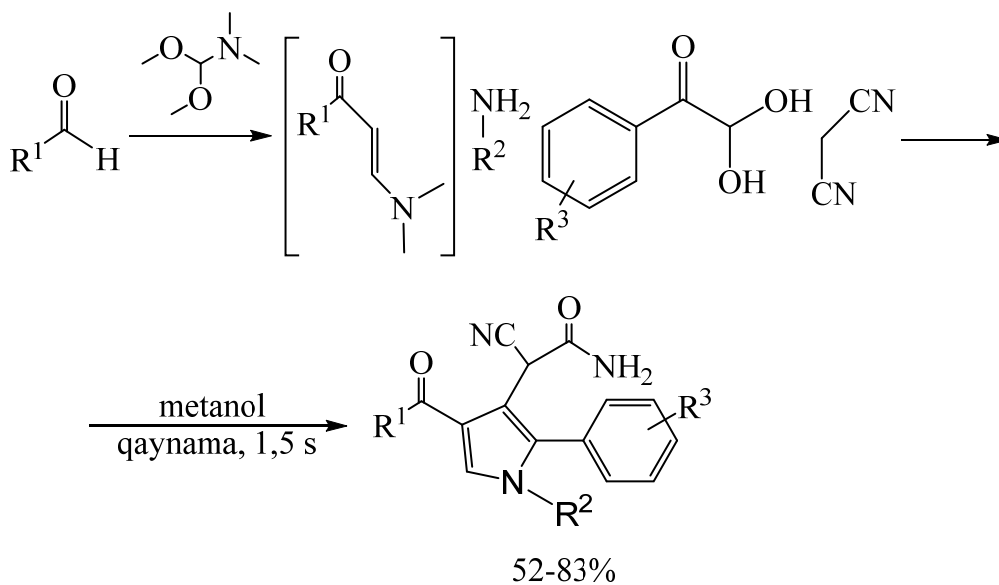


2-əvəzli pirrol törəmələrinin su və etanla yaxşı çıxımla sintezinin yeni metodunu Bunrit və həmkarları tədqiq etmişlər. Bunun üçün onlar Pd, Ru və Fe katalizatorlarından istifadə etmişlər [43, s.1452-1454].



Yeni pirrol törəmələrinin sintezi istiqamətində aparılan işlərdən biri də S. Am-

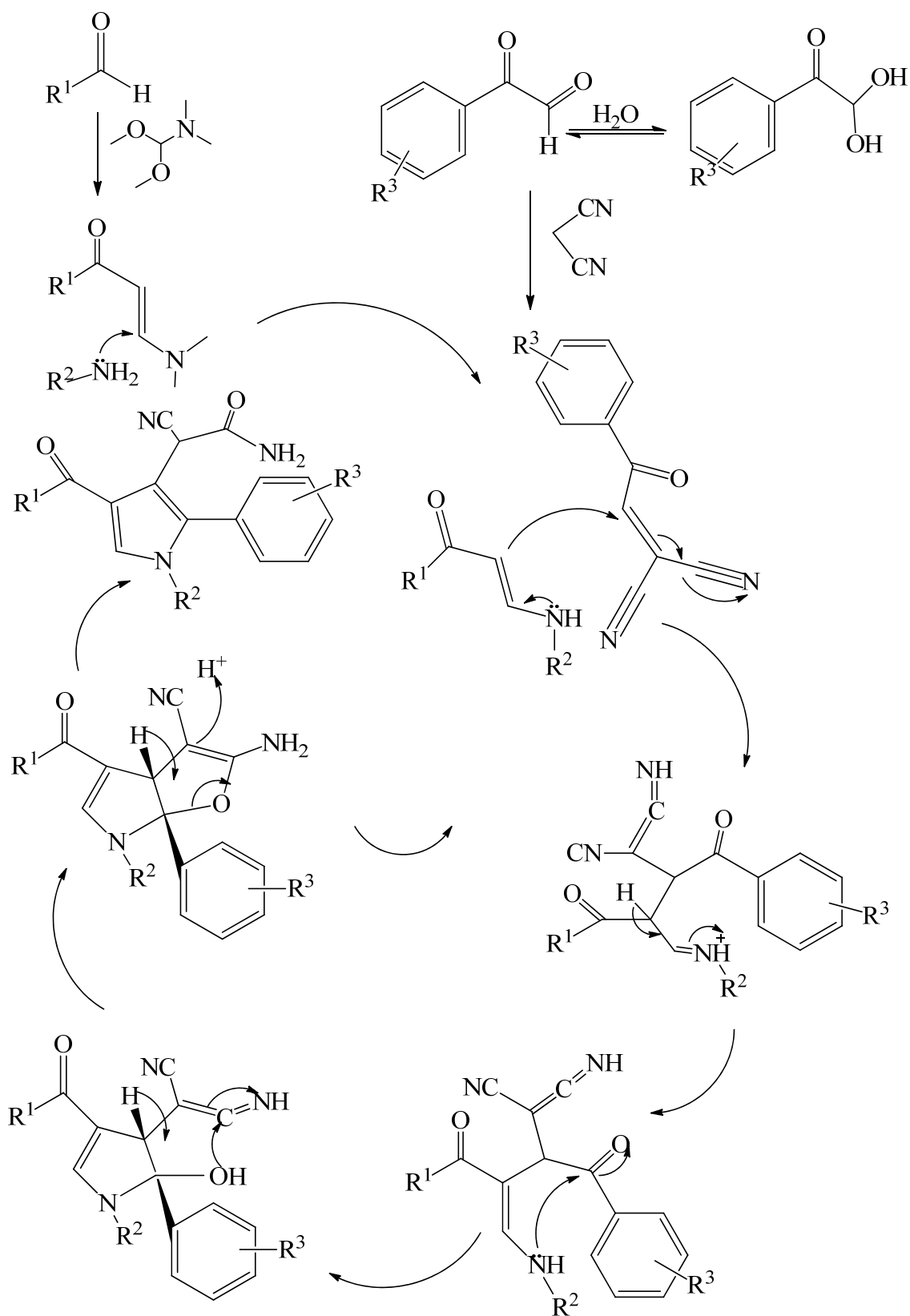
betkar tərəfindən yeni pirrol siano-asetamid törəmələrinin alınması və yüksək çıxımla sintez olunmasıdır.



O, ekoloji cəhətdən təmiz, tərkibində metal olmayan katalizatorların iştirakında beş komponentli birmərhələli asetofenon, *N,N*-dimetilformamid-dimeilasetal, amin törəməsi, arilqliksal və malonnitrilin metanolda 1,5 saat əks soyuducu qoşulmuş qurğuda qaynatmaqla reaksiyasını aparmış və yeni pirrol törəmələri sintez etmişdir [20, s.4707].

Aşağıdakı sxemdə poliəvəzli pirol törəmələrinin sintez mexanizmi göstərilmişdir. İlkin olaraq asetofenon və *N,N*-dimetilformamid-dimeilasetal arasında formilləşmə reaksiyasından aralıq məhsul əmələ gəlir. O da öz növbəsində birli aminlərlə Mixael birləşmə reaksiyasına məruz qalaraq dimetilaminin eliminləşməsi ilə ikinci aralıq məhsul əmələ gətirir.

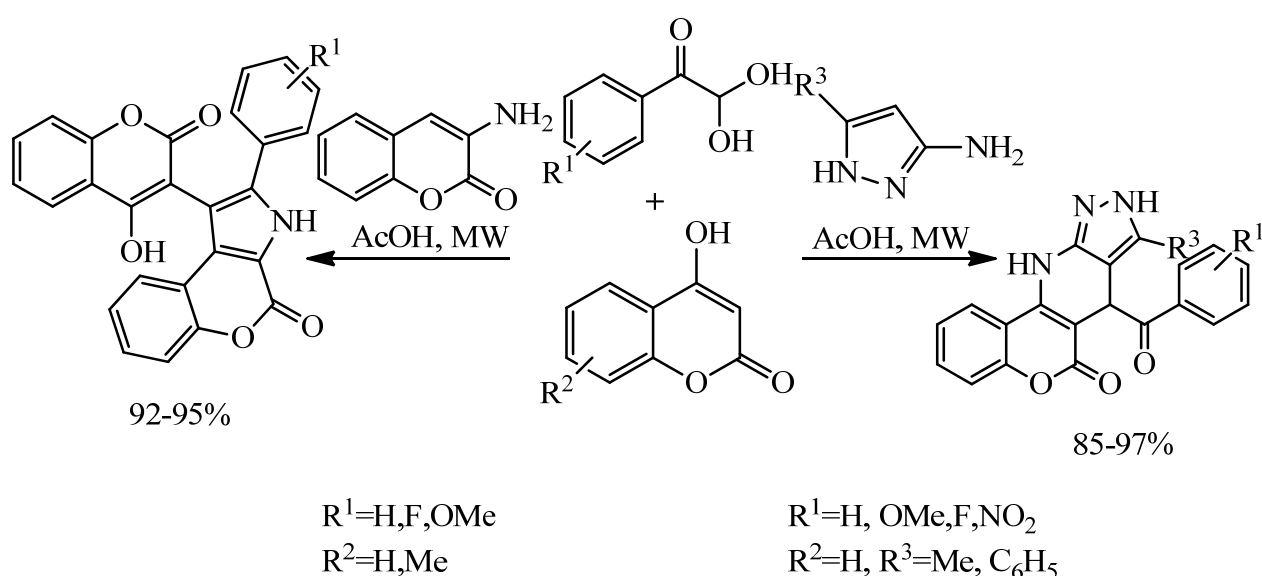




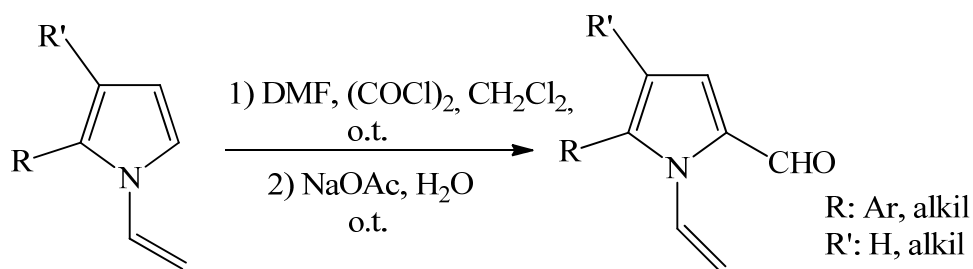
Aril-qlioksal monohidrat və malonitril arasında Knoevenagel kondensləşməsindən üçüncü aralıq məhsul alınır. Növbəti mərhələdə ikinci intermediatın üçüncü intermediatla Mixael birləşmə reaksiyasından iminium ionu alınır və o da öz növbəsində dördüncü intermediata çevrilir. Alınan aralıq məhsulun imin-amin tauto-

meriyası nəticəsində tsiklləşmə baş verir və furan-pirrol aralıq məhsulu alınır. Sonuncuda baş verən halqanın qapanmasından pirrol törəməsi alınır.

Son illərdə piridin və pirrol törəmələrinin eksklüziv, birmərhələli sintezi Mişra və digərləri tərəfindən öyrənilmişdir. Onlar arilqliksal monohidrat, 4-hidroksikumarin, 3-amin-5-metilpirazol kimi ucuz və asan əldə edilə bilən reaktivlərdən istifadə etmişlər [113, s.2789]. Piridin və törəmələrinin sintezi üçün reaksiya 3-amino-5-metilpirazol əvəzinə 3-amin kumarin istifadə olunmaqla, sirkə turşusu mühitində 30 dəqiqə mikrodalğalı şüalanma ilə 130°C-də aparılır.

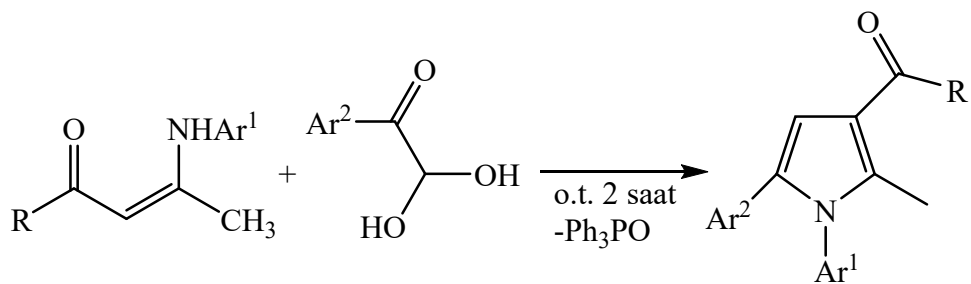


1-Vinilpirrolların *N,N*-dimetil-formamid/oksalil xlorid reagent sistem ilə reaksiyasından qısa müddətdə yaxşı çıxımla 1-vinilpirrol-2-karboaldehydlər alınır [112, s.588].



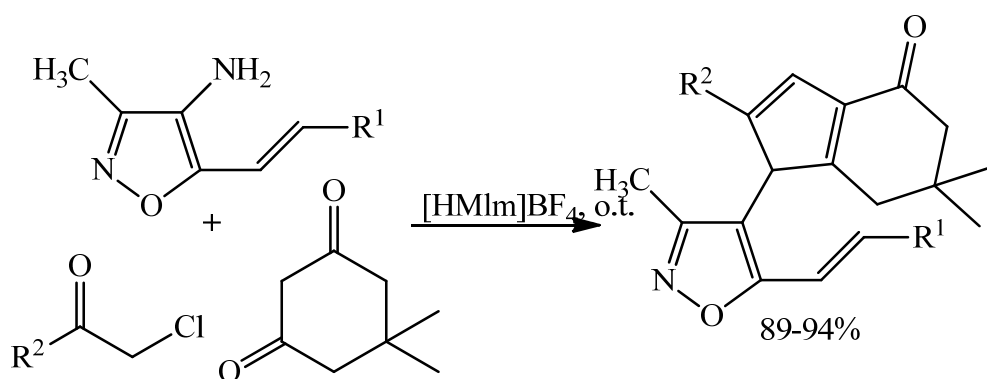
Polifunksional pirrolların ekoloji təmiz regio- və stereoselektiv sintez metodlarından biri də M.Masodi və həmkarları tərəfindən işlənmişdir. Bu zaman onlar yaxşı

çıxım almağa nail olmuşlar. Bu sintez  $\beta$ -ketoefirlərin enaminləri ilə  $\alpha$ -oksoaldehydlərin bir mərhələli iki komponentli reaksiyasına əsaslanır. Reaksiya trifenilfosfin iştirakında aparılır [107, s.126].



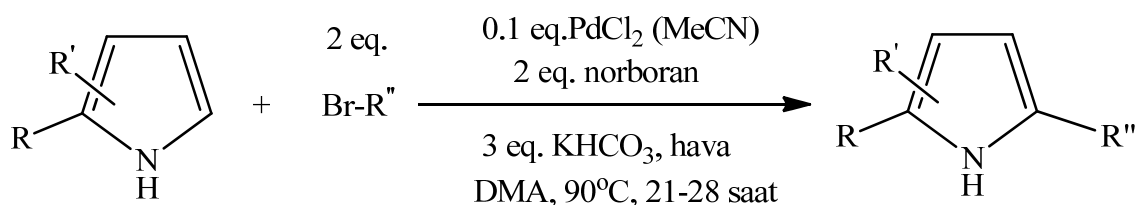
$Ar^1 = C_6H_5$ ,  $4-CH_3C_6H_5$ ,  $Ar^2 = 4-ClC_6H_4$ ,  $4-FC_6H_4$ ,  
2-Naftil,  $R = OCH_3$ ,  $OCH_2CH_3$

N.R.Modugu və P.K.Pittala tərəfindən izoksazolil dihidro-1*H*-indol-4(5*H*)-onların 4-amin-3-metil-5stirilizoksazollar, dimedon və müxtəlif əvəzli 2-xloroasetofenonların bərpa oluna bilən katalizator [HMIm]BF<sub>4</sub> iştirakında reaksiyasından alınmasının metodikasını hazırlamışlar [116, s. 4]. Bu sintez sadəliyi, mülayim reaksiya şəraiti, ekoloji-təmizliyi və yüksək çıxım əldə olunması ilə əlaqədar diqqət mərkəzində olmuşdur. Eləcə də sintez olunan birləşmələr bioloji aktivlik göstərmişlər.

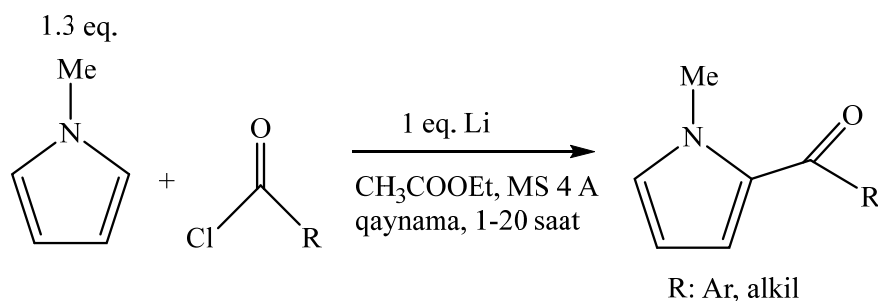


$R^1 \& R^2 = C_6H_5$ ,  $4-CH_3C_6H_4$ ,  $4-OCH_3C_6H_4$ ,  
 $4-OHC_6H_4$ ,  $4-ClC_6H_4$ ,  $4-BrC_6H_4$ ,  $4-NO_2C_6H_4$

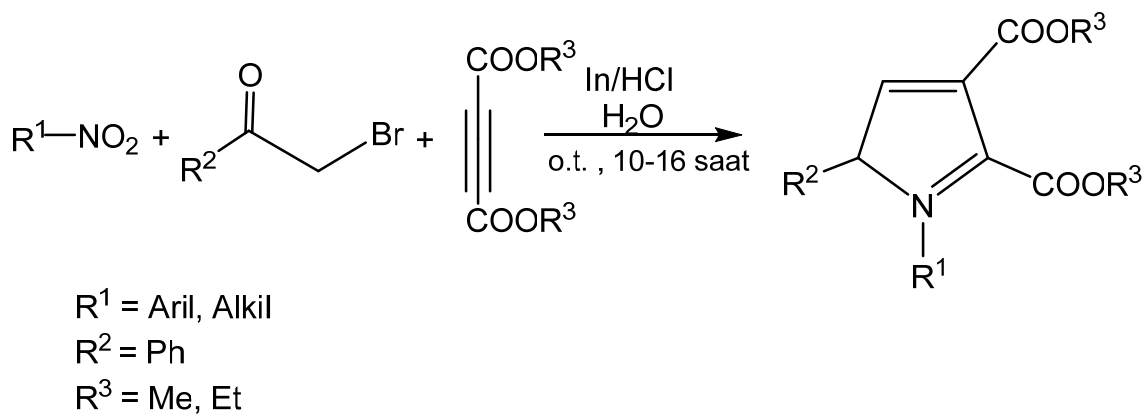
2-alkil-1*H*-indollar və 2-əvəzli və ya 2,3-diəvəzli 5-alkil-1*H*-pirrollar yaxşı çıxımla 1*H*-indollardan sintez olunur. Reaksiya palladium/norbornen katalizatorları iştirakında aparılır [81, s.35-36].



Keçid yodid intermediatlar müxtəlif nisbətən zəif nukleofillər tərəfindən həmləyə məruz qalırlar. Bu tip reaksiyalara N-metilpirrolların Fridel-Krafts asilləşməsi, sulfonamidlərin N-asilləşməsi və fəza çətinlikli fenol törəmələrinin asilləşməsi reaksiyalarını misal göstərə bilərik [164, s.704].

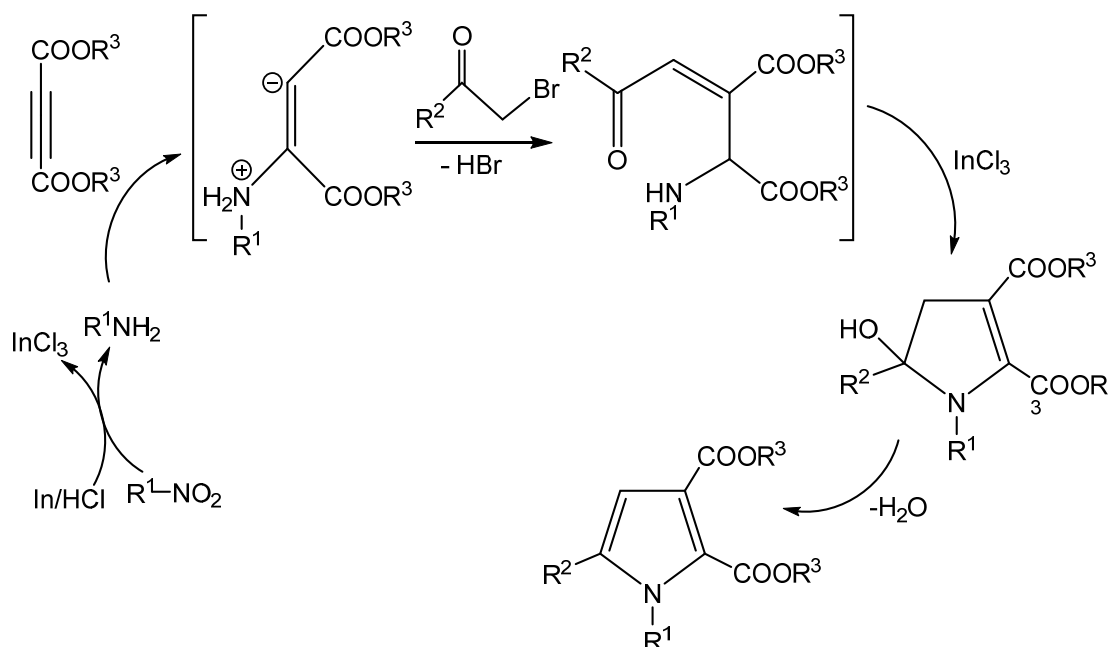


Reddi və həmkarları 2015-ci ildə poliəvəzli pirrol törəmələrini yeni metodla sintez etmişlər. Bunun üçün onlar nitro birləşmələr, fenasil (fenilasil) bromid və dialkil asetilen dikarboksilatların birmərhələli üçkomponentli reaksiyasından istifadə etmişlər. Proses zamanı katalizator kimi indium metalının tozunun xlorid turşusunun və suda məhlulundan istifadə olunmuşdur. Sintez otaq temperaturunda 10-16 saat davam edir. Çıxım isə 75-87% olur [135, s.156].

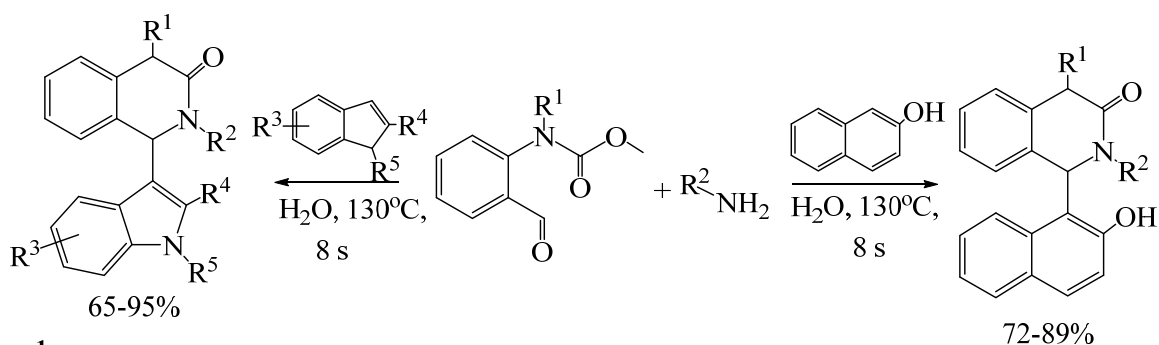


Bu reaksiyanın mexanizmi belə izah olunur. Əvvəlcə nitroqruplar indium/HCl

təsirilə aminlərə reduksiya olunur. Alınan amin dialkil asetenin dikarboksilatla reaksiyasından alınan amfoter hissəciklər fenasil bromidlə intermediat əmələ gətirir. Aralıq məhsulun tsiklləşməsi nəticəsində isə poliəvəzli pirrollar alınır.



4-(1H-indol-3-il)-3,4-dihidroksinazolin-2(1H)-on ilə 4-(2-hidroksinaftalen-1-il)-3,4-dihidroksinazolin-2(1H)-on törəmələrinin sintezinin Ramana və digərləri tərəfindən katalizatorsuz üçkomponentli metodu öyrənilmişdir. Onlar o-formil karbomat, amin və 2-naftol və ya indol törəmələrinin 130°C-də 8 saat davam edən reaksiyasını apararaq yüksək çıxımla yeni pirrol törəmələrini sintez etmişlər [133, s. 21790].



$R^1 = H, CH_3, CH_2CHCH_2, CH_2C_6H_5$   
 $R^2 = CH_3, C_4H_9, CH(CH_3), CH_2C_6H_5CH_3,$   
 $CH_2C_6H_5OCH_3, CH_2[oCl(C_6H_5)], CH_2[oBr(C_6H_5)]$   
 $CH_2[mBr(C_6H_5)], CH_2[pF(C_6H_5)], CH_2[pOCF_3(C_6H_5)]$   
 tsiklo -  $C_3H_5, tsik - C_6H_{11}, CH_2C_4H_3O, CH_2C_5H_4N$   
 $R^3 = H, CH_3, OCH_3, Br, NO_2,$   
 $R^4 = H, CH_3, R^5 = H, CH_3$

$\mathbf{R}^1 = \text{H, CH}_3, \text{C}_6\text{H}_{13}, \text{CH}_2\text{CHCH}_2, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

$\mathbf{R}^2 = \text{H, CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_4\text{H}_9$

$\text{CH}(\text{CH}_3), \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_3$

$\text{CH}_2[\text{oBr}(\text{C}_6\text{H}_5)], \text{CH}_2[\text{pF}(\text{C}_6\text{H}_5)]$

$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)_3, \text{tsik-C}_3\text{H}_5, \text{tsik-C}_6\text{H}_{11}$

## II FƏSİL

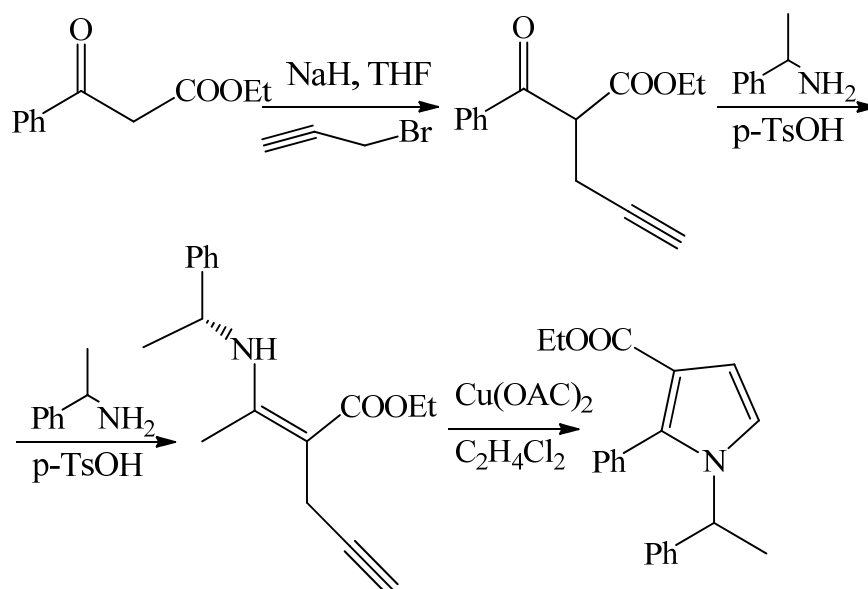
### NƏTİCƏLƏRİN MÜZAKİRƏSİ

#### 2.1. 2-Fenil-dördəvəzli pirrolların sintezi

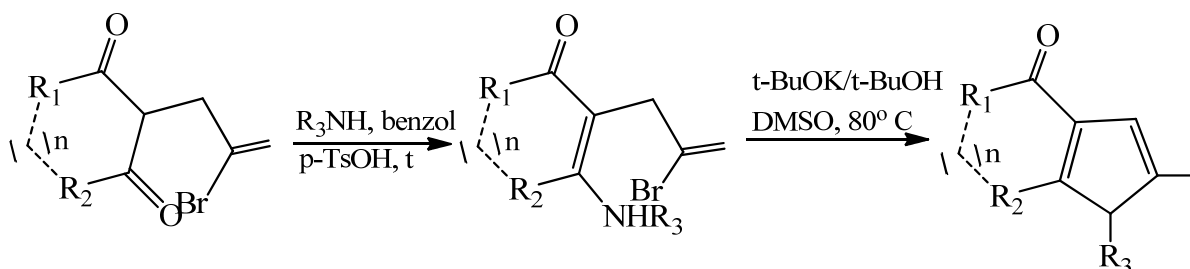
Hoffman və həmmüəllifləri tərəfindən 2006-cı ildə 2-fenil-pirrolların bəzi törəmələrinin quruluşlarının  $CB_1$  və  $CB_2$  “cannabimimetric” reseptorlara oxşamasının onların yüksək fizioloji aktivliyə sahib olmasına səbəb olduğu sübut olunmuşdur [76, s.5432]. Bu tədqiqatların nəticəsi 2-fenil pirrolların sintezinə yeni əhəmiyyət qazandırmışdır. Bütün bunların fonunda üzvi kimyaçıların qarşısında duran əsas məsələ faydalı xassələrə malik yeni pirrol törəmələrinə sintetik yanaşmaların işlənilib hazırlanması, məlum olan sintez üsullarının isə effektivliyinin yüksəldilməsindən ibarətdir.

Dördəvəzli pirrolların sintezinə dair ədəbiyyatda müxtəlif yanaşmalar mövcuddur [9, s.490, 115, s.515-516]. Bu sahədə çalışan tədqiqatçının qarşısında duran əsas məsələ asan əldə olunan ilkin birləşmələr əsasında praktiki cəhətdən əlverişli tsiklləşmə metodlarının işlənilib hazırlanmasıdır. Qeyd etmək lazımdır ki, 1,2,3,5-tetraəvəzli pirrol törəmələrinin sintezində Ayhan Dəmirin çalışmaları diqqəti cəlb edir. Alimin apardığı tədqiqat işlərində 1,3-dikarbonilli birləşmələrin enaminonları 1,2-dixloretan məhlulunda mis (II) asetat ( $Cu(OAc)_2$ ) iştirakında tsiklləşdirilərək müvafiq dördəvəzli pirrollara çevrilmişlər [58, s.107].

Müəlliflər reaksiya sxemini təkmilləşdirərək üç mərhələdən deyil, iki mərhələli bir proses əsasında (ikinci və üçüncü mərhələləri birləşdirərək) pirrol törəmələrinin stereoselektiv sintezinə nail olmuşlar. Reaksiyalar p-TsOH (para toluol sulfonil turşu) iştirakında aparılmışdır. Bildiyimiz kimi, azot atomunun üçqat rabitəyə həmləsi adətən yüksək aktivləşmə enerjisi tələb edir. Bu baxımda müəlliflərin işlətdiyi üsulun üstünlüyü ondan ibarətdir ki, seçilən mühit həm enaminon intermediatının əmələ gəlməsini kataliz edir, həm də üçqat rabitəni aktivləşdirərək onu azot atomunun həmləsi üçün əlverişli hədəfə çevirir [58, s.108].



Aşağıdakı reaksiya sxemindən də görüldüyü kimi 1,3-dikarbonilli birləşmə kimi asetilaseton, tsikloheksandion-1,3 və asetosirkə turşusunun etil efiri götürülmüşdür. Müəlliflər tərəfindən götürülən reaksiya şəraitində müvafiq dördəvəzli pirrollar 65-87% çıxımla üç və dördəvəzlənmiş digər pirrol törəmələri minor məhsullar kimi identifikasiya edilmişdir [59, s.9795].



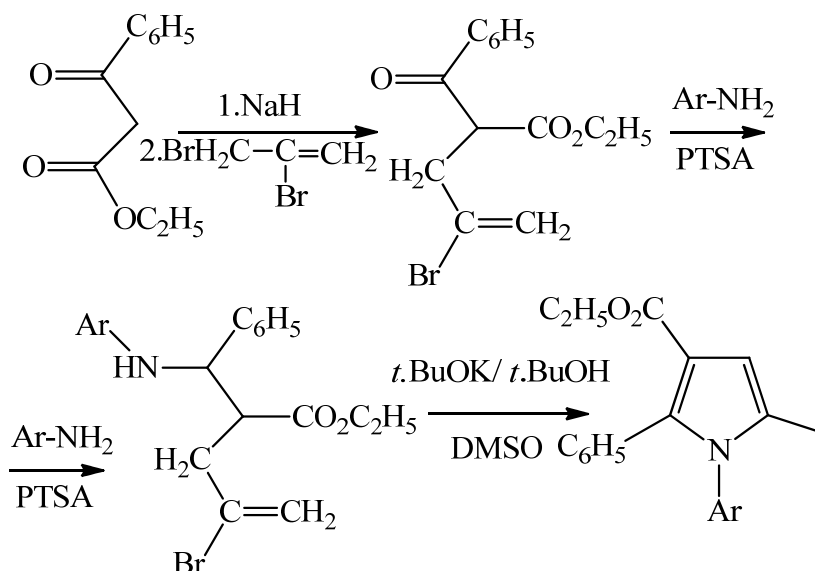
a)  $R_1=R_2=CH_2$ ,  $n=1$ ; b)  $R_1=OEt$ ,  $R_2=CH_3$ ,  $n=0$ ; c)  $R_1=R_2=CH_3$ ,  $n=0$ .

Buradan yola çıxaraq qeyd olunan tədqiqatların davamı kimi uyğun reaksiya sistemlərini aromatik əvəzedicili 1,3-dikarbonilli birləşmələr və 2,3-dibromprop-1-en əsasında tədqiq etməyi qarşıya məqsəd qoyulmuşdur. Belə ki, aromatik fraqmentin təbiətinin reaksiyanın gedişinə, istiqamətinə və məhsulların çıxımına təsirini öyrənmək əsas hədəf olmuşdur. Bizim işlərimizdə İdris Əhmədov və həmmüəlliflərinin analoji çevrilmələri alkil sırası 1,3-dikarbonilli birləşmələrin 2-brom allil törəmələri üzərində super əsasi mühitdə aparılaraq müvafiq pirrollar sintez edilmişdir [59, s.9 793].





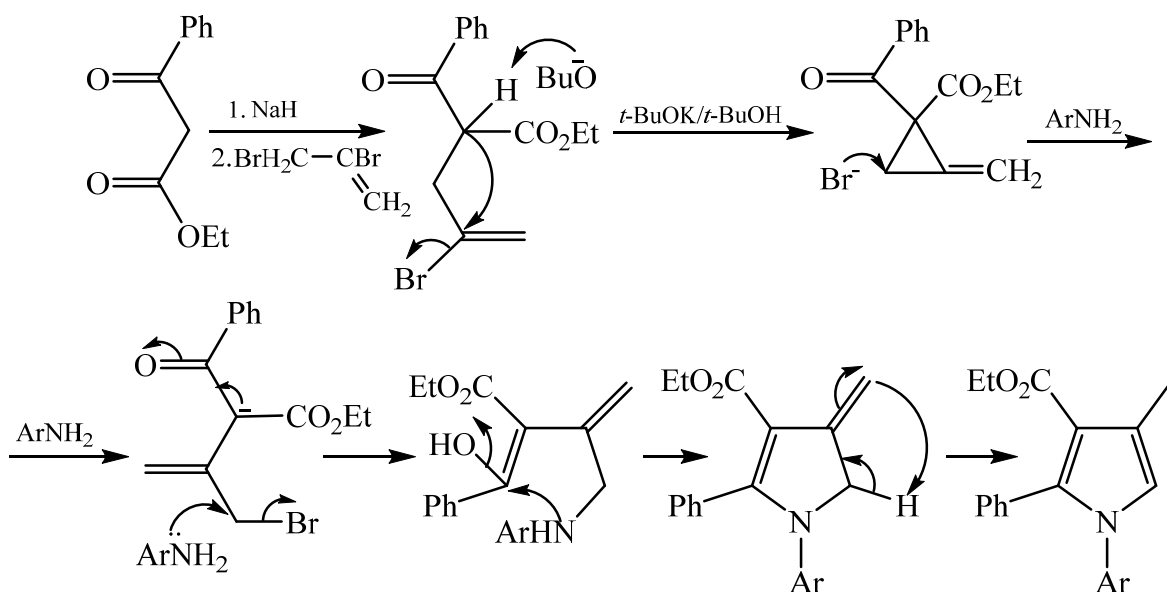
sahəsinə malikdir. *t*-BuOK/DMSO-nun *t*-BuOH qarışığından ilk dəfə Jiang və həmmüəllifləri tərəfindən (2-brom-3,3,3-triflüorpropen ilə *N*-alkil toluolsulfonilamidlərin Mixael reaksiyası ilə (*Z*)- $\beta$ -triflüormetil enaminlərin sintezi zamanı istifadə olunmuşdur [80, s.266].



Yuxarıdakı reaksiya üzrə pirrol halqasının formalaşması haqqında ədəbiyyatda iki mexanizm irəli sürülür. Birinci mexanizmə görə HBr-un eliminləşməsindən allen və ya alkin intermediatı əmələ gələ bilər. Güman edilir ki, allil vəziyyətdə olan protonun yüksək turşuluğu səbəbindən allen intermediatının əmələ gəlmə ehtimalı daha yüksəkdir. Növbəti mərhələdə isə *N*-deprotonlaşmış enaminin allen fraqmenti ilə molekul daxili tsiklləşməsi, son nəticədə pirrol halqasının formalaşması ilə yekunlaşır. Digər mexanizmə görə isə *N*-deprotonlaşmış enamin brom atomunun yerləşdiyi vinil karbonuna həmlə edərək 5-metilen pirrol törəməsi əmələ gətirir ki, sonuncu da müvafiq pirrola izomerləşir [59, s.9796].

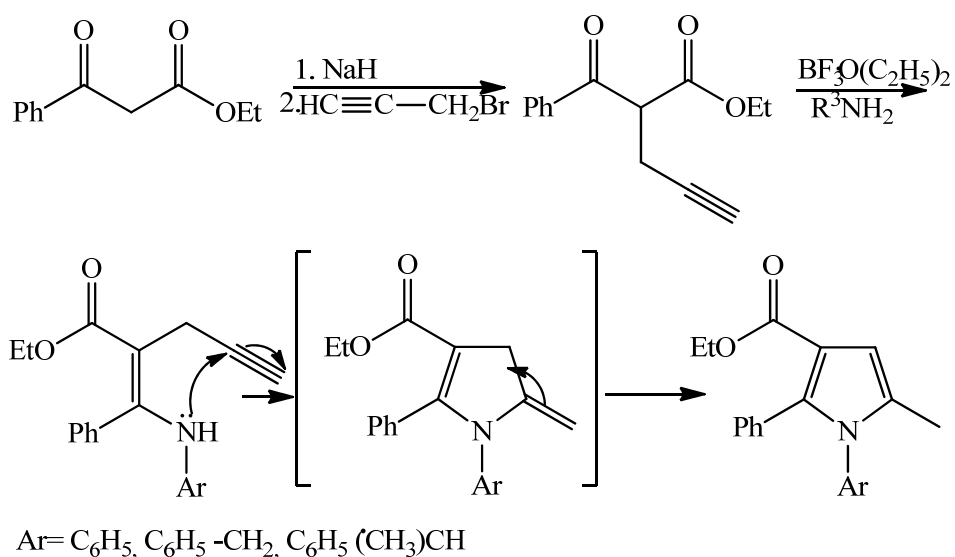
Lakin <sup>1</sup>H NMR tədqiqatının nəticələrinə əsasən reaksiya nəticəsində  $\beta$ -metil əvəzli pirrolların sintez olunduğu müəyyənən olmuşdur. Belə ki, pirrol halqasının azotuna birləşmiş karbon ilə əlaqəli protonun 6.72 *m.h.* sahədə çıxması reaksiyanın aşağıdakı mexanizmlə getməsinə ehtimal etməyə əsas verir.  $\beta$ -əvəzli furanların Zefirov və həmkarları tərəfindən sintezi zamanı uyğun mexanizmlə yeni törəmələr sintez olunmuşdur [7, s.1603].

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<sup>-</sup> 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.



Nazik alüminium-silikagel (Merck) təbəqəsi üzərində analiz göstərir ki, enaminlər iki həndəsi izomerin qarışığından ibarətdir və super əsasi mühitdə hər iki izomer pirrol əmələ gətirir. Beləliklə uyğun pirrol törəmələri (5-7) *t*-BuOK/*t*-BuOH/DMSO mühitində 80°C-də halqanın qapanması ilə sintez olunur [6, s.102-103].

Dördəvəzli pirrolları sintez etmək üçün BF<sub>3</sub>·O(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> katalizatoru da tətbiq etməklə bir sıra reaksiyalar aparılmışdır [16, s.157]. Bunun üçün natrium hidrid iştirakında dikarbonilli birləşməyə propargil bromidlə təsir edilmiş, alınan birləşmənin aril aminlə BF<sub>3</sub>·O(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> iştirakında reaksiyasından sintez olunan enamion törəməsi növbəti mərhələdə uyğun pirrol törəməsinə çevrilmişdir.



Aşağıdakı cədvəldən görüldüyü kimi beşinci və altıncı birləşmələrin çıxımı 70% civarında dəyişsə də, yeddinci birləşmənin çıxımının nisbətən azalaraq 70%-ə enməsinə azot atomunda nisbətən sterik çətinlikli qrupun olması ilə izah etmək olar.

**Cədvəl 2.1.1**

**Çıxımın əvəzləyicilərin təbiətindən asılılığı**

№	Ar	Çıxım %
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	80
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>3</sub> )CH	70

Reaksiya məhsulları etilasetat : heksan (1:4) sistemində kolon xromatoqrafiyası ilə ayrılıb (Merck Silica Gel 60 F<sub>254</sub>, 0,063-0,200 mm). Maddələrin quruluşu <sup>1</sup>H və <sup>13</sup>C NMR və İQ spektroskopiyaya ilə təsdiq edilmişdir. <sup>1</sup>H və <sup>13</sup>C NMR spektrləri Bruker 400 (400 və 100 MHz)-da tədqiq olunmuşdur. Reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya ilə nəzarət olunmuşdur [6, s.103].

Spektrin 1.10 m.h. sahəsində etoksi fraqmentinin metil qrupunun üç protonuna uyğun tripletin, 1.78 m.h. sahəsində fenil qrupu ilə əlaqəli metil fraqmentinin üç protonuna uyğun dupletin, 1.89 m.h. sahədə pirrol halqası ilə əlaqəli metil qrupunun üç

protonuna uyğun dupletin, 4.19 *m.h.* sahədə etoksi fraqmentinin metilen qrupunun iki protonuna uyğun dupletin, 5.38 *m.h.* sahədə benzol halqası ilə əlaqəli metin qrupunun bir protonuna uyğun kvartetin, 6.72 *m.h.* sahədə pirrol halqasının metin qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 7.00-7.50 *m.h.* sahələrdə fenil halqalarının səkkiz protonuna uyğun multipletin alınması (R)-etil 4-metil-2-fenil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirrol-3-karboksilatın (7) alınmasını sübut edir.

## 2.2. Pirrol-2-karboksilatların 3,5-dialkil(fenil) törəmələrinin sintezi

$\beta$ -enaminonlar inhibitorlar, dopamin avto reseptorları, agonistlər, antikonvulsantlar, oksitosin antogonistlər və s kimi bir sıra bioloji aktiv birləşmələr üçün əhəmiyyətli sintonlardır. Eləcə də taksol zəncirinin yaranmasında intermediat kimi istifadə olunduğundan enaminonlar xüsusi əhəmiyyət kəsb edirlər [37, s.933]. Bundan başqa enaminlərdən çoxəvəzli pirrolların və digər heterotsikllərin və müxtəlif rəngli piqmentlərin sintezində istifadə olunur [59, s.9793]. Enaminlər asanlıqla nukleofil və elektrofil həmlə etmə kimi universal xassəyə malikdirlər. Məhz bu xüsusiyyətlərindən dolayı bu maddələr müxtəlif heterotsikllərin və təbii birləşmələrin sintezində tətbiq olunurlar. Tədqiqatçıların bir çoxu reaksiya vaxtının qısalığı, yüksək çıxım və prosesin sadələyindən başqa, daha təmiz yolla enaminləri sintez etməyə yönəlmişlər [39, s.106-107]. Bunlardan ən çox istifadə olunanı və birbaşa enaminlərin sintezini təmin edən  $\beta$ -dikarbonilli birləşmələrin aminlərlə aromatik həlledici mühitində qaynadılması və suyun azeotropik çıxarılması yoludur [39, s. 106]. Lakin bundan başqa da enaminlərin sintezinin digər metodlarına misal  $\beta$ -diketonların  $\text{Na}[\text{AuCl}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  [22, s.65],  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [27, s.239],  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  [87, s.1980],  $\text{Bi}(\text{TFA})_3$  iştirakında [88, s.1725], aminlərlə mikrodalğalı şüalanma metodu ilə [134, s.5071-5072], və başqa müxtəlif sintezləri də öyrənilmişdir.

Göstərilən alınma üsullarında bahalı və ya az tapılan reagentlərdən və zəhərli həlledicilərin istifadəsi, reaksiya vaxtının çox, çıxımın isə az olması qənaətbəxş hesab edilmir. Sintez edilən birləşmələrin praktiki əhəmiyyətinin yüksək olması təkcə bu tip maddələrin sintezinin həyata keçirilməsinin deyil, daha əlverişli yolların, ən optimal

metodların seçilməsini vacib edir. Yuxarıda qeyd etdiyimiz ədəbiyyat materiallarında göstərilən metodlarda reaksiyanın gedişinə sərf olunan zamanın çox olmasına rəğmən praktiki çıxımın nəzərə çarpacaq dərəcədə aşağı olması diqqətdən yayınmır. Bu səbəbdən yeni metodlarla enaminlərin sintezi alimlərin diqqət mərkəzindədir.

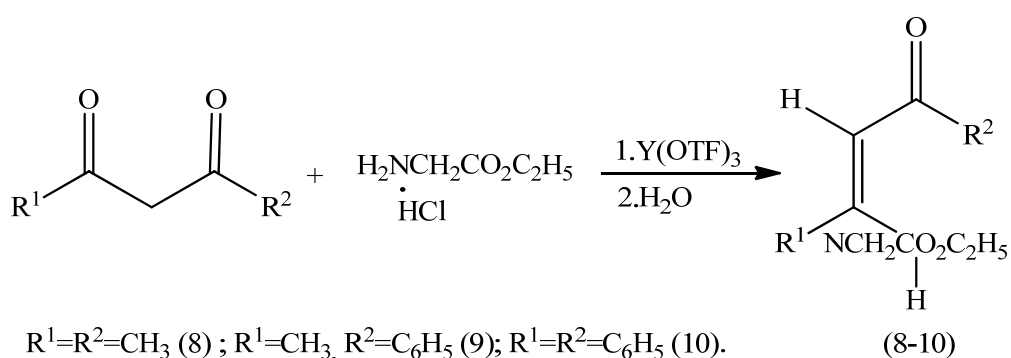
Bildiyimiz kimi üzvi sintezdə Lüis turşuları çox geniş tətbiq edilir. Lakin onlarla aparılan reaksiyalar zamanı suyun kiçik miqdarı belə bu reaksiyaların dayanmasına səbəb olur. Çünki Lüis turşuları dərhal su ilə reaksiyaya girərək mühitdən ayrılır. Bunun üçün  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$  və s. qüvvətli Lüis turşularından istifadə zamanı dixlormetan və benzol kimi üzvi həlledicilərdən istifadə olunur. Müasir kimyanın məqsədlərindən biri də ətraf mühitin qorunması məqsədilə maksimum zərərsiz maddələrdən istifadə olunmasıdır. Məhz buna görə də üzvi sintezlərdə suya davamlılığı ilə seçilən Lüis turşuları olan  $\text{Sc}(\text{Otf})_3$ ,  $\text{Yb}(\text{Otf})_3$ ,  $\text{Y}(\text{Otf})_3$  kimi triflüormetilsulfo turşusunun lantanoidlərini tətbiq etmişlər [92, s.1373]. Lantanoid triflatları adlanan bu birləşmələr güclü elektrofil olduqlarından Lüis turşusu kimi tətbiq olunurlar. Bu birləşmələr hidratlaşma enerjisindən və hidroliz sabitlərindən də görüldüyü kimi zəif hidroliz edirlər. Onların suya davamlılığı bununla izah olunur [92, s.1374].

Bütün sadaladığımız xassələrindən dolayı enaminləri sintez etmək üçün katalizator kimi  $\text{Y}(\text{Otf})_3$ -dən istifadə olunmuşdur [2, s.106]. Bu reagent su ilə işlənməklə asanlıqla reaksiya məhsulundan ayrılır və yenidən öz aktivliyini itirmədən bir neçə dəfə tətbiq olunur. Məlum maddələrin ədəbiyyatda qeyd edilən metodlardan fərqli sintez üsullarının araşdırılmasında məqsədimiz praktiki çıxımın yüksək, zaman sərfiyyatının az olması ilə yanaşı prosesin ucuz başa gəlməsidir. Bunun əsas səbəbi istifadə etdiyimiz katalizatorun qeyd olunan xüsusiyyətidir. Belə ki, reaksiyanı üzvi həlledicilərdə deyil, “yaşıl kimya” prinsiplərinə uyğun olaraq su mühitində apara bilirik. Katalizator su mühitində qalmaqla yanaşı sintez edilən maddələr suda rahatlıqla ayrılır. Su mühitində qalan katalizator təkrar istifadə oluna bilər.

$\text{Y}(\text{Otf})_3$  katalizatorunun yeni törəmələrin sintezi ilə yanaşı məlum törəmələrin sintezində tətbiq etməkdə məqsəd bu katalizatorun daha əhəmiyyətli olduğunu müqayisəli şəkildə vurğulamaqdan ibarətdir.

Öncədən də qeyd olunan aspektləri də nəzərə alaraq 2,3,5-əvəzli yeni pirrol törəmələri sintez etmək üçün əvvəlcə klassik Paal-Knorr reaksiyasından istifadə edərək müxtəlif dikarbonilli birləşmələrlə qlisin turşusunun HCl duzunun reaksiyası əsasında enaminlər sintez etmişik. Bildiyimiz kimi bu reaksiya turşu mühitdə aparılır.

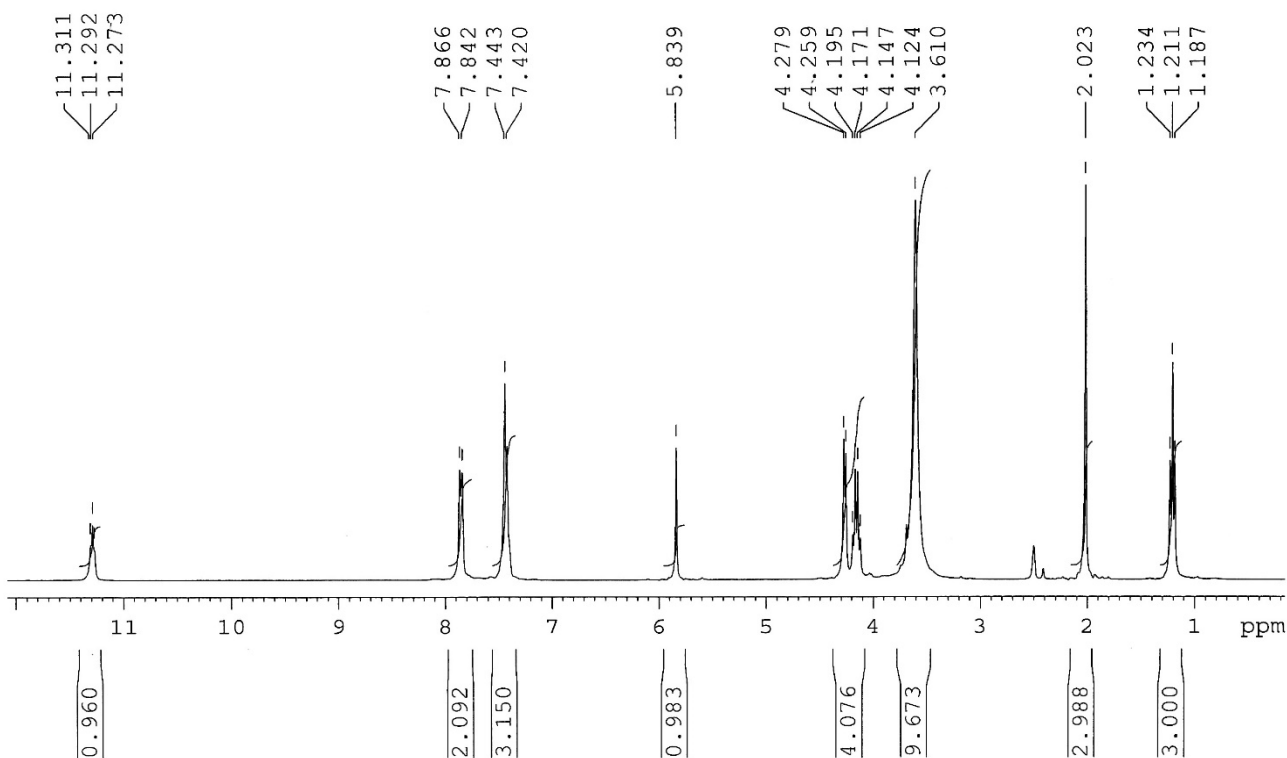
Belə təxmin olunur ki, Lüis turşusunun iştirakında öncə karbonil qrupunun karbonu aktivləşərək amin qrupunun nukleofil həmləsinə zəmin yaranır. Sonra isə uyğun enamin törəmələri alınır [106, s.173].



1,3-Dikarbonilli birləşmələr ilə etil qlisinatın HCl duzunun reaksiyası su mühitində, otaq temperaturunda 5 mol/% miqdar Y(OTf)<sub>3</sub> iştirakında davam etdirilmişdir. Sintez zamanı çıxım 80-85% olmuşdur. Reaksiya məhsulları etilasetat-heksan (1:8) sistemində kolon xromatoqrafiyası ilə ayrılmışdır (KSK silikagel 0-70 mkm). Reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya ilə nəzarət olunmuş və maddələrin təmizliyi yoxlanılmışdır. Reaksiya məhsullarının quruluşu <sup>1</sup>H və <sup>13</sup>C NMR spektroskopiyası ilə təsdiq olunmuşdur (şəkil 2.2.1). Alınan hər üç maddə sarı rəngli kristallardır [106, s.173].

Etil (Z)-(4-okso-4-fenilbut-2-en-2-il)qlisin (9) rentgen quruluş analiz metodu ilə kristal quruluşu tədqiq olunmuşdur [143, s.1184].

Hidrogen atomları fərq Fourier xəritəsində yerləşdirilmiş, lakin 0.93 Å (aromatik halqalar üçün), 0.97, 0.96 Å (müvafiq olaraq metilen və metil qrupları üçün) C-H məsafələri ilə, sabit fərdi yerdəyişmə parametrləri və modeli ilə təyin olunmuş və U(H) qiymətləri aromatik halqalar və metilen üçün 1.2 U<sub>eq</sub>(C), metil qrupları üçün isə 1.5 U<sub>eq</sub>(C) olaraq qəbul edilmişdir. N atomuna bağlı H atomu fərq Fourier xəritəsində tapılmış və sərbəst şəkildə təyin olunmuşdur.

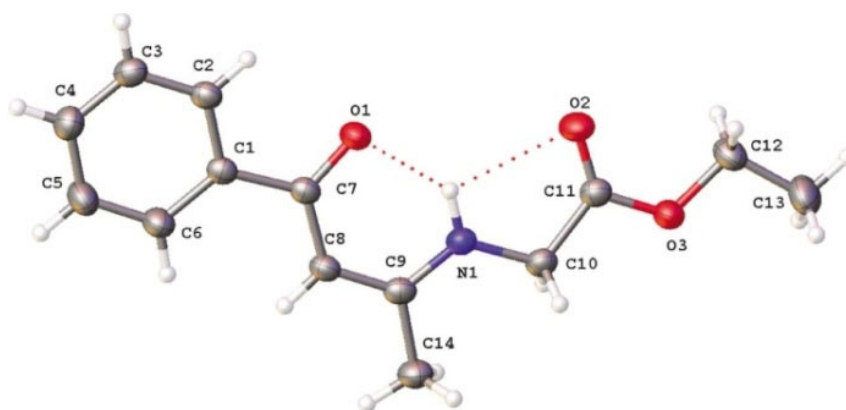


**Şəkil 2.2.1.** Etil-(Z)-(4-okso-4-fenilbut-2-en-2-il)qlisinin  $^1\text{H}$  NMR spektri

Verilmiş birləşmə bərk halda enaminonun Z konformasiyası formasındadır. Bütün məsafələr və bucaqlar normaldır [143, s.1184]. Maddənin molekulyar quruluşu planardır (RMSD 0.05 Å) (şəkil 2.2.2). İki karbonil qrupunun oksigenləri ilə (O1 və O2) və NH fraqmentinin hidrogeni arasında molekul daxili hidrogen rabitəsinin olması maddənin Z konformasiyada olması ilə əlaqədardır. Bu rabitələrin uzunluğu 1.903 Å və 2.406 Å-dır. Molekul daxili hidrogen rabitələrindən başqa kristal quruluşda 2.500 Å uzunluqlu  $\text{C}_{13}\cdots\text{H}\cdots\text{O}_1$  molekullarası hidrogen rabitəsi var. [010] istiqaməti boyu (1/2-X, -1/2-, Y, -1/2-Z), sentrosimmetrik (mərkəzi simmetrik) qəfəs yaranır.

Kristalın quruluşunda zəif qarşılıqlı əlaqələr, hidrogen rabitələri və molekul daxili əlaqələrin mövcudluğunu araşdırmaq məqsədilə Hirşfeld səth analizi aparılmışdır [109, s.3814]. Bəhs olunan analiz metodu CrystalExplorer 17.5 tərəfindən yaradılmışdır [152, s.1007] və  $d_{\text{norm}}$  səth sahələri və 2D (iki ölçülü) barmaq izi sahələrindən ibarətdir [124, s.378-379]. Hirşfeld səth sahələri həmçinin kristal quruluşda müşahidə olunan qeyri-kovalent əlaqələri təsdiqləyir. Hirşfeld səthinə əsasən 20.0 %  $\text{O}\cdots\text{H}$ ; 1.50 %  $\text{O}\cdots\text{C}$ ; 0.60%  $\text{H}\cdots\text{N}$  və 17.9%  $\text{H}\cdots\text{C}$  ( $\pi$ -H) atomlararası qeyri kovalent əlaqələr olduğu müşahidə olunmuşdur.





**Şəkil 2.2.2.** Etil (Z)-(4-okso-4-fenilbut-2-en-2-il)qlisinin molekulyar quruluşu

Molekullarası zəif qarşılıqlı təsirlər əsasən O···H, H···C-dən ibarətdir. O···H qarşılıqlı əlaqəsi üçün  $d_e+d_i \sim 2.5$  Å, H···C üçün isə  $d_e+d_i$  3.5 Å-dir. Bu etil fraqmenti metil qrupu ilə fenil halqasının delokallaşmış  $\pi$  orbitalları arasında zəif H··· $\pi$  zəif qarşılıqlı təsire görədir. Bundan başqa uyğun olaraq  $d_e+d_i \sim 3.8$  Å və  $d_e+d_i \sim 3.0$  Å olan çox zəif molekullarası O···C; H···N əlaqələri kristal qablaşmanın formalaşmasında xüsusi rol oynayır.

**Cədvəl 2.2.1**

**Kristal parametrlər**

Fəza qrupu	$P2_1/c$
$a,$ $b,$ $c$ (Å)	11.1445 (7), 8.5442 (5), 14.2503 (8)
$\beta$ (°)	97.5684 (11)
$V$ (Å <sup>3</sup> )	1345.10(14)
$Z$	4

Növbəti mərhələdə isə super əsasi mühit olan *t*-BuOK/*t*-BuOH iştirakında enaminlərin pirrollara çevrilməsi reaksiyasını aparılmışdır. Yuxarıda da qeyd etdiyimiz kimi Ayhan Demir və tədqiqat qrupu tərəfindən (59, s. 9796) enaminlərin bu katalizatorun iştirakında dimetil sulfoksid mühitində pirrola çevrilməsi aparılmışdır.

Fraksiyalı atom koordinatları və izotrop və ya ekvivalent izotrop yerdəyişmə parametrləri (Å<sup>2</sup>).

Atom	<i>x</i>	<i>Y</i>	<i>z</i>	$U_{iso}^*/U_{eq}$
1	2	3	4	5
O1	0.35424(13)	0.82838(19)	0.03049(11)	0.0801(5)
O2	0.32991(15)	0.5933(2)	− 0.19795(12)	0.0944(6)
O3	0.46085(12)	0.46699(18)	− 0.27700(10)	0.0784(5)
N1	0.51204(17)	0.6762(2)	− 0.05831(13)	0.0646(5)
H1	0.434(2)	0.714(3)	− 0.0578(15)	0.094(8)*
C1	0.41392(18)	0.9664(2)	0.17216(14)	0.0587(5)
C2	0.29745(18)	1.0247(2)	0.17100(16)	0.0667(6)
H2A	0.2395	1.0025	0.1196	0.080*
C3	0.2656(2)	1.1145(3)	0.24395(17)	0.0753(6)
H3A	0.1873	1.1538	0.2407	0.090*
C4	0.3480(2)	1.1461(3)	0.32082(18)	0.0838(7)
H4A	0.3260	1.2045	0.3709	0.101*
C5	0.4636(2)	1.0906(3)	0.32349(18)	0.0971(8)
H5A	0.5202	1.1120	0.3759	0.116*
C6	0.4977(2)	1.0036(3)	0.24977(16)	0.0825(7)
H6A	0.5773	0.9698	0.2522	0.099*
C7	0.44096(18)	0.8651(2)	0.09176(14)	0.0597(5)
C8	0.55970(18)	0.8114(2)	0.08697(16)	0.0647(6)
H8A	0.6199	0.8396	0.1355	0.078*
C9	0.59186(18)	0.7199(2)	0.01505(16)	0.0632(5)
C10	0.54114(18)	0.5848(3)	− 0.13721(15)	0.0686(6)

Cədvəl 2.2.2-ni ardı

1	2	3	4	5
H10A	0.5779	0.4868	- 0.1142	0.082*
H10B	0.5994	0.6412	- 0.1693	0.082*
C11	0.4303(2)	0.5515(3)	- 0.20582(16)	0.0686(6)
C12	0.3654(2)	0.4148(3)	- 0.34928(18)	0.0911(8)
H12A	0.3215	0.5038	- 0.3789	0.109*
H12B	0.3088	0.3481	- 0.3218	0.109*
C13	0.4247(3)	0.3268(4)	- 0.41968(19)	0.1191(11)
H13A	0.3644	0.2899	- 0.4691	0.179*
H13B	0.4804	0.3942	- 0.4463	0.179*
H13C	0.4677	0.2393	- 0.3894	0.179*
C14	0.7197(2)	0.6639(3)	0.01698(18)	0.0862(7)
H14A	0.7680	0.7028	0.0728	0.129*
H14B	0.7211	0.5516	0.0174	0.129*
H14C	0.7517	0.7016	- 0.0381	0.129*

Bildiyimiz kimi *t*-BuOK üçlü butil radikalından dolayı sterik çətinliyə malik olduğundan zəif nukleofil agentdir. Amma o güclü əsas kimi adətən deprotonlaşmanın Zaytsev qaydasının əksinə getdiyi Hoffman eliminləşmə reaksiyalarında tətbiq olunur.

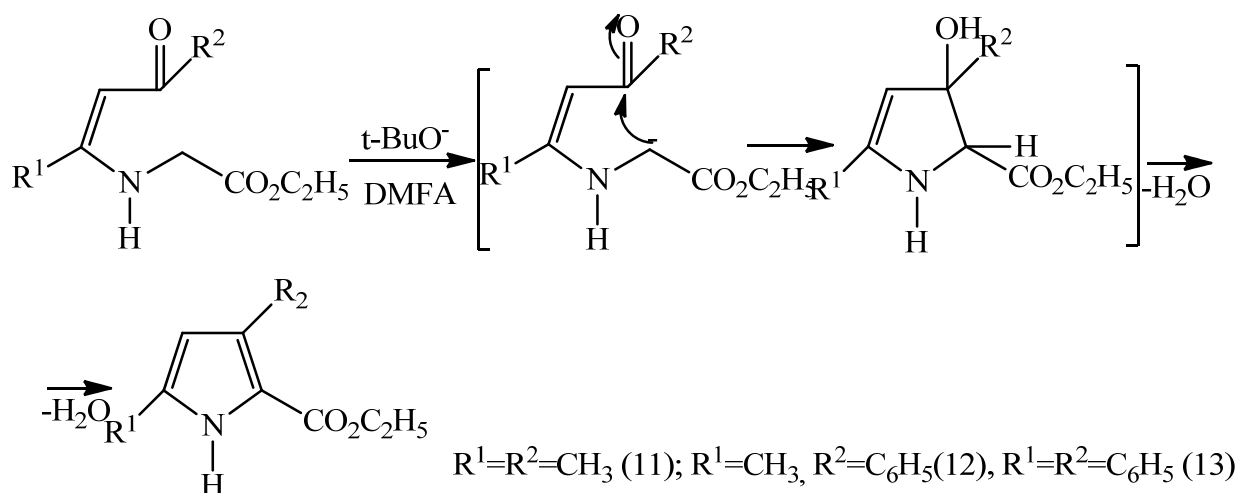
Yeni yanaşma ilə sintez olunmuş enaminlər (8-10) *t*-BuOK/*t*-BuOH istirakında DMFA mühitində tsiklləşərək uyğun pirrol törəmələrinə (11-13) çevrilir [106, s.173; 3, s.172]. Sintez prosesində C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa/C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH istifadə edildiyi təqdirdə 10-42% çıxım əldə olunur [3, s.172]. Belə təxmin edirik ki, alkoksi ionu nukleofil kimi güclü olsa da əsas kimi üçlü butil radikalından zəif olduğundan ikincinin istifadəsi daha yüksək çıxımın əldə olunmasına səbəb olur. Buna görə də *t*.BuOK/*t*.BuOH katalizatorundan istifadə olunduğu təqdirdə 60-70°C-də dimetilformamid mühitində (8-10) enaminlərin tsiklləşməsindən 3,5-dialkil(fenil)-pirrol-2-etil karboksilatlar aşağıdakı sxem üzrə 4-5

saat müddətində 60-70% çıxımla alınır.

Ədəbiyyatda 1,3-dikarbonilli birləşmələrinin qlisin turşusunun etil efiri ilə reaksiyasından 3,5-alkil əvəzli pirrol-2 karboksilatların sintezinə dair müxtəlif tədqiqatlar aparılmışdır. [75, s.389, 108, s. 157]. Mataka və həmmüəllifləri tərəfindən bu tip pirrol törəmələrinin alınması üçün 1,3-dikarbonilli birləşmələrin etilqlisinatın HCl duzu ilə dimetil formamid mühitində kondensasiyası aparılmış və 40-70% çıxımla uyğun 3,5-diəvəzli pirrol-2-karboksilatlar sintez edilmişdir. [108, s. 158]. 3,5-Dialkil(fenil)-pirrol-2-etilkarboksilatları sintez etmək üçün bizim tərəfimizdən uyğun enaminlərlə qlisin turşusunun etil efinin *t*-BuOK/*t*-BuOH iştirakında reaksiyasından istifadə olunmuşdur.

Reaksiya məhsullarını həlledicidən vakuum distilləsi ilə ayrılmış, alınan maddələr heksanda kristallaşdırılaraq, sarı rəngli monokristallar əldə edilmişdir. Hər üç maddənin quruluşu  $^{13}\text{C}$  və  $^1\text{H}$  NMR spektroskopiyası vasitəsi ilə tədqiq olunmuşdur.

Reaksiya sxemindən görüldüyü kimi, *t*-BuOK DMFA ilə *t*-BuO<sup>-</sup> anionu və K(DMFA)<sub>x</sub><sup>+</sup> kationu əmələ gətirdiyi təxmin edilir. *t*-BuO<sup>-</sup> anionunun mütəhhərək hidrogen atomlarına malik metilen qrupunun karbonunu deprotonlaşdırmasından müvafiq mənfi yüklü ion yaranır. Əmələ gələn anionun karbonil qrupunun nisbətən müsbət yüklənmiş karbonuna nukleofil hücumu nəticəsində tsiklləşmə baş verir və müvafiq pirrol törəmələri alınır.

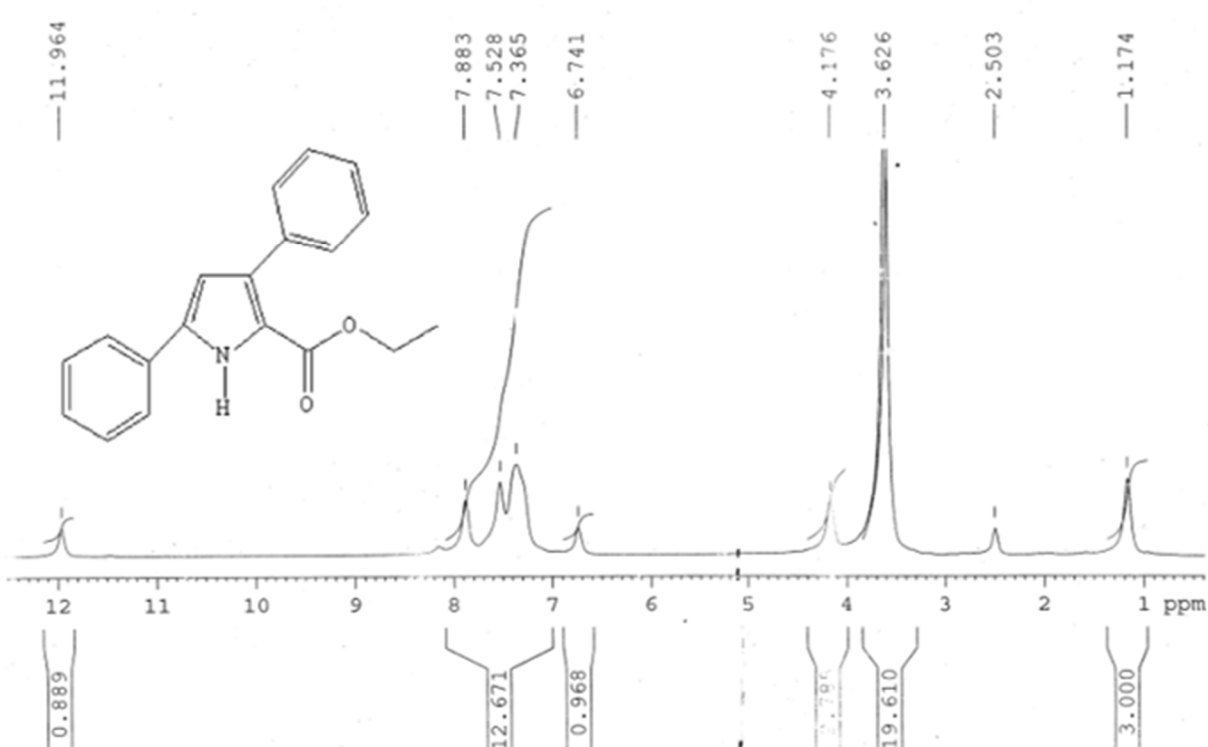


Təcrübələr üçün istifadə olunan mayelər hamısı distillə olunmuşdur. Bərk

maddələrin ərimə temperaturları müəyyən olunmuşdur. Alınan bütün maddələrin təmizlik dərəcəsi NTX ilə yoxlanılmışdır.  $^1\text{H}$  və  $^{13}\text{C}$  NMR spektrləri Bruker DPX 400-də ölçülmüşdür. Həllədiçi kimi DMSO- $d_6$  istifadə olunmuşdur [106, s.174].

Aşağıda verilmiş şəkillərdə 3,5-difenil-2*H*-pirrol-2-karboksilatın (13)  $^1\text{H}$  və  $^{13}\text{C}$  NMR spektrləri göstərilmiş və şərh olunmuşdur.

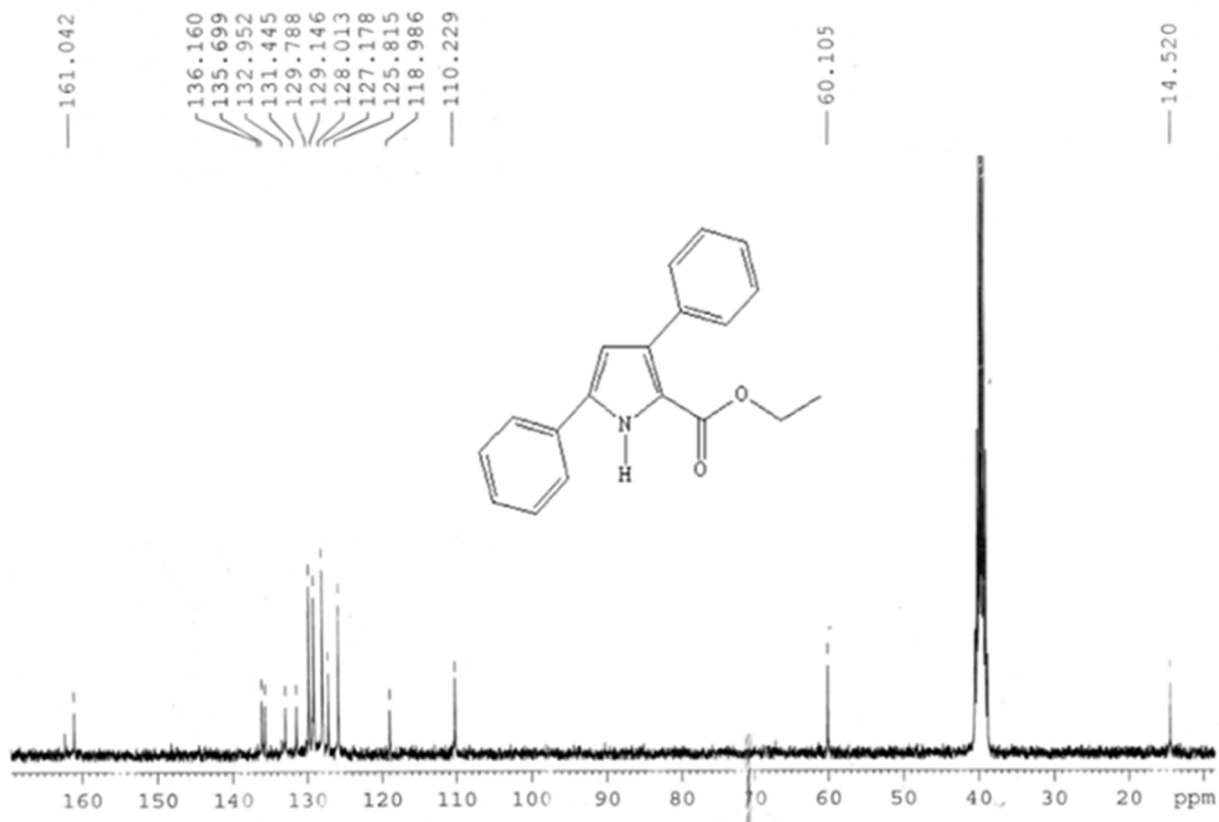
Spektrin 1.18 *m.h.* sahəsində etoksi qrupunun metil fraqmentinin üç protonuna uyğun tripletin, 4.17 *m.h.* sahədə  $\text{CH}_2\text{O}$  fraqmentinin iki protonuna uyğun kvartetin, 6.74 *m.h.* sahədə  $=\text{CH}$  qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 7.30-7.90 *m.h.* sahədə fenil qrupunun 10 protonuna uyğun multipletin, 11.94 *m.h.* sahəsində NH fraqmentinin bir protonuna uyğun sinqletin müşahidə olması etil 3,5-difenil-2*H*-pirrol-2-karboksilatın (13) alınmasını sübut edir (Şəkil 2.2.3) [106, s.174].



**Şəkil 2.2.3.** Etil-3,5-difenil-2*H*-pirrol-2-karboksilatın sintezi  $^1\text{H}$  NMR spektri

Etil-3,5-difenil-2*H*-pirrol-2-karboksilatın (13) 14.52 *m.h.* sahədə etoksi fraqmentinin metil qrupunun siqnalı, 60.11 *m.h.* sahədə etoksi fraqmentinin metilen qrupunun siqnalı, 110.23, 118.99, 127.18, 136.16 *m.h.* sahələrdə pirrol halqasının dörd

karbonunun spektrləri, 125.82, 128.01, 129.15, 129.78, 131.45, 132.95, 135.70 *m.h.* sahələrdə fenil qrupunun karbonlarının spektrləri, 161.04 *m.h.* sahədə karboksil qrupunun karbonunun siqnalı müşahidə olunmuşdur (Şəkil 2.2.4) [106, s.174].



Şəkil 2.2.4. Etil-3,5-difenil-2*H*-pirrol-2-karboksilatın <sup>13</sup>C NMR spektri

### 2.3. Molekulyar yod iştirakında tetrametoksihidrofuranla optiki aktiv karbona malik aminlərin reaksiyasından alkoksipirrolların sintezi

Müasir dövrdə dərman sənayesində geniş tətbiq sahəsinə malik bir çox digər birləşmələr kimi pirrolların optiki aktiv törəmələrinin sintezi də bir çox alimlərin diqqət mərkəzindədir. Qanda xolestirinin miqdarının azalması üçün tətbiq olunan lipitor preparatının hazırlanmasında pirrolların optiki aktiv törəmələrindən istifadə olunur [121, s.1217].

Pirrolların alkoksitörəmələri az öyrənilmişdir. Ədəbiyyatda onların tetraalkoksitetrahidrofuranların alifatik aminlərlə reaksiyası vasitəsilə sintezinin öyrənil-

məsinə baxmayaraq [110, s.94, 151, s.52-53], bu yüksək temperaturda və aşağı çıxımla (35-42%) olduğundan elə də əlverişli deyil.

Eyni zamanda biz də tədqiqat işimizdə molekulyar yoddan və digər ekoloji baxımdan əlverişli metodlardan istifadə etmişik. Bizim tədqiqatımızla müqayisə üçün ədəbiyyatda olan bir neçə nümunəni nəzərdən keçirək.

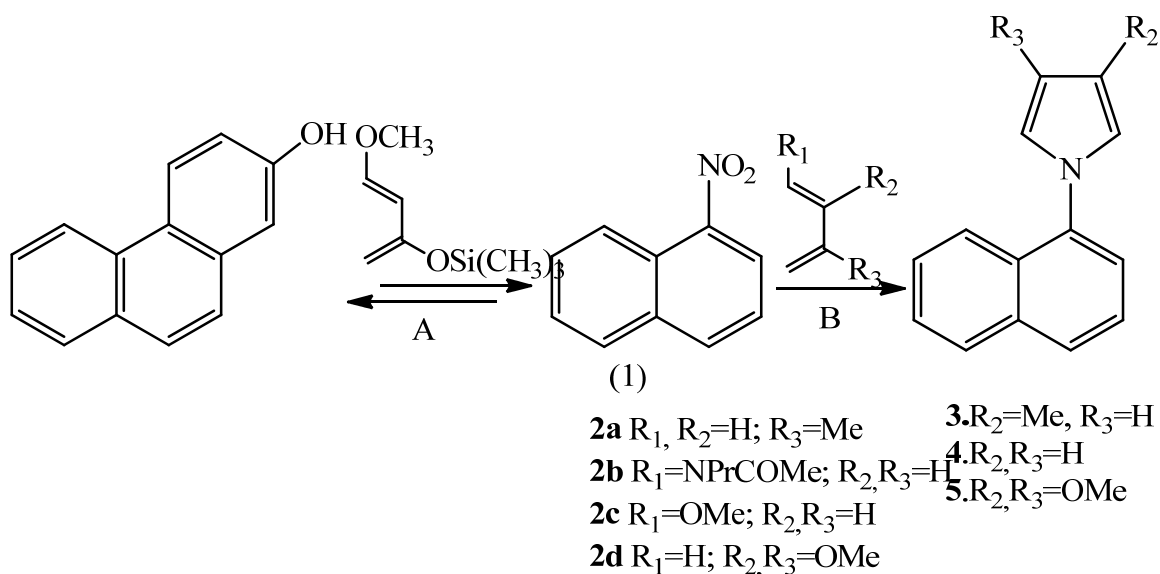
Müxtəlif pirrol törəmələrinin sintezi zamanı reagentlərin təbiəti, reaksiya şəraiti ilə yanaşı istifadə edilən katalizatorun təbiəti də praktiki çıxıma təsir edən ən vacib faktorlardandır. Həm yaşıl kimyanın prinsiplərinin aktuallığı, həm də dərman maddələri kimi tətbiqi ilə əlaqədar pirrol törəmələrinin sintezi zamanı ekoloji cəhətdən təhlükəsiz katalizator və həlledicilərdən istifadəyə üstünlük verilir. Katalizator kimi molekulyar yoddan istifadə buna bariz nümunədir. Ədəbiyyat məlumatlarının araşdıran zaman qarşımıza yod və ona bənzər katalizatorların tətbiqinə dair bir çox işlər çıxmışdır.

Elisa Paredas və digərləri tərəfindən N-naftalinəvəzli 3,4-dimetoksi-pirrol sintez edilmiş və müəyyən olunmuşdur ki, aktiv dienofil trans-1-metoksi-3-(trimetilsililoksi)-1,3-butadien (Danişevski dieni) mono- və dinitronaftalinlər termal Dils-Alder reaksiyasına daxil olaraq nitroadduktlara, nitroadduktlar isə öz növbəsində aromatikləşərək uyğun fenantrenlərə çevrilirlər [125, s.2943]. Onlar müəyyən etmişlər ki, nitronaftalinin nisbətən zəif reaksiya qabiliyyətli dienlərlə reaksiyasından isə N-naftilpirrollar əmələ gəlir. Bu reaksiya zamanı substrat kimi 1-nitronaftalin və 1,3-dinitronaftalindən, dien kimi isə 1-(N-asetil-N-propilamino)-1,3-butadien, 1-metoksi-1,3-butadien izopren və 2,3-dimetoksi-1,3-butadiendən, həlledici kimi isə susuz benzoldan istifadə etmişlər. 1-nitronaftalinlə B sxeminə əsasən aparılan reaksiya zamanı N-naftilpirrolların müxtəlif törəmələri sintez olunur. Reaksiya yüksək temperaturda 72 saat davam etdirilir [125, s.2944].

Porfirinlərin ən sadə alınma üsullarından biri 2,5-əvəzlənməmiş pirrolların aldehidlərlə kondensasiyası və növbəti dehidrogenləşmə metodudur. Lakin uyğun sələflərinin məsələn: 3,4-dietilpirrolların alınması bir neçə mərhələdən keçir.

Pirrolun digər simmetrik nümayəndələrindən biri də 3,4-dilakoksi-pirrollardır. Di-alkoksi-pirrollardan elektrokimyəvi yolla yüksək yarımqeçiriciliyə malik 2- və 5- və-

ziyyətdə bərabər əlaqələnmiş polipirrollar sintez olunur [110, s.94].

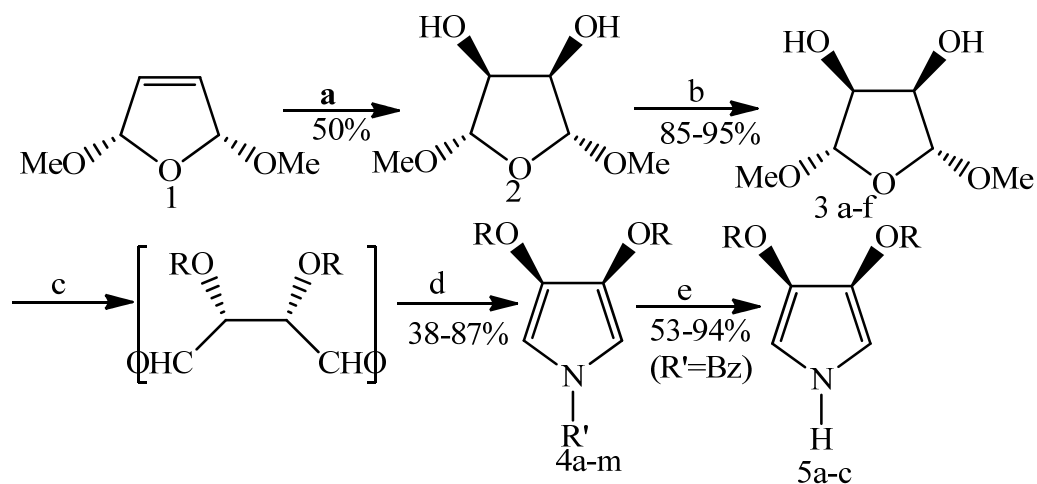


Andreas Merz və Tomas Meyer N-əvəzli 3,4-dialkoksipirrolların üçmərhələli, N-əvəzlənməmiş pirrolların isə birmərhələli sintezini aparmışlar. Bunun üçün onlar 2,5-dimetoksi-2,5-dihidrofurandan istifadə etmişlər. 2,5-dimetoksi-2,5-dihidrofuran müxtəlif kompozisiyalı (70:30 və ya 54:46) axiral sis və rasemik trans formaların qarışığıdır. Onlar müəyyən etmişlər ki, bu birləşmənin kalium permanqanatda ( $KMnO_4$ ) müəyyən şəraitdə oksidləşməsi nəticəsində eyni diastomer nisbətdə axiral trans və xiral sis izomerlərin qarışığı olan birləşmə əmələ gəlir. Bu birləşmənin sis izomeri eyni şəraitdə daha tez reaksiyaya girir. Təmiz axiral izomer almaq üçün yüksək temperaturda vakuum distilləsindən istifadə olunur. Alkülləşmə mərhələsi üçün alkülləşdirici agentlərin təbiətindən asılı olaraq müxtəlif prosedurlar aparmışlar. 3,4-dialkoksi-2,5-dimetoksitetrahidrofuranların diastomer qarışıqlarının alınması əhəmiyyət kəsb etmir, çünki son nəticədə bütün stereomərkəzlər itirilir [110, s.94].

Beləliklə, bütün növbəti mərhələdə tetrahidrofuran törəmələri mineral turşu mühitində hidroliz olunaraq metilləşmiş tartar aldehydinə çevrilir. Sonra aseton-dikarboksil turşusu və metilamin hidroxlorid su mühitində reaksiyaya girir. Növbəti mərhələdə isə 2,3-dimetoksitartaraldehydinin bifenil hidrazonu dialdehid iştirakı ilə sistemdən çıxarılır. Nəticədə məhlulun hidrazini hidratla işləməklə 4-metoksipiridazin sintez olunur. Alınan dialdehydin məhluluna yalnız metilamin hidroxlorid əlavə



edildikdə 3,4-dimetoksi-*N*-metilpirrol 20%-lə ayrılır. Əla çıxımla *N*-əvəzli dialkoksipirrolları sintez etmək üçün xloroformlu iki fazalı sistemdən istifadə olunur [110, s.94].



3 R= Me (a), Et (b),  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$  (c), allil (d), benzil (e), 5-heksen  
 4 R= Me (a), Me (b), Me (c), Me (d), Me (e), Me (f),  
 Et (g),  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$  (h), allil (i), allil (j), benzil (k), benzil (l), 5-heksenil (m)  
 R'=Me (a), *n*-Prop(b), *t*-Bu(c), benzil (d),  $-(\text{CH}_2)_2\text{CN}$  (e),  
 allil (f), *t*-Bu (g), benzil (h), allil (i), benzil (j), benzil (k), allil (l), benzil (m).

Yuxarıda qeyd etdiklərimizi nəzərə alaraq bizim tərəfimizdən optiki aktiv pirrol törəmələri olan 3,4-dimetoksipirrol törəmələri sintez olunmuşdur. Bu birləşmələr yüksək bioloji fəallıq xassəsi göstərdiyindən geniş tətbiq sahəsinə malikdir. Belə müəyyən olunmuşdur ki, katalitik yodun iştirakında (10 mol%) 2,3,4,5-tetrametoksihidrofurana optiki aktiv karbon saxlayan birli aminlərlə təsir etdikdə optiki aktiv pirrol törəmələrini sintez etmək mümkündür. Yüksək çıxım əldə etmək üçün katalizator kimi molekulyar yoddan istifadə edilmişdir. Molekulyar yod unikal Lüs turşusu kimi güclü katalitik xassə göstərdiyindən üzvi sintezdə mühüm rol oynayır [161, s.1485-1486; 126, s.5460]. Son illərdə üzvi kimyada nəmə davamlılığı, alternativ turşu katalizatorlarından daha az zəhərli olması, ekoloji cəhətdən təhlükəsizliyi ucuz və asanlıqla əldə edilə bilirliyi ilə əlaqədar molekulyar yodun istifadəsi geniş vüsət almışdır [25, s.115 72]. Ədəbiyyat araşdırmaları zamanı bu katalizatorun istifadəsi barədə bir çox məlumatlar diqqətimizi cəlb etmişdir.

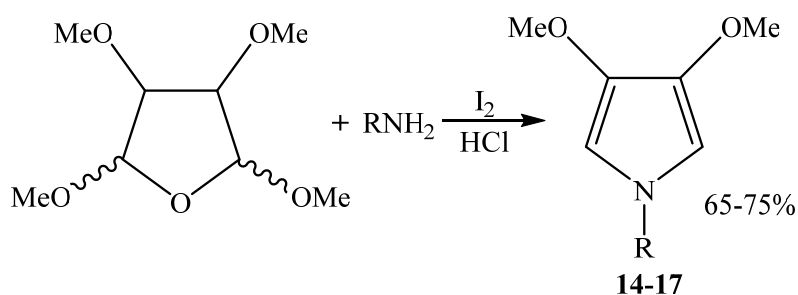
Cessika Kruz və digərləri tərəfindən 3-pirrol əvəzli 2-azetidionları sintez etmək

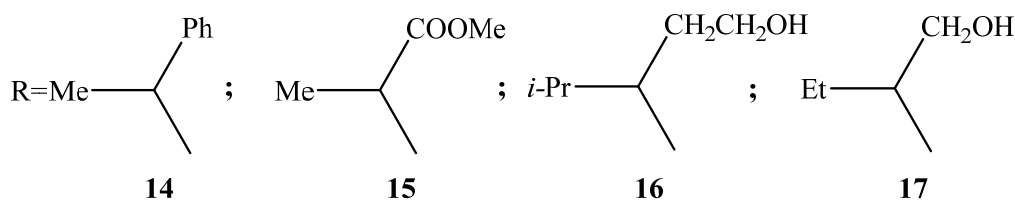
məqsədlə 10 mol% molekulyar yodun katalitik təsirində həlledicisiz mühitdə müxtəlif 3-amin əvəzli 2-azetidionlar və 2,5-dimetoksitetrahidrofuran arasında həm mikrodalğalı şüanın təsiri, həm də otaq temperaturunda seriya reaksiyaları aparılmışdır. Hər iki halda yüksək çıxımla optiki aktiv pirrol törəmələri sintez etmişlər [25, s. 11573].

Su buxarı və oksigen iştirakında davamlılığından dolayı reaksiyanın molekulyar yod iştirakında aparılması çox əlverişlidir. Hər bir halda reaksiyalar 1-3 dəqiqədə aparılmış və nəticədə yüksək çıxımla 3-pirrol əvəzli 2-azetidionlar sintez edilmişdir [25, s.11573].

Molekulyar yodun katalitik effekti son zamanlara qədər dəqiqləşdirilməmişdir. Martin Breugst, Erik Detmar və digərləri molekul daxili Aza-Mixael reaksiyası, Fridel-Krafts asilləşməsi, nitroserinlərə Mixael birləşmə reaksiyalarında molekulyar yodun təsirini araşdırmışlar. Çoxsaylı tədqiqatlar əsasında müəyyənləşdirmişlər ki, molekulyar yod bütün reaksiyalarda aktivləşmə enerjisini aşağı salır. Daha yüksək effektivlik  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlarla reaksiya zamanı müşahidə olunur, lakin nitrostirollarla birləşmə reaksiyanın sürəti zəifləyir. Onların eksperimental tədqiqatları göstərir ki, HJ katalizi aprotik həlledici mühitində ehtimal olunmur. Nəticədə molekulyar yodun sadə katalitik aktiv halogen-rabitəsi-əsas katalizatoru olduğu sübut olunmuşdur. Bu nəticələr halogen rabitəsinin katalitik effektivliyini haqqında təsəvvür formalaşdırır və yeni xiral katalizatorların sintezinə zəmin yaradır [41, s.3210].

Biz də sintez etdiyimiz bu tip birləşmələr tibbdə dərman preparatların istehsalında istifadə olunduğundan katalizator və mühitin ekoloji cəhətdən zərərsiz olmasına diqqət etmişik. Bütün bu tələbləri ödədiyinə görə katalizator kimi məhz molekulyar yoddan istifadə etmişik [17, s.1849].

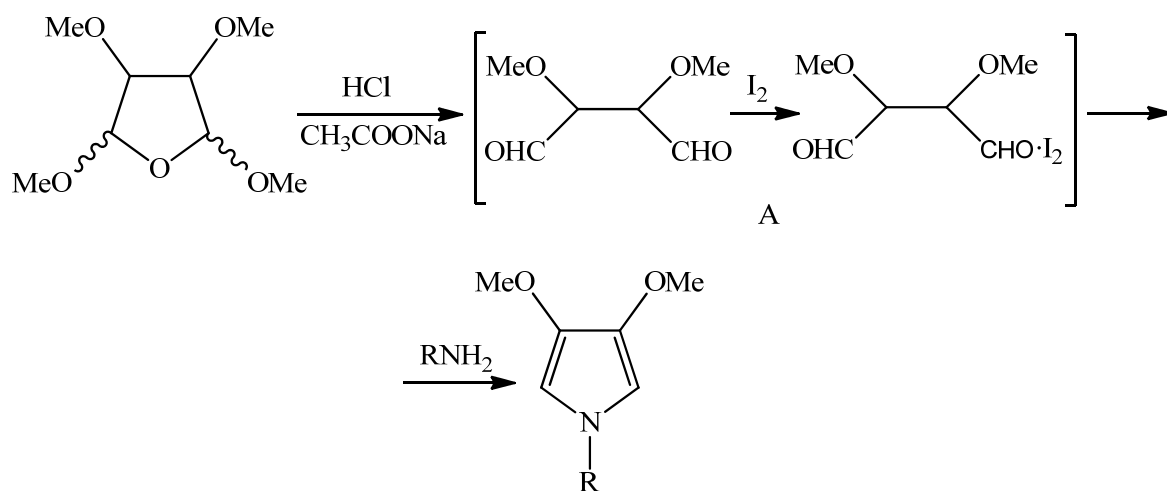




Reaksiyanı 70-75°C-də 8 saat davam etdirdik. Nəticədə 65-75% çıxımla alkoksipirrollar (14-17) alındı. Sintez olunan maddələr rəngsiz yağabənzər mayelərdir.

Aşağıda verilmiş sxemə əsasən belə təxmin olunur ki, burada da əvvəlki işlərimizdə olduğu kimi [17, s.1849], əvvəlcə HCl-un iştirakı ilə tetrametoksitetradihidrofuran hidroliz olunaraq, A intermediatına (dialdehid) çevrilir. Növbəti mərhələdə isə alınan aralıq məhsul (A) Paal-Knorr reaksiyası ilə aminlərin təsirindən pirrol törəmələrinə çevrilir (14-17).

Bizim fikrimizcə yod (zəif Luis turşusu) A intermediatı ilə kompleks əmələ gətirir, karbonil qrupunu aktivləşdirərək aminlərin nukleofil hücumuna zəmin yaradır və yeni pirrol törəmələri (14-17) əmələ gəlir [17, s.18 49].



Maqnit ekvivalentindən asılı olaraq 3 və 4 vəziyyətdəki metoksi qruplarının və pirrol halqasının protonlarının uyğun olaraq 3.70-3.74 və 6.18-6.20 *m.h.* sahələrdə çıxması (14-17) birləşmələrinin alınmasını göstərir.

Əksər reaksiyalarda katalizatorun miqdarının dəyişməsi reaksiyanın gedişinə, praktiki çıxıma, bəzən reaksiyanın hansı istiqamətdə getməsinə təsir edir. Bu baxımdan molekulyar yodun miqdarının dəyişməsi ilə reaksiyanın çıxım arasında əlaqəni tədqiq

etdik, reaksiyanı molekulyar yodun 10% mol və 15% mol miqdarından istifadə edərək çıxımlar və reaksiyanın gediş müddətini araşdıraraq, fərqi çox da böyük olmadığını aydınlaşdırmışıq. Ona görə də 10 mol% miqdar yoddan istifadə etdik. Bu asılılıq Cədvəl 2.3.1-də göstərilmişdir.

**Cədvəl 2.3.1**

**Molekulyar yodun reaksiya çıxımına təsiri**

№	R	Yod (mol%)	Vaxt	Çıxım (%)
1		10	4	76
2		15	8	76
3		10	4	64
4		15	8	64
5		10	4	70
6		15	8	70
7		10	4	73
8		15	8	73

Reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromatoqrafiya ilə (silifol UV-254, elüent-heksan-etilasetat, 4:1) nəzarət olunmuşdur. Reaksiya məhsullarını kalon xromtoqrafiyası ilə heksan-etilasetat (4:1) sistemində ayrılıb (0-70 mkm,silikagel). Optiki dönmə bucağı Autopol-III cihazında təyin edilmiş,  $^1\text{H}$  və  $^{13}\text{C}$  NMR spektri Bruker 400 FT (400 və 100 MHz) cihazında təsdiq olunmuşdur [17, s.1850].

Spektrin 1.75 m.h. sahəsində CH fraqmenti ilə əlaqəli metil ( $\text{CH}_3$ ) qrupunun üç protonuna uyğun dubletin ( $J=7,1$  Hs), 3.72 m.h.-də pirrol halqasına birləşmiş iki

metoksi fraqmentinin iki metil qrupunun altı protonuna uyğun sinqletin ( $J=7.02$  Hs), 5.04 *m.h.*-də azota birləşmiş CH qrupunun bir protonuna uyğun kvartetin ( $J=7.60$  Hs), 6.20 *m.h.*-də pirrol halqasının iki =CH fraqmentinin iki protonuna uyğun sinqletin, 7.10-7.30 *m.h.* intervalında fenil qrupunun altı protonuna uyğun multipletin müşahidə olunması (*R*)-3,4 di-metoksi-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirrolun (14) alınmasını sübut edir [17, s.1850].

<sup>13</sup>C NMR spektrinə əsasən (*R*)-3,4-di-metoksi-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirrol maddəsinin metil qrupunun siqnalı 21.50 *m.h.* sahədə, iki metoksi fraqmenti ilə əlaqəli metil qrupunun (CH<sub>3</sub>) siqnalı 58.40 *m.h.* sahədə, pirrol halqasının azotu ilə əlaqələnmiş metin qrupunun siqnalı 58.50 *m.h.* sahədə, pirrol halqasının iki karbonunun siqnalı 101.42 *m.h.* sahədə, pirrol halqasının iki metin qrupunun siqnalı 125.90 *m.h.* sahədə, aromatik halqanın karbonlarının siqnalları uyğun olaraq 127.52, 128.75, 137.52 və 143.90 *m.h.* sahədə müşahidə olunur [17, s.1850].

#### **2.4. 2,5 və 2,3-Ditiofenil pirrol törəmələrinin sintezi**

Pirrol əsasında sintez olunan və tərkibində porfirin, ftalosianin və BDP (bordi-pirrolometan boyaları) fraqmenti saxlayan birləşmələr optiki elektronika və elektrik sənayesində tətbiq olunan sensorların və fotonstabilizatorların hazırlanmasında əvəz olunmaz xüsusi materiallardır [163, s.6711; 42, s.32209-32210].

Polianilin, politiofen, polipirrol tipli polimerlər son zamanlar tədqiqatçıların diqqətini cəlb edirlər. Unikal elektrofiziki və optiki xassələri onlara marağın daha da artmasına səbəb olur. Belə ki, bu tip polimerlər elm və texnologiyada geniş tətbiq sahəsinə malikdirlər. Onlardan həmçinin bioelektrokimyəvi sensorlar, antikorroziya örtükləri, tranzistorlar və işıq ötürücülərinin hazırlanmasında istifadə olunur. [172, s.332].

Bəzi kimyəvi birləşmələr müxtəlif absorpsion spektrlərdə (UB/ görünən) oksidləşmə-reduksiya prosesinə səbəb olur ki (elektroxromlaşma), bu da yeni görünən zolaqlar əmələ gətirir. Elektroxromlaşma zəif elektrik cərəyanının təsiri nəticəsində materialda baş verən oksidləşmə-reduksiya prosesindən irəli gələn optiki haldır. Zəif

elektrik cərəyanının təsirindən müxtəlif rəng çalarları verən maddələr elektroxrom materiallar adlanır. Elektroxrom xassələr yalnız elektroxrom cihazlar üçün deyil, həm də ötürücülər, membranlar, işıqötürücü diodlar, optiki displeylər və akkumlyatorlar üçün əhəmiyyətlidir [159, s.1490, 148, s.2377].

Yarımqeçirici polimerlər elektroxromlar kimi çox böyük əhəmiyyətə malikdirlər. Yüksək elektron keçiriciliyinə, sabilliyinə və monomer quruluşunun nisbətən sadəliyinə görə əsasən polipirrollardan istifadə olunur [49, s.55833-55834]. Lakin politiofenlər daha yüksək keçiricilik və sabilliyə malikdirlər. Ona görə də son zamanlar tiofen və pirrol saxlayan sopolimerlərin sintezinə daha çox diqqət yetirilir.

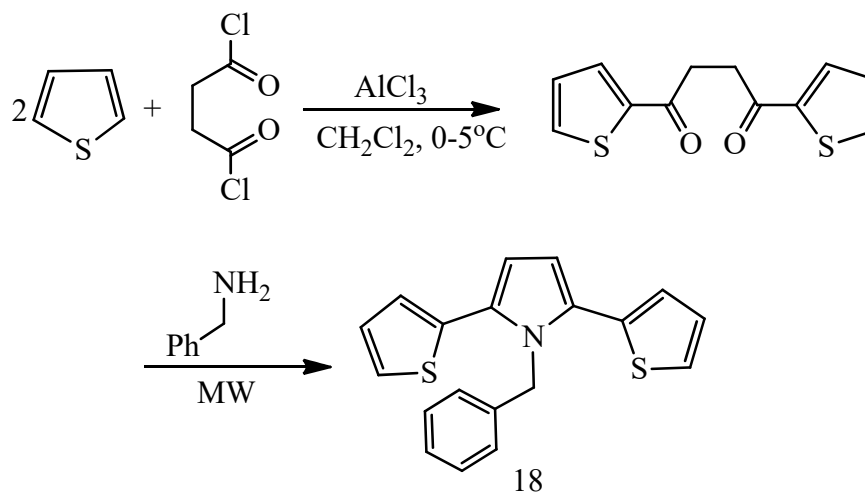
Yuxarıda göstərilənləri nəzərə alaraq biz də *N*-əvəzli-2,5-di-(2-tienil)-1*H*-pirrol törəmələrini sintez etmək üçün öncə ədəbiyyatdan istifadə edərək Fridel-Krafts reaksiyası ilə 2,5-di(2-tienil)-1,4-butadion almışıq [83, s.3468]. Bunun üçün Luis turşusu  $AlCl_3$  katalitik təsiri ilə tiofen və kəhrəba turşusunun dixlor anhidridi ilə bir mərhələdə sintez aparılır. Reaksiya iki saat qaynatmaqla davam edir. Müəyyən olunmuşdur ki, Fridel-Krafts reaksiyası zamanı 2-metiltiofen, 3-metiltiofen və ya 3-hek-siltiofen götürüldükdə aşağı çıxım alınır. Tiofeninin bəzi digər törəmələrini sintez etdikdə onları hətta kolon xromotoqrafiyası metodu ilə ayırmaq da mümkün olmur. Bu baxımdan 1,4-di-(2-tienil)-1,4-butandion alınması ən asan, ayrılması və kristallaşdırılma şəraiti isə ən əlverişli olan birləşmə olmuşdur.

Növbəti mərhələdə 1,4-di-(2-tienil)-1,4-butandion ilə müxtəlif aminlərin Paal-Knorr metodu ilə reaksiyasından *N*-əvəzli-2,5-di-(2-tienil)-1*H*-pirrolar sintez olunur [158, s.623].

Son illər bir çox kimyəvi sintezlərdə mikrodalğalı sobadan geniş istifadə olunur. Belə ki, indollar,  $\beta$ -laktamlar, tiofenlər, furanlar, dihidropiridin, 2-sianobenzotiazol və quinazolinlər kimi bəzi heterotsiklik birləşmələrin sintezində də bu üsuldən istifadə olunur [55, s.3957]. Pirrolların sintezində mikrodalğalı şüalanmanın tətbiqi bir çox tədqiqatçılar tərəfindən müxtəlif sintezlərdə həyata keçirilmişdir. Buna misal olaraq pirrolidinlərin manqan(IV)oksid iştirakında dehidrogenləşməsini, montmorillonitdə adsorbsiya olunmuş karbamiddən alınan ammoniyak və birli aminlərin mikrodalğalı şüalanma ilə reaksiyasından 1,4-diketonların sintezini göstərə bilərik [55, s.39 57].

Mikrodalğalı şüalanmanın üzvi kimyaya tətbiqinə Paal-Knorr yolu ilə pirrolların sintezində rast gəlinir. Timoti Danks öz tədqiqat işləri zamanı 2,5-heksandionun anilinlə Paal-Knorr üsulu ilə sintezi zamanı mikrodalğalı şüalanmadan istifadə etmişdir. Aparılan bir sıra tədqiqatlar zamanı müəyyən olunmuşdur ki, klassik Paal-Knorr reaksiyası 12 saat davam etdiyi halda, mikrodalğalı şüalanma zamanı qısa müddətdə eyni çıxımla pirrolların alınması baş verir [55, s.3958].

Biz bu sahədəki tədqiqat işlərinə əsaslanaraq 2,5-di(2-tienil)-1*H*-pirrolları sintez etmək üçün 2,5-di-(2-tienil)-1,4-butadion və birli amin qarışığını mikrodalğalı sobada şüalandıraraq, 60-65 % çıxımla yeni pirrol törəməsini əldə etmişik [139, s.142; 1 s. 20].



Bildiyimiz kimi alifatik birli aminlərin nukleofilliyi aromatik aminlərin nukleofilliyindən güclüdür. Benzil amindən istifadə zamanı zəif güc aralığında şüalanmadan istifadə etməklə yüksək çıxıma nail olmaq mümkündür.

Reaksiyanın birinci mərhələsi 28 saat davam etmişdir və 74% praktiki çıxımla 2,5-di-(2-tienil)-1,4-butadion əmələ gəlmişdir. Növbəti mərhələdə alınan birləşmənin mikrodalğalı sobada benzil aminlə reaksiyası aparılmışdır. Bu mərhələ 10 dəqiqə davam etmiş və reaksiya nəticəsində alınan pirrol törəməsinin digər analoqlarının p-toluolsulfat turşusu iştirakı ilə toluolda arqon mühitində alınması ədəbiyyatda məlumdur. Mikrodalğalı sobada reaksiya digər reaksiya ilə müqayisədə çox qısa müddətdə baş verir, praktiki çıxımlarda isə demək olar ki, fərq müşahidə olunmur [139, s.142].

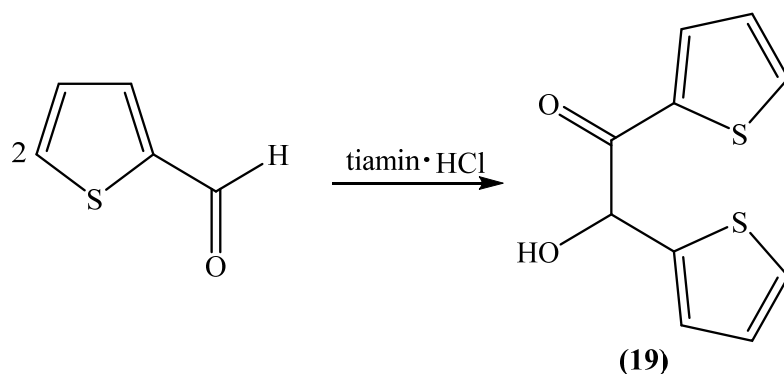
Alınan maddələrin kimyəvi quruluşu NMR spektroskopiyaya metodu ilə təsdiq olunmuşdur.  $^1\text{H}$  NMR spektroskopiyasına əsasən spektrin 5.35 *m.h.* sahəsində benzil fraqmentinin metilen qrupunun ( $\text{CH}_2$ ) iki protonuna uyğun sinqletin, 6.43 *m.h.* sahəsində iki metin (2 CH) qrupuna uyğun dubletin, 6.71-7.26 *m.h.* sahəsində tiofen halqasına məxsus metin qruplarının (6CH) altı protonuna və aromatik nüvənin metin qruplarının (5CH) beş protonuna uyğun multipletin müşahidə olunması 1-benzil-2,5-di-(2-tienil)-1*H*-pirrolun alındığını sübut edir [139, s.143].

$^{13}\text{C}$  spektrinə əsasən isə 48.72 *m.h.* sahədə metilen qrupunun ( $\text{CH}_2$ ), 110.93 pirrol halqasının metin qruplarının (CH), 134.66 pirrol halqasının tiofenil radikalı ilə əlaqələnmiş karbonlarının və 125.11, 125.26, 125.67, 127.09, 127.33, 129.09, 139.28 *m.h.* sahələrdə tiofen və aromatik halqanın karbonlarının siqnalları müşahidə olunmuşdur [139, s.143].

Yuxarıda da qeyd etdiyimiz kimi 2,5-ditiofen törəmələrinin sintezinə dair məlumatlara ədəbiyyatda geniş yer verilib. Biz də bir bu birləşmələrin bir neçə nümayəndəsini sintez etmişik. Lakin ədəbiyyatda pirrolun 2,3-ditiofen törəmələri haqqında məlumat olmadığı üçün, onların sintezi və quruluşlarının öyrənilməsi bizim üçün daha maraqlı olmuşdur. Pirrolun 2,3-ditiofen törəmələrini sintez etmək üçün 2,2'-tionin ilə müxtəlif enaminlərin yüksək temperaturda kondensləşməsini aparmışıq.

Öncə başlanğıc məlum [159, s. 1490] maddə 2,2'-tionini sintez etmək üçün tiofen-2-aldehidinə tiamin hidroxloridin katalizatoru ilə təsir etdik. Bu katalizatorun tətbiqi tərəfimizdən ekoloji cəhətdən əlverişli reagentlərin tətbiqi ilə bağlı olmuşdur. Ədəbiyyatda araşdırmalara əsasən tiamin hidroxloridin çox geniş tətbiq sahəsinə malik katalizator olması nəzərimizdən qaçmamışdır. Tiamin hidroxlorid tərkibində metal saxlamayan, zəhərsiz üzvi katalizatorudur. Tiaminin quruluşu metilen körpüsü ilə əlaqələnmiş pirimidin və tiazol halqalarından təşkil olunmuşdur. O deprotonlaşaraq tiazolium ionuna çevrilir və nukleofil katalizator kimi aralıq məhsulu stabilləşdirərək asanlıqla reaksiyadan ayrılır. Bu katalizator benzoin kondensləşməsi, azobenzoin kondensləşməsi, Ştetter reaksiyası, Ştetter-Paal-Knorr reaksiyaları kimi bir çox üzvi sintezlərdə tətbiq olunan çox əhəmiyyətli reagentdir [127, s.159].

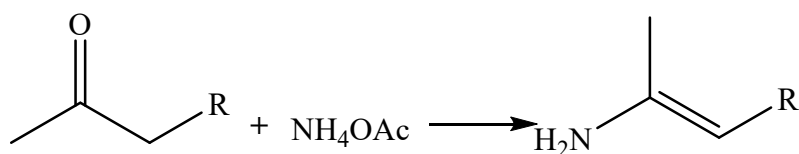




2,2'-Tionini ədəbiyyatda verilmiş yolla sintez etdik[159, s. 1490]. Bu reaksiya otaq temperaturunda trietilamin mühitində aparılır. Katalizatorun miqdarı ilə reaksiyanın çıxımını stabilləşdirdik.

(19) Maddəsinin quruluşu  $^1\text{H}$  NMR-spektri vasitəsilə yoxlanılmışdır. CH-OH fraqmentinin protonları 4.35 və 6.0 *m.h.* sahədə dublet-dublet şəklində iki tiofen halqasının 6 protonu isə 6.90, 7.10, 7.40, 7.70 və 7.80 *m.h.* sahəsində sinqlet və dublet pikləri şəklində müşahidə olmuşlar [104, s. 100-101].

Başlanğıc maddə kimi istifadə etdiyimiz üç enamin də əvvəlki işlərimizdə olduğu kimi aşağıdakı sxem üzrə sintez edilmişdir [59, s. 9793].

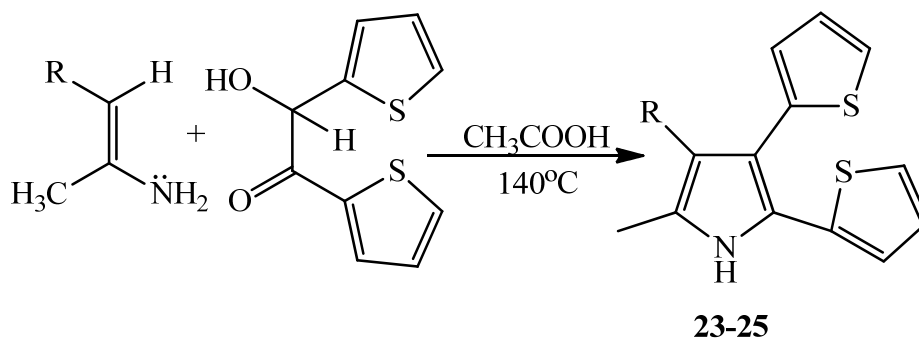


R= Ac;  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ; CN.

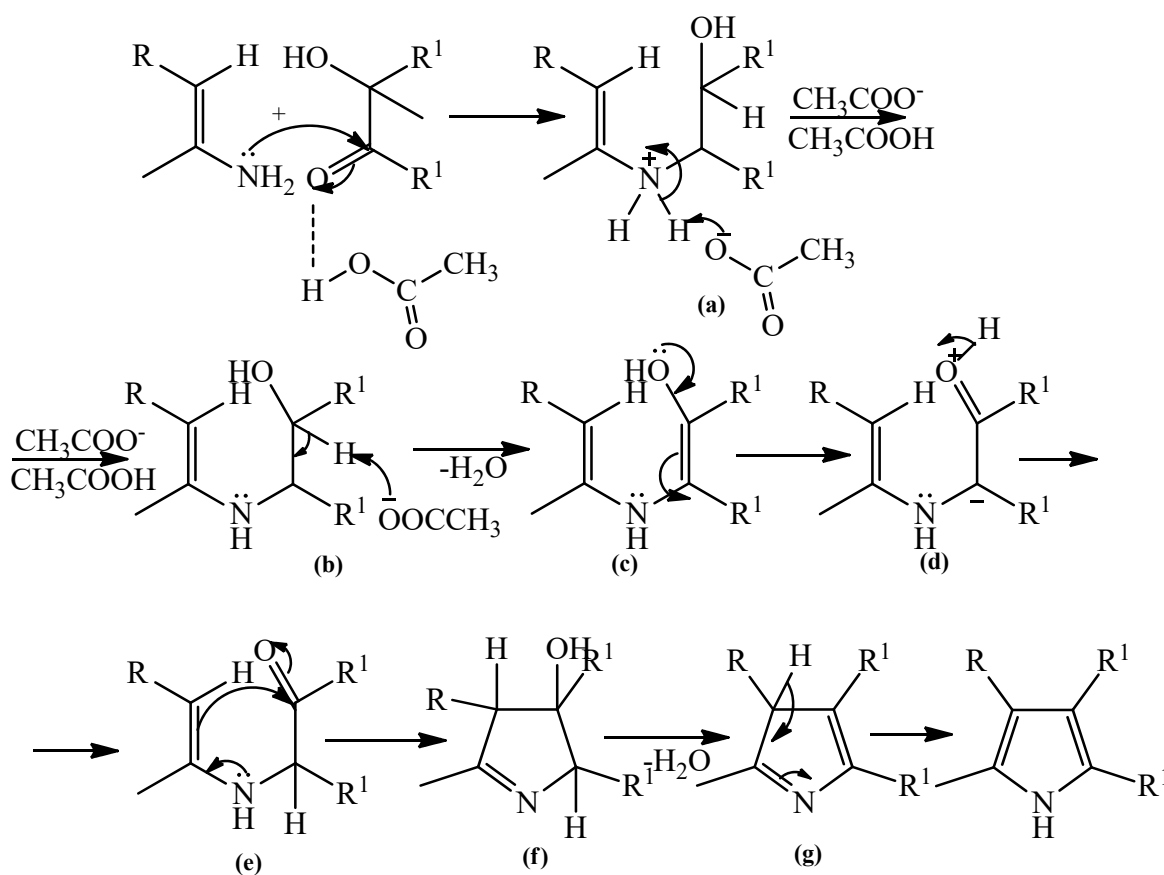
Sintez olunan enaminlərin (20-22) quruluşu NMR, təmizliyi isə nazik təbəqəli xromatoqrafiya yolu ilə yoxlanılmışdır. Pirrolun 2,3-ditiofen törəmələri sirkə turşusu mühitində 2,2'-tionin ilə enaminlərin  $140^\circ\text{C}$ -də kondensləşməsindən, aşağıdakı mexanizm üzrə sintez edilmişdir [104, s. 101]:

Göründüyü kimi təcrübə 2,2'-tioninin müxtəlif aminlərlə Paal-Knorr reaksiyası ilə pirrolların sintezinə əsasən aparılmışdır. N-əvəzli-2,5-di-(2-tienil)-1H-pirrolların ədəbiyyatda sintezi zamanı reaksiya turşu mühitdə aparılır. Məlumdur ki, amin qrupunun protonlaşması üçün turşu mühitdən istifadə olunur. İstifadə olunan həlledicilər mühit-

dəki turşuluğun pH balansından və aminin təbiətindən asılı olaraq seçilir. Əsasən alifatik aminlərlə reaksiya zamanı asetat (sirkə) və propion turşularından istifadə olunur [83, s.3468-3469]. Bunları nəzərə alaraq biz ammoniumasetatdan istifadə edərək 140°C kondensləşmə aparmışıq. Reaksiya iki saat davam edir. Alınan maddələr su ilə yuyulur və MgSO<sub>4</sub> ilə qurudulur.



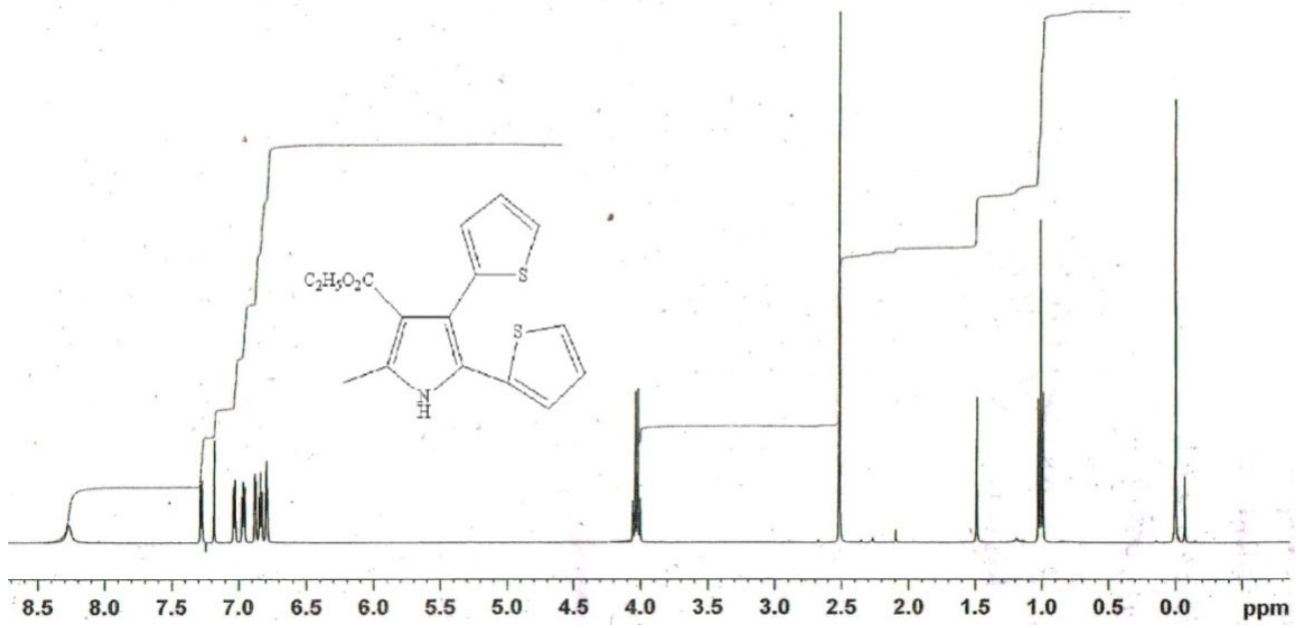
Reaksiyanın ehtimal olunan mexanizmi sxemdə göstərilmişdir.



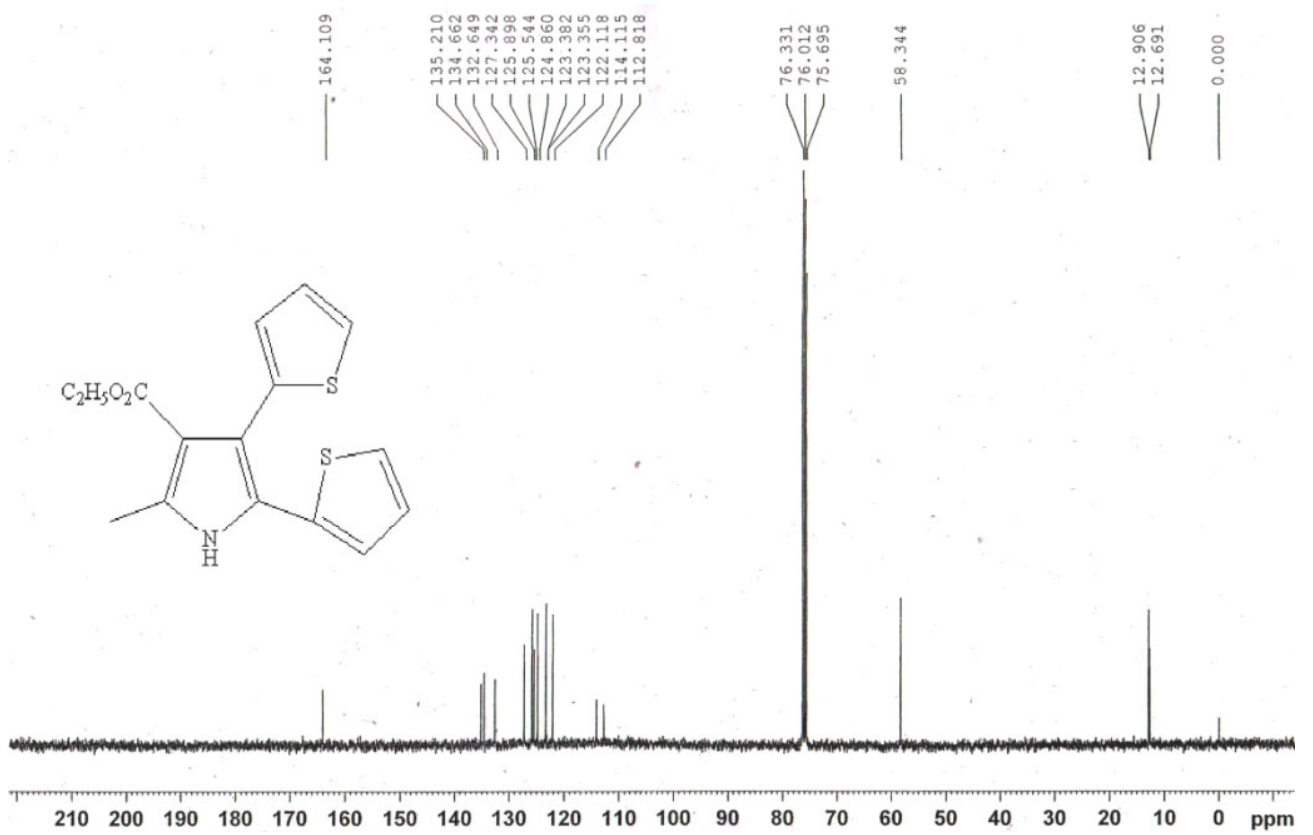
Dissertasiya işində digər analogi reaksiyalarda ifadə olunduğu kimi, bu reaksiya da klassik Paal-Knorr mexanizmi ilə turşu katalizatorunun iştirakında aparılır. Turşu kimi üzvi turşu olan sirkə turşusundan istifadə olunmuşdur. Belə təxmin olunur ki, 2,2'-tioninin karbonil qrupunun oksigeni elektron cütü ilə sirkə turşusunun mütəhərrik protonuna həmlə edir və ikiqat rabitənin açılması nəticəsində elektrophil hissəcik formalaşır. Enaminin amin qrupunun (NH<sub>2</sub>) azotu elektron cütü ilə 2,2'-tioninin elektrophil mərkəzinə həmlə edir və (a) intermediatı əmələ gəlir. Asetat turşusunun anionu azotun protonunu qopararaq asetat turşusuna çevrilir və növbəti (b) aralıq məhsulu alınır. Alınmış (b) intermediatı dehidratlaşma və deprotonlaşmaya məruz qalaraq (c) intermediatına çevrilir. Reaksiyanın növbəti mərhələsində ikiqat rabitə və hidroksil qrupu arasında qoşulma nəticəsində elektron sürüşməsi baş verir və (d) intermediatı əmələ gəlir ki, o da öz növbəsində növbəti (e) aralıq məhsuluna çevrilir. Növbəti mərhələdə asetat anionu NH fraqmentini deprotonlaşdıraraq anion əmələ gətirir. Azotun mənfə yükünün ikiqat rabitə ilə qoşulması nəticəsində (g) intermediatı alınır ki, o da tsiklləşmə baş verərək (h) aralıq məhsuluna çevrilir. Suyun ayrılması ilə (i) intermediatı alınır. Reaksiya bütün bu çevrilmələrdən sonra uyğun N-əvəzli-2,5-di-(2-tienil)-1*H*-pirrolların əmələ gəlməsi ilə nəticələnir [104, s. 101]. Reaksiya məhsulları 73-78% çıxımla sintez olunmuşdur. Hər üç maddə mayedir (23-25).

2,3-Ditiofen-4-etil karboksilat-5-metil-1*H*-pirrolun birləşməsinin (24) <sup>1</sup>H NMR spektrində (Şəkil 2.4.1) etil karboksilat (CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) fraqmentinin metil (CH<sub>3</sub>) qrupunun protonları 1 *m.h.* sahədə triplet şəklində (J= 7.0 Hz), etil karboksilatın (CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) metilen qrupunun (CH<sub>2</sub>) protonları isə 4.04 *m.h.*-də kvartet (J=7.0Hz) şəklində müşahidə olunmuşdur. Pirrol halqasının metil radikalı 2.5 *m.h.*-də sinqlet, NH protonu isə 8.30 *m.h.*-də geniş pik şəklində, iki tiofen halqasının 6 protonu isə 6.70-7.30 *m.h.* multiplet şəklində müşahidə olunmuşdur [104, s. 101].

Şəkil 2.4.2-də göstərilən 2,3-ditiofen-4-etilkarboksilat-5-metil-1*H*-pirrolun (24) <sup>13</sup>C NMR spektrindən görüldüyü kimi 2,3-ditiofen-4-etil karboksilat-5-metil-1*H*-pirrolun tərkibində 16 karbon atomu vardır. Pirrol halqası ilə əlaqələnmiş etoksi qrupunun (CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) metil fraqmentinin karbon atomunun siqnalı 12.69 *m.h.* sahədə, pirrol



Şəkil 2.4.1. 2,3-Ditiofen-4-etilkarboksilat-5-metil-1-H-pirrolun  $^{13}\text{C}$  NMR spektri



Şəkil 2.4.2. 2,3-Ditiofen-4-etilkarboksilat-5-metil-1-H-pirrolun  $^{13}\text{C}$  NMR spektri

halqası ilə əlaqələnmiş metil qrupunun (CH<sub>3</sub>) siqnalı 12.91 *m.h.* sahədə, etoksi qrupunun metilen fraqmentinin (CH<sub>2</sub>) karbon atomunun siqnalı 58.34 *m.h.* sahədə, pirrol və tiofen halqalarının karbon atomlarının siqnalı 75.69-133.21 *m.h.* sahələrdə, karbonil qrupunun (CO) karbon atomunun siqnalı 164.10 *m.h.* sahədə müşahidə olunmuşdur [104, s. 102].

Reaksiyanın gedişi nazik təbəqəli xromotoqrafiya ilə (silifol UV-254, elüent-heksan-etilasetat, 4:1) yoxlanılmışdır. Reaksiya məhsulları kolon xromotoqrafiyası ilə heksan-etilasetat (4:1) sistemində ayrılıb (0-70 mkm, silikagel). <sup>1</sup>H və <sup>13</sup>C NMR spektri Bruker 400 FT (400 və 100 MHz) cihazında təsdiq olunmuşdur [104, s. 102].

## **2.5. Pirrol fraqmenti saxlayan bəzi tritsiklik birləşmələrin sintezi**

Bildiyimiz kimi indollar altüzvlü benzol və beşüzvlü pirrol nüvələrindən təşkil olunmuş bitsiklik birləşmələrdir. Pirrol halqasının tərkibindəki azot onlara farmakoloji aktivlik xassəsi verir. İndollar heterotsiklik birləşmələrin ən geniş siniflərindən olub, bir çox təbii makrotsikllərin, alkaloidlərin və təbii dəniz məhsullarının tərkibinə daxil olan əhəmiyyətli biosintonlardır. Protein aminturşusu olan triptofanın, melotonin və serotonin kimi hormonların tərkibində də indol halqasının olması bu maddələrin bioloji əhəmiyyətinin bariz göstəricisidir. Bu unikal heterotsikllərə indometasin, strisin və digər dərman maddələrinin tərkibində də rast gəlinir. Tərkibində indol skeleti saxlayan bu birləşmələr şiş əleyhinə, hiv əleyhinə, şəkər əleyhinə, antiinflamotor, antiviral, vərəm çöpü əleyhinə, antimikrob və s. tibbi-bioloji xassələr nümayiş etdirirlər. Bəzi bitkilərin tərkibindən ekstraksiya olunmuş indol alkaloidləri potensial şiş əleyhinə xassə göstərən vinkrispin və vinblastin kimi dərman maddələrinin tərkib hissəsidir.[74, s.33540].

İndol törəmələri olan benzoporfirinlər və ya naftoporfirinlər kimi yüksək keçirici porfirinlər müasir dövrdə öz əhəmiyyəti ilə seçilir. Bu maddələr ftalosianinlər və naftosianinlərə qohum molekullardır və potensial yarımkeçirici materiallar kimi, eləcə də yaxın infraqırmızı boyaq maddələri, optiki materiallar, stabilizatorlar və foto-dinamik terapiya materialları kimi mühüm əhəmiyyət kəsb edirlər. Ftalosianin və

naftosianinlərə nisbətən porfirinlər daha az öyrənilmişdir. Porfirinlər və ya uyğun piqmentləri qırmızı işığı absorbsiya qabiliyyəti olduğundan, PDT (foto dinamik terapiya) üçün potensial həssaslaşdırıcı hesab olunurlar. Bu maddələrin qırmızı zolaqda güclü absorbsiya qabiliyyəti şişlər üçün PDT sahəsində böyük marağa səbəb olur. Bu tip birləşmələrin sintezində pirrollar müxtəlif aromatik halqalarla əsas başlanğıc maddələr hesab olunur [122, s.417].

İndolların sintezinin müxtəlif metodları məlumdur. Bir çox tədqiqatçılar indolların bioloji-aktivliyini nəzərə alaraq onların sintezinə daim maraq göstərmiş, daha əlverişli şəraitdə onların sintezinin tədqiqi üzərində müxtəlif işlər aparmışlar. Bu sahədə görülən işlərdən Bixler, Julia, Larok, Fişer, Bartoli kimi müxtəlif mütəxəssislərin tədqiqatlarını göstərmək olar. Yuxarıda sadaladığımız bütün aspektləri nəzərə alaraq biz də tədqiqat işimizin bir hissəsini müxtəlif indol törəmələrinin sintezinə həsr etmişik.

4,5-Dihidrobenzo[g]indollar indolların xüsusi əhəmiyyət kəsb edən kondensləşmiş törəmələrindəndir. Bu birləşmələr ftalosianların, naftosianların, xüsusi növ keçirici materialların, qırmızı-xətti optiki materialların, infraqırmızı boyaq maddələrin və xüsusi təyinatlı birləşmələrin sintezində sinton maddələr kimi istifadə olunurlar [122, s.417; 54, s.3586].

Benzoindolların üç əsas nümayəndəsi məlumdur benzo[g]indol, benzo[e]indol və benzo[f]indol. Benzoindolların indollardan və pirrollardan daha üstün cəhəti daha geniş pi-sisteminə malik olmasıdır. Buna görə də onlar pirrol indol və benzoldan daha reaktiv maddələrdir.

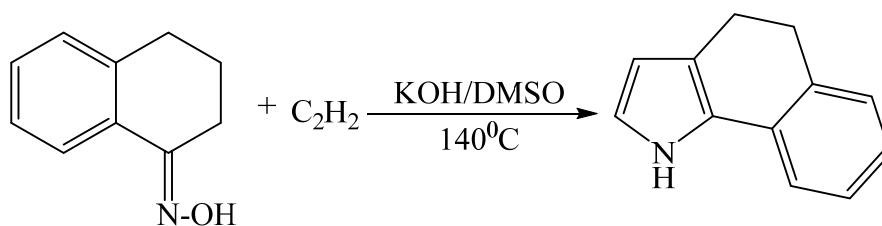
Benzo[g]indol sisteminin sintez reaksiyalarını ümumiləşdirsək üç əsas qrupa bölmək olar. Bunlar naftalin nüvəsinə malik birləşmələrdə pirrol halqasının qapanması ilə, pirrol halqasına malik birləşmələrdə naftalin nüvəsinin qapanması ilə, və hər iki sistemin tsikləşməsi nəticəsində benzo[g]indol sisteminin əmələ gəlməsi ilə gedən reaksiyalar [129, s. 589].

Pirrol fraqmenti saxlayan bəzi tritsiklik birləşmələrin törəmələri eyni zamanda antimikrob, antivirus və inhibitor xassələrinə də malikdir [78, s.350].

Ədəbiyyatda bu tip birləşmələrin alınmasına aid bir sıra işlər məlumdur. Mataka,

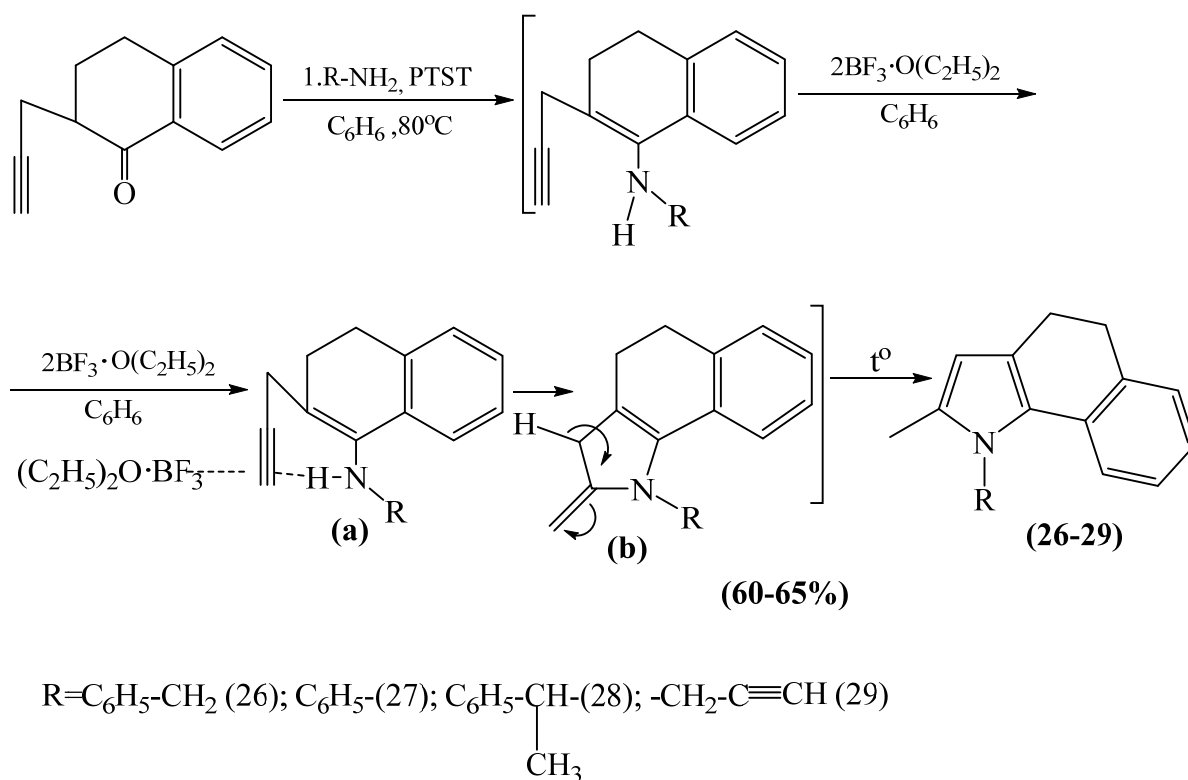
Takasaşı və digərləri tədqiqatları 2-asetil-1-tetralonun qlisin turşusunun etil efirinin hidrogen xlorid duzu ilə qarışığını dimetilsulfoksid mühitində 140°C-də qaynadaraq, 4,5-dihidrobenzo[g]indolun törəməsini 40-45% çıxımla sintez etmişlər [108, s.158].

N-vinil pirrollar reaktivlikləri və polimerləşmə xassələrinə malik olduqlarından üzvi sintez üçün əhəmiyyətli sintonlar hesab olunurlar. İlk dəfə N-vinil pirrolların sintezi B.A.Trofimov və həmkarları tərəfindən ketoksimlərlə asetilenin superəsasi katalitik sistemdə (KOH/DMSO) birmərhələli reaksiyası əsasında aparılmışdır. Ədəbiyyatda bu reaksiya Trofimov reaksiyası kimi bir çox monoqrafiyalara, ensiklopediyalara daxil edilmişdir. Onlar bu işin davamı kimi 140°C-də  $\alpha$ -tetralon oksiminin asetilenlə qarşılıqlı təsirindən 71% çıxımla 4,5-dihidrobenzo[g]indol və onun N-vinil törəməsini almışlar [10, s.56]:



Müəlliflər tərəfindən tədqiqat işləri zamanı bu reaksiya üçün dimetilsulfoksiddən (DMSO) istifadə olunmuşdur. Çünki təmiz su ilə müqayisədə DMSO mühitində KOH-ın əsaslığı 14 dəfə güclü olur [10, s.56].

Təqdim olunan tədqiqat işinin davamı olaraq, Trofimov reaksiyasından istifadə etməklə, yəni  $BF_3 \cdot O(C_2H_5)$  katalizatorunun iştirakında 2-propargil- $\alpha$ -tetralonun müxtəlif birli aminlərlə reaksiyası əsasında pirrol fragmenti saxlayan tritsiklik birləşmələrin yeni N-əvəzli törəmələri sintez olunmuşdur.  $BF_3 \cdot O(C_2H_5)$  Lüs turşusu kimi üzvi kimyada bir çox sintezlərdə istifadə olunur. Bu birləşmə ikiqat rabitədə hidrksilləşmə, epoksidlərdə eliminləşmə reaksiyası, efirləşmə və bir çox tsiklləşmə reaksiyalarında tətbiqinə görə digər Lüs turşularından əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənir. Eləcə də bu birləşmə ketallaşma, tioketallaşma, alkilləşmə və digər üzvi sintezlərdə tətbiq olunan unikal katalizatorudur [138, s.413-414].



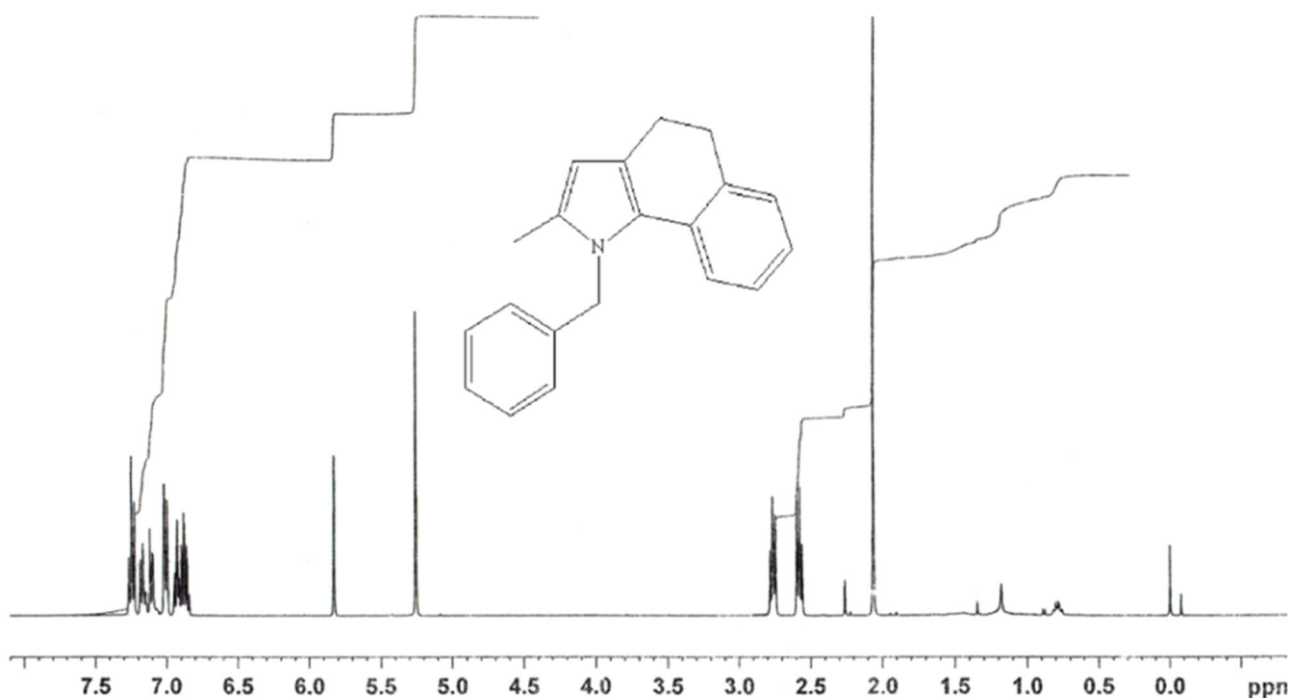
Reaksiyanın birinci mərhələsində para-toluolsulfonil turşunun (p-TST) iştirakında 80°C temperaturda benzol mühitində müxtəlif enamin törəmələri əmələ gəlir. Reaksiyanın yuxarıdakı sxemdə göstərilən mexanizm ilə getdiyi ehtimal olunur. Dissertasiyanın əvvəlki hissəsində də enaminlərin alınması reaksiyalarında olduğu kimi sintez Lüs turşusu iştirakında aparılır. Əvvəlcə 2-propargil- $\alpha$ -tetralonun karbonil qrupunun oksigeninin elektron cütü ilə p-TST-nin protonuna həmləsi nəticəsində ikiqat rabitənin açılması ilə elektrofil hissəcik əmələ gəlir. Birli aminin azotu alınmış elektrofil mərkəzə nukleofil həmləsi nəticəsində su ayrılır və uyğun enamin törəmələri əmələ gəlir. Bor triflüorid dietil efir kompleksi ( $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ) alınmış enamının propargil qrupunun  $\text{-C}\equiv\text{C-}$  üçqat rabitəsini aktivləşdirir və (a) intermediatı formalaşır. Üçqat rabitənin NH qrupunun protonuna həmləsi nəticəsində üçqat rabitə qırılaraq elektrofil mərkəz əmələ gəlir. NHR qrupu isə protonunu itirərək nukleofil mərkəzə çevrilir. Nəticədə azotun ikiqat rabitə ilə əlaqəli karbon atomuna həmləsi nəticəsində tsiklləşmə baş verir və (b) intermediatı alınır. Prosesin davamında temperaturun təsirindən izomerləşmə baş verir və uyğun pirrol halqası saxlayan tritsikllər alınır.

Beləliklə, bir mərhələli reaksiya nəticəsində 55-60% çıxımla müxtəlif N-əvəzli pirrol halqası saxlayan tritsikllər (26-29) sintez edilmişdir [138, s.413, 144, s.28 2].



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

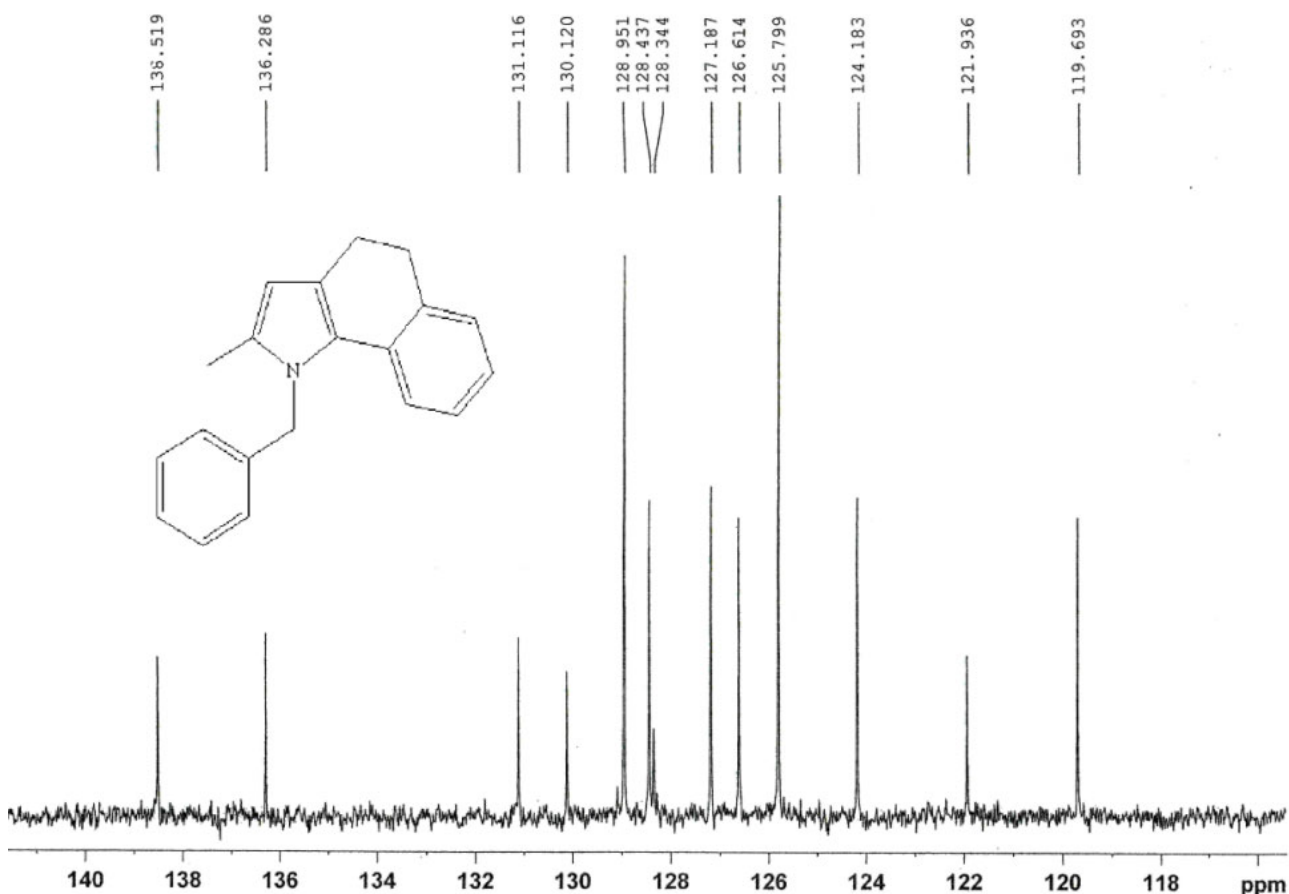
Spektrdə 2.06 *m.h.* sahədə pirrol halqasına birləşmiş metil qrupunun (CH<sub>3</sub>) üç protonuna uyğun sinqletin, 2.55-2.61 (J=8.2,), 2.74-2.79 (J=8.2) *m.h.* sahələrdə –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>– qrupunun dörd protonuna uyğun tripletin, 5.25 *m.h.*-də pirrol halqasına qoşulmuş benzil qrupu ilə əlaqəli –CH<sub>2</sub>N– fraqmentinin iki protonuna uyğun sinqletin, 5.82 *m.h.* sahələrdə pirrol halqasının =CH qrupunun protonuna uyğun sinqletin və 6.85-7.29 *m.h.* sahədə aromatik halqanın doqquz protonuna uyğun multipletin müşahidə olunması 1-benzil-2-metil-4,5-dihidro-1*H*-benzo[g]indol (27) birləşməsinin alınmasını sübut edir (Şəkil 2.5.1) [138, s.414].



Şəkil 2.5.1. 1-Benzil-2-metil-4,5-dihidro-1*H*-benzo[g]indolun (II) <sup>1</sup>H NMR spektri

1-Benzil-2-metil-4,5-dihidro-1*H*-benzo[g]indolun tərkibində 17 karbon atomu var. <sup>13</sup>C NMR spektrlərinə əsasən (Şəkil 2.5.2) pirrol halqası ilə əlaqəli metil qrupunun (CH<sub>3</sub>) karbonunun siqnalı 12.31 *m.h.* sahədə, tsikloheksadien fraqmentinin metilen qruplarının siqnalı (CH<sub>2</sub>) uyğun olaraq 22.54 *m.h.* və 31.39 *m.h.* sahələrdə, benzil radikalının metilen qrupunun (N–CH<sub>2</sub>) siqnalı 48.51 *m.h.* sahədə, pirrol halqasının

metin qrupunun (N-CH) karbon atomunun siqnalı 106.10 *m.h.* sahədə, aromatik halqanın siqnalları uyğun olaraq 119.69 *m.h.*-131.12 *m.h.* sahələrdə, pirrol halqasının karbon atomlarının siqnalları isə (N-C) 136.27 *m.h.* və 138.50 *m.h.* sahələrdə müşahidə olunmuşdur [138, s.415].



**Şəkil 2.5.2.** 1-Benzil-2-metil-4,5-dihidro-1*H*-benzo[g]indolun (II) <sup>13</sup>C NMR spektri

4,5-Dihidrobzeno[g]indolların digər nümayəndələrinin NMR tədqiqatlarının nəticələri təcrübi hissədə verilmişdir [138, s.415].

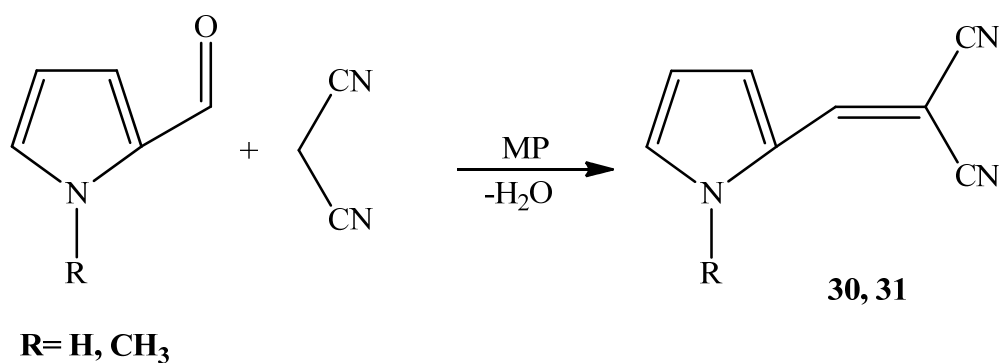
Sintez olunan maddələrin NMR spektrləri Bruker DPX400 cihazında (CDCl<sub>3</sub>), İQ spektrləri isə Perkin Elmlər 1600 FTİR spektrometrdə çəkilmişdir. Nazik təbəqəli xromotoqrafiya UB işıq ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) vasitəsilə öyrənilmişdir [138, s.415].

## 2.6. Pirrol halqası saxlayan müxtəlif tsiklik birləşmələrin sintezi

Pirrol halqası saxlayan bir çox yeni heterotsiklləri sintez etmək üçün 2-asetokspirrol, pirrol-2-karboksialdehid və 1-metil-pirrol-2-karboksialdehidin müxtəlif çevrilmələri aparılmışdır.

Bildiyimiz kimi üzvi kimyada karbonil və aldehid qrupları ən reaktiv qruplardan hesab olunur. Tərkibində güclü elektroakseptor qrupun (CO qrupu) varlığı onların müxtəlif sintezlərdə istifadə olunmasına imkan yaradır. Elmi ədəbiyyat araşdırmaları zamanı üzvi sintezdə bu tipli reaksiyaların çox geniş tədqiqat sahəsi olduğu müşahidə olunur. Bu aspektdən yanaşaraq biz də pirrol aldehid və ketonu üzərində müxtəlif sintezlər apararaq yeni pirrol törəmələri sintez edəcəyimizi düşündük.

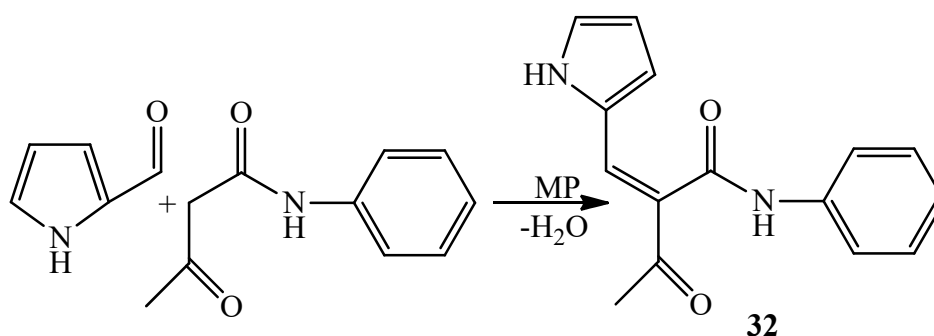
Müxtəlif pirrol saxlayan tsiklik birləşmələr sintez etmək üçün öncəliklə Knoevenagel kondensləşməsi əsasında pirrol aldehidlərinin malondinitrillə və asetoasetanilidlə reaksiyaları aparılmışdır. Alınan başlanğıc birləşmələr növbəti tədqiqat işlərinin aparılması üçün istifadə edilmişdir.



Sxemdən də görüldüyü kimi reaksiya məlum Knoevenagel kondensləşməsinin mexanizminə uyğundur. Əsas kimi metil piperazindən istifadə olunmuşdur. Əsasın metilen aktivin metilen qrupununun protonuna həmləsindən nukleofil mərkəz əmələ gəlir. Alınan nukleofilin karbonil qrupunun elektrophil mərkəzinə həmləsi, nəticəsində uyğun pirrolil malonitril törəməsi alınır. Metil piperazin katalitik miqdarda götürülmüşdür. Alınan maddələr əsasında müxtəlif yeni pirrol saxlayan tsiklik birləşmələr sintez edilmişdir.

### 2.6.1. (2Z)-3-okso-N-fenil-2-[(1H-pirrol-2-il)metiliden]butanamidin sintezi və RSA tədqiqatları

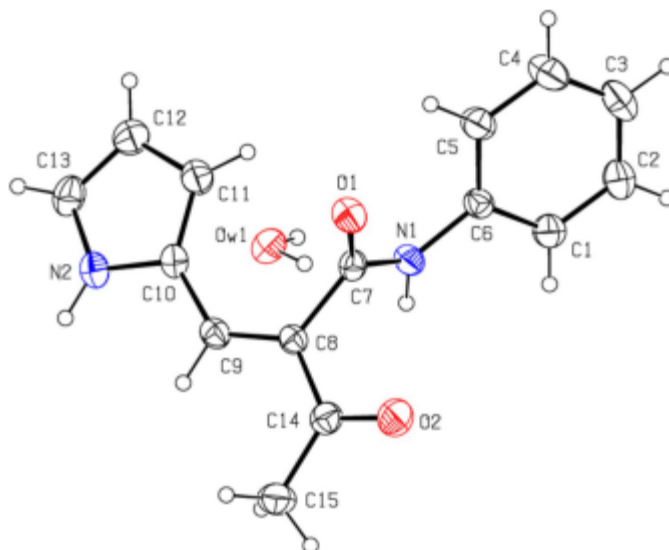
İşlərimizin davamında eyni reaksiya asetoasetanilidlə aparılmışdır. Reaksiya malondinitrillə olduğu kimi eyni mexanizm üzrə gedir. Yəni metilen qrupunun hidrogeni mütəhərrik olduğundan əsasın təsiri ilə qopur və əmələ gələn anion karbonil qrupunun karbonuna həmlə edərək (2Z)-3-okso-N-fenil-2-[(1H-pirrol-2-il)metiliden]butanamid əmələ gəlir. Rentgen quruluş 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 [141, s. 1142].



(2Z)-3-okso-N-fenil-2-[(1H-pirrol-2-il)metiliden]butanamid monohidratın kristal quruluşu tədqiq olunmuş və Hirşfeld səth analizi aparılmışdır. Seçilmiş birləşmə bir su molekulu ilə kristal asimmetrik hissəcik əmələ gətirir. Pirrol halqası (N2/C10–C13) fenil halqası (C1-C6) ilə 59.95 (13)<sup>o</sup> dərəcəli bucaq əmələ gətirir (Şəkil 2.6.1) Konformasiya molekul daxili C5-H5...O1 əlaqə ilə stabilləşir (Cədvəl 2.6.1).

Əlavə olaraq OW1–HW1...O1 hidrogen rabitəsi əsas molekul və asimmetrik hissənin su molekulu arasında müşahidə olunmuşdur (Cədvəl 2.6.1.). 1H-pirrol halqası və N-fenilformamid əvəzləyiciləri sis konfigurasiyada C8–C9 ikiqat rabitəsində yerləşirlər [C7–C8–C9–C10 torsion bucağı 1.5 (3)<sup>o</sup>-dir]. C5–C6–N1–C7, C6–N1–C7–O1, C6–N1–C7–C8, N1–C7–C8–C14, N1–C7–C8–C9, C7–C8–C14–C15 və C8–C9–C10–C11-dəki digər torsion bucaqlar müvafiq olaraq 30.7 (3), 6.7 (3), 172.19 (17), 85.2 (2), 97.0 (2), 176.03 (18) and 1.0 (4)<sup>o</sup>-dir. Molekulun həndəsi parametrləri

normaldır və verilənlər bazasındakı maddələrlə müqayisə edilə bilər [141, s. 1142].



**Şəkil 2.6.1.** Maddənin 30% ehtimal səviyyəsində çəkilmiş atom etiketlənməsini və yerdəyişmə ellipsoidlərini göstərən molekulyar quruluşu

**Cədvəl 2.6.1**

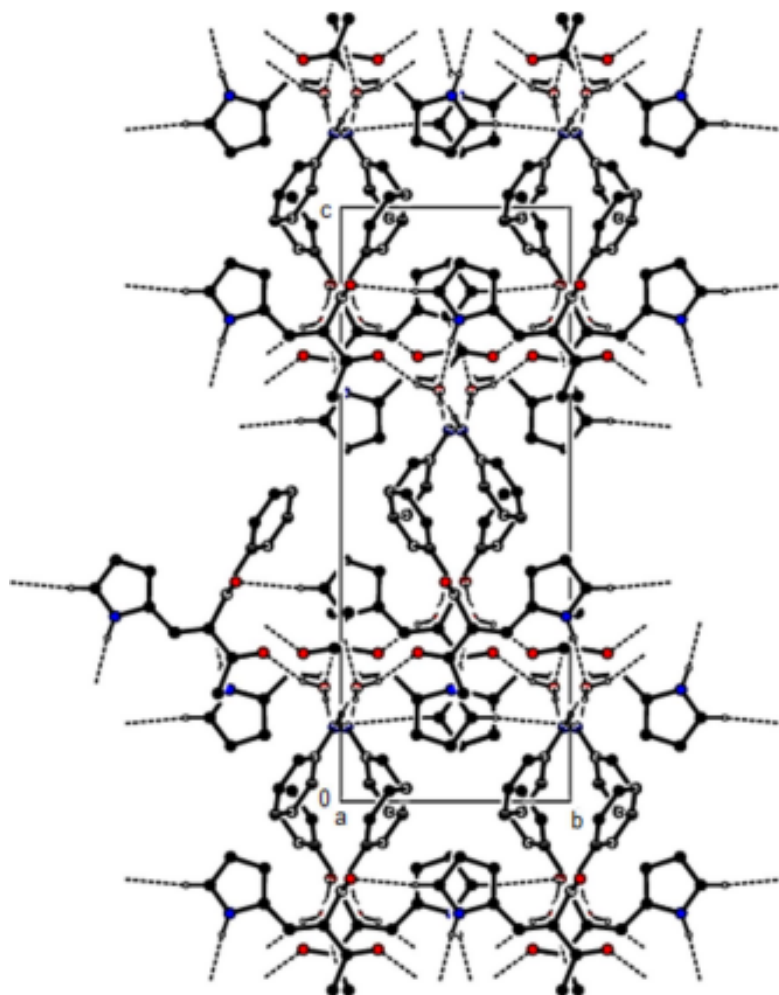
**Hidrogen rabitəsinin həndəsi parametrləri (Å, °)**

D–X... A	D–X	X... A	D... A	D–X... A
C5–H5... O1	0.93	2.41	2.906 (3)	113
C13–H13... O1 <sup>I</sup>	0.93	2.56	3.480 (3)	173
N1–HN1...OW1 <sup>II</sup>	0.91(2)	1.99 (2)	2.898 (2)	179(2)
N1–HN1...OW1 <sup>III</sup>	0.89 (2)	2.02 (2)	2.901 (2)	173 (2)
OW1–HW1...O1	0.92 (3)	1.80 (3)	2.718 (2)	177 (2)
OW1–HW1...O2 <sup>IV</sup>	0.87 (3)	1.92 (3)	2.750 (2)	160 (2)
C15–H15C...C <sub>g</sub> 1 <sup>III</sup>	0.96	2.66	3.536 (3)	151

**Supramolekulyar xassələri və Hirşfeld səth analizi.** Kristalda molekullar (020) müstəvisinə paralel təbəqələdə C–H...O hidrogen rabitələri ilə, iki molekul isə iki su molekuluna iki N–H...O rabitələri və bir molekul O–H...O hidrogen rabitələri ilə

bağlanır (cədvəl 2.6.2.1., şəkil 2.6.2.1. və 2.6.2.2.). C–H... $\pi$  və  $\pi$ – $\pi$  qarşılıqlı əlaqələr [ $Cg2 \cdots Cg2(1-x, 1-y, 1-z) = 3.8404(16) \text{ \AA}$ , sürüşmə =  $0.858 \text{ \AA}$ ;  $Cg2$  C1–C6 fenil halqasının ağırlıq mərkəzidir (sentroid)] molekulları [101] istiqamətdə uzanan zəncirlərə bağlayır və molekulyar qablaşdırmanı stabilləşdirir [141, s. 1143].

Crystal Explorer 17.5 kristalda molekullararası qarşılıqlı əlaqəni ölçmək məqsədilə Hirşfeld səthləri və ikiölçülü barmaq izi qrafiklərini yaratmaq üçün istifadə edilmişdir. Hirşfeld səthləri -0.6778 (qırmızı)-dan +1.5015 (mavi) diapazonunda  $d_{\text{norm}}$  üzərində verilmişdir (şəkil 2.6.2). Cədvəl 2.6.2.2.-də verilən qarşılıqlı təsirlər tədqiq olunan birləşmənin molekulyar qablaşdırılmasında açar rolunu oynayır.

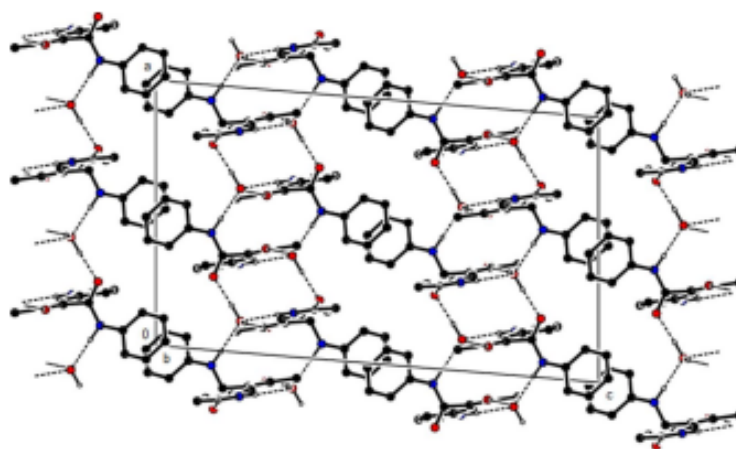


**Şəkil 2.6.2.** Tədqiq olunan birləşmənin hidrogen rabitələrinin qırıq-qırıq xətlər kimi göstərildiyi a oxu boyunca kristal qablaşdırılmasının görünüşü

## Seçilmiş molekulda qısa molekul daxili əlaqələr (Å)

Qarşılıqlı əlaqə	Məsafə (Å)	Simmetriya əməliyyatı
O1...HW1	1.80	$x, y, z$
O1...H13	2.56	$x, 1, +y, z$
O2...HW2	1.92	$3/2 - x, 3/2 - y, 1/2 - z$
HN1...OW1	1.99	$1/2 + x, 1 - y, z$
N2...H15B	2.92	$1 - x, 1/2 - y, 1/2 - z$
HN2...OW1	2.02	$3/2 - x, 1/2 - y, 1/2 - z$
H15C...N2	2.76	$3/2 - x, 1/2 - y, 1/2 - z$
H5...H5	2.36	$3/2 - x, y, 1 - z$
H3...C11	3.06	$1 - x, 1 - y, 1 - z$
H3...H15A	2.59	$x, 3/2 - y, 1/2 + z$

Kristal qablaşmasına əsas töhfə verən (49.4%, Şəkil 2.6.3b) ən vacib atom daxili əlaqə H...H-dır. Digər böyük əlaqələr C...H/H...C (23.2%, Şəkil 2.6.3c) və O...H/H...O (20.0%, Şəkil 2.6.3d) qarşılıqlı təsirləridir. Digər kiçik əlaqələr isə C...C (3.4%), N...H /H...N (3.3%), C...N/N...C (0.4%) və C...O/O...C (0.3%) qarşılıqlı təsirləridir [141, s.1144].



Şəkil 2.6.3. Kristalın N-H...O, C-H...O və O-H...O hidrogen rabitələrini qırıq xətlər kimi göstərən b-oxu boyunca kristal qablaşdırmasının görünüşü

**Verilənlər bazasından məlumat.** Kembric Quruluş Verilənlər bazasında (CSD, 5.43 versiya, son yenilənmə 2022 noyabr,) N–C rəbitəsi beşüzlü tsiklin bir hissəsi və CH=C rəbitəsi atsiklik olan N–C–CH C–C(O)–NH fraqmenti saxlayan quruluşlar yalnız N-[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]-alanil-[(2Z)-3-(pirrolidin-2-il)-2-metil-2-propenoil]-L-alanin metilamid dioxlormetan solvat hidratda var (CSD kodu SEFCUC) [141, s.1145].

SEFCUC kristalında molekullar (001) müstəvisinə paralel qatlar əmələ gətirən N–H···O və C–H···O hidrogen rəbitələri ilə əlaqələnməmişdir. Bu qatlar bir-birinə Van der Vals qüvvələri hesabına bağlanır. SEFCUC-un mərkəzi C–C=C–C(=O)–NH hissəciyindəki torsion bucaqlar C9–C13–C14–C16 və C13–C14–C16–N3 torsion bucaqlarıdır və uyğun olaraq -3.1 (5) və -53.1 (4)°-dir. N–H···O molekul daxili hidrogen rəbitəsinin hesabına qatlanmış konformasiyaya malikdir. Müqayisə olunan quruluşdakı kimi amid qrupu trans-planardır [141, s.1145].

Seçilmiş birləşmənin kristal parametrləri cədvəl 2.6.3-də verilmişdir. Kristal monoklinikdir. Kristal quruluşu Bruker APEXII CCD difraktometrində tədqiq olunmuşdur.

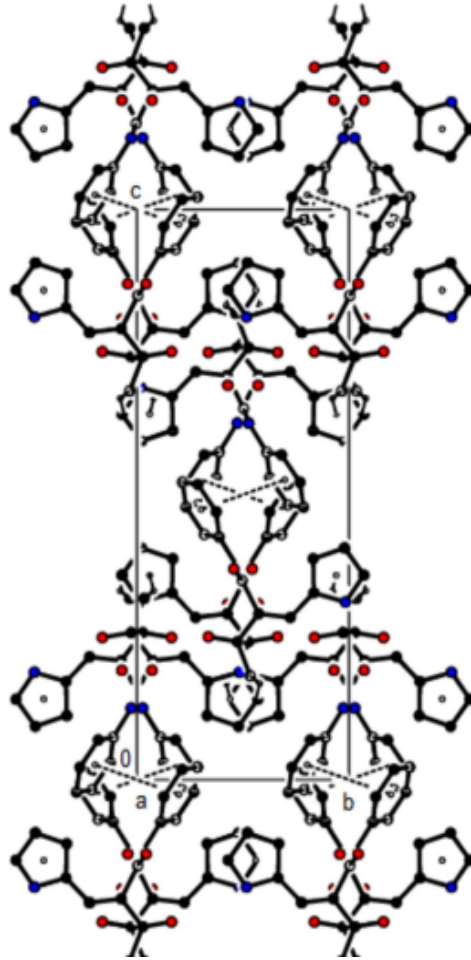
**Cədvəl 2.6.3**

**Kristal parametrlər**

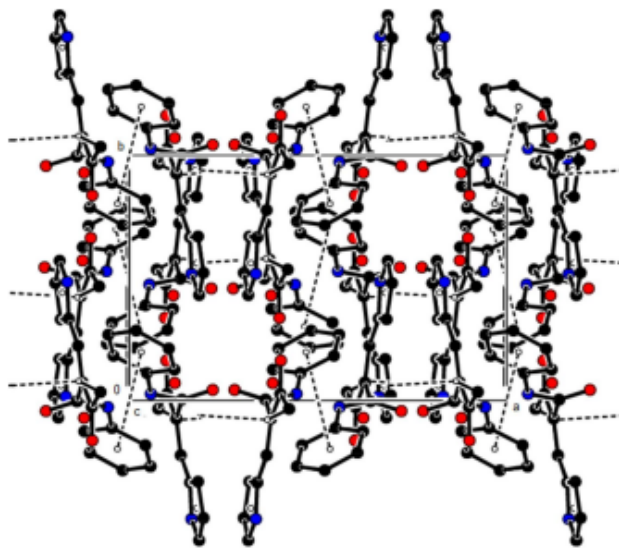
Fəza qrupu	<i>I2/a</i>
<i>a, b, c</i> (Å)	13.7420 (13), 8.8912 (13), 23.114 (2)
B (°)	94.742 (4)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	2814.5(6)
<i>Z</i>	8

**Nəticə.** Kristalla bağlı bütün məlumatlar Cədvəl 2.6.3-də verilib. Su molekulunun hidrogen atomları və azota bağlı hidrogen atomları Furye xəritələrində yerləşdirilib və sabit mövqeli termal yerdəyişmə parametrləri ilə və  $U_{iso}(H)=1.2U_{eq}(N)$  və ya  $1.5U_{eq}(O)$  ilə dəqiqləşdirilib.



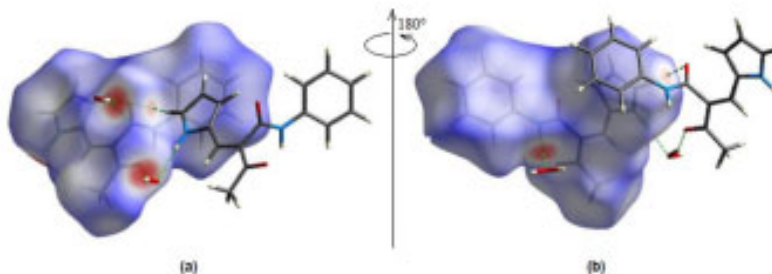


**Şəkil 2.6.4.** Seçilmiş birləşmənin  $\alpha$ -oxu boyu  $C-H \cdots \pi$  və  $\pi-\pi$  qarşılıqlı əlaqələrinin qırıq-qırıq xətlə göstərilədiyi kristal quruluşunun görünüşü

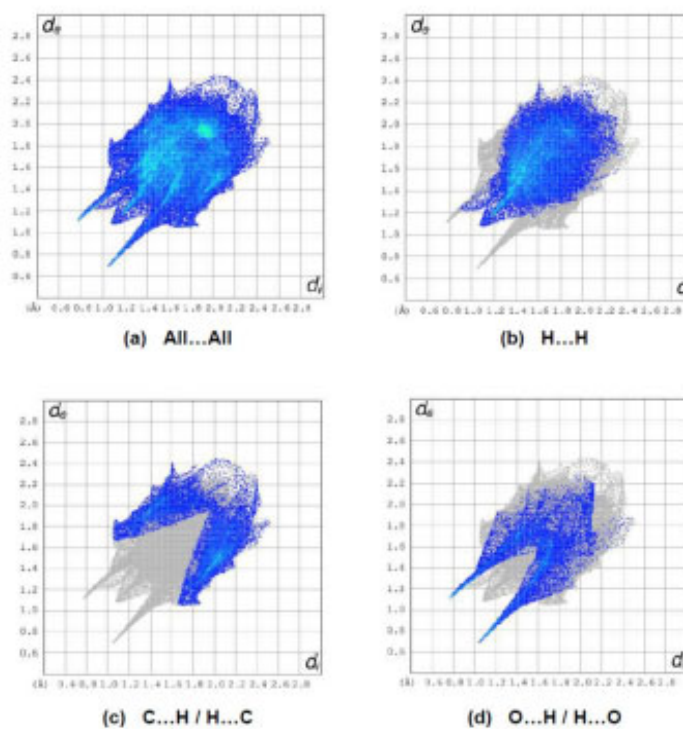


**Şəkil 2.6.5.** Seçilmiş birləşmənin  $c$ -oxu boyu  $C-H \cdots \pi$  və  $\pi-\pi$  qarşılıqlı əlaqələrinin qırıq-qırıq xətlə göstərilədiyi kristal quruluşunun görünüşü

Bütün karbonla əlaqəli hidrogen atomları həndəsi şəkildə yerləşdirilmiş ( $C-H = 0.93-0.96 \text{ \AA}$ ) və  $U_{iso}(H) = 1.2$  və ya  $1.5U_{eq}(C)$  ilə sürmə modelinin təxminində dəqiqləşdirməyə daxil edilmişdir [141, s.1145-1146].



Şəkil 2.6.6. Seçilmiş birləşmənin ön (a) və arxa (b) tərəfdən Hirşfeld səthi

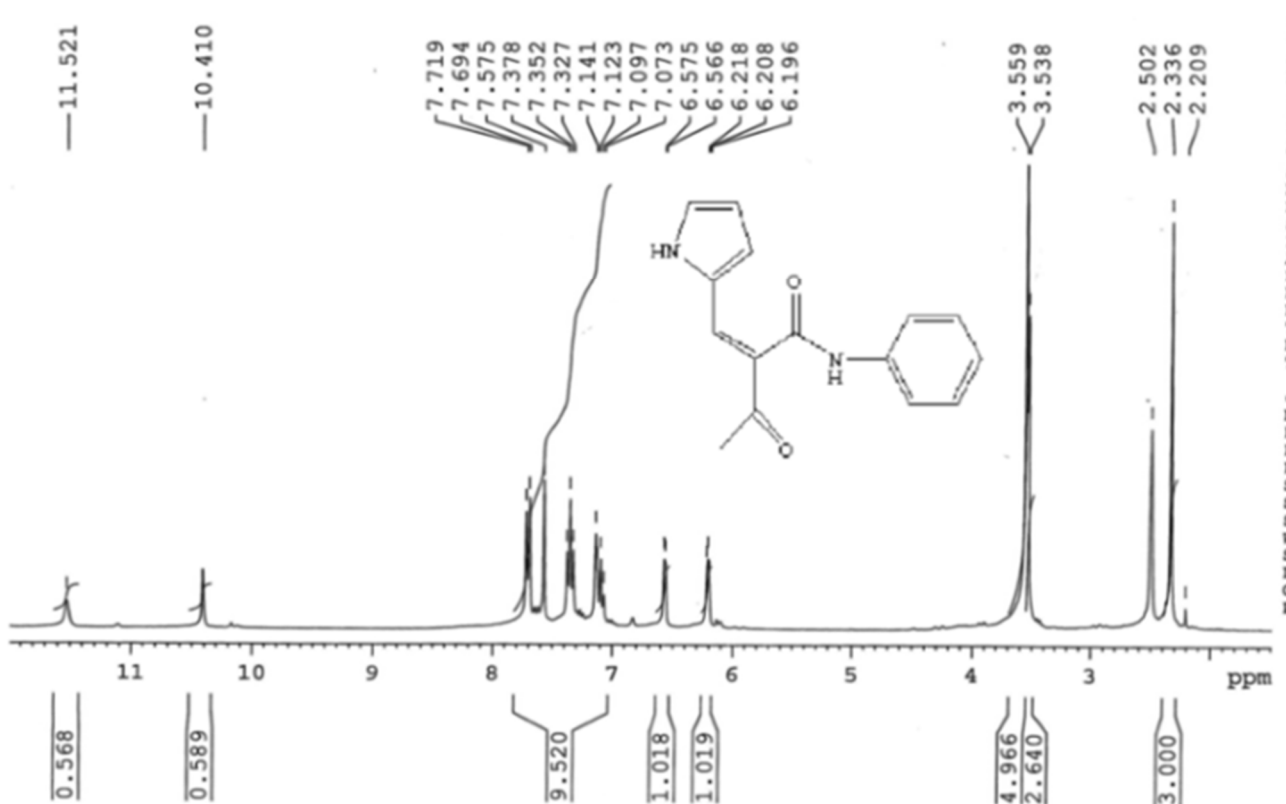


Şəkil 2.6.7. Seçilmiş birləşmənin qarşılıqlı təsirlərinin barmaq izi (fingerprint) (a) bütün qarşılıqlı təsirlər, (b)  $H \cdots H$ , (c)  $C \cdots H / H \cdots C$  və (d)  $O \cdots H / H \cdots O$

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

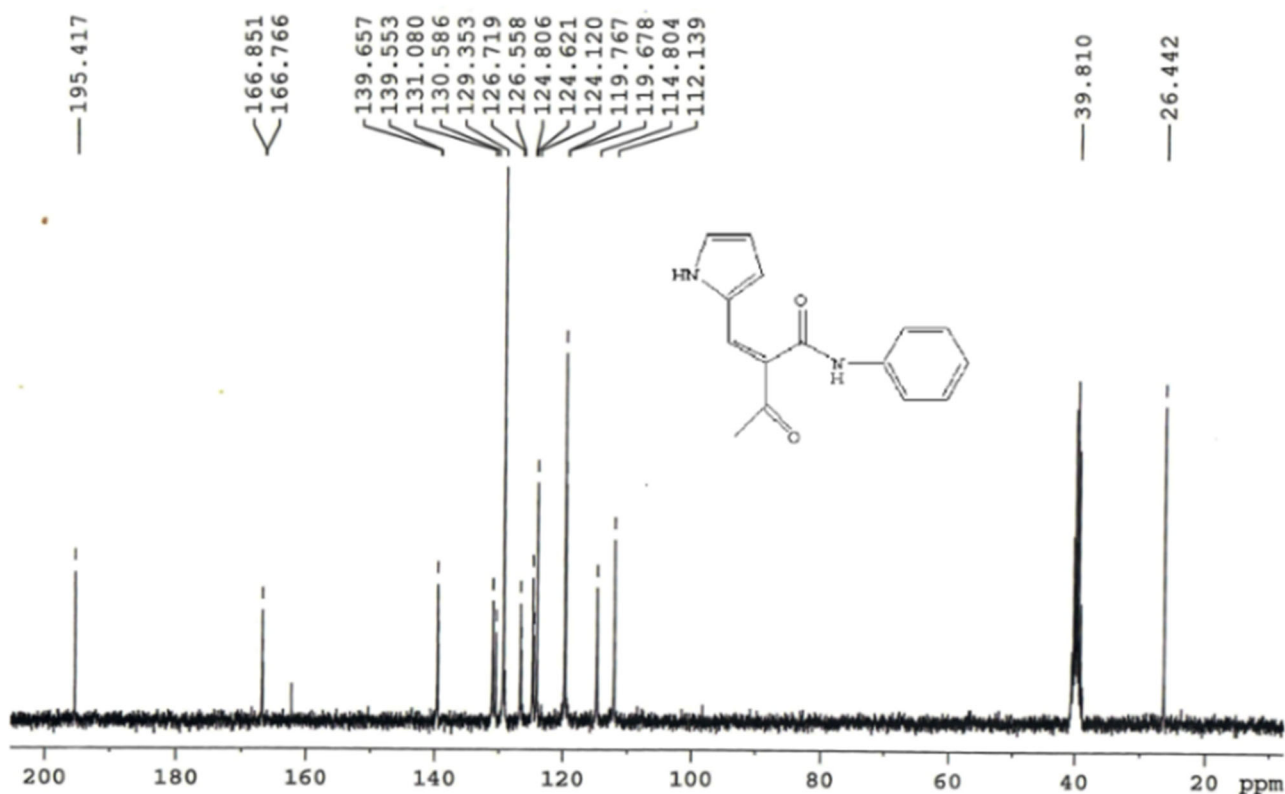
Spektrin 2.34 *m.h.* sahəsində metil ( $CH_3$ ) qrupunun üç protonuna uyğun sinqletin, 6.21 *m.h.* sahəsində və 6.57 *m.h.* sahəsində pirrol halqasının  $=CH$  qrupunun bir

protonlarına uyğun dupletin, 7.10 *m.h.* sahəsində pirrol halqasının =CH qrupunun bir protonuna uyğun tripletin, 7.14 *m.h.* sahəsində aromatik halqanın =CH qrupunun bir protonuna uyğun tripletin, 7.35 *m.h.* sahəsində aromatik halqanın iki =CH qrupunun protonlarına uyğun multipletin, 7.57 *m.h.* sahəsində pirrol halqası ilə əlaqəli metin qrupunun (=CH) bir protonuna uyğun sinqletin, 7.70 *m.h.* sahəsində aromatik halqanın iki =CH qrupunun protonlarına uyğun dupletin, 10.41 və 11.52 *m.h.* sahəsində NH qruplarının protonlarına uyğun sinqletlərin olması (2*Z*)-3-okso-*N*-fenil-2-[(1*H*-pirrol-2-il)metiliden]butanamidin (32) alınmasını sübut edir (Şəkil 2.6.8).



**Şəkil 2.6.8.** (2*Z*)-3-okso-*N*-fenil-2-[(1*H*-pirrol-2-il)metiliden]butanamidin <sup>1</sup>H NMR spektri

<sup>13</sup>C NMR spektrinə əsasən (Şəkil 2.6.9) (2*Z*)-3-okso-*N*-fenil-2-[(1*H*-pirrol-2-il)metiliden] butanamidin (32) karbonlarının siqnalları uyğun olaraq 26.45, 112.12, 114.66, 119.74, 124.08, 126.70, 129.37, 130.66, 136.83, 139.58, 139.70, 166.74, 195.29 *m.h.* sahədə müşahidə olunur.

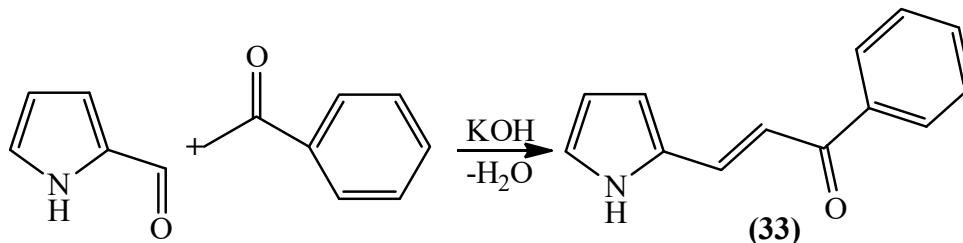


**Şəkil 2.6.9.** *Z*)-3-okso-*N*-fenil-2-[(1*H*-pirrol-2-il)metiliden]butanamidin <sup>13</sup>C NMR spektri

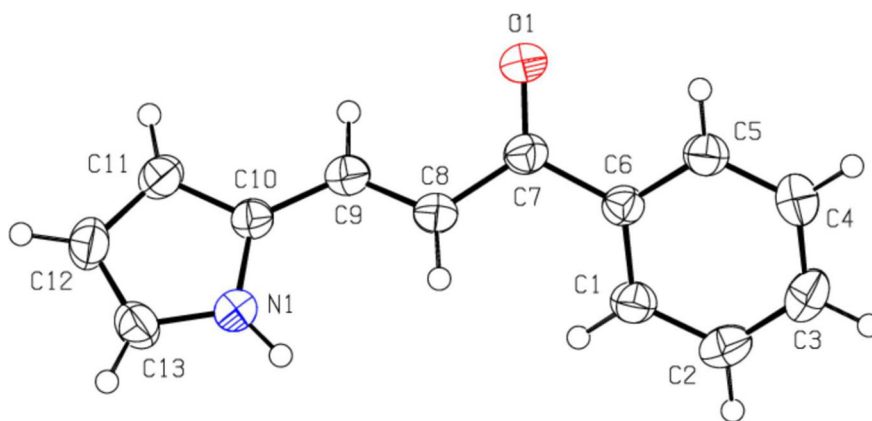
### 2.6.2. 2(*E*)-1-fenil-3-(1*H*-pirrol-2-il)prop-2-en-1-onun kristal quruluşunun tədqiqi

Tədqiqat işlərimizin davamında Klayzen Şmidt kondensləşməsi əsasında müxtəlif xalkon törəmələri almışıq. *N*-heterotsiklik, xüsusən də pirrol skeletinə malik xalkonlar antibakterial, antioksidant, göbələk, leşmaniya, xərçəng, vərəm və malyariya çöpü əleyhinə müxtəlif bioloji və farmokoloji aktivlik göstərir. Bu verilənlərə əsaslanaraq pirrol halqasına malik xalkonların sintezi və onlar əsasında yeni törəmələrin alınması əsas məqsədimiz olmuşdur. Bunun üçün bir sıra sintezlər aparılmış və aldığımız xalkon törəmələri əsasında müxtəlif çevrilmələr hal-hazırda da davam etdirilir. Gələcək tədqiqat nəticələrimizdə də onlar əsasında alınan yeni törəmələrin sintezi əks olunacaqdır. Sintezlər pirrol-2-karboksialdehidlərin müxtəlif ketonlarla reaksiyalarına əsaslanmışdır. Bu reaksiyalardan biri pirrol-2-karboksialdehidlə asetofenon arasında

aparılmış [96, s.111393], (2*E*)-1-fenil-3-(1*H*-pirrol-2-il)prop-2-en-1-on sintez olunmuşdur. Alınmış kristalın quruluş parametrləri və Hirşfeld səth analizi tədqiq olunmuşdur. Reaksiya sxemi aşağıda göstərilmişdir.



Tədqiq olunan C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO birləşməsi C=C ikiqat rabitəsinə görə E konfiqurasiyada yerləşir. Pirrol halqası fenil halqasına 44.94 (8)°, torsion bucaqlar isə C5–C6–C7–C8 156.04 (13)°, C5–C6–C7–O1 22.6 (14)°, C6–C7–C8–C9 163.76 (13)°, C7–C8–C9–C10 172.34 (13)°, O1–C7–C8–C9 17.6 (14)°, C8–C9–C10–C11 173.37 (14)° bucaqları altında birləşmişdir (Şəkil 2.6.10) [140, s.192].



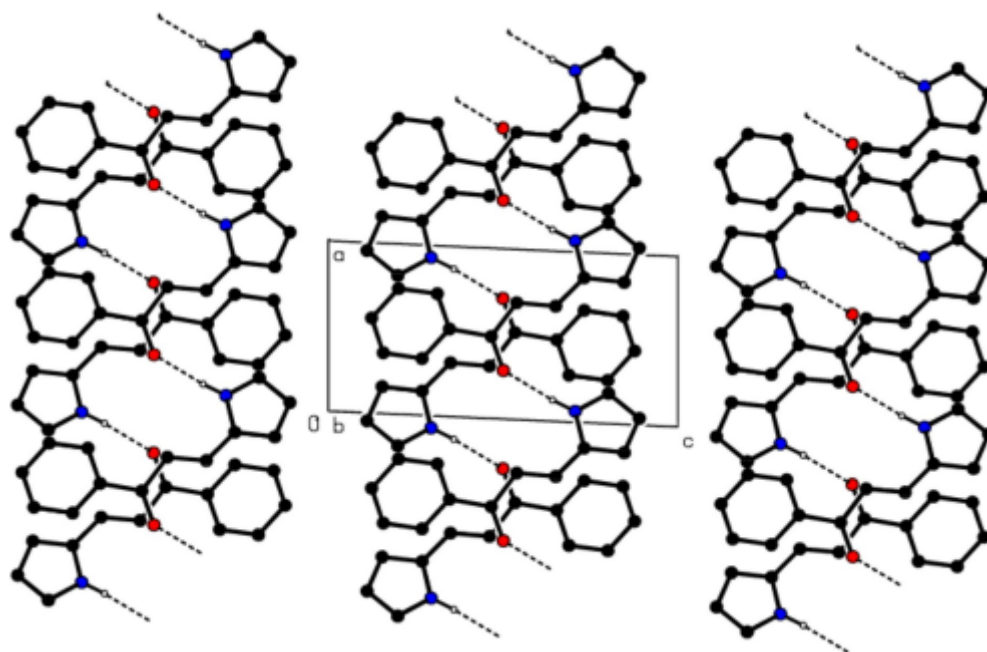
**Şəkil 2.6.10.** Birləşmənin molekulyar quruluşu

Kristal molekulları N–H···O hidrogen rabitələri ilə əlaqələnir və *a* oxu boyunca C(7) ziqzaq zəncirlərində (020)-ə paralel lentlər əmələ gətirir. Bu lentlər C–H···π qarşılıqlı təsirlər vasitəsilə əlaqələnir və üçölçülü şəbəkə əmələ gətirir. Əhəmiyyətli π–π qarşılıqlı əlaqələri müşahidə olunmur (Şəkil 2.6.11) [140, s.192].

## Kristal parametrlər

Fəza qrupu	<i>P1</i>
<i>a, b, c</i> (Å)	5.7855 (16), 7.3347 (19), 12.424 (3)
B (°)	91.912 (9)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	504.5(2)
<i>Z</i>	2

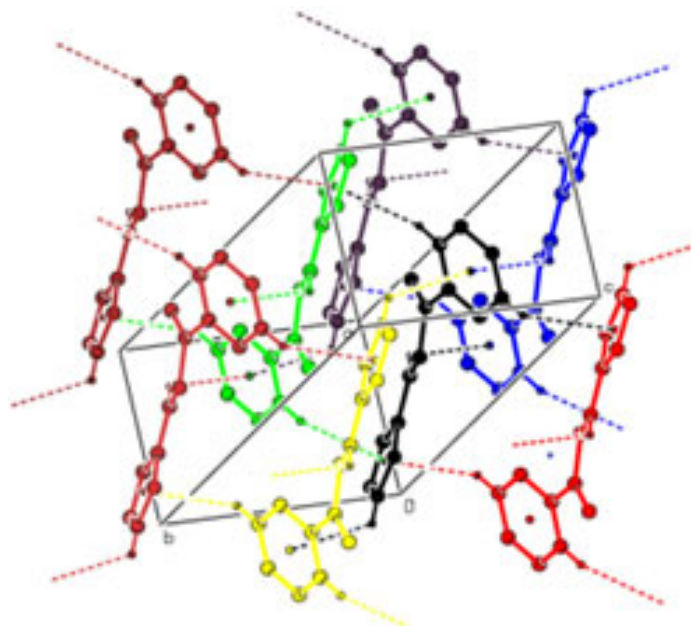
Hirşfeld səth analizi və iki ölçülü barmaq izləri Crystal-Explorer 17.5 vasitəsilə ölçülmüşdür [148, s.192]. Birləşmənin  $d_{\text{norm}}$  qiymətləri -0.4746 (qırmızı) və +1.2616 (mavi) diapazonda ölçülmüş N–H...O hidrogen rabitəsi müşahidə olunmuşdur (Şəkil 2.6.11) [140, s.192].



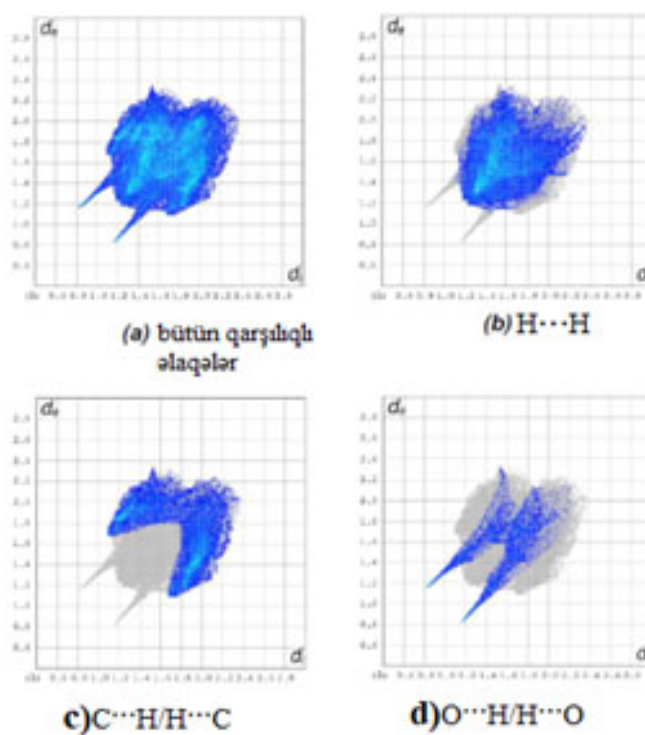
**Şəkil 2.6.11.** Birləşmənin molekulyar quruluşu (N–H...O hidrogen rabitəsi göstərilmişdir)

Barmaq izi qrafikləri göstərir ki, H...H qarşılıqlı əlaqələri səth təmaslarında ən böyük faizi tutur (48,4%) (Şəkil 2.6.13). Bundan əlavə C...H/H...C (31,7%) və O...H/H...O (11,3%) əlaqələri də diqqətə layiqdir. Digər daha az müşahidə olunan

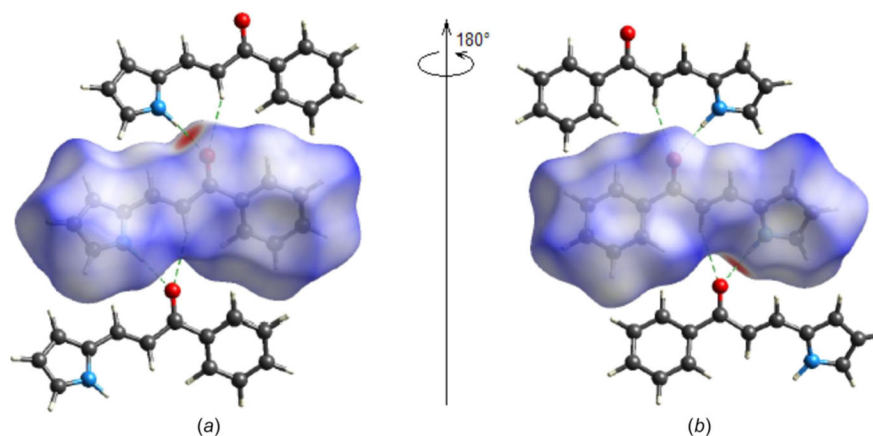
qarşılıqlı əlaqələr isə  $C\cdots C$  (3.7%),  $N\cdots H/H\cdots N$  (3.1 %) və  $O\cdots C/C\cdots O$  (1.8%)-dir (şəkil 2.6.14) [140, s.193].



Şəkil 2.6.12.  $C-H\cdots\pi$  qarşılıqlı əlaqələr



Şəkil 2.6.13. Bütün qarşılıqlı əlaqələri göstərən barmaq izləri qrafikləri



**Şəkil 2.6.14.** Birləşmənin öndən (a) və arxadan (b) üçölçülü Hirşfeld səth analizi

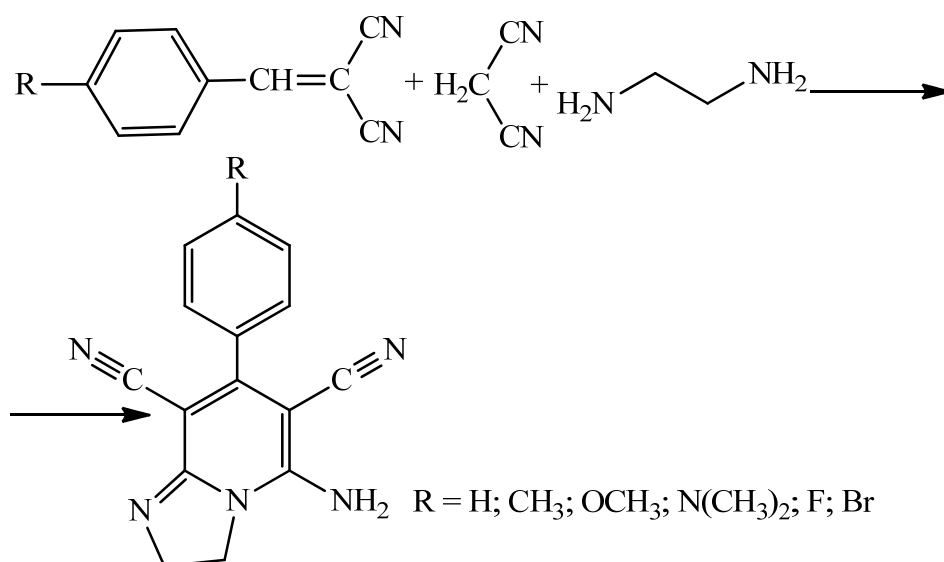
### 2.6.3. Pirrolidin malonitril, malononitril və aminlər arasında üçkomponentli, birmərhələli reaksiya

Bir çox təbii makrotsikllərin tərkib hissəsi olan azot saxlayan heterotsikllər üzvi kimyada vacib molekulardır və tibbi kimyada mühüm əhəmiyyət kəsb edirlər. Piri-do[1,2-a]pirimidin törəmələri antidepresant, mədə-bağırsağ qoruyucu, neyotropik, şiş əleyhinə və stressdən qoruyucu xassələrə malik olduqlarından tibbdə geniş istifadə olunurlar. Bu quruluş pemirolast, pirenperone və barmastin kimi dərman maddələrin tərkib hissəsidir. Eləcə də imidazo[1,2-a]piridin skeleti geniş tətbiq sahəsinə malik potensial bitsiklik, heterotsiklik maddədir. Dərman maddələrinin sintonu kimi çox əhəmiyyətli maddə olan bu tip birləşmələr antimikrob, şiş, göbələk, leşmaniya, virus, diabet əleyhinə bioloji aktivlik və ağrı kəsici xassə göstərir. Bu birləşmələr zolimidin, zolpidem, alpidem kimi dərmanların hazırlanmasında tətbiq olunur [57, s. 238].

Nağıyev F.N. və həmmüəllifləri tərəfindən benzilidinmalononitrillər, malononitril və aminlərin birmərhələli, üçkomponentli reaksiyası əsasında katalizatorsuz mühitdə imino- və imidazopirrollar sintez olunmuşdur. Tədqiqat işləri benzilidenmalononitril, malononitril və etilendiamin arasında üçkomponentli reaksiya üzərində aparılmışdır. Reaksiya otaq temperaturunda metanol mühitində katalizatorun iştirakı olmadan aparılmış və 52% çıxımla dihidroimidazopiridin törəməsi əldə olunmuşdur. Sonra isə benzilidinemalononitrildəki müxtəlif əvəzedicilərin elektron effektləri tədqiq

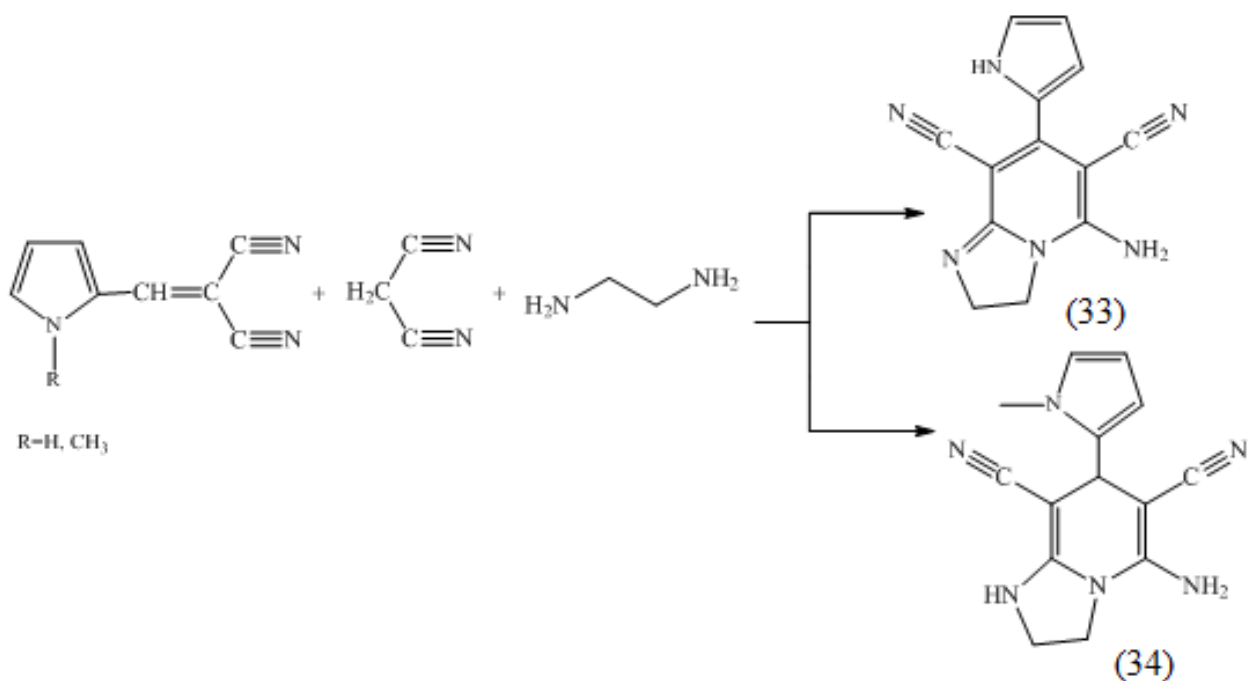


olunmuşdur.  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$  və  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  kimi elektron donor əvəzli benzilidinmalononitril törəmələri reaksiyalar zamanı 66 və 72% çıxımla müxtəlif dihidroimidazopiridin məhsulları alınmışdır.  $-\text{F}$  və  $-\text{Br}$  kimi elektron-akseptor əvəzli benzilidenmalononitril reaktivləri olduğu halda da üçkomponentli reaksiyalar mümkün olmuş və dihidroimidazopiridin törəmələri yüksək çıxımla sintez olunmuşdur [119, s. 568].

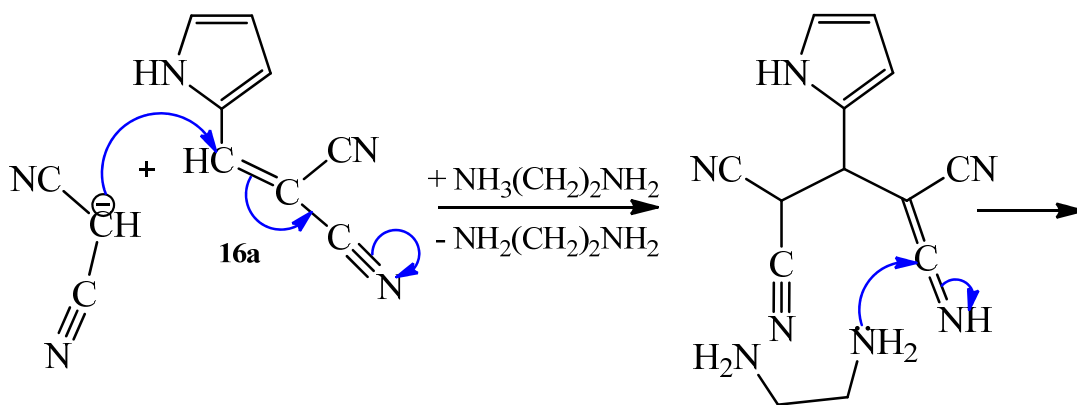
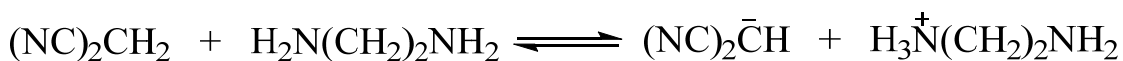


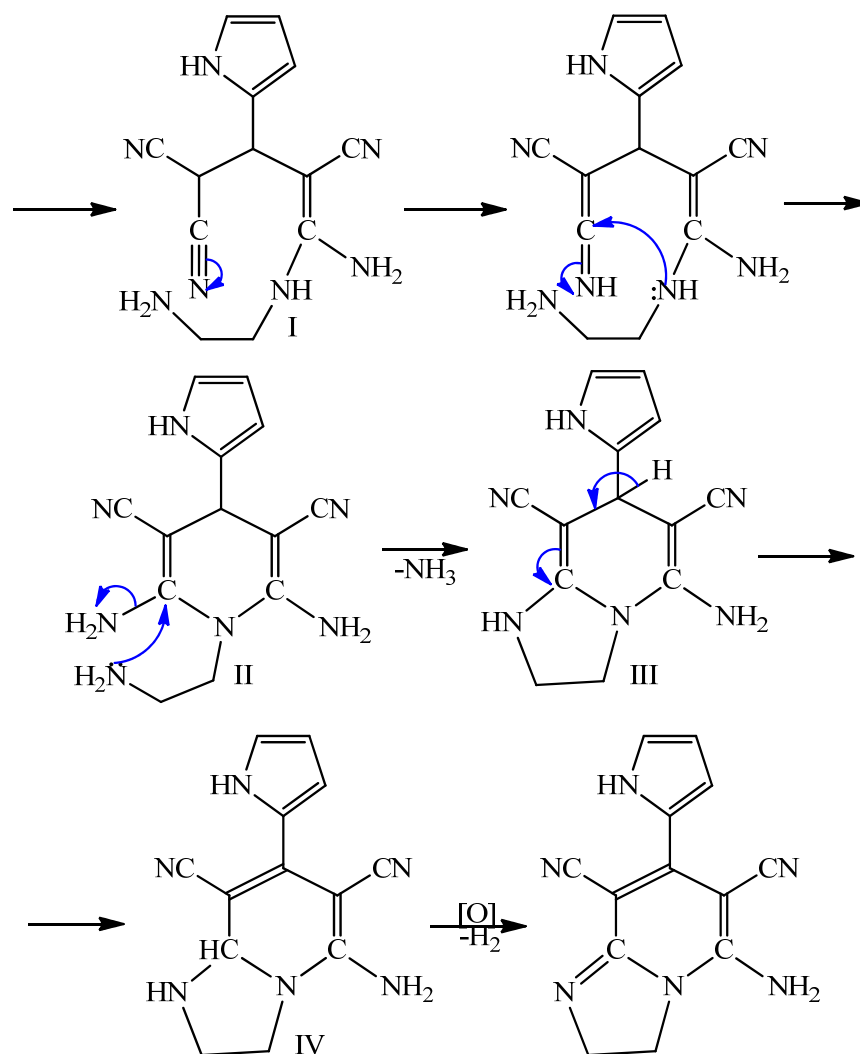
Yuxarıda qeyd edilən tədqiqat işləri əsasında, pirrol 2-karboksialdehidlə ədəbiyyatda məlum olan metodla malononitrilin etanol və su mühitində reaksiyasından 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitril və 2-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metilen) malononitril sintez edilmişdir [118, s.2105]. Knoevenagel reaksiyasına əsaslanan bu reaksiya otaq temperaturunda etanol iştirakında aparılmışdır. Reaksiya nəticəsində alınan pirroliden-malonitrillər əsasında, tərkibində pirrol saxlayan imidazo[1,2-*a*]piridin törəmələri alınmışdır. Ədəbiyyatda göstərilən tədqiqat üsulundan [119, s.568] fərqli olaraq, bizim tərəfimizdən imidazo[1,2-*a*]piridin törəmələrinin sintezi üçün 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitril və ya 2-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metilen) malononitril, etilendiamin və malononitril arasında qaynadılmaqla üçkomponentli reaksiya aparılmışdır. Öncə eyni üsuldən istifadə edərək otaq temperaturunda reaksiya aparılmağa cəhd olunsada gözlənilən nəticə əldə olunmamışdır. Nüvə maqnit rezonansı spektrlərini analiz edərkən bir nüans nəzərə çarpdı ki, 2-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metilen)-malonitril əsasında sintez apardığımız zaman tetrahydroimidazo[1,2-*a*]piridin törəməsi,

2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitril əsasında isə dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin törəməsi alınmışdır. Belə təxmin olunur ki, dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin törəməsi oksidləşməyə davamlı olduğundan tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin törəməsinə çevrilmir. Nəticədə qeyd edə bilərik ki, tərəfimizdən katalizator istifadə olunmadan metanol mühitində qaynatmaqla ilk dəfə 5-amin-7-(1*H*-pirrol-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-dikarbonitril, 5-amin-7-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-1,2,3,7-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-dikarbonitril sintez olunmuşdur [145, s.60, 142, s.132].



Aşağıdakı reaksiya sxemində reaksiyanın təxmin olunan mexanizmi verilmişdir.



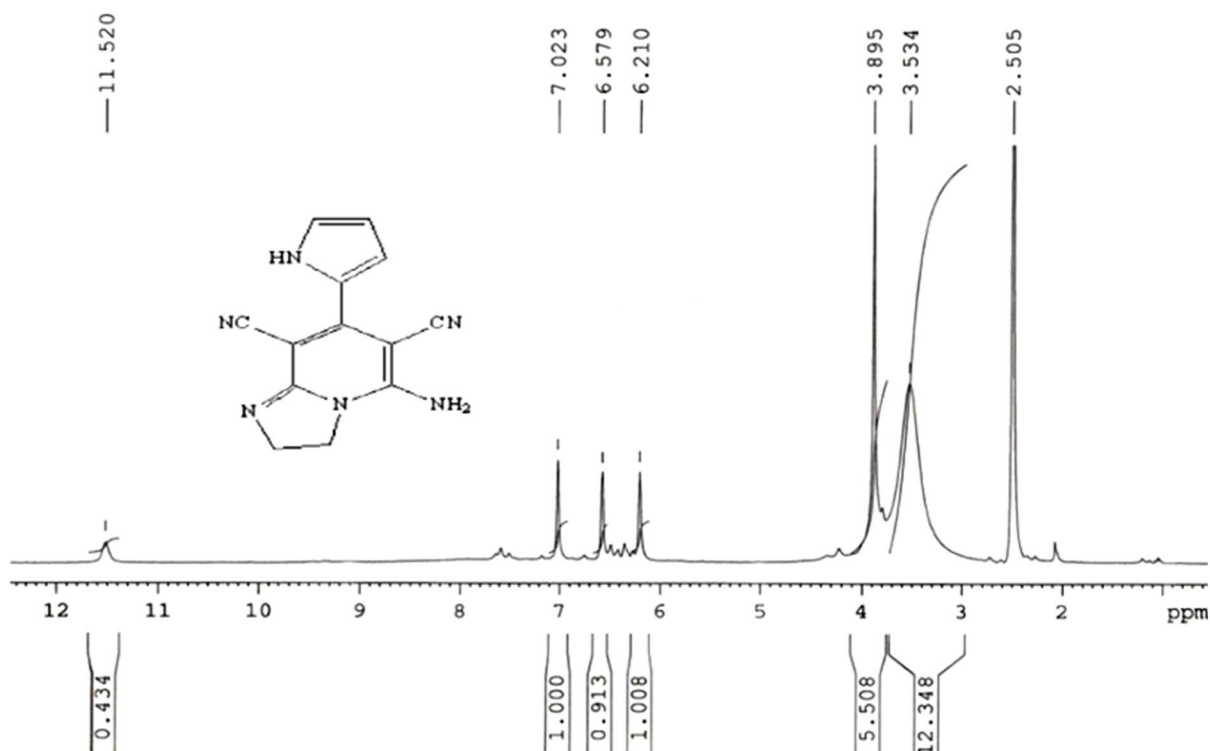


Belə təxmin olunur ki, birli amin əsas kimi malononitrilin protonunu qopararaq karbanion əmələ gətirir. Karbanion isə Mixael birləşmə reaksiyasının mexanizmi ilə 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitrillə və 2-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitrillə intermediat əmələ gətirir. Növbəti mərhələdə etilendiaminin nukleofil hücumu baş verir. Sonra ammoniyak ayrılır, bitsiklləşmə gedir və ən son mərhələdə oksidləşmə nəticəsində tetrahidroimidazopiridin törəmələri alınır.

Alınan birləşmələrin quruluşu  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopiyası ilə tədqiq olunmuşdur.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrləri Bruker Avance 300-MHz cihazında spektrometridə 300 təyin edilmişdir. Reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromotorafiya ilə (silifol UV-254, elüent-heksan-etilasetat, 4:1) nəzarət olunmuşdur.

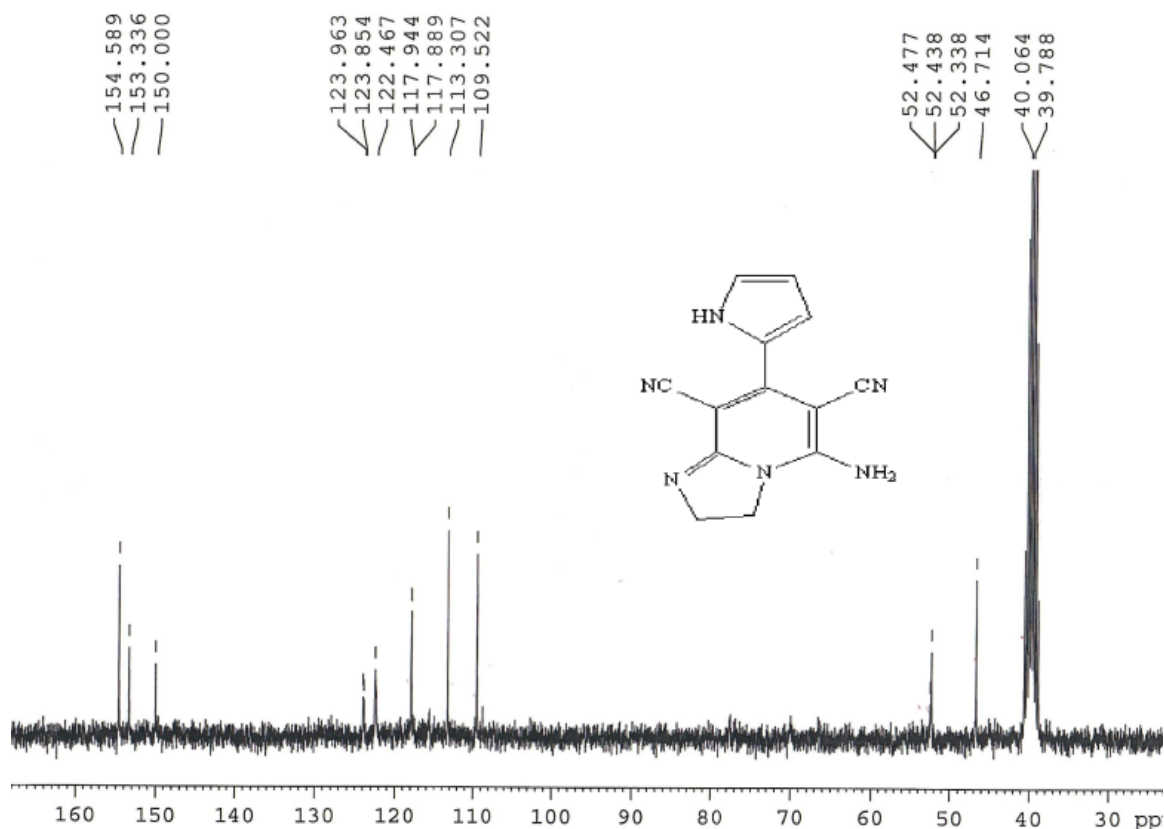
3.53 *m.h.*-də pirrol halqasının NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 3.89 *m.h.*-də imidazol halqasının iki  $\text{NCH}_2$  fraqmentinin dörd protonuna uyğun multripletin,

6.21 *m.h.*-də pirrol halqasının metilen (CH) qrupunun bir protonuna uyğun tripletin, 6.58 *m.h.*-də pirrol halqasının digər metilen qrupunun bir protonuna uyğun dubletin, 7.02 *m.h.*-də pirrol halqasının növbəti metilen qrupunun bir protonuna uyğun dubletin, 11.52 *m.h.*-də amin (NH<sub>2</sub>) qrupunun iki protonuna uyğun sinqletin olması, 5-amin-7-(1*H*-pirrol-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-dikarbonitrilin (33) əmələ gəlməsini təsdiq edir (Şəkil 2.6.15)



**Şəkil 2.6.15.** 5-Amin-7-(1*H*-pirrol-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-dikarbonitrilin <sup>1</sup>H NMR spektri

5-Amin-7-(1*H*-pirrol-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6,8-dikarbonitrilin (33) <sup>13</sup>C NMR spektrinə əsasən (Şəkil 2.6.16) imidazo halqasının iki metilen qrupunun karbonlarının siqnalı (CH<sub>2</sub>N) 40.06 və 46.71 *m.h.* sahələrdə, sianid qruplarının (CN) karbonlarına uyğun siqnalı 117.89 və 117.94 *m.h.* sahələrdə, siqnalı 150.00 *m.h.* sahədə, amin qrupu ilə əlaqəli karbonun siqnalı (=C-NH<sub>2</sub>) 153.34 *m.h.* sahədə və dördlü karbonun siqnalı isə 154.59 *m.h.* sahədə müşahidə olunmuşdur.

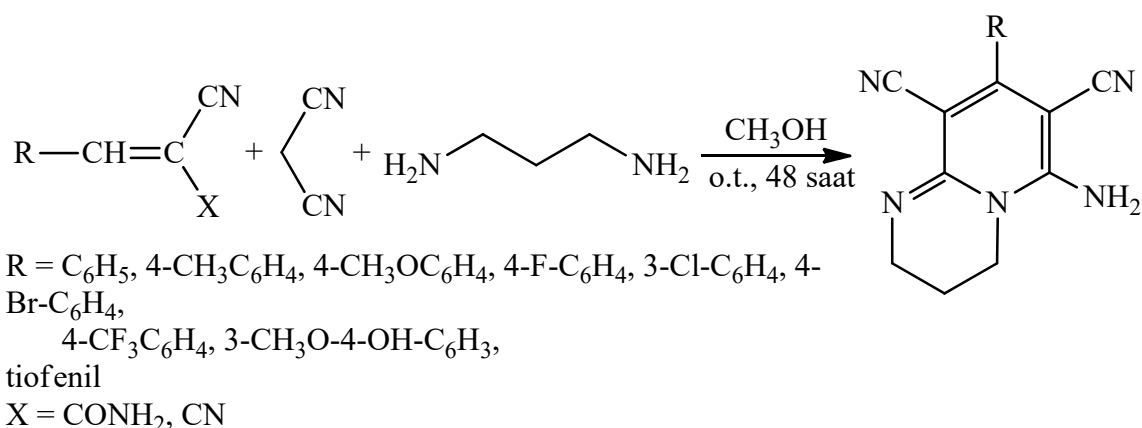


**Şəkil 2.6.16.** 5-Amin-7-(1*H*-pirrol-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-6,8-dikarbonitrilin <sup>13</sup>C NMR spektri

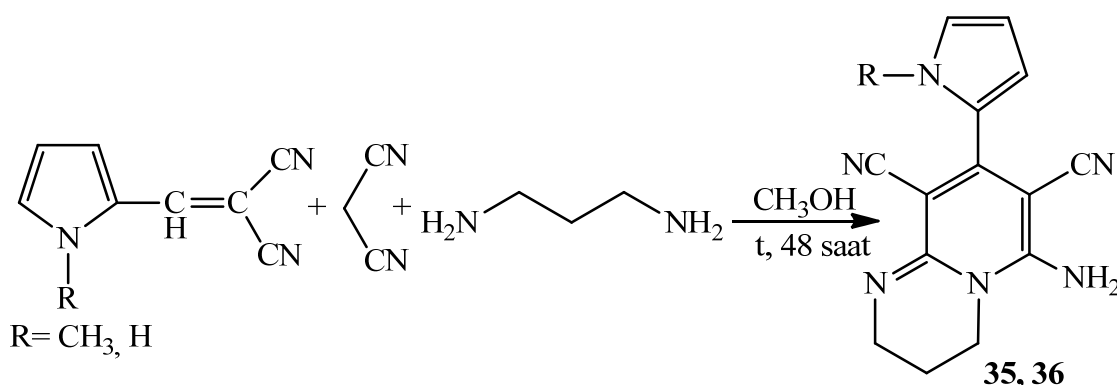
Dihidropiridin (DHP) törəmələri müxtəlif bioloji və farmokoloji təsirə malik dərman preparatlarının ən vacib komponentlərindən biridir. Bu maddələrin kalsium kanallarının modulyatoru kimi aktiv təbəqə sianoasetamidlər və aldehidlərin dikarbonilli birləşmələrlə müxtəlif katalitik sistemlərin iştirakında reaksiyasından qvanolizin, piridin, pirimidin, indol, imidazol, pıran kimi bir çox heterotsiklik birləşmələr sintez olunmuşdur. F.Nağıyev və həmkarları öz işlərində 3,4-dihidropiridin-2-on və 2-amin-4*H*-pıran törəmələrinin sintezini aparmışdır. O, metanol mühitində fərqli miqdarda metil piperazinin (MP) iştirakında müxtəlif ilidensianoasetamidlərin asetoasetanilidlə qarşılıqlı təsirindən müxtəlif piridon törəmələri sintez etmişdir. Reaksiya otaq temperaturunda 24-48 saat davam etmişdir. F.N.Nağıyev və həmkarları elmi tədqiqatları zamanı müxtəlif ilidenasetoamidlərlə (ilidenmalonitrillərlə), malonitril və 1,3-diaminopropanın metanol mühitində üçkomponentli reaksiyasını aparmışlar. Reaksiya 24-28 saat otaq temperaturunda davam etmiş və

polyarlaşmış ikiqat rabitə saxlayan dihidro[1,2-a]pirimidinlər sintez olunmuşdur [120, s.275].

Onlar piridilen siano asetamidlə (və ya piridilidenemalononitril) polyarlaşmış ikiqat rabitəli 2,6-dixlorobenziliden siano asetamid (və ya 2,6-dixlorbenziliden malononitril), malononitril və 1,3-diaminpropanın eyni şəraitdə üçkomponentli, birmərhələli reaksiyasından tetrahidropirido[1,2-a]pirimidin törəmələri əvəzinə dihidropirido[1,2-a]pirimidin sintez etmişlər [120, s.276].



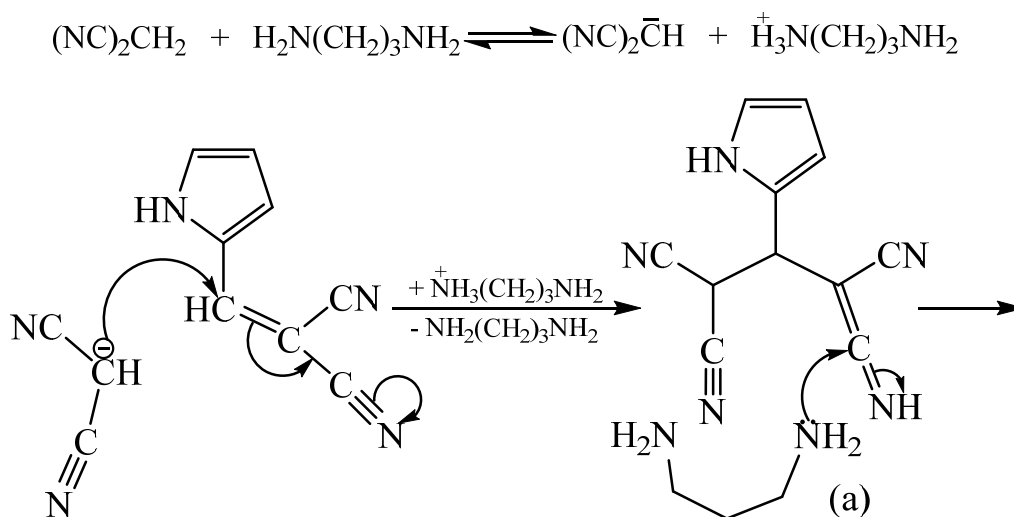
Bu tədqiqatın davamı olaraq bizim tərəfimizdən pirrolilmalononitril törəmələri, malonitril və 1,3-diaminpropanın eyni şəraitdə üçkomponentli birmərhələli sintezi aparılmış, amma otaq temperaturunda reaksiyanın getmədiyini müşahidə olunmuşdur. Bu səbəbdən sintez prosesi qaynadılmaqla davam etdirilmişdir.

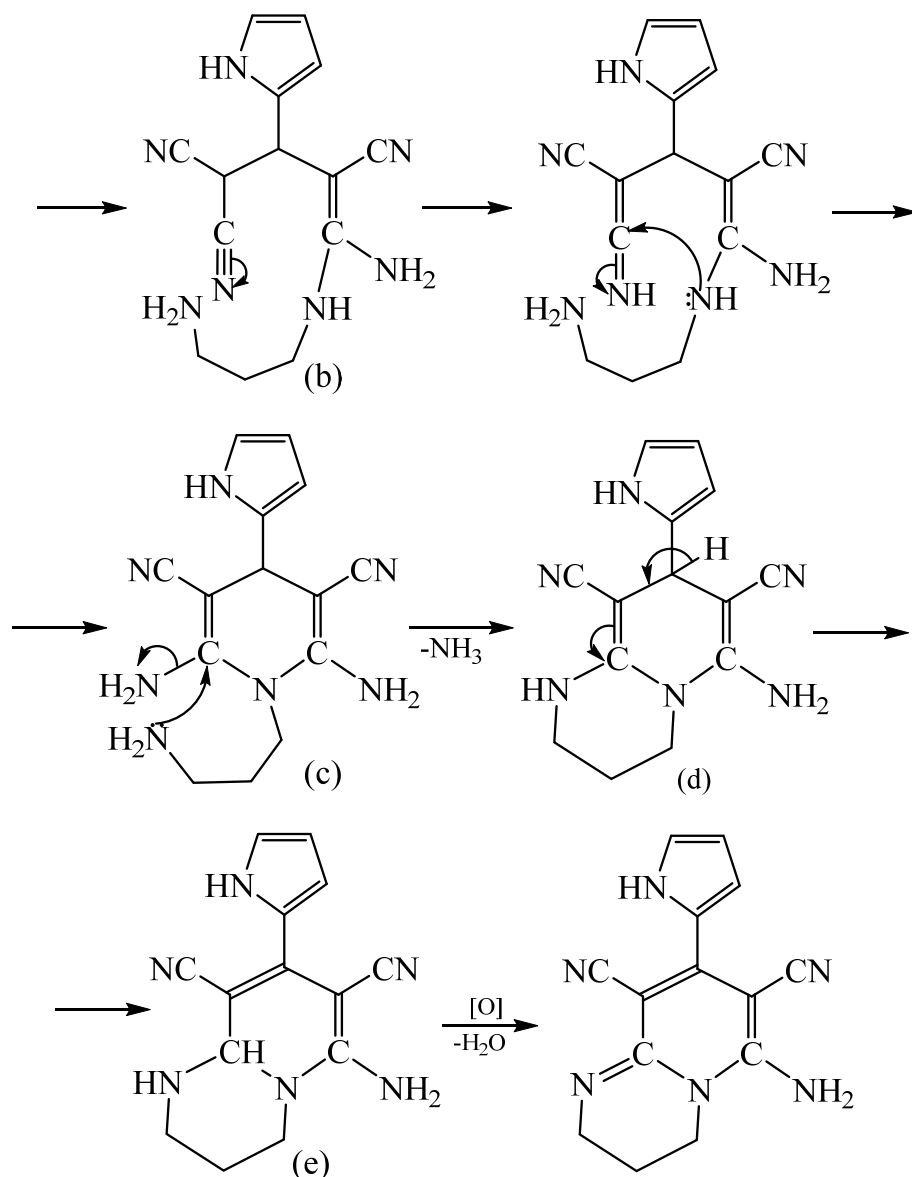


Propildiaminin müəyyən miqdarı bu reaksiya zamanı özünü əsasi katalizator kimi aparır. Eyni reaksiya mexanizmi ilə 6 üzvlü bitsiklik birləşmənin sintez olunduğunu müşahidə edirik. Yenə də pirrol-2-karboksialdehid və 1-metil pirrol-2-karboksialdehid

əsasında 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitril və 2-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il) metilen)malononitril törəmələri sintez olunmuşdur. Növbəti mərhələdə alınmış birləşmələrlə 1,3-diaminpropan və malononitrilin üçkomponentli reaksiyaları aparılmış, yeni piridopirimidin törəmələri, 6-amino-8-(1*H*-pirrol-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimi din-7,9-karbonitril və 6-amino-8-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-7,9-karbonitril sintez olunmuşdur. İmidazopiridin törəmələrinin sintezində də olduğu kimi reaksiya metanol mühitində katalizatorun iştirakı olmadan qaynatmaqla aparılmış və uyğun dihidropirido[1,2-*a*]pirimidin törəmələri sintez olunmuşdur [145, s.60, 142, s.132].

Reaksiyanın ehtimal edilən mexanizmi F.Nağıyevin işlərində olduğu kimidir. 1,3-diaminpropanın artıq miqdarının reaksiyada katalitik təsir göstərdiyi təxmin edilir. Amin malonitrilə təsir edərək onu nukleofil hissəciyə çevirir, o da öz növbəsində pirrolidenmalononitrilin elektrofil mərkəzinə həmlə edərək Mixael adduktu əmələ gətirir. Aminin NH<sub>2</sub> qrupunun azot atomu öz sərbəst elektron cütü ilə sianidin (CN) elektrofil mərkəzinə həmləsindən **(b)** aralıq intermediatı, sonra isə **(b)** aralıq intermediatında NH qrupunun azotu digər elektrofil mərkəz olan nitril qrupunun karbon atomuna həmlə edərək yeni **(c)** aralıq intermediatı formalaşdırır. Növbəti molekuldan ammoniyak ayrılır və **(d)** birləşməsi yaranır. Sonra **(d)** quruluşu elektron yerdəyişməsi ilə **(e)** quruluşuna çevrilir. Prosesin sonunda **(e)** birləşməsinin oksidləşməsindən molekuldan su ayrılır və uyğun piridopirimidin törəmələri əldə olunur [120, s.276].



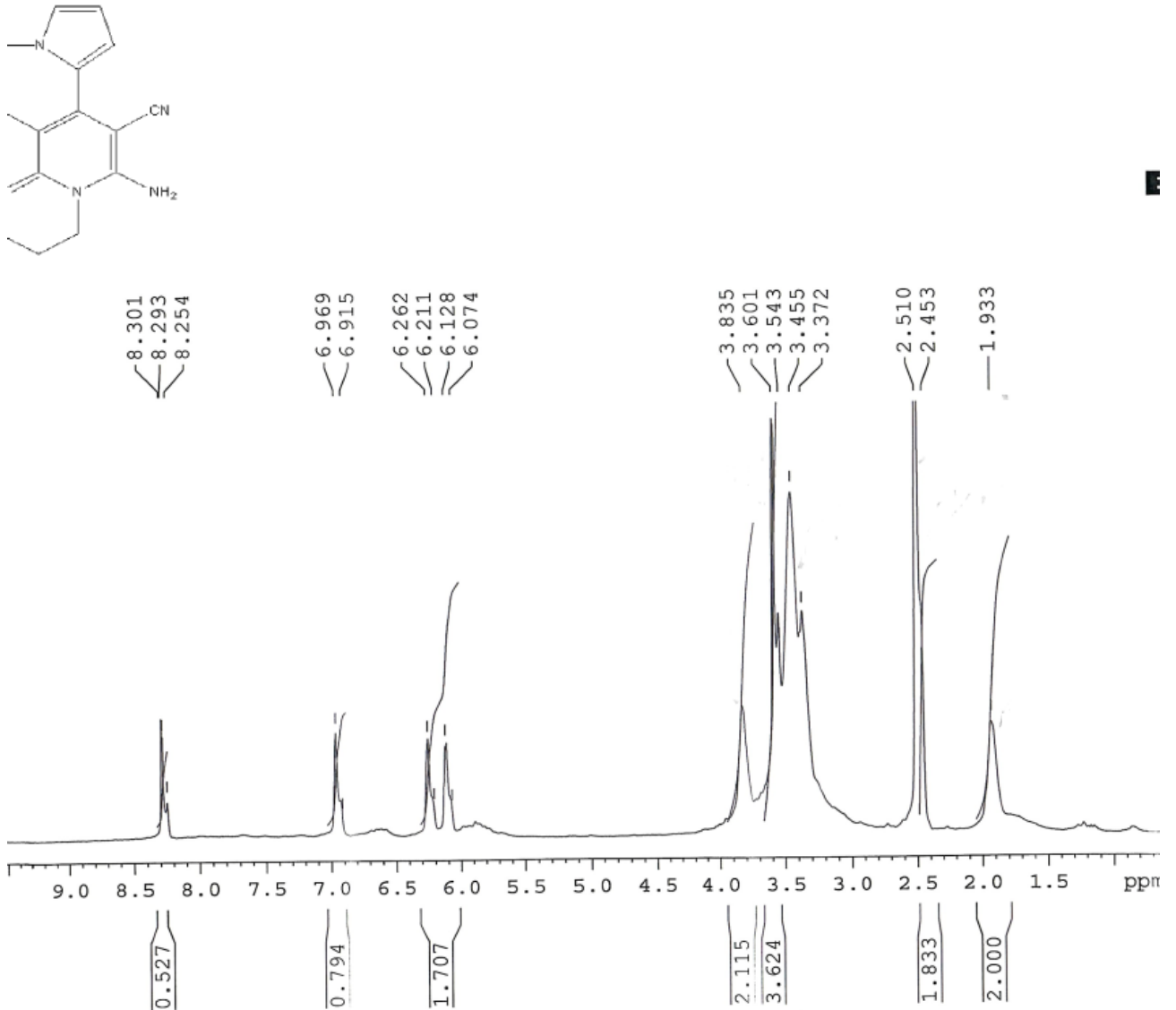


Reaksiya 48 saat davam etdirilmişdir. Sintez edilmiş maddələrin ərimə temperaturu Stuart SMP30 aparatında təyin olunmuşdur.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrləri Bruker Avance 300-MHs spektrometrində 300 və 75 MHs aralığında tədqiq olunmuşdur. Reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromotografiya ilə (silifol UV-254, elüent: heksan-etilasetat, 4:1) nəzarət olunmuşdur.

Aşağıda sintez olunmuş yeni piperidin törəmələrinin NMR spektrləri əks olunmuş şəkillər verilmişdir. Bu spektrlərə əsasən qeyd edə bilərik ki,  $^1\text{H}$  NMR spekstrinin 1.93 *m.h.* sahəsində piperidin halqasının metilen qrupuna ( $\text{CH}_2$ ) məxsus iki protona uyğun multipletin, 2.45 və 3.83 *m.h.*-də piperidin halqasına məxsus digər metilen qruplarının ( $2\text{CH}_2\text{N}$ ) dörd protonuna uyğun tripletlərin, 3.60 *m.h.*-də  $\text{NH}_2$  qrupunun iki protonuna uyğun sinqletin, 6.12 *m.h.*-də piperidin halqasının metin qrupunun ( $\text{CH}$ ) bir protonuna



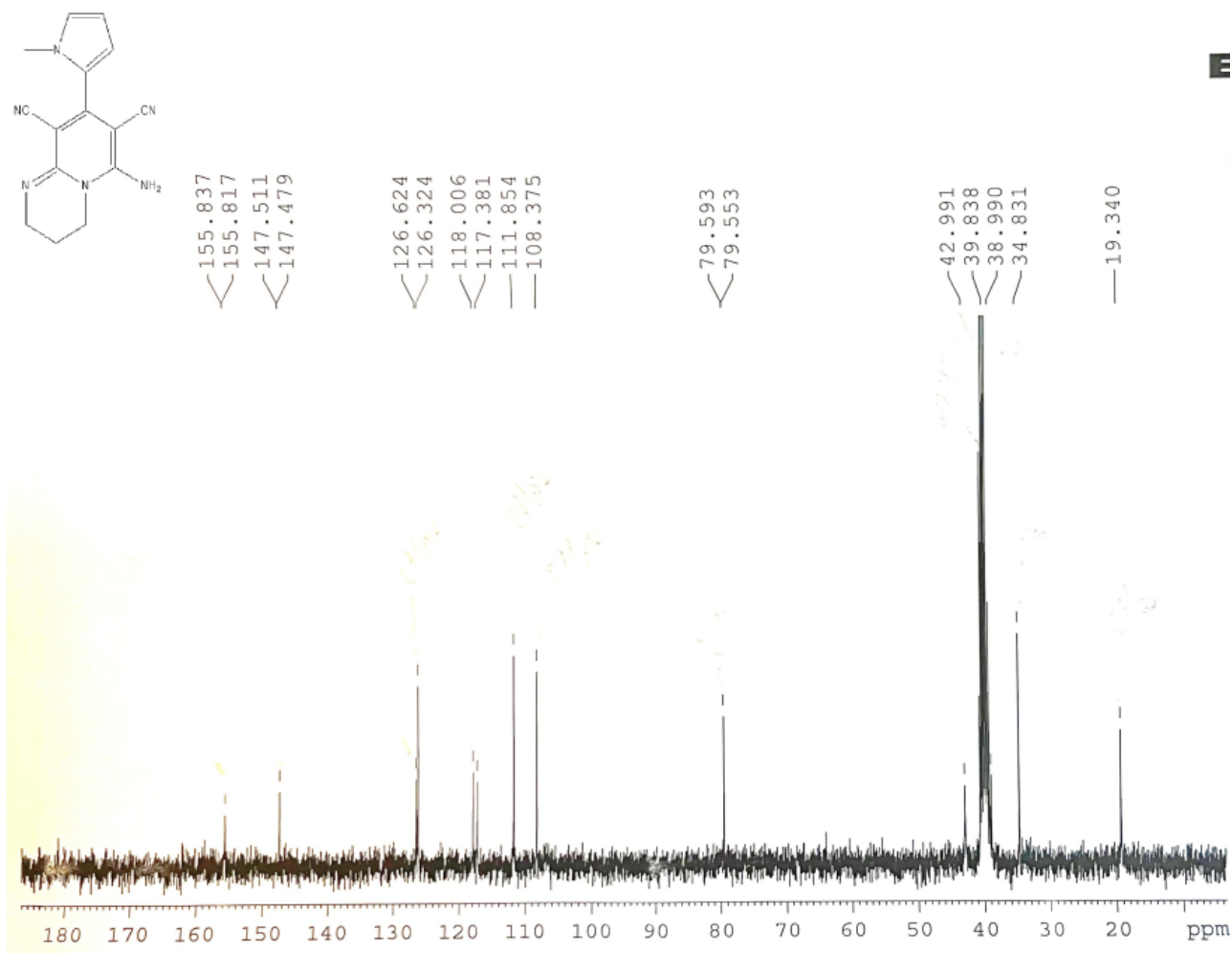
uyğun tripletin, 6.26 və 6.92 *m.h.*-də pirrol halqasının digər metin qruplarının (2CH) iki protonuna uyğun dupletlərin və 8.29 *m.h.*-də imin qrupunun (NH) bir protonuna uyğun sinqletin müşahidə olunması 6-amino-8-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-7,9-karbonitrilin (36) alınmasını sübut edir (Şəkil 2.6.17).



**Şəkil 2.6.17.** 6-Amino-8-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-7,9-karbonitrilin <sup>1</sup>H NMR spektri

6-Amino-8-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-7,9-karbonitrilin <sup>13</sup>C NMR spektrinə əsasən pirimidin halqasının üç metilen qruplarının (3CH<sub>2</sub>) karbonlarının siqnalı uyğun olaraq 19.34, 34.83 və 42.99 *m.h.* sahələrdə, sian (CN) qrupları ilə əlaqəli dördlü karbonların (=C<sub>dördlü</sub>-CN) siqnalları 38.99 və 79.59 *m.h.*-

də, pirrol halqasının metin qruplarının ( $\text{CH}_{\text{pir}}$ ) karbonlarının siqnalları 108.37, 111.85, 126.32 *m.h.*-də, sian qruplarının ( $2\text{CN}$ ) karbonlarının siqnalları 117.38 və 118.01 *m.h.*-də, pirrol halqası ilə əlaqəli dördlü karbonun ( $=\text{C}_{\text{dördlü}}$ ) siqnalı 126.62 *m.h.*-də, pirimidin halqasının amin qrupu ilə əlaqəli dördlü karbon atomunun ( $=\text{C}_{\text{dördlü}}-\text{NH}_2$ ) siqnalı 147.48 *m.h.*-də və nəhayət iki azot atomu ilə əlaqəli üçlü karbon atomunun ( $\text{N}=\text{C}_{\text{dördlü}}-\text{N}$ ) siqnalı isə 155.81 *m.h.*-də müşahidə olunmuşdur (Şəkil 2.3.18).



**Şəkil 2.6.18.** 6-Amino-8-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a] pirimidin-7,9-karbonitrilin  $^{13}\text{C}$  NMR spektri

#### 2.6.4. 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitrilin benzoilaseton və ya asetoasetanilid ilə Mixael birləşmə reaksiyası

Bildiyimiz kimi üzvi kimyada Mixael birləşmə reaksiyaları C–C rabitə əmələ

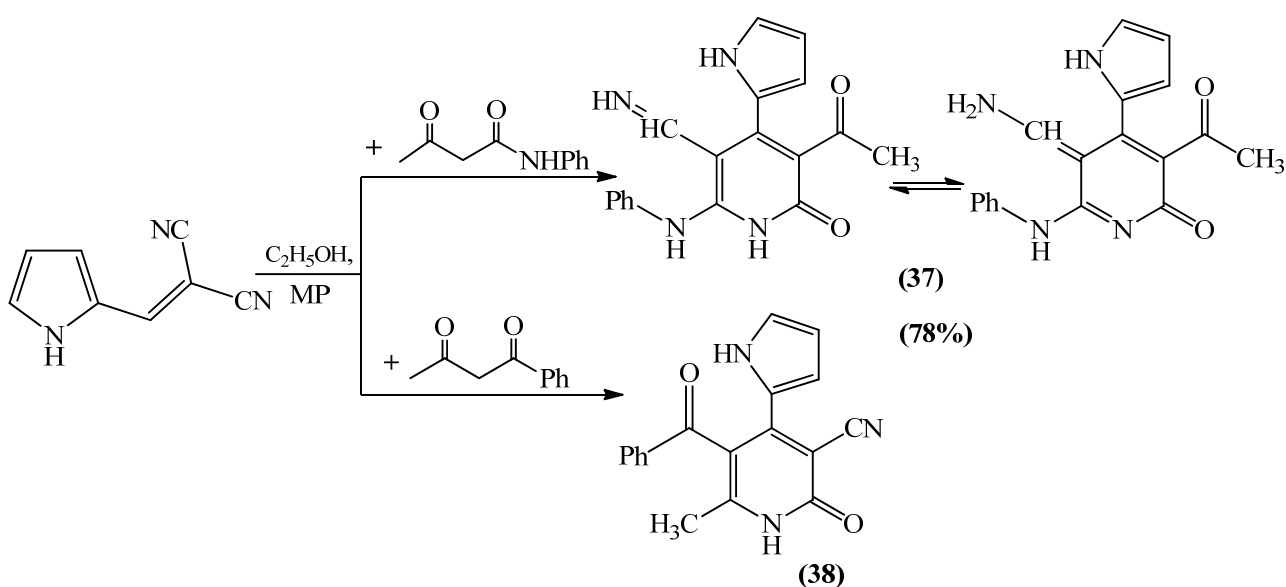
gəlməsinin ən ilkin məlum olan reaksiyalarından biridir. Bu reaksiyalar əsasında müxtəlif katalizator və mühitdən istifadə olunaraq bir çox yeni məhsullar əldə etmək olar.

Ədəbiyyatda F.N.Nağıyev və həmmüəllifləri tərəfindən Mixael birləşmə reaksiyası ilə *p*-metil, *p*-nitro əvəzli benzilidinmalonitril və tiofenilidenemalonitril asetoasetanilidlə metanol mühitində 60-65°C 4-6 dəqiqə müddətində uyğun asetiləvəzli piridin törəmələri sintez edilmişdir [105, s.34]. NMR tədqiqatları zamanı bu birləşmələrdə keto-enol tautomerlik olduğu müşahidə olunmuşdur. <sup>1</sup>H NMR tədqiqatı ilə keto formanın üstünlük təşkil etdiyini müəyyən edilmişdir.

Bu işlərin davamı olaraq biz 2-((1*H*-pirrol-2-il) metilen) malononitrillə asetoasetanilid və benzoil aseton kimi metilen aktivlərin ikikomponentli birmərhələli reaksiyasını aparmışıq. Maddələrin metanol mühitində metil piperazinin katalitik təsiri ilə qarşılıqlı təsirindən uyğun pirrol əvəzli piridin törəmələri sintez etmişik. Reaksiyalar əks soyuducu ilə təchiz olunmuş sistemdə qaynatmaqla aparılmışdır [146, s.59].

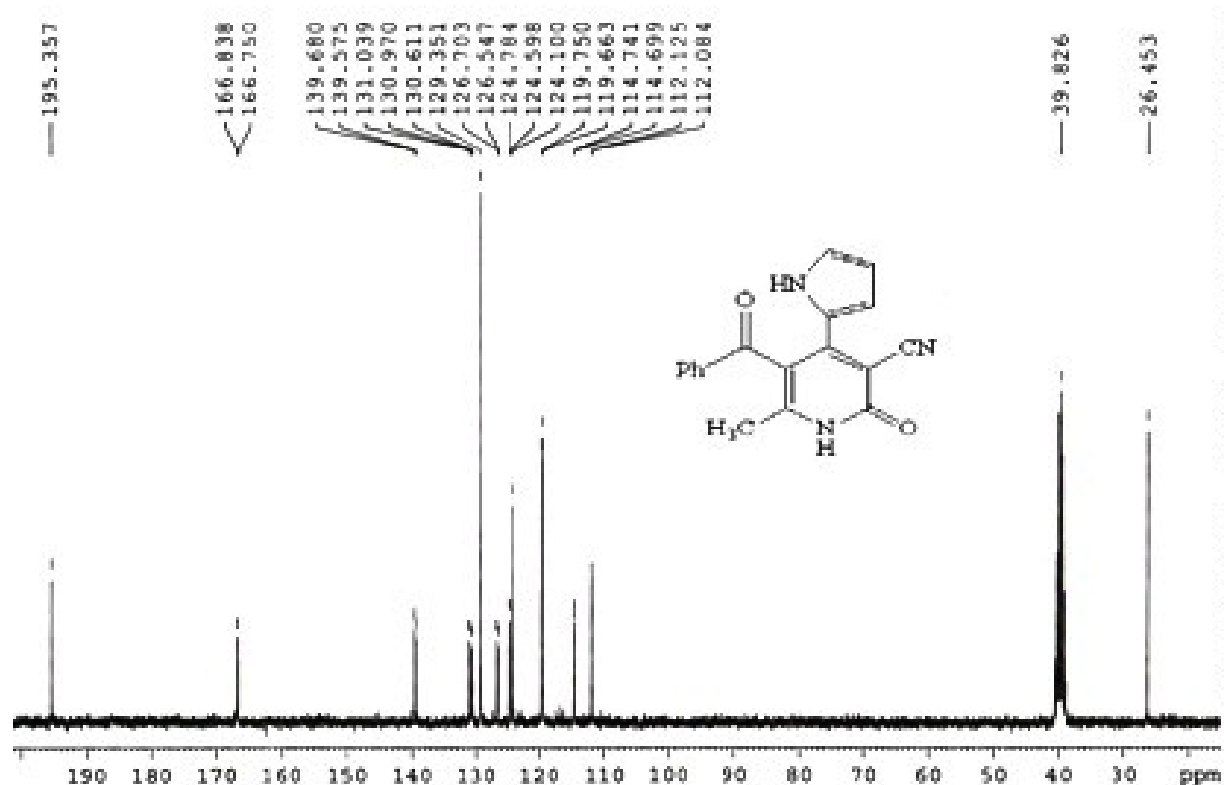
2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitrilin benzoil asetonla reaksiyasından 5-benzoil-6-metil-2-okso-4-(1*H*-pirrol-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-karbonitril sintez olunmuşdur.

Asetoastenalidlə reaksiya zamanı isə iki tautomer 3-asetil-5-(iminometil)-6-(fenilamino)-4-(1*H*-pirrol-2-il)piridin-2(1*H*)-on və 3-asetil-5-(aminometilen)-6(fenilamino)-4-(1*H*-pirrol-2-il)piridin-2(1*H*)-on sintez olunmuşdur [146, s.59].



Alınan yeni maddələrin quruluşu NMR spektrləri vasitəsilə təsdiq olunmuşdur.

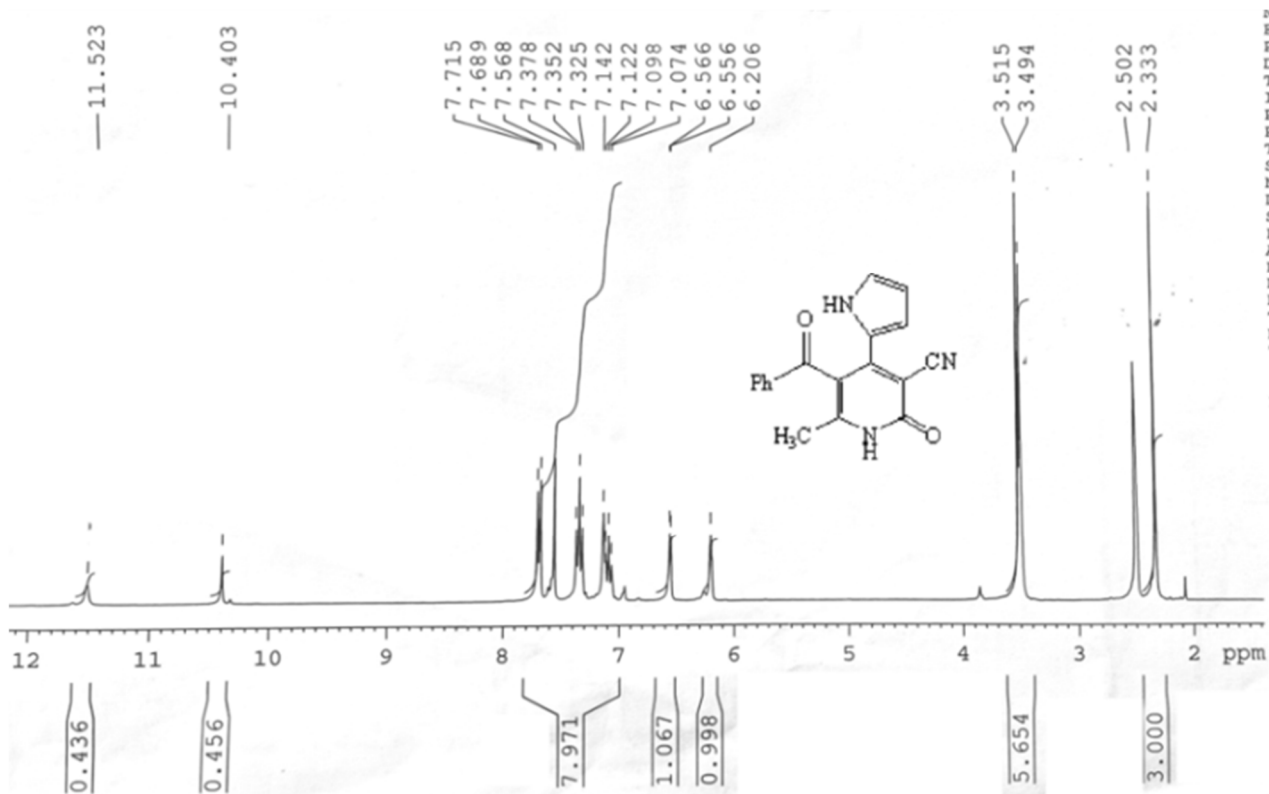
$^1\text{H}$  NMR spektrinin 2.33 *m.h.* sahəsində metil qrupunun ( $\text{CH}_3$ ) üç protonuna uyğun sinqlet, 6.21 *m.h.* sahəsində pirrol halqasının metin qrupunun ( $\text{CH}_{\text{pir}}$ ) bir protonuna uyğun triplet, 6.57 *m.h.* və 7.07 *m.h.* sahələrində pirrol halqasının digər metin qruplarının ( $2\text{CH}_{\text{pir}}$ ) iki protonuna uyğun dupletlər, 7.32-7.71 *m.h.* sahələrdə aril halqasının ( $5\text{CH}_{\text{ar}}$ ) beş protonuna uyğun multiplət, 10.40 *m.h.* sahədə pirrol halqasının imin qrupunun ( $\text{NH}$ ) bir protonuna uyğun sinqlet və 11.52 *m.h.* sahədə isə piridin halqasının imin qrupunun ( $\text{NH}$ ) bir protonuna uyğun sinqlet müşahidə olunması, 5-benzoil-6-metil-2-okso-4-(1*H*-pirrol-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-karbonitrilin (38) sintez olduğunu sübut edir (Şəkil 2.6.19).



**Şəkil 2.6.19.** 5-Benzoil-6-metil-2-okso-4-(1*H*-pirrol-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-karbonitrilin  $^{13}\text{C}$  NMR spektri

5-Benzoil-6-metil-2-okso-4-(1*H*-pirrol-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-karbonitrilin (38)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrinə əsasən metil qrupunun ( $\text{CH}_3$ ) signalı 26.45 *m.h.* sahədə, pirrol halqasının metin qruplarının ( $\text{CH}_{\text{pir}}$ ) siqnalları uyğun olaraq 112.08 *m.h.*, 119.66

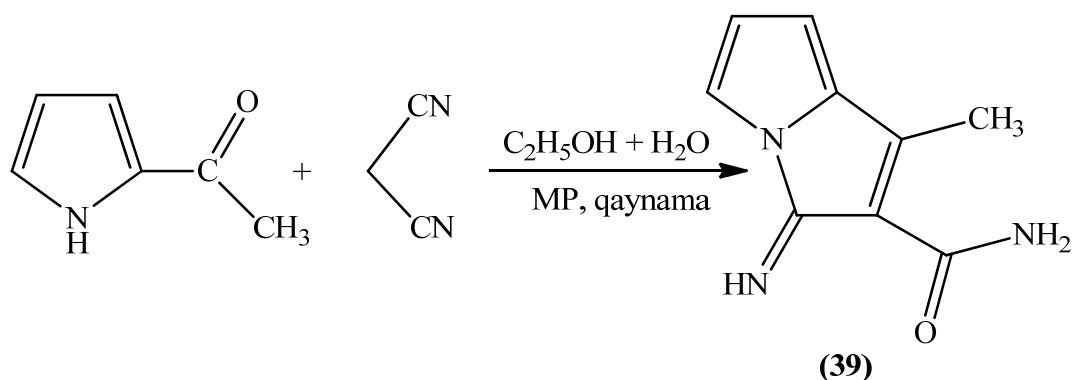
*m.h.*, 124.60 *m.h.* sahələrdə, sian qrupunun (CN) karbonunun siqnalı 114.80 *m.h.* sahədə, aromatik halqanın karbonlarının siqnalları 126.70-131.04 *m.h.* sahələrdə, karbonil qrupunun (C=O) siqnalı isə 195.36 *m.h.* sahədə müşahidə olunmuşdur (2.6.20).



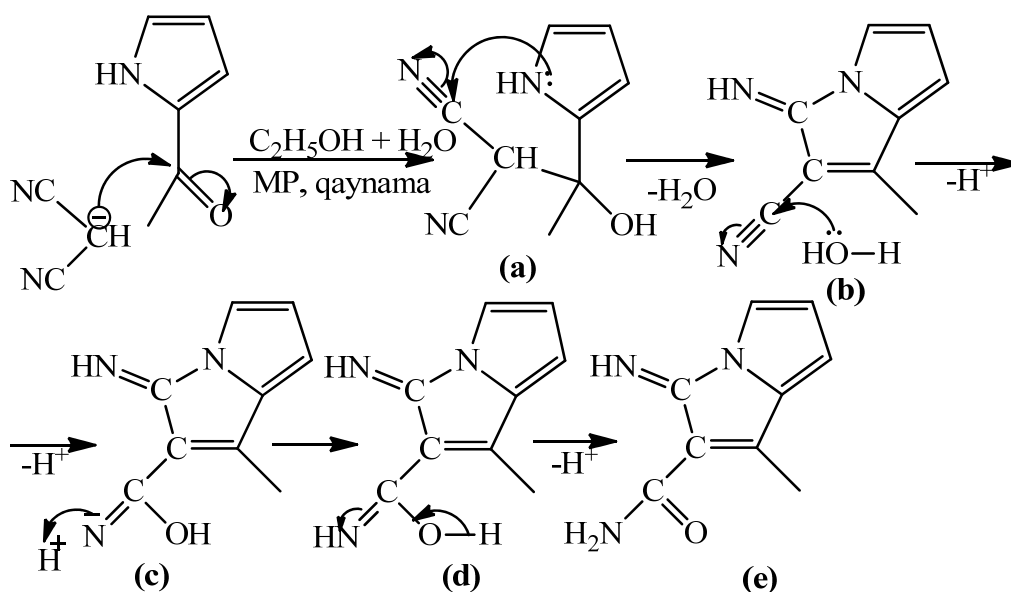
**Şəkil 2.6.20.** 5-Benzoil-6-metil-2-okso-4-(1*H*-pirrol-2-il)-1,2-dihidro-piridin-3-karbonitrilin <sup>1</sup>H NMR spektri

### 2.6.5. 2-Asetil pirrol ilə malondinitril arasında reaksiya

Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi pirrol-2-karboksialdehidin malonitrillə reaksiyasından Knoevenagel kondensləşməsi əsasında uyğun pirrolidenmalonitril törəmələri sintez etmişdik. Ədəbiyyatda 2-asetil pirrolun malondinitrillə reaksiyasından pirroliden malonitril törəməsi sintez olunmuşdur [86, s.39]. Lakin biz 2-asetil pirrolun malondinitrillə reaksiyasını apararkən, fərqli nəticə ilə qarşılaşdıq. Eyni mol miqdarda 2-asetil pirrolun malondinitrillə etanol və su mühitində metil piperazin iştirakında əks soyuducuda qaynadılmasından 3-imino-1-metil-3*H*-pirrolizin-2-karboksiamid alınır.



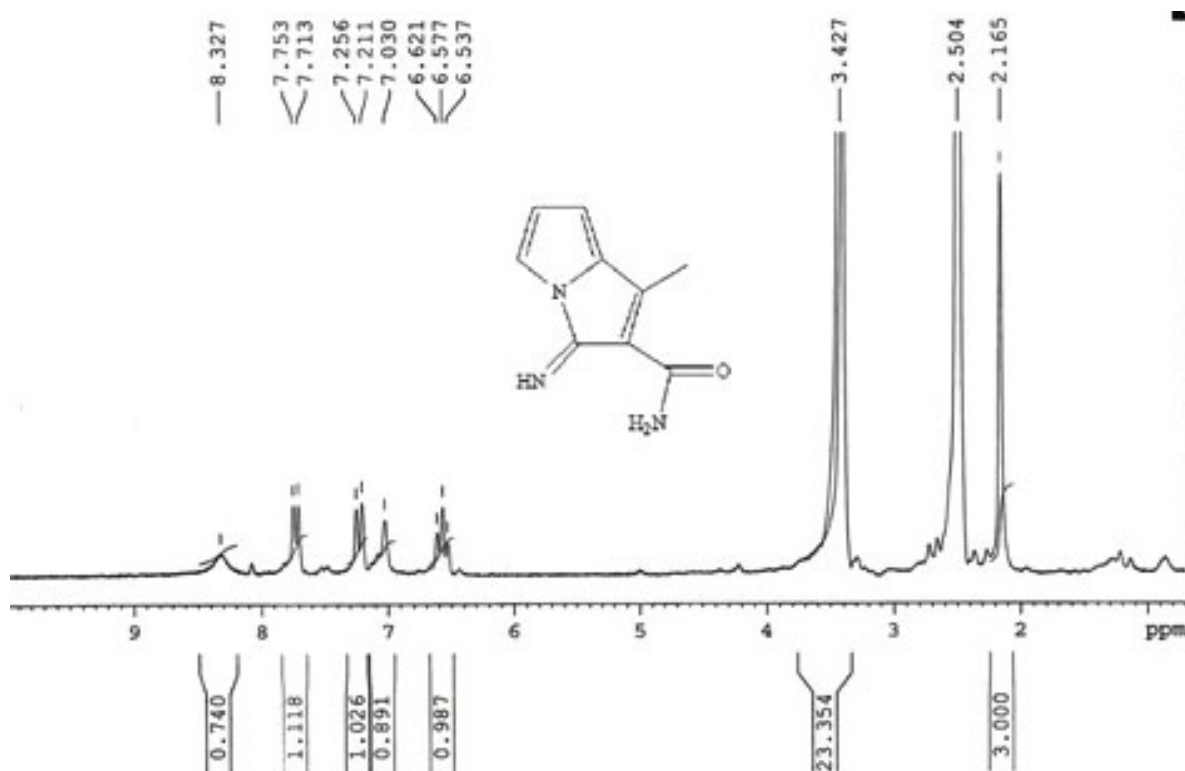
Aşağıda verilmiş reaksiya mexanizminə əsasən belə təxmin olunur ki, metil piperazin əsas kimi malondinitrilin protonunu qopararaq onu nukleofil hissəciyə çevirir. Alınan nukleofil hissəcik 2-asetil pirrolun elektrofil mərkəzinə həmlə edərək (a) aralıq məhsulunu əmələ gətirir. Növbəti mərhələdə sian qrupunda elektron sıxlığının azota doğru yönəlməsi ilə yeni elektrofil mərkəz alınır və pirrol halqasının azotunun öz elektron cütü ilə bu mərkəzə həmləsi nəticəsində və (b) intermediatı alınır. Reaksiyanın davamında suyun ayrılması ilə (c) növbəti 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 elektronyerdəyişmələri 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.



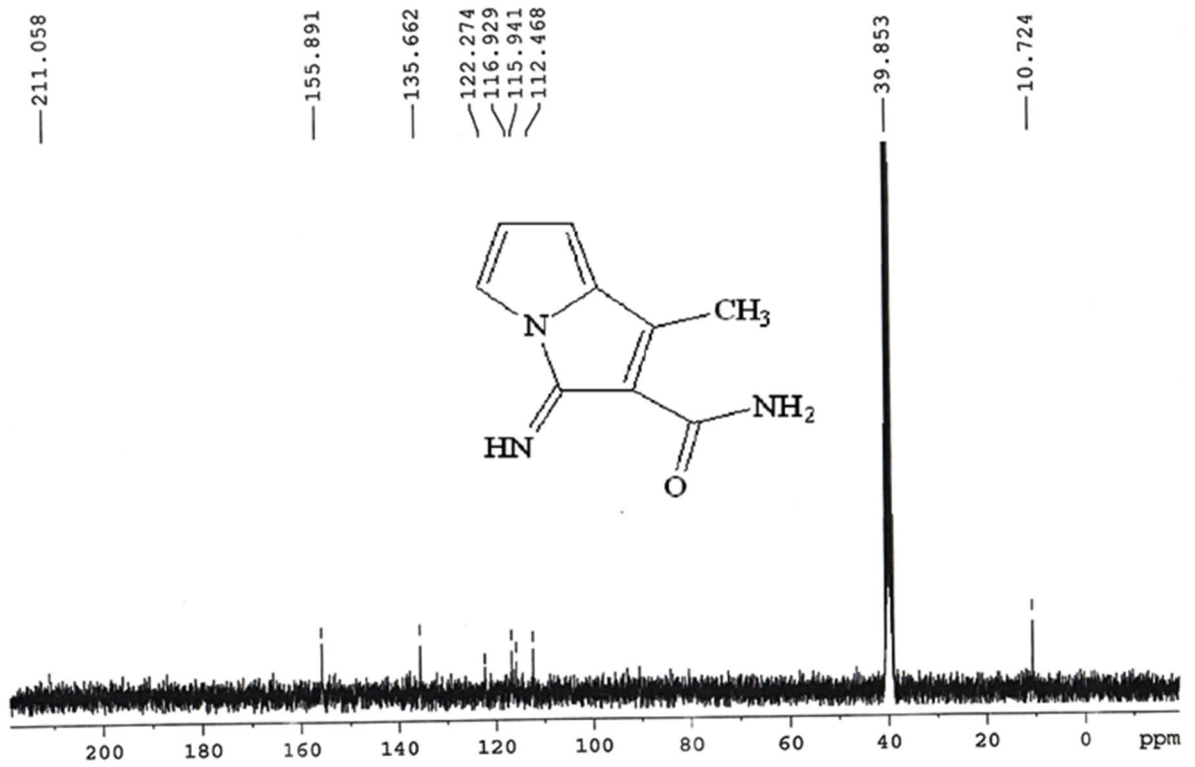
Alınan maddələrin  $^1\text{H}$  və  $^{13}\text{C}$  NMR spektrləri Bruker Avance 300-MHs spektrometrində tədqiq olunmuşdur.

$^1\text{H}$  NMR 2.17 *m.h.* sahəsində metil qrupunun üç protonuna uyğun sinqletin, 3.43 *m.h.* sahəsində imin NH qrupunun bir protonuna uyğun sinqletin, 6.58 *m.h.* sahəsində pirrol halqasına məxsus metin (CH) qrupunun bir protonuna uyğun tripletin, 7.21 və 7.75 *m.h.* sahələrində pirrol halqalarının digər metin (CH) qruplarının iki protonuna uyğun dupletlərin, 8.33 *m.h.* sahəsində amin ( $\text{NH}_2$ ) qrupunun iki protonuna uyğun sinqletin olması 3-imino-1-metil-3*H*-pirrolizin-2-karboksiamidin (39) alındığını sübut edir (Şəkil 2.6.21).

3-imino-1-metil-3*H*-pirrolizin-2-karboksiamidin (39)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrinə əsasən ( $\delta$ , ppm) metil qrupunun ( $\text{CH}_3$ ) siqnalı 10.72 *m.h.* sahədə, pirrol halqasının karbonlarının siqnalları 112.47 *m.h.*, 115.94 *m.h.* və 116.4 *m.h.* imin qrupu ilə əlaqəli karbon atomunun ( $\text{C}=\text{NH}$ ) siqnalı 155.89 *m.h.* sahədə, karbonil qrupunun karbon atomunun ( $\text{CO}$ ) siqnalı müşahidə olunmuşdur. 211.05 *m.h.* sahədə müşahidə olunmuşdur (Şəkil 2.6.22).



Şəkil 2.6.21. 3-İmino-1-metil-3*H*-pirrolizin-2-karboksiamidin  $^1\text{H}$  NMR spektri



Şəkil 2.6.22. 3-İmino-1-metil-3*H*-pirrolizin-2-karboksiamidinin  $^{13}\text{C}$  NMR spektri



### III FƏSİL

## SİNTEZ OLUNAN BİRLƏŞMƏLƏRİN TƏTBİQİ

### 3.1. Sintez olunan yeni birləşmələrin karboanhidraza, asetilxolinesteraza və $\alpha$ -qlükozidaza fermentlərə inhibəedici təsiri

İzoenzimlər olan karbonik anhidrazalar (CAs, EC 4.2.1.1) bütün orqanizmlərin filogenetik ağaclarında iştirak edirlər və və ən azından səkkiz fərqli genetik ailələrlə kodlaşdırılır [50, s.354; 30, s.359]. CAs güclü turşu (hidroksonium ionu,  $H_3O^+$ ) və zəif əsas (bikarbonat,  $HCO_3^-$ ) əmələ gəlməsi ilə gedən vacib əhəmiyyətli bioloji reaksiya olan karbon dioksidin ( $CO_2$ ) hidratlaşması reaksiyasında katalizator rolunu oynayır [84, s. 103762, 18, s.172]. CAs pH balansının tənzimləməkdən tutmuş metabolizmaya qədər bir çox mühüm biokimyəvi proseslərin iştirakçısıdır. Bu fermentlərin anormal səviyyəsi insan orqanizmindəki xəstəliklərlə bağlıdır [47, s.12721, 45, s.127 869]. Yuxarıda qeyd etdiklərimizin nəticəsi olaraq bir çox xəstəliklərə səbəb olan izoformları inhibitorlaşdırmaq üçün güclü yanaşma tapmaq lazımdır [175, s.103627,]. CA inhibitorları (CAIs) turşu-əsas balansının pozulması, mədə-on iki barmaq bağırsağın yarası, nevroloji pozğunluqlar və qlaukoma kimi bir çox sahələrdə farmakoloji tətbiq tapmışlar. Sulfanilamidlər CAIs kimi çox effektiv olmaqlarına baxmayaraq, onlar adətən insanlar və məməlilərdə mövcud olan bir çox  $\alpha$ -CA izoformları üçün qeyri-seçici inhibitor olduqlarından, seçici CAIs izoformlarının yeni sinifləri tədqiq olunmuşdur [178, s. 127803].

Alzheimer xəstəliyi, (AD) qlobal miqyasda dünya üzrə bütün yaşlılarda demensiyaya səbəb ola biləcək çoxşaxəli və geniş yayılmış neyrodegenerativ xəstəlikdir. Çox təəssüf ki, son zamanlar Altsheymer xəstəliyinin “*cavanlaşması*” prosesi gedir və bununla əlaqədar bu xəstəliyin müalicəsinə olan maraq da artmışdır [155, s. 53 30]. Xolinergik yollar Altsheymer xəstəliyinin inkişafı ilə, xolinergik itki isə bu xəstəlik zamanı demensiyanın şiddəti ilə əlaqəli olduğundan, simptomların müalicəsi üçün istifadə olunan bir çox farmoterapevtik vasitələr, tərkiblərində asetilxolinesteraza inhibitorları (AChEI) saxlayırlar [44, s.192]. Asetilxolinesteraza inhibitorunun tətbiqi

Altsheymer xəstəliyinin müalicəsi üçün beyində asetilxolin səviyyəsinin artırılmasında effektiv və mümkün strategiyadır. Bundan əlavə AchEI tibbi praktikada qlaukoma və miasteniyanın, degenerativ sinir əzələ pozğunluqlarının müalicəsində istifadə olunur. Son zamanlar isə Altsheymerin müalicəsi üçün də tətbiq olunur. Üstəlik, bundan əlavə, xolinesteraza inhibitorları insanlarda və məməlilərdə zəhərli reaksiyalar yarada bilən pestisidlər kimi geniş istifadə edilir [31, s.129].

Şəkər ümumdünya səviyyəsinin ən vacib qlobal problemlərindən biridir. Bu xəstəlik qanda qlükozanın miqdarının yüksəlməsi ilə əlaqədar olaraq maddələr mübadiləsinin pozulması ilə xarakterizə olunur. Məlumdur ki, yeməkdən sonra hiperqlikemiya şəkərin müalicəsində mühüm rol oynayır [66, s.103972, 99, s.103897].  $\alpha$ -qlükozidaza mədənin xolinergik epitel toxumasında olur iki və daha artıq karbohidratlar arasında qlükozid rabitəni hidroliz edərək, onların həzm olunmasını təmin edir. Effektiv hipopqlikemik üsulların inkişafı üçün aparılan çoxsaylı tədqiqatlar  $\alpha$ -qlükozidazanın inhibitorlaşdırılması daxil olmaqla molekulyar terapiya üçün bir çox hədəflərin kəşfinə gətirib çıxardı.  $\alpha$ -qlükozidaza inhibitorları (AGI) peroral hipopqlikemik amillərin üçüncü sinifinə aiddir. Son zamanlar potensial və güclü şəkər əleyhinə vasitələrin mənbəyi kimi bioloji-aktiv maddələrə tədqiqatçıların marağının artması müşahidə olunur [70, s.1513].

Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq, yeni sintez etdiyimiz enamin və pirrol törəmələrinin şəkərli diabet, qlaukoma və Alzheimer xəstəliyi daxil olmaqla bəzi qlobal xəstəliklərlə əlaqəli insan karbnik anhidraza hCA izoenzimlərinə, asetilxolinesteraza və  $\alpha$ -qlükozidaza fermentlərinə qarşı inhibəedici xassələri tədqiq olunmuşdur [103, s.146].

### **3.1.1. Karbonik anhidraza təmizlənməsi və inhibitorlaşmasının analizi**

Affin xromatoqrafiyası ferment və substrat arasında yüksək spesifik qarşılıqlı təsirə əsaslanan biokimyəvi qarışıqın ayrılması üçün ümumi və səmərəli üsuldur. Sefaroz-4B-L-tirozin-sulfanilamid (SBTS) materialı insan karbonik anhidrazanın saxlanması üçün seçici affin matrisi kimi istifadə edilmişdir. hCA-ların kataliz etdiyi

ən ehtimal olunan reaksiya p-nitrofenilasetatın (PNA) p-nitrofenola (PNP) və asetata çevrilməsidir. hCA-ların fəaliyyəti spektrofotometrik olaraq xüsusi metodlarla təyin edilmişdir. Bir hCA vahidi 3 dəqiqə ərzində 348 nm-də 25°C-də p-nitrofenilasetatın p-nitrofenola çevrilməsi zamanı udulan hCA miqdarıdır. SBTS yaxınlıq xromatoqrafiyası prosesləri zamanı hCA-ların miqdarı 280 nm-də və zülalın miqdarı daha əvvəl təsvir edildiyi kimi 595 nm-də müəyyən edilmişdir. Standart zülal kimi iribuynuzlu heyvanların zərdablarından istifadə edilmişdir. hCA izoenzimlərinin təmizliyini yoxlamaq üçün Laemle proseduruna uyğun olaraq, tərkibində 0,1% natrium dodesil sulfat olan iki fərqli qatılığa malik akrilamidən (10 və 3%) istifadə olunmuşdur. [103, s.147].

### **3.1.2. Asetilxolinesterazanın inhibitorlaşmasının analizi**

Asetilxolinesterazanın aktivliyinin enamin və pirrolların yeni törəmələri vasitəsilə olunmuş inhibitorlaşması prosesini öncə də qeyd edildiyi kimi ilk dəfə Ellman və digərləri tərəfindən spektrofotometrik üsulla təyin etmişlər. Hər iki reaksiyada substrat qismində asetilxolin yodid (AChI) istifadə olunmuşdur. AChI substratlarının maksimal udulması 412 nm dalğa uzunluğunda aparılmışdır [103, s.147].

### **3.1.3. $\alpha$ -Qlikozidazanın inhibitorlaşdırılmasının analizi**

$\alpha$ -qlikozidazanın enamin və pirrolların yeni törəmələri vasitəsilə inhibitorlaşdırılmasının effektivliyi Tao və başqaları tərəfindən tətbiq olunmuş prosedura [103, s. 148] uyğun p-nitrofenil-D-qlikopiranozidin (pNPG) vasitəsilə qiymətləndirilmişdir. Spektrofotometrik udma 405 nm dalğa uzunluğunda ölçülmüşdür. IC<sub>50</sub> vahidi yeni enamin və pirrol törəmələrinin aktivliyinin (%) qatılığından asılılıq qrafikinə əsasən hesablanmışdır [103, s.148].

### **3.1.4. Fermentlərin inhibitorlaşma prosesinin nəticələri**

Bu tədqiqat işində affın xromatoqrafiyası tətbiq edilməklə mürəkkəb qarışıqların

tərkibindəki təmizlənəcək bioloji molekulların zülalların bəzi molekulyar xassələrini daşıyan xüsusi liqandlarla təmizlənir. Ferment və digər zülallar da daxil olmaqla bioloji makromolekullar digər molekullarla müxtəlif rabitə və əlaqələr vasitəsilə yüksək spesifiliklə qarşılıqlı təsirdə olurlar. Bu qarşılıqlı əlaqələrə ion qarşılıqlı təsirləri, hidrogen rabitəsi, disulfid körpüləri və hidrofob əlaqələr daxildir. Affin xromotoqrafiyasının yüksək seçiciliyi hədəf molekulunun kolon daxilində öncədən qarşılıqlı təsirdə olduğu arzuolunmaz zülal materialından ayrılması üçün hərəkətsiz faza ilə qarşılıqlı təsirdə olması və rabitə əmələ gətirə bilməsi ilə səcciyələnir. Öncə bufer vasitəsilə daha lazım olmayacaq molekullar yuyulur, arzuolunan zülallar isə ellüent və ya duzun daha yüksək konsentrasiyası iştirakında sərbəst buraxılır. Bu proses arzuolunan zülal və hərəkətsiz molekullar arasında rəqabətli qarşılıqlı təsirlər yaradır və nəticədə yüksək dərəcədə təmizlənmiş zülalların ayrılmasını təmin edir. Hər iki hCA I və II izofermentləri affin xromotoqrafiyası ilə sefaroza-4B-L-tirozin-sulfanilamidə təmizlənmişlər. CAs klassik inhibitorları diabet xəstələrində qlaukoma əleyhinə və sidik tutucu vasitə kimi istifadə olunurdular. Bir çox tədqiqatçılar tərəfindən sulfanilamidlər CA inhibitorları kimi öyrənilmişdir. Onları diabet, xərçəng, epilepsiya və piylənmənin müalicəsində istifadə etmək olar. Bu tədqiqatda hCA I sintez olunmuş birləşmələrlə orta dərəcədə inhibitorlaşdırılır. Bu birləşmələr aşağı mikromolekulyar diapazonda  $K_i$  dəyərləri nümayiş etdirirlər. Şiff əsaslarının liqandlarının  $K_i$  dəyərlərinin sırası (13) ( $K_i$ :  $47.21 \pm 5.06 \mu\text{M}$ ) > (2) ( $K_i$ :  $85.07 \pm 10.04 \mu\text{M}$ )-dır.  $IC_{50}$  və  $K_i$  qiymətlərinə əsasən (10) və (13) birləşmələri standart dərman maddəsi AZA-dan ( $K_i$ :  $27.04 \pm 2.43 \mu\text{M}$ ) daha az inhibitorlaşdırıcı aktivlik göstərir [103, s.148].

CA II  $\text{CO}_2$  və pH homeostatik balansını, biosintetik reaksiyalarda (ureagenez, qlükogenez və lipogenez kimi), kalsifikasiya, tənəffüs və karbon qazının daşınması, sümüklərin rezorpsiyası və onkogenlik kimi bioloji proseslərdə vacib rol oynayır. Qlaukomanın müalicəsi üçün yüksək dozada sulfanilamid preparatlarından istifadə olunur. Bu da öz növbəsində ürək bulanması, dadbilmənin itməsi, depressiya, yorğunluq və anoreksiya kimi müxtəlif yan təsirlər göstərir. Beləliklə, biz bu tədqiqatda qeyri sulfanilamid fraqmenti əsasında üzvi birləşmə sintez edərək, onların hCA II izofermentinin inhibitoru kimi rolunu öyrəndik. Nəticələrə əsasən sintez olunmuş

birləşmələrin  $K_i$  qiymətləri belə olmuşdur: 13-cü birləşmə ( $K_i$ :  $35.77 \pm 3.53 \mu\text{M}$ ) və 10-cu birləşmə ( $K_i$ :  $66.01 \pm 8.47 \mu\text{M}$ ).  $K_i$  qiymətlərinə əsasən müəyyən olunmuşdur ki, 10-cu birləşmə standart dərman vasitəsi olan AZA-ya nisbətən daha az inhibitorlaşdırıcı aktivliyə malikdir ( $K_i$ :  $35.51 \pm 3.32 \mu\text{M}$ ) (Cədvəl 3.5.1.). 13-cü birləşmə isə qlaukoma, boğaz xəstəlikləri, epilepsiya, periodik iflic, ürək çatışmazlığı, və idiopatik kəllədaxili hipertenziya kimi xəstəliklərin müalicəsində istifadə olunan AZA dərman vasitəsi ilə yaxın nəticələr göstərmişdir [103, s.150].

Asetilxolin orqanizmdə gedən proseslərin tənzimlənməsində həlledici rol oynayan ən vacib neyrotransmitter hesab olunur. Sübut olunmuşdur ki, asetilxolinesteraza inhibitorları (AChEIs) sinaptik asetilxolin (ACh) səviyyəsinin bərpa olunması hesabına Altsheymer xəstəliyi zamanı xolinergik defisiti zəiflədir. Asetilxolinesteraza inhibitorları (AChEIs) asetilxolinesterazanın (AChE) aktivliyini inhibə edir və parçalanma nəticəsində asetilxolin (ACh) bloklanır. Xolinergik sinir impulslarının asetilxolinesteraza inhibitorları (AChEIs) vasitəsilə ötürülməsinin bərpası Altsheymer xəstəliyi ilə əlaqəli koqnitiv və davranış pozğunluqlarını azaldır. Asetilxolinesterazanın (AChE) aktivliyinin inhibə olunması asetilxolinin (ACh) sinapslarda aktivliyini və toplanmasını təmin edir ki, bu da mərkəzi sinir sisteminin oksigen çatışmazlığı və daha ağır hallarda ölümlə nəticələnən komaya səbəb ola bilər. Beləliklə, buradan aydın olur ki, asetilxolinesteraza inhibitorları Altsheymer xəstəliyinin simptomatik müalicəsində üstünlük nümayiş etdirirlər. Bu tədqiqatımızda enamin və pirrolların yeni törəmələrinin asetilxolinesterazanın (AChE) aktivliyinə inhibəedici təsiri öyrənilmişdir. İnhibitorlaşmanın tipinin və inhibitorlaşma sabitinin ( $K_i$ ) müəyyən edilməsi üçün Laynuver-Berk qrafikindən istifadə olunmuşdur. İkinci və birinci birləşmənin (13)  $K_i$  qiymət ardıcılığı uyğun olaraq ( $K_i$ :  $103.94 \pm 15.36 \mu\text{M}$ ) > (10) ( $K_i$ :  $154.87 \pm 15.85 \mu\text{M}$ ) (cədvəl 3.1.1) belədir. Birinci birləşmənin (10)  $K_i$  sabitinin qiyməti onun standart TAC birləşməsi ( $K_i$ :  $107.25 \pm 18.61 \mu\text{M}$ ) ilə müqayisədə daha zəif inhibəedici aktivlik göstərmişdir. İkinci birləşmə (13) isə TAC birləşməsinə uyğun güclü inhibəedici aktivlik göstərmişdir [103, s.150, 4, s.395-396].

AZA: asetazolamid, TAC: tacrin, ACR: acarboz hCAs, asetilxolinesteraza (AChE) və  $\alpha$ -qlükozidaza enzimlərinə müsbət nəzarət üçün istifadə olunur.

**Hər iki birləşmənin hCAs, asetilxolinesteraza (AChE) və  $\alpha$ -qlükozidaza enzimlərinə qarşı inhibə təsiri**

Maddələr	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)							
	hCA I	r <sup>2</sup>	hCAII	r <sup>2</sup>	AChE	r <sup>2</sup>	$\alpha$ -Gly	r <sup>2</sup>
10	78.05	0.9704	58.94	0.9820	206.43	0.9614	54.98	0.9036
13	39.54	0.9726	30.15	0.9688	128.36	0.9881	91.11	0.9742
AZA	21.42	0.9432	25.32	0.9631	-	-	-	-
TAC	-	-	-	-	118.20	0.9547	-	-
ACR	-	-	-	-	-	-	31.64	0.9202
Maddələr	K <sub>i</sub> ( $\mu$ M)							
	hCA I	hCA II	AChE		$\alpha$ -Gly			
10	85.07±10.04	66.01±8.47	154.87±15.85		63.76±7.12			
13	47.21±5.06	35.77±3.53	103.94±15.36		93.54±11.20			
AZA	27.04±2.43	35.51±3.32	-		-			
TAC			107.25±18.61		-			
ACR			-		45.21±5.34			

Plazmada qlükoza səviyyəsinin artması saxaroza və nişasta kimi vacib karbohidratların hidrolizinin nəticəsidir. İki vacib hidrolaza fermentləri  $\alpha$ -qlükozidaza və  $\alpha$ -amilaza ilk növbədə bu prosesin katalizatorlarıdır.  $\alpha$ -qlükozidazalar enterositlərin fırça kənarlarında olur və karbohidrat polimerlərinin hidrolizini həyata keçirir [60, s.438]. O həm nişastanın, həm də saxarozanın qlükozaya qədər hidrolizini təmin edir,  $\alpha$ -amilaza isə nişastanın daxili  $\alpha$ -1,4-qlükozid rabitəsini maltoza və qlükozaya qədər hidroliz edir.

Məlum olduğu kimi bu proseslər nazik bağırsağın yuxarı hissəsində baş verir və xüsusən də şəkərli diabet xəstələrində plazmada qlükozanın səviyyəsinin qalxmasına səbəb olur. Beləliklə,  $\alpha$ -qlükozidaza və  $\alpha$ -amilaza fermentlərinin inhibitorları hal-

hazırda diabet xəstələrində yeməkdən sonra plazmada qlükozanın səviyyəsinin azaldılması üçün birinci növ dərmanlar qismində istifadə olunan akarboza və voqliboza qlükogenfosforilazanın inhibə olunmasını təmin edərək, qlükozanın səviyyəsini müəyyən edirlər [103, s.150, 4, s.395-396].

Son nəticə olaraq qeyd etmək lazımdır ki, (Z)-Etil 2-(3-okso-1,3-difenilprop-1-enilamino)asetat (10) və etil-3,5-difenil-1H-pirol-2-karboksilat (13) hCA I və II izofermentlərini,  $\alpha$ -qlükozidaza və AChE fermentlərini effektiv şəkildə mikromolyar səviyyədə inhibə edir. Beləliklə, hər iki birləşmə epilepsiya, şəkərli diabet, mədə xorası, qlaukoma, dağ xəstəliyi, Altsheymer, nevroloji xəstəliklər və osteoporoz kimi bəzi pozğunluqların müalicəsi üçün məqbul namizəd dərman ola bilər [103, s.150].

### **3.2. Etil-3.5-difenil-1H-pirrol-2-karboksilat (13) və (Z)-etil-2-(3-okso-1,3-difenilprop-1-enilamin)asetat (10) birləşmələrinin molekulyar dokinq və molekulyar dinamik simulyasiya analizləri**

$\alpha$ -Qlükozidaza və asetilxolinesteraza fermentlərinin aktivliyinin öyrənilməsi üçün aparılan digər təcrübələrlə yanaşı, AutoDock 4.2.5.1 [117, s.2785] proqram təminatı vasitəsilə birləşmələrin fermentlərin göstərilən kristal quruluşa ən uyğun əlaqələnməsini müəyyənləşdirmək üçün molekulyar dokinq analizi də aparılmışdır. Uğurlu yanaşmanı təmin etmək üçün öncə zülalların məlumat bankından (PDB) həm asetilxolinesterazanın (PDB kodu: 4EY7), həm də  $\alpha$ -qlükozidazanın (PDB kodu: 3WY1) kristal quruluşu götürülmüş, daha sonra lazımsız liqandları silmək üçün UCSF Chimera proqramında yenidən emal olunmuşdur [128, s.1606]. Asetilxolinesterazada suyun aktiv cib molekulları birləşmələrin rabitələnməsinin artırılması və azaldılması üçün vacib rol oynayır və buna görə də kristal quruluşdan silinmirlər [79, s.2]. Yanaşma protokolu birlikdə kristallaşdırılmış liqandın çıxarılması və fermentin aktiv cibinə yenidən yerləşdirilməsilə təsdiqləndi. Ferment reseptoru sərt emal olduğu halda, sintez olunan birləşmələr elastik olmasına icazə verilmişdir. Həm kristal ferment quruluşları, həm də birləşmələr AutoDock Tools 1.5.6 proqramında hazırlanmışdır. Fermentlərə polyar hidrogen atomları daxil edilmiş və Kollman və Gasteiger yükləri

təyin edilmişdir. Birləşmələrə isə qeyri polyar hidrogen atomları və Gasteiger yükü daxil edilmişdir. Dönən rabitələrin sayı daha az konformasion partlayış kimi qeyd olunmuşdur. Şəbəkələrin parametrləri və ölçüləri AutoGrid proqramı vasitəsilə hesablanmışdır. Şəbəkələrin intervalı 0,375 Å təşkil edir. Şəbəkələrin ölçüləri isə 25×25×25 asetilxolinesterazada Tyr14 [79, s.11], α-qlükozadazada isə Gly172 [36, s.4] funksional qalıqına əsasən quraşdırılmışdır. Konformasion axtarış üçün Lamark genetik alqoritmindən istifadə olunmuşdur (LGA) və üst-üstə düşən qarşılıqlı təsirlərin sayı 100 hesablanmışdır. Hər iki ferment üçün birləşmələrin ən yaxşı üst-üstə düşən konformasiyası *kcal/mol* ilə ölçülən rabitə enerjisi əsasında hesablanmışdır. Ən aşağı rabitə enerjisinə malik konformer daha uyğun variant hesab olunur və UCSF Chimera [128, s.1606] və Discovery studio Visualizer [154, s.396] proqramları vasitəsilə dəridən vizuallaşdırılması üçün fermentlə kompleksləşdirilmişdir.

Molekulyar dinamikanın modelləşməsi (MD) seçilmiş komplekslər üçün AMBER 20 modelləşmə proqram paketindən istifadə etməklə aparılmışdır. Bütün modelləşmələr qrafik xəritəli RTX 2060 qrafik prosessorunda aparılmışdır. Fermentlərin quruluşu üçün FF14SB, birləşmələr üçün isə GAFF güc sahəsindən istifadə olunmuşdur. Komplekslər sistemlərin Na və Cl ionları ilə neytrallaşdırıldığı oktaedrik qutuda solvatlaşdırılmışdır. Uzun mənzilli elektrostatik qarşılıqlı təsirlər Ewald hissəcik şəbəkəsi üsulu (PME) ilə işlənmişdir, rabitələnməmiş qarşılıqlı təsirlər isə 10 Å kəsmə məsafəsi ilə kəsilmişdir. Hidrogen rabitələri isə SHAKE alqoritmi ilə məhdudlaşmışdır. Bundan sonra hər bir kompleks 50 ns müddətində minimallaşdırılmış, qızdırılmış, balanslandırılmış və modelləşdirilmişdir. Modelləşmənin trayektoriyası CPPTRAJ modulunun köməyi ilə analiz olunmuşdur. MMGBSA və MMPBSA sərbəst rabitə enerjisinin hesablanması AMBER proqramının MMPBSA.py modulundan istifadə edərək 100 kadr trayektoriyasında aparılmışdır [93, s.23016].

### **3.2.1. Dərmanların oxşarlığı və farmokokinetik qiymətləndirmə**

Dərman dizaynında, nəticələrdəki istənməyən dəyişiklikləri aradan qaldırmaq üçün *in vitro* və *in vivo* tədqiqatlardan əvvəl araşdırılmalı olan ən vacib əlamətlər



dərmanların oxşarlığı, qurğuşunluluq, farmakokinetikası və toksikliyi. Birləşmələrin bütün göstərilən xüsusiyyətləri SwissADME və PreADMET onlayn-serverlər vasitəsilə ölçülmüşdür [93, s.23016].

### 3.2.2. Molekulyar dokinq analiz

Molekulyar dokinq birləşmələr və fermentlər arasındakı qarşılıqlı təsirin öyrənilməsinin ən effektiv metodudur. Hər iki birləşmə fermentlərlə yaxşı rabitə enerjisi göstərir. Həmçinin AChE və  $\alpha$ -Gly fermentlərinin rabitə cibində yaxşı rabitə potensialı nümayiş etdirirlər. Birləşmələrin rabitə enerjisinin qiymətləri aşağıdakı cədvəldə verilmişdir (Cədvəl 3.2.1).

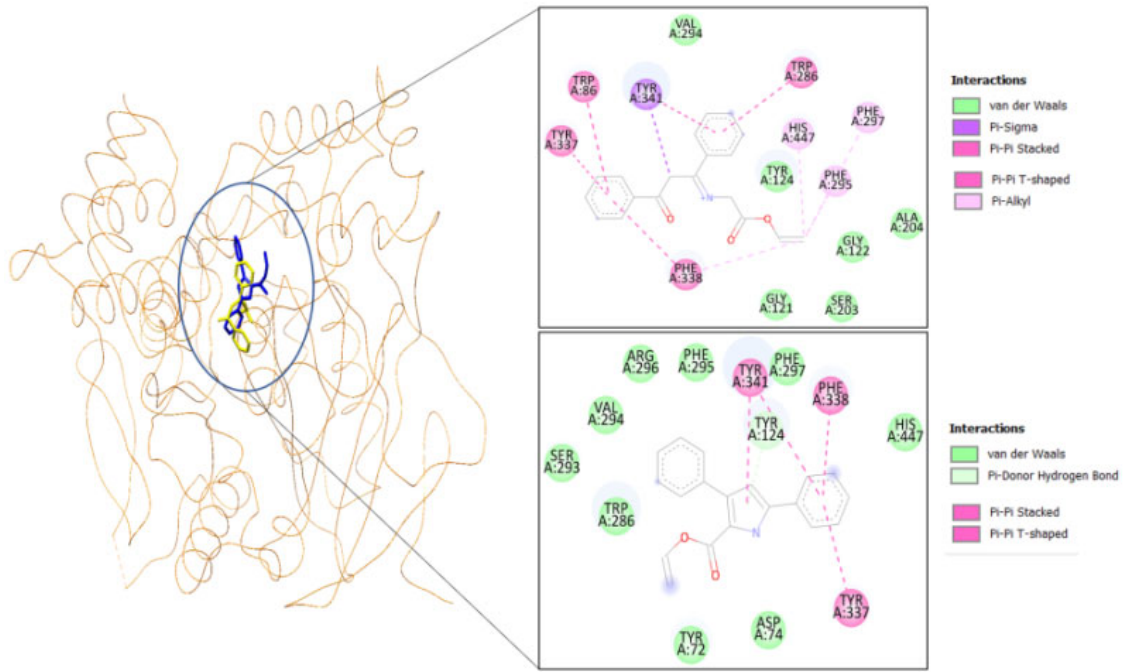
**Cədvəl 3.2.1**

#### **Birləşmələrin AChE və $\alpha$ -Gly enzimləri ilə bağlanma yaxınlığı**

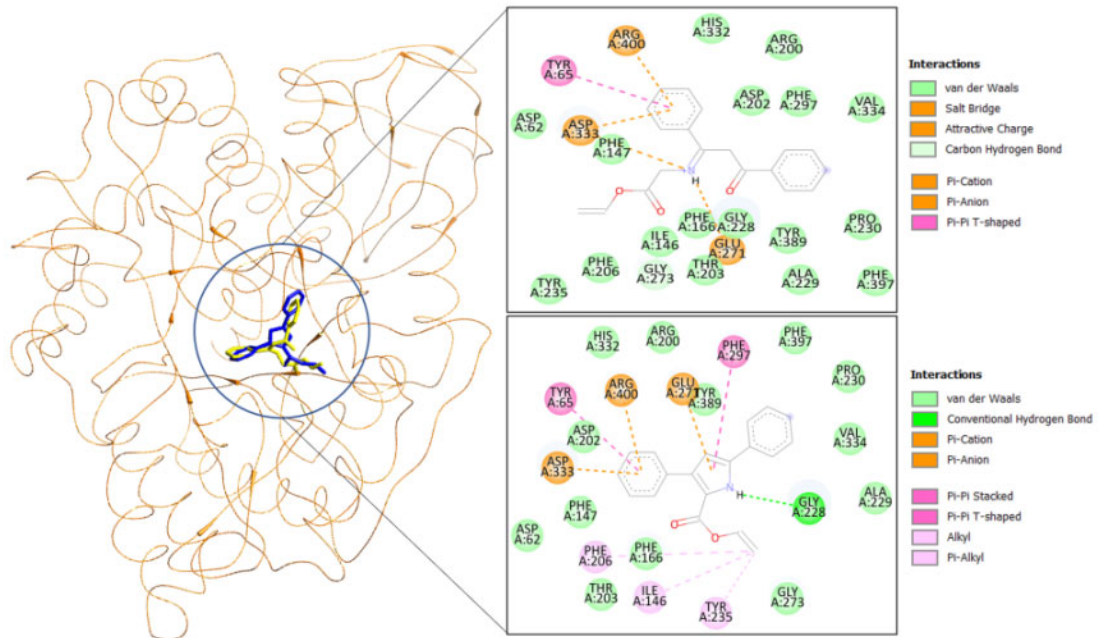
<b>Liqand</b>	<b>Bağlanma yaxınlığı (kcal/mol)</b>	<b>rmsd/ub</b>	<b>rmsd/lb</b>
4EY7_Birləşmə 10	-10.7	0	0
4EY7_Birləşmə 13	-10	0	0
3WY1_Birləşmə 10	-8.1	0	0
3WY1_Birləşmə 13	-8.6	0	0

Rabitə enerjisinin qiymətləri həm də fermentlərin inhibitorlaşma analizinin köməyi ilə təyin olunmuş IC50 qiymətlərinə uyğundur. Birləşmələrin hər iki fermentlə də  $\pi$ - $\sigma$ ,  $\pi$ - $\pi$ , T-formalı  $\pi$ - $\pi$  və  $\pi$ -alkil rabitələri də daxil olmaqla mövcud hidrofob qarşılıqlı təsirlərlə bərabər Van-der-Vaals qarşılıqlı təsirlərlə rabitə əmələ gətirdiyi aşkar olunmuşdur. Hər iki birləşmə fermentin katalitik cibinin bir neçə əsas qalıqları ilə Tyr 72, Tyr124, Trp286, Phe295, Phe297, Tyr337, Phe338, Tyr341 və His447 kimi yaxın məsafəli qarşılıqlı əlaqə yaratmışlar (Şəkil 3.2.1).

Birləşmələrin AchE fermenti ilə Van-der-Vaals qarşılıqlı təsirlərinin mövcudluğu həm də MMGBSA və MMPBSA analizləri ilə təsdiqlənmişdir.  $\alpha$ -Gly fermentinə



**Şəkil 3.2.1.** Birleşmələrin AChE enziminə bağlanma konformasiyaları (birinci birləşmə sarı çubuqda, ikinci birləşmə isə mavi çubuqdadır). Birleşmələrin aktiv cib qalıqları ilə müxtəlif kimyəvi qarşılıqlı təsirləri də təsvir olunub.

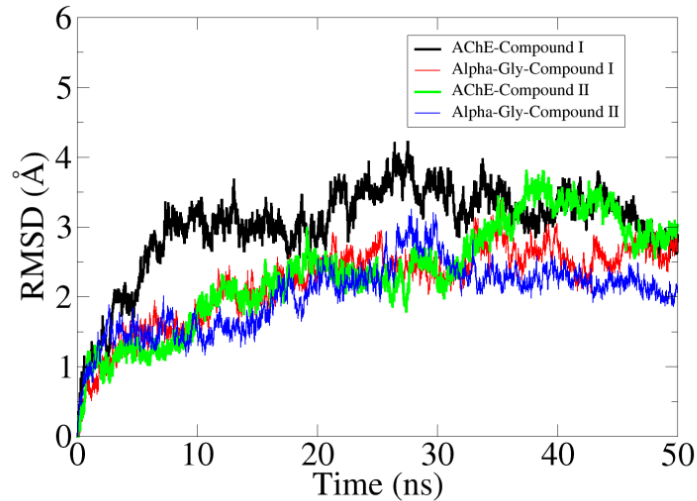


**Şəkil 3.2.2.** Birleşmələrin  $\alpha$ -Gly enziminə bağlanma konformasiyaları (birinci birləşmə sarı çubuqda, ikinci birləşmə isə mavi çubuqdadır). Birleşmələrin aktiv cib qalıqları ilə müxtəlif kimyəvi qarşılıqlı təsirləri də təsvir olunub.

gəlinəcə isə birləşmələr bu fermentin aktiv cibləri ilə, eləcə də ARG 200, ASP 202 və GLU 271 kimi bir çox əsas funksional qalıqları ilə rabitələr və çoxlu balanslaşdırılmış hidrofob və hidrofil qarşılıqlı təsirlər əmələ gətirir (Şəkil 3.2.2).

### 3.2.3. MD modelləşdirilmə

Yapışma proqnozu adətən əsassız olur, çünki hədəf fermentlərlə birləşmələrin in vivo olaraq rabitə yaratması dinamik prosesdir. Komplekslərin stabilliyi əsas zəncirin alfa karbon atomlarının kompleksin başlanğıc quruluşuna nisbətən standart kənarçıxmalarının (RMSD) ölçülməsi yolu ilə öyrənilmişdir (Şəkil 3.2.3).



**Şəkil 3.2.3.** Birləşmələr iştirakında fermentlərin quruluşlarındakı kənarçıxmaların zamandan asılılığı

3.2.3.1-ci şəkildən görüldüyü kimi hər iki ferment quruluşları ilə kompleks əmələ gətirən maddələr modelləşmənin sonuna doğru daha yaxşı yapışır və bu birləşmələrin fermentlərlə molekullarası rabitələrinin quruluş tarazlığında yerləşdiyi təsvir olunur. Birləşmələrin fermentlərlə yapışması zamanı ciddi qlobal və lokal konformasiya dəyişiklikləri baş vermir. AChE kompleksləri  $\alpha$ -Gly ferment kompleksləri ilə müqayisədə özünü daha dinamik aparır. AChE-10-cu birləşmə kompleksi 5 ns-dən 30 ns-ə qədər özünü dinamik aparır, bundan sonra isə stabil orta kvadratik meyil (RMSD) baş

verir [93, s.23017]. AChE -13-cü birləşmə kompleksində isə 30 ns 38 ns-ə qədər quruluş meyli baş verir, sonra tarazlıq halına keçir. Kompleksləri orta RMSD qiyməti AChE-10-cu birləşmə kompleksi üçün 2,9 Å, AChE-13-cü birləşmə kompleksi üçün isə 2,6 Å,  $\alpha$ -Gly-10-cu birləşmə kompleksi üçün 2,0 Å,  $\alpha$ -Gly-13-cü birləşmə kompleksi üçün isə 1,8 Å-dir. Bütün verilən qiymətlərin yaxşı diapazonda yerləşməsi, fermentlərin quruluşunun birləşmələr iştirakında stabil olduğunu nümayiş etdirir. [93, s.23018].

#### **3.2.4. Sərbəst rabitələnmə enerjiləri MMGBSA və MMPBSA**

Həm MMGBSA (ümumiləşdirilmiş Born səth sahəsinin molekulyar mexanikası), həm də MMPBSA (Poisson-Boltzmann səth sahəsinin molekulyar mexanikası) komplekslərin müxtəlif sərbəst əlaqələnmə enerjilərinin hesablanması ən məşhur metodlarındandır [137, s.450]. Rabitə enerjilərinin və MMGBSA və MMPBSA-da təmiz rabitə enerjilərinin müxtəlif parametrləri cədvəl 3.2.2-də göstərilib. Yuxarıda da izah olunduğu kimi birləşmələrin ferment reseptorları ilə qarşılıqlı təsiri zamanı elektrostatik enerjiyə nisbətən Van-der-Vaals enerjisi üstünlük təşkil edir. Beləliklə, kompleks əmələ gəlməsi üçün Van-der-Vaals enerjisi daha əlverişlidir. Amma belə görünür ki, elektrostatik enerji də ümumi qarşılıqlı təsir enerjisinə müsbət təsir göstərir. Digər tərəfdən solvatlaşma enerjisi polyar solvatlaşma enerjisinin mənfi töhvəsindən dolayı əlverişsiz təsir edir. Komplekslərin MMGBSA təmiz rabitə enerjisi  $<-18$  *kcal/mol* MMPBSA enerjisi isə  $<- 3$  *kcal/mol* təşkil edir [93, s.23018].

#### **3.2.5. Dərman maddələrinin uyğunluğu və farmokinetikanın qiymətləndirilməsi**

Müəyyən olunmuşdur ki, hər iki birləşmə Lipinski, Ghose, Veber, Egan və Muegge daxil olmaqla dərmanlara dair bütün məlum qaydalara uyğunlaşır. Bundan əlavə birləşmələr pan-analizə müdaxilə (PAINS) edən maddələr saxlamır. 10-cu birləşməni 3,57; 13-cü birləşməni isə 2,98 sintetik əlçatanlıq balı ilə asanlıqla sintez

Cədvəl 3.2.2

<b>MMGBSA</b>				
<b>Birləşmə</b>	<b><math>\Delta G</math> Rabitə (kcal/mol)</b>	<b><math>\Delta G</math> Elektrostatik (kcal/mol)</b>	<b><math>\Delta G</math> Van-der-Vals qarşılıqlı təsiri (kcal/mol)</b>	<b><math>\Delta G</math> həllolma (kcal/mol)</b>
AChE-birləşmə 10 kompleksi	-24.15	-20.81	-24.15	26.83
AChE-birləşmə 13 kompleksi	-18.44	-14.38	-24.87	20.81
$\alpha$ -Gly-birləşmə 10 kompleksi	-23.96	-21.11	-30.18	27.33
$\alpha$ -Gly-birləşmə 13 kompleksi	-22.44	-19.03	-27.51	24.10
<b>MMPBSA</b>				
AChE-birləşmə 10 kompleksi	-3.82	-20.81	-30.18	47.16
AChE-birləşmə 13 kompleksi	-8.24	-14.38	-24.87	41.01
$\alpha$ -Gly-birləşmə 10 kompleksi	-4.13	-21.11	-30.18	47.16
$\alpha$ -Gly-birləşmə 13 kompleksi	-3.02	-19.03	-27.51	43.56

etmək mümkündür. Birləşmələr orta dərəcədə həll olur və mədə-bağırsaqda yüksək absorbsiya qabiliyyətinə malikdirlər. Birləşmələrin lipofilliyi mülayim diapazonda yerləşir (10-cu maddə üçün 3,37 və 13-cü maddə üçün isə 4,08). Topoloji polyar səthin sahəsi (TPSA) birinci birləşmə üçün 55,73 Å<sup>2</sup>, ikinci birləşmə üçün isə 42,09 Å<sup>2</sup>-dir [93, s.23023].

Nəticədə deyə bilərik ki, bioloji aktivliyə malik olan və təbiətdən əldə edilə bilən kimyəvi birləşmələr tədqiqatçılar tərəfindən diqqət mərkəzindədilər. Bununla əlaqədar olaraq, bu tədqiqat işində (Z)-etil 2-(3-okso-1,3-difenilprop-1-enilamino)asetat (10) və etil-3,5-difenil-1H-pirrol-2-karboksilat (13) müxtəlif maddələrinin molekulyar dokinq analizləri aparılmışdır və müəyyən olunmuşdur ki, sintez olunmuş maddələr AChE və  $\alpha$ -qlükozidaza enzimləri ilə güclü rabitə yaradır və yüksək davamlı komplekslər əmələ gətirir. Birləşmələr yaxşı, dərman maddələrinə bənzər xassələr göstərirlər və farmokinetika üçün əlverişli profilə malikdirlər [93, s.23024, 5, s.27-28].

### **3.3. Yeni pirrol törəmələrinin antimikrob xassələrinin tədqiqi**

Yeni sintez olunmuş 5 fərqli tərkibə malik olan kimyəvi maddə Azərbaycan Tibb Universitetinin "Tibbi mikrobiologiya və immunologiya" kafedrasına, antimikrob təsir xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi üçün təqdim edilmişdir.

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

Bu xassələri öyrənmək test kultura kimi ümumi qəbul olunmuş qayda üzrə irinli-iltihabi proseslərin əsas törədicilərindən olan Qram müsbət bakteriyaların nümayəndəsi kimi *Staphylococcus aureus* (qızılı stafilokoklar), Qram mənfi bakteriyalarından *Pseudomonas aureginosa* (göy yaşıl irin çöpləri), göbələklərin nümayəndəsi kimi mayayabənzər göbələklərdən olan *Candida albicans* (kandida), spora əmələ gətirən qram müsbət çöpvari bakteriyaların nümayəndəsi kimi *Klebsiella pneumonia* götürülmüşdür.

Disk-diffuziya üsulunda mikroorqanizmin sutkalıq kulturasından, 1 ml-də 1 mlrd mikrob hüceyrəsi olan suspenziyası hazırlanır, yəni steril fizioloji məhlul üzərinə bakterioloji ilgəklə, çəp aqar səthində olan sutkalıq mikrob kulturasından azacıq götürülüb suspenziya hazırlanır və standartda uyğunlaşdırılaraq 1 ml-də 1 mlrd mikrob hüceyrəsi olan həddə çatdırılır. Sonra içərisində ƏPA (Ət-peptonlu aqar) və Saburo aqarı olan Petri kasalarına ayrı-ayrı mikrob suspenziyası tökülür. Kasalar astaca elə tərpədilir ki, suspenziya hər tərəfə eyni dərəcədə yayılsın.

Bundan sonra artıq qalan suspenziya pipetka vasitəsilə sorulub dezinfeksiya edici məhlulun içərisinə atılır. Kasalar məhlulun bir qədər quruması üçün 10 dəq 37°C temperaturda saxlanılır. Bundan sonra kasalar termostatdan çıxarılır və əvvəlcədən təqdim edilən steril efir yağında 3-4 dəqiqə müddətində isladılmış steril disklər mikrob əkilmiş qidalı mühitin səthinə düzülür, üstündən pinsetlə yavaşca azacıq basılır ki, disklər yaxşı islansın. Bundan sonra ƏPA-lar 37°C temperaturda, Saburo mühitindəki əkmələr isə 28°C temperaturda termostata qoyulur. Disklər islandıqca oraya hopdurulmuş maddə aqara diffuziya edir və mikrobu öldürür. 24-28 saat sonra kasalar termostatdan çıxarılır və nəticələr qeyd olunur (Cədvəl 3.3.1)

**Cədvəl 3.3.1**

**Maddələrin antimikrob xassələrinin təyini üçün disk diffuziya üsulu**

<b>Test-kultura</b>	<b>Maddə-1</b>	<b>Maddə-2</b>	<b>Maddə-3</b>	<b>Maddə-4</b>	<b>Maddə-5</b>
<i>St. aureus</i>	7 mm	6 mm	6 mm	5 mm	28 mm
<i>E. coli</i>	10 mm	9 mm	5 mm	3 mm	21 mm
<i>Ps. aeruginoza</i>	4 mm	4 mm	3 mm	3 mm	11 mm
<i>B. anthracoides</i>	6 mm	18 mm	5 mm	6 mm	5 mm
<i>C. albicans</i>	12 mm	18 mm	25 mm	16 mm	20 mm
<i>Kl. pneumoniae</i>	5 mm	3-4 mm	22 mm	6 mm	22 mm
<i>B. anthracoides</i>	3-4 mm	18 mm	5 mm	6 mm	5 mm

*Qeyd:* Rəqəmlər mikropsuz zonaların diametrini millimetrlərlə göstərir.

Bütün təcrübələr 3-5 dəfə təkrarlanmışdır. 96%-li etil spirti hopdurulmuş kontrol disklərin ətrafında 3-5 mm ölçüsündə steril əmələ gəlmişdir.

Növbəti mərhələdə bu maddələrin antimikrob xüsusiyyətləri seriyalarla durulaşdırılma üsulu ilə öyrənilmişdir. Bu məqsədlə hər bir mikrob kulturası üçün 4 ədəd steril sınaq şüşəsi götürülmüşdür. 1-ci və 2-ci şüşəsinə 1 ml müayinə olunacaq

maddə tökülmüş, 2-cidən başlayaraq sınaq şüşələrinin hərəsinə 1 ml steril distillə edilmiş su əlavə edilmişdir. Sonra 2-cidən 1 ml götürüb 3-cü sınaq şüşəsinə, 3-cüdən 4-cüyə, 4-cüdən, isə 1 ml qarışıq götürüb kənara atılır. Beləliklə, sınaq şüşələrində tədqiq olunacaq yeni maddə 1:100 (1), 1:200 (2), 1:400 (3), 1:800 (4) nisbətlərdə durulaşdırılmış olur. Durulaşdırılma aparıldıqdan sonra Paster pipetkəsi ilə, 1 ml-də 500 mln mikrob hissəciyi olan mikrob suspenziyasından hər sınaq şüşəsinə 1 damla əlavə edilmişdir. Sonra 10 dəqiqəlik ekspozisiyadan, 20 dəqiqəlik, 40 və 60 dəqiqəlik ekspozisiyalardan sonra hər bir sınaq şüşəsindən Petri kasalarındakı qidalı mühit səthinə əkmə aparılmışdır. Əkmələr göbələk üçün 28°C dərəcəli termostatda 48 saat, bakteriyalar üçün 37°C-də 24 saat saxlandıqdan sonra nəticələr qeyd edilmişdir.

**Maddə 1** – (Etil(Z)-(4-oksopent-2-en-2-il)qlisinat (həllədicisi etanol)-orta aktivlik göstərmişdir. Belə ki, konsentrat və 1:100, 1:200 durulaşmalarda mikroorqanizmlərin inkişafını tam inhibisiya etmişdir. 1:400, 1:800 nisbətlərində durulaşmalarında isə mikroorqanizmlərin inkişafı qeydə alınmışdır.

**Maddə 2** – (Etil(Z)-(4-okso-4-fenil-but-2-il)qlisinat (həllədicisi etanol)-orta aktivlik göstərmişdir. Belə ki, konsentrat və 1:100, 1:200 durulaşmalarda mikroorqanizmlərin inkişafını tam inhibisiya etmişdir. 1:400, 1:800 nisbətlərində durulaşmalarında isə mikroorqanizmlərin inkişafı qeydə alınmışdır.

**Maddə 3** – (Etil-2-(3,5-dimetil-1H-pirrol-il)asetat (həllədicisi etanol)-orta aktivlik göstərmişdir. Belə ki, konsentrat və 1:100, 1:200 durulaşmalarda mikroorqanizmlərin inkişafını tam inhibisiya etmişdir. 1:400, 1:800 nisbətlərində durulaşmalarında isə mikroorqanizmlərin inkişafı qeydə alınmışdır.

**Maddə 4** – (Etil-2-(2,4-difeniltsiklopenta-1,3-dien-1-il)asetat (həllədicisi etanol)-orta aktivlik göstərmişdir. Belə ki, konsentrat və 1:100, 1:200 durulaşmalarda mikroorqanizmlərin inkişafını tam inhibisiya etmişdir. 1:400, 1:800 nisbətlərində durulaşmalarında isə mikroorqanizmlərin inkişafı qeydə alınmışdır.

**Maddə 5** – (Etil (Z)-4-okso-1,3-difenilprop-1-enil)qlisinat çox aktiv təsir göstərmişdir. 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.



## Götürülmüş maddələrin bakteriyalara qarşı antimikrob təsirləri

Test-kultura	Ekspozisiya müddəti (dəq)	Tədqiq olunan maddə																			
		1				2				3				4				5			
<i>St. aureus</i>	10	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
	20	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
	40	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
	60	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
<i>Es. coli</i>	10	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-
	20	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-
	40	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-
	60	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-
<i>C. albicans</i>	10	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-
	20	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-
	40	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-
	60	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-
<i>Ps. aeruginoza</i>	10	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-
	20	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-
	40	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-
	60	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-
<i>B. anthracoides</i>	10	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
	20	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
	40	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
	60	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
<i>Kl. pneumoniae</i>	10	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
	20	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
	40	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-
	60	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-

Qeyd: 1, 2, 3, 4 – uyğun olaraq, 1:100, 1:200, 1:400, 1:800 göstərir; "+" tam bitməni göstərir; "-" bitmənin olmamasını göstərir.

Aparılan tədqiqatlara və ilkin nəticələrə əsasən məlum olmuşdur ki, təqdim edilən kimyəvi maddələr arasında ən aktiv göstərən **Maddə 5** olmuşdur. Xüsusilə, Qram müsbət bakteriyaların nümayəndəsi kimi seçilmiş *Staphylococcus 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.

### **3.4. Bəzi pirrol əvəzli imidazo[1,2-a] piridin və pirido[1,2-a]pirimidin törəmələrinin xərçəng əleyhinə bioloji aktivliyi.**

Yuxarıda da qeyd edildiyi kimi imidazo[1,2- $\alpha$ ]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) Amerika tipli kultura kolleksiyalarından (ATCC) götürülmüş və tədqiqat işləri aparılmışdır. Hüceyrələr 89% DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium Dulbekkonun modifikasiya etdiyi İql mühiti), 10% FBS (Fetal mal-qara 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, MC F7, HT29 və C6 hüceyrə nümunələri üzərində MTT (3-[4,5-dimetiltiyazol-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.

Sintez etdiyimiz maddələrin 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. Göstərilən maddələrin şiş hüceyrələrinə qarşı bioloji aktivlik göstərdiyi müəyyən olunmuşdur.

## IV FƏSİL TƏCRÜBİ HİSSƏ

### 4.1. 2-Benzoil 4-brom-etilpenten-4-karboksilatın sintezi (1)

5 ml quru tetrahidrofuranda (THF) həll olmuş 960 mq (5 mmol) benzoilasetat üzərinə quru azot mühitində 120 mq (5.0 mmol) NaH əlavə edib otaq temperaturunda 2 saat qarışdırdıqdan sonra üzərinə 1 q (5.0 mmol) 2,3-dibrompropenin 5 ml THF-da məhlulunu əlavə edərək, qarışdırma 3 saat davam etdirilir.

Reaksiya qarışığı əvvəlcə su, sonra 2-3% HCl məhlulu ilə işləndikdən sonra, efir ilə (3x25) ekstraksiya edilib, MgSO<sub>4</sub> üzərində qurudulur. Həlledicini qovduqdan sonra, maddə (1) kolon xromotoqrafiyası ilə (həllədici:etilasetat=1:4) təmizlənir. Alınan maddə özlü sarı mayedir  $R_f = 0.54$ , q.t. 126-127 (1 mm).

### 4.2. 2-Benzoil-4-brom-etilpenten-4-karboksilat əsasında enaminlərin sintezi (2-4)

(2-4) enaminlər aşağıdakı metod əsasında sintez olunmuşdur. 0.01 mol 2-benzoil-4-brom-etilpenten-4-karboksilat, 0.015 mol amin və katalitik miqdar paratoluolsulfo turşunun (PTSA) qarışığı 20 ml benzol məhlulunda Din-Stark aparatında 10 saat qaynadılır, qarışıq 1 gecə otaq temperaturunda saxlanıldıqdan sonra, kolon xromotoqrafiyası ilə tənzimlənir.

### 4.3. 2-Brom-5-fenilamin-etilpenten-4-karboksilatın sintezi (2)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.25 (t, J= 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.20 (q, J= 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.40 (s, 1H, CH); 5.55 (s, 1H, CH<sub>2</sub>); 7.00-7.61 (m, 10H, CH<sub>ar</sub>); 10.0 (s, 1H, NH).

#### 4.4. Etil 4-metil-1,2-difenil-1*H*-pirrol-3-karboksilatın sintezi (5)

1.89 q (75%) özlü maye. İQ spektri: 3040, 2920, 1650, 1560, 1280, 1198  $\text{cm}^{-1}$   $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.25 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.20 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6.80 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{pir}}$ ); 7.00-7.61 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR spektri (100 MHz,  $\text{CdCl}_2$ ,  $\delta$ ): 13.9 ( $\text{CH}_3$ ); 14.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 58.09 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 77.08 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 99.10 ( $\text{C}_{\text{pir}}$ ); 115.0 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 118.2 ( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 123.0 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ), 128.0-133.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 134.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 139.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 164.5 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

#### 4.5. Etil 1-benzil-4-metil-2-fenil-1*H*-pirrol-3-karboksilatın sintezi (6)

2.2 q (82 %) özlü maye, İQ-spektr: 3040-2970, 1540, 1425, 1380  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.14 (t., 7.0 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.12 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6.55 (s, 1H, CH); 7.00-7.50 (m,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ , 10H).

$^{13}\text{C}$  NMR spektri (100 MHz,  $\text{CdCl}_2$ ,  $\delta$ ) : 12.5 ( $\text{CH}_3$ ); 14.6 ( $\text{CH}_3$ ); 48.4 ( $\text{CH}_2$ ); 60.0 ( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 98.2 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 110.2 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 125.6 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 127.4 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 127.8 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 127.9 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 129 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 130.6 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 132.6 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 137.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.4 ( $\text{N}-\text{C}_{\text{ar}}$ ); 164.8 ( $\text{CO}$ ).

#### 4.6. (R)-etil-4-metil-2-fenil-1-(1-feniletıl)-1*H*-pirrol-3-karboksilatın sintezi (7)

1,9 q (70%), sarı qatı maye  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +184/98$  (c 0.47,  $\text{CHCl}_3$ ). İQ spektr: 3050, 2980, 1675, 1535  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CdCl}_2$ ,  $\delta$ ) : 1.1 (t,  $\text{CH}_3$ , 3H,  $J=7.0$  Hz); 1.78 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7.1$  Hz); 1.91 (6.38 (s, 1H); 7.0 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.2-7.50 (m, 8H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CdCl}_2$ ,  $\delta$ ) : 14.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 14.3 ( $\text{CH}_3$ ); 19.1 ( $\text{CH}_3$ ), 53.2 ( $\text{N}-\text{CH}$ ); 59.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 110.8 ( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 113.0 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 126.0 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 127.2 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 128.0-133.0 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 139.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 142.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 164.5 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Sintez olunan maddelerin  $^1\text{H}$  və  $^{13}\text{C}$  NMR spektri Bruker DPX 400 ( $\text{CDCl}_3$ ) cihazında öyrənılmışdir. İQ spektrləri Perkin Elmer 1600 FTİR spektrometrində çəkil-

mişdir. Nazik təbəqə üzərində analiz UB işıq ( $\lambda=2,54 \text{ nm}$ ) vasitəsilə müəyyən edilmişdir.

#### **4.7. Etil(Z)-(4-oksopent-2-en-2-il)qlisinatin sintezi (8)**

100 mq asetil aseton üzərinə 4.18 q qlisin turşusunun etil efirinin HCl duzu əlavə olunmaqla 50 ml suda 5% mol Y(OTF)<sub>3</sub> katalizatorunun iştirakında 6 saat qızdırılır. Qarışıq otaq temperaturuna gələnə qədər soyudularaq, 100 ml su ilə yuyulur. Üç dəfə 50 ml dixlormetanda ekstraksiya olunduqdan sonra üzvi hissə ayrılır və MgSO<sub>4</sub> vasitəsilə qurudularaq heksanda kristallaşdırılır. Nəticədə enamin (8) sintez olunur.

#### **4.8. Etil-(Z)-(4-okso-4-fenilbut-2-en-2-il)qlisinatin sintezi (9)**

500 mq benzoil aseton 4.30 q qlisin turşusunun etil efirinin HCl duzuna əlavə edilərək 100 ml suda 5% mol Y(OTF)<sub>3</sub> katalizatorunun iştirakında 6 saat qızdırılır. Reaksiya başa çatdıqdan sonra qarışıq otaq temperaturuna qədər soyudularaq, 100 ml su ilə yuyulur. Sonra 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ilə üç dəfə ekstraksiya olunur. Ekstraksiya olunmuş üzvi hissə MgSO<sub>4</sub> ilə qurudulur və heksanda kristallaşdırılır.

#### **4.9. Etil(Z)-(3-okso-1,3-difenilprop-1-en-1-il)qlisinatin sintezi(10)**

500 mq dibenzoilmetan və 3.11 q qlisin turşusunun etil efirinin xlorid duzu 100 ml suya əlavə edilərək, 5% mol Y(OTF)<sub>3</sub> iştirakında 6 saat qarışdırılır. Reaksiyadan sonra qarışıq otaq temperaturuna qədər soyudulur, 200 ml su ilə yuyulur. Sonra 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ilə üç dəfə ekstraksiya olunur. Üzvi hissə MgSO<sub>4</sub>-də qurudulur və heksanda kristallaşdırılır.

#### **4.10. 2,4-dimetil-2H-pirrolun sintezi (11)**

Reaksiyanın ikinci mərhələsində, alınmış kristalların üzərinə 7 ml *t*-BuOH-ın 14

*ml* dimetilformamiddə (DMFA) məhlulu və 1.5 q *t*-BuOK əlavə olunaraq 4-5 saat 80°C-də qarışdırılır. Qarışıq otaq temperaturuna gətirilir, 50 *ml* su ilə yuyulur və 50 *ml* dietil efirilə ekstraksiya olunur. Ekstraksiya olunmuş üzvi hissə MgSO<sub>4</sub> ilə qurudulduqdan sonra kolon xromotoqrafiyası vasitəsilə təmizlənir. Elüent olaraq *n*-heksan və etilasetatdan (10:1) istifadə olunur. Sarı rəngli kristallar alınır.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.24 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.18 (q, 2H, CH<sub>2</sub>O); 5.69 (s, 1H, CH=); 11.08 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 13.14 (CH<sub>3</sub>); 13.21 (CH<sub>3</sub>); 14.84 (CH<sub>3</sub>); 59.27 (CH<sub>2</sub>O); 111.17 (C<sub>pirr</sub>); 117.24 (=C<sub>pirr</sub>); 128.24 (C<sub>pirr</sub>); 133.36 (C<sub>pirr</sub>); 161.38 (COO).

#### 4.11. Etil-2-metil-4-fenil-2*H*-pirrol-5-karboksilatın sintezi (12)

Reaksiyanın ikinci mərhələsində alınmış enamin (9) kristallarının üzərinə 5 *ml* *t*-BuOH-ın 10 *ml* DMFA-da məhlulu və 0.67 q *t*-BuOK əlavə olunaraq 4-5 saat 80°C-də qarışdırılır. Qarışıq otaq temperaturuna gətirilir, 50 *ml* su ilə yuyulur və 30 *ml* dietil efirilə ekstraksiya olunur. Ekstraksiya olunmuş üzvi hissə MgSO<sub>4</sub> ilə qurudulduqdan sonra kolon xromotoqrafiyası vasitəsilə təmizlənir. Elüent olaraq *n*-heksan və etilasetatdan (10:1) istifadə olunur. Sarı rəngli kristallar alınır.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.24 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.18 (q, 2H, CH<sub>2</sub>O); 5.69 (s, 1H, CH=); 11.08 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 13.14 (CH<sub>3</sub>); 13.21 (CH<sub>3</sub>); 14.84 (CH<sub>3</sub>); 59.27 (CH<sub>2</sub>O); 111.17 (C<sub>pirr</sub>); 117.24 (C<sub>pirr</sub>); 128.24 (C<sub>pirr</sub>); 133.36 (C<sub>pirr</sub>); 161.38 (COO).

#### 4.12. 3,5-Difenil-2*H*-pirrol-2-karboksilatın sintezi (13)

İkinci mərhələdə alınan (10) enaminin üzərinə 6 *ml* üçlü-BuOH 12 *ml* DMFA-da məhlulu əlavə olunaraq qarışdırılır. Sonra qarışıqın üzərinə 1.27 q üçlü BuOK əlavə olunaraq, 4-5 saat 80°C-ə qədər qızdırılır. Reaksiya bitdikdən sonra qarışıq otaq temperaturuna qədər soyudulur, 50 *ml* su ilə yuyulur. Sonra 50 *ml* dietil efiri ilə ekstraksiya olunur. Alınan üzvi ekstraktlar MgSO<sub>4</sub> üzərində qızdırılır və kolon

xromotoqrafiyasın ilə təmizlənilir. Elüent kimi n-heksan və etil asetatdan (10:1). Sarı rəngli kristallar alınır.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.18 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.17 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.74 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 7.30-7.90 (m, 10H, 2Ar); 11.94 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 14.52 ( $\text{CH}_3$ ); 60.11 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ); 110.23 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 118.99 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 125.82 (2  $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 127.18 ( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 128.01 (2  $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 129.15 (2  $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 129.78 (2  $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 131.45 (2  $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 132.95 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 135.70 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 136.16 ( $=\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 161.04 ( $\text{COO}$ ).

#### 4.13. 3,4-Dimetoksi-pirrolların sintezi (14-17)

1 mmol 2,3,4,5-tetrametoksitetrahidrofuran və 4 ml 2 normal HCl 70-75°C 30 dəqiqə qarışdırılır. Alınan qarışığa 5 mmol AcONa  $\cdot$  7H<sub>2</sub>O, 5 mmol uyğun amin, 20 ml  $\text{CHCl}_3$  və 10 mol% yod əlavə edilərək, 8 saat qaynadılır. Reaksiya bitdikdən sonra sintez olunan maddə  $\text{NaHCO}_3$  və  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , məhlulu ilə yuyulur, üzvi hissə ayrılır və  $\text{MgSO}_4$  ilə qurudulur. Reaksiya məhsulu KSK silikageldə (0-70 mkm, elüent: heksan-etilasetat, 4:1) kolon xromotoqrafiyası ilə ayrılır.

#### 4.14. (R)-3,4-Dimetoksi-1-(1-feniletıl)-1H-pirrolun sintezi (14)

0.17 q (76%) çıxımla sarı yağabənzər maddə alınmışdır.  $[\alpha]_D^{20}$ - 25.0 (s 3,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

$^1\text{H}$  NMR, (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.75 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7.1$  Hs), 3.72 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3\text{O}$ ), 5.04 (k, 1H, CHN,  $J=7.02$  Hs), 6.20 (s, 2H, 2= $\text{CH}$ ), 7.10 (d, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ,  $J=7.60$  Hs), 7.26 (d, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ,  $J=7.68$  Hs), 7.30 (t, 2H, 2CH,  $J=7.55$  Hs).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21.50 ( $\text{CH}_3$ ), 58.40 (2  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 58.50 (N-CH), 101.42 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ), 125.90 (2CH), 127.52 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.75 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 137.52 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ) və 143.90 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ).

Tapılmışdır, % C 72,82; H 7.54; N 6.14.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ . Hesablanmışdır, %: C 72.72; H 7.36; N 6.06.



#### 4.15. Metil-(S)-2-(3,4-dimetoksi-1*H*-pirrol-1-il)propionatın sintezi (15)

*Çıxım* 0.14 q (64%), rəngsiz maye,  $[\alpha]_D^{20}$  - 27.5 (*s* 1.45, CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.56 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.24 Hz), 3.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.72 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>O), 4.40 (k, 1H, CHN, *J* = 7.22 Hz), 6.18 (s, 2H, 2=CH).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 15.04 (CH<sub>3</sub>); 57.85 (COOCH<sub>3</sub>); 58.20 (2OCH<sub>3</sub>); 66.74 (N-CH); 104.20 (2 C<sub>pirr</sub>); 126.12 (2 CH<sub>pirr</sub>); 171.90 (C=O).

*Tapılmışdır*, %: C 56.44; H 7.14; N 6.56. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>. *Hesablanmışdır*, %: C 56.34; H 7.04; N 6.57.

#### 4.16. (S)-2-(3,4-dimetoksi-1*H*-pirrol-1-il)-4-metil-pentan-1-olun sintezi (16)

*Çıxım* 0.16 q (70%), rəngsiz maye,  $[\alpha]_D^{20}$  - 12.0 (*s* 0.54, CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.88 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* 6.40 Hz); 0.94 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 6.38 Hz); 1.40 (m, 1H, CH); 1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.41 (m, 1H, CHN); 3.74 (s, 6 H, 2CH<sub>3</sub>O); 3.81 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O); 4.41 (s, 1H, OH); 6.20 (s, 2H, 2 =CH).

<sup>13</sup>C NMR, (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 22.08 (CH<sub>3</sub>); 23.81 (CH<sub>3</sub>); 24.60 (CH); 40.12 (CH<sub>2</sub>); 58.50 (2OCH<sub>3</sub>); 60.10 (CH<sub>2</sub>OH); 66.61 (N-CH); 100.10 (2C<sub>pirr</sub>), 137.40 (2CH<sub>pirr</sub>).

*Tapılmışdır*, %: C 63.32; H 9.32; N 6.24. C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>. *Hesablanmışdır*, %: C 63.44; H 9.25; N 6.16.

#### 4.17. R-2-(3,4-dimetoksi-1*H*-pirrol-1-il)butan-1-olun sintezi (17)

*Çıxım* 0.14 q (73%), rəngsiz yağabənzər maddə,  $[\alpha]_D^{20}$  +15.0 (*s* 1.53, CH<sub>3</sub>OH).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 0.85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.40 Hz), 1.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>O), 4.16 (s, 1H, OH), 6.20 (s, 2H, 2=CH).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 10.61 (CH<sub>3</sub>); 24.50 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 58.20 (2 OCH<sub>3</sub>); 64.60 (CH<sub>2</sub>OH); 66.00 (N-CH); 100.70 (2 C<sub>pirr</sub>); 137.5 (2 CH<sub>pirr</sub>).

*Tapılmışdır*, %: C 60.41; H 8,61; N 7.15. C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. *Hesablanmışdır*, %: C

60.30; H 8.54; N 7.04. Reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromotoqrafiya metodu ilə (silufol UV-254, elüent-heksan-etilasetat, 4:1). nəzarət olunmuşdur. Optiki dönmə bucağını Autopol-III cihazında ölçürlər.  $^1\text{H}$  və  $^{13}\text{C}$  NMR spektrlərini Bruker 400 FT (400 və 100 MHz) həlledici  $\text{CDCl}_3$ , daxili standart olaraq TMS istifadə olunur.

#### **4.18. 2-Benzil -2,5-di(tiofen-2-il)-1H pirrolun sintezi (18)**

0,8 ml tiofen və 1,55 q kəhrəba turşusunun dixlor anhidridi 20 ml dixlormetanda qarışdırılır, sonra 0,13 q  $\text{AlCl}_3$  əlavə olunur və qarışıq dixlormetanın qaynama temperaturuna qədər qızdırılmaqla 4 saat, otaq temperaturunda isə 24 saat qarışdırılır. 1,84 q 2,5-di-(2-tienil)-1,4-butadien 74% çıxımla sintez olunur. Sonra alınmış məhsul 1-benzilamin ilə 1:1 nisbətdə qarışdırılır və 4 ml etilenqlikol əlavə olunur. Və qarışıq mikrodalğalı sobada 10 dəqiqə 100 W güclə saxlanılır. Reaksiya qarışığı otaq temperaturuna qədər gətirildikdən sonra su ilə yuyulur və etanolda kristallaşdırılır. Əldə olunan yeni birləşmənin quruluşu NMR spektroskopiyası vasitəsilə təsdiq olunmuşdur.

#### **4.19. 2,2'-Tioninin sintezi (19)**

1.68 q (5 mmol) tiaminhidroxlörür duzu, 4.2 ml (30 mmol) trietilamin və 8.9 ml (100 mmol) tiofen-2-aldehidi 25 ml-lik kolbaya tökülərək, qızdırıldıqdan sonra 30 ml susuz etil spirti əlavə edilir və 24 saat otaq temperaturunda qarışdırılır. Reaksiya bitdikdən sonra qarışıq süzülür, soyuq etanolla yuyulduqdan sonra qurudulur. 78% çıxımla 10 q birləşmə sintez olunur (ərimə temperaturu  $39^\circ\text{C}$ ).

#### **4.20. 2,3-Ditiofen-4-asetoksi-5-metil-1H-pirrolun sintezi (23)**

1.02 q (0.01 mol) asetilaseton, 2.24 q (0.01 mol) 2,2'-tionin və 3.08 q (0.04 mol) ammoniumasetat 25 ml kolbaya əlavə edilərək, 2 saat  $140^\circ\text{C}$  temperaturda qaynadılır. Qarışıq otaq temperaturuna qədər soyudulduqdan sonra 5%-li  $\text{NaHCO}_3$  və 30 ml

etilasetat məhlulu əlavə edilir. Alınan maddəni qurutmaq üçün MgSO<sub>4</sub>-dən istifadə olunur. Etilasetat buxarlandırıldıqdan sonra 2.15 q, (75% çıxımla) maye birləşmə alınır.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.50 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 6.80 (d, 2H, HC=); 6.90 (s, 1H, HC=); 7.00 (m, 2H, HC=); 7.30 (d, 1H, HC=); 9.00 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 14.47 (CH<sub>3</sub>); 30.00 (COCH<sub>3</sub>); 113.97 (–C<sub>pirr=</sub>); 123.01(–C<sub>pirr=</sub>); 123.67 (CH<sub>tiof</sub>); 124.45 (CH<sub>tiof</sub>); 126.89 (CH<sub>tiof</sub>); 127.11 (CH<sub>tiof</sub>); 127.36 (CH<sub>tiof</sub>); 129.48 (C–NH); 133.57(C–NH); 135.93 (–C<sub>tiof=</sub>); 136.32(–C<sub>tiof=</sub>); 196.46 (C=O).

#### 4.21. 2,3-Ditiofen-4-etilkarboksilat-5-metil-1*H*-pirrolun sintezi (24)

Eyni prosedurdan istifadə olunaraq, 1.3 q (0.01 mol) etilasetoasetat, 24 q (0.01 mol) 2,2'-tionin və 3.08 q (0.04 mol) ammonium asetatdan 2.09 q yeni pirrol törəməsi (73% çıxımla) sintez olunur.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.00 (3H, t, J= 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>); 2.50 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 4.00 (2H, k, J=7.0 Hz, COCH<sub>2</sub>); 6.70-7.30 (6H, m, CH<sub>tiof</sub>); 8.30 (1H, s, NH).

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 12.59 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 12.91 (CH<sub>3</sub>–C–NH); 58.34 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 112.18 (–C<sub>pirr=</sub>); 114.11 (–C<sub>pirr=</sub>); 122.12 (CH<sub>tiof</sub>); 123.56 (CH<sub>tiof</sub>); 123.83 (CH<sub>tiof</sub>); 124.86 (CH<sub>tiof</sub>); 125.54 (CH<sub>tiof</sub>); 125.90 (CH<sub>tiof</sub>); 127.34 (C–NH); 132.65 (C–NH); 134.66 (–C<sub>tiof=</sub>); 135.21 (–C<sub>tiof=</sub>); 164.10 (CO).

#### 4.22. 2,3-Ditiofen-4-nitril-5-metil-1*H*-pirrolun sintezi (25)

2,2' tionin (2.24 q), 1-metil-2-amin asetonitril (0.68 q), ammonium asetat (3.08 q) və 10 ml sirkə turşusu eyni prosedurla qarışdırılır 2,7q pirrol törəməsi (78% çıxımla) sintez olunur.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): δ, 2,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6.90-7.20 (m, 6H, HC=); 8.80-8.90 (m 1H, NH).

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): δ, 13.30(CH<sub>3</sub>); 93.94 (–C<sub>pirr=</sub>); 116.45(–C<sub>pirr=</sub>); 122.81

(CN), 125.32 (CH<sub>tiof</sub>); 125.85 (CH<sub>tiof</sub>); 127.15 (CH<sub>tiof</sub>); 127.33 (CH<sub>tiof</sub>); 128.25 (CH<sub>tiof</sub>); 129.05 (CH<sub>tiof</sub>); 132.07 (C–NH); 133.46 (C–NH); 137.89 (–C<sub>tiof</sub>=); 138.06 (–C<sub>tiof</sub>=).

Sintez olunmuş (23-25) birləşmələrin quruluşu <sup>1</sup>H və <sup>13</sup>C NMR spektroskopiyaya ilə Bruker DPX400 (CDCl<sub>3</sub>) cihazında təyin olunmuşdur. İQ spektroskopiyası üçün hesablamalar Perkin Elmer 1600 FTIR vasitəsilə aparılmışdır. Maddələrin təmizliyi UB işıqla (λ=254nm) nazik təbəqədə və NMR vasitəsilə təyin olunmuşdur.

#### 4.23. 1-Benzil-2-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g] indolun sintezi (26)

1.84 q (0.01 mol) 2-propargil-1-tetralon, 1.6 q (0.015 mol) benzilamin və müəyyən qədər p-TST kristalları içərisində 30 ml quru benzol olan Din Stark birləşdirilmiş yumrudibli kolbaya əlavə edilərək 80°C-də 8 saat qaynadılır. Sonra 5 damcı BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> əlavə edilərək yenidən 6 saat qarışdırılır. Sonra reaksiya qarışığı otaq temperaturuna qədər soyudulur, dietil efiri ilə ekstraksiya olunur və su ilə yuyulur. Üzvi faza MgSO<sub>4</sub>-də qurudulur. Benzol buxarlandırılır və reaksiya məhsulu sarı kristal şəklində ayrılır. Ərimə temperaturu 138-140°C-dir.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ). 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.55-2.61 (J=8.2, t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.74-2.79 (J=8.2, t, 2H, CH<sub>2</sub>); (s, 2H, N–CH<sub>2</sub>); 5.82 (s, 1H, =CH); 6.85-7.29 (m, 9H, Ar).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ). 12.31 (CH<sub>3</sub>); 22.54 (CH<sub>2</sub>) 31.39 *m.h.* (CH<sub>2</sub>); 48.51 (N–CH<sub>2</sub>); 106.10 (N–CH); 119.69 (CH–Ar); 121.94 (C–Ar); 125.80 (2C–Ar); 126.61 (CH–Ar); 127.19 (CH–Ar); 128.34 (C–Ar); 128.43 (CH–Ar); 128.95 (2CH–Ar); 130.12 (C–Ar); 131.12 (C–Ar); 136.27 (N–C), 138.50 (N–C).

(27)-(29) maddələri də eyni metodla sintez olunur.

#### 4.24. 1-Fenil-2-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[g]indolun sintezi (27)

55% çıxım. Ərimə temperaturu 142-144°C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.60-2.65 (t. J=8.2, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.75-2.80 (t. J=8.2, 2H, CH<sub>2</sub>); 5.85 (s.1H, =CH); 6.88-7.20 (m, 9H, Ar).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 12.35 ( $\text{CH}_3$ ); 22.50 ( $\text{CH}_2$ ); 31.60 ( $\text{CH}_2$ ); 107.45 ( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 120.10 ( $=\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 121.85 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 124.70 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 125.80 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 126.90 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 127.20 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 128.40 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 128.95 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 128.99 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 130.15 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 131.15 ( $\text{N}-\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 136.40 ( $\text{N}-\text{C}_{\text{pirr}}$ ), 149.00 ( $\text{N}-\text{C}_{\text{ar}}$ ).

#### 4.25. 1-(*R*- $\alpha$ -feniletil)-2-metil-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indolun sintezi (28)

50% çıxım. Özlü maye.  $[\alpha]_D^{20} = +18,2^\circ$  (0.55,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ),  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) 1.55 (d,  $J=7.10$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.19 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.55-2.64 (t,  $J=8.25$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.70-2.78 (t,  $J=8,25$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5.40 (q,  $J=7.10$ , 1H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 6.55-7.10 (m, 9H, Ar).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 12.20 ( $\text{CH}_3$ ); 12.55 ( $\text{CH}_3$ ); 22.35 ( $\text{CH}_2$ ); 31.50 ( $\text{CH}_2$ ); 51.20 (Ar-C-N); 105.90 ( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 120.20 ( $=\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 121.90 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 124.60 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 125.70 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 125.90 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 127.10 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 128.35 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 128.90 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 129.04 (N-C); 130.10 ( $\text{C}_{\text{dördlü}}$ ); 131.20 ( $\text{C}_{\text{dördlü}}$ ); 136.35 (N-C); 149.40 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ).

#### 4.26. 1-Propinil-2-metil-4,5-dihidro-1*H*-benzo[*g*]indolun sintezi (29)

50% çıxım. Sarı özlü maye.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.40 (t,  $J=2.60$  Hz, 1H,  $\equiv\text{CH}$ ); 2.50-2.80 (m, 4H,  $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ ); 4.62 (d,  $J=2.60$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6.50-7.05 (m, 9H, Ar).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 12.30 ( $\text{CH}_3$ ); 22.45 ( $\text{CH}_2$ ); 31.40 ( $\text{CH}_2$ ); 36.45 (N- $\text{CH}_2$ ); 48.50 ( $\equiv\text{CH}_{\text{prop}}$ ); 73.50 ( $\text{C}\equiv$ ); 79.40 ( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 106.11 ( $=\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 120.12 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 121.90 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 125.70 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 126.35 ( $\text{CH}_3-\text{C}-\text{N}$ ); 127.20 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 128.90 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 136.30 (N- $\text{C}_{\text{pirr}}$ ).

#### 4.27. 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malonitrilin sintezi (30)

1 q (0,010051mol) pirrol-2-karboksialdehid və 0,69 q (0,010051mol) malondinitril 10 ml su və 20 ml etanolda həll edilib otaq temperaturunda 30 dəqiqə ərzində çöküntünün əmələ gəlməsi müşahidə edilənə qədər qarışdırılır. Bir gün otaq tempera-

turunda saxlanıldıqdan sonra kristalları süzürük, üç dəfə su və spirt (3:1 nisbətində) qarışığında yuyulur. Filtr kağızında qurudulmağa buraxılır. Sarı rəngli kristallar çökür. Reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromotoqrafiya (silifol UV  $\lambda=254$  nm, elüent heksan-etilasetat 4:1) ilə nəzarət olunmuşdur.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ). 3.9 (d, H,  $\text{NH}_{\text{pirr}}$ ); 6.2 (d, H,  $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 6.6 (d, H,  $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 7,02 (d, H,  $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 8.2 (s, H, CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ). 68.14 (=C); 113.07( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 115.72 (CN), 116.32 (CN); 119.50 ( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 127.71( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 134.82 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 145.88 (-CH=).

#### 4.28. 2-((1-Metil-1*H*-pirrol-2-il)metilen)malonitrilin sintezi (31)

1 q (0,0092 mol) 1-metil-2-karboksialdehid və 0,61 q (0,0092 mol) malondinitrillə (30) maddəsinin alınması ilə eyni qaydada təcrübə aparılır. Sarı rəngli kristallar alınır.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ). 3.8 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.4 (d, H,  $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 7.4 (d, 2H, 2CH); 8.1 (s, H, -CH=).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ). 34.56 ( $\text{CH}_3$ ); 68.14 (=C); 113.07( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 115.72 (CN); 116.32 (CN); 119.50 ( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 127.71( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 134.82 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 145.88 (-CH=).

#### 4.29. (2*Z*)-3-okso-*N*-fenil-2-[(1*H*-pirrol-2-il)metiliden]butanamid monohidratın sintezi (32)

1 q (10 mmol) pirrol-2-karboksialdehid və 1.77 q (10 mmol) asetoasetanilidin 20 ml (80%-li məhluluna metilpiperazin (3-4 damcı) əlavə edərək otaq temperaturunda 2 saat qarışdırılır. Reaksiya qarışığı bir gecə saxlanılır. Çökmüş kristallar filtrasiya ilə ayrılır və etanol/su mühitində (1:1) yenidən kristallaşdırılır. Reaksiyanın çıxımı 69% ərimə temperaturu isə 240-241°C-dir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.21 (d, 1H,  $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ), 6.57 (1H, d,  $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ), 7.10 (t, 1H,  $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ), 7.14 (t, 1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.35 (m, 2H; 2 $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.57 (s,

1H, CH), 7.70 (d, 2H, 2CH<sub>ar</sub>), 10.41 (s, 1H, NH), 11.52 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 26.45 (CH<sub>3</sub>), 112.12 (CH<sub>pirr</sub>), 114.66 (CH<sub>pirr</sub>), 119.74 (2CH<sub>ar</sub>), 124.08 (CH<sub>pirr</sub>), 126.70 (CH<sub>ar</sub>), 129.37 (2CH<sub>ar</sub>), 130.66 (C<sub>pirr</sub>), 136.83 (CH), 139.58 (C<sub>dördlü</sub>), 139.70 (C<sub>dördlü</sub>), 166.74 (C O), 195.29 (C O).

#### 4.30. (2E)-1-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-onun sintezi (33)

Ədəbiyyatdan məlum olan metodla eyni mol miqdarda 1 q (0,0012 mol) pirrol-2-karboksialdehid və 1,4 q (0,0012 mol) asetofenon 20 ml etanolda qarışdırılaraq soyuducuya yerləşdirilir. İki saat soyuducuda saxlandıqdan sonra üzərinə KOH əlavə olunaraq 24 saat soyuducuda saxlanılır. Nəticədə ağ rəngli kristalların əmələ gəldiyini müşahidə edirik.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 6.23 (t, 1H, CH<sub>pirr</sub>), 6.73 (d, 1H, CH<sub>pirr</sub>), 6.75 (t, 1H, CH<sub>pirr</sub>), 7.15 (d, 1H, =CH), 7.52-7.62 (m, 5H, CH<sub>ar</sub>), 8.03 (d, 1H, =CH), 11.76 (d, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δ): 111.12 (CH<sub>pirr</sub>), 115.06 (CH<sub>pirr</sub>), 116.96 (CH<sub>pirr</sub>), 124.63 (=CH), 128.41-133.00 (CH<sub>ar</sub>), 134.80 (=CH), 138.77 (C<sub>dördlü</sub>), 188.96 (C=O).

#### 4.31. 5-Amin-7-(1H-pirrol-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-6,8-dikarbonitrilin sintezi (34)

1 q (0.0070 mol) 2-((1H-pirrol-2-il)metilen)malonitril və 0.46 q (0.0070 mol) malononitril qarışığı 25 ml metil spirtində tam həll olana qədər qarışdırılır və üzərinə etilendiamin (0.0070 mol) əlavə olunur. Reaksiya qarışığı 24 saat əks soyuducu ilə təchiz olunmuş qurğuda qaynadılır. Bundan sonra reaksiya qarışığı otaq temperaturuna qədər soyudulur və sakit halda 48-72 saat saxlanılır. Həllədici buxarlandıqca kristallar çökdüyü müşahidə olunur. Kristallar süzgəc kağızından süzüləklə ayrılır və etil spirti (95%-li) su qarışığından yenidən kristallaşdırmaqla təmiz şəkildə əldə olunur. Yaşılımtıl qara rəngli kristallar əmələ gəlir. T<sub>er</sub>=255°C. Çıxım 62.73%.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.53 (s, 1H, NH<sub>2</sub>); 3.89 (m, 4H, 2NCH<sub>2</sub>); 6.21

(t, 1H, CH<sub>tienil.</sub>); 6.58 (d, 1H, CH<sub>tienil.</sub>); 7.02 (t, 1H, CH<sub>tienil.</sub>); 11.52 (s, 2H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 40.06 (CH<sub>2</sub>N), 46.71 (CH<sub>2</sub>N), 52.34 (-C<sub>dördlü</sub>-CN); 109.52 (CH<sub>pirr.</sub>); 113.31 (CH<sub>pirr.</sub>); 117.89 (CN); 117.94 (CN); 122.47 (CH<sub>pirr.</sub>); 123.85 (=C<sub>dördlü</sub>-CN); 123.96 (C<sub>pirr.</sub>); 150.00 (-N=C<sub>dördlü</sub>-N-); 153.34 (=C-NH<sub>2</sub>); 154.59 (=C<sub>dördlü</sub>-).

#### **4.32. 5-Amin-7-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-a]piridin-6,8-dikarbonitrilin sintezi (35)**

0.4 q 2-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metilen)malonitril (0.0025 mol), 0.16 q malonodinitril (0.0025 mol) və 0.15 q (0.0025 mol) etilendiamin 34 maddəsinin alınması metodikası ilə eyni qaydada aparılaraq, sintez olunur.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3.61 (t, 4H, 2 CH<sub>2</sub>N); 3.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.99 (s, 1H, CH); 6.05 (d, 1H, CH<sub>pirrr</sub>); 6.25 (t, 1H, CH<sub>pirrr</sub>); 6.64 (d, 1H, CHN<sub>pirrr</sub>); 6.96 (t, 1H, NH); 7.36 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

#### **4.33. 6-Amin-8-(1*H*-pirrol-2-il)3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-a]pirimidin-7,9-karbonitrilin sintezi (36)**

0,5 q 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malonitril (0.0035 mol) və 0.23 q malonitril qarışığı (0.0035 mol) 25 ml metil spirtində tam həll olana qədər qarışdırılır. Alınan reaksiya qarışığının üzərinə 0.26 q (0.0035 mol) 1,3-diaminpropan əlavə olunur. Reaksiya qarışığı 24 saat əks soyuducu ilə təchiz olunmuş qurğuda qaynadılır. Bundan sonra reaksiya qarışığı otaq temperaturuna qədər soyudulur və sakit halda 48-72 saat saxlanılır. Həlledici buxarlandıqca kristalların çökdüyü müşahidə olunur. Kristallar süzgəc kağızından süzülərkən ayrılır və 95%-li etil spirti və su məhlulunda yenidən kristallaşdırmaqla təmiz şəkildə əldə olunur. Yaşılımtıl kristallar əmələ gəlir. T<sub>or</sub>=240°C. Çıxım 72%.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ). 1.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.45 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.83 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.60 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.12 (t, 1H, CH<sub>pirrr</sub>); 6.26 (d, 1H, CH<sub>pirrr</sub>); və 6.92 (d, 1H,



CH<sub>pirr</sub>); 8.29 (s, 1H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ). 19.34 (CH<sub>2</sub>); 34.83 (CH<sub>2</sub>); 42.99 (CH<sub>2</sub>); 38.99 (=C<sub>dördlü</sub>-CN); 79.59 (=C<sub>dördlü</sub>-CN); 108.37 (CH<sub>pirr</sub>); 111.85 (CH<sub>pirr</sub>); 126.32 (CH<sub>pirr</sub>); 117.38 (CN); 118.01 (CN); 126.62 (=C<sub>dördlü</sub>-); 147.48 (=C<sub>dördlü</sub>-NH<sub>2</sub>); 155.81 (N=C<sub>dördlü</sub>-N-).

#### **4.34. 6-Amin-8-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)3,4-dihidro-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-7,9-karbonitrilin sintezi (37)**

0.43 q (0.0027 mol) 2-((1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metilen)malonitril və 0.18 q (0.0027 mol) malonitril 25 ml metil spirtində həll edilərək üzərinə 0.2 q (0.0027 mol) 1,3-diamin propan əlavə edilərək analogi yolla sintez aparılır. Yaşılımtıl rəngli kristallar əmələ gəlir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.45 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.54 (s, 1H, NH<sub>2</sub>); 3.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3.83 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 6.09 (t, 1H, CH<sub>pirr</sub>); 6.23 (d, 1H, CH<sub>pirr</sub>); 6.93 (d, 1H, CH<sub>pirr</sub>); 8.29 (s, 1H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 19.34 (CH<sub>2</sub>), 34.83 (CH<sub>2</sub>), 38.99 (CH<sub>2</sub>), 39.84 (CH<sub>3</sub>), 43.00 (=C<sub>tert</sub>-), 59.18 (=C<sub>tert</sub>-), 108.37 (CH<sub>pyrr</sub>), 111.85 (CH<sub>pyrr</sub>), 117.38 (CN), 118.01 (CN), 126.32 (CH<sub>pyrr</sub>), 126.62 (C<sub>pyrr</sub>), 147.48 (N=C-N), 147.51 (=C-NH<sub>2</sub>), 155.82 (=C<sub>tert</sub>-).

#### **4.35. 5-Benzoil-6-metil-2-okso-4-(1*H*-pirrol-2-il)-1,2-dihidropiridin-3-karbonitril (38)**

Yastıdib reaksiya kolbasında 0.3 q (0.0028 mol) 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)-malonitril və 0.34 q (0.0028 mol) benzoilaseton 35 ml metil spirtində həll edilərək, üzərinə 1-2 damcı metil piperazin əlavə edilir və əks soyuducu təmin olunmuş qurğuda qaynadılır. Sonra sakit halda 24 saat saxlanılır. Həlledicinin buxarlanması ilə kristalların çökməsi müşahidə edilmişdir. Kristallar süzgəc kağızından süzülərkə ayrılmış və etil spirti-su qarışığından yenidən kristallaşdırılmışdır. Sarı rəngli kristallar

əmələ gəlmişdir. Çıxım 78 %.  $T_{er}=123^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ). 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.21 (t, 1H,  $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 6.57 (d, 1H,  $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 7.07 (d, 1H,  $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 7.32-7.71 (m, 5H,  $5\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 10.40 (s, 1H, NH); 11.52 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ). 26.45 ( $\text{CH}_3$ ); 112.08 ( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 114.70 ( $=\text{C}_{\text{dördlü-}}$ ); 114.80 (CN); 119.66 ( $\text{CH}_{\text{pyr}}$ ); 124.10 ( $=\text{C}_{\text{dördlü-}}$ ); 124.60 ( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 126.55 ( $=\text{C}_{\text{dördlü-}}$ ); 126.70-131.04 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 139.58 ( $\text{CH}_3-\text{C}_{\text{dördlü=}}$ ); 166.75 ( $=\text{C}_{\text{dördlü-}}$ ); 166.84 (NH-C=O); 195.36 (C=O).

#### **4.36. 3-Asetil-5-(iminometil)-6-(fenilamino)-4-(1H-pirrol-2-il)piridin-2(1H)-onun sintezi (39)**

Yastıdib reaksiya kolbasında 1.5 q (0.01051 mol) 2-((1H-pirrol-2-il)metilen) malonitril və 1.86 q (0.01051 mol) asetoasetanilid 35 ml metil spirtində həll edilərək, üzərinə 1-2 damcı metil piperazin əlavə edilir və əks soyuducu təmin olunmuş kolbada qaynadılır. Sonra 24 saat sakit halda saxlanılır. Həlledicinin buxarlanması ilə kristalların çökməsi müşahidə edilmişdir. Kristallar süzgəc kağızından süzülməklə ayrılmış və etil spirti-su qarışığından yenidən kristallaşdırılmışdır. Sarı rəngli kristallar əmələ gəlmişdir. Çıxım 78 %.  $T_{er}=123^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.33 (s; 3H;  $\text{CH}_3$ ); 6.20 (d; 1H;  $\text{CH}_{\text{pyrr}}$ ); 6.55 (1H;  $\text{CH}_{\text{pyrr}}$ ); 7.10 (t; 1H;  $\text{CH}_{\text{pyrr}}$ ); 7.14 (t; 1H;  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 7.35 (t; 3H;  $2\text{CH}_{\text{arom.}}+\text{NH}$ ); 7.57 (s; 1H;  $\text{CH=}$ ); 7.72 (d; 2H;  $2\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 10.40 (s; 1H;  $\text{NH}_2$ ); 11.52 (s; 1H; NH).

$^{13}\text{C}$  NMR spektr (75 MHz; DMSO- $d_6$ ;  $\delta$ ): 26.45 ( $\text{CH}_3$ ); 112.13 ( $\text{CH}_{\text{pyrr}}$ ); 114.66 ( $\text{CH}_{\text{pyrr}}$ ); 119.74 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 124.08 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 124.62 ( $=\text{C-}$ ); 124.77 ( $=\text{C-}$ ); 126.70 ( $\text{C}_{\text{pyrr}}$ ); 129.37 ( $3\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 130.61 ( $\text{CH}_{\text{pyrr}}$ ); 130.66 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 139.58 ( $=\text{C-}$ ); 139.71 ( $=\text{C-}$ ); 166.74 (N-C=O); 166.83 ( $\text{CH=}$ ); 195.29 (C=O).

#### **4.37. 3-İmino-1-metil-3H-pirrolizin-2-karboksiamidin sintezi (40)**

Eyni mol miqdarda 0.74 q (0.0064mol) 2-asetil pirrol, 0;44q (0.0064mol)

malondinitrillə 60 ml etanol və 20 ml su qarışığında həll edilir. Üzərinə 2 damcı metil piperazin əlavə edilərək, əks soyuducuda qaynadılır. Reaksiya 24 saat davam edir. Alınan maddə otaq temperaturuna qədər soyudulur. Sonra kristal çökənə qədər saxlanılır. Bənövşəyi rəngli kristallar çökür. Kristallar filtr kağızında süzüləndən sonra su və etanol qarışığında üç dəfə yuyularaq qurudulur. Reaksiyanın gedişinə nazik təbəqəli xromotoqrafiya ilə (silifol Uv-254; elüent heksan-etilasetat 1:4) nəzarət olunmuşdur.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ). 2.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.43 (s, 1H, NH); 6.58 (t, 1H,  $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 7.21 və 7.75 (d, 2H,  $2\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 8.33 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ). 10.72 ( $\text{CH}_3$ ); 112.47 ( $2\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 115.94 ( $\text{CH}_{\text{pirr}}$ ); 116.4 ( $\text{C}_{\text{pirr}}$ ); 122.27 ( $=\text{C}-$ ); 135.66 ( $=\text{C}-\text{CH}_3$ ), 155.89 ( $\text{C}=\text{NH}$ ); 211.05 (CO).

NMR- təcrübələri nümunələr üçün olan 5 mm-lik sınaq şüşələrində, BVT 3200 blokuna və Bruker Standart (Topspin 3.1) proqram təminatına malik Bruker FT NMR AVANCE 300 ( $^1\text{H}$  300 MHzs və  $^{13}\text{C}$  üçün 75 MHzs) və Bruker DPX400 ( $^1\text{H}$  400 MHzs və  $^{13}\text{C}$  üçün 100 MHzs) cihazı vasitəsilə aparılmışdır. Sintez olunmuş birləşmələr üçün  $\text{CDCl}_3$  və 99,7 %-li DMSO  $d_6$  istifadə edilmişdir. Kimyəvi hesablamaların nəticələri *m.h.* ilə ifadə olunmuşdur. Orta standart olaraq tetrametilsilan seçilmişdir. J qiymətləri isə herslə ifadə olunmuşdur. Siqnalların tipi növbəti hərflərlə işarə olunur: s – sinqlet, d – dublet, t – triplet, m – multiplet. Flaş kolon xromotoqrafiyası (FKX) silikagellə təmin olunmuş (70-230 merck) şüşə kolonlarda müəyyən olunmuşdur. Reaksiyalara ultrabənövşəyi (UB) şüalı lampalardan istifadə etməklə nazik təbəqəli xromotoqrafiya (NTX) vasitəsilə nəzarət edilmişdir. Bütün üzvi hissələr  $\text{MgSO}_4$  vasitəsilə qurudulur.

## 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.

2. İlk dəfə olaraq  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  katalizatorunun iştirakında 2-propargil  $\alpha$ -tetralonun müxtəlif aminlərlə reaksiyasından yeni pirrol saxlayan tritsiklik birləşmələrin *N*-əvəzli törəmələri sintez edilmişdir.

3. İlk dəfə 2,2'-tionin əsasında 2,3-ditiofen pirrolun yeni törəmələrinin sintezi həyata keçirilmişdir.

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.

5. Metilenaktiv birləşmələr və 2-((1*H*-pirrol-2-il)metilen)malononitrilin iki-komponentli birmərhələli kondensləşmə reaksiyası əsasında dihidropirridinin yeni törəmələri sintez olunmuşdur.

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.

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,  $\alpha$ -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.

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.

## İSTİFADƏ EDİLMİŞ ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

1. Əhmədov, İ.M. Məhərrəmov, A.M., Səfərova, A.Ş., Qurbanova, M.M. Yarımkeçirici polimer monomerlərin yeni metodla sintezi // Polimer Materialları İnstitutunun yaradılmasının 50 illik yubileyinə həsr olunmuş “Makromolekullar Kimyası, Üzvi sintez və Kompozit Materiallar” mövzusunda Respublika elmi konfransı, – Bakı, – 20 – 21 oktyabr, – 2016, – s.20
2. Əhmədov, İ.M. Məhərrəmov, A.M., Səfərova, A.Ş., Lütfəliyev, A.H., Hüseynov, E.Z. Y(Otf)<sub>3</sub>-in katalitik təsirlə enaminlərin sintezi // Ümummilli lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 95-ci ildönümünə həsr olunmuş doktorant, magistr və gənc tədqiqatçıların “Kimyanın Aktual Problemləri” XII Beynəlxalq konfransı, – Bakı, – 03 – 04 may, – 2019, – p.105-106.
3. Məhərrəmov, A.M., Əhmədov, İ.M., Səfərova, A.Ş., Lütfəliyev, A.H., Hüseynov, E.Z. 3,5-dialkil(fenil)-pirrol-2-karboksilatların sadə metodla sintezi // Akademik Həsən Əliyevin 110 illik yubileyinə həsr olunmuş “Ekologiya: Təbiət və Cəmiyyət Problemləri” III beynəlxalq elmi konfransı, – Bakı, – 26 – 27 dekabr, – 2017, – p.171-172.
4. Səfərova A. Yeni enamin və pirrolların bioaktivliyi və asetilxolinesteraza,  $\alpha$ -qlikozidaza və hCA fermentlərinə inhibitorlaşdırıcı təsiri // Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 99-cu ildönümünə həsr olunmuş “Kimya və Kimya Texnologiyası” mövzusunda Respublika elmi konfransı, – Bakı, – 18 – 19 may, – 2022, – p.395-396
5. Səfərova A., Məhərrəmov A.M., Hüseynov E., Qurbanova M.M., Ahmad S., Bakri Y.El., (Z)-etil-2-(3-okso-1,3-difenilprop-1-enilamin)asetat və 3,5-difenil-1H-pirrol-2-karboksilatın molekulyar dokinq analizi // Ümummilli Lider Heydər Əliyevin anadan olmasının 98-cu ildönümünə həsr olunmuş “Kimyanın Aktual Problemləri” mövzusunda XIV Beynəlxalq elmi konfransı, – Bakı, – 25 – 26 may, – 2021, – p.27-28
6. Səfərova, A.Ş. 2-Fenil dördəvəzli pirrolların sadə metodla sintezi / A.Ş. Səfərova, İ.M. Əhmədov, İ.Ə. Əliyev [et al.] // Kimya Problemləri, – 2014. №1, – p.102-

104.

7. Ахмедов, Ш.Т. Алкилирование  $\beta$ -дикарбонильных соединений 1,2,3-тригалоген пропанами как метод синтеза  $\beta$ -замещенных фуранов / Ш.Т. Ахмедов, Н.С. Садыхов, В.М. Исмаилов [et al.] // Химия Гетероциклических Соединений, – 1986. том 12, – p.1602
8. Магеррамов, А.М., Сафарова, А.С., Ахмедов, И.М., Курбанова, М.М. Новый подход к синтезу оптически активных 2-фенил пирролов // International Congress on Heterocyclic chemistry “KOST-2015” – Moscow, – 18 – 23 October, – 2015, – с.504.
9. Трофимов, Б.А. Пирролы из кетоксимов и ацетилен. III. Синтез 2-арил-1-винил-2-арилпирролов / Б.А. Трофимов, С.Е. Коростова, Л.Н. Балабанова [et al.] // Химия Гетеротсиклической Соединений, – 1978. том 14, №4, – p. 489-491.
10. Химия пиррола. Новые страницы. / Б.А. Трофимов, А.И. Михалева, Е.Ю. Шмидт [и др.] – Новосибирск: Наука, – 2012. – 383 с.
11. Agarwal, S. Transition metals in organic synthesis, Part 107. Silver(1)-promoted oxidative cyclization to pyrrolo[2,1- $\alpha$ ]isoquinolines and application to the synthesis of ( $\pm$ ) crispine A. / S. Agarwal, O. Kataeva, U. Schmidt [et al.] // RSC Advances, – 2013. 3, – p.1089-1096.
12. Aghapoor, K. Silica-supported bismuth(III)chloride as a new recyclable heterogeneous catalyst for the Paal – Knorr pyrrole synthesis / K. Aghapoor, L. Ebadi-Nia, F. Mohsenzadeh [et al.] // Journal of Organometallic Chemistry, – 2012, vol. 708-709, – p.25-30.
13. Aizpurua-Olaizola, O. Affinity capillary electrophoresis for the assessment of binding affinity of carbohydrate-based cholera toxin inhibitors / O. Aizpurua-Olaizola, J. Sastre Torano, A. Pukin [et al.] // Electrophoresis, – 2018. 39, – p. 344-347.
14. Akbaşlar, D. Demirkol, O., Giray, S. Paal – Knorr pyrrole synthesis in water // Synthetic Communication, – 2014. vol. 44, iss. 9, – p.1323-1332.
15. Akelis, L. Greener Paal – Knorr pyrrole synthesis by mechanical activation / L.

- Akelis, L.J. Rousseau, R. Juskenas, [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*, – 2016. vol. 2016, iss. 1, – p.31-35.
16. Akhmedov, I.M., Kurbanova, M.M., Safarova, A.S., Musayeva, S.A., Aliyeva X.N. The synthesis of four substituted pyrroles in the presence of  $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  catalyst // 3rd International Turkic World Conference on Chemical Sciences and Technologies – Baku: – 10 – 13 September, – 2017, – p.157
  17. 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.
  18. Aktas, A. A novel Ag-N-heterocyclic carbene complex bearing the hydroxyethyl ligand: synthesis, characterization, crystal and spectral structures and bioactivity properties / A. Aktas, D. Barut Celepci, Y. Gök // *Crystals*, – 2020, vol. 10, iss. 3 – p.171-185.
  19. Amarnath, V. Intermediates in the Paal-Knorr synthesis of pyrroles / V. Amarnath, D.C. Anthony, K. Amarnath [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*, – 1991. 56(24), –pp. 6924-6931.
  20. Ambethkar, S., Padmini, V., Bhuvanesh, N. A one-pot sequential five-component domino reaction for the expedient synthesis of polysubstituted pyrroles // *New Journal of Chemistry*, – 2016. 40(5), – p.4705-4709.
  21. An, J. Direct synthesis of pyrrolo[2,1- $\alpha$ ]isoquinolines by 1,3-dipolar cycloaddition of stabilized isoquinolinium N-ylides with vinyl sulfonium salts / J. An, Q. Q. Yang, Q. Wang [et al.] // *Tetrahedron Letters*, – 2013. vol. 54, iss. 29, – p. 3834-3837
  22. Arcadi, A. Gold catalysis in the reactions of 1,3-dicarbonyls with nucleophiles / A. Arcadi, G. Bianchi, S. Di Giuseppe [et al.] // *Green Chemistry*, – 2003. vol. 5, iss. 1, – p.64-67.
  23. Ayhan, S.D., Aybey, A., Kayalar, M. TFA catalyzed sequential amination / annulation / aromatization reaction of 2-propynyl-1,3-dicarbonyl compounds with amines: a new one-pot approach to functionalized pyrroles // *Arkivoc*, – 2005.

2005(15), – p.105-116

24. Azad, I. A critical review on advances in the multicomponent synthesis of pyrroles / I.Azad, H.Firoj, S.Mohammad [et al.] // *Oriental Journal of Chemistry*, – 2018, 34 (4), – p.1670-1700.
25. Bandyopadhyay, D. An expeditious iodine-catalyzed synthesis of 3-pyrrole-substituted 2-azetidiones / D. Bandyopadhyay, J. Cruz, R. N. Yadav [et al.] // *Molecules*, – 2012. 17(10), – p.11570-11584.
26. Banik, B.K. A straightforward highly efficient Paal-Knorr synthesis of pyrroles / B.K. Banik, I. Banik, M. Renteria [et al.] // *Tetrahedron letters*, – 2005. vol. 46, iss. 15, – p.2643-2645.
27. Bartoli, G.  $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  as a powerful catalyst for the conversion of  $\beta$ -ketoesters into  $\beta$ -enamino esters / G. Bartoli, M. Bosco, M. Locatelli [et al.] // *Synlett*, – 2004. 35(24), – p. 239 – 242.
28. Barton, D.H.R., Kervagoret, J., Zard, S.Z. A useful synthesis of pyrroles from nitroolefins // *Tetrahedron*, – 1990. vol. 46, iss. 21, – p.7587 – 7598.
29. Bayat, M., Nasri, S., Notash, B. Synthesis of new 3-cyanoacetamide pyrrole and 3-acetonitrile pyrrole derivatives // *Tetrahedron*, – 2017. vol. 73, iss. 11, – p. 1522 -1527.
30. Bayrak, C. The first synthesis of 4-phenylbutenone derivative bromophenols including natural products and their inhibition profiles for carbonic anhydrase, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes / C.Bayrak, P.Taslimi, I. Gulcin [et al.] // *Bioorganic Chemistry*, – 2017. vol. 72, iss. 71, – p.359-366.
31. Bayrak, Ç. The first synthesis, carbonic anhydrase inhibition and anticholinergic activities of some bromophenol derivatives with S including natural products / Ç. Bayrak, P. Taslimi, H.S. Kahraman // *Bioorganic Chemistry* – 2019. 85, – p.128-139.
32. Beeler, A.B. Discovery of chemical reactions through multidimensional screening / A.B. Beeler, S. Su, C.A. Singleton [et al.] // *Journal of American Chemical Society*, – 2007. 129(5), – p.1413 – 1419.
33. Bellingham, R. K. A practical synthesis of a potent  $\delta$ -opioid antagonist: use of a



- modified knorr pyrrole synthesis / R. K. Bellingham, J.S. Carey, N. Hussain [et al.] // *Organic Process Research Development*, – 2004. 8(2), – p.279-282.
34. Bhandari, N., Gaonkar, S.L. A facile synthesis of N-substituted 2,5-dimethylpyrroles with saccharin as a green catalyst // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, – 2015. vol. 51, №4, – p.320-323.
35. Bhardwaj, V. Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal heteroaromatics / V. Bhardwaj, D. Gumber, V. Abbot [et al.] // *RSC Advances*, – 2015. vol. 5, iss. 20, – p.15233-15266.
36. Bhatia, A. In vitro evaluation of the  $\alpha$ -glucosidase inhibitory potential of methanolic extracts of traditionally used antidiabetic plants / A. Bhatia, B. Singh, R. Arora [et al.] // *BMC Complementary and Alternative Medicine*, – 2019. 19 (1), – p.1-9.
37. Bhosale, R.S. Ionic liquid promoted synthesis of  $\beta$ -enamino ketones at room temperature / R.S. Bhosale, P.A. Suryawanshi, A.I. Sachin [et al.] // *Synlett*, – 2006. 6(32), – p.933-935
38. Black, D. Product Class 13: 1H-Pyrroles // *Science of Synthesis*, – 2001. vol. 9, cat.2, – p.441-552.
39. Boddeti, G. Sdiwakar, B., Murthy, Y.L.N. A brief review on synthesis & application of  $\beta$ -enamino carbonyl compounds // *Organic Communications*, – 2012. 5 (3) – p.105-119.
40. Borah, B., Dwivedi, K.D., Chowhan, L.R. Recent approaches in the organocatalytic synthesis of pyrroles // *RSC Advances*, – 2021. vol. 11, iss. 22, – p.13585-13601
41. Breugst, M., Detmar, E., Von der Heiden, D. Origin of the catalytic effects of molecular iodine: A computational analysis // *ACS Catalysis*, – 2016, 6(5), – p. 3203-3212
42. Bulumulla C. Pyrrole-containing semiconducting materials: synthesis and applications in organic photovoltaics and organic field-effect transistors / C. Bulumulla, R. Gunawardhana, P.L. Gamage [et al.] // *ACS Applied Materials and Interfaces*, – 2020. 12(29), – p.32209-32232

43. Bunrit, A. A General route to  $\beta$ -Substituted pyrroles by transition-metal catalysis / A. Bunrit, S. Sawadjoon, S. Tšupova [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*, – 2016. 81(4), – p.1450-1460.
44. Burmaoğlu, S. Synthesis and biological evaluation of novel tris-chalcones as potent carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and  $\alpha$ -glycosidase inhibitors / S. Burmaoğlu, A.O. Yılmaz, M.F. Polat [et al.] // *Bioorganic Chemistry*, – 2019. 85, – p.191-197.
45. Burmaoğlu, S. Synthesis of novel organohalogen chalcone derivatives and screening of their molecular docking study and some enzymes inhibition effects / S. Burmaoğlu, A. Kazancioglu, E. Kaya [et al.] // *Journal Molecular of Structure*, – 2020. vol. 1208, p.127868-127878.
46. Caglayan, C. Purification and characterization of the carbonic anhydrase enzyme from horse mackerel (*Trachurus trachurus*) muscle and the impact of some metal ions and pesticides on enzyme activity / C. Caglayan, P. Taslimi, C. Türk [et al.] // *Comporative Biochemistry Physiology, part C*, – 2019. 226(6), – p.108605-108612.
47. Çağlayan, C. The effects of hesperidin on sodium arsenite-induced different organ toxicity in rats on metabolic enzymes as antidiabetic and anticholinergics potentials: A biochemical approach. / C. Çağlayan, Y. Demir, S. Küçükler [et al.] // *Journal of Food Biochemistry*, – 2019. vol. 43, iss. 2, p.12720.
48. Cai, Y. Microwave-promoted tin-free iminyl radical cyclization with tempo trapping: A practical synthesis of 2-acylpyrroles / Y. Cai, A. Jalan, A. R. Kubosumi [et al.] // *Organic Letters*, – 2015. 17(3), – p.488-491.
49. Camurlu, P. Polypyrrole derivatives for electrochromic application / *RSC Advances*, – 2014. vol. 4, iss. 99, – p.55832-55845.
50. Cetinkaya, Y. Synthesis and carbonic anhydrase isoenzymes inhibitory effects of brominated diphenylmethanone and its derivatives / Y. Cetinkaya, H. Göçer, I. Gulcin, [et al.] // *Archiv der Pharmazie*, – 2014. vol. 347, iss. 5, – p.354-359.
51. Chachignon, H. Synthesis of 1,2,3-substituted pyrroles from propargylamines via a one-pot tandem enyne cross metathesis-cyclization reaction / H. Chachignon,

- N. Scalacci, E. Petricci [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*, – 2015. 80 (10), – p.5287-5295.
52. Chen, F. 2,4- vs 3,4-Disubstituted pyrrole synthesis switched by copper and nickel catalysts / F. Chen, T. Shen, Y. Cui [et al.] // *Organic Letters*, – 2012. 14 (18), – p.4926-4929
53. Chen, J. An approach to the Paal – Knorr pyrroles synthesis catalyzed by Sc(OTf)<sub>3</sub> under solvent-free conditions / J. Chen, H. Wu, Z. Zheng [et al.] // *Tetrahedron Letters*, – 2006. vol. 47, iss. 30, – p.5383-5387.
54. Clagg, K. Synthesis of indole-2-carboxylate derivatives via palladium catalyzed aerobic amination of aryl C – H bonds / K. Clagg, H. Hou, A.B. Weinstein, [et al.] // *Organic Letters*, – 2016. 18(15), – p.3586-3589
55. Danks, T.N. Microwave assisted synthesis of pyrroles // *Tetrahedron letters*, – 1999. vol. 40, iss. 20 – p.3957-3960
56. Davidson, D. An extension of Knorr's pyrrole synthesis // *Journal of Organic Chemistry*, – 1938. 03(4), – p.361-364.
57. Deep, A. Imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridine scaffold as prospective therapeutic agents / A. Deep, R.K. Bhatia, R. Kaur, [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry*, – 2017. 17(2), – p.238-250.
58. Demir, S., Aybey, A.A. Kayalar M. TFA catalyzed sequential amination / annulations / aromatization reaction of 2-propynyl-1,3-dicarbonyl compounds with amines: a new one-pot approach to functionalized pyrroles // *Arkivoc*, – 2005. 2005(15), – p.105-116.
59. Demir, S.A. Akhmedov, İ.M., Sesenoglu, Ö. Synthesis of 1,2,3,4-tetrasubstituted pyrrole derivatives from 2-(2-bromoallyl)-1,3-dicarbonyl compounds // *Tetrahedron*, – 2002. vol. 58, iss. 49, – p.9793-9799.
60. Demir, Y. The influence of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs on metabolic enzymes of aldose reductase, sorbitol dehydrogenase, and  $\alpha$ -glycosidase: A perspective for metabolic disorders / Y. Demir, H.E. Duran, L. Durmaz [et al.] // *Applied Biochemistry and Biotechnology* – 2020. 190(2), – p.437- 447

61. Eberlin, L., Carboni, B., Whiting, A. Regioisomeric and substituent effects upon the outcome of the reaction of 1-borodienes with nitrosoarene compounds // *Journal of Organic Chemistry*, – 2015. 80(13), – p.6574-6578.
62. Fan, H. Lamellarins and related pyrrole-derived alkaloids from marine organisms / H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann [et al.] // *Chemical Reviews*, – 2008. 108(1), – p.264-287.
63. Fowles, J., Bates, M., Noiton D. The chemical constituents in cigarettes and cigarette smoke: priorities for harm reduction // *A Report to the New Zealand Ministry of Health*, – 2000. 20, – p.49-65.
64. Gao, L. Efficient synthesis of N-substituted pyrroles catalyzed by a novel organiceinorganic hybrid solid acid catalyst / L. Gao, L. Bing, Z. Zhang, [et al.] // *Journal of Organometallic Chemistry*, – 2013. 735(41), – p.26-31.
65. Gao, Y. Metal-free cascade reactions of aldehydes and primary amines for the synthesis of 1,3,4-trisubstituted pyrroles / Y. Gao, C. Hu, J. P.Wan [et al.] // *Tetrahedron Letters*, – 2016. vol. 57, iss. 43, – p.4854-4857.
66. Genc Bilgicli, H. Novel propanolamine derivatives attached to 2-metoxifenol moiety: Synthesis, characterization, biological properties, and molecular docking studies / H. Genc Bilgicli, D. Ergon, P. Taslimi [et al.] // *Bioorganic Chemistry*, – 2020. 101, – p.103969.
67. Ghose, A.K., Vellarkad, N.V., Wendoloski, J.J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases // *Journal of Combinatorial Chemistry*, – 1999. 1(1), – p.55-68.
68. Godoi, B., Schumacher, R.F., Zeni, G. Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatom // *Chemical Reviews*, – 2011. 111(4), – p.2937-2980.
69. Gorin, D.J., Davis, N.R., Toste, F.D. Gold (I)-catalyzed intramolecular acetylenic Schmidt reaction // *Journal of American Chemical Society*, – 2005. 127 (32), – p.11260-11261.
70. Gulcin, I. Anticholinergic, antidiabetic and antioxidant activities of Cinnamon

- (Cinnamomum verum) bark extracts: Polyphenol contents analysis by LC-MS / MS / I. Gulcin, R. Kaya, A.C. Gören [et al.] // International Journal of Food Properties, – 2019. vol. 22, iss. 1, – p.1511-1526.
71. Gulcin, I. The effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) metabolic enzymes including acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, glutathione S-transferase, lactoperoxidase and carbonic anhydrase isoenzymes I, II, IX and XII / I. Gulcin, A. Scozzafava, C.T. Supuran [et al.] // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, – 2016. vol. 31, iss. 6, – p.1095-1101.
72. Handy, S., Lavender, K. Organic synthesis in deep eutectic solvents: Paal-Knorr reactions // Tetrahedron Letters, – 2013. vol. 54, iss. 33, – p.4377-4379.
73. Harreus, A. L. Pyrrole // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, – 2012. 30, – p.615-618.
74. Heravi, M.M. Synthesis of indole derivatives as prevalent moieties present in selected alkaloids / M.M. Heravi, Z. Amiri, K. Kafshdarzadeh, [et al.] // RSC Advances – 2021. vol. 11, iss. 53, – p.33540-33612
75. Hombrecher, H.K., Horter, G. Synthesis of pyrroles via ethyl N-(3-oxo-1-alkenyl)glycinates // Synthesis, – 1990. 1990(5), – p.389-391
76. Huffman J.W. 1-Alkyl-2-aryl-4-(1-naphthoyl) pyrroles: New high affinity ligands for the cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors / J.W. Huffman, L.W. Padgett, M.L. Isherwood [et al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, – 2006. 16(20), – p.5432-5435.
77. Huisgen, R., Laschutka, E. Eine neue Synthese von Derivaten des Pyrrols [A new synthesis of derivatives of pyrrole] // Chemische Berichte, – 1960. 93(1), – p.65-81.
78. Islam, M.S., Catalytic asymmetric synthesis of indole derivatives as novel  $\alpha$ -glucosidase inhibitors in vitro / M.S. Islam, A. Barakat, A.M. Al-Majid, [et al.] // Biorganic Chemistry, – 2018. vol. 79, – p.350-354.
79. Jang, C. Identification of novel acetylcholinesterase inhibitors designed by pharmacophore-based virtual screening, molecular docking and bioassay / C. Jang, D.K. Yadav, L. Subedi [et al.] // Scientific Reports, – 2018. 8(1), – p.1 – 21

80. Jiang, B., Zhang, F., Xiong, W., Stereoselective synthesis of (Z)-trifluoromethyl enamines and their Lewis acid-mediated conversion into (E)-isomers // *Tetrahedron*, – 2002. vol. 58, iss. 2, – p.265-270.
81. Jiao, L., Bach, T. Regioselective direct C-H alkylation of NH indoles and pyrroles by a palladium / norbornene-cocatalyzed process // *Synthesis*, – 2014. 46 (01), – p.35-41
82. Jusélius, J., Sundholm D. The aromatic pathways of porphins, chlorins and bacteriochlorins // *Physical Chemistry Chemical Physics*, – 2000. 2(10), – p.2145-2151.
83. Just, P., Chane-Ching, K. Lacaze, P. / Synthesis of 2,5-di(2-thienyl)-1H-pyrrole N-linked with conjugated bridges // *Tetrahedron*, – 2002. vol. 58, iss. 18, – p. 3467-3472
84. Karimov, A. Novel functionally substituted esters based on sodium diethyl-dithiocarbamate derivatives: synthesis, characterization, biological activity and molecular docking studies / A. Karimov, A. Orujova, P. Taslimi // *Bioorganic Chemistry*, – 2020. 99(82), – pp.103762-103771.
85. Katritzky, A. R. Introduction: Heterocycles // *American Chemical Society, Chemical Reviews*, – 2004. 104 (5), – p.2125-2126.
86. Keshwal, B.S. Rajguru, D., Acharya A.D. DBU as a novel and highly efficient catalyst for the synthesis of 3,5-disubstituted-2,6-dicyanoanilines under conventional and microwave conditions // *The Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, – 2016. vol. 35, iss. 1, №77, – p.37-42
87. Khodaei, M.M., Khosropour, A.R., Kookhazadeh, M. Enamination of  $\beta$ -dicarbonyl compounds catalyzed by  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  at ambient conditions: ionic liquid and solvent-free media // *Synlett*, – 2004. 11(11), – p.1980-1984.
88. Khosropour, A.R., Khodaei, M.M., Kookhazadeh, M. A mild, efficient and environmentally friendly method for the regio- and chemoselective synthesis of enaminones using  $\text{Bi}(\text{TFA})_3$  as a reusable catalyst in aqueous media // *Tetrahedron Letters*, – 2004. vol. 45, iss. 8, – p.1725-1728.
89. Kim, C.E. Synthesis of pyrroles from terminal alkynes, N-sulfonyl azides and

- alkenyl alkyl ethers through 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles / C.E. Kim, S. Park, D. Eom, [et al.] // *Organic Letters*, – 2014. 16(7), – p.1900-1903.
90. Knorr, L. Synthese von Pyrrol derivaten // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, – 1884. 17, – p.1635-1642.
91. Knorr, L. Synthesis of furan derivatives from the [diethyl] ester of 2,3-diacetylsuccinic acid // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, – 1884. 17(2), – p.2863-2870.
92. Kobayashi, Sh.U., Manabe K., Green Lewis acid catalysis in organic synthesis // *Pure and Applied Chemistry*, – 2000. vol. 72, iss. 7, – p.1373 – 1380.
93. 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
94. Lei, X. Rhodium (II)-catalyzed formal [3 + 2] cycloaddition of n-sulfonyl-1,2, 3-triazoles with isoxazoles: entry to polysubstituted 3-aminopyrroles / X. Lei, L. Li, Y.P.He [et al.] // *Organic Letters*, – 2015. 17(21), – p.5224-5227.
95. Li, B. One-pot four-component synthesis of highly substituted pyrroles in gluconic acid aqueous solution / B. Li, P.Li, X. Fang [et al.] // *Tetrahedron*, – 2013. vol. 69, iss. 34, – p.7011-7018.
96. Li, J. Study on pyrrole chalcone derivatives used for blue LED free radical photopolymerization: Controllable initiating activity achieved through photoisomerization property / J. Li, H. Zheng, H. Lu, [et al.] // *European Polymer Journal*, – 2022. vol. 176, iss. 7, – p.111393
97. Li, X. Synthesis of multiple-substituted pyrroles via gold(i)-catalyzed hydroamination / cyclization cascade / X. Li, M. Chen, X. Xie [et al.] // *Organic Letters*, – 2015. 17(12), – p.2984-2987.
98. Liu, C. Synthesis of furans and pyrroles from 2-alkoxy-2,3-dihydrofurans through a nucleophilic substitution-triggered heteroaromatization / C. Liu, L. Zhou, W. Huang [et al.] // *Advanced Synthesis Catalysis*, – 2016. vol. 358, iss. 6, – p. 900-

918.

99. Lolak, N. Synthesis, characterization, inhibition effects, and molecular docking studies as acetylcholinesterase,  $\alpha$ -glycosidase, and carbonic anhydrase inhibitors of novel benzenesulfonamides incorporating 1,3,5-triazine structural motifs / N. Lolak, S. Akocak, C. Turkes [et al.] // *Bioorganic Chemistry*, – 2020. 100, – p.103897-103908.
100. Loudon, M.G. Chemistry of naphthalene and the aromatic heterocycles organic chemistry / M.G. Loudon, – 4<sup>th</sup> ed. – New York: Oxford University Press, – 2002. – 1421 p.
101. Lubell, W. 1H-Pyrroles / W. Lubell, D. Saint-Cyr, J. Dufour-Gallant [et al.] // *Science of Synthesis*, – 2013. 1, – p.157-388.
102. Maehara, T. Total synthesis of the terpenoid buddledone A:11-membered ring-closing metathesis / T. Maehara, R. Kanno, S. Yokoshima [et al.] // *Organic Letters*, – 2012. 14(7), – p.1946-1948.
103. Maharramov A. Synthesis, characterization, crystal structure and bioactivities of novel enamine and pyrrole derivatives endowed with acetylcholinesterase,  $\alpha$ -glycosidase and human carbonic anhydrase inhibition effects / A. Maharramov, M. Kurbanova, P. Taslimi, [et al.] // *Organic Communications*, – 2021, 14(2), – p.144-156.
104. Maharramov A.M. Synthesis of 2,3-dithiophenyl derivatives of pyrrol on the basis of 2,2'-thionine / A.M. Maharramov, I.M. Akhmedov, A.S. Safarova [et al.] // *Chemical Problems*, – 2019. №1(17), – p.100-104
105. Maharramov, A.M. The investigation of conversion of benzylidenemalononitriles with acetoacetanilide / A.M. Maharramov, F.N. Naghiyev, A.R. Asgerova [et al.] // *Azərbaycan Kimya Jurnalı* – 2018. № 4, – p.33
106. Maharramov, A.M. The synthesis of new 3,5-dialkyl (phenyl) derivatives of pyrrole-2-carboxylates / A.M. Maharramov, M.M. Kurbanova, A.S. Safarova [et al.] // *Theoretical Applied Science*, – 2020. 87(07), – p.172-175
107. Masoudi, M., Anary-Abbasinejad, M. Three-component heterocyclization reaction leading to polyfunctionalized pyrrole derivatives // 3<sup>rd</sup> International



Conference on Biological, Chemical Environmental Sciences, – Kuala Lumpur, – 21-22 september, – 2015, – p.125-136.

108. Mataka, S. Preparation of ethyl 3,5-disubstituted pyrrole-2-carboxylates from 1,3-diketones and ethyl glycinate hydrochloride / S. Mataka, K. Takahashi, Y. Tsuda, [et al.] // *Synthesis*, – 1982. 1982(02), – p.157-159.
109. McKinnon, J.J., Jayatilaka, D., Spackman, M.A. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces // *Chemical Communication*, – 2007. iss. 37, – p.3814-3816
110. Merz, A., Meyer, T. A short and efficient synthesis of 3,4-dialkoxypyrroles // *Synthesis*, – 1999. 1999(1), – p.94-99.
111. Michlik, S., Kempe R. A sustainable catalytic pyrrole synthesis // *Nature Chemistry*, – 2013. 5(2), – p.140-144
112. Mikhaleva, A.I. An efficient route to 1-vinylpyrrole-2-carbaldehydes, / A.I. Mikhaleva, A.V.Ivanoc, E.V. Skitaltseva [et al.] // *Synthesis*, – 2009. 2009(04), – p. 587-590.
113. Mishra, R. Multicomponent reactions of arylglyoxal, 4-hydroxycoumarin, and cyclic 1,3-C,N-binucleophiles: binucleophile-directed synthesis of fused five- and six-membered N-heterocycles / R. Mishra, A. K. Panday, L.H. Choudhury [et al.] // *European Journal of Organic Chemistry*, – 2017. vol. 2017, iss. 19, – p. 2789-2800.
114. Miura, T. Regiocontrolled synthesis of polysubstituted pyrroles starting from terminal alkynes, sulfonyl azides, and allenes / T. Miura, K. Hiraga, T. Biyajima [et al.] // *Organic Letters*, – 2013. 15(13), – p.3298-3301.
115. Miyaura, N., Yanagi, T., Suzuki, A. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases // *Synthetic Communications*, – 1981. vol. 11, iss. 7, – p.513-519.
116. Modugu, N.R., Pittala P.K. Ionic liquid mediated and promoted one-pot green synthesis of new isoxazolyl dihydro-1H-indol-4(5H)-one derivatives at ambient temperature // *Cogent Chemistry*, – 2017. vol. 3, iss. 1, – p.1-9.
117. Morris, G.M. Auto Dock 4 and Auto Dock Tools 4: Automated docking with

- selective receptor flexibility // G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom [et al.] // *Journal of Computational Chemistry*, – 2009. 30(16), – p.2785-2791.
118. Mukhopadhyay, C., Datta, A. A simple, efficient and green procedure for the Knoevenagel condensation of aldehydes with N-methylpiperazine at room temperature under solvent-free conditions // *Synthetic Communications*, – 2008. vol. 38, iss. 13, – p.2103-2112.
119. 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.
120. Naghiyev, F.N. Research into one-step three component reaction of some ylidenecyanoacetamides (or ylidenemalononitriles), malononitrile and 1,3-diaminopropane // *Chemical problems*, – 2019. №2(17), – p.275-281.
121. Oldfield, E. Targeting isoprenoid biosynthesis for drug discovery: bench to bedside // *Accounts of Chemical Research*, – 2010. 43(9), – p.1216-1226.
122. Ono, N., A new synthesis of pyrroles and porphyrines fused with aromatic rings / N. Ono, H., Hironaga, K., Ono, [et al.] // *Journal Chemical Social Perkin Transactions*, – 1995. vol. 5, iss. 1, – p.417-426.
123. Paal, C. Über die Derivate des Acetophenon Acetessig Esters und des Acetonyl Acetessig Esters // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, – 1884. 17(2), – p.2756-2767.
124. Packman, M.A., McKinnon, J.J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals // *Crystal Engineering Communication*, – 2002. vol. 4, iss. 66, – p.378-392.
125. Paredes, E. Reactivity of 1-nitronaphthalene and 1,3-dinitronaphthalene with conjugated dienes. An easy access to N-naphthylpyrroles / E. Paredes, M. Kneeteman, M. Gonzalez-Sierrab [et al.] // *Tetrahedron Letters*, – 2003. vol. 44, iss. 14, – p.2943-2945.
126. Parvatkar, P.T. Parameswaran, P.S., Tilve, S.G. Recent developments in the synthesis of five- and six-membered heterocycles using molecular iodine // *Chemical Communications*, – 2007. vol. 2007, iss. 1, – p.115-116.

- mistry A European Journal, – 2012. vol. 18, iss. 18, – p.5460-5489.
127. Pawar, O.B. Thiamine hydrochloride: an efficient catalyst for one-pot synthesis of quinoxaline derivatives at ambient temperature / O.B. Pawar, F.R. Chavan, V.S. Suryawanshi [et al.] // Journal of Chemical Sciences, – 2013. vol. 125, №1, – p.159-163.
128. Pettersen, E.F. UCSF Chimeraa – visualization system for exploratory research and analysis / E.F. Pettersen, T.D. Goddard, C.C. Huang [et al.] // Journal of Computational Chemistry, – 2004. 25(13), – p.1605-1612.
129. Pozharskii, A.F. Benzo[g]indoles / A.F. Pozharskii, S.G. Kachalkina, A.V. Gulevskaya // Russian Chemical Reviews, – 2017. 86(7), – p.589-624.
130. Rahmatpour, A. Polystyrene-supported GaCl<sub>3</sub> as a highly efficient and recyclable heterogeneous Lewis acid catalyst for one-pot synthesis of N-substituted pyrroles // Journal of Organometallic Chemistry, – 2012. vol. 712, – p.15-19.
131. Rajasekar, S., Anbarasan P. Rhodium-catalyzed transannulation of 1,2,3-triazoles to polysubstituted pyrroles // Journal of Organic Chemistry, – 2014. 79(17), – p.8428-8434.
132. Rajeshkumar, V., Neelamegam, C., Anandan S. An expedient, direct, three-component approach for the synthesis of 4-thioarylpyrroles // Synthesis, – 2019, 51(21), – p.4023-4033.
133. Ramana, D.V. Hydrophobically directed, catalyst-free, multi-component synthesis of functionalized 3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-ones / D.V. Ramana, B. Vinayak, V. Dileepkumar [et al.] // RSC Advances, – 2016. 6, iss. 26, – p.21789-21794.
134. Rechsteiner, B., Texier-Boullet, F., Hamelin, J. Synthesis in dry media coupled with microwave irradiation: application to the preparation of enamino ketones // Tetrahedron Letters, – 1993. vol. 34, iss. 32, – p.5071-5074.
135. Reddy, L.M. Synthesis of polysubstituted pyrroles in aqueous medium directly from nitro compounds / L.M. Reddy, P. Chandrashekar, A.R. Reddy [et al.] // Russian Journal of General Chemistry, – 2015. 85(1), – p.155-161.
136. Runge, F.F. On some products of coal distillation // Annalen der Physik und

- Chemie, – 1834. 107(5), – p.65-78.
137. Samuel, G., Ryde, U. The MM / PBSA and MM / GBSA methods to estimate ligand-binding affinities // *Expert Opinion Drug Discovery*, – 2015. 10(5), – p. 449-461.
  138. Safarova, A.S. Synthesis of new derivatives of 4,5-dihydro-1H-benzo[g]indol // *Chemical Problems*, – 2019. №3(17), – p.413-416
  139. 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.
  140. 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.
  141. 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.
  142. 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.
  143. Safarova, A.S. Crystal structure of ethyl (Z)-(4-oxo-4-phenylbut-2-en-2-yl)glycinate, C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> / A.S. Safarova, I. Brito, J. Cisterna [et al.] // *Zeitschrift Fur Kristallographie-New Crystal Structures*, – 2019. vol. 234, iss. 6, – p.1183-1185
  144. 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.
  145. 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.60.

146. 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.
147. Saini, M. A review: biological significances of heterocyclic compounds / M. Saini, S. Kumar, A. Dwivedi [et al.] // Science and Research, – 2013. 4 (3), – p. 66-70.
148. Shchegolkov, A.V. A brief overview of electrochromic materials and related devices: A nanostructured materials perspective / A.V. Shchegolkov, J. Sung-Hwan, Y.V. Rodionov [et al.] // Nanomaterials, – 2021. vol. 11, iss. 9, – p.2376-2407.
149. Sheikholeslami-Farahani, F. Multicomponent reactions of diethyl oxalate: synthesis of pyrrole derivatives in water // Bulgarian Chemical Communications, – 2015. 47(2), – p.664-666.
150. Shi, L., Wang B. Tandem Rh (III)-catalyzed C–H amination / annulation reactions: synthesis of indoloquinoline derivatives in water // Organic Letters, – 2016. 18(12), – p.2820-2823.
151. Smet, M., Corens, D., Dehaen W., Synthesis of novel dendritic molecules based on pyrroloanthracene units // Arkivoc, – 2003. 4, – p.51-67.
152. Spackman, P.R. CrystalExplorer: A program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals / P.R. Spackman, M.J. Turner, J.J. McKinnon [et al.] // Journal of Applied Crystallography, – 2021. 54, – p.1006-1011.
153. Subbarao, K.P.V. An efficient synthesis of 3-substituted isoquinoline and pyridine derivatives by gold catalyzed intramolecular cyclization from o-alkynyloximes / K.P.V.Subbarao, G.R.Raveendra, A.Muralikrishna [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry, – 2014. vol. 51, iss. 4, – p.1045-1050.
154. Sudomova, M.A Multi-biochemical and in silico study on anti-enzymatic actions of pyroglutamic acid against pde-5, ace, and urease using various analytical techniques: Unexplored pharmacological properties and cytotoxicity evaluation.

- M. Sudomová, S.T.S. Hassan, H. Khan, [et al.], *Biomolecules*, – 2019. 9 (9), – p.392.
155. Sujayev, A. Synthesis, Characterization and biological evaluation of N-substituted triazinane-2-thiones and theoretical-experimental mechanism of condensation reaction / A. Sujayev, P. Taslimi, R. Kaya [et al.] // *Applied Organometallic Chemistry*, – 2020. 34(2), – p.e5329.
156. Suzuki, M., Miyoshi, M., Matsumoto, K. Synthesis of amino acids and related compounds. Convenient synthesis of 3-substituted pyrrole-2,4-dicarboxylic acid esters // *Journal of Organic Chemistry*, – 1974. 39(13), – p.1980.
157. Tan, X.M. La(OTf)<sub>3</sub> catalyzed synthesis of  $\alpha$ -aryl tetrasubstituted pyrroles through [4+1] annulation under microwave irradiation / X.M. Tan, Q.M. Lai, Z.W. Yang [et al.] // *Tetrahedron Letters*, – 2017. vol. 58, iss. 2, – p.163-167.
158. Tarkuc, S. Electrochromic properties of a soluble conducting polymer of 1-benzyl-2,5-di(thiophene-2-yl)-1H-pyrrole / S. Tarkuc, L. Toppare, I. Akhmedov [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical* – 2007. vol. 121, iss. 2, – p.622-628.
159. Tarkuc, S. Electrochromic properties of poly(1-(phenyl)-2,5-di(2-thienyl)-1H-pyrrole-co-3,4-ethylenedioxy thiophene) and its application in electrochromic devices / S. Tarkuc, E. Sahmetlioglu, C. Tanyeli [et al.] // *Optical Materials*, – 2008. vol. 30, iss. 10, – p.1489-1494.
160. Taskaya, S., Menges, N., Balci M. Gold-catalyzed formation of pyrrolo- and indolo-oxazin-1-one derivatives: The key structure of some marine natural products // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, – 2015. 11(64), – p.897-905.
161. Tekale, S.U. Molecular iodine: An efficient and versatile reagent for organic synthesis / S.U. Tekale, S.S. Kauthale, S.A. Dake [et al.] // *Current Organic Chemistry*, – 2012. 16(12), – p.1485-1501.
162. Tzankova, D. Synthesis of pyrrole and substituted pyrroles / D. Tzankova, S. Vladimirova, L. Peikova [et al.] // *Journal of Chemical Technology and Metallurgy*, – 2018. 53(3), – p.451-464.
163. Wada M. Synthesis and optical properties of a new class of pyrromethene – BF<sub>2</sub> complexes fused with rigid bicyclo rings and benzo derivatives / M. Wada, S. Ita,

- T. Murashima [et al.] // *Tetrahedron Letters*, – 2001. vol. 42, iss. 38, – p.6711-6713.
164. Wakeham, R.J. Iodide as an activating agent for acid chlorides in acylation reactions / R.J. Wakeham, J.E. Taylor, S.D. Bull [et al.] // *Organic Letters* – 2013. 15(3), – p.702-705.
165. Wang, H. GAP chemistry for pyrrolyl coumarin derivatives: a highly efficient one-pot synthesis under catalyst-free conditions / H. Wang, X. Liu, X. Feng [et al.] // *Green Chemistry*, – 2013. 15(12), – p.3307-3311.
166. Wang, R.F. A bioactive alkaloid from flowers of *Trollius Chinensis* / R.F. Wang, X.W. Yang, C.M. Ma [et al.] // *Heterocycles*, – 2004. 63(6) – p.1443-1448.
167. Wang, Z. *Comprehensive organic name reactions and reagents [in 4 vol.]* / Z. Wang-John Wiley Sons, – vol. 2. – 2010. – 3631p.
168. Wani, R. R., Chaudhari, H. K., Takale, B.S. Solvent free synthesis of n-substituted pyrroles catalyzed by calcium nitrate // *Journal of Heterocyclic Chemistry*, – 2019. vol. 56, iss. 4, – p.1337-1340.
169. Wollrab, A. *Organische Chemie* / A. Wollrab – Springer-Verlag, – 1999. – 850 p.
170. Worlikar, S.A. Synthesis of 3,4-disubstituted 2H-benzopyrans through C-C bond formation via electrophilic cyclization / S.A. Worlikar, T. Kesharwani, T. Yao [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*, – 2007. 72(4), – p.1347-1353.
171. Wu, Y. Polysubstituted 2-aminopyrrole synthesis via gold-catalyzed intermolecular nitrene transfer from vinyl azide to ynamide: reaction scope and mechanistic insights / Y. Wu, L. Zhu, Y. Yu, [et al.] // *Journal of Organic Chemistry*, – 2015. 80(22), p.11407-11416.
172. Xiaodong, H. Application progress of polyaniline, polypyrrole and polythiophene in lithium-sulfur batteries / H.Xiaodong, L. Yue, L. Yang [et al.] // *Polymers*, – 2020. 12(2), – p.331-357.
173. Xu, J., Green, A.P., Turner N.J. Chemo-enzymatic synthesis of pyrazines and pyrroles // *Angewandte Chemie International Edition*, – 2018. vol. 130 iss. 51, – p. 16760-16763.
174. Xu, Z., Lu, X. Phosphine-catalyzed [3+2] cycloaddition reactions of substituted

- 2-alkynoates or 2, 3-allenoates with electron-deficient olefins and imines // *Tetrahedron Letters*, – 1997. vol. 38, iss. 3, – p.3461-3464.
175. Yamali, C., Synthesis, structure elucidation, and in vitro pharmacological evaluation of novel polyfluoro substituted pyrazoline type sulfonamides as multi-target agents for inhibition of acetylcholinesterase and carbonic anhydrase I and II enzymes / C. Yamali, H.I. Gul, C. Kazaz [et al.] // *Bioorganic Chemistry*, – 2020. vol. 96, – p.103627-103635.
176. Yang, Z. Phenolic alkaloids as a new class of antioxidants in *Portulaca oleracea* / Z. Yang, C. Liu, L. Xiang [et al.] // *Phytotherapy Research*, – 2009. 23(7), – p.1032-1035.
177. Yao, T., Larock, R.C. Synthesis of isocoumarins and  $\alpha$ -pyrones via iodocyclization // *Tetrahedron Letters*, – 2002. vol. 43, iss. 41, – p.7401-7404.
178. Yigit, M. Novel amine-functionalized benzimidazolium salts: Synthesis, characterization, bioactivity, and molecular docking studies / M. Yigit, B. Yigit, P. Taslimi [et al.] // *Journal of Molecular Structure*, – 2020. vol. 1207, – p.127802-127810.
179. Yue, D., Yao, T. Larock, R.C. Synthesis of 3-iodoindoles by the Pd / Cu-catalyzed coupling of N,N-dialkyl-2-iodoanilines and terminal acetylenes, followed by electrophilic cyclization // *Journal of Organic Chemistry*, – 2006. 71(1), – p. 62-69.
180. Zhang, X. Larock R.C., Synthesis of spiro[4.5]trienones by intramolecular ipso-halocyclization of 4-(p-Methoxyaryl)-1-alkynes // *Journal of American Chemical Society*, – 2005. 127(35), – p.12230-12231.
181. Zhang, Y. An efficient synthesis of N-substituted pyrroles catalyzed by MgI<sub>2</sub> etherate / Y. Zhang, G. Weng, J. Chen [et al.] // *Main Group Metal Chemistry*, – 2014. vol. 37, iss. 5-6, – p.131-135.
182. Zheng, J. Huang, L. Copper-catalyzed synthesis of substituted quinolines via C-N coupling / condensation from ortho-acylanilines and alkenyl iodides // *Journal of Organic Chemistry*, – 2015. 80(2), – p.1235-1242.
183. Zhu, L. Gold-catalyzed intermolecular nitrene transfer from 2H-azirines to



ynamides: A Direct Approach to Polysubstituted Pyrroles / L. Zhu, Y. Yu, Z. Mao [et al.] // *Organic Letters*, – 2015. 17(1), – p.30-33.

184. Zvarych, V.I. Synthesis of (1H-pyrrol-1-yl)anthracene-9,10-diones / V.I. Zvarych, M.V. Stasevych, V.V. Lunin // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, – 2016. 52(6), – p.421-423.